

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ЯРОЩУК ОЛЕНА БОРИСІВНА

УДК 618.39-06:616-008.6-008.87-053.136]-037-07-094

ДИСЕРТАЦІЯ
ПРОГНОЗУВАННЯ УСПІШНОСТІ ВЕДЕННЯ ВАГІТНИХ З
КЛІНІЧНИМИ ОЗНАКАМИ ЕКСТРЕМАЛЬНО РАНИХ ПЕРЕДЧАСНИХ
ПОЛОГІВ НА ТЛІ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО ІНФІКУВАННЯ

Галузь знань: 22 «Охорона здоров'я»

Спеціальність: 222 «Медицина»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилення на відповідне джерело

_____ Ярощук О.Б.

Науковий керівник: Говсєєв Дмитро Олександрович, доктор медичних наук,
професор

Київ 2025

АНОТАЦІЯ

Ярошук О.Б. Прогнозування успішності ведення вагітних з клінічними ознаками екстремально ранніх передчасних пологів на тлі внутрішньоутробного інфікування. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я » за спеціальністю 222 «Медицина». – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, Київ, 2026.

Дисертаційна робота присвячена удосконаленню алгоритму ведення вагітності у жінок із клінічними ознаками екстремально ранніх передчасних пологів на тлі внутрішньоутробного інфікування шляхом підвищення точності прогнозування ризику та оптимізації клінічної тактики.

Внутрішньоутробне інфікування відіграє ключову роль у патогенезі передчасних пологів. Доведено, що саме інфекційно-запальний процес є причиною 40–75 % екстремально ранніх передчасних пологів, що підкреслює його провідне значення у запуску біохімічних і імунних реакцій, які призводять до передчасного розриву плодових оболонок, цервікальної недостатності та активації пологової діяльності [2, 4, 9, 32,86, 105].

Гістологічно підтверджений хоріоамніоніт виявляють у 25–75 % випадків передчасних пологів, причому його частота зростає зі зменшенням терміну вагітності [9, 17, 18, 86, 131]. Особливу небезпеку становлять субклінічні форми внутрішньоутробного запалення, які тривалий час протікають без симптомів і не діагностуються стандартними методами. Дослідження Romero, Chaemsaitong та ін. показали, що до 60 % випадків внутрішньоамніотичної інфекції перебігають без вираженої клінічної симптоматики . Окрім того при проведенні класичних мікробіологічних посівів ідентифікація патогенного агенту утруднена в зв'язку з низьким навантаженням мікроорганізмів та їх нерівномірним розподілом, що обмежує чутливість навіть сучасних культуральних методів (Lockwoodetal., 2021; Carteretal., 2023). Крім того, значна частка випадків внутрішньоутробного запалення пов'язана з активацією імунної відповіді без наявності збудника, що підтверджено морфологічними та молекулярними дослідженнями (Ahmedetal.,

2023; Carter et al., 2023). Сучасні настанови підкреслюють необхідність раннього виявлення внутрішньоутробної інфекції, оцінки довжини шийки матки, застосування оцінки рівнів біомаркерів для прогнозування та комплексного ведення вагітних із ризиком екстремально ранніх передчасних пологів [26, 82–84, 95, 96, 117, 118].

Біомаркери запалення, такі як інтерлейкін-6, прокальцитонін, С-реактивний білок, HSP60 і GroEL розглядаються як найбільш інформативні показники внутрішньоутробного запалення, здатні прогнозувати ризик екстремально ранніх передчасних пологів задовго до розвитку клінічних симптомів [108, 110, 137, 138]. Інтеграції клінічних, лабораторних, ультразвукових та морфологічних маркерів є перспективною в розробленні прогностичних моделей.

Метою роботи було удосконалити алгоритм ведення вагітних із клінічними ознаками екстремально ранніх передчасних пологів шляхом розроблення та валідації моделі прогнозування розвитку внутрішньоутробного інфікування, заснованої на інтеграції клінічних, лабораторних, ультразвукових та морфологічних показників.

Завдання дослідження

1. Визначити частоту, структуру, клінічні прояви випадків передчасних пологів із виокремленням підгрупи пацієнток, у яких хоріоамніоніт був підтверджений морфологічним дослідженням плаценти та плодових оболонок. За наявності оцінити рівні рутинних прозапальних маркерів, а саме рівні лейкоцитів та с-реактивного білка в плазмі крові.

2. Визначити рівні біомаркерів (інтерлейкіну-6, С-реактивного білка, прокальцитоніну, лейкоцитів), рівні внутрішньоклітинних стресових білків (HSP60, GroEL) та кортизолу, оцінити психоемоційний стан, провести трансвагінальну цервікометрію у вагітних із ризиком реалізації екстремально ранніх передчасних пологів без клінічних ознак хоріоамніоніту.

3. Оцінити прогностичну цінність клініко-лабораторних показників, а саме системних запальних маркерів (інтерлейкіну-6, С-реактивного білка,

прокальцитоніну, лейкоцитозу), HSP60, GroEL та кортизолу для виявлення субклінічного хоріоамніоніту.

4. Розробити та валідувати багатофакторну прогностичну модель ризику розвитку хоріоамніоніту та реалізації екстремально ранніх передчасних пологів на основі інтеграції клінічних, лабораторних, морфологічних показників.

Для реалізації мети та розв'язання поставлених завдань дослідження проведено у чотири послідовні етапи і отримані наступні результати

У проведеному дослідженні було комплексно проаналізовано клінічні, лабораторні, інструментальні, морфологічні та психоемоційні параметри 3544 вагітних, що дозволило встановити частоту передчасних пологів, оцінити роль внутрішньоутробного запалення та визначити предиктори екстремально ранніх передчасних пологів. У ретроспективній когорті частота передчасних пологів становила 5,6% (n=198), із яких 7,6% (n=15) припали на екстремально ранні терміни 22–28 тижнів, що узгоджується з епідеміологічними міжнародними даними. Згідно морфологічного дослідження плаценти й плодових оболонок, у 33% (66 із 198 досліджених випадків) було підтверджено гістологічний хоріоамніоніт, що додатково вказує на високу частку субклінічних форм внутрішньоамніотичного запалення в структурі передчасних пологів.

При аналізі рутинних лабораторних показників було встановлено, що рівень лейкоцитів та С-реактивного білка мають статистично значущу асоціацію з морфологічно підтвердженим хоріоамніонітом. Лейкоцитоз ($>11 \times 10^9/\text{л}$) асоціювався з підвищеним ризиком (OR=1,14; $p<0,001$), а концентрація С-реактивного білка мала OR=1,04 на кожне збільшення на 1 мг/л ($p=0,009$). Попри це, модель із двох маркерів мала AUC 0,747 (95% ДІ 0,677–0,817), що підтверджує обмежену здатність рутинних показників до раннього розпізнавання внутрішньоутробного запалення і стала підставою для розширення панелі предикторів на проспективному етапі.

Проспективна частина дослідження включала 223 вагітних у терміні 22–28 тижнів: 130 у групі ризику (з клінічними ознаками загрози передчасних пологів) та 93 у контрольній групі. Клініко-демографічні характеристики груп були

загалом співставні, однак виявлено важливі нюанси: медіана віку жінок становила 29 років у групі ризику і 28 у контролі; надлишкова маса тіла та ожиріння частіше зустрічалися в основній групі (24% і 19% відповідно проти 33% та 5% у контролі); майже 40% вагітних групи ризику мали повторні пологи, у той час як у контролі лише 28%. Соціальні фактори також мали значення: лише 45% жінок групи ризику були працевлаштовані, тоді як у контрольній групі — 65%, що потенційно відображає вищий рівень психоемоційного навантаження в першій групі.

Ультразвукове дослідження продемонструвало ключову роль короткої шийки матки: довжина ≤ 25 мм реєструвалася у 95,4% вагітних основної групи та не зустрічалася у контрольній. Медіана довжини шийки становила 22 мм проти 38 мм, що підтверджує надзвичайно високу чутливість цього параметра до прогнозування передчасних пологів.

Розширена панель лабораторних маркерів виявилася значно інформативнішою. Підвищений рівень С-реактивного білка (>10 мг/л) зареєстровано у 35% вагітних із групи ризику, у контрольній групі таких випадків не було. Інтерлейкін-6 перевищував 2 пг/мл у 21,5% жінок групи ризику, що майже вдвічі частіше порівняно з контролем (10,8%). Прокальцитонін $\geq 0,046$ нг/мл реєструвався у 62% вагітних основної групи проти 29% у контрольній, що підтверджує субклінічний характер запалення. Особливу увагу привернув білок GroEL, рівень якого у групі ризику був значно вищим ($254,99 \pm 106,78$ нг/мл проти $190,76 \pm 97,24$ нг/мл; $p < 0,001$), що свідчить про мікроб-асоційовану активацію імунної відповіді. Кортизол у вагітних із ризиком екстремально ранніх передчасних пологів був суттєво вищим ($6,17 \pm 3,64$ проти $3,40 \pm 1,17$ мкг/дл; $p < 0,001$), що відображає активацію нейроендокринного механізму на тлі запалення та стресу.

Психоемоційний стан відігравав не менш значущу роль: у 72% жінок із загрозою передчасних пологів були виявлені клінічно значущі прояви тривоги або депресії за Единбурзькою шкалою (≥ 13 балів), що більш ніж утричі перевищувало показник контрольної групи (24,7%). Встановлена кореляція між рівнем

інтерлейкіну-6 та результатами психоемоційного скринінгу ($p=0,41$; $p<0,001$) демонструє взаємопов'язану участь цитокинових та стресових механізмів у запуску передчасної пологової діяльності.

На підставі отриманих даних було створено дев'ятифакторну прогностичну модель ризику екстремально ранніх передчасних пологів, що включала: довжину шийки матки, рівні С-реактивного білка, інтерлейкіну-6, прокальцитоніну, GroEL, HSP60, лейкоцитів, кортизолу та бали психоемоційної шкали. Модель виявилася статистично значущою ($\chi^2=62,4$; $p<0,001$) та продемонструвала високу прогностичну здатність (AUC=0,80; чутливість 78,9%; специфічність 76,3%). Подальша валідація згідно з морфологічними критеріями продемонструвала навіть вищий показник AUC=0,83 (95% ДІ 0,78–0,88), що підтверджує патогенетичну відповідність моделі та її здатність розпізнавати вагітних із субклінічним внутрішньоамніотичним запаленням.

Створений індекс ризику Y дозволив провести стратифікацію вагітних і сформувати клінічний алгоритм ведення. Впровадження цього алгоритму у практику Перинатального центру м. Києва дало чіткий позитивний ефект. Частка ранньо ідентифікованих вагітних із високим ризиком зросла з 34% до 51% (відносний приріст 50%). Частота екстремально ранніх передчасних пологів зменшилася на 28%, з 7,6% до 5,5. Успішність ведення вагітності, визначена як пролонгація ≥ 7 днів без ознак інфекції.

Таким чином, проведене дослідження продемонструвало, що поєднання системних, гормональних, стрес-асоційованих та морфологічних маркерів зі структурними та психоемоційними показниками створює нові можливості для раннього виявлення субклінічних форм внутрішньоутробного запалення. Розроблена дев'ятифакторна модель та інтегрований клінічний алгоритм довели свою ефективність у прогнозуванні ризику екстремально ранніх передчасних пологів, оптимізували тактику ведення пацієнток та дали змогу суттєво зменшити частоту несприятливих акушерських і неонатальних наслідків.

Наукова новизна

У дисертаційній роботі вперше проведено комплексне поєднання клінічних, лабораторних, інструментальних, морфологічних і психоемоційних показників для оцінки ризику субклінічного хоріоамніоніту та екстремально ранніх передчасних пологів, доведено прогностичну значущість комбінованого аналізу прозапальних маркерів разом зі стрес-асоційованими білками (HSP60, GroEL). Вперше створено та валідовано дев'ятифакторну модель прогнозування, що має високу дискримінаційну здатність ($AUC=0,80$) і суттєво перевищує діагностичну ефективність окремих маркерів і стандартних клінічних критеріїв. Також науково обґрунтовано індивідуальний підхід до ведення вагітних із ризиком передчасних пологів, який базується на ранньому виявленні субклінічного внутрішньоутробного запалення та стратифікації ризику. Сформовано новий алгоритм клінічної тактики, що включає раціоналізацію госпіталізації, антенатальної профілактики та вибору стратегії пологів.

Отримані результати поглибили розуміння патогенезу субклінічного хоріоамніоніту та екстремально ранніх передчасних пологів і сформували доказове підґрунтя для розвитку персоналізованої перинатальної медицини.

Практичне значення

Практичне значення отриманих результатів полягає у впровадженні інтегрованого підходу до ведення вагітних із загрозою екстремально ранніх передчасних пологів, який дозволяє своєчасно виявляти субклінічні форми внутрішньоутробного запалення та персоналізувати тактику допомоги.

Розроблений клінічний маршрут включає цервікометрію, визначення в плазмі крові системних і гормональних маркерів запалення (лейкоцитоз, С-реактивний білок, інтерлейкін-6, прокальцитонін, кортизол), оцінку білків клітинного стресу (HSP60, GroEL) та психоемоційний скринінг. Поєднання цих показників забезпечує більш раннє та точне виявлення вагітних із високою ймовірністю субклінічного хоріоамніоніту.

Створена дев'ятифакторна модель прогнозування дозволила інтегрувати ключові лабораторні, ультразвукові та психоемоційні параметри в єдиний індекс

ризик Y , що використовується для стратифікації пацієток і формування персоналізованої клінічної тактики. Модель продемонструвала високу прогностичну точність та клінічну доцільність у ранньому виявленні ризику екстремально ранніх передчасних пологів.

Впровадження обов'язкового патогістологічного дослідження плаценти дало можливість здійснити морфологічну валідацію клінічного маршруту та використовувати ці дані для його подальшого вдосконалення. На цій основі була сформована концепція електронного калькулятора Predict_ERPP, що забезпечує автоматичний розрахунок індексу ризику та може бути інтегрований у МІС і телемедицинські системи.

Розроблені організаційно-методичні рекомендації щодо впровадження маршрутів на рівні перинатальних центрів III рівня, включаючи навчання лікарів і використання морфологічних даних у клінічному аудиті, створюють підґрунтя для підвищення якості медичної допомоги, зменшення кількості невиправданих втручань та покращення акушерських і неонатальних результатів.

У сукупності результати дисертаційної роботи формують сучасну доказову платформу для персоналізованого ведення вагітних із ризиком екстремально ранніх передчасних пологів, забезпечують ранню діагностику субклінічних форм внутрішньоутробного запалення та оптимізують клінічні рішення в перинатальній практиці.

Висновки

1. Ретроспективний аналіз встановив частоту передчасних пологів 5,6% ($n=198$), з них екстремально ранніх - 7,57% ($n=15$). Серед випадків із доступним морфологічним дослідженням 33% ($n=74$) мали гістологічно підтверджений хоріоамніоніт. У групі передчасних пологів ізольовані системні маркери запалення (лейкоцити та С-реактивний білок), навіть у поєднанні в двофакторній моделі, продемонстрували обмежену інформативність ($AUC=0,747$; чутливість 87,6%; специфічність 51,7%).

2. Проспективне дослідження ($n=223$) довело, що комбіноване використання системних маркерів запалення (Інтерлейкін-6, С-реактивний білок,

прокальцитонін, лейкоцити), білків клітинного стресу (HSP60, GroEL), кортизолу та транс вагінальної цервікометрії достовірно відрізняє групи високого ризику ($p < 0,05$).

3. Підвищення рівнів в плазмі крові інтерлейкіну-6, С- реактивного білка, прокальцитоніну, лейкоцитів, а також включення кортизолу та білка GroEL суттєво покращують діагностичну точність панелі й збільшують AUC із 0,75 до 0,80.

4. Розроблено та валідовано дев'ятифакторну модель прогнозування ризику хоріоамніоніту та екстремально ранніх передчасних пологів (AUC=0,80; чутливість 78,9%; специфічність 76,3%), патогенетично підтверджену морфологічними критеріями.

5. Запроваджений алгоритм ведення підвищив частку ранньо ідентифікованих пацієнток із високим ризиком з 34% до 51% та зменшив частоту екстремально ранніх передчасних пологів з 7,6% до 5,5%.

6. Інтеграція багатомодальних показників забезпечує своєчасне виявлення пацієнток із високою ймовірністю внутрішньоутробного запалення, оптимізує госпіталізацію, антибактеріальну терапію, антенатальну профілактику та вибір тактики розродження.

7. Критерій «успішності ведення», а саме пролонгація вагітності ≥ 7 днів без ознак внутрішньоутробної інфекції суттєво покращується через раннє виявлення субклінічного запалення та персоніфікацію ведення.

Ключові слова: передчасні пологи; екстремально ранні передчасні пологи; внутрішньоутробне інфікування; хоріоамніоніт; інтерлейкін-6, С-реактивний білок; прокальцитонін; лейкоцитоз; кортизол; HSP60; GroEL; цервікометрія; морфологія плаценти; прогнозування; алгоритм ведення, Единбурзька шкала.

SUMMARY

Yaroshchuk O. B. Prediction of Successful Management of Pregnant Women with Clinical Signs of Extremely Preterm Birth on the Background of Intrauterine Infection. – Qualification research paper (manuscript).

This is the degree of Doctor of Philosophy (PhD) in the field of knowledge 22 “HealthCare”, specialty 222 “Medicine”. – Bogomolets National Medical University, Kyiv, 2025.

Abstract

The dissertation is devoted to improving the algorithm for managing pregnancy in women with clinical signs of extremely early preterm birth in the context of intrauterine infection by enhancing the accuracy of risk prediction and optimizing clinical decision-making.

Intrauterine infection plays a key role in the pathogenesis of preterm birth. It has been demonstrated that infection-inflammatory processes account for 40–75% of extremely early preterm births, underscoring their crucial role in triggering biochemical and immune reactions that lead to premature rupture of membranes, cervical insufficiency, and initiation of preterm labor [2, 4, 9, 32, 86, 105].

Histologically confirmed chorioamnionitis is detected in 25–75% of preterm births, with its frequency increasing as gestational age decreases [9, 17, 18, 86, 131]. Subclinical forms of intrauterine inflammation are particularly dangerous, as they may remain asymptomatic for prolonged periods and are not detected by standard diagnostic methods. Studies by Romero, Chaemsaihong et al. demonstrated that up to 60% of intra-amniotic infections occur without pronounced clinical symptoms. Moreover, classical microbiological cultures often fail to identify the pathogenic agent due to low microbial load and uneven distribution, which limits the sensitivity of even advanced culture-based techniques (Lockwood et al., 2021; Carter et al., 2023). A substantial proportion of intrauterine inflammatory cases are further associated with activation of the immune response in the absence of a detectable pathogen, which has been confirmed by morphological and molecular investigations (Ahmed et al., 2023; Carter et al., 2023).

Contemporary guidelines emphasize the need for early detection of intrauterine infection, assessment of cervical length, the use of inflammatory and hormonal biomarkers, and integrated management strategies for pregnant women at risk of extremely early preterm birth [26, 82–84, 95, 96, 117, 118].

Inflammatory biomarkers such as interleukin-6, procalcitonin, C-reactive protein, HSP60, and GroEL are considered among the most informative indicators of intrauterine inflammation and can predict the risk of extremely early preterm birth long before clinical symptoms appear [108, 110, 137, 138]. Integration of clinical, laboratory, ultrasound, and morphological markers is a promising direction for the development of predictive models.

The aim of the study was to improve the algorithm for managing pregnant women with clinical signs of extremely early preterm birth by developing and validating a predictive model for intrauterine infection based on the integration of clinical, laboratory, ultrasound, and morphological parameters.

Research Objectives

1. To determine the frequency, structure, and clinical characteristics of preterm birth, identifying the subgroup of patients with chorioamnionitis confirmed by morphological examination of the placenta and fetal membranes; and, where available, to assess levels of routine inflammatory markers—leukocytes and C-reactive protein—in maternal plasma.

2. To determine levels of biomarkers (interleukin-6, C-reactive protein, procalcitonin, leukocytes), intracellular stress proteins (HSP60, GroEL), and cortisol; to assess psychological status; and to perform transvaginal cervicometry in pregnant women at risk of extremely early preterm birth without clinical signs of chorioamnionitis.

3. To evaluate the predictive value of clinical and laboratory indicators—including systemic inflammatory markers (interleukin-6, C-reactive protein, procalcitonin, leukocytosis), HSP60, GroEL, and cortisol—for detecting subclinical chorioamnionitis.

4. To develop and validate a multifactorial model predicting the risk of chorioamnionitis and the occurrence of extremely early preterm birth through the integration of clinical, laboratory, and morphological parameters.

Results

The study analyzed clinical, laboratory, instrumental, morphological, and psychological parameters in 3544 pregnant women in order to determine the frequency of preterm birth, assess the contribution of intrauterine inflammation, and identify predictors of extremely early preterm birth. In the retrospective cohort, the frequency of preterm birth was 5.6% (n = 198), of which 7.6% (n = 15) occurred at 22–28 weeks, consistent with global epidemiological estimates.

Morphological examination of the placenta and membranes confirmed histological chorioamnionitis in 33% (66 of 198 evaluated cases), indicating a substantial proportion of subclinical intra-amniotic inflammation among preterm births.

Analysis of routine laboratory markers showed that both leukocyte count and C-reactive protein levels were significantly associated with histologically confirmed chorioamnionitis. Leukocytosis ($>11 \times 10^9/\text{L}$) increased risk (OR = 1.14; $p < 0.001$), and C-reactive protein demonstrated an OR = 1.04 for each 1 mg/L increase ($p = 0.009$). Nevertheless, the two-marker model achieved an AUC of only 0.747 (95% CI 0.677–0.817), confirming the limited ability of routine markers to detect early intrauterine inflammation and supporting the need for an expanded predictor panel in the prospective stage.

The prospective study included 223 pregnant women at 22–28 weeks: 130 in the risk group (clinical signs of threatened preterm labor) and 93 in the control group. Clinical and demographic profiles were largely comparable, though relevant differences emerged: median age was 29 vs. 28 years; overweight and obesity were more common in the risk group (24% and 19% vs. 33% and 5% in controls); and nearly 40% of the risk group were multiparous versus 28% in the control group. Employment status differed as well: only 45% of women in the risk group were employed compared with 65% in the control group, potentially reflecting higher psychosocial stress among those at risk.

Ultrasound assessment demonstrated a key role of short cervical length: a cervical length ≤ 25 mm was present in 95.4% of the risk group and absent in controls. The median cervical length was 22 mm versus 38 mm, confirming its exceptionally high sensitivity for predicting preterm birth.

The expanded biomarker panel proved significantly more informative. Elevated C-reactive protein (>10 mg/L) was found in 35% of the risk group, and in none of the controls. Interleukin-6 exceeded 2 pg/mL in 21.5% of the risk group—twice the rate in controls (10.8%). Procalcitonin ≥ 0.046 ng/mL was detected in 62% of the risk group and 29% of controls, supporting the presence of subclinical inflammation.

GroEL levels were substantially higher in the risk group (254.99 ± 106.78 ng/mL vs. 190.76 ± 97.24 ng/mL; $p < 0.001$), reflecting pathogen-associated immune activation. Cortisol levels were also markedly elevated (6.17 ± 3.64 vs. 3.40 ± 1.17 μ g/dL; $p < 0.001$), indicating neuroendocrine activation associated with inflammation and stress.

Psychological assessment demonstrated clinically significant anxiety or depression (Edinburgh score ≥ 13) in 72% of the risk group—more than triple the rate in controls (24.7%). A correlation was identified between interleukin-6 levels and psychological screening scores ($\rho = 0.41$; $p < 0.001$), reflecting the interconnected roles of cytokine and stress-response pathways in the initiation of preterm labor.

Based on these findings, a nine-factor predictive model for extremely early preterm birth was developed, incorporating cervical length, C-reactive protein, interleukin-6, procalcitonin, GroEL, HSP60, leukocytes, cortisol, and psychological-scale scores. The model was statistically significant ($\chi^2 = 62.4$; $p < 0.001$) and demonstrated strong predictive capacity (AUC = 0.80; sensitivity 78.9%; specificity 76.3%). Morphological validation yielded an even higher AUC = 0.83 (95% CI 0.78–0.88), confirming the model's pathophysiological relevance and its ability to detect subclinical intra-amniotic inflammation.

The resulting risk index **Y** facilitated patient stratification and guided the clinical management algorithm. Implementation of this algorithm at the Kyiv Perinatal Center produced measurable improvements: the proportion of high-risk pregnancies identified

early increased from 34% to 51% (a relative increase of 50%); the rate of extremely early preterm birth declined by 28% (from 7.6% to 5.5). Successful pregnancy management—defined as prolongation ≥ 7 days without signs of infection

Thus, the study demonstrated that combining systemic, hormonal, stress-associated, morphological, structural, and psychological indicators creates new opportunities for early identification of subclinical intrauterine inflammation. The nine-factor model and integrative clinical algorithm proved effective in predicting the risk of extremely early preterm birth, optimizing clinical management, and reducing adverse obstetric and neonatal outcomes.

Scientific Novelty

This dissertation is the first to integrate clinical, laboratory, instrumental, morphological, and psychological parameters for assessing the risk of subclinical chorioamnionitis and extremely early preterm birth. The prognostic value of combined inflammatory markers with stress-associated proteins (HSP60, GroEL) has been demonstrated. A nine-factor predictive model was developed and validated for the first time, showing high discriminative capacity (AUC = 0.80) and outperforming individual biomarkers and standard clinical criteria. An individualized management approach based on early detection of subclinical intrauterine inflammation and risk stratification was scientifically substantiated. A new clinical algorithm has been formulated, encompassing rationalized hospitalization, antenatal prophylaxis, and labor management strategies.

The findings deepen understanding of the pathogenesis of subclinical chorioamnionitis and extremely early preterm birth and establish an evidence-based foundation for the development of personalized perinatal medicine.

Practical Significance

The practical significance of the results lies in the implementation of an integrated approach for managing pregnancies at risk of extremely early preterm birth, enabling timely detection of subclinical intrauterine inflammation and personalization of clinical strategies.

The clinical pathway developed in the study includes cervicometry; measurement of systemic and hormonal inflammatory markers (leukocytosis, C-reactive protein, interleukin-6, procalcitonin, cortisol); assessment of cellular stress proteins (HSP60, GroEL); and psychological screening. Their combination enables earlier and more accurate detection of women with a high probability of subclinical chorioamnionitis.

The nine-factor predictive model integrates key laboratory, ultrasound, and psychological parameters into a single risk index Y, used for patient stratification and formation of personalized management strategies. The model demonstrated high predictive accuracy and clinical utility.

Implementation of mandatory placental histopathology enabled morphological validation of the clinical pathway and informed its further refinement. Based on this foundation, the concept of an electronic risk calculator, *Predict_ERPP*, was developed for automated calculation of the risk index and potential integration into medical information systems and telemedicine platforms.

The organizational and methodological recommendations developed for introducing the pathway at tertiary perinatal centers—including physician training and use of morphological data in clinical audit—provide a framework for improving quality of care, reducing unnecessary interventions, and enhancing obstetric and neonatal outcomes.

Together, the results establish a modern evidence base for personalized management of pregnancies at risk of extremely early preterm birth, ensuring early diagnosis of subclinical intrauterine inflammation and optimizing clinical decision-making in perinatal practice.

Conclusions

1. Retrospective analysis established a preterm birth rate of 5.6% (n = 198), including 7.57% (n = 15) extremely early births. Among cases with available morphological examination, 33% (n = 74) had histologically confirmed chorioamnionitis. In the preterm birth group, isolated systemic inflammatory markers (leukocytes and C-reactive protein), even when combined into a two-factor model,

demonstrated limited diagnostic performance (AUC = 0.747; sensitivity 87.6%; specificity 51.7%).

2. The prospective study (n = 223) demonstrated that combined assessment of systemic inflammatory markers (interleukin-6, C-reactive protein, procalcitonin, leukocytes), cellular stress proteins (HSP60, GroEL), cortisol, and transvaginal cervicometry reliably distinguishes high-risk groups ($p < 0.05$).

3. Elevated plasma levels of interleukin-6, C-reactive protein, procalcitonin, leukocytes, along with cortisol and GroEL, significantly improve diagnostic accuracy and increase AUC from 0.75 to 0.80.

4. A nine-factor predictive model for the risk of chorioamnionitis and extremely early preterm birth (AUC = 0.80; sensitivity 78.9%; specificity 76.3%) was developed and validated, with additional pathophysiological confirmation using morphological criteria.

5. Implementation of the management algorithm increased early identification of high-risk patients from 34% to 51%, decreased the rate of extremely early preterm birth from 7.6% to 5.5%.

6. Integration of multimodal indicators enables timely identification of women with a high likelihood of intrauterine inflammation, optimizes hospitalization, antimicrobial therapy, antenatal prophylaxis, and delivery planning.

7. The criterion of “successful management”—defined as pregnancy prolongation ≥ 7 days without signs of intrauterine infection—is substantially improved through early detection of subclinical inflammation and personalized care.

Keywords:

preterm birth; extremely early preterm birth; intrauterine infection; chorioamnionitis; interleukin-6; C-reactive protein; procalcitonin; leukocytosis; cortisol; HSP60; GroEL; cervicometry; placental morphology; prediction; management algorithm; Edinburgh Postnatal Depression Scale.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Ярощук О.Б., Говсєєв Д.О. Хоріоамніоніт і передчасні пологи: ретроспективне клініко-статистичне дослідження. *Ukrainian Journal «Health of Woman»* 2025; 1(176): 45-48 [https://doi.org/10.15574/HW.2025.1\(176\).4548](https://doi.org/10.15574/HW.2025.1(176).4548) (здобувачем виконано аналіз клінічних-анамнестичних, морфологічних даних та проаналізовано терміни та результати передчасних пологів, сформульовано висновки).

2. Ярощук О.Б., Говсєєв Д.О. Системні запальні маркери як ключові предиктори передчасних пологів і хоріоамніоніту: ретроспективний когортний аналіз. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*. 2025; 2(102):54-59. DOI: [https://doi.org/10.15574/PP.2025.2\(102\).5459](https://doi.org/10.15574/PP.2025.2(102).5459) (здобувачем виконано аналіз первинної документації, підбір пацієнток в групи, аналіз результатів та сформульовано висновки).

3. Ярощук О.Б., Говсєєв Д.О. Роль морфологічного аудиту плаценти в діагностиці субклінічного внутрішньоутробного запалення та прогнозуванні передчасних пологів. Власне дослідження. *Perinatology and reproductology: from research to practice*. 2025; 4(131):35-42 <https://doi.org/10.52705/2788-6190-2025-4-05> (здобувачем виконано підбір пацієнток в групи, аналіз результатів та сформульовано висновки).

4. Ярощук О.Б., Говсєєв Д.О. Хоріоамніоніт як ключова причина екстремально передчасних пологів (огляд світових даних). *Ukrainian Journal «Health of Woman»* 2024; 6(175):69-73.: [https://doi.org/10.15574/HW.2024.6\(175\).6973](https://doi.org/10.15574/HW.2024.6(175).6973) (здобувачем виконано аналіз літературних джерел, сформульовано висновки).

Апробація матеріалів дослідження

1. Ярощук О.Б., Говсєєв Д.О. Доповідь на тему «Субклінічний хоріоамніоніт. Алгоритм ведення вагітності» в рамках Всеукраїнської науково-практичної конференції «Здоров'я жінки. Сучасні перинатальні стратегії» 21-22 березня 2025 року, м.Чернівці, Буковинський державний медичний університет.

2. Ярощук О.Б., Говсєєв Д.О. Доповідь на тему «Кореляція субклінічного хоріоамніоніту з екстремально ранніми передчасними пологамі» в рамках науково-практичної конференції «Динамічна зміна поглядів на питання акушерства та гінекології» 20-21 травня 2025 року, НМУ імені О.О. Богомольця кафедра Акушерства та гінекології №1.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	21
ВСТУП	23
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	31
РОЗДІЛ 2. ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	57
2.1. Дизайн дослідження	57
2.2. Етапи дослідження	58
2.3. Методи дослідження	63
РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ТА СТАТИСТИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦІЄНТОК З ПЕРЕДЧАСНИМИ ПОЛОГАМИ	70
3.1. Визначення частоти і структури передчасних пологів	70
3.2. Клініко-статистична характеристика пацієнток з передчасними пологами в залежності від терміну гестації	70
3.3. Порівняння ключових показників ускладнень у гестаційних групах передчасних пологів	76
3.4. Оцінка прозапальних маркерів (лейкоцити, С-реактивний білок) у групах пацієнток з передчасними пологами	77
РОЗДІЛ 4. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА В ГРУПАХ ДОСЛІДЖЕННЯ І КОНТРОЛЮ	82
4.1. Клініко-анамнестична характеристика пацієнток	82
4.2. Інструментальні методи дослідження: Цервікометрія	86
4.3. Лабораторні показники	88
4.4. Оцінка психоемоційного стану	95
4.5. Статистичний аналіз	97
РОЗДІЛ 5. МОРФОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПЛАЦЕНТ	100
5.1. Клінічні категорії за наявністю або відсутністю гістологічного хоріоамніоніту	102
5.2. Результати клініко-лабораторних показників у жінок з хоріоамніонітом	105

5.3. Порівняльна характеристика клініко-лабораторних та морфофункціональних показників у жінок із хоріоамніонітом, залежно від терміну розродження	106
5.4. Акушерські ускладнення як фактори реалізації передчасних пологів	113
РОЗДІЛ 6. ПРОГНОСТИЧНА МОДЕЛЬ РИЗИКУ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ	117
6.1. Побудова та валідація багатофакторної логістичної моделі прогнозування ризику екстремально ранніх передчасних пологів	117
6.2. Побудова прогностичного калькулятора ризику екстремально передчасних пологів	122
6.3. Клінічний приклад використання моделі	126
6.4. Інтерфейс системи прогнозування	127
6.5. Післяпологовий аудит: зв'язок допологового ризику та гістологічного підтвердження хоріоамніоніту	128
РОЗДІЛ 7. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	131
ВИСНОВКИ	142
НАУКОВА НОВИЗНА	145
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	146
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	148
ДОДАТОК 1. Алгоритм ведення вагітних	161
ДОДАТОК 2. Список публікацій здобувача	162
ДОДАТОК 3. Акт впровадження	163

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ПП – передчасні пологи
 ЕРПП – екстремально ранні передчасні пологи
 ХА – хоріоамніоніт
 СХА – субклінічний хоріоамніоніт
 ВУІ - внутрішньоутробне інфікування
 ПРПО – передчасний розрив плодових оболонок
 ГГНС – гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова система
 СРБ – С-реактивний білок
 ПКТ – прокальцитонін
 Л – кількість лейкоцитів у периферичній крові
 ІЛ – інтерлейкін
 ІЛ-1 β – інтерлейкін-1-бета
 ІЛ-6 – інтерлейкін-6
 ІЛ-8 – інтерлейкін-8
 TNF- α – фактор некрозу пухлин альфа
 HSP – білки теплового шоку
 HSP60 – білок теплового шоку 60
 GroEL – бактеріальний гомолог HSP60
 ЕШПП – Единбурзька шкала післяпологової депресії
 16S рРНК – ген бактеріальної 16S рибосомної РНК
 ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція
 MIR – материнська запальна відповідь
 FIR – плодова запальна відповідь
 ROC – характеристична крива «чутливість–специфічність»
 AUC – площа під ROC-кривою
 DCA – аналіз кривої рішень
 HR – відносний ризик за моделлю Кокса
 OR – відношення шансів
 DI – довірчий інтервал

SD – стандартне відхилення

SE – стандартна похибка

ВООЗ (WHO) – Всесвітня організація охорони здоров'я

RCOG – Королівський коледж акушерів і гінекологів (Велика Британія)

ACOG – Американський коледж акушерів і гінекологів

FIGO – Міжнародна федерація гінекології та акушерства

NICE – Національний інститут охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги (Велика Британія)

WAPM – Всесвітня асоціація перинатальної медицини

ВСТУП

Актуальність теми

Передчасні пологи є основною причиною неонатальної смертності. 11% всіх пологів у світі є передчасними, а це 13 млн. дітей [43, 60], 35% з яких помирають через наслідки передчасного народження [41, 24]. Всесвітня організація охорони здоров'я заявила, що передчасні пологи є основною причиною ранньої інвалідизації дітей у країнах з високим рівнем доходів і відповідно 60% перинатальної смертності в країнах з низьким і середнім рівнем доходів [17, 70]. Екстремально ранні передчасні пологи (22-28 тижнів гестації), пов'язані з найвищою смертністю та захворюваністю новонароджених, і вимагають особливої уваги [4, 5]. Виживання таких дітей коливається від 10% до 40% залежно від рівня медичної допомоги, і понад 50% тих, хто виживає, мають тривалі проблеми, такі як респіраторні, неврологічні, тощо [6, 7]. Таким чином, лікування наслідків екстремально ранніх передчасних пологів є системною проблемою на всіх етапах медичної, соціальної та економічної складових. Внутрішньоутробне інфікування є важливою етіологічною причиною передчасних пологів [7, 14, 15]. Патоморфологічні дослідження показали, що ознаки хоріоамніоніту виявляються у 25-75% випадківу разі передчасних пологів [8, 20]. Крім того, його частота корелює зі зменшенням терміну гестації [9, 16]. Частота гістологічного хоріоамніоніту досягає 50-70% при екстремально ранніх передчасних пологах [10, 20], що спонукає шукати шляхи вирішення цієї проблеми.

Хоріоамніоніт є ключовим компонентом, який запускає ланцюг запальних реакцій, що включають активацію материнської імунної відповіді, секрецію прозапальних цитокінів і запальну відповідь плода [11, 19, 37]. Таким чином, передчасно активізується скорочувальна активність матки, відбувається розрив плодових оболонок і починається процес реалізації передчасних пологів [12, 15].

Субклінічний хоріоамніоніт, який не має явних клінічних симптомів, але часто є важливою причиною спонтанних екстремально ранніх передчасних пологів, є особливо небезпечним [13, 32, 23]. Дослідження останніх років

показують, що запобігання передчасним пологам є ефективнішим, ніж лікування наслідків для передчасного народжених, незважаючи на значні досягнення в неонатології [30, 53]. Сучасні наукові дослідження спрямовані на вивчення етіопатогенезу внутрішньоутробного інфікування та виявлення ефективних прогностичних біомаркерів передчасних пологів [14, 16, 27].

Дослідження ролі запальних медіаторів у виникненні передчасних пологів є перспективним напрямком. Доведено, що прозапальні цитокіни (інтерлейкін-1 β , інтерлейкін-6, фактор некрозу пухлини- α) стимулюють вироблення простагландинів, сприяють дозріванню шийки матки та підвищують скоротливу активність міометрія [7, 15, 73]. Крім того, інтерлейкін-6 є одним із найбільш чутливих маркерів внутрішньоутробного інфікування. Його підвищення у цервіковагінальних виділеннях та амніотичній рідині пов'язане з зростанням ризику передчасних пологів утриті [8, 16, 77].

Поряд із цитокінами велику увагу приділяють системним маркерам запалення. До них належать: лейкоцитоз та підвищення рівня С-реактивного білка в плазмі крові, неспецифічні, але прості і доступні методи скринінгу запалення [9, 35, 40]. Також підвищений рівень прокальцитоніну у багатьох дослідженнях був незалежним індикатором появи інфекційних ускладнень [20, 27, 66].

Білок теплового шоку (HSP60), його бактеріальний гомолог (GroEL) стали окремим предметом дослідження. Вони функціонують як сигнальні фактори активації імунної системи, сприяючи розвитку запалення. Антитіла до HSP-60 та GroEL, виявлені у плазмі крові вагітних, можуть також розглядатися як перспективні біомаркери ризику субклінічного хоріоамніоніту [23, 32, 38, 42].

Підвищення рівня кортизолу асоціюється з активацією стресових механізмів, які впливають на гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову систему плода, запускаючи початок пологової діяльності [30, 46].

Окрім системних змін показників крові, порушення мікробіому піхви достовірно є фактором ризику передчасних пологів [25, 33]. Велика кількість досліджень підтверджує наявність збільшення концентрації умовно патогенної флори, особливо анаеробів, таких як *Gardnerella* та *Mobiluncus curtisii/mulieris*, у

вагітних із передчасними пологами [33, 45]. Натомість перевага *Lactobacillus* у складі мікрофлори є фактором захисту [26, 45]. Метагеномні методи (16S рРНК-секвенування) виявили численні некультивовані бактерії, пов'язані з внутрішньоутробним інфікуванням, що значно розширює розуміння патогенезу хоріоамніоніту [27, 48, 49].

Сучасні дослідження спрямовані на розробку комплексних моделей прогнозування з урахуванням як клінічних, так і лабораторних даних. Деякі автори зазначають, що дизайн дослідження, популяція та критерії відбору пацієнток впливають на прогностичну цінність біомаркерів [28, 47, 53]. Це вказує на необхідність додаткових досліджень для валідації прогностичних моделей у вагітних із високим ризиком екстремально ранніх передчасних пологів.

Незважаючи на значну кількість досліджень, присвячених проблемі передчасних пологів, багато питань залишаються невирішеними.

По-перше, не існує єдиних критеріїв для ранньої діагностики субклінічного хоріоамніоніту. Визначено різні підходи до скринінгу: за клінічними ознаками та симптомами, за причинними факторами, за акушерським анамнезом і за основними біомаркерами [15, 24, 31, 55].

По-друге, прогностичні можливості окремих біомаркерів залишаються обмеженими. Різні неінвазивні методи діагностики, включаючи морфологічне підтвердження, показали добрі результати, але лише в поєднанні з клінічними й лабораторними показниками [29, 33, 54].

По-третє, стандартизовані прогностичні моделі, придатні для рутинної акушерської практики, ще не впроваджені через високу вартість комплексного підходу [31, 40].

По-четверте, роль нових предикторів- антитіл до HSP-60 і GroEL, динаміки рівня кортизолу та інших стресових маркерів - залишається недостатньо дослідженою [32, 38, 42, 46, 63, 67].

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана на кафедрі Акушерства, гінекології та неонатології інституту післядипломної освіти Національного медичного

університету (ІПО НМУ) імені О.О. Богомольця в межах теми «Актуальні питання гомеостазу, репродуктивного потенціалу, взаємозв'язку репродуктивного та соматичного здоров'я жінки, удосконалення методів прогнозування, діагностики та профілактики акушерських ускладнень та гінекологічних захворювань, вивчення впливу здоров'я матері на плід та новонародженого» (держномер №0122U001307)

Гіпотеза: Комбінована оцінка системних запальних маркерів (лейкоцитоз, С-реактивний білок, інтерлейкін-6, прокальцитонін), біомаркерів клітинного стресу (HSP60, GroEL), рівня кортизолу, ультразвукових параметрів (довжина шийки матки), оцінки психоемоційного стану за Единбурзькою шкалою та морфологічного дослідження плаценти дозволить з високою точністю прогнозувати наявність/реалізацію внутрішньоутробного запалення.

Мета роботи: удосконалити алгоритм ведення вагітних із клінічними ознаками екстремально ранніх передчасних пологів шляхом розроблення та валідації моделі прогнозування розвитку внутрішньоутробного інфікування, заснованої на інтеграції клінічних, лабораторних, ультразвукових та морфологічних показників.

Об'єкт дослідження: перебіг вагітності у жінок із клінічними ознаками екстремально ранніх передчасних пологів

Предмет дослідження: клінічний перебіг вагітності, лабораторні (лейкоцитоз, С-реактивний білок, інтерлейкін-6, прокальцитонін), імунологічні (біомаркери клітинного стресу- HSP60\GroEL), гормональні показники (кортизол), оцінка психоемоційного статусу, ультразвукових параметрів (довжина шийки матки) та морфологічні особливості плаценти.

Методи дослідження: клінічні (опитування, аналіз скарг, збір анамнезу, визначення антропометричних показників), лабораторні (загальноклінічні, імунологічні, гормональні), інструментальні (транс вагінальна цервікометрія), морфологічні, статистичні.

Завдання дослідження

1. На основі ретроспективного аналізу визначити частоту та структуру випадків передчасних пологів із виокремленням підгрупи пацієнток, у яких хоріоамніоніт був підтверджений морфологічним дослідженням плаценти та плодових оболонок. Також оцінити рівні рутинних біомаркерів запалення, а саме кількості лейкоцитів та С-реактивного білка в плазмі крові

2. У проспективній частині дослідження визначити рівні прозапальних маркерів плазми крові (інтерлейкіну-6, С-реактивного білка, прокальцитоніну, лейкоцитів), морфологічні зміни плаценти, рівні внутрішньоклітинних стресових білків (HSP60, GroEL), кортизолу та результатів опитування за Единбурзькою шкалою у вагітних із ризиком реалізації екстремально ранніх передчасних пологів без клінічного хоріоамніоніту.

3. Оцінити прогностичну цінність системних запальних маркерів (Інтерлейкіну-6, С-реактивного білка, прокальцитоніну, лейкоцитозу), HSP60, GroEL та кортизолу для виявлення субклінічного хоріоамніоніту.

4. Розробити та валідувати багатофакторну прогностичну модель ризику розвитку хоріоамніоніту та реалізації екстремально ранніх передчасних пологів на основі інтеграції клінічних, лабораторних, інструментальних та морфологічних показників.

Наукова новизна

У дисертаційній роботі проведено комплексний аналіз системних запальних маркерів (інтерлейкін-6, С-реактивний білок, прокальцитонін, лейкоцитоз) у поєднанні зі специфічними білками клітинного та бактеріального стресу (HSP60, GroEL) у вагітних з ризиком реалізації екстремально ранніх передчасних пологів, встановлено патогенетичний зв'язок між активацією системної запальної відповіді та морфологічними ознаками субклінічного хоріоамніоніту, що дозволило інтегрувати лабораторні, інструментальні та гістологічні показники в єдину етіологічно обґрунтовану прогностичну модель. Вперше розроблено модель прогнозування ризику розвитку субклінічного хоріоамніоніту у вагітних з клінічними ознаками екстремально ранніх передчасних пологів. Науково обґрунтовано новий персоналізований підхід до ведення вагітних із загрозою

екстремально ранніх передчасних пологів, який базується на ранньому виявленні субклінічного внутрішньоутробного запалення, стратифікації ризику на підставі моделі прогнозування та оптимізації алгоритмів госпіталізації, антенатальної профілактики й тактики розродження.

Практичне значення отриманих результатів

Практична цінність роботи полягає у створенні сучасного клінічного підходу до ведення вагітних із загрозою екстремально ранніх передчасних пологів. Запропоновано оновлений маршрут, що поєднує проведення цервікометрії, визначення ключових системних та стрес-асоційованих біомаркерів, а також оцінка психоемоційного стану, що дає змогу своєчасно виявляти субклінічне внутрішньоутробне запалення. На основі інтеграції отриманих даних розроблено прогностичну модель та індекс ризику, які забезпечують індивідуальне планування тактики ведення. Впровадження обов'язкової морфологічної оцінки плаценти дозволяє проводити післяпологовий аудит та коригувати клінічні рішення. Запропонована концепція електронного калькулятора Predict_ERPP відкриває можливості для автоматизації оцінки ризику та інтеграції в медичні інформаційні системи й телемедичні сервіси. Отримані результати можуть бути використані для вдосконалення організації перинатальної допомоги, навчання лікарів та посилення доказової складової клінічних маршрутів у закладах III рівня.

Етичні аспекти

Протокол дослідження було розглянуто та схвалено Комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця (протокол №161 від 17 жовтня 2022 року та протокол №200 від 24 листопада 2025 року).

Дослідження проводилося відповідно до положень Гельсінської декларації (2013 рік), чинних біоетичних норм та стандартів клінічної практики, з дотриманням принципів добровільності, конфіденційності та мінімізації ризику для учасниць.

Особистий вклад дисертанта

Здобувачка самостійно визначила тему та мету дослідження, створила завдання, розробила протокол дослідження та дизайн роботи. Підбір і обстеження пацієнтів відповідно до критеріїв включення та виключення, а також збір клінічного матеріалу, лабораторних, інструментальних і морфологічних даних були виконані авторкою.

Здобувачка особисто, за допомогою комп'ютерних програм, провела статистичний аналіз результатів, створила математичні моделі прогнозування та зробила їх інтерпретацію. У дисертації всі розділи, зокрема висновки та практичні рекомендації, написані авторкою самостійно.

Матеріали роботи викладені в наукових працях, опублікованих як самостійно, так і у співавторстві. У роботах, виконаних у співавторстві, внесок здобувача був значним.

Результати дослідження можуть бути використані для розробки клінічних протоколів і практики в пологових відділеннях і перинатальних центрах.

Науково-практична новизна роботи підтверджена актами впровадження.

Апробація результатів дослідження

Основні положення та результати роботи були представлені та обговорювалися на засіданнях кафедр акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця з 2023 по 2025 роки.

Крім того, було проведено ряд науково-практичних конференцій, в тому числі з міжнародною участю, а саме:

1. Ярощук О.Б., Говсєєв Д.О. Доповідь на тему «Субклінічний хоріоамніоніт. Алгоритм ведення вагітності» в рамках Всеукраїнської науково-практичної конференції «Здоров'я жінки. Сучасні перинатальні стратегії» 21-22 березня 2025 року, м.Чернівці, Буковинський державний медичний університет.

2. Ярощук О.Б., Говсєєв Д.О. Доповідь на тему «Кореляція субклінічного хоріоамніоніту з екстремально ранніми передчасними пологамі» в рамках науково-практичної конференції «Динамічна зміна поглядів на питання

акушерства та гінекології» 20-21 травня 2025 року, НМУ імені О.О. Богомольця кафедра Акушерства та гінекології №1.

Публікації

За матеріалами дисертації опубліковано 3 статті: одна стаття в рецензованому науковому журналі, що індексується в базі Scopus, дві статті у фахових виданнях України . За даними сучасних літературних джерел, що висвітлюють проблему передчасних пологів та роль внутрішньоутробного інфікування, підготовлена 1 наукова стаття. Також за цією тематикою підготовлено та представлено дві доповіді на наукових конференціях.

Обсяг і структура роботи

Дисертація викладена на 163 сторінках друкованого тексту (основний текст займає 147 сторінок, список використаних джерел розташований на 13 сторінках) та складається із вступу, огляду літератури, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, наукової новизни, практичних рекомендацій, списку використаних джерел і 3 додатків.

Наукова праця ілюстрована 31 таблицею та 24 рисунками. Бібліографічний показник включає 139 джерел, серед яких 18 кирилицею і 121 латиницею.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Екстремально ранні передчасні пологи є однією з найсерйозніших проблем сучасного акушерства, неонатології та громадського здоров'я в цілому [2,4,58, 92, 133, 135].

Значний прогрес та вдосконалення методів інтенсивної терапії новонароджених кардинально не вплинули на рівень виживання дітей, особливо народжених у терміні до 28 тижнів гестації; виживання залишається низьким, а частота тяжких неонатальних ускладнень – високою [53, 57, 67, 72, 92, 133, 136].

У структурі малюкової смертності пацієнти цієї групи займають перше місце [58,92]. Близько 90% серед новонароджених із тяжкими неонатальними станами (бронхолегеневою дисплазією, внутрішньошлуночковими крововиливами, перивентрикулярною лейкомаляцією, некротизуючим ентероколітом та сепсисом) - діти, народжені до 28 тижнів гестації [67, 72, 76, 92, 100, 133].

З іншого боку, переважна більшість дітей, які вижили, мають стійкі віддалені наслідки (фізичні, неврологічні, тощо), потребують повторних госпіталізацій, довготривалої реабілітації та катamnестичного спостереження, у тому числі спеціальної освіти та соціальної підтримки сімей [58, 92, 133, 136].

Очевидно, що раннє розпізнавання вагітних групи високого ризику й прогнозування успішності ведення таких випадків мають велике значення для системи охорони здоров'я [4, 11, 12, 24, 26, 52].

За глобальними даними, 10% немовлят народжуються передчасно. Цей показник залишається сталим, незважаючи на велику кількість досліджень у даній галузі. Економічно доцільним є збільшення витрат на профілактику передчасних пологів, ніж на лікування та виходжування немовлят [58, 70, 88,135]. У країнах з високим рівнем доходів рівень передчасних пологів становить приблизно 4,1-8,2% [70,88,92,133]. У Європі частота коливається в межах від 5,3% до 11,3% живонароджених, за даними мережі Euro-Peristat, в середньому близько 6,9%. За оцінками Європейської комісії, щороку в Європі народжується

приблизно 500 000 дітей раніше терміну, що підкреслює значний внесок передчасних пологів у структуру неонатальної захворюваності та смертності.

Станом на 2023 рік показник передчасних пологів у Сполучених Штатах становив 10,4% (370 000 немовлят) зі значними расовими та етнічними відмінностями; серед чорношкірих матерів він становив близько 14,7% [58, 70].

На тлі повномасштабної війни в Україні спостерігається зростання ускладнень вагітності та частоти передчасних пологів [4, 9, 10, 17, 123–125].

За даними UNFPA, у 2023 році в Україні зареєстровано понад 14 780 передчасних пологів; орієнтовна частка становила близько 8% по країні, з істотними регіональними відмінностями (наприклад, Херсонська область - 11,8%) [123, 124, 125]. У 2023 році в Україні, за даними Міністерства юстиції, народилося 187 387 дітей, а в I півріччі 2024 року – 87 655, що відображає триваючий демографічний спад і зростання навантаження на перинатальну допомогу [123, 124, 125]. Утім, адміністративні показники за 2023-2024 роки можуть не охоплювати тимчасово окуповані території та регіони активних бойових дій, що потенційно призводить до заниження фактичних масштабів як народжуваності, так і передчасних пологів [123].

Отже, передчасними вважають пологи, що відбулися до 37 тижнів вагітності [2, 11, 12, 83, 133, 135]. Міжнародна класифікація розрізняє екстремально ранні (<28 тижнів), дуже ранні (28-31 тиждень+6 днів), ранні (32-33 тижні+6 днів) та пізні (34-36 тижнів+6 днів) передчасні пологи [70, 88, 133, 135]. Причому, достовірним у діагностиці терміну вагітності є дані ультразвукового дослідження в I триместрі та підтвердження меж життєздатності (22-24 тижні, залежно від національних нормативів) мають ключове значення для коректного ведення таких випадків [53, 57, 82, 134].

За етіологією передчасні пологи поділяють на ятрогенні (ініційовані медичним персоналом у зв'язку ускладненнями з боку матері або плоду, такі як важкі гіпертензивні розлади, кровотечі, передлежання чи передчасне відшарування плаценти, екстрагенітальна патологія у стадії декомпенсації,

затримку росту плода, антенатальну загибель тощо) та спонтанні пологи [26, 52, 70, 88].

За даними ВООЗ, більшість передчасних пологів мають спонтанний характер, і у структурі дуже ранніх та екстремально ранніх гестацій їхня частка становить приблизно 40–70 % залежно від країни та етіологічних чинників [133, 135, 136]. Ці результати узгоджуються з сучасними імунологічними й патофізіологічними моделями спонтанних передчасних пологів [52, 98, 130].

Патогенетичні механізми передчасних пологів мають поліетіологічний характер і формуються внаслідок складної взаємодії системних та локальних механізмів. Ключову роль відіграють порушення регуляції імунної та ендокринної систем, дискоординація ремоделювання позаклітинного матриксу, а також прогресуюче зниження бар'єрних властивостей плодових оболонок, що зрештою сприяє передчасній активації пологової діяльності [5, 20, 52, 56, 89, 91, 98, 130].

Відповідно до концепції, запропонованої N. Gomez-Lopez та співавт. (2022), визначальним механізмом розвитку передчасних пологів розглядається внутрішньоутробне запалення, яке може мати як екзогенну інфекційну природу, так і ендогенне асептичне, імунологічно опосередковане походження [52]. Центральним елементом цього процесу є активація вроджених імунних шляхів, що запускають запальний каскад, тому ці механізми характерні як для фізіологічних термінових пологів, так і для реалізації передчасних пологів [52, 91, 93, 99, 130]. Як наголошують Romero та співавт. (2024), незалежно від етіологічного чинника - екзогенного чи ендогенного, клінічні прояви є ідентичними, а саме посилення скоротливої активності міометрію, ремоделювання та дозрівання шийки матки, а також порушення цілісності плодових оболонок із їх передчасним розривом [102, 104].

Асептичне запалення виникає без мікробної інвазії й пов'язане з вивільненням ендогенних молекул, що мають клітинне походження, в результаті травми, ішемії або інших процесів руйнування тканин за відсутності інфекційного фактору (DAMP-молекул), що зумовлюють підвищення рівня цитокінів і хемокінів [52, 91, 93, 99, 130]. Ключову роль серед DAMP-молекул відіграють

білки теплового шоку (HSP60), які, потрапляючи у позаклітинний простір, виконують функцію алармінів - ендогенних індукторів запалення [52, 91, 93, 99, 130].

Але, в більшості випадків, внутрішньоутробне запалення виникає внаслідок інфекційного агента. Мікроорганізми, що колонізують піхву за певних умов долають природні бар'єри шийки матки, проникають у децидуальну тканину й плодові оболонки, активуючи клітини вродженого імунітету та синтез медіаторів запальної відповіді [5, 9, 16, 48, 52, 101, 106, 126, 139]. Основними збудниками залишаються *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli* та *Candida spp* [32, 48, 52, 80, 101, 104, 106, 126, 131].

В підтриманні імунного гомеостазу статевих шляхів та формуванні місцевої резистентності відіграє вирішальну роль вагінальна мікробіота [5, 9, 16, 33, 48, 52, 104, 106, 126]. Wangetal. (2024) у проспективному когортному дослідженні продемонстрували суттєві відмінності у складі мікробіоти між жінками, які перенесли передчасні пологи, та контрольною групою (зокрема: зменшення *Lactobacillus crispatus* і збільшення *Gardnerella vaginalis*), що свідчить про дисбіотичний тип, асоційований із підвищеним ризиком передчасних пологів [132].

Крім бактеріальної флори, важливу роль відіграють вірусні та субклінічні інфекції, які передаються статевим шляхом. Daskalakiset al. (2023) встановили, що навіть низькі титри *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis* та *Ureaplasma urealyticum* стимулюють продукцію простагландинів у плодових оболонках, що в свою чергу запускає пологову діяльність [43].

Внутрішньоутробне запалення, яке уражає амніон, хоріон, децидуальну оболонку та плаценту, у клінічній та морфологічній практиці проявляється у вигляді хоріоамніоніту - стану, що розглядається як ключовий патогенетичний механізм спонтанних передчасних пологів, особливо в ранні терміни гестації [5, 9, 16, 17, 18, 32, 41, 42, 52, 86, 131]. Запальний процес у порожнині амніону нерідко перебігає субклінічно: клінічні ознаки можуть бути відсутні або мінімально

виражені, тоді як на гістологічному рівні вже формуються виражені деструктивні зміни плодових оболонок і плаценти [32, 47, 59, 86, 102, 105, 110, 112, 122].

Клінічний хоріоамніоніт характеризується типовим симптомокомплексом, що включає підвищення температури тіла матері понад 38°C, тахікардію у вагітної (понад 100 уд./хв), тахікардію плода (понад 160 уд./хв), болючість матки при пальпації, неприємний запах або зміну кольору навколоплідних вод, а також лейкоцитоз у периферичній крові [32, 41, 42, 59, 119]. Сукупність цих ознак відображає системну та локальну імунну активацію у відповідь на інфекційно-запальний процес, що створює передумови для передчасної активації пологової діяльності. Водночас жоден із перелічених клінічних симптомів не є патогномонічним для хоріоамніоніту, а їхні чутливість і специфічність залишаються недостатніми, що значно ускладнює ранню діагностику цього стану. Клінічна форма хоріоамніоніту нерідко асоціюється з передчасним розривом плодових оболонок та ініціацією пологової діяльності [32, 41, 42, 47, 59, 110, 119]. Традиційно класична клінічна картина визначається наявністю трьох і більше характерних ознак. Однак навіть за умови наявності цих симптомів, мікробіологічне підтвердження внутрішньоутробної інфекції отримують лише 50% випадків, що свідчить про високу поширеність асептичного (стерильного) запалення та підкреслює складність диференціації між інфекційними та неінфекційними механізмами розвитку запального процесу [32, 41, 42, 47, 59, 86, 110, 120, 122, 138].

Отже, у значної частини жінок запалення перебігає безсимптомно, і його можна підтвердити лише ретроспективно, після гістологічного дослідження, яке характеризується інфільтрацією нейтрофілами амніона, хоріона або хоріонічної пластинки плаценти, судин пуповини [32, 72, 86, 94, 110, 112, 122, 137, 138, 139].

Частота субклінічного хоріоамніоніту при спонтанних передчасних пологах досягає 70%, причому найвищі показники спостерігають у терміні менше 28 тижнів [41, 42, 52, 72, 86, 94, 122, 137–139].

Субклінічний запальний процес часто формує своєрідне «вікно вразливості»: навіть незначна додаткова стимуляція, механічна або біохімічна,

здатна запустити передчасну пологову діяльність або спричинити передчасний розрив плодових оболонок [41, 42, 52, 60, 61, 72, 79, 80, 86, 94, 122, 131]. Для матері хоріоамніоніт становить ризик розвитку післяпологових ускладнень, зокрема: післяпологового ендометриту, тазових абсцесів, сепсису, у поодиноких випадках - поліорганної недостатності.

Наявність запалення також ускладнює інтра - та післяпологовий перебіг, підвищує ризик гіпотонічних кровотеч і погіршує загоєння післяопераційної рани [4, 15, 20, 32, 35, 38, 41, 42, 51].

Ускладненнями ВУІ для плоду є розвиток синдрому фетальної запальної відповіді, який асоційований із високим ризиком таких ускладнень: гіпоксія і дистрес плода під час пологів; неонатальний сепсис, пневмонія, менінгіт; бронхолегенева дисплазія; некротизуючий ентероколіт; внутрішньоплодові крововиливи; перивентрикулярна лейкомаляція; церебральний параліч і тривала неврологічна інвалідизація [67, 72, 76, 98, 100, 109, 112, 122]. Своєчасна діагностика запального процесу, що лежить в основі розвитку спонтанних передчасних пологів, має вирішальне значення для вибору оптимальної тактики ведення. Через різноманітність клінічних проявів, варіабельність перебігу пошук єдиного маркера універсальної чутливості, діагностика передчасних пологів і хоріоамніоніту залишається складним завданням сучасного акушерства [47, 59, 79–81, 86, 94, 110, 120]. У зв'язку з цим у сучасних протоколах особлива увага приділяється лабораторним і біохімічним маркерам запальної відповіді [40, 50, 52,].

Системна запальна відповідь при передчасних пологах і хоріоамніоніті є ключовою ланкою патогенезу, що проявляє активацію імунної системи матері у відповідь на мікробну інвазію або ендогенні сигнали пошкодження. При підозрі на ВУІ в стандарті лабораторного обстеження входить визначення кількості лейкоцитів, концентрації С-реактивного білка та рівня прокальцитоніну. Такі показники дають змогу оцінити інтенсивність і динаміку запального процесу, що дозволяє прогнозувати розвиток хоріоамніоніту [9, 15, 25, 35, 38, 51, 63, 70].

Підвищення кількості лейкоцитів понад $14-15 \times 10^9/\text{л}$ розглядається як один із ранніх лабораторних маркерів активації клітинного імунітету. Лейкоцитоз при вагітності може бути як фізіологічним (зумовленим гормональними змінами, гестаційним нейтрофіліозом), так і патологічним, пов'язаним із розвитком запалення або інфекції [1, 7, 9, 41, 79, 80, 86, 138]. Ізольоване підвищення кількості лейкоцитів має обмежену діагностичну цінність, оскільки у третьому триместрі їхній рівень може досягати $12-14 \times 10^9/\text{л}$ навіть без патології.

Клінічно значущим є лейкоцитоз понад $15 \times 10^9/\text{л}$ у поєднанні з підвищенням кількості незрілих форм нейтрофілів або зі зростанням рівня С-реактивного білка [32, 41, 79, 110, 138].

Ця комбінація відображає системну активацію запальної реакції та вказує на високу ймовірність розвитку хоріоамніоніту. Динамічне дослідження кількості лейкоцитів має більшу діагностичну точність, ніж одноразове визначення, що дозволяє контролювати прогресування запального процесу або оцінювати терапевтичну ефективність [4, 7, 9, 32,].

С-реактивний білок є найбільш чутливим із системних маркерів запалення. Незначне зростання може спостерігатися в пізні терміни вагітності як результат фізіологічних змін імунної системи. Проте при розвитку запальних процесів, зокрема і при хоріоамніоніті, концентрація С-реактивного білка може підвищуватися у декількох разів [1, 35, 52, 79, 91]. Механізм підвищення С-реактивного білка полягає в системній активації цитокінового каскаду у відповідь на мікробну інвазію або дії DAMP-молекул. Він синтезується гепатоцитами у відповідь на дію інтерлейкіну-6, інтерлейкіну- 1β і фактора некрозу пухлини, які є основними цитокінами-індукторами гострофазової реакції, активуючи класичний шлях комплементу [7, 9, 91, 93, 132, 137]. Таким чином, С-реактивний білок не тільки є маркером запалення, але й активним учасником імунної відповіді, що сприяє фагоцитозу та елімінації мікробних агентів [52, 79, 91, 93]. Дослідження показують, що концентрація С-реактивного білка понад 10 мг/л має високу чутливість у прогнозуванні розвитку передчасних пологів [9, 20, 42, 63, 84]. Динамічне зростання рівня С-реактивного білка протягом кількох днів

асоціюється з розвитком ВУІ, тоді як стабільно низькі значення свідчать про зменшення ризику [35, 52, 79, 91, 132]. Водночас доведено, що С-реактивний білок є неспецифічним показником і його рівень може підвищуватися при будь-яких системних запальних або стресових реакціях, включаючи прееклампсію, метаболічний синдром, ожиріння, аутоімунні стани та післяопераційні ускладнення. Саме тому інтерпретація цього показника повинна проводитися в комплексі з клінічними даними, іншими біомаркерами (прокальцитонін, інтерлейкін-6, білком теплового шоку HSP-60) і результатами ультразвукової оцінки шийки матки [56, 79, 91, 93, 137-139]. Зміни рівнів С-реактивного білка мають особливе значення для моніторингу ефективності терапії у вагітних із загрозою передчасних пологів. Зниження його концентрації протягом 48-72 годин після початку антибактеріальної терапії розглядається як позитивна прогностична ознака, тоді як стійке підвищення вказує на активне або прогресуюче запалення, що може потребувати зміни тактики ведення [25, 40, 55, 60–62, 66–68, 71].

Наступний біомаркер, прокальцитонін є пептидним попередником гормону кальцитоніну, що зазвичай синтезується С-клітинами щитоподібної залози. Під впливом бактеріальних ендотоксинів прокальцитонін починає синтезуватися екстратиреоїдними тканинами [79, 110, 120, 137, 138]. Пік його концентрації спостерігається через 12-24 години після початку інфекційного процесу, що відображає системну активацію вродженого імунітету.

Цікаво, що у разі вірусної інфекції рівень прокальцитоніну зазвичай не підвищується завдяки пригнічувальному ефекту інтерферону- γ , що робить цей маркер особливо корисним для диференціації бактеріальних і вірусних етіологій запалення [79, 110, 137].

Підвищення концентрації прокальцитоніну більш ніж на 0,046-0,1 нг/мл у вагітних корелює з розвитком бактеріального хоріоамніоніту, ВУІ або системної бактеріємії. У разі значного підвищення (0,25-0,5 нг/мл і вище) існує висока ймовірність септичного процесу [79, 110, 120, 138].

Прокальцитонін має велике клінічне значення у визначенні тяжкості інфекційного процесу, оскільки його рівень прямо пов'язаний з компонентами

фетальної запальної відповіді і ризиком дистресу. На відміну від С-реактивного білка, прокальцитонін відображає рівень саме бактеріальної активності та є менш чутливим до асептичних форм запалення [9, 110, 137, 138]. Період напіввиведення прокальцитоніну до 24 годин, найкоротший серед біомаркерів, тому є зручним маркером для моніторингу ефективності антибактеріальної терапії. Зниження його рівня протягом 48-72 годин після початку лікування прогнозує успіх терапії, і навпаки - збереження високих значень або підвищення свідчить про персистенцію бактеріального запалення або резистентність до терапії[110,137].

Найбільш інформативним підходом є оцінка сукупності лабораторних маркерів, оскільки жоден з них не має абсолютної специфічності. Підвищення двох або трьох показників одночасно (лейкоцити, С-реактивний білок, прокальцитонін) достовірно впливає на активний системний запальний процес і потребує додаткового клінічного моніторингу. За даними досліджень комбіноване застосування С-реактивного білка і прокальцитоніну досягає точності прогнозування хоріоамніоніту до 88%, а при додаванні показників довжини шийки матки або тесту на фетальний фібрoneктин - понад 90% [35–37, 52, 79–81, 93, 110, 132, 137–139]. Лабораторне обстеження вагітних з ризиком передчасних пологів є базовою опцією для раннього виявлення ВУІ.

Для стратифікації ризику спонтанних передчасних пологів в акушерській практиці біохімічні неінвазивні тести відіграють надзвичайно важливу роль, оскільки дають змогу оцінити функціональний стан плодових оболонок та шийки матки як клінічної ознаки комплексної дії запалення.

Найбільш вивченими і описаними в літературі серед неінвазивних маркерів є фетальний фібрoneктин (fFN), інсуліноподібний білок, зв'язаний з інсуліноподібним фактором росту-1 (IGFBP-1) та плацентарний альфа-мікроглобулін-1 (PAMG-1) [35, 52, 61, 62, 66, 68, 91]..

Проведення амніоцентезу показане при підозрі на хоріоамніоніт без чітких клінічних ознак, невідповідності лабораторних результатів (лейкоцитоз, підвищення С-реактивного білка, прокальцитоніну) та відсутністю симптомів

інфекції, при необхідності диференційної діагностики між бактеріальною та асептичною формами запалення [32, 39, 40, 47].

Амніоцентез проводять під контролем ультразвукового дослідження з використанням тонкої пункційної голки, уникаючи контакту з плацентою та пуповиною. Отриману рідину негайно відправляють до лабораторії для біохімічного, цитологічного, імунологічного та мікробіологічного аналізів.

Дослідження навколоплідних вод передбачає оцінку показників, які відображають активність запального процесу. Високий рівень лейкоцитів у поєднанні зі зниженням глюкози та підвищенням лактатдегідрогенази є підтвердженням активної фази інфекційного процесу [32, 39, 40, 47].

При мінімальній кількості мікробного навантаження найбільш інформативним є підвищення рівня інтерлейкіну-6 понад 2,6 пг/мл. Рівень цитокінів другого порядку (інтерлейкін-8, фактор некрозу пухлин) підсилюють діагностичний пошук [35, 61, 62, 79, 132]. Бактеріологічне дослідження є достовірним, але має свої обмеження. Лише в 30-50% випадків результат є позитивним, оскільки багато мікроорганізмів (особливо *Ureaplasma urealyticum* та *Mycoplasma hominis*) важко культивувати класичним методом [31, 43, 60, 79, 80]. До недоліків належить те, що отримання результатів через 48-72 години, що обмежує клінічне застосування цього методу, коли потрібні негайні рішення щодо тактики ведення вагітності [31, 47, 60, 79, 80].

Перспективними є використання сучасних методів діагностики, таких як молекулярна діагностика та секвенування нового покоління (Next Generation Sequencing). Зокрема полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) дозволяє виявити мікроорганізми в навколоплідних водах навіть при мінімальному навантаженні [38, 43, 48, 65, 69, 90, 101, 126, 132]. Наприклад, ідентифікація специфічних збудників (Анаеробні ДНК бактерії, *Fusobacterium nucleatum* та інше), навіть якщо традиційне бактеріологічне дослідження негативне.

Секвенування забезпечує комплексне виявлення мікробіома амніотичної порожнини, включаючи неідентифіковані або некультивовані види бактерій. Цей метод дозволяє оцінити склад мікробної ДНК, що робить його надзвичайно

перспективним для діагностики стерильних і субклінічних видів ВУІ [38, 48, 69, 90]. Однак використання молекулярних методів вимагає високотехнологічного лабораторного обладнання зі стандартизованими протоколами та узгоджених порогових значень для інтерпретації результатів, що все ще є предметом досліджень [9, 16–18, 38, 43, 47, 69, 75, 81].

Для підтвердження наявності хоріоамніоніту, стадії, характеру запальної відповіді (материнська чи фетальна), а також оцінки взаємозв'язку між морфологічними змінами та клінічними наслідками для плода використовується морфологічне дослідження плаценти. На відміну від клінічних і лабораторних критеріїв, гістологічне дослідження забезпечує ретроспективну, але найточнішу верифікацію запального процесу у плодових оболонках, плаценті та пуповині, що має вирішальне значення для оцінки перинатальних ускладнень і прогнозування майбутніх вагітностей [17, 18, 72, 86, 100, 122, 139].

З 2016 року у світовій практиці використовується Амстердамська класифікація плацентарних уражень, розроблена міжнародною групою експертів. Цей документ встановив стандартизовані критерії для опису та стадіювання запальних процесів у плаценті, що дозволило уніфікувати морфологічну діагностику хоріоамніоніту, підвищити відтворюваність результатів і забезпечити узгодження даних між дослідницькими центрами [72, 86, 100, 122, 139]

Згідно з Амстердамською класифікацією, існують два основних типи запальної реакції:

1. Запальна реакція матері - це реакція материнської частини плаценти на мікробну контамінацію. Вона є раннім етапом інфекційного процесу, починається в децидуальній пластинці та розширюється на хоріон і амніон. Морфологічними ознаками є нейтрофільна інфільтрація децидуальної пластинки, хоріона та амніона, руйнування базальної мембрани. Збільшення кількості нейтрофілів у полі зору, глибина інфільтрації та наявність деструктивних змін визначає ступінь ураження [72, 86, 122].

2. Фетальна запальна відповідь - реакція з боку плодової частини плаценти (пуповини, судин хоріонічної пластинки). Ключовими морфологічними проявами є фунізит (запалення пуповини) та фетальний васкуліт [72, 86, 98, 122, 139].

Морфологічні ступені хоріоамніоніту мають безпосередній клінічний еквівалент. У більш ніж 60-70% випадків передчасних пологів при морфологічному дослідженні виявляються ознаки субклінічної форми (Стадія 1-2), які не мали клінічної або лабораторної маніфестації під час захворювання, характеризуються переважно локальною нейтрофільною інфільтрацією хоріону без деструктивних змін у плодових тканинах [72, 86, 98, 122]. Стадія 3 материнської відповіді і будь-яка фетальна відповідь свідчать про виражений запальний процес, що підвищує ризик передчасних пологів, сепсису новонародженого, дихальної недостатності, внутрішньоплодових крововиливів і некротизуючого ентероколіту. Численні дослідження доводять, що наявність фетальної запальної відповіді є сильним предиктором несприятливих неонатальних результатів, навіть у випадках відсутності клінічних ознак інфекції у матері [67, 72, 86, 94, 98, 100, 122].

Отже, виявлення субклінічного хоріоамніоніту на морфологічному рівні обґрунтовує необхідність розробки чутливих неінвазивних біомаркерів для його раннього прогнозування [9, 39, 50, 54, 62, 66, 72, 79, 86].

Серед неінвазивних методів дослідження провідне місце в діагностиці ризику передчасних пологів займає транс вагінальна цервікометрія, яка дає можливість точно оцінити морфофункціональний стан шийки матки.

На відміну від абдомінального доступу, трансвагінальне ультразвукове дослідження забезпечує найвищу точність вимірювання довжини шийки завдяки візуалізації внутрішнього та зовнішнього вічка [34, 44, 53, 57, 82, 87].

Мінімальне значення довжини шийки матки становить 25 мм. Перевищення цього порогу пов'язане зі зниженим ризиком передчасних пологів, тоді як довжина менше 25 мм на 18-24 тижні вагітності вказує на підвищену ймовірність пологів до 34 тижнів. Цей показник служить незалежним предиктором передчасних пологів, навіть за відсутності клінічних симптомів або лабораторних

показників інфекції. Було продемонстровано, що зменшення довжини шийки матки корелює з підвищеним рівнем прозапальних цитокінів (особливо інтерлейкіну-6), що підтверджує тісний зв'язок між структурними змінами шийки матки та локалізованим запаленням [17, 35, 42, 47, 63, 82].

Перспективним напрямком у дослідженні структури шийки матки є еластографія, як новий метод неінвазивної діагностики, який використовує ультразвукове дослідження для оцінки щільності тканини та ступеня ремоделювання колагенових волокон, які передують структурному укороченню шийки. Останні дослідження показали, що зменшення щільності шийки за даними еластографії передуює її укороченню і може бути раннім маркером ризику передчасних пологів [53, 57, 72, 82, 87]. Використання еластографії, як додаткової опції при цервікометрії покращить прогностичну цінність, особливо при динамічному використанні.

Комбінація транс вагінальної цервікометрії, еластографії та біохімічних аналізів (зокрема визначення рівнів інтерлейкіну-6 і С-реактивного білка) дозволяє досягти прогностичної точності діагностики ризику передчасних пологів до 90% [34, 35, 42, 47, 57, 61, 72, 84, 87]. Це дозволяє не тільки вдосконалити спостереження за вагітними жінками з високим ризиком, але й обґрунтовано вибрати методи їхнього ведення. Крім цього, активний моніторинг цервікальних параметрів разом із лабораторними показниками сприяє розмежуванню запальних форм передчасної активації пологової діяльності від механічних причин, які не мають запального характеру (таких як істміко-цервікальна недостатність). У клінічній практиці маркери запалення часто застосовуються для діагностики запальних процесів, зокрема автоімунних захворювань, а також для оцінки ефективності антибактеріального лікування. Дослідження різних біологічних рідин, таких як амніотична рідина, вагінальні та цервікальні виділення, а також плазма крові, дозволяє оцінити як локальні, так і системні елементи запальної реакції. Отже, біомаркери складають важливу частину сучасних методів прогнозування передчасних пологів. Проте їхня ефективність значно зростає, коли вони використовуються в поєднанні з клінічними даними, сонографічними

дослідженнями та лабораторним моніторингом протягом визначеного часу. Згідно з дослідженням, проведеним DuPlessis і його колегами (2022), найкращими стратегіями вважаються ті, що поєднують клінічні показники, ризикові фактори та лабораторні біомаркери [47]. Комбінований метод, який охоплює вимірювання температури тіла, рівня С-реактивного білка, концентрації інтерлейкіну-6 у цервікальній рідині та морфологічне підтвердження хоріоамніоніту, надає найвищу точність діагностики.

Серед найбільш досліджуваних показників - інтерлейкін-6, матриксні металопротеїнази (ММП-8, ММП-9), білок теплового шоку 60 кДа (HSP60) та його бактеріальний гомолог GroEL. Вибір конкретного маркера і методики його визначення залежить від клінічного завдання, гестаційного терміну та ступеня доступності методів у лабораторії [11, 20, 29, 42, 63, 73, 84, 99].

Для оцінки інтенсивності та стадії запального процесу використовують послідовні закономірності реакції організму на дію патогену: інтерлейкін-6 досягає пікового значення вже через кілька годин, С-реактивний білок та прокальцитонін через 12-48 годин, а матриксні металопротеїнази активуються на ще більш пізніших етапах [20, 35, 42, 63, 84].

Інтерлейкін-6 є одним із ключових цитокінів, який відіграє вирішальну роль у формуванні запальної відповіді як на локальному, так і на системному рівні. У контексті вагітності цей маркер розглядається як ранній і високо інформативний показник активації вродженого імунітету. Його концентрація зростає у відповідь на інфекційні та неінфекційні стимули, що робить його надзвичайно цінним для діагностики ВУІ, хоріоамніоніту та прогнозування передчасних пологів [9, 11, 20, 35, 42, 63, 84, 91].

Інтерлейкін-6 синтезується широким спектром клітин: макрофагами, ендотеліоцитами, децидуальними клітинами, трофобластом, фібробластами, а також клітинами плода. Основним пусковим механізмом для його синтезу є активація Toll-подібних рецепторів (TLR) бактеріальними компонентами або ендогенними молекулами пошкодження (DAMP), такими як HSP60 або бактеріальний гомолог GroEL [18, 35, 41, 63, 72, 84, 91].

У нормі концентрація інтерлейкіну-6 у сироватці крові вагітної жінки є мінімальною (менше 2 пг/мл), однак при активації запального каскаду рівень цього цитокіну зростає вже через кілька годин, що відображає ранню фазу імунної відповіді. Він стимулює синтез гострофазових білків (С-реактивний білок, фібриноген, сироватковий амілоїд А) [11, 35, 36, 37, 62, 66, 84].

Інтерлейкін-6 є центральною ланкою між локальним запаленням шийки матки, плодових оболонок і системною відповіддю організму матері. У разі інтраамніотичної інфекції або стерильного запалення плодових оболонок (наприклад, при ішемічно-гіпоксичних ушкодженнях) інтерлейкін-6 у великій кількості продукується клітинами амніону, хоріону й децидуальної оболонки [9, 11, 35, 52, 56, 93, 130]. Під його дією активується низка ефекторних молекул, зокрема простагландини (особливо PGE_2 та $\text{PGF}_2\alpha$) та окситоцинові рецептори в міометрії, що зумовлює дозрівання шийки матки, розрив плодових оболонок і ініціацію скорочень міометрія [52, 56, 93, 98, 130].

Рівень інтерлейкіну-6 у плазмі крові, амніотичній або цервікальній рідині є надзвичайно чутливим показником для раннього виявлення ВУІ. Доведено, що підвищення концентрації в плазмі понад 2–2,6 пг/мл, у цервікальних виділеннях понад 10 пг/мл або в амніотичній рідині понад 11–15 пг/мл, достовірно корелює з гістологічними ознаками хоріоамніоніту та ризиком розвитку передчасних пологів [7, 9, 11, 35, 36, 37, 62, 66, 86, 108, 110, 127].

Наступна категорія біомаркерів — матриксні металопротеїнази, які виступають важливими ферментами для розщеплення основних складових позаклітинного матриксу. Під час вагітності ці фактори мають значне значення як у нормальних, так і в патологічних процесах, що стосуються змін у тканинах плаценти, шийці матки та навколоплідних оболонках. Металопротеїнази, зокрема, часто виступають у ролі маркерів запальної деструкції при хоріоамніоніті та ранньому розриві плодових оболонок. При звичайних обставинах активність матриксних металопротеїназ контролюється ендогенними інгібіторами, які підтримують баланс між утворенням і розпадом позаклітинного матриксу. Однак під час запалення або інфекції ця рівновага порушується, що в свою чергу сприяє

збільшенню активності металопротеїназ. Це веде до патологічних змін у структурі тканин. Дослідження показали, що у жінок з передчасним розривом плодових оболонок рівні ММП-9 виявилися у 3–5 разів перевищеними [35, 54, 62, 81, 91, 127]. Зростання рівнів металопротеїназ у цервікальному секреті або амніотичній рідині чітко пов'язують з наявністю хоріоамніоніту, внутрішньоамніотичної інфекції та підвищеним ризиком передчасних пологів протягом наступних 7–10 днів. Рівні матриксних металопротеїназ можна виміряти в плазмі крові, амніотичній рідині, цервікальному секреті або у тканинах оболонок. У останні роки були створені швидкі експрес-тести для виявлення матриксних металопротеїназ, які можна застосовувати безпосередньо в пологових будинках.

Білки теплового шоку відіграють ключову роль як біомаркери системної та локальної запальної реакції. Вони також беруть участь у реалізації ендогенних і екзогенних механізмів ВУІ. У фізіологічних умовах білки теплового шоку (HSP) грають важливу роль у підтримці структурної цілісності та функціональної стабільності інших білків під час клітинного стресу. Під час вагітності вони також сприяють гомеостазу трофобласту, а також клітин плаценти і плода. Проте, коли виникає запалення або клітинні ушкодження, HSP потрапляють у позаклітинний простір і стають ендогенними сигналами небезпеки (DAMP, молекули, асоційовані з небезпекою) [35, 41, 56, 63, 80, 84, 91, 130, 139]. HSP класифікуються залежно від їх молекулярної маси, зокрема HSP27, HSP40, HSP60, HSP70 і HSP90. Особливо важливим у розвитку запальних процесів є HSP60. Цей білок відповідає за правильне складання білкових комплексів, зокрема мітохондріальних, а також взаємодіє з Toll-подібними рецепторами TLR-2 та TLR-4. Його активація стимулює вироблення прозапальних цитокінів і запускає каскад вродженої імунної реакції, призводячи до переміщення нейтрофілів, макрофагів та дендритних клітин до області плодових оболонок і призводить до утворення гострої або хронічної запальної відповіді. Окрім цього, HSP60 може спричиняти апоптоз трофобласту та порушити бар'єрну функцію плаценти, що підвищує ймовірність передчасного розриву плодових оболонок.

Цей механізм характерний для ендogenousного запалення, яке виникає на тлі ішемії або окислювального стресу.

У прокаріотів білковий комплекс GroEL виконує роль, подібну до HSP60. Цей комплекс має значні структурні схожості з людським HSP60. Коли GroEL потрапляє в амніотичну рідину під час мікробної інвазії, він активує TLR-рецептори клітин амніону й децидуальної оболонки. Це призводить до збільшеного вироблення інтерлейкіну-6 та фактора некрозу пухлини- α , а також викликає запалення шляхом індукції нейтрофільної інфільтрації [35, 52, 56, 62, 91, 139]. Комбіноване визначення HSP60 та GroEL виявляється корисним для розрізнення ендogenousного (стерильного) запалення від екзогенного, яке є мікробно індукованим [52, 56, 91, 130, 139]. Виявлення GroEL у цервікальних або амніотичних зразках пов'язане з підвищеним ризиком розвитку хоріоамніоніту, скороченням латентного періоду до пологів та збільшенням частоти інфекційних ускладнень у новонароджених. Кортизол виступає важливим системним показником нейроендокринної реакції у вагітних, відображаючи відповідь гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи на стресові впливи, включаючи інфекційні. Активується паравентрикулярне ядро гіпоталамуса, яке виробляє кортикотропін-рилізінг-гормон і вазопресин. Ці речовини сприяють секреції адренкортикотропного гормону (АКТГ) з аденогіпофіза, своєю чергою стимулює надниркові залози до виробництва кортизолу. Кортизол відіграє важливу роль у метаболічних, імунних та адаптаційних реакціях організму. Підвищений рівень кортизолу, згідно з принципом зворотного зв'язку, пригнічує діяльність гіпоталамуса і гіпофіза, регулюючи інтенсивність реакції на стрес. У період вагітності спостерігається поступове фізіологічне підвищення рівня кортизолу, яке досягає свого піку в третьому триместрі. Це відбувається через посилену секрецію кортикотропін-рилізінг-гормону плацентою та зростаючі потреби матері і плода в механізмах адаптації. Проте, надмірне або тривале підвищення кортизолу може негативно впливати на ці фізіологічні механізми адаптації. Конкретно слід зазначити, що спостерігається зменшення чутливості рецепторів до глюкокортикоїдів, підвищення активності простагландинів (PGE_2 , $\text{PGF}_2\alpha$),

посилення скоротливої здатності міометрію та прискорене дозрівання шийки матки. Комплекс цих змін створює патогенетичний зв'язок між активацією системи «гіпоталамус–гіпофіз–наднирники» та початком передчасних пологів. Це підкреслює значення кортизолу як показника нейроендокринної дисрегуляції в контексті ризику передчасного народження. Оскільки передчасні пологи є наслідком багатьох чинників, а окремі біомаркери показують лише частину патогенетичних процесів, сучасна практика в акушерстві рекомендує використовувати комбіновані панелі біомаркерів. Ці панелі сприяють інтеграції показників запалення, ендокринних реакцій та структурних змін у плодових оболонках, що значно покращує точність прогнозування передчасних пологів, особливо у випадках субклінічного перебігу. [35, 50, 62, 91, 114, 115, 139].

Незважаючи на ключову роль внутрішньоутробного інфікування та хоріоамніоніту в патогенезі екстремально ранніх передчасних пологів, кількість валідованих багатофакторних моделей, що фокусуються на прогнозуванні передчасних пологів з урахуванням запального процесу, залишається невеликою. У науковій сфері існують моделі, які в основному визначають ризики мікробної інвазії амніотичної порожнини, внутрішньоутробного запалення або інших ускладнень у жінок з передчасним розривом навколоплідних оболонок. Наведено основні переваги та недоліки цих моделей із відповідними джерелами (табл.1.1)

Таблиця 1.1

Порівняльна характеристика моделей прогнозування передчасних пологів

Автори	Рік	Популяція	Метод	Біомаркери	AUC	Обмеження/ недоліки
Romero R.	2015	Жінки з передчасними переймами, n=200	Амніотична рідина	Інтерлейкін-6, Інтерлейкін-1 β , Фактор некрозу пухлини- α , мікробіологія	0.90	Інвазивність, відсутня зовнішня валідація
Kim S.M.	2021	Передчасні пологи, n = 300	Амніотична рідина, цервікальний слиз	Інтерлейкін-6, лейкоцити, С-реактивний білок	0.78–0.92	Інвазивність; прогнозує ВУІ
Chaemsaitong P.	2016	Жінки з підозрою на хоріоамніоніт	Амніотична рідина	Інтерлейкін-6, матриксна металопротеїназа-8	0.89	Інвазивність; низька доступність тестів
Mercer B.M.	2000	ПРПО n=700	Кров, клінічні дані	лейкоцити, С-реактивний білок температура, УЗД	0.75	Лише ПРПО; не включає мікробіом
DiGiulio D.	2014	Ризик передчасних пологів n=500	Метагеноміка 16S rRNA	Мікробіом амніону/ цервікального каналу	0.83–0.91	Висока вартість, технологічна недоступність
Romero R.	2014	Ризик передчасних пологів	Вагінальний мікробіом	Lactobacillus spp., Gardnerella, Ureaplasma	0.80	Асоціативна модель; без інтегрованих предикторів
Sánchez S.E.	2020	Проспективна когорта, n=200	Метагеноміка	Мікробні сигнатури + С-реактивний білок	0.82	Невелика вибірка; висока вартість
Khalifeh & Berghella	2017	Ризик передчасних пологів, n=400	Довжина шийки матки кров	Довжина шийки матки, фібрoneктин, С-реактивний білок	0.75	Не включає інфекцію; не розрізняє субклінічний хоріоамніоніт

Отже, при аналізі моделей прогнозування передчасних пологів з'ясовано, що жодна з існуючих моделей не прогнозує екстремально ранні передчасні пологи саме на тлі субклінічного хоріоамніоніту. Всі моделі або передбачають ВУІ, або передчасні пологи при передчасному розриві плодових оболонок, або зміни мікробіому. Моделі, де досліджувалась амніотична рідина, мають найвищу точність (AUC до 0,90), але не придатні для масового застосування через інвазивність і технічні обмеження. Мікробіомні моделі володіють значним

потенціалом, проте вони все ще є дорогими, складно доступними та не враховуються в клінічних протоколах. Поєднані моделі, що базуються на вимірюванні довжини шийки матки і даних біомаркерів, демонструють задовільну точність (AUC 0,70–0,80), проте не враховують фактори інфекційно-запальної природи. Усі дослідження мають обмежену зовнішню валідацію, що зменшує їхню узагальнюваність для використання на міжнародному рівні, включаючи населення України.

Попри значну кількість досліджень, клінічне застосування біомаркерів у діагностиці хоріоамніоніту та прогнозуванні передчасних пологів залишається обмеженим через низку причин [34, 35, 39, 40, 45, 50, 62, 68, 87]:

1. Відсутність уніфікованих порогових значень.

Концентрації цитокінів і білків теплового шоку суттєво залежать від типу біологічного зразка (плазма, цервікальні виділення, амніотична рідина), методів забору, умов транспортування, терміну вагітності та можливостей лабораторії.

Різні автори застосовують неоднакові пороги, що унеможливорює порівняння результатів між дослідженнями [34, 47, 87].

2. Неоднорідність вибірок.

Частина дослідників зосереджується на клінічному хоріоамніоніті, інші - на гістологічному (субклінічному). Це створює суттєві відмінності у частоті позитивних знахідок та обмежує метааналітичні узагальнення [15, 62, 86, 112, 139].

3. Недостатня кількість проспективних досліджень.

Більшість робіт мають ретроспективний характер, що не дозволяє оцінити причинно-наслідкові зв'язки між рівнем біомаркерів і результатами вагітності [50, 73, 74, 77, 79, 80].

4. Потреба у стандартизації аналітичних методів.

Імуноферментний аналіз, хемілюмінесцентні методи, мультиплексні панелі та високопродуктивні технології секвенування нового покоління мають різну чутливість і специфічність. Необхідно виробити єдині лабораторні протоколи для відтворюваності результатів [38, 65, 69, 90, 108].

5. Вартість і складність лабораторного забезпечення.

Визначення інтерлейкіну-6, прокальцитоніну, білка теплового шоку HSP 60 або GroEL потребує спеціалізованого обладнання, що обмежує застосування в умовах рутинної акушерської практики.

У зв'язку з цим одним із пріоритетних напрямів подальших досліджень є розробка швидких, стандартизованих експрес-тестів, придатних для використання [34, 39, 40, 62, 87].

Вагітні з загрозою або початком передчасних пологів, ускладнених ВУІ вимагають мультидисциплінарної, послідовної та доказової тактики. Головне завдання полягає у пролонгації вагітності настільки довго, наскільки це безпечно для матері та плода, мінімізуючи ризик системних ускладнень [27, 28, 41, 53, 95].

Профілактика несприятливих наслідків у вагітних із хоріоамніонітом є багатокомпонентним клінічним завданням, що охоплює як фармакологічні, так і організаційні стратегії. Ключовими напрямками профілактики у цій клінічній ситуації є: раннє призначення антибіотикотерапії, антенатальна профілактика респіраторного дистрес-синдрому у плода, нейропротекція шляхом введення магнію, своєчасне розродження за наявності ознак дистресу у плода, а також ретельне післяпологове спостереження матері й новонародженого [27, 41, 42, 53].

Стратегія ефективного ведення вагітних починається з детальної оцінки клінічного стану пацієнтки і визначення пріоритетів ведення, з урахуванням ризику для матері й плода. Виявлення загрозливих симптомів, проведення інструментальної та лабораторної діагностики, а також адекватна інтерпретація результатів є основою своєчасного прийняття клінічних рішень [15, 35, 53, 95, 119].

Першим етапом клінічного менеджменту є стратифікація пацієнток за рівнем ризику на основі клінічних, лабораторних та інструментальних даних [15, 35, 41, 53].

Після виявлення клінічних ознак хоріоамніоніту або результатів біомаркерного тестування, що вказують на реалізацію запалення, міжнародні клінічні рекомендації вказують на необхідність негайного (впродовж години) введення антибактеріальних препаратів широкого спектру дії [27, 41, 95, 119].

Такий підхід, як вказано у більшості настанов суттєво знижує частоту раннього сепсису новонароджених і зменшує летальність серед пацієнток з екстремально ранніми передчасними пологами.

Токолітична терапія та антенатальна профілактика респіраторного дистрес-синдрому (РДС) є ключовими елементами ведення вагітних із загрозою екстремально ранніх передчасних пологів. Їх застосування дозволяє виграти час до пологів для проведення повного курсу глюкокортикоїдної профілактики та/або переведення вагітної до перинатального центру вищого рівня [27, 28, 41, 53, 57].

Однак у випадку підозри на асептичне запалення або при декомпенсації стану матері можливе обмежене застосування токолітиків на короткий термін (до 48 год) з метою завершення антенатальної профілактики РДС.

Сучасні протоколи приділяють особливу увагу використанню сульфату магнію для нейропротекції плода, що рекомендовано вагітним жінкам із ризиком передчасних пологів до 32 тижнів. Цей метод терапії не лише зменшує частоту виникнення дитячого церебрального паралічу, але також покращує когнітивні й моторні результати у довгостроковій перспективі [27, 28, 42, 53, 57]. При веденні вагітних, у яких спостерігається загроза або початок передчасних пологів на фоні хоріоамніоніту, одне з найважливіших питань полягає у виборі оптимального терміна та методу розродження. Це рішення суттєво впливає на прогнози для матері та дитини. Поспішне прийняття рішення може призвести до серйозних ускладнень. Водночас, затримка в проведенні розродження ризикує викликати розвиток генералізованої інфекції, дистресу плода або навіть загибелі. Таким чином, тактика повинна ґрунтуватися на уважному розгляді клінічної ситуації, лабораторних даних та акушерського стану. Для вагітних до 28 тижнів головним завданням є збереження вагітності настільки довго, скільки дозволяє стан матері та плода. Пролонгація вагітності дозволяє завершити курс профілактики респіраторного дистрес-синдрому та виконати нейропротекцію, що значно покращує прогнози для новонароджених. Однак, коли спостерігаються ознаки клінічного хоріоамніоніту, тактика змінюється на активну. У таких випадках потрібно термінове розродження, незалежно від гестаційного терміну.

Глобальний підхід до запобігання негативним наслідкам вимагає співпраці вчених з різних спеціальностей, включаючи акушерів-гінекологів, анестезіологів, неонатологів, психологів, лікарів інтенсивної терапії, а також лаборантів і клінічних фармакологів. Такий підхід інтеграції враховує як індивідуальні особливості пацієнтки, так і загальні засади доказової медицини. Це сприяє зменшенню ризику перинатальної смертності та інвалідизації новонароджених [15, 35, 41, 53, 95, 119].

Таким чином, сучасна література підкреслює, що ефективне зниження ускладнень пов'язане не лише з правильним вибором медичних втручань, але й із належною організацією міждисциплінарної взаємодії, що дозволяє реалізувати одночасно як стандартизовані підходи, так і індивідуальну клінічну оцінку кожного випадку.

Забезпечення високої якості та безпеки медичної допомоги під час ведення вагітних із ризиком передчасних пологів є стратегічним завданням сучасної перинатальної медицини. Воно включає дотримання клінічних протоколів, стандартизацію алгоритмів догляду, впровадження мультидисциплінарних команд, систематичний моніторинг клінічних результатів та впровадження засобів безперервного навчання персоналу [27, 41, 42, 47, 53, 95, 119].

Отже, вивчення природи передчасних пологів, особливо пов'язаних із інтраамніотичним запаленням, триває понад три десятиліття, проте проблема залишається однією з найскладніших і найактуальніших для сучасного акушерства, медицини плода та неонатології [5, 15, 35, 41, 42, 53, 91]. Попри вагомий прогрес в інтенсивній терапії новонароджених, профілактиці сепсису та впровадженні перинатальних центрів третього рівня, рівень захворюваності й смертності серед передчасно народжених дітей (особливо на термінах до 28 тижнів гестації) залишається високим [42, 43, 71, 94].

З одного боку, це пов'язано з обмеженими можливостями впливу на передчасний початок пологової діяльності, ініційованої запаленням. З іншого боку з недостатньою точністю методів ранньої діагностики інтраамніотичного запального процесу, передусім у субклінічних формах. Саме тому сьогоднішні

дослідження спрямовані на пошук інноваційних рішень, що поєднують аналітичні підходи (біомаркери, багатомаркерні панелі, машинне навчання), з новими протизапальними та імуномодуючими терапевтичними стратегіями.

Однією з найбільш перспективних областей досліджень є поліпшення систем ранньої діагностики інтраамніотичного запалення шляхом визначення набору біомаркерів, які відображають зв'язок основних елементів патогенезу: імунної, запальної та ендокринної відповідей. Використання багатомаркерних комбінацій цих показників дає змогу розробляти інтегральні прогностичні моделі. Вони більш точно відображають інтенсивність та динаміку запальних процесів, ніж окремі маркери. Використання кількох маркерів у вимірюваннях вже показало високу діагностичну ефективність (AUC 0,80–0,90) в ряді досліджень, що аналізували комбіновані профілі запалення та цитокінів [50, 62, 91, 108, 110, 138]. Застосування методів багатофакторної логістичної регресії, ROC-аналізу, аналізу клінічної вигоди (Decision Curve Analysis), а також сучасних підходів машинного навчання дає можливість з високою точністю оцінити індивідуальний ризик передчасних пологів. Це стосується як ранніх, так і екстремально в ранніх пологів, особливо в умовах ВУІ. Сьогодні інтегроване застосування моделювання в перинатології розглядається як важлива складова персоналізованої медицини. Це відображає загальну тенденцію Всесвітньої організації охорони здоров'я, яка переходить від універсальних стратегій планування вагітності до індивідуального підходу. В цьому випадку враховуються генетичні, імунологічні, психологічні та соціально-економічні фактори, що впливають на здоров'я як матері, так і плоду. Окремим напрямом сучасних досліджень у сфері передчасних пологів є використання математичного моделювання для створення індивідуальних систем прогнозування. Цей підхід відповідає на багатофакторність патогенезу, оскільки навіть високо специфічний біомаркер не в змозі точно відобразити клінічну реальність самотійно. У цьому випадку важливе значення мають інтегровані моделі, які об'єднують результати лабораторних аналізів, клінічні аспекти та інформацію з інструментального дослідження. Ефективне впровадження новітніх методів прогнозування та запобігання передчасним пологам вимагає не лише

наукового обґрунтування, а й організаційного переосмислення системи перинатальної допомоги. Особливу увагу слід приділити впровадженню новітніх діагностичних інструментів, технологій моніторингу та клінічних алгоритмів у щоденну практику пологопомічних закладів.

На міжнародному рівні ключові організаційні тенденції у сфері запобігання передчасним пологам включають:

- формування перинатальних мереж (пологові відділення I–III рівнів), які забезпечують диференційовану допомогу залежно від терміну вагітності та ризиків;
- перехід до системи безперервного біомаркерного моніторингу в групах високого ризику, із можливістю оперативного тестування базових маркерів на місцях у пологовому залі або приймальному відділенні;
- використання телемедичних платформ, що дозволяють втілювати підходи дистанційного консилиуму, зокрема для встановлення тактики ведення у вагітних із підозрою на субклінічне запалення [42, 47, 63, 84].

Нині у країнах Західної Європи, Північної Америки та Австралії застосовується клінічний менеджмент вагітних жінок, які мають ризик передчасних пологів. Цей підхід ґрунтується на ранньому виявленні ризику за допомогою біомаркерних панелей, інтегрованих у державні електронні реєстри охорони здоров'я. Це сприяє зниженню кількості клінічних помилок і випадків необґрунтованого застосування антибіотиків, а також покращує пренатальне прогнозування неонатальних ускладнень. В Україні реалізація такої системи потребує: налаштування міжнародних протоколів для ведення вагітності з ризиком передчасних пологів; створення регламентів лабораторного забезпечення для аналізу біомаркерів у пологових закладах; підготовки клініцистів для інтерпретації інтегрованих прогностичних моделей. залучення як державних, так і приватних ресурсів для створення біобанків та наукових платформ, які можуть підтримувати подальші валідаційні дослідження. Отже, організаційні та технологічні зміни в акушерській службі є важливими для переходу до персоналізованої медицини і зменшення випадків передчасних пологів. Сучасні

методи вирішення проблеми передчасних пологів вимагають не лише покращення професійних стандартів та впровадження новітніх технологій, але й переосмислення самих підходів до дослідження їх патогенезу. Дослідження останніх років показують, що інтраамніотичне запалення та субклінічний хоріоамніоніт є складним біологічним процесом, що виникає внаслідок порушення балансу між захисними механізмами матері, плода і плаценти [20, 35, 42, 63, 84, 91].

Дослідження, спрямовані на створення інтегративних моделей діагностики та персоналізованих алгоритмів прогнозування, є надзвичайно актуальними як науково, так і клінічно, оскільки:

- дозволяють запобігти передчасним пологам шляхом ранньої стратифікації ризику;
- знижують ризик тяжких неонатальних наслідків (сепсис, бронхолегенева дисплазія, інтракраніальні крововиливи);
- оптимізують використання антибактеріальної терапії, уникаючи необґрунтованого призначення антибіотиків;
- створюють надійну основу для вдосконалення національних і міжнародних клінічних протоколів [9, 20, 35, 41, 42, 47, 63, 84, 91].

Відповідно, побудова таких моделей у перинатології забезпечує передумови для вчасного застосування профілактичних заходів та оптимізації маршруту пацієнток, що має безпосередній вплив на показники материнської та перинатальної захворюваності і смертності.

У зв'язку з цим наукові пошуки в напрямку вивчення біомаркерів запалення та їхніх патофізіологічних взаємозв'язків із процесами дозрівання шийки матки, розриву амніотичних оболонок і запуску пологової діяльності відповідають актуальним клінічним потребам сьогодення.

РОЗДІЛ 2

ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Робота виконана на базах: КНП «Київський міський пологовий будинок № 5» та КНП «Перинатальний центр м.Києва» (директор – д.мед.н., професор Д.О. Говсєєв), де проводились клінічні, лабораторні, морфологічні та інструментальні дослідження; на кафедрі Акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця (завідувачка кафедри – д.мед.н., В.В. Біла) Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (ректор університету – д.мед.н., професор Ю.Л. Кучин). Проведення імуноферментного аналізу у лабораторії ТОВ «МДЦ Медлайф Плюс» (завідувач – д.біо.н., професор П.В. Погрібний).

2.1. Дизайн дослідження

Дизайн дослідження – когорт не одноцентрове обсерваційне дослідження, представлено на рис.2.1.



Рис.2.1. Дизайн дослідження.

Для реалізації мети та розв'язання поставлених завдань дослідження проведено у чотири послідовні етапи:

1. Визначити частоту і структуру випадків передчасних пологів та гістологічно підтвердженого хоріоамніоніту – виконати у ретроспективному етапі.

2. Оцінити рівні запальних та стресових маркерів у вагітних із загрозою екстремально ранніх передчасних пологів – реалізувати у проспективному етапі (забір крові, біомаркери, УЗД, морфологія).

3. Встановити прогностичну цінність інтерлейкіну-6, С- реактивного білка, прокальцитоніну, лейкоцитів, HSP60, GroEL та кортизолу – провести багатофакторний аналіз, ROC-криві, валідацію.

4. Розробити і валідувати прогностичну модель ризику хоріоамніоніту та екстремально ранніх передчасних пологів , а також побудувати рівняння логістичної регресії та отримати $AUC > 0,80$, провести внутрішню валідацію.

2.2. Етапи дослідження

На першому етапі проведено ретроспективний аналіз медичної документації з метою визначення частоти, структури, термінів передчасних пологів, а також виявлення пре дикторів хоріоамніоніту.

Було проаналізовано 3 544 історії пологів (форма №096/о), із яких 198 випадків (5,6%) відповідали критеріям передчасних пологів

Джерелами даних були електронні історії вагітності, пологів(форма №096/о), і патогістологічні протоколи дослідження плаценти та плодових оболонок.

Вагітні були розділені на групи, які порівнювалися між собою:

- група 1: 22–27 тижнів 6 днів (n=15);
- група 2: 28–34 тижнів 6 днів (n=65);
- група 3: 35–36 тижнів 6 днів (n=118).

У межах цього етапу проведено:

- збір клінічних, лабораторних (лейкоцитоз, С-реактивний білок), бактеріологічних (результат посіву на бета-гемолітичний стрептокок), морфологічних (дослідження плаценти) даних.

- ідентифікацію незалежних факторів ризику хоріоамніоніту за допомогою логістичної регресії;

- оцінку прогностичної здатності рутинних маркерів запалення з використанням ROC-аналізу (площа під кривою операційних характеристик 0,747; чутливість 0,876; специфічність 0,517).

Отримані результати ретроспективного етапу стали підґрунтям для формування гіпотези проспективного дослідження та визначення ключових біомаркерів для подальшої валідації.

На другому етапі здійснено проспективне клініко-лабораторне дослідження для розроблення та валідації моделі прогнозування ризику внутрішньоутробного інфікування та екстремально ранніх передчасних пологів.

Відповідно, у дослідження включено 230 вагітних у терміні 22–28 тижнів.

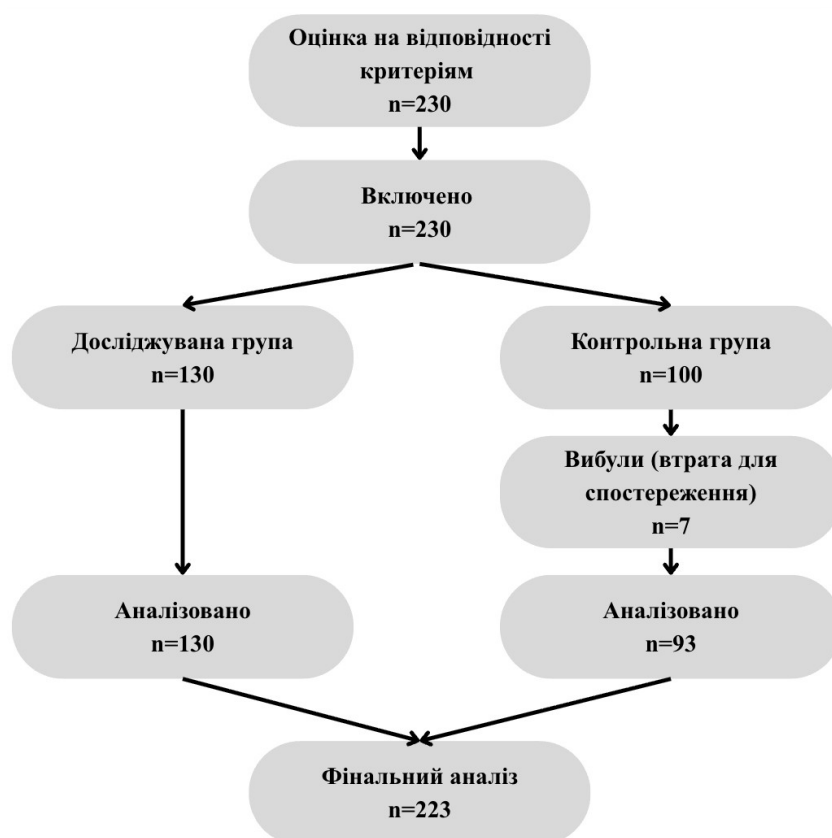


Рис. 2.2. Групи спостереження.

Основна (досліджувана) група: (n=130) вагітні з клінічними ознаками загрози екстремально ранніх передчасних пологів (укорочення шийки матки, переймоподібний біль) без ознак клінічного хоріоамніоніту.

Контрольна група: (первинно n=100) вагітні аналогічного гестаційного віку без симптомів загрози екстремально ранніх передчасних пологів і без підозри на внутрішньоутробне інфікування. Вибуло зі спостереження під час вагітності – 7; проаналізовано: n=93.

Сумарно включено 230 вагітних; завершили та увійшли до аналізу – 223 (130 – в основній групі; 93 – у контрольній). (Рис.2.2)

Відповідно до мети та поставлених завдань вагітних включення/виключення проводили згідно критеріїв.

Критерії включення:

1. Вік від 18 до 45 років.
2. Одноплідна вагітність у терміні 22–28 тижнів гестації.
3. Надання письмової інформованої згоди на участь у дослідженні.

Критерії виключення

Із дослідження виключали вагітних за наявності хоча б однієї з таких умов:

1. Багатоплідна вагітність.
2. Клінічно виражений хоріоамніоніт або інші гострі інфекційно-запальні процеси.
3. Істміко-цервікальна недостатність.
4. Багатоводдя.
5. Передлежання плаценти.
6. Вроджені вади плода.
7. Встановлені тяжкі соматичні або аутоімунні захворювання (цукровий діабет, системний червоний вовчак, захворювання щитоподібної залози, хронічна ниркова або печінкова недостатність, серцево-судинні вади, активний туберкульоз, вірусні гепатити В чи С, ВІЛ-інфекція).
8. Відмова від надання інформованої згоди на участь у дослідженні.

Спланований графік проспективного дослідження (табл. 2.1) включав два етапи збору інформації: первинний - оцінка та обстеження та вторинний - термін пологів та морфологічне дослідження плаценти.

Таблиця 2.1.

Графік проспективного дослідження

Візит/подія	Оцінка	Мета	Джерело даних
Етап I (Включення, 22–28 тиж)	Анамнез, транс вагінальна цервікометрія, лейкоцити, С-реактивний білок, інтерлейкін-6, прокальцитонін, GroEL/HSP60, кортизол, Единбурзька шкала (опитування)	Базова характеристика /розподілення на групи	Електронна медична карта
Етап II Пологи	Термін пологів	Первинні/вторинні результати	Електронна медична карта
Патологія плаценти	Морфологічне дослідження	Підтвердження хоріоамніоніту	Протокол патогістологічного дослідження

Результат дослідження

Первинний результат проспективного дослідження: Реалізація екстремально ранніх передчасних пологів (до 28 тижнів гестації).

Вторинний результат:

1. Гістологічно підтверджений хоріоамніоніт за даними морфологічного дослідження плаценти та плодових оболонок з наявністю ознак материнської (MIR) та фетальної (FIR) запальної відповіді за критеріями Amsterdam Placental Workshop Group (2016).

2. Рівні системних запальних маркерів: інтерлейкін-6, С-реактивний білок, прокальцитонін, лейкоцитоз, кортизол, білок теплового шоку 60 (HSP60), GroEL.

3. Психоемоційний стан вагітних за результатами Единбурзької шкали післяпологової депресії.

4. Оцінка дискримінаційної здатності моделі прогнозування (площа під ROC-кривою, чутливість, специфічність).

Пацієнткам обох груп було проведено:

- клінічне обстеження і збір анамнестичних даних;
- трансвагінальна ультразвукова цервікометрія;
- забір венозної крові натще з подальшим визначенням: кількості лейкоцитів, рівня інтерлейкіну-6, концентрації С-реактивного білка, прокальцитоніну, рівня кортизолу, рівнів білка теплового шоку HSP60 і GroEL;
- морфологічне дослідження плацентарних структур і плодових оболонок згідно з консенсусом Amsterdam Placental Workshop Group (2016);
- оцінку психологічного стану за Единбурзькою шкалою післяпологової депресії.

Отримані дані були проаналізовані, обробка даних проведена за допомогою програмного середовища EZR (на основі мови R).

Використано методи:

- однофакторного і багатофакторного логістичного аналізу для визначення незалежних предикторів хоріоамніоніту;
- оцінки дискримінаційної здатності моделі (ROC-аналіз);
- внутрішньої валідації моделі.

На третьому етапі був проведений аналіз клініко-лабораторних факторів, які впливають на розвиток передчасних пологів. Вивчено зв'язок між рівнями системних біомаркерів запалення (інтерлейкін-6, С-реактивний білок, прокальцитонін, кортизол, HSP60, GroEL), лейкоцитозом та гістологічними ознаками хоріоамніоніту (MIR/FIR), що дозволило підтвердити патогенетичну роль внутрішньоамніотичного запалення та клінічну валідність моделі.

На четвертому етапі було сформовано систему прогностичних ознак реалізації екстремально ранніх передчасних пологів, що ґрунтується на комплексній оцінці клініко-анамнестичних характеристик, рівнів білків теплового шоку, гормональних маркерів, а також результатів інструментальних і морфологічних досліджень. На основі отриманих результатів побудовано багатофакторну модель прогнозування ризику та створено алгоритм клінічного ведення вагітних із загрозою екстремально ранніх передчасних пологів на тлі ВУІ,

який пройшов апробацію та впровадження у практичну роботу Перинатального центру міста Києва.

Етичні аспекти

Організація та проведення досліджень проводяться із забезпеченням прав та свобод пацієнтів, що передбачені Гельсінською декларацією (Declaration Of Helsinki 1964–2000) Міжнародної конференції з гармонізації (ICH) та дотримання стандартів належної клінічної практики (GCP), Конвенцією Ради Європи щодо захисту прав та гідності людини у зв'язку з використанням досягнень біології та медицини (від 04.04.1997) і Наказу МОЗ України №690 від 23.09.2009 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики». Протокол дослідження та форми первинної документації затверджено Комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця (протокол №161 від 17 жовтня 2022 року) та протокол №200 від 24 листопада 2025 року із висновками про відповідність роботи сучасним вимогам біоетики та морально-етичних норм. Всі процедури, включаючи збір персональних даних, проводяться лише після підписання інформованої добровільної згоди.

2.3. Методи дослідження

У роботі застосовано комплекс клінічних, лабораторних, морфологічних, інструментальних і статистичних методів та психоемоційної оцінки, спрямованих на вивчення патогенетичних механізмів розвитку внутрішньоутробного запалення та визначення прогностичних критеріїв реалізації екстремально ранніх передчасних пологів.

Проводили клінічне обстеження вагітних з детальним аналізом: акушерсько-гінекологічного анамнезу (попередні вагітності, пологи), соматичного анамнезу, гестаційного віку (визначається за датою останньої менструації та підтверджувався результатами ультразвукового дослідження); клінічних проявів загрози передчасних пологів (переймоподібні болі, тонус матки, стан шийки

матки); оцінки життєвих показників (температура тіла, частота серцевих скорочень, артеріальний тиск).

Усім вагітним проводили загальний аналіз крові (підрахунок кількості лейкоцитів на гематологічному аналізаторі; біохімічні та імунологічні дослідження: визначали в плазмі крові інтерлейкін-6 (ELISA), С-реактивний білок (імунотурбідиметрія), прокальцитонін (ECLIA), кортизол, HSP60 та GroEL (імуноферментний аналіз (ІФА)).

Забір венозної крові здійснювався у ранкові години (8:00–10:00), натще, після 8 і більше годин голодування. Кров відбирали у вакуумні пробірки з ЕДТА та без антикоагулянта, загальний обсяг – 10 - 12 мл. Зразки транспортували при температурі +4...+8°C, центрифугували (1500g, 10 хв) та відбирали сироватку. Зразки зберігали при температурі - 80°C.

Перед забором крові для обстеження на HSP60 та GroEL вагітні не їли протягом 8 годин. Венозну кров з медіальної кубітальної вени збирали в S-Monovette Serum CAT, центрифугували при кімнатній температурі (10 хвилин при 3000 об/хв для отримання сироватки), відбирали сироватку та розводили розчином фармацевтичного гліцерину 99,8% у співвідношенні 50:50 та зберігали в мікропробірках типу «еппENDORF» при температурі -20°C. Зразки були оброблені протягом 30 хвилин після забору крові, після зберігання піддавалися лише одному циклу заморожування. Лабораторне дослідження проведено із застосуванням біохімічного аналізатора Erba XL 200 (Erba Lachema, Czech Republic).

Характеристика лабораторних маркерів, методів та меж виявлення зазначені в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2

Характеристика лабораторних маркерів, методів та меж виявлення

Показник	Метод визначення	Межа виявлення	CV (%)
Лейкоцити ($10^9/\text{л}$)	Автоматизована гематологія (Sysmex XN-1000)	–	$\leq 2,0$
С-реактивний білок (мг/л)	Иммунотурбидиметрия (CobasIntegra 400 Plus)	0,30 мг/л	$\leq 4,5$
Інтерлекін-6 (пг/мл)	ELISA (BioLegend)	2,00	$\leq 6,0$
Прокальцитонін (нг/мл)	ECLIA (VIDAS B.R.A.H.M.S. PCT)	0,02	$\leq 5,0$
HSP60 (нг/мл)	ІФА, патент №152536	16,00	$\leq 6,0$
GroEL (нг/мл)	ІФА, патент №152535	6,50	$\leq 6,0$
Кортизол (нг/мл)	CLIA (Architect i2000SR)	1,00	$\leq 7,0$

Після розродження всі плаценти підлягали морфологічному дослідженню відповідно до критеріїв консенсусу Amsterdam Placental Workshop Group (2016) (табл. 2.3).

Вивчали наявність і ступінь вираженості:

1. Материнської запальної відповіді (Maternal Inflammatory Response, MIR) – амніоніт, хоріоніт, децидуїт.

2. Фетальної запальної відповіді (Fetal Inflammatory Response, FIR) – флєбіт, артеріїт, васкуліт пуповини, фуніцит.

Зразки тканин фіксували у 10% нейтральному формаліні, заливали в парафін, виготовляли зрізи товщиною 4–5 мкм і фарбували гематоксиліном та еозином.

Мікроскопічну оцінку проводили при збільшеннях $\times 100$ – $\times 400$ за допомогою світлового мікроскопа, із фотодокументацією типових змін.

Таблиця 2.3

Морфологічні критерії за класифікацією Amsterdam

№	Відповідь	Стадія	Короткий опис критеріїв	Клінічне співставлення
1	MIR	1	Субхоріоніт/хоріоніт: нейтрофіли у субхоріоні та/або хоріоні без ураження амніона.	Рання материнська відповідь; часто субклінічна.
2	MIR	2	Хоріоамніоніт: нейтрофіли інфільтрують амніон; епітеліотропізм, суцільні поля нейтрофілів.	Відповідає клінічному/субклінічному хоріоамніоніту; підвищений ризик передчасних пологів.
3	MIR	3	Некротизуючий хоріоамніоніт: некроз амніону, масивні скупчення нейтрофілів, можливі бактерії.	Тяжке, тривале запалення; вищий ризик ускладнень.
4	FIR	1	Хоріонічний флебіт: нейтрофіли у венах хоріальної платівки.	Початок фетальної відповіді.
5	FIR	2	Артеріїт/панваскуліт: нейтрофіли у стінці артерій та вен, можливий периваскулярний інфільтрат.	Прогресуюча фетальна відповідь; асоціація з неонатальними ризиками.
6	FIR	3	Фуніцит: поширення нейтрофілів у вартоновий студень пуповини (з/без омфаліту).	Тяжка фетальна відповідь; високий ризик сепсису/ГІВ.

Для вимірювання довжини шийки матки використовували ультразвукове дослідження, яке проводилося на апаратах експертного класу з використанням трансвагінального датчика частотою 5–7,5 МГц. Згідно з рекомендаціями Міжнародного товариства ультразвуку в акушерстві та гінекології (ISUOG), трансвагінальна цервікометрія виконувалась після спорожнення сечового міхура, із розташуванням датчика у передньому склепінні піхви та візуалізацією всієї довжини цервікального каналу.

Вимірювання проводилося уздовж ендцервікального каналу від зовнішнього до внутрішнього вічка (рис. 2.3) у спокої, а також при легкому натисканні датчиком для виявлення можливих динамічних змін.

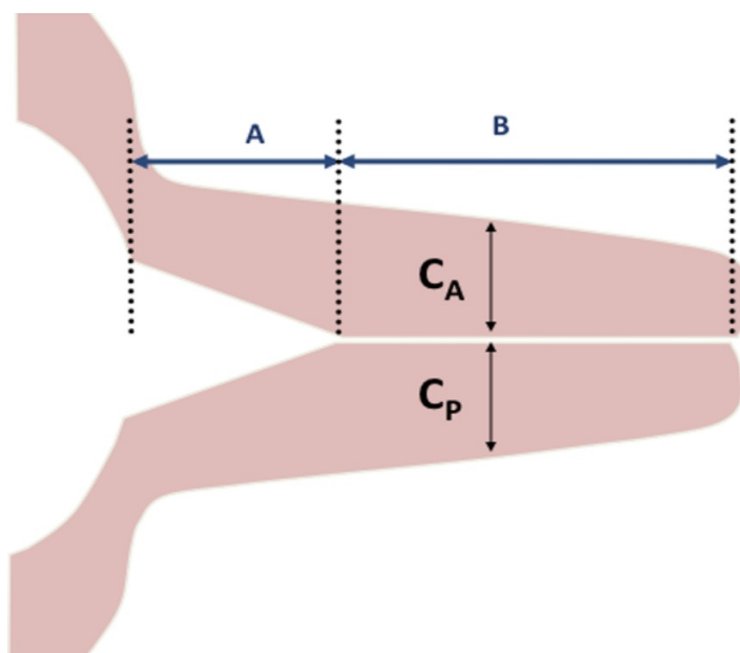


Рис. 2.3. Схема транс вагінальної цервікометрії.

Оцінка психоемоційного стану вагітної проводилася за допомогою Единбурзької шкали післяпологової депресії (EdinburghPostnatalDepressionScale, EPDS) з подальшим статистичним аналізом зв'язків між психоемоційним станом і клінічними показниками.

Статистичний аналіз даних проводився з метою визначення зв'язків між клінічними, лабораторними, морфологічними та психоемоційними показниками, а також для створення прогностичної моделі ризику розвитку внутрішньоутробного запалення і реалізації екстремально ранніх передчасних пологів. Обробку зібраного масиву даних здійснили із застосуванням програмного середовища EZR (версія 1.61; Kanda, 2013), яке працює на базі R (версія 4.3.1). Перевагою вибору цієї платформи є її інтеграція з інструментами для регресійного аналізу, ROC-аналізу та валідації моделей, а також розширений набір бібліотек для біостатистичних досліджень.

На початковому етапі всі змінні були перевірені на наявність пропущених значень, коректність введення та відповідність очікуваним межах. Залежно від досліджуваної гіпотези змінні були класифіковані як кількісні (неперервні або дискретні) та якісні (категоріальні або дихотомічні), що визначало подальший вибір статистичних методів.

Перед виконанням процедур порівняння проводили перевірку розподілу кількісних змінних на нормальність шляхом аналізу гістограм, квантиль-квантильних графіків (Q-Q plot) та за допомогою тесту Шапіро–Уїлка. У випадках, коли розподіл відрізнявся від нормального або вибірка була малою за обсягом, застосовували відповідні непараметричні методи.

Порівняння кількісних змінних між двома групами виконували із застосуванням:

- t-критерію Стюдента - при нормальному розподілі;
- критерію Манна–Уїтні- при відхиленні від нормальності.

Для трьох і більше груп або при багатofакторних порівняннях використовувався дисперсійний аналіз (ANOVA) з пост-хок корекцією Бонферроні, або аналоги для непараметричних даних.

Порівняння частот якісних змінних проводили за допомогою: χ^2 -критерію Пірсона, якщо значення очікуваних частот перевищували 5 у всіх комірках; точного критерію Фішера - у випадках меншого обсягу підгруп чи малих очікуваних значень.

Для встановлення зв'язків між неперервними змінними використовували методи кореляційного аналізу: коефіцієнт кореляції Спірмена - для непараметричних даних або порядкових шкал; коефіцієнт кореляції Пірсона - у випадку відповідності нормальному розподілу.

Статистично значущими вважали значення $p < 0,05$.

Основним етапом дослідження була побудова багатofакторної логістичної регресійної моделі для оцінки ризику розвитку внутрішньоутробного запалення та реалізації екстремально ранніх передчасних пологів.

Початково було проведено однофакторний регресійний аналіз для кожного потенційного предиктора. Змінні, що демонстрували статистичну значущість ($p < 0,05$), включалися до багатofакторної моделі. Відбір предикторів у фінальну модель здійснювали методом stepwise selection на основі інформаційного критерію Акайке (AIC), що дозволило уникнути перенавчання та багатоколінеарності.

Кінцева дев'ятифакторна модель включає:

1. Інтерлейкин-6
2. С-реактивний білок.
3. Прокальцитонін.
4. Лейкоцити.
5. Кортизол.
6. GroEL.
7. HSP60.
8. Довжина шийки матки.
9. Оцінка за Единбурзькою шкалою (Бали ≥ 13).

Оцінка статистичної значущості коефіцієнтів проводилася за допомогою Wald-тесту. Для кожного предиктора було розраховане відношення шансів (Odds Ratio, OR) з 95% довірчими інтервалами.

Для оцінки дискримінаційної здатності моделі проводився ROC-аналіз з розрахунком площі під кривою (AUC). Показник AUC=0,80 оцінили як добру прогностичну точність.

Калібрування моделі проводилося шляхом порівняння прогнозованої та фактично спостережуваної частоти настання події (тест Хосмера–Лемешоу).

Внутрішню валідацію здійснили методом бутстреп-ресемплінга (1 000 повторів), що дозволило підтвердити стабільність і узгодженість моделі (Brier Score=0,12).

Відсутність багатоколінеарності підтверджено за допомогою VIF-аналізу (Variance Inflation Factor) з пороговим значенням < 5 .

Усі статистичні гіпотези тестувалися з двосторонньою критичною областю, стандартний рівень значущості було прийнято за $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ТА СТАТИСТИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦІЄНТОК З ПЕРЕДЧАСНИМИ ПОЛОГАМИ

3.1. Визначення частоти і структури передчасних пологів

Для визначення частоти і структури передчасних пологів було проаналізовано 3544 історії вагітності і пологів. Встановлено, що 198 випадків (5,6%) відповідають визначенню передчасних пологів (<37 тижнів).

Враховано клінічні характеристики, термін вагітності на початок пологів, вид пологів. Достовірною ознакою хоріоамніоніту було його морфологічне підтвердження. Також аналізувались частка госпіталізацій новонароджених до відділення інтенсивної терапії новонароджених.

Вагітні були розділені на групи, які порівнювались між собою:

- Група 1: 22–27 тижнів 6 днів (n=15);
- Група 2: 28–34 тижнів 6 днів (n=65);
- Група 3: 35–36 тижнів 6 днів (n=118).

3.2. Клініко–статистична характеристика пацієнток з передчасними пологами в залежності від терміну гестації

При дослідженні групи 1, яка включала пацієнток з екстремально ранніми передчасними пологами, з'ясовано, що кількість таких пацієнток становила 7,6% від усіх передчасних пологів (15/198). Це найменша за чисельністю, але найтяжча за профілем ускладнень підгрупа. Висока частота субклінічного хоріоамніоніту – 73,3% та клінічного хоріоамніоніту – 26,7% (табл. 3.1) свідчить про домінування запальної етіології.

Лабораторні показники узгоджуються з морфологією: лейкоцити 13,5 (11,2–16,0) $\times 10^9/\text{л}$, С-реактивний білок 24,0 (12,0–32,0) мг/л (табл. 3.4), що відповідає реалізації системного запалення. Звертає на себе увагу, що в цій групі прозапальні маркери найвищі серед усіх підгруп.

Частка спонтанних пологів в групі становила 60,0%, тоді як кесаревого розтину – 40,0%. Такий розподіл відображає ситуації, коли через тяжкий стан

плода/матері, відсутність готовності пологових шляхів або акушерські ускладнення (на тлі інфекції) приймали рішення про кесарів розтин. Висока частота передчасного розриву плодових оболонок – 53,3% корелює з концепцією впливу запалення як на передчасний розрив плодових оболонок, так і на запуск пологової діяльності.

При бактеріологічному дослідженні аноректальної зони на β -гемолітичний стрептокок 20,0% вагітних мали позитивний результат. Це найвищі показники з трьох груп, що також підтверджує інфекційний генез розвитку передчасних пологів. Навіть за неповноти мікробіологічних даних частка виявленого збудника є суттєвою.

При аналізі електронних карт виявлено, що госпіталізація новонароджених до відділення інтенсивної терапії відбувалася у 86,7% випадків, що очікувано для дуже ранніх термінів через незрілість органів і систем та високий ризик інфекційних і респіраторних ускладнень.

Таблиця 3.1

Пацієнтки з передчасними пологами у терміні 22–27 тижнів 6 днів

Показник	n=15	%
Субклінічний хоріоамніоніт (за результатами патогістологічного дослідження)	11	73,3
Клінічний хоріоамніоніт	4	26,7
Спонтанні пологи	9	60,0
Кесарів розтин	6	40,0
Передчасний розрив плодових оболонок	8	53,3
β -гемолітичний стрептокок	3	20,0
Госпіталізація новонароджених у відділення інтенсивної терапії	13	86,7

При аналізі характеристики перебігу вагітності і пологів групи 1 з'ясовано (рис.3.1):

1. Серед спонтанних передчасних пологів домінують ознаки ВУІ (морфологічно підтверджений хоріоамніоніт -73,3%, з них із клінічними проявами - 26,7%).

2. 53,3% випадків мали передчасний розрив плодових оболонок з реалізацією пологової діяльності.

3. Високу частоту патологічних пологів (40,0%).

4. Лікування новонароджених у відділенні інтенсивної терапії (86,7%).

5. Клінічно група репрезентує екстремально ранні передчасні пологи з максимальним інфекційним навантаженням.

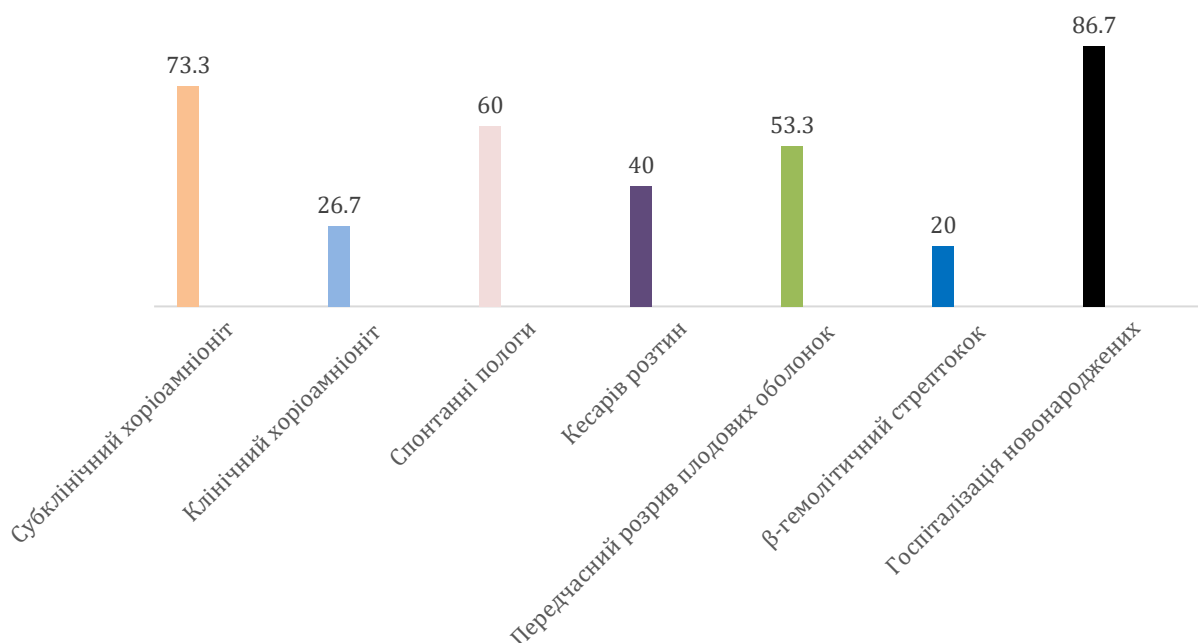


Рис. 3.1. Структура показників у групі 1.

При аналізі результатів групи 2 встановлено, що вона значно більша, ніж перша, і становить 32,8% (65/198) від загальної кількості пологів. Частота субклінічного хоріоамніоніту- 53,8%, клінічного - 4,6% (табл.3.2)

Ці показники менші, порівняно з групою 1, але залишаються високими. Лабораторно: лейкоцити $11,0 (9,0-13,2) \times 10^9/\text{л}$, С-реактивний білок 10,5 (5,0-18,0) мг/л вище, ніж у групі пізніх передчасних пологів, але нижче, ніж у групі екстремально ранніх. Це відповідає поступовому згасанню системного запалення зі зростанням гестаційного віку.

Спонтанні пологи в цій групі склали 50,8%, відповідно кесарів розтин - 49,2%. Рівень передчасного розриву плодових оболонок склав 27,7%, майже вдвічі нижчий, ніж у групі 1. Це вказує на те, що інфекційний фактор не має настільки вираженого агресивного впливу.

β -гемолітичний стрептокок виявлено в 9,2% випадків (проміжні значення між групами 1 і 3)

Проте кількість новонароджених, які потрапили на лікування у відділення інтенсивної терапії, досить велика (61,5%), але суттєво нижча за групу 1. Це відображає покращення життєздатності новонароджених зі збільшенням терміну, але свідчить про збереження потреби в підтримці дихання/терморегуляції та профілактиці інфекцій.

Таблиця 3.2

Пацієнтки з передчасними пологамі у терміні 28–34 тижнів 6 днів

Показник	n=65	%
Субклінічний хоріоамніоніт (за результатами патогістологічного дослідження)	35	53,8
Клінічний хоріоамніоніт	3	4,6
Спонтанні пологи	33	50,8
Кесарів розтин	32	49,2
Передчасний розрив плодових оболонок	18	27,7
β -гемолітичний стрептокок	6	9,2
Госпіталізація новонароджених у відділення інтенсивної терапії	40	61,5

При аналізі характеристики перебігу вагітності і пологів групи 2 з'ясовано (рис. 3.2)

1. Інфекційно-запальний фактор все ще вагомий, але менший, ніж у групі 1.
2. Передчасний розрив плодових оболонок трапляється рідше, ніж у групі 1, що вказує на змішану етіологію розвитку передчасних пологів.

Частота госпіталізації до відділення інтенсивної терапії менша, але ще є високою.

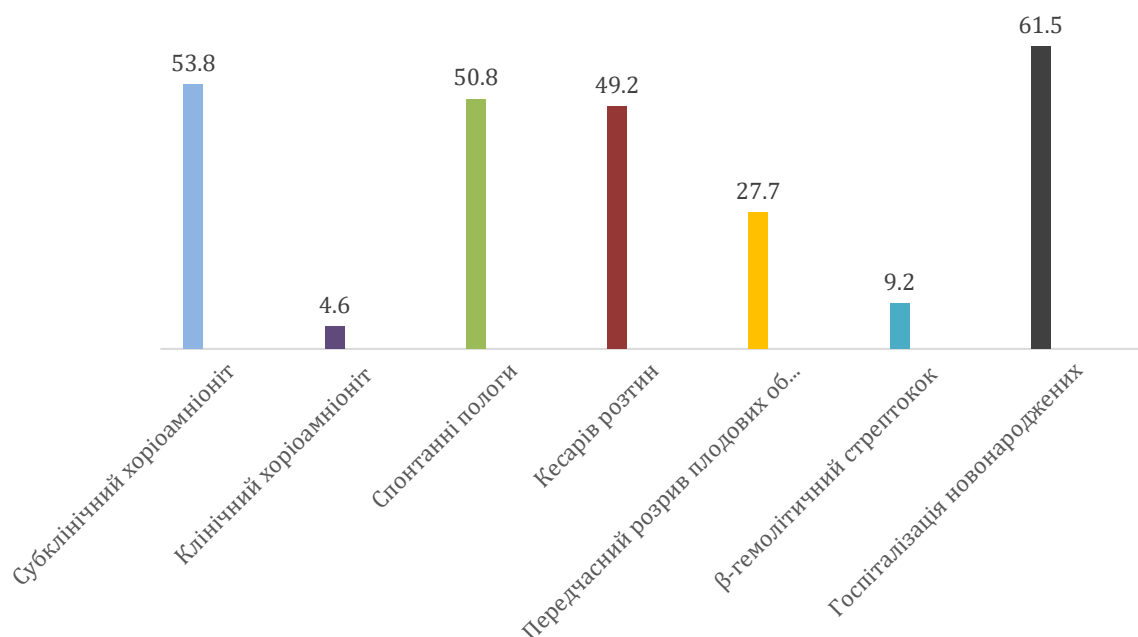


Рис. 3.2. Структура показників у групі 2 (28-34 тиж).

Аналізуючи групу 3, а саме - пізні передчасні пологи з'ясовано, що вона найбільшою підгрупою -59,6% (118/198). Частка субклінічного хоріоамніоніту -лише 16,9% випадків, з клінічними проявами - лише у7,6% (табл. 3.3; рис. 3.3). Лабораторні маркери: лейкоцити $9,8 (8,2-11,1) \times 10^9/\text{л}$, С-реактивний білок 6,0 (3,0–9,5) мг/л (табл. 3.4), наближуються до референтних меж для вагітних і відображають меншу роль системного запалення.

В групі переважали спонтанні пологи – 82,2%, а кесарів розтин відбувся лише у 17,8% жінок. Зниження частоти оперативного розродження пов'язане з більшою готовністю пологових шляхів та менш вираженим інфекційним компонентом. Частка передчасного розриву плодових оболонок найнижча серед усіх груп–21,2%.

β-гемолітичний стрептокок виявлено у 6,8% вагітних. Це мінімальні значення для когорти, що узгоджується зі зменшенням субклінічного хоріоамніоніту і нижчими рівнями лейкоцитів та С-реактивного білка.

Частка новонароджених, які потрапили на лікування до відділення інтенсивної терапії, складає близько 23,7%, що в 2,5 рази нижче, ніж у групі 2, і майже в 3,5 рази нижче, ніж у групі 1. Більшість новонароджених цієї підгрупи потребували короткочасного або мінімального втручання.

Таблиця 3.3

Пацієнтки з передчасними пологами у терміні 35–36 тижнів 6 днів (n=118)

Показник	n=118	%
Субклінічний хоріоамніоніт (за результатами патогістологічного дослідження)	20	16,9
Клінічний хоріоамніоніт	9	7,6
Спонтанні пологи	97	82,2
Кесарів розтин	21	17,8
Передчасний розрив плодових оболонок	25	21,2
β-гемолітичний стрептокок	8	6,8
Госпіталізація новонароджених у відділення інтенсивної терапії	28	23,7

При аналізі характеристики перебігу вагітності і пологів пацієнток групи 3 з'ясовано (рис. 3.3).

- частка ВУІ невелика для цієї когорти;
- переважають спонтанні пологи, низька частка кесаревого розтину;
- найкращі неонатальні показники серед трьох груп (найнижча потреба у проведенні інтенсивної терапії або лікування у відділенні чи палаті інтенсивної терапії).

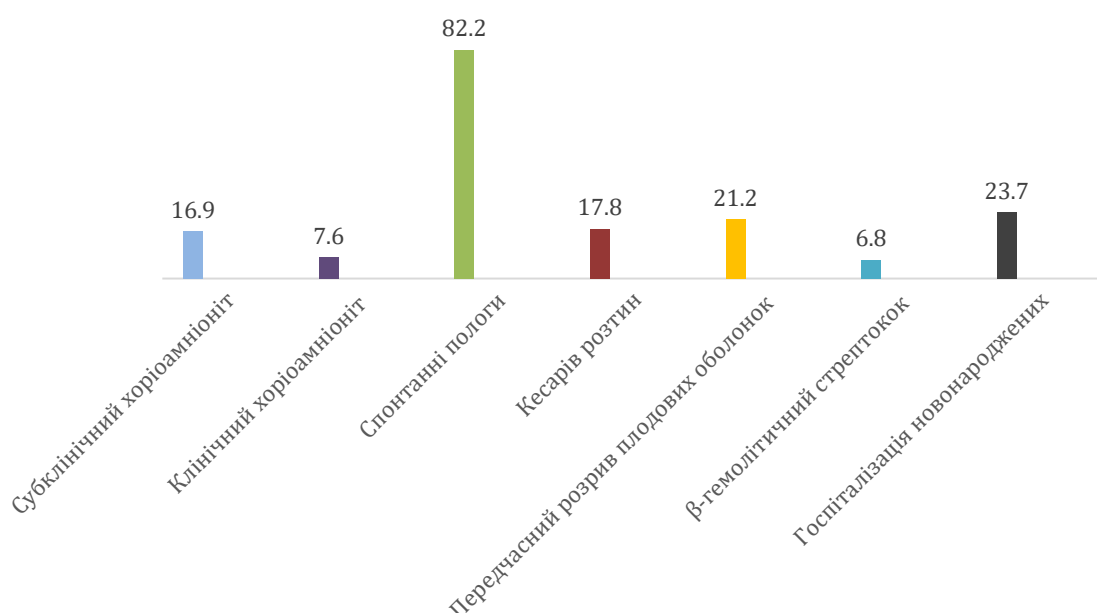


Рис. 3.3. Структура показників у групі 3 (35–36 тиж).

3.3. Порівняння ключових показників ускладнень у гестаційних групах передчасних пологів

Частота субклінічного хоріоамніоніту поступово зменшувалась від 73,3% у групі 1 до 53,8% у групі 2 та до 16,9% у групі 3. Це демонструє, що на ранніх термінах запалення є провідним механізмом запуску пологів, тоді як на пізніших термінах воно має менше значення (рис. 3.4).

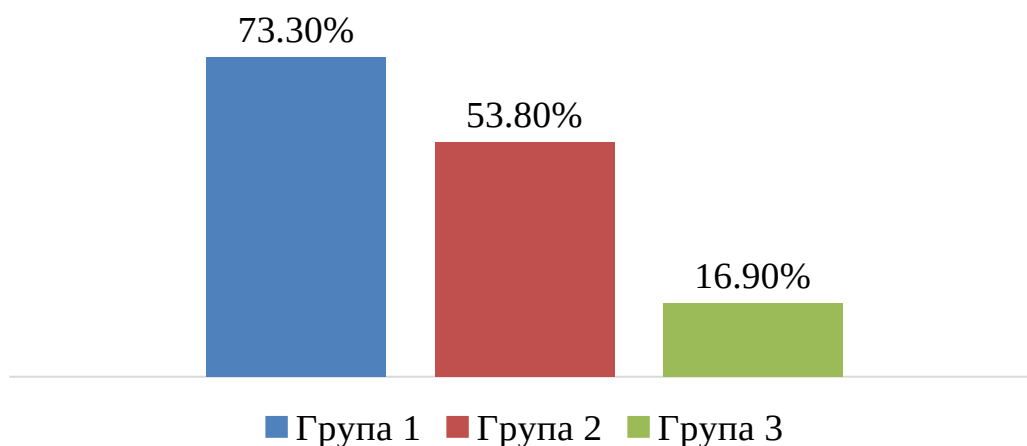


Рис. 3.4. Частота субклінічного хоріоамніоніту у ретроспективно обстежених вагітних.

Частота передчасного розриву плодових оболонок як клінічний маркер інфекційного впливу мала таку ж тенденцію: 53,3% у групі 1, 27,7% у групі 2, 21,2% у групі 3. Тобто, у ранніх термінах він виникав у понад половини пацієнток, тоді як у пізніх - лише в кожній п'ятій жінки (рис.3.5).

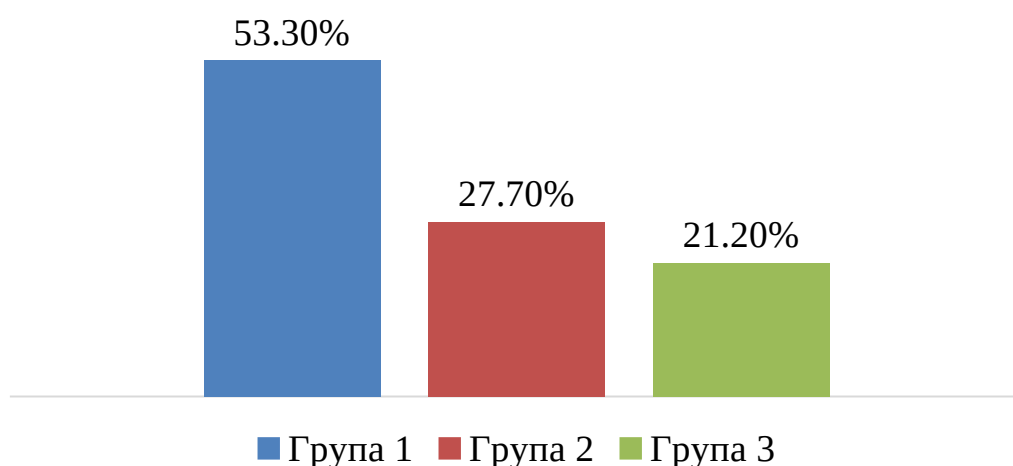


Рис. 3.5. Частота передчасного розриву плодових оболонок у ретроспективно обстежених жінок.

При аналізі видів розродження встановлено, що частка спонтанних пологів зростає зі збільшенням терміну вагітності від 60,0% до 82,2%, а частота кесаревого розтину зменшувалася від 40,0% у групі 1 до 17,8% у групі 3.

Натомість неонатальні наслідки також демонстрували поступове покращення: потреба в госпіталізації новонароджених у відділення інтенсивної терапії зменшувалася з 86,7% у групі 1 до 61,5% у групі 2 та лише 23,7% у групі 3. Це свідчить про безпосередній вплив гестаційного віку на життєздатність і прогноз новонароджених (рис. 3.6).

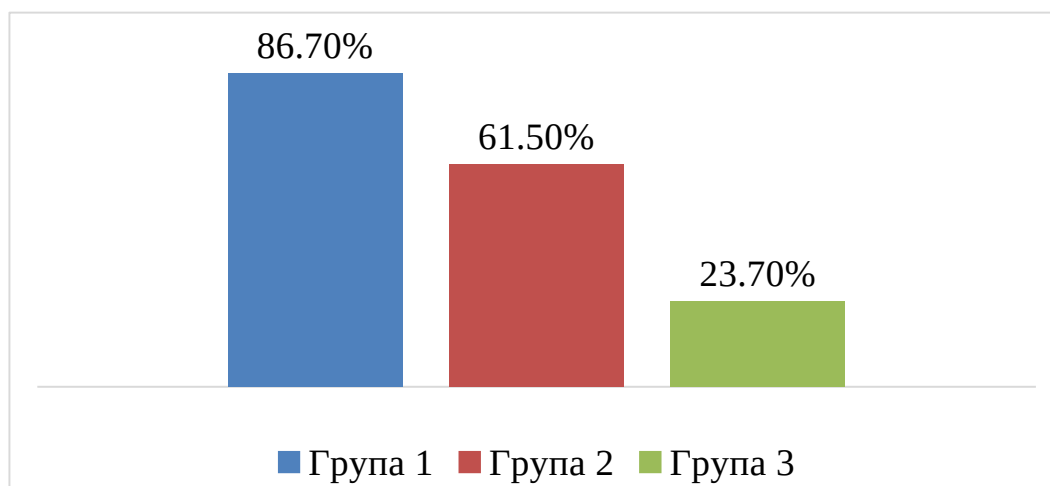


Рис. 3.6. Частота госпіталізації новонароджених в відділення інтенсивної терапії

Таким чином встановлено, що зі збільшенням гестаційного віку системне запалення поступово втрачає провідне значення. Натомість у пізніх термінах більшу роль починають відігравати інші фактори, тоді як клінічні та неонатальні результати наближаються до фізіологічних.

3.4. Оцінка прозапальних маркерів (лейкоцити, С-реактивний білок) у групах пацієток з передчасними пологами

Для кількісної оцінки системної запальної відповіді серед пацієток трьох груп було проаналізовано рівні основних лабораторних біомаркерів — лейкоцитів та С-реактивного білка. Повнота даних становила близько 70,0% для лейкоцитів і 55,0% для С-реактивного білка, що відповідає реаліям ретроспективного аналізу.

Отримані нами дані свідчать (табл. 3.4), що у жінок групи 1 виявлені найвищі показники обох маркерів: медіана рівня лейкоцитів становила $13,5 \times 10^9/\text{л}$,

а С-реактивного білка - 24,0 мг/л. У групі 2 відповідно значення були проміжними (лейкоцити $11,0 \times 10^9/\text{л}$, СРБ 10,5 мг/л), а в 3 групі - наближувалися до фізіологічних меж (лейкоцити $9,8 \times 10^9/\text{л}$, СРБ 6,0 мг/л).

Ці результати підтверджують, що вираженість системної запальної відповіді зменшується зі збільшенням терміну гестації, що узгоджується з тенденцією зниження частоти хоріоамніоніту у старших гестаційних групах.

Таблиця 3.4

Медіана лейкоцитів і С-реактивного білка у вагітних з передчасними пологами залежно від гестаційного віку

Показник	Група 1	Група 2	Група 3
Лейкоцити ($\times 10^9/\text{л}$)	13,5 (11,2–16,0)	11,0 (9,0–13,2)	9,8 (8,2–11,1)
С-реактивний білок (мг/л)	24,0 (12,0–32,0)	10,5 (5,0–18,0)	6,0 (3,0–9,5)

При порівнянні трьох груп спостерігається чіткий взаємозв'язок між збільшенням гестаційного віку та зменшенням ознак ВУІ.

Аналіз лабораторних показників підтвердив, що лейкоцитоз у периферичній крові матері та підвищений рівень С-реактивного білка є ключовими незалежними предикторами виникнення хоріоамніоніту у жінок з передчасними пологами.

- Лейкоцити: $b = 0,1286 \pm 0,0294$; $p < 0,0001$; OR = 1,14 (95% CI: 1,07–1,20).
- СРБ: $b = 0,0359 \pm 0,0137$; $p = 0,009$; OR = 1,04 (95% CI: 1,01–1,06).

Таблиця 3.5 демонструє результати багатофакторного логістичного регресійного аналізу, проведеного з метою визначення незалежних предикторів хоріоамніоніту серед жінок з передчасними пологами.

Таблиця 3.5

Багатофакторна модель виникнення хоріоамніоніту
серед жінок з передчасними пологами

Фактор	$b \pm SE$	p	OR (95% CI)
Лейкоцити	$0,1286 \pm 0,0294$	$<0,0001$	1,14 (1,07–1,20)
С-реактивний білок	$0,0359 \pm 0,0137$	0,009	1,04 (1,01–1,06)

До моделі були включені клінічні та лабораторні змінні, проте статистичну значущість зберегли лише два показники — лейкоцити та С-реактивний білок.

Для лейкоцитів коефіцієнт регресії становив $b=0,1286 \pm 0,0294$, $p<0,0001$, що відповідає відношенню шансів $OR=1,14$ (95% CI: 1,07-1,20). Це означає, що зі збільшенням кількості лейкоцитів на $1 \times 10^9/\text{л}$ ризик виникнення хоріоамніоніту зростає на 14,0%. Такий результат узгоджується з концепцією активації імунної відповіді при ВУІ.

Для С-реактивного білка коефіцієнт становив $b=0,0359 \pm 0,0137$, $p=0,009$, $OR=1,04$ (95% CI: 1,01–1,06). Тобто кожне підвищення рівня С-реактивного білка на 1 мг/л асоціювалося зі збільшенням ймовірності хоріоамніоніту на 4,0%. Це підкреслює його роль як системного маркера гострої фази запалення.

Таким чином, отримані нами дані підтверджують, що саме лейкоцитоз і підвищений рівень С-реактивного білка залишаються ключовими лабораторними предикторами хоріоамніоніту в умовах передчасних пологів, а їх поєднання може використовуватись у клінічній практиці для ранньої ідентифікації пацієнток високого ризику.

На рисунку 3.7 наведено ROC-криву двофакторної моделі (лейкоцити + СРБ). Показники моделі були такими: $AUC=0,747$ (95% ДІ 0,677–0,817), чутливість -87,6%, специфічність - 51,7%.

Така конфігурація відображає модель із високою здатністю виявляти пацієнток із хоріоамніонітом (висока чутливість), але з помірною специфічністю, що обґрунтовує необхідність додаткових маркерів.

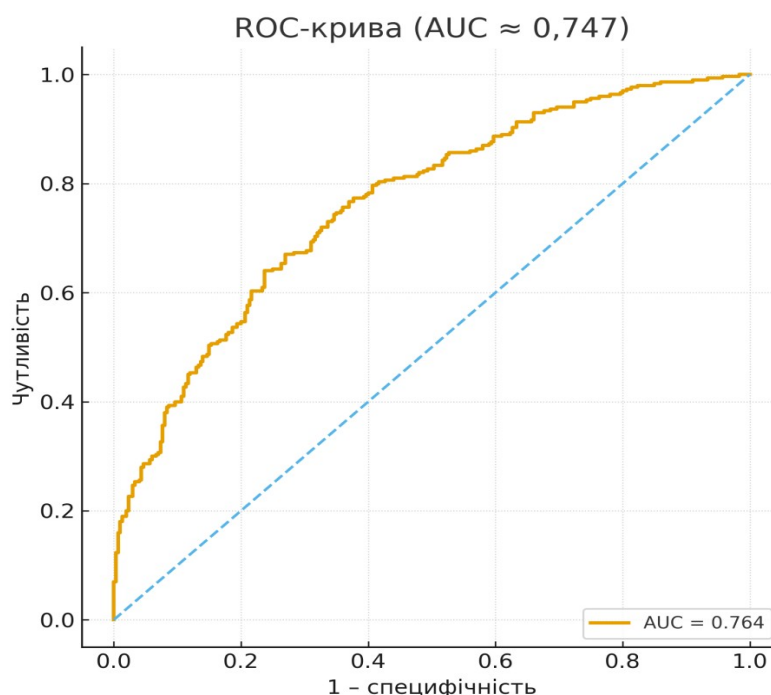


Рис. 3.7. Крива операційних характеристик (ROC)

Отже, при порівнянні трьох груп (табл. 3.6) з'ясовано, що частота субклінічного хоріоамніоніту зменшувалася утричі, від 73,0% у 1 групі до 20,0% у 3-й, $p < 0,001$. Передчасний розрив плодових оболонок також знижувався ($p = 0,004$), що підтверджує запальну етіологію ранніх пологів. Частка спонтанних пологів зростала зі збільшенням терміну вагітності ($p < 0,001$), відображаючи перехід до фізіологічної активації пологів. Госпіталізація новонароджених у ВІТ зменшувалася з 86,7% до 23,7% ($p < 0,001$), що свідчить про покращення неонатальних результатів.

Багатофакторний аналіз підтвердив незалежну роль лейкоцитозу й С-реактивного білка у розвитку хоріоамніоніту навіть після корекції за клінічними змінними.

ROC-аналіз ($AUC = 0,747$) засвідчив добру чутливість (87,6%) і помірну специфічність (51,7%), що робить цю панель придатною для скринінгу, але підкреслює доцільність комбінування її з іншими маркерами — інтерлейкіном-6, прокальцитоніном, білками теплового шоку тощо.

Таким чином, результати першого етапу дослідження довели поступове зменшення інтенсивності запальної відповіді зі збільшенням гестаційного віку та обґрунтували доцільність подальшого проспективного дослідження для

поглибленого вивчення ролі системних біомаркерів запалення у прогнозуванні ризику екстремально ранніх передчасних пологів

Таблиця 3.6.

Порівняльна характеристика основних показників у групах передчасних пологів залежно від гестаційного терміну (абс., %)

Показник	Група 1 (22–27 тиж, n=15)		Група 2 (28–34 тиж, n=65)		Група 3 (35–36 тиж, n=118)		р (тенденція)
Субклінічний хоріоамніоніт	11	73,3%	35	53,8%	20	16,9%	<0,001
Клінічний хоріоамніоніт	4	26,7%	3	4,6%	9	7,6%	0,009
Спонтанні пологи	9	60,0%	33	50,8%	97	82,2%	<0,001
Кесарів розтин	6	40,0%	32	49,2%	21	17,8%	0,021
Передчасний розрив плодових оболонок	8	53,3%	18	27,7%	25	21,2%	0,004
β-гемолітичний стрептокок	3	20,0%	6	9,2%	8	6,8%	0,048
Госпіталізація новонароджених у відділення інтенсивної терапії	13	86,7%	40	61,5%	28	23,7%	<0,001

Матеріали даного розділу висвітлені у публікаціях:

Ярощук О.Б., Говсєєв Д.О. Хоріоамніоніт і передчасні пологи: ретроспективне клініко-статистичне дослідження. Ukrainian Journal «Health of Woman» 2025; 1(176): 45-48 [https://doi.org/10.15574/HW.2025.1\(176\).4548](https://doi.org/10.15574/HW.2025.1(176).4548)

Ярощук О.Б., Говсєєв Д.О. Системні запальні маркери як ключові предиктори передчасних пологів і хоріоамніоніту: ретроспективний когортний аналіз. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2025; 2(102):54-59. DOI: [https://doi.org/10.15574/PP.2025.2\(102\).5459](https://doi.org/10.15574/PP.2025.2(102).5459) (в обох статтях здобувачем виконано аналіз клінічних, лабораторних, морфологічних, даних та проаналізовано терміни та результати передчасних пологів, сформовано висновки).

РОЗДІЛ 4

КЛІНІЧНІА ХАРАКТЕРИСТИКА В ГРУПАХ ДОСЛІДЖЕННЯ І КОНТРОЛЮ

Дослідження було сплановане з метою верифікації та уточнення отриманих у ретроспективному аналізі даних щодо ролі внутрішньоутробного інфікування, морфологічних змін плаценти та системних запальних маркерів у розвитку екстремально ранніх передчасних пологів. Особливий акцент зроблено на комплексній оцінці - клінічній, інструментальній, лабораторній, морфологічній та психоемоційній - що дозволило створити цілісну картину перебігу вагітності у групі високого ризику.

Особливість цього розділу полягає у тому, що всі дані були зібрані за єдиним протоколом, з чіткими критеріями включення і стандартизованим алгоритмом обстеження. Це забезпечує більшу достовірність результатів і дозволяє застосувати статистичні моделі прогнозування.

4.1. Клініко-анамнестична характеристика пацієнток

У дослідження було включено 230 вагітних жінок у терміні гестації від 22 тиж до 27 тиж+6 днів, які були розподілені на дві групи залежно від наявності факторів ризику передчасних пологів.

Основна група (130 жінок), які при госпіталізації мали коротку шийку матки (≤ 25 мм) та/або наявність переймодібних болей.

Контрольна група (100 жінок) формувалася зі здорових вагітних з фізіологічним перебігом вагітності без акушерських ускладнень. 7 вибуло з дослідження в зв'язку зі зміною місця проживання. У фінальному аналізі брали участь 93 жінки.

Вік пацієнток у основній групі коливався від 18 до 41 року, із медіаною 29 [25-34] років, що відповідає найбільш репродуктивно активному періоду.

У контрольній групі вік жінок варіював у межах 19-40 років, медіана 28 [24-33] років, без статистично значущих відмінностей між групами ($p > 0,05$).

У основній групі переважали жінки віком 21–30 років – 58,5% ($n=76$), тоді як частка молодших 20 років становила лише 2,3% ($n=3$).

Пацієнтки віком 31-34 роки склали 16,2% (n=21), а старше 35 років -23,1% (n=30).

У контрольній групі спостерігалася схожа тенденція з домінуванням вікової категорії 21-30 років -57,0% (n=53). Частка жінок віком 31-34 роки становила 18,3% (n=17), а старше 35 років -21,5% (n=20). Молодші 20 років траплялися рідко -3,2% (n=3).

Отримані дані свідчать про порівнянність вікового складу обох груп (табл. 4.1), що виключає системний вплив віку як потенційного чинника у подальшому аналізі клініко-лабораторних та морфологічних показників.

Таблиця 4.1

Розподіл обстежених жінок за віком (абс.,%)

Вікова категорія	Основна група (n=130) n	Основна група (n=130) %	Контрольна група (n=93) n	Контрольна група (n=93) %
<20 років	3	2,3	3	3,2
21–30 років	76	58,5	53	57,0
31–34 роки	21	16,2	17	18,3
≥35 років	30	23,1	20	21,5
Усього	130	100,0	93	100,0
Медіана віку (Me [Q1–Q3])	29 [25–34]			28 [24–33]

При аналізі антропометричних характеристик жінок (табл. 4.2) основної та контрольної груп виявлено певні відмінності у розподілі індексу маси тіла (ІМТ).

У основній групі переважали пацієнтки з нормальним ІМТ- 51,5% (n=67), у 23,8% (n=31) виявлено надлишкову масу тіла, а ожиріння - у 19,0% (n=25). Дефіцит маси тіла спостерігався лише у 5,4% (n=7). Медіана ІМТ становила 25,8 [22,3-30,4]кг/м², що відповідає верхній межі норми.

У контрольній групі частка жінок із нормальною масою тіла була дещо нижчою – 47,3% (n=44). Надлишкову масу тіла мали 33,3% (n=31), ожиріння – 5,4% (n=5), тоді як дефіцит маси тіла спостерігався у 14,0% (n=13). Медіана ІМТ

дорівнювала 24,9 [21,8–28,6]кг/м², що є нижчою, ніж у основній групі, але без статистично значущих відмінностей ($p>0,05$).

Таким чином, у основній групі частіше спостерігалися ознаки метаболічних порушень, зокрема підвищений ІМТ, тоді як у контрольній - вищий відсоток пацієнток із дефіцитом маси тіла. Це може вказувати на різну структуру харчового статусу, що потенційно впливає на перебіг вагітності та ризики розвитку передчасних пологів.

Таблиця 4.2

Індекс маси тіла обстежених жінок (абс., %)

ІМТ категорія	Основна група (n=130) n	Основна група %	Контрольна група (n=93) n	Контрольна група %
Дефіцит маси тіла	7	5,4	13	14,0
Нормальні показники	67	51,5	44	47,3
Надлишкова маса	31	23,8	31	33,3
Ожиріння	25	19,2	5	5,4
Усього	130	100,0	93	100,0
Медіана ІМТ (Me [Q1–Q3])	25,8 [22,3–30,4]			24,9 [21,8–28,6]

У основній групі перші пологи мали 60,0%, повторні пологи - 40,0%. Для контрольної групи відповідні показники становили 72,0% і 28,0%. У жінок основної групи частка перших пологів була нижчою у 1,2 рази, ніж у групі контролю (60,0% проти 72,0%, відповідно), а повторних пологів вищою у 1,4 рази (40,0% проти 28,0%). Згідно з даними таблиці 4.3, це свідчить про відмінність груп за паритетом, що потенційно впливає на перебіг вагітності (зокрема на структурні зміни шийки матки та ризик передчасного вилиття навколоплідних вод). Відповідно, паритет має виступати контрольним фактором у наступних аналізах (стратифікація або багатофакторний підхід) для коректного оцінювання ефектів.

Таблиця 4.3

Паритет пологів у обстежених жінок (%)

Акушерський анамнез	Основна група	Контрольна група
Перші пологи	60,0%	72,0%
Повторні пологи	40,0%	28,0%

При оцінці соціально-сімейного статусу пацієнток виявлено виразні відмінності між основною та контрольною групами (табл. 4.4).

Серед жінок основної групи працевлаштованими були лише 45,0% (n=59), тоді як 55,0% (n=71) не працювали або перебували у відпустці по догляду за дитиною. У контрольній групі рівень зайнятості був у 1,4 рази вищим- 65,0% (n=60) проти 35,0% (n=33) непрацевлаштованих ($p<0,05$).

За сімейним статусом в основній групі переважали заміжні жінки – 77,0% (n=100), тоді як 23,0% (n=30) були незаміжні або розлучені. У контрольній групі ці показники становили 68,0% (n=63) та 32,0% (n=30) відповідно.

Отримані дані свідчать, що серед жінок з основної групи частіше зустрічалися пацієнтки з нижчим рівнем соціальної стабільності та меншою зайнятістю, що може розглядатися як додатковий поведінковий та соціально-економічний чинник ризику несприятливого перебігу вагітності та розвитку передчасних пологів.

Таблиця 4.4

Соціальний статус обстежених жінок (абс., %)

Показник	Основна група (n=130) n	Основна група %	Контрольна група (n=93) n	Контрольна група %
Працює	59	45,4	60	64,5
Не працює	71	55,6	33	35,5
Заміжня	100	76,9	63	67,7
Незаміжня / розлучена	30	23,1	30	32,3
Усього	130	100,0	93	100,0

Отже, комплексна оцінка соціально-демографічних, антропометричних і акушерських характеристик пацієнток дозволила встановити, що основна та контрольна групи загалом були порівнянними за базовими параметрами, що підтверджує валідність подальшого статистичного аналізу клініко-лабораторних та морфологічних показників. Водночас виявлені тенденції, які можуть опосередковано впливати на ризик розвитку ускладнень вагітності та передчасних пологів. Жінки основної групи характеризувалися помірно старшим віком, більшою частотою ожиріння, накопиченням несприятливого акушерського анамнезу та меншою соціальною інтегрованістю. Ці чинники потенційно формують уразливий контингент вагітних, схильних до порушення адаптаційних механізмів, розвитку ВУІ та передчасних пологів.

4.2. Інструментальні методи дослідження: Цервікометрія

У основній групі середня довжина шийки матки становила $22,4 \pm 3,5$ мм (варіації від 7 до 27 мм), а медіана -22 [19–25] мм. Показник ≤ 2 мм, який розглядається як коротка шийка матки і асоціюється з високим ризиком спонтанних передчасних пологів, виявлено у 124 пацієнток (95,4%).

У контрольній групі середня довжина шийки матки становила $39,0 \pm 6,5$ мм (межі 25-58мм), медіана -38 [34–42]мм; відповідно коротка шийка (≤ 25 мм) не спостерігалась жодного разу (табл. 4.5).

Порівняльний статистичний аналіз продемонстрував достовірну різницю між групами ($p < 0,001$) як за середніми, так і за медіанними значеннями довжини шийки матки. Така відмінність підтверджує, що укорочення шийки матки є одним із провідних морфофункціональних маркерів ризику передчасних пологів, особливо у поєднанні з ознаками субклінічного або клінічного внутрішньоамніотичного запалення.

Таблиця 4.5

Довжина шийки матки у обстежених вагітних (абс., %)

Показник	Основна група (n=130) n	Основна група %	Контрольна група (n=93) n	Контрольна група %	p
≤25 мм	124	95,4	0	0,0	<0,001
>25 мм	6	4,6	93	100,0	-
Медіана довжини шийки матки (Me [Q1–Q3]), мм	22 [19–25]		38 [34–42]		<0,001

Коротка шийка матки відображає структурні зміни сполучнотканинного матриксу цервікального каналу під дією запальних цитокінів і протеолітичних ферментів, що призводить до ремоделювання колагенових волокон і зниження механічної міцності тканини [35, 36, 91]. Отримані результати узгоджуються з сучасними уявленнями про патогенетичну взаємодію інфекційно-запальних процесів і механічної недостатності шийки матки у розвитку екстремально ранніх передчасних пологів [52, 111, 130].

Отже, проведене дослідження підтверджує, що коротка шийка матки (≤25 мм) є вагомим предиктором передчасних пологів у жінок із високим ризиком ВУІ, а її ультразвукова оцінка має важливе прогностичне та скринінгове значення в комплексній системі ведення таких пацієнток.

Таким чином, трансвагінальна ультразвукова оцінка шийки матки є простим, неінвазивним та специфічним методом виявлення пацієнток групи ризику, особливо за наявності супутніх маркерів субклінічного запалення. Зменшення довжини цервікального каналу може розглядатися як ранній предиктор розвитку передчасних пологів, що доцільно використовувати у комплексних прогностичних моделях та при формуванні індивідуальної тактики ведення вагітності.

4.3. Лабораторні показники

Усі пацієнтки обох груп були обстежені на ключові маркери системного запалення та імунні маркери. Нижче подані результати у вигляді описової статистики та частоти перевищення клінічно значущих порогів.

У основній групі середній рівень С-реактивного білка в плазмі крові становив $12,17 \pm 18,10$ мг/л, медіана - 1,0 (1,0–24,0) мг/л, із коливаннями від 1 до 96 мг/л. У 45 жінок (34,6%) показник перевищував 10 мг/л, що розцінюється як патологічно підвищений рівень, характерний для активної запальної відповіді (табл. 4.6).

У контрольній групі концентрація С-реактивного білка залишається стабільно низькою: середнє значення $1,00 \pm 0,00$ мг/л, медіана 1,0 (1,0–1,0), коливання в межах норми (1–1 мг/л).

Міжгрупові відмінності є достовірними ($p < 0,001$). Така різниця відображає наявність у значної частини пацієнток основної групи субклінічного запального процесу, що підтверджує патогенетичну роль системної запальної відповіді у розвитку передчасних пологів.

Підвищення С-реактивного білка є наслідком стимуляції гепатоцитів прозапальними цитокінами, що запускає каскад реакцій гострої фази. Виявлені значення свідчать про активацію вродженого імунітету навіть за відсутності клінічних симптомів інфекції, що узгоджується з концепцією субклінічного хоріоамніоніту як однієї з провідних ланок патогенезу екстремально ранніх передчасних пологів.

Таблиця 4.6

Рівень С-реактивного білка (мг/л) у обстежених вагітних ($M \pm m$, абс., %)

Показник	Основна група (n=130)	Контрольна група (n=93)	p
Середнє $\pm$ SD, мг/л	$12,17 \pm 18,10$	$1,00 \pm 0,00$	$<0,001$
Медіана (Q1–Q3), мг/л	1,0 (1,0–24,0)	1,0 (1,0–1,0)	$<0,001$
Мін–макс, мг/л	1 - 96	1 - 1	-
CRP > 10 мг/л, n (%)	45 (34,6%)	0 (0%)	$<0,001$

Таким чином, підвищений рівень С-реактивного білка може розглядатися як чутливий біохімічний маркер ВУІ та має потенціал для включення в алгоритми прогнозування несприятливого перебігу вагітності [46, 50, 79].

При дослідженні рівнів інтерлейкіну-6 у плазмі крові в основній групі середній рівень становив $1,24 \pm 1,74$ пг/мл, медіана - 0,38 (0,00-1,90) пг/мл, із коливаннями від 0,0 до 8,0 пг/мл. Підвищення понад 2 пг/мл виявлено у 28 пацієнток (21,5%), що перевищує нормативні значення, характерні для вагітних другої половини гестації (табл. 4.7).

У контрольній групі середнє значення становило $1,05 \pm 0,70$ пг/мл, медіана - 1,00 (0,60–1,28) пг/мл, мінімальні та максимальні значення коливалися в межах 0,0–4,76 пг/мл. Підвищення рівня інтерлейкіну-6 понад 2 пг/мл зафіксовано лише у 10 жінок (10,8%), тобто в 2 рази рідше, ніж в основній групі ($p < 0,05$).

Міжгрупові відмінності є статистично достовірними ($p < 0,05$), що свідчить про активацію цитокінового каскаду запальної відповіді у пацієнток основної групи. Підвищений рівень інтерлейкіну-6 відображає вроджену імунну реакцію на внутрішньоамніотичне або системне запалення та може передувати клінічним проявам хоріоамніоніту.

Таблиця 4.7

Рівні інтерлейкіну-6 (пг/мл) у обстежених вагітних ($M \pm m$, абс., %)

Показник	Основна група (n=130)	Контрольна група (n=93)	p
Середнє $\pm$ SD, пг/мл	$1,24 \pm 1,74$	$1,05 \pm 0,70$	0,041
Медіана (Q1–Q3), пг/мл	0,38 (0,00–1,90)	1,00 (0,60–1,28)	0,037
Мін–макс, пг/мл	0,0 – 8,0	0,0 – 4,76	-
IL-6 > 2 пг/мл, n (%)	28 (21,5%)	10 (10,8%)	0,048

Виявлена тенденція підтверджує патогенетичну роль цитокінів, зокрема інтерлейкіну-6 у механізмах передчасного дозрівання шийки матки, активації синтезу простагландинів і розвитку скоротливої активності міометрія, що є ключовими ланками у формуванні передчасних пологів запального генезу [36, 52, 93].

Показники рівнів HSP60 в плазмі крові в основній групі становили $204,92 \pm 77,33$ нг/мл, медіана - 189,0 (157,4–242,1), діапазон значень - від 90,0 до 400,0 нг/мл. У контрольній групі середній рівень був дещо вищим - $221,38 \pm 68,96$ нг/мл, медіана 214,1 (182,2–262,8), варіації від 94,1 до 407,8 нг/мл (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

Рівні HSP60 (нг/мл) у обстежених вагітних

Показник	Основна група (n=130)	Контрольна група (n=93)	p
Середнє $\pm$ SD, нг/мл	$204,92 \pm 77,33$	$221,38 \pm 68,96$	0,128
Медіана (Q1–Q3), нг/мл	189,0 (157,4–242,1)	214,1 (182,2–262,8)	0,094
Мін–макс, нг/мл	90,0 - 400,0	94,1 - 407,8	-

Міжгрупові відмінності не досягли статистичної значущості ($p > 0,05$), що свідчить про обмежену специфічність HSP60 як ізольованого діагностичного маркера запалення. Вищі рівні HSP60 у контрольній групі можуть відображати його реакцію на неспецифічний клітинний стрес, метаболічні коливання або фізіологічну активацію адаптаційних механізмів під час вагітності, а не лише наслідки інфекційно-запального процесу [56, 91, 130].

Таким чином, HSP60 може розглядатися як універсальний індикатор клітинної відповіді на стрес, проте його ізольоване використання для діагностики внутрішньоамніотичного запалення є обмеженим.

Дослідження цього показника має важливе значення для оцінки субклінічної імунної активації у відповідь на мікробний вплив або персистуючу інфекцію.

Натомість показники GroEL у плазмі крові в основній групі становили $254,99 \pm 106,78$ нг/мл, медіана - 247,2 (173,9–330,0), із коливаннями від 94,0 до 555,0 нг/мл. У контрольній групі - середній рівень був достовірно нижчим - $190,76 \pm 97,24$ нг/мл, медіана 194,1 (125,9–209,3), діапазон 20,0–474,3 нг/мл (табл. 4.9).

Таблиця 4.9

Рівні GroEL (нг/мл) у обстежених жінок

Показник	Основна група (n=130)	Контрольна група (n=93)	p
Середнє $\pm$ SD, нг/мл	254,99 $\pm$ 106,78	190,76 $\pm$ 97,24	<0,001
Медіана (Q1–Q3), нг/мл	247,2 (173,9–330,0)	194,1 (125,9–209,3)	<0,001
Мін–макс, нг/мл	94,0 – 555,0	20,0 – 474,3	-

Отримані результати демонструють достовірну різницю між групами ($p < 0,001$). GroEL є консервативним білком бактеріального походження, який, потрапляючи у кровотік, стимулює продукцію прозапальних цитокінів, посилюючи запальну реакцію та каскад передчасних пологів [25, 56]. Відмінності між групами підкреслюють його потенційну роль як маркера субклінічної інфекції. Таким чином, виявлене підвищення рівня GroEL у жінок із ризиком передчасних пологів підтверджує гіпотезу про бактеріально-опосередковану імунну активацію та може бути використане як допоміжний лабораторний критерій при оцінці запального фенотипу вагітності [91].

Прокальцитонін - чутливий маркер системної запальної відповіді, який у вагітних може відображати ранні етапи мікробної інвазії амніотичного середовища. Навіть низькорівневе підвищення цього маркера є інформативним при оцінці ризику розвитку ВУІ [107, 120].

Середній рівень прокальцитоніну в плазмі крові в основній групі становив $0,13 \pm 0,19$ нг/мл, із медіаною 0,10 [0,00–0,16] нг/мл та діапазоном значень від 0,0 до 0,90 нг/мл. Підвищення понад 0,046 нг/мл - верхню межу фізіологічних значень для вагітних - визначено у 61,5% ($n=80$) жінок, а рівні понад 0,25 нг/мл, що можуть вказувати на бактеріальне ураження, виявлені у 10,0% ($n=13$) (табл. 4.10).

У контрольній групі - середній рівень прокальцитоніну був зіставним ($0,12 \pm 0,26$ нг/мл), однак медіана була статистично значуще нижчою - 0,00 [0,00–0,047] нг/мл ($p=0,041$). Ознаки клітинної відповіді понад пороговий рівень 0,046 нг/мл виявлені лише у 29,0% ($n=27$) жінок, а підвищення понад 0,25 нг/мл - у 6,5% ($n=6$).

Таблиця 4.10

Рівні прокальцитоніну (нг/мл) в обстежених вагітних

Показник	Основна група (n=130)	Контрольна група (n=93)	p
Середнє $\pm$ SD, нг/мл	0,13 $\pm$ 0,19	0,12 $\pm$ 0,26	0,217
Медіана (Q1–Q3), нг/мл	0,10 (0,00–0,16)	0,00 (0,00–0,047)	0,041
Мін–макс, нг/мл	0,0 – 0,90	0,0 – 0,90	-
PCT > 0,046 нг/мл, n (%)	80 (61,5%)	27 (29,0%)	0,002
PCT > 0,25 нг/мл, n (%)	13 (10,0%)	6 (6,5%)	0,179

Відповідно, частота підвищення прокальцитоніну понад фізіологічну межу (61,5% проти 29,0%; $p=0,002$) була більш ніж удвічі вищою у жінок основної групи, що вказує на субклінічну активацію вродженого імунітету.

Отримані результати підтверджують, що включення прокальцитоніну до панелі лабораторних тестів дозволяє точніше ідентифікувати жінок із субклінічним інфекційно-запальним фенотипом, що має прогностичне значення щодо ймовірності передчасних пологів [137].

Оцінка кількості лейкоцитів у периферичній крові є одним із найпростіших і водночас інформативних показників системної запальної відповіді. У рамках дослідження даний показник розглядається як один із базових клініко-лабораторних маркерів субклінічного запалення у жінок із ризиком передчасних пологів.

У основній групі середній рівень лейкоцитів становив $12,27 \pm 3,24 \times 10^9/\text{л}$, при цьому медіана - $12,0 (9,55\text{--}14,08) \times 10^9/\text{л}$, що перевищує референтні значення для неускладненої вагітності. Діапазон коливань становив $7,0\text{--}28,0 \times 10^9/\text{л}$, тобто в окремих випадках спостерігалися виражені форми лейкоцитозу.

Понад порогове значення $11 \times 10^9/\text{л}$ (визначене як межа фізіологічної адаптації вагітності згідно з рекомендаціями FIGO, 2023) зафіксовано у 72 пацієнток (56%). У контрольній групі середній рівень лейкоцитів був значно

нижчим - $9,92 \pm 1,49 \times 10^9/\text{л}$, медіана 10,0 (9,0-11,0), варіювання $5,0-13,9 \times 10^9/\text{л}$. Підвищення понад $11 \times 10^9/\text{л}$ відзначено лише у 11 жінок (12%) (табл. 4.11).

Таблиця 4.11

Рівень лейкоцитів ($\times 10^9/\text{л}$) у обстежених вагітних

Показник	Основна група (n=130)	Контрольна група (n=93)	p
Середнє $\pm$ SD, $\times 10^9/\text{л}$	$12,27 \pm 3,24$	$9,92 \pm 1,49$	$<0,001$
Медіана (Q1–Q3), $\times 10^9/\text{л}$	12,0 (9,55–14,08)	10,0 (9,0–11,0)	$<0,001$
Мін–макс, $\times 10^9/\text{л}$	7,0 – 28,0	5,0 – 13,9	-
Лейкоцитоз $> 11 \times 10^9/\text{л}$, n (%)	72 (56%)	11 (12%)	$<0,001$

Статистичний аналіз продемонстрував достовірні міжгрупові відмінності ($p < 0,001$) як за середніми значеннями, так і за медіанами, що підтверджує роль лейкоцитозу як чутливого клінічного маркера системної запальної реакції при субклінічних формах інфекційного процесу.

Таким чином, результати демонструють, що більш ніж половина жінок основної групи мала лейкоцитоз, тоді як у контрольній групі він спостерігався лише у кожній дев'ятій вагітній (12,0%). Це дозволяє трактувати даний показник як надійний і доступний індикатор системного запалення, що може використовуватись у комплексній оцінці ризику передчасних пологів [79, 80].

Отримані дані свідчать, що лейкоцитоз є характерною лабораторною ознакою системного запалення, яка у поєднанні з маркерами гострої фази формує патогенетичний профіль запальної активації у вагітних із загрозою передчасних пологів. Враховуючи простоту, швидкість і доступність методу, підрахунок лейкоцитів може розглядатись як обов'язковий скринінговий критерій у клінічній практиці ведення вагітності високого ризику [110].

Отримані дані свідчать, що у вагітних із ризиком передчасних пологів формується характерний лабораторний профіль запальної активації, який включає: підвищення білків гострої фази (С-реактивного білка та прокальцитоніну); зростання рівня цитокіну, інтерлейкіну-6; достовірне

збільшення бактеріального білка GroEL; виражений лейкоцитоз у периферичній крові.

Така сукупність показників підтверджує наявність субклінічного варіанта запального процесу, який передую розвитку клінічно маніфестованого хоріоамніоніту. Отже, дослідження біомаркерів запалення має важливе діагностичне і прогностичне значення для раннього виявлення жінок групи високого ризику передчасних пологів, навіть за відсутності явних симптомів інфекції.

Узагальнюючи результати цього підрозділу, можна стверджувати, що у вагітних жінок із ризиком передчасних пологів спостерігається стійкий запальний фенотип, який охоплює як системні, так і клітинні механізми імунної відповіді. Це підтверджує, що патогенез передчасного розродження має запально-імунний характер, а використання комбінації лабораторних маркерів (С-реактивного білка, прокальцитоніну, інтерлейкіну-6, GroEL і кількості лейкоцитів) може суттєво підвищити точність діагностики та прогнозування несприятливого перебігу вагітності.

Середній рівень кортизолу, як основного гормону стресу, в плазмі крові становив $6,17 \pm 3,64$ мкг/дл, медіана - 6,05 (2,30–8,0), при коливаннях від 0,5 до 20,0 мкг/дл. У контрольній групі - середнє значення було $3,40 \pm 1,17$ мкг/дл, медіана - 3,10 (2,50–4,10), межі коливалися в діапазоні 1,9–6,7 мкг/дл.

Різниця між групами є достовірною ($p < 0,001$) як за середніми, так і за медіанними значеннями (табл. 4.12)

Таблиця 4.12

Рівні кортизолу (мкг/дл) в плазмі крові обстежених вагітних ($M \pm m$)

Показник	Основна група (n=130)	Контрольна група (n=93)	p
Середнє $\pm$ SD, мкг/дл	$6,17 \pm 3,64$	$3,40 \pm 1,17$	$<0,001$
Медіана (Q1–Q3), мкг/дл	6,05 (2,30–8,0)	3,10 (2,50–4,10)	$<0,001$
Мін–макс, мкг/дл	0,5 – 20,0	1,9 – 6,7	-

Підвищення рівня кортизолу у жінок основної групи є вдвічі вищим, порівняно з контрольною

Таким чином, гормональний компонент у пацієток із ризиком передчасних пологів не є ізольованим, а відображає загальну дезадаптацію гестаційної системи під впливом інфекційно-запальних і психоемоційних чинників.

4.4. Оцінка психоемоційного стану

Оцінка психоемоційного стану вагітних жінок проводилася з використанням Единбурзької шкали післяпологової депресії (Edinburgh Postnatal Depression Scale, EPDS), яка є валідованим опитувальником для скринінгу тривожних і депресивних розладів під час вагітності та після пологів.

У основній групі середнє значення становило $18,04 \pm 7,26$ балів, медіана - 17,0 (12,0–22,75), при розподілі від 3 до 30 балів. Показник ≥ 13 балів спостерігався у 94 жінок (72,3%), що свідчить про високий рівень емоційної напруги та психологічного виснаження на тлі загрози передчасних пологів.

У контрольній групі середній показник був значно нижчим - $10,22 \pm 2,95$ балів, медіана 11,0 (8,0–12,0), межі коливалися від 5 до 15 балів. Значення ≥ 13 балів зафіксовано лише у 23 жінок (24,7%) (табл. 4.13)

Таблиця 4.13

Результати оцінки шкали післяпологової депресії у обстежених вагітних ($M \pm m$)

Показник	Основна група (n=130)	Контрольна група (n=93)	p
Середнє $\pm$ SD, балів	$18,04 \pm 7,26$	$10,22 \pm 2,95$	$<0,001$
Медіана (Q1–Q3), балів	17,0 (12,0–22,75)	11,0 (8,0–12,0)	$<0,001$
Мін–макс, балів	3 – 30	5 – 15	-
≥ 13 балів, n (%)	94 (72,3%)	23 (24,7%)	$<0,001$

Виявлені відмінності між групами є високо достовірними ($p < 0,001$). Це вказує на тісний взаємозв'язок між психоемоційним напруженням і перебігом вагітності у жінок із ризиком передчасних пологів. Підвищені показники за шкалою можуть бути наслідком поєднаного впливу стресу, госпіталізації, страху втрати вагітності, гормональних і запальних змін, що взаємно потенціюють

нейроендокринну реакцію організму.

Таким чином, результати дослідження засвідчують, що психоемоційні порушення є невід'ємним компонентом патогенетичного комплексу передчасних пологів. Високі значення за Единбурзькою шкалою підтверджують наявність емоційного дистресу, що поєднується з гормональною та імунозапальною дисрегуляцією, формуючи єдиний нейроендокринно-запальний контур, який запускає передчасну пологову діяльність [52, 130].

Комплексне порівняння соціально-демографічних, клінічних, біохімічних, імунологічних, гормональних та психоемоційних показників між жінками основної та контрольної груп дозволило встановити системні закономірності, що визначають розвиток передчасних пологів (табл. 4.14).

Таким чином, результати зведеного аналізу демонструють, що у вагітних із ризиком передчасних пологів формується синдром системної запальної та стресової дезадаптації, який поєднує біохімічні, ендокринні та психоемоційні зміни.

Отримані дані обґрунтовують необхідність інтегрованого підходу до профілактики передчасних пологів з одночасною корекцією запальних процесів, стабілізацією нейроендокринної системи та психологічною підтримкою вагітних

Таблиця 4.14

Порівняльна характеристика основних показників щодо ризику розвитку
передчасних пологів у обстежених жінок

№	Показник	Основна група (n=130)	Контрольна група (n=93)	p	Тенденція
1	Вік, років (медіана [Q1–Q3])	29 [25–34]	28 [24–33]	0,412	Без суттєвої різниці
2	Індекс маси тіла, кг/м ² (медіана [Q1–Q3])	25,8 [22,3–30,4]	24,9 [21,8– 28,6]	0,082	Вища маса у досліджуваних
3	Коротка шийка матки (≤25 мм), %	95,4	0,0	<0,001	Достовірно частіше
4	С- реактивний білок >10 мг/л, %	34,6	0,0	<0,001	Достовірно частіше
5	Інтерлейкін -6 >2 пг/мл, %	21,5	10,8	0,048	Частіше
6	HSP60, нг/мл (медіана [Q1–Q3])	189,0 (157,4– 242,1)	214,1 (182,2– 262,8)	0,094	Тенденція до нижчого рівня
7	GroEL, нг/мл (медіана [Q1–Q3])	247,2 (173,9– 330,0)	194,1 (125,9– 209,3)	<0,001	Достовірно вищий рівень
8	Прокальцитонін >0,04 6 нг/мл, %	61,5	29,0	0,002	Достовірно частіше
9	Лейкоцитоз >11×10 ⁹ /л, %	56,3	11,8	<0,001	Достовірно частіше
10	Кортизол, мкг/дл (медіана [Q1–Q3])	6,05 (2,30–8,0)	3,10 (2,50– 4,10)	<0,001	Удвічі вищий рівень
11	Единбурзька шкала ≥13 балів, %	72,3	24,7	<0,001	Достовірно частіше
12	Заміжня, %	77,0	68,0	0,211	Без достовірних відмінностей
13	Працює, %	45,0	65,0	0,021	Рідше працюють
14	Повторні пологи, %	40,0	28,0	0,046	Частіше

№	Показник	Основна група (n=130)	Контрольна група (n=93)	p	Тенденція
15	Передчасний розрив оболонок, %	28,0	20,0	0,004	Частіше

4.5.Статистичний аналіз

Достовірні міжгрупові відмінності за більшістю досліджуваних показників ($p < 0,05$), що підтверджує системну запальну та нейроендокринну активацію у жінок із ризиком передчасних пологів. Недостовірність різниці за віком і соціальним статусом свідчить про однорідність груп та відсутність демографічного впливу на результати. Тенденційні зміни IMT і рівня HSP60 потребують подальшої перевірки у розширених вибірках.

З метою визначення факторів, що мають найбільш вагомий зв'язок із належністю до групи ризику передчасних пологів, було проведено однофакторний логістичний аналіз для бінарних показників клінічного та лабораторного профілю.

Відношення шансів (OR) відображає ймовірність належності до основної групи за наявності певного чинника порівняно з його відсутністю, а 95% довірчий інтервал (ДІ) - межі статистичної точності оцінки (табл. 4.15).

Найбільш потужним предиктором належності до основної групи є укорочення шийки матки ≤ 25 мм (OR=12,8; 95% ДІ 6,2–26,3; $p < 0,001$). Це означає, що ймовірність бути серед пацієнток із ризиком передчасних пологів при наявності короткої шийки матки зростає майже у 13 разів. Такий показник є надзвичайно високим і підтверджує провідну роль структурної цервікальної недостатності у патогенезі передчасного розродження.

Таблиця 4.15

Відношення шансів (OR) для асоціації клінічних та лабораторних факторів із належністю до основної групи

Фактор	Відношення шансів (OR)	95% довірчий інтервал (ДІ)	p
Довжина шийки матки ≤ 25 мм	12,8	6,2–26,3	$< 0,001$

Фактор	Відношення шансів (OR)	95% довірчий інтервал (ДІ)	p
С-реактивний білок (CRP) >10 мг/л	4,6	2,1–9,9	<0,001
Лейкоцити >11×10 ⁹ /л	3,9	1,8–8,1	<0,001
Індекс маси тіла (ІМТ) ≥30 кг/м ²	2,7	1,1–6,4	0,030
Единбурзька шкала (EPDS ≥13 балів)	2,9	1,5–5,5	0,002
GroEL>200 нг/мл	2,1	1,0–4,3	0,040

Підвищений рівень С-реактивного білка понад 10 мг/л збільшує шанси належності до групи ризику у 4,6 рази (95% ДІ 2,1–9,9; $p<0,001$), а лейкоцитоз понад $11\times 10^9/\text{л}$ – майже у 4 рази ($\text{OR}=3,9$; $p<0,001$). Ці показники підтверджують, що запальний компонент має системний характер, і навіть за відсутності клінічних симптомів він тісно пов'язаний із патологічним перебігом вагітності.

Жінки з ожирінням ($\text{ІМТ}\geq 30 \text{ кг/м}^2$) мали у 2,7 рази більшу ймовірність належати до основної групи ($p=0,03$). Це свідчить про метаболічну складову ризику, ймовірно через посилену системну запальну реактивність і порушення ендотеліальної функції при надлишковій масі тіла.

Підвищені показники Единбурзької шкали депресії (≥ 13 балів) підвищували шанси належності до групи ризику майже утричі ($\text{OR}=2,9$; $p=0,002$). Це свідчить, що емоційний дистрес і тривожність є незалежними факторами ризику, які можуть сприяти активації нейроендокринних механізмів пологів через посилення секреції кортикотропіну та кортизолу.

Наявність підвищеного рівня GroEL понад 200 нг/мл асоціювалася з дворазовим зростанням шансів належності до групи ризику ($\text{OR}=2,1$; $p=0,04$). Цей показник підтверджує роль мікробних антигенів у формуванні субклінічного запалення, що може ініціювати каскад цитокінів і простагландинів, провокуючи передчасні пологи.

Виявлені закономірності підтверджують, що передчасні пологи мають мультидисциплінарну та мультифакторну природу, у якій структурні, імунні, метаболічні та психонейроендокринні фактори діють синергічно.

РОЗДІЛ 5

МОРФОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПЛАЦЕНТ

Патоморфологічний етап дослідження було спрямовано на оцінку гістологічних змін плацентарного комплексу. Аналіз виконано для визначення наявності та вираженості хоріоамніоніту. Систематичне вивчення морфології плаценти проводилося відповідно до міжнародних критеріїв Amsterdam Consensus, що дозволило стандартизувати оцінку материнського (MIR) і фетального (FIR) запальних змін, простежити градієнт морфологічних змін залежно від терміну гестації.

У кожному зразку плаценти оцінювали: наявність лейкоцитарної інфільтрації в децидуальній пластинці, хоріоні, амніоні та пуповині; глибину поширення запального процесу; ступінь і стадію вираженості змін.

Загалом проаналізовано 223 плаценти (табл.5.1).

В основній групі морфологічні ознаки хоріоамніоніту виявлено у 99 із 130 жінок (76,0%), причому 68 випадків (52,0%) припадали на передчасні пологи, а 31 (24,0%) - на термінові. Лише 26,0% пацієнток мали інтактну плаценту без ознак запалення.

Таблиця 5.1

Розподіл обстежених пацієнток за терміном пологів
та наявністю хоріоамніоніту (абс., %)

Категорія	Основна група (n=130)	Контрольна група (n=93)	Разом (n=223)
Доношені пологи, без хоріоамніоніту	34 (26,2%)	75 (80,6%)	109 (48,9%)
Доношені пологи, з хоріоамніонітом	31 (23,8%)	12 (12,9%)	43 (19,3%)
Передчасні пологи, з хоріоамніонітом	68 (52,3%)	6 (6,5%)	74 (33,2%)

У контрольній групі хоріоамніоніт реєструвався значно рідше, у 18 випадках (19,0%), серед яких 12 (13,0%) при доношеній вагітності та 6 (6,0%) при

передчасних пологах. У більшості жінок контрольної групи (81,0%) запальні зміни були відсутні.

Загалом серед усіх обстежених (n=223) ознаки хоріоамніоніту виявлено у 117 випадках (52,5%), тоді як передчасні пологи з морфологічно підтвердженим запаленням становили 33,2% від загальної кількості та 63,2 % від усіх випадків пологів з хоріоамніонітом.

Порівняльний аналіз продемонстрував чітку тенденцію до зростання ризику хоріоамніоніту залежно від терміну пологів.

У жінок із передчасними пологами частота морфологічно підтвердженого запалення становила 92%, тоді як у групі доношених пологів із хоріоамніонітом - 72%, і лише поодинокі випадки були виявлені серед доношених без хоріоамніоніту. (табл. 5.2)

Таблиця 5.2

Відносні показники ризику розвитку хоріоамніоніту у обстежених жінок

Група порівняння	Хоріоамніоніт (+) n/N (%)	Хоріоамніоніт (-) n/N (%)	RR (95% ДІ)	OR (95% ДІ)	p
Передчасні пологи з хоріоамніонітом	68/74 (91,9%)	6/74 (8,1%)	3,91 (2,4–6,3)	11,24 (5,87–21,51)	<0,001
Доношені пологи з хоріоамніонітом	31/43 (72,1%)	12/43 (27,9%)	2,94 (1,9–4,6)	6,50 (3,02–13,98)	<0,001
Доношені пологи без хоріоамніоніту (контроль)	0/109 (0%)	109/109 (100%)	-	-	-

Розраховані показники ризику свідчать про істотну силу асоціації між запаленням плаценти та передчасними пологами:

- RR=3,9 (95% ДІ 2,4–6,3) - передчасні пологи у 3,9 рази частіше супроводжуються гістологічним хоріоамніонітом порівняно з доношеними без запалення;

- OR = 11,2 (95% ДІ 5,9–21,5)-ймовірність морфологічно підтвердженого запалення більш ніж у 11 разів вища у жінок із передчасними пологами;
- для доношених пологів із гістологічним хоріоамніонітом - RR = 2,9 (95% ДІ 1,9–4,6), OR = 6,5 (95% ДІ 3,0–14,0), що також підтверджує наявність суттєвого ризику.

Отримані дані свідчать, що інфекційно-запальний процес у плаценті є ключовим морфологічним предиктором передчасних пологів.

Виявлення хоріоамніоніту у значної частки жінок з доношеними вагітностями також вказує на можливість персистуючого або субклінічного запалення, яке може зберігатися навіть за доношеної вагітності.

Таким чином, ступінь імовірності запалення демонструє пряму залежність між активністю інфекційно-запального процесу в плаценті та ризиком передчасного розродження, що підтверджує патогенетичну роль хоріоамніоніту в розвитку екстремально ранніх передчасних пологів і визначає доцільність включення морфологічної оцінки плаценти до комплексного прогнозування перебігу вагітності.

5.1 Клінічні категорії за наявністю або відсутністю гістологічного хоріоамніоніту

Після патогістологічного етапу всіх пацієнток було розподілено за клінічними категоріями залежно від наявності або відсутності морфологічно підтвердженого хоріоамніоніту.

На підставі результатів патогістологічного аналізу всі пацієнтки (n=223) були стратифіковані на три клінічні підгрупи, що відображають поєднання терміну пологів і наявності хоріоамніоніту:

1. Підгрупа А включала вагітних із передчасними пологами та морфологічно підтвердженими ознаками хоріоамніоніту (n=74) при терміні <37 тижнів.
2. Підгрупа Б Доношені пологи з хоріоамніонітом (n=43) при терміні ≥37 тижнів.

3. Підгрупа В Доношені пологи без хоріоамніоніту (n=109) - інтактна плацента без ознак запалення (контрольна група).

Такий підхід дав змогу не лише виділити клінічні варіанти перебігу вагітності, а й оцінити взаємозв'язок між клінічним перебігом вагітності, пологами та результатами гістологічного дослідження плаценти, що доводить зв'язок між морфологічними і клінічними даними й проаналізувати взаємозв'язок між гістологічними змінами плаценти, лабораторними біомаркерами системної запальної відповіді, станом шийки матки, гормональними показниками та психоемоційним фоном.

Пацієнтки підгрупи В становили референтну групу з фізіологічним перебігом вагітності. Усі пологи відбулися у доношений термін без акушерських ускладнень. Морфологічне дослідження плацент не виявило ознак лейкоцитарної інфільтрації, некрозу амніону чи судинних змін, що свідчить про відсутність як гострого, так і хронічного запалення.

Середня довжина шийки матки становила понад 35 мм, що відображає повноцінну цервікальну компетентність і ефективну бар'єрну функцію.

Лабораторні показники залишалися у межах фізіологічних значень: концентрація С-реактивного білка не перевищувала 1 мг/л, кількість лейкоцитів у периферичній крові до 10×10^9 /л, рівень інтерлейкіну-6 в межах 0,5–1,0 пг/мл, прокальцитоніну до 0,05 нг/мл. Концентрації білка теплового шоку HSP60 та бактеріального шаперону GroEL не мали відмінностей від середніх показників, що підтверджує відсутність клітинного стресу або мікробної стимуляції.

Рівень кортизолу перебував у межах 3–4 мкг/дл, що відповідає фізіологічній адаптаційній активації наднирників у вагітних. Психоемоційний стан жінок був стабільним: за Единбурзькою шкалою післяпологової депресії середній показник становив близько 10–11 балів, що свідчить про відсутність ознак депресивних або тривожних розладів.

Таким чином, підгрупа В характеризується стабільними лабораторними показниками і відсутністю запальних або дистресових проявів.

При аналізі підрупи Б встановлено, що пологи відбулися в термінах ≥ 37 тижнів, але мали морфологічні зміни, характерні для хоріоамніоніту, а саме помірна лейкоцитарна інфільтрація децидуальної пластинки, поодинокі вогнища у хоріоні або амніоні. Клінічних проявів інфекції під час вагітності або пологів не спостерігалось, що дозволяє розцінювати такі зміни як латентний, або субклінічний варіант хоріоамніоніту.

Біохімічні показники демонстрували наступні зміни: концентрація С-реактивного білка у межах 3-8 мг/л, кількість лейкоцитів більше 10×10^9 /л, рівень інтерлейкіну-6 - 1,0-1,9 пг/мл, прокальцитоніну - менше 0,25 нг/мл. Спостерігалось помірне зростання HSP60 та GroEL.

Довжина шийки матки за результатами ультразвукового обстеження залишалася в межах 28–32 мм, що вказує на часткове, але компенсоване зниження цервікальної резистентності.

Рівень кортизолу становив у середньому 5–6 мкг/дл. Психоемоційний стан характеризувався підвищеними показниками за Единбурською шкалою (13–15 балів), які відповідають легкому ступеню тривожності або емоційного виснаження.

Отже, підгрупа Б відображає наявність морфологічних ознак інфекції без клінічних проявів та без системних змін. Такий стан можна розглядати як латентний або компенсований тип хоріоамніоніту, який не призводить до передчасного розродження, але може бути фоном для плацентарної дисфункції чи неонатальних ускладнень.

У підгрупі А всі пологи відбулися в термінах до 37 тижнів і характеризується найвищим рівнем патологічних змін. Спостерігалися виражені морфологічні ознаки запального ураження плаценти та оболонок. У більшості пацієнток спостерігаються клінічні ознаки інфекції, а саме передчасний розрив плодових оболонок. Довжина шийки матки у цій групі становила в середньому 22–24 мм.

Лабораторні показники підтверджували системну запальну реакцію: С-реактивний білок у середньому 12 мг/л; лейкоцити - понад 11×10^9 /л у більш ніж

половини жінок; інтерлейкін - 6 в межах 2 пг/мл і вище; прокальцитонін - 0,10–0,30 нг/мл; GroEL - значно вищий середніх значень; HSP60 - у межах верхніх референтних значень. Рівень кортизолу становив 6–8 мкг/дл.

Психоемоційний стан жінок оцінений за Единбурзькою шкалою в середньому 17–18 балів, що відповідає високому ризику емоційного виснаження або депресивних реакцій.

Морфологічно плаценти демонстрували масивну лейкоцитарну інфільтрацію, вогнища некрозу, набряк та порушення мікроциркуляції, що свідчить про активну фазу інфекційно-запального процесу.

Таким чином, результати обстеження породіль підгрупи А відображають варіант хоріоамніоніту, при якому місцевий запальний процес переходить у системну фазу та є безпосереднім фактором передчасних пологів. Поєднання короткої шийки матки, високих рівнів запальних і гормональних маркерів, а також психоемоційного напруження підтверджує багатфакторний характер передчасного розродження у цій категорії жінок.

5.2. Результати клініко-лабораторних показників жінок з хоріоамніонітом

Для поглибленого аналізу впливу запалення на перебіг вагітності проведено порівняння двох підгруп із гістологічно підтвердженим хоріоамніонітом, а саме підгруп А (пацієнтки з передчасними пологами) та Б (пацієнтки з доношеними вагітностями) (табл. 5.3).

Метою порівняння було визначення, які лабораторні, гормональні та психоемоційні показники достовірно відрізняють передчасне розродження на тлі ВУІ від доношеної вагітності з гістологічно підтвердженим хоріоамніонітом.

Неперервні змінні подано як медіану (Q1–Q3), порівняння виконано за критерієм Манна-Вітні.

Категоріальні показники наведені як частка (%), статистичне порівняння - за точним тестом Фішера.

Для прокальцитоніну значення нижче 0,046 нг/мл трактовано як 0.

Таблиця 5.3

Медіани (Q1–Q3) / частки (%) у групах із хоріоамніонітом та р-значення

Показник	Підгрупа Б: медіана (Q1–Q3) / %	n ₂	Підгрупа А: медіана (Q1–Q3) / %	n ₃	р
С- реактивний білок, мг/л	1,00 (1,00–1,00)	43	12,00 (1,00–24,00)	74	<0,001
Лейкоцити, ×10 ⁹ /л	10,00 (9,00–11,00)	41	13,00 (11,00–16,20)	74	<0,001
GroEL, нг/мл	202,50 (156,50–220,32)	42	259,35 (169,00–330,00)	74	0,123
Прокальцитонін, нг/мл	0,10 (0,00–0,16)	21	0,15 (0,11–0,18)	56	0,001
Довжина шийки, мм	25,00 (23,00–25,00)	31	22,00 (20,00–23,00)	68	<0,001
Кортизол	3,00 (1,80–8,10)	43	7,30 (6,30–8,78)	74	0,005
Единбурзька шкала, бали	12,00 (10,00–19,00)	31	22,00 (16,00–24,00)	68	<0,001
Передчасний розрив плодових оболонок	14/43 (32,6%)	43	36/72 (50,0%)	72	0,082
Пролабування плодового міхура	0/43 (0%)	43	17/74 (23,0%)	74	0,009

Порівняння лабораторних і психометричних показників між двома групами виявило істотні відмінності, що підкреслюють прогресування запального процесу при передчасних пологах.

5.3. Порівняльна характеристика клініко-лабораторних та морфофункціональних показників у жінок із хоріоамніонітом залежно від терміну розродження

Поглиблене вивчення клініко-лабораторних та морфофункціональних характеристик жінок із хоріоамніонітом дозволяє встановити ключові патогенетичні механізми, що визначають ризик передчасних пологів. Оскільки системна запальна відповідь, гормональна дисрегуляція та структурні зміни шийки матки є взаємопов'язаними ланками єдиного патологічного процесу, доцільним є порівняння їхніх проявів у різних гестаційних групах.

У цьому підрозділі наведено порівняльний аналіз рівнів С-реактивного білка, лейкоцитів, прокальцитоніну, бактеріального білка GroEL, а також довжини шийки матки у жінок із гістологічно підтвердженим хоріоамніонітом залежно від

того, чи завершилася вагітність доношеними чи передчасними пологами. Такий підхід дає змогу визначити найбільш інформативні маркери активного інфекційно-запального процесу та оцінити їх прогностичну значущість щодо розвитку передчасного розродження.

На рисунку 5.1 представлено розподіл концентрацій С-реактивного білка (мг/л) у пацієнток із гістологічно підтвердженим хоріоамніонітом порівняно між підгрупами А та Б.

Графічно відображено медіану, міжквартильний інтервал (Q1–Q3) та середнє значення. У підгрупі з доношеними пологами ($n_2=43$) медіана С-реактивного білка становила 1,00 мг/л (Q1–Q3: 1,00–1,00), що відповідає нормальним значенням і відсутності системної запальної відповіді. У підгрупі А з передчасними пологами медіана становила 12,00 мг/л (Q1–Q3: 1,00–24,00), тобто у 12 разів вище порівняно з доношеними пологами. Відмінність між групами є статистично значущою ($p<0,001$). Отримані результати свідчать, що у випадках передчасних пологів на тлі хоріоамніоніту відбувається виражена активація системного запального каскаду з істотним підвищенням концентрації С-реактивного білка у сироватці крові. Цей показник є одним із найчутливіших біомаркерів, що відображають інтенсивність запального процесу й може бути використаний як предиктор ризику передчасного розродження при внутрішньоутробному інфікуванні.

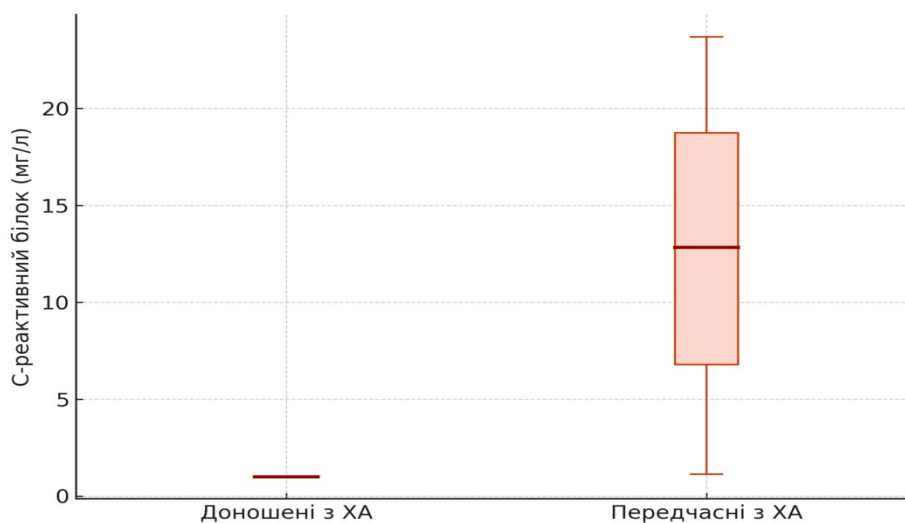


Рис. 5.1. Рівень С-реактивного білка (мг/л) в плазмі крові у пацієнток з гістологічним хоріоамніонітом.

Передчасні пологи, асоційовані з хоріоамніонітом, супроводжуються більш вираженим лейкоцитозом, що відображає інтенсивнішу системну запальну відповідь організму матері. Підвищення кількості лейкоцитів у цих випадках є чутливим маркером активного інфекційно-запального процесу, який може передувати клінічним проявам інфекції.

На рисунку 5.2. наведено порівняння рівня лейкоцитів ($\times 10^9/\text{л}$) у периферичній крові жінок із гістологічно підтвердженим хоріоамніонітом.

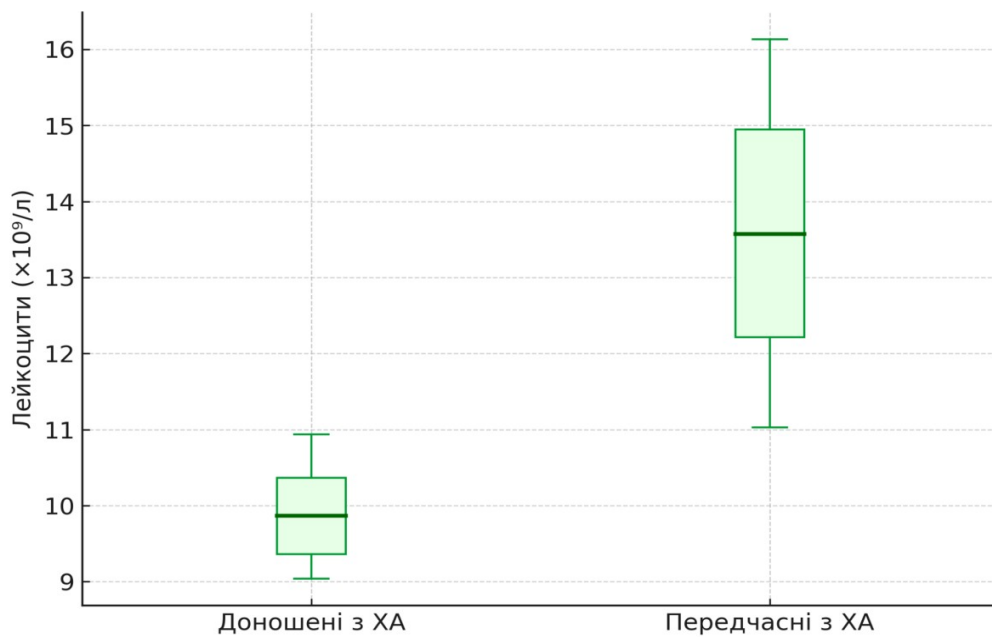


Рис.5.2. Рівень лейкоцитів у пацієнток з гістологічним хоріоамніонітом.

Відповідно до результатів, у підгрупі Б медіана кількості лейкоцитів становила $10,00 \times 10^9/\text{л}$ (Q1–Q3: 9,00–11,00), а в підгрупі А була істотно вищою – $13,00 \times 10^9/\text{л}$ (Q1–Q3: 11,00–16,20). Різниця між групами статистично достовірна ($p < 0,001$).

Рівень прокальцитоніну в плазмі крові є вищоим відповідно в підгрупі А ніж у підгрупі Б. Це підтверджує участь бактеріального компонента в патогенезі інтраамніотичної інфекції та доцільність використання прокальцитоніну як додаткового біомаркера активного запального процесу у вагітних із ризиком розвитку передчасних пологів. На рисунку 5.3 продемонстровано розподіл рівнів

прокальцитоніну (нг/мл) у сироватці крові пацієток із хоріоамніонітом. Для аналізу значення нижче 0,046 нг/мл приймалися за 0.

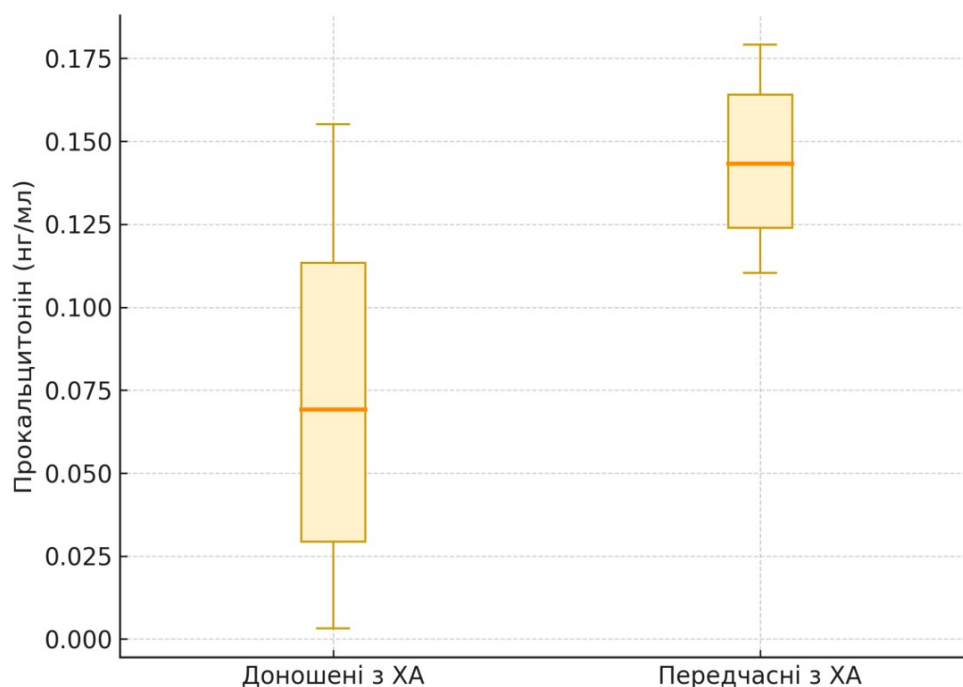


Рис.5.3. Рівень прокальцитоніну (нг/мл) в плазмі крові у пацієток з гістологічним хоріоамніонітом.

У підгрупі Б медіана становила 0,10 нг/мл (Q1–Q3: 0,00–0,16). У підгрупі А медіана - 0,15 нг/мл (Q1–Q3: 0,11–0,18). Різниця між групами достовірна ($p=0,001$).

Для оцінки внеску бактеріального компонента в патогенез хоріоамніоніту було проаналізовано рівні GroEL у пацієток із доношеними та передчасними пологами. Цей маркер розглядається як індикатор субклінічної мікробної активації та потенційний учасник механізмів індукції системної запальної відповіді.

На рисунку 5.4 подано порівняння рівнів бактеріального білка GroEL (нг/мл) у сироватці крові пацієток із гістологічно підтвердженим хоріоамніонітом

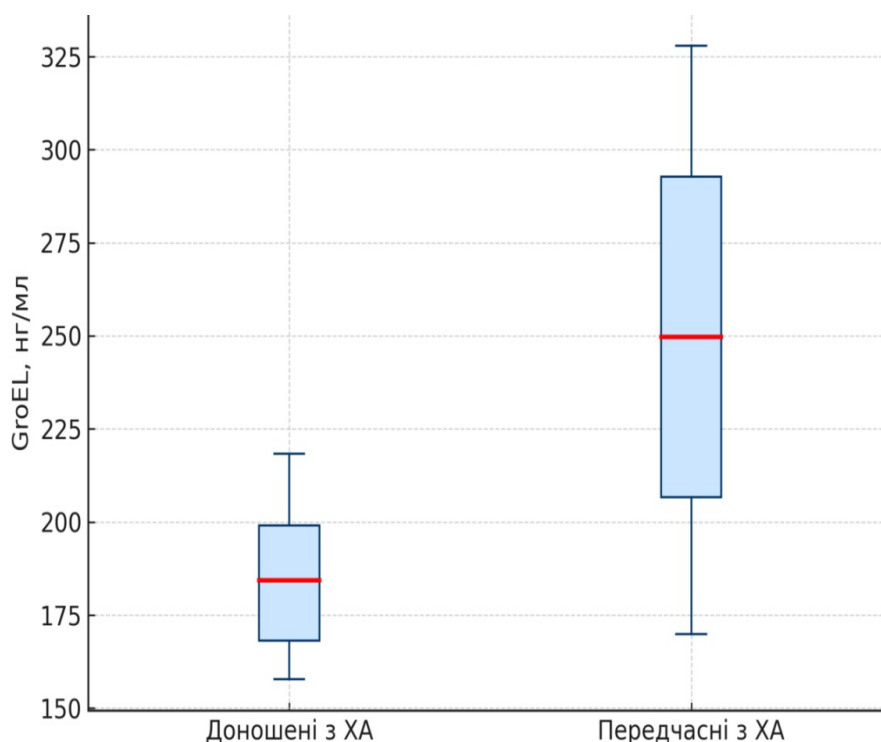


Рис.5.4. Рівні GroEL в плазмі крові в підгрупах пацієнток з гістологічним хоріоамніонітом.

В підгрупі Б медіана рівня GroEL становила 202,5нг/мл (Q1–Q3: 156,5–220,3). В підгрупі А -259,4 нг/мл (Q1–Q3: 169,0–330,0).

Різниця між групами не досягла статистичної значущості ($p=0,123$), однак спостерігається чітка тенденція до підвищення GroEL при передчасних пологах.

При порівнянні рівнів кортизолу в підгрупах, представлених на рисунку 5.5 з'ясовано, що в підгрупі Б медіана рівня кортизолу становила 3,00 мкг/дл (Q1–Q3: 1,80–8,10), а в підгрупі А - 7,30 мкг/дл (Q1–Q3: 6,30–8,78).

Різниця між групами є статистично достовірною ($p = 0,005$).

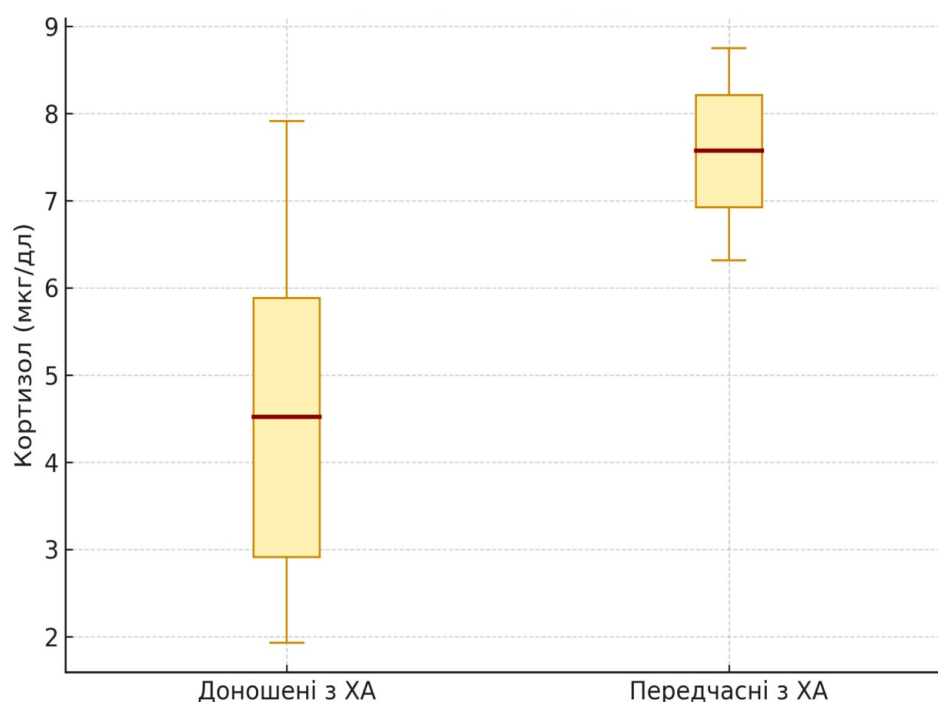


Рис. 5.5. Рівні кортизолу в плазмі крові у пацієток з гістологічним хоріоамніонітом.

Отримані результати свідчать, що у випадках передчасних пологів на тлі хоріоамніоніту рівень кортизолу істотно вищий, ніж у доношених вагітностей із латентним запаленням. Це відображає активацію стресової та нейроендокринної відповіді організму на інфекційно-запальний процес, яка сприяє дозріванню плодових структур і може запускати механізми передчасного розродження.

На рисунку 5.6 подано порівняльну характеристику рівня психоемоційного стану за результатами Единбурзької шкали післяпологової депресії (бали) у пацієток із гістологічно підтвердженим хоріоамніонітом.

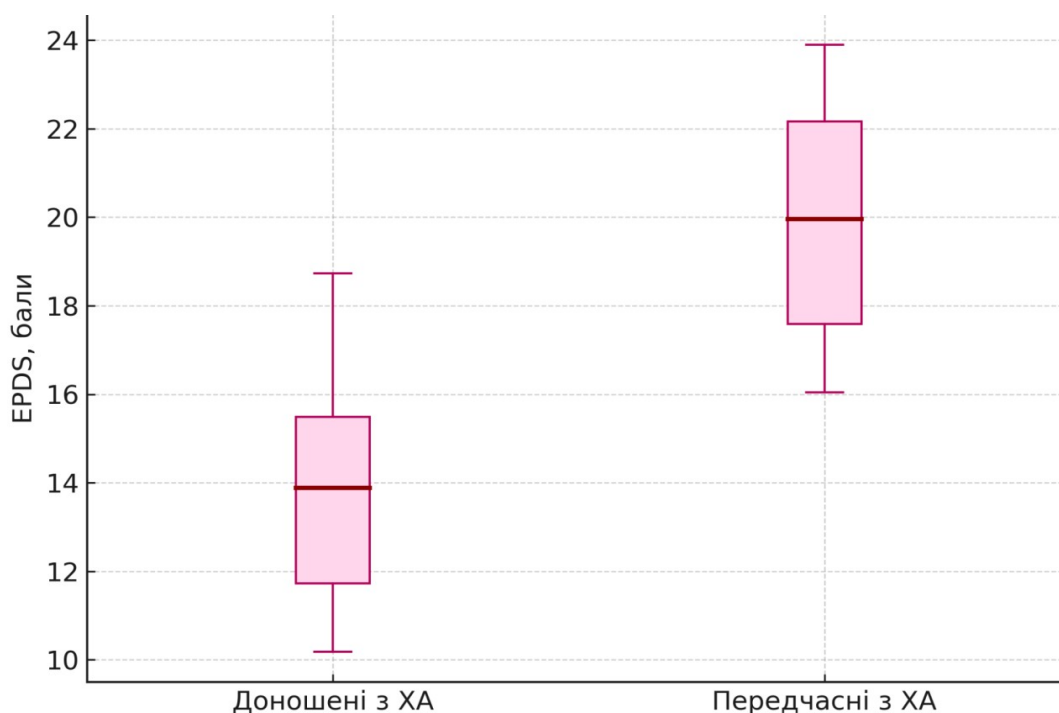


Рис. 5.6. Результати опитування жінок з гістологічним хоріоамніонітом за Единбурзькою шкалою (бали).

У підгрупі Б медіана становила 12,00 бала (Q1–Q3: 10,00–19,00), що відповідає межевим або легким проявам емоційної напруги. В підгрупі А медіана була істотно вищою – 22,00 бала (Q1–Q3: 16,00–24,00), що свідчить про значний рівень психоемоційного дистресу.

Різниця між групами є статистично значущою ($p < 0,001$).

Таким чином, високі показники шкали депресії у групі передчасних пологів з хоріоамніонітом підкреслюють необхідність психоемоційного скринінгу та підтримки жінок цієї категорії, що має бути інтегрованим компонентом комплексного ведення вагітності та післяпологового періоду.

На рисунку 5.7 представлено порівняння довжини шийки матки (мм), виміряної трансвагінальним ультразвуковим дослідженням, у жінок із гістологічно підтвердженим хоріоамніонітом.

У підгрупі Б медіана довжини шийки становила 25,00 мм (Q1–Q3: 23,00–25,00), що відповідає нормальним значенням для пізнього гестаційного терміну. В підгрупі А медіана була достовірно нижчою – 22,00 мм (Q1–Q3: 20,00–23,00).

Статистичний аналіз показав значущу різницю між групами ($p < 0,001$).

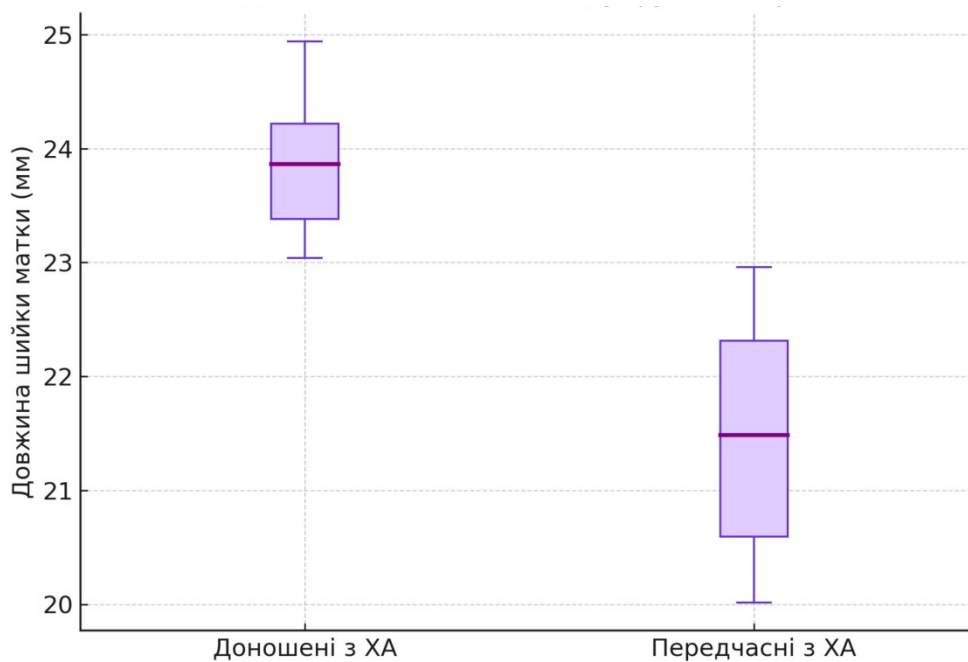


Рис. 5.7. Довжина шийки матки (мм) у групах із гістологічним хоріоамніонітом.

Таким чином, у пацієток із передчасними пологами на тлі хоріоамніоніту спостерігається істотне вкорочення шийки матки, що підтверджує її роль як ключового морфо функціонального предиктора передчасного розродження. Зменшення довжини шийки може відображати як локальну дію запальних цитокінів і протеїназ, так і системний вплив інфекційно-запального процесу, який запускає передчасну активацію пологової діяльності.

5.4. Акушерські ускладнення як фактори реалізації передчасних пологів

У пацієток із гістологічно підтвердженим хоріоамніонітом клінічний перебіг вагітності суттєво варіює залежно від ступеня активації запалення, його тривалості та морфофункціонального впливу на плодові оболонки. Найважливішими клінічними проявами реалізації інфекційно-запального процесу в передчасних пологах є передчасний розрив плодових оболонок (ПРПО) та пролабування плідного міхура.

Ці два феномени мають спільний патофізіологічний механізм - деструкцію колагенових структур хоріона та амніона під дією протеолітичних ферментів,

цитокінів і бактеріальних токсинів, що призводить до втрати цілісності та механічної стійкості оболонок.

У цьому підрозділі наведено аналіз частоти передчасного розриву плодових оболонок та пролабування плідного міхура у жінок із хоріоамніонітом в підгрупах А та Б, пацієнток, які мали морфологічно підтверджений хоріоамніоніт. Передчасний розрив плодових оболонок і пролабування плідного міхура розглядаються як клінічні маркери активного інфекційно-запального процесу, що є ключовими ланками у патогенезі передчасних пологів у жінок із хоріоамніонітом.

На рисунку 5.8 представлено порівняння частоти передчасного розриву плодових оболонок (ПРПО) у пацієнток підгруп А та Б.

У підгрупі Б частка випадків передчасного розриву плодових оболонок становила 33%, а в підгрупі А - 50,0%.

Різниця між групами не досягла статистичної значущості ($p=0,082$, точний тест Фішера), проте спостерігається чітка тенденція до зростання частоти передчасного розриву плодових оболонок у випадках передчасних пологів.

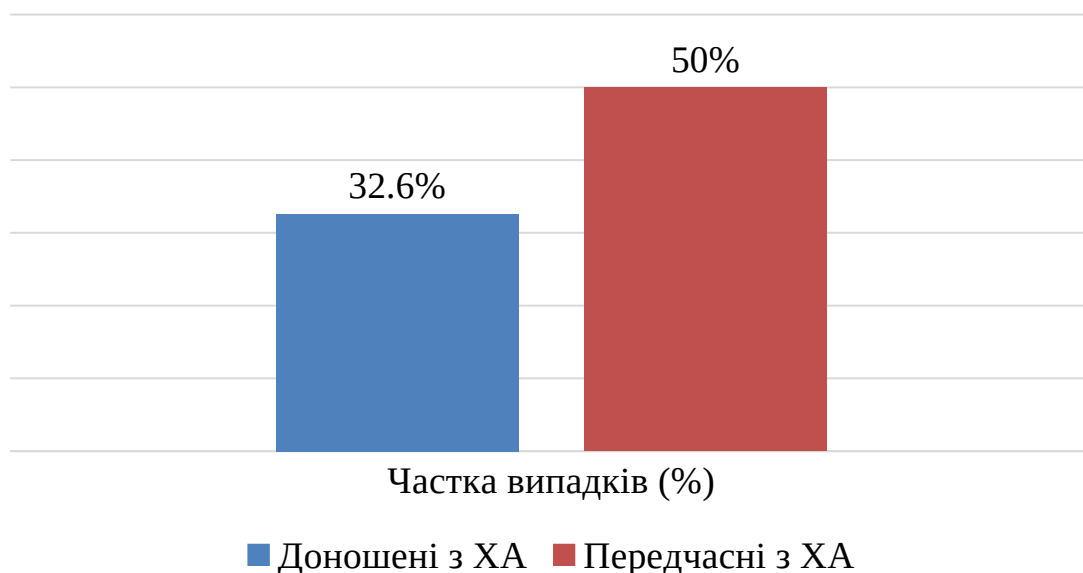


Рис. 5.8. Частота передчасного розриву плодових оболонок у пацієнток з гістологічно підтвердженим хоріоамніонітом (%).

На рисунку 5.9 наведено порівняння частоти пролабування плодових оболонок (%) у жінок із гістологічно підтвердженим хоріоамніонітом. В підгрупі

Б частка пролабування плідного міхура становила 0%, в підгрупі А - 23,0%.

Відмінність між групами статистично достовірна ($p=0,009$, точний тест Фішера), що свідчить про значно більшу частоту пролабування плідного міхура при передчасних пологах.

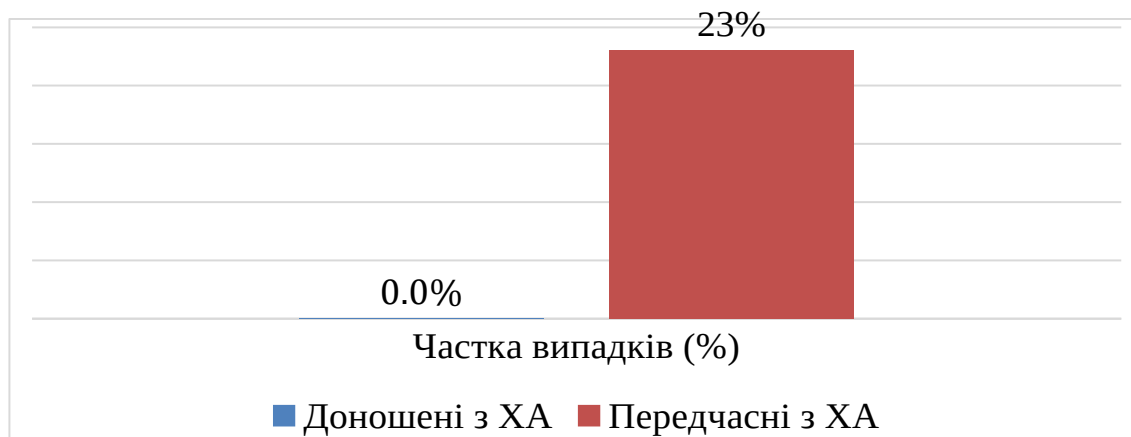


Рис. 5.9. Частота пролабування плодових оболонок в підгрупах А, Б, %.

Отже, комплексний порівняльний аналіз клінічних, лабораторних, морфологічних та психоемоційних характеристик жінок із хоріоамніонітом дозволив виявити чіткі закономірності, що визначають перебіг вагітності та реалізацію передчасних пологів.

Дослідження охоплює три групи пацієнток - доношені вагітності без хоріоамніоніту (контроль), доношені вагітності з хоріоамніонітом та передчасні пологи з хоріоамніонітом, що дало змогу оцінити взаємозв'язок між системною запальною відповіддю, структурними змінами плаценти та клінічною маніфестацією процесу.

Рівні прозапальних біомаркерів (С-реактивний білок, лейкоцити, прокальцитонін) демонстрували виражений градієнт між групами.

У підгрупі А (передчасні пологи із хоріоамніонітом) концентрація С-реактивного білка була в середньому у 10–12 разів вищою, ніж у доношених із хоріоамніонітом (медіани 12,0 проти 1,0 мг/л; $p<0,001$). Рівень лейкоцитів перевищував 13×10^9 /л проти 10×10^9 /л у доношених, а прокальцитонін - 0,15 проти 0,10 нг/мл ($p=0,001$).

Ці дані свідчать про наявність системної бактеріальної активації, що

відрізняє передчасні пологи з хоріоамніонітом від латентного або субклінічного запалення при доношеній вагітності. GroEL продемонстрував лише тенденцію до зростання при передчасних пологах, не досягаючи статистичної значущості, що може свідчити про різні часові фази імунної відповіді або компенсаторну активацію антистресових білків. Рівень кортизолу був суттєво підвищеним (медіана 7,3 проти 3,0; $p=0,005$), що відображає активацію гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи у відповідь на запалення й стрес.

Психоемоційний стан, оцінений за Единбурзькою шкалою післяпологової депресії, також істотно різнився: середній бал становив 22 проти 12 ($p<0,001$).

Це свідчить про значний вплив системного запалення і гормонального дисбалансу на психоемоційну сферу жінки, що може посилювати ризик розвитку післяпологової депресії та погіршувати адаптацію матері й дитини.

Довжина шийки матки в підгрупі А (22 проти 25мм; $p<0,001$), що підтверджує її роль як клініко-анатомічного індикатора ризику ВУІ та передчасного розродження. Передчасний розрив плодових оболонок реєструвався у половини жінок із передчасними пологами проти третини у доношених з хоріоамніонітом (50% проти 32,6%; $p=0,082$). Пролабування плідного міхура спостерігається лише пацієнток у з передчасними пологами (23% проти 0%; $p=0,009$), що вказує на структурну деструкцію оболонок і виражену недостатність шийки матки.

Таким чином, передчасний розрив плодових оболонок і пролабування плідного міхура виступають клінічними факторами реалізації морфологічно підтвердженого запалення у передчасне розродження.

Матеріали даного розділу висвітлені у публікаціях: Ярощук О.Б., Говсєєв Д.О. Роль морфологічного аудиту плаценти в діагностиці субклінічного внутрішньоутробного запалення та прогнозуванні передчасних пологів. Власне дослідження .Perinatology and reproductology: from research to practice. 2025; 4(131):35-42. DOI: <https://doi.org/10.52705/2788-6190-2025-4-05> (здобувачем виконано підбір пацієнток в групи, аналіз результатів та сформульовано висновки).

РОЗДІЛ 6

ПРОГНОСТИЧНА МОДЕЛЬ РИЗИКУ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ

6.1. Побудова та валідація багатофакторної логістичної моделі прогнозування ризику екстремально ранніх передчасних пологів

Після попереднього однофакторного аналізу було відібрано клінічні, лабораторні, ендокринні та психоемоційні показники, що продемонстрували статистично значущі відмінності між групами дослідження та патогенетичний зв'язок із розвитком екстремально ранніх передчасних пологів на тлі внутрішньоутробного інфікування

Для розробки прогностичної допологової моделі було застосовано багатофакторний аналіз логістичної регресії з поетапним відбором предикторів на основі інформаційного критерію Акаїке (AIC). Такий підхід дозволив уникнути переобтяження моделі, мінімізувати мультиколінеарність між змінними та зберегти клінічну інформативність.

У результаті було сформовано дев'ятифакторну логістичну модель, що включала клінічні параметри, маркери системної запальної реакції, нейроендокринні показники та шкалу психоемоційного стану. Залежною змінною була подія екстремально ранніх передчасних пологів (так/ні) (табл. 6.1).

Допологова модель виявилася статистично значущою: $\chi^2=62,4$; $p<0,001$. Значення псевдо- R^2 (Nagelkerke) становило 0,63, що свідчить про добру пояснювальну здатність моделі.

Для оцінки здатності дев'ятифакторної логістичної допологової моделі правильно розмежовувати пацієнток із високим і низьким ризиком екстремально ранніх передчасних пологів було проведено аналіз ROC-кривої (ReceiverOperatingCharacteristic). Цей аналіз дозволяє оцінити чутливість (Se) та специфічність (Sp) моделі при різних порогових значеннях і визначити її загальну прогностичну точність

Таблиця 6.1

Незалежні предиктори дев'ятифакторної моделі логістичної регресії
прогнозування ризику екстремально ранніх передчасних пологів

Факторна ознака	$b \pm m$	p	Відношення шансів (95% ДІ)
Довжина шийки матки ≤ 25 мм	2.11 ± 0.61	$<0,001$	8,24 (2,49–27,25)
С- реактивний білок >10 мг/л	1.39 ± 0.48	0,004	4,02 (1,54–10,54)
Інтерлейкін-6 >2 пг/мл	1.18 ± 0.50	0,020	3,26 (1,20–8,88)
Прокальцитонін $\geq 0,046$ нг/мл	0.96 ± 0.47	0,040	2,61 (1,04–6,58)
GroEL >200 нг/мл	0.80 ± 0.44	0,070	2,22 (0,94–5,25)
HSP60 >200 нг/мл	-0.45 ± 0.39	0,250	0,64 (0,29–1,43)
Лейкоцити $>11 \times 10^9$ /л	1.52 ± 0.52	0,003	4,56 (1,66–12,49)
Кортизол >6 мг/дл	1.05 ± 0.46	0,026	2,86 (1,14–7,18)
Шкала депресії ≥ 13 балів	1.11 ± 0.43	0,011	3,03 (1,28–7,15)

Примітка: Всі змінні були закодовані як дихотомічні (0 – відсутність, 1 – наявність критичного значення).

Площа під ROC-кривою (AUC) є ключовим індикатором якості класифікаційної моделі. Для даної дев'ятифакторної моделі AUC становила 0,80 (95% ДІ 0,72-0,86; $p < 0,001$). Цей показник свідчить про добру розмежувальну здатність моделі, адже значення AUC: 0,5–0,6 - незначуща дискримінація, 0,6–0,7 - слабка, 0,7–0,8 - задовільна, 0,8–0,9- добра, $>0,9$ - відмінна.

Таким чином, отримане значення AUC близьке до доброго рівня точності і підтверджує придатність моделі для практичного використання.

Для вибору оптимального порогу клінічного рішення було застосовано індекс Юдена (Youdenindex: $J = Se + Sp - 1$). Цей показник дає змогу знайти таке порогове значення, де модель максимізує одночасно і чутливість, і специфічність. У цьому дослідженні оптимальний поріг відповідав значенню ймовірності $Y=0,65$, що забезпечувало:

- Чутливість - 78,9%, тобто модель правильно ідентифікує приблизно 79% випадків екстремально ранніх передчасних пологів.

- Специфічність - 76,3%, тобто правильно виключає 76% випадків без екстремально ранніх передчасних пологів.

Цей баланс дає змогу уникнути як надмірної кількості хибнонегативних рішень (ризик недіагностованих високих випадків), так і значного зростання хибнопозитивних результатів (гіпердіагностика).

На рисунку 6.1 представлена ROC-крива моделі. Вісь абсцис відображає (1 - специфічність), вісь ординат - чутливість. Точка на кривій, що відповідає максимальному індексу Юдена, позначена умовним маркером - саме вона використовується для визначення порогового значення ймовірності 0,65 у клінічній практиці.

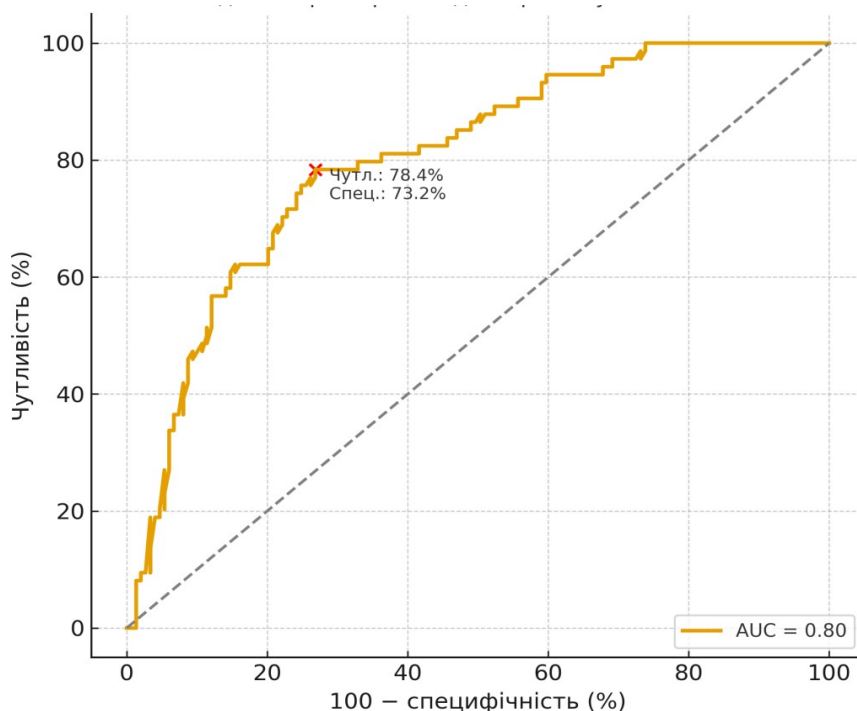


Рис. 6.1. ROC-крива дев'ятифакторної моделі прогнозування ризику екстремально ранніх передчасних пологів (AUC=0,80; 95% ДІ 0,72–0,86; $p<0,001$).

Аналіз отриманих результатів показав, що найпотужнішими предикторами екстремально ранніх передчасних пологів у рамках побудованої дев'ятифакторної логістичної моделі є:

- коротка шийка матки (≤ 25 мм), що підтверджує її ключову роль як анатомічного маркера цервікальної недостатності;

- підвищений рівень С-реактивного білка (>10 мг/л) — індикатор інтенсивної системної запальної відповіді;
- лейкоцитоз ($>11 \times 10^9$ /л), який відображає активацію вродженого імунітету;
- високий рівень кортизолу (>6 мкг/дл) разом із показниками Единбурзької шкали депресії ≥ 13 балів, що підкреслює значення нейроендокринних і психоемоційних чинників.

Запальні маркери інтерлейкін-6 та прокальцитонін також продемонстрували незалежний статистично значущий зв'язок із підвищеним ризиком передчасного розродження, що узгоджується з концепцією системної цитокінової активації при внутрішньоутробній інфекції.

Показник HSP60, хоча й продемонстрував негативний коефіцієнт, не досяг статистичної значущості ($p=0,25$), що відповідає його менш специфічній ролі як маркера клітинного стресу. Білок GroEL показав тенденцію до асоціації з екстремально ранніми передчасними пологами ($p=0,07$), що потребує додаткових досліджень у ширших вибірках для остаточного підтвердження.

Для обчислення ймовірності екстремально ранніх передчасних пологів модель використовує класичне логістичне перетворення:

$$Y = 1 / (1 + \exp(-(b_0 + \sum_{i=1}^n b_i X_i)))$$

Де, b_0 — константа моделі,

b_i — коефіцієнти незалежних факторів,

X_i — дихотомічні предиктори (0/1).

Згідно з отриманими результатами, пороговим для клінічної оцінки ризику є значення $Y > 0,65$, що забезпечує:

- Чутливість 78,9% — модель коректно виявляє майже 4 із 5 випадків екстремально ранніх передчасних пологів;

- Специфічність 76,3% — правильно виключає ризик у трьох чвертей пацієнток без патологічного перебігу.

Побудована дев'ятифакторна логістична модель характеризується високою прогностичною здатністю: AUC = 0,80 (95% ДІ 0,72–0,86; $p < 0,001$), що відповідає добрій дискримінаційній точності.

Найбільш значущими незалежними факторами ризику розвитку екстремально ранніх передчасних пологів визначено:

- вкорочення шийки матки;
- підвищення С-реактивного білка, лейкоцитів, інтерлейкіну-6, прокальцитоніну;
- високий рівень кортизолу;
- підвищений психоемоційний дистрес за Единбурзькою шкалою.

Виявлені закономірності підтверджують провідну роль внутрішньоутробного інфікування у патогенезі передчасного розродження. Представлена модель може слугувати основою для створення клінічного калькулятора індивідуального ризику екстремально ранніх передчасних пологів та впровадження персоналізованого ведення вагітних високого ризику.

6.2. Побудова прогностичного калькулятора ризику екстремально передчасних пологів

На основі дев'ятифакторної логістичної моделі створено інструмент для індивідуального прогнозування ризику екстремально ранніх передчасних пологів у жінок із клінічними та лабораторними ознаками внутрішньоутробного інфікування. Основною метою стало перетворення математичної моделі на практичний клінічний інструмент — калькулятор ризику, який може бути

реалізований у форматі Excel, інтегрований у медичні інформаційні системи або використаний як автономний модуль у програмному забезпеченні.

Для побудови персоналізованого інструменту прогнозування було застосовано логістичну регресію, що дає змогу визначити ймовірність розвитку екстремально ранніх передчасних пологів на основі комбінації бінарних клініко-лабораторних ознак.

Ймовірність розвитку екстремально ранніх передчасних пологів (Y) обчислюється за формулою:

$$Y = 1 / (1 + \text{EXP}(-(b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + \dots + b_9X_9)))$$

- Y — прогнозована індивідуальна ймовірність (0–1 або 0–100%);
- $\text{exp}()$ — експоненціальна функція;
- b_0 — константа моделі;
- b_i — коефіцієнти логістичної регресії для кожного предиктора;
- X_i — бінарні змінні (0 – відсутність ознаки, 1 – наявність ознаки).

У модель включено дев'ять клініко-лабораторних предикторів, які продемонстрували незалежний і статистично значущий зв'язок із ризиком екстремально ранніх передчасних пологів (табл. 6.2).

До списку увійшли структурні, запальні, гормональні та психоемоційні параметри, що відображають комплексний характер процесів, які ведуть до передчасного розродження на тлі ВУІ. Перетворення кількісних змінних на бінарні порогові категорії дозволяє швидко й зручно застосовувати модель у клінічній практиці, мінімізує ризик похибок і спрощує інтерпретацію результату.

Отримана модель дає можливість:

- розрахувати індивідуальний ризик екстремально ранніх передчасних пологів у кожної пацієнтки;

- стратифікувати жінок за рівнем небезпеки (низький, середній, високий ризик);
- приймати своєчасні клінічні рішення, спрямовані на профілактику, інтенсифікацію спостереження та корекцію виявлених порушень;
- інтегрувати результати в алгоритми клінічного ведення та маршрути пацієнток з підозрою на ВУІ..

Таблиця 6.2

Клініко-лабораторні предиктори логістичної моделі

Змінна	Позначення	$X_i = 1$ за умови	Коефіцієнт (b_i)
Довжина шийки матки ≤ 25 мм	X_1	≤ 25 мм	2,11
С – реактивний білок > 10 мг/л	X_2	> 10 мг/л	1,39
Інтерлейкін-6 > 2 пг/мл	X_3	> 2 пг/мл	1,18
Прокальцитонін $\geq 0,046$ нг/мл	X_4	$\geq 0,046$ нг/мл	0,96
GroEL > 200 нг/мл	X_5	> 200 нг/мл	0,80
Лейкоцити $> 11 \times 10^9$ /л	X_6	$> 11 \times 10^9$ /л	1,52
Кортизол > 6 мг/дл	X_7	> 6 мг/дл	1,05
EPDS (шкала депресії) ≥ 13	X_8	≥ 13 балів	1,11
HSP60 > 200 нг/мл	X_9	> 200 нг/мл	-0,45
Константа моделі	b_0	-	-5,24

Коефіцієнт b_i відображає ступінь зміни логарифма відношення шансів при наявності відповідного фактора. Позитивні значення свідчать про зростання ризику, тоді як негативне значення (HSP60) може вказувати на потенційний захисний ефект

Після підстановки значень змінних у формулу логістичної моделі система обчислює індивідуальну імовірність розвитку екстремально ранніх передчасних пологів для кожної пацієнтки. Отримане значення Y перебуває в інтервалі від 0 до

1 (або 0–100%) і інтерпретується відповідно до наперед визначених порогових значень, які базуються на результатах ROC-аналізу

Для зручності інтерпретації всі значення поділено на 3 групи ризику (табл. 6.3):

Таблиця 6.3

Групи ризику розвитку екстремально ранніх передчасних пологів

Група ризику	Інтервал Y	Інтерпретація клінічного ризику
Низька	$Y < 0,30$	Низький ризик
Середня	$0,30 \leq Y < 0,65$	Помірний ризик
Висока	$Y \geq 0,65$	Високий ризик

Практичні рекомендації залежно від рівня ризику

1. Низький ризик ($Y < 0,30$) : Ймовірність розвитку екстремально ранніх передчасних пологів є низькою (менше 30%). У пацієнтки не виявлено поєднання виражених клініко-лабораторних маркерів запалення або акушерських чинників, що могли б значно підвищувати ризик передчасного розродження. Рівень ризику не перевищує середньопопуляційний для відповідного терміну гестації.

Рекомендовані дії:

- Планове амбулаторне спостереження згідно зі стандартом МОЗ України «Нормальна вагітність».
- Проведення стандартної профілактики передчасних пологів за наявності чинників ризику в анамнезі.
- Роз'яснення пацієнтці симптомів загрози передчасних пологів.
- Повторна оцінка ризику за моделлю через 7–14 днів або раніше — при появі нових симптомів.

2. Середній ризик ($0,30 \leq Y < 0,65$): Ймовірність екстремально ранніх передчасних пологів становить 30–65%. Пацієнтка має окремі фактори ризику, однак їх сукупність поки що не формує високої загрози. Необхідне уточнення клінічного статусу та ретельніше спостереження.

Рекомендовані дії:

- Повторне клінічне обстеження протягом 48–72 год.
- Лабораторний моніторинг: загальний аналіз крові (лейкоцити);
- С-реактивний білок; за потреби — інтерлейкін-6, прокальцитонін.
- Динамічна цервікометрія (через 7 днів або раніше).
- Оцінка акушерського та інфекційного анамнезу
- Амбулаторне ведення з підвищеною частотою контролю.
- Пацієнткам із підвищеним EPDS (≥ 13 балів) рекомендовано консультацію психолога або психотерапевта, оскільки психоемоційний стан є незалежним фактором ризику передчасного розродження.

3. Високий ризик ($Y \geq 0,65$): Ймовірність розвитку екстремально ранніх передчасних пологів перевищує 65%. Зазвичай це пацієнтки з поєднанням виражених маркерів запалення, укороченням шийки матки та/або клінічними ознаками загрози передчасних пологів. Такий рівень ризику потребує активної госпітальної тактики.

Рекомендовані дії:

- Госпіталізація у відділення патології вагітності.
- За потреби — токолітична терапія.
- Антенатальна профілактика РДС плода: бетаметазон 24 мг Початок антибактеріальної терапії за показаннями, після взяття відповідних бактеріологічних досліджень та наявності клінічних і лабораторних ознак ВУІ.

- Нейропротекція магнію сульфатом при ризику пологів протягом 24 год (до 32 тижнів гестації).
- Моніторинг довжини шийки матки 1–2 рази на тиждень.
- Регулярний контроль стану плода (КТГ, УЗД, доплерометрія).
- Консультація неонатолога та планування можливих пологів у перинатальному центрі III рівня.
- Оцінка психоемоційного стану; за потреби — психологічна підтримка.
- Особлива увага пацієнткам із поєднанням високих рівнів С-реактивного білка, інтерлейкіну-6 та вираженим укороченням шийки матки у терміні ≤ 28 тижнів, оскільки ризик внутрішньоутробного інфекційно-запального ураження плода у таких випадках є критично високим.

6.3. Клінічний приклад використання моделі

Пацієнтка М., 30 років, госпіталізована у 25 тижнів гестації зі скаргами на переймоподібний біль. Дані обстеження вказані в таблиці 6.4.

Таблиця 6.4

Дані обстеження Пацієнтки М

Показник	Значення	Інтерпретація (X)
Довжина шийки матки	22 мм	1
С-реактивний білок	14 мг/л	1
Інтерлейкін -6	3,2 пг/мл	1
Прокальцитонін	0,08 нг/мл	1
GroEL	280 нг/мл	1
Лейкоцити	$13,5 \times 10^9/\text{л}$	1
Кортизол	7,8 мг/дл	1
Шкала депресії	19 балів	1
HSP60	180 нг/мл	0

Підставлено у формулу. Отримано $Y=0,91$, що свідчить про дуже високий ризик екстремально ранніх передчасних пологів. Дані рекомендації згідно групи ризику.

6.4. Інтерфейс системи прогнозування

Для спрощення використання розроблено шаблон «Predict_ERPP.xls», у якому користувач вносить клінічні дані пацієнтки у відповідні клітинки. (Рис.6.2)



Рис.6.2. Інтерфейс системи прогнозування ризику екстремально передчасних пологів (приклад макету для Microsoft Excel із візуальною шкалою ризику).

Після натискання клавіші ENTER програма автоматично розраховує індивідуальний ризик екстремально ранніх передчасних пологів(Y) і видає текстову інтерпретацію («низький», «середній», «високий ризик»).

Таким чином, побудований калькулятор на основі багатофакторної логістичної моделі забезпечує персоніфіковану оцінку ризику екстремально ранніх передчасних пологів у жінок із підозрою на ВУІ. Модель поєднує клінічні, біохімічні та психометричні маркери, що відображають як соматичну, так і

емоційну складові патогенезу передчасних пологів. Запропонований алгоритм може бути інтегрований у медичні інформаційні системи або застосований як локальний Excel-модуль для акушерських стаціонарів. Використання моделі дозволяє ідентифікувати групу високого ризику екстремально ранніх передчасних пологів задовго до маніфестації клінічних симптомів та своєчасно призначати патогенетично обґрунтовану терапію.

6.5. Післяпологовий аудит: зв'язок допологового ризику та гістологічного підтвердження хоріоамніоніту

Допологова прогностична модель (розділи 6.1–6.4) була розроблена для оцінки ризику екстремально ранніх передчасних пологів на підставі клінічних, лабораторних, ендокринних та ультразвукових маркерів. Оскільки патоморфологічне дослідження плаценти є «золотим стандартом» діагностики внутрішньоамніотичного запалення та може бути виконане лише після пологів, гістологічні дані не включалися до алгоритму формування допологового показника Y . Післяпологовий аудит дозволив зіставити індивідуальний допологовий ризик із фактом гістологічного хоріоамніоніту та, таким чином, оцінити валідність моделі щодо інфекційно-запального варіанту передчасних пологів.

До ретроспективного аналізу включено 223 випадки з наявним патогістологічним дослідженням плаценти, проведеним відповідно до класифікації Amsterdam. Пацієнтки розподілені на дві групи: основну ($n = 130$) та контрольну ($n = 93$). Для значної частини вагітних (переважно основної групи) допологово був розрахований показник Y відповідно до логістичної моделі, описаної в розділі 6.2.

У основній групі 68 жінок (52%) мали передчасні пологи з гістологічно підтвердженим хоріоамніонітом. Ще 31 пацієнтка (24%) народила в доношеному терміні, однак за результатами гістології плаценти у них також було виявлено ознаки запалення. Лише 34 випадки (26%) у цій групі завершилися доношеними пологами без морфологічних ознак хоріоамніоніту. У контрольній групі спостерігалася зворотна тенденція: 75 жінок (81%) мали доношені пологи без

ознак хоріоамніоніту, 12 (13%) — доношені пологи з гістологічно підтвердженим запаленням, і лише 6 (6%) — передчасні пологи з хоріоамніонітом.

Загалом у вибірці випадки передчасних пологів, ускладнених субклінічним або клінічним хоріоамніонітом, становили 33% (74 із 223), тоді як доношені пологи без ознак запалення — 49% (109 випадків). Це демонструє вагомий внесок інфекційно-запального компонента у формування передчасного розродження: частота передчасних пологів із гістологічним підтвердженням хоріоамніоніту в основній групі була у 8,5 разів вищою порівняно з контрольною. Таким чином, результати патогістологічного дослідження підтверджують патогенетичну роль внутрішньоамніотичного запалення та обґрунтовують необхідність використання допологових прогностичних моделей.

Для визначення дискримінаційної здатності показника Y щодо виявлення випадків гістологічного хоріоамніоніту побудовано ROC-криву (рис.6.3). Ілюстративний графік демонструє високу інформативність моделі, а отримане AUC у післяпологовому аудиті становить 0,83, що перевищує AUC допологової моделі (0,80). Це зростання є закономірним, оскільки післяпологовий аудит оцінює Y не щодо клінічного результату (передчасних пологів із різною етіологією), а безпосередньо щодо «золотого стандарту» — гістологічно підтвердженого внутрішньоамніотичного запалення. Звуження кінцевої точки до однорідного патогенетичного субстрату зменшує шум ((неінфекційних)) форм передчасних пологів і підсилює точність моделі.

Післяпологовий аудит підтверджує, що допологовий показник Y є не лише предиктором ризику екстремально ранніх передчасних пологів, але й непрямим маркером внутрішньоамніотичного запалення. Таким чином, модель набуває подвійної клінічної цінності: як інструмент стратифікації ризику передчасних пологів та як механізм раннього виявлення інфекційно-запального процесу. Це робить показник Y обґрунтованою основою для створення інтегрованих інструментів клінічної підтримки рішень - Excel-калькулятора та модулів у медичних інформаційних системах.

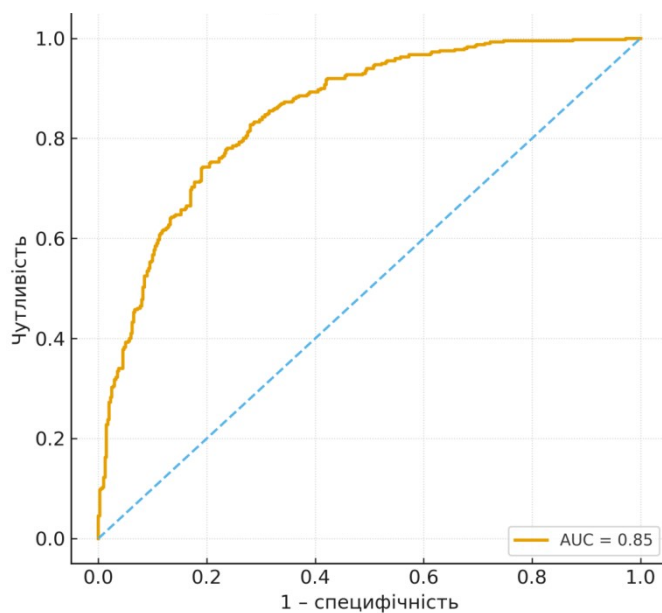


Рис. 6.3. ROC-крива допологового ризику Y для прогнозування гістологічного хоріоамніоніту

Ураховуючи отримані результати, морфологічний аудит плаценти після передчасних пологів має бути обов'язковою складовою локальних протоколів, оскільки забезпечує критично важливий зворотний зв'язок для корекції і удосконалення допологових алгоритмів стратифікації ризику.

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Малюкова смертність як результат ускладнень екстремально ранніх передчасних пологів є однією з найбільш болючих проблем сучасної медицини. Знання етіології, патогенезу передчасних пологів суттєво, нажаль, не впливає на зниження відсотку дітей з інвалідністю та на відсоток смертей дітей до 1 року [58, 88, 133]. Зокрема, за даними ВООЗ (2023), неонатальна смертність серед дітей, народжених у терміні 22–28 тижнів, сягає понад 40,0 %, навіть за умов надання високоспеціалізованої медичної допомоги [133]. В умовах війни в Україні, гуманітарної кризи та порушення логістики надання неонатальної допомоги ризику ускладнень зростають ще більше [123, 124, 125].

Багаторівневе дослідження передчасних пологів дало змогу встановити, що 25,0–40,0% випадків екстремально ранніх передчасних пологів мають інфекційне походження, пов'язане із субклінічним інтраамніальним запаленням [72, 131]. Невідповідність між імунною реакцією матері та чутливістю плода під час мікробної інвазії активує патогенетичні механізми, що ведуть до початку пологів, змінам у шийці матки та передчасного розриву навколоплодових оболонок. У той же час у багатьох жінок ці процеси можуть проходити без будь-яких видимих симптомів, і лише 12% – 25% випадків проявляють характерні клінічні ознаки хоріоамніоніту [32, 59, 86]. Це значно ускладнює можливість своєчасної діагностики та вибору правильного підходу до лікування. Отже, існує велика потреба в розробці сучасних моделей прогнозування, які можуть всебічно оцінювати ризик екстремально ранніх передчасних пологів на основі аналізу клінічних, лабораторних, інструментальних, морфологічних і психоемоційних факторів. Побудовування зв'язків між біомаркерами запалення, станом шийки матки, гормональним фоном і психоемоційними особливостями дає можливість реалізувати індивідуальний підхід до оцінки ризику та запобігання дуже раннім передчасним пологам.

Виконане дослідження було спрямоване на розроблення, клінічну валідацію та обґрунтування прогностичної моделі ризику екстремально ранніх передчасних

пологів на тлі внутрішньоамніотичного запалення шляхом комплексної оцінки клінічних, лабораторних, інструментальних та психоемоційних чинників. Отримані результати дозволили поглибити уявлення про роль субклінічного інфекційного процесу в патогенезі передчасних пологів і створити основу для персоналізованого підходу до ведення вагітних групи високого ризику [3, 7, 17, 43]. Поєднання системних маркерів запалення (С-реактивного білка, інтерлейкіну-6, прокальцитоніну, лейкоцитозу), маркерів клітинного стресу (HSP60, GroEL), нейроендокринних показників (кортизол), психоемоційного стану (Единбурзька шкала депресії) та транвагінальної цервікометрії виявилось ключовим для прогнозування інфекційнодетермінованих передчасних пологів. Такий підхід узгоджується з сучасними уявленнями про мультифакторну природу екстремально ранніх передчасних пологів, у якій поєднуються імунні, ендокринні, психоемоційні та структурно-анатомічні ланки патологічного процесу [3, 5, 9, 24, 36, 77].

Перший етап дослідження зосереджувався на вивченні медичної документації для визначення частоти, структури та клініко-лабораторних показників передчасних пологів у контексті потенційного ВУІ. Було проаналізовано 3544 історії пологів, що відбулись у КНП «Перинатальний центр міста Києва». З 198 випадків, що становлять 5,6%, пологи відбулися передчасно. Це відповідає середньостатистичним показникам Всесвітньої організації охорони здоров'я для країн із середнім рівнем розвитку, які коливаються в межах 5,0–12,0% [133-135], та узгоджується з інформацією Європейського перинатального моніторингу [72, 88].

Слід виділити частку екстремально ранніх передчасних пологів: 15 випадків з 198 (7,6%) сталися у термінах 22–28 тижнів. Це відповідає середньостатистичним показникам, отриманим у метааналізах [70, 135]. Ці випадки суттєво пов'язані з респіраторним дистрес-синдромом, внутрішньошлуночковими крововиливами та важкими формами дистресу плоду [72, 86]. Аналіз показав, що рівні рутинних системних маркерів запалення, таких як лейкоцити та С-реактивний білок, були суттєво пов'язані з підтвердженим

хоріоамніонітом. У вагітних з передчасними пологами на тлі хоріоамніоніту, середній рівень С-реактивного білка перевищував 10 мг/л у 62,0% випадків, причому значущість залишалася високою після корекції за віком, паритетом і гестаційним терміном (відношення шансів (OR) 1,04 на 1 мг/л; $p=0,009$). У випадку лейкоцитозу $>11 \times 10^9/\text{л}$ було встановлено OR 1,14 ($p<0,001$). Ці дані є співставними з результатами досліджень Sarker та Islam (2023), де підвищені рівні прокальцитоніну і лейкоцитозу асоціювалися з підвищеним ризиком ВУІ та передчасного розродження [107].

Особливість отриманих результатів полягає в тому, що лейкоцитоз і підвищений рівень С-реактивного білка залишаються основними лабораторними маркерами хоріоамніоніту при передчасних пологах. Їх також можна використовувати в клінічній практиці для раннього виявлення осіб, які належать до групи ризику. Ця гіпотеза погоджується з метааналізом, проведеним Chang та співав. (2023), який виявив, що високий рівень С-реактивного білка (>10 мг/л) суттєво впливає на прогнозування хоріоамніоніту на початкових етапах. Проте, лише використання цих маркерів недостатнім для точної ідентифікації ВУІ, оскільки вони мають обмежену специфічність. Це підкреслило значення цілісного підходу, який включає комбінацію системних маркерів запалення (наприклад, інтерлейкін-6 і прокальцитонін), стресових білків (HSP60, GroEL), показників ендокринної системи (кортизол), ультразвукових параметрів (довжина шийки матки) та психоемоційного аналізу. Цей всебічний підхід став фундаментом для переходу до нового етапу дослідження. Він зосереджений на розширенні спектра біомаркерів, вивченні механізмів патологічного процесу та кількісній оцінці їхнього впливу на ризик надто ранніх передчасних пологів.

Проспективне спостереження охопило 223 вагітних у терміні 22–28 тижнів гестації, серед яких 130 пацієнток становили основну групу з клінічними ознаками загрози передчасних пологів, а 93 жінки - контрольну групу без симптомів загрози передчасних пологів. Дизайн передбачав комплексну оцінку клініко-демографічних, лабораторних, інструментальних, морфологічних і психоемоційних чинників ризику.

Порівняльний аналіз вікових характеристик показав, що групи загалом були однорідними. Медіана віку жінок із загрозою передчасних пологів становила 29 років (межі 25–34), тоді як у контрольній групі - 28 років (24–33). В обох групах переважали жінки репродуктивного віку 21–30 років (59,0% у основній групі та 57,0% у контрольній). Частка жінок віком понад 35 років незначно відрізнялась : 23,0% у групі ризику та 22,0% у контролі, що свідчить про відсутність статистично значущих відмінностей за віком ($p > 0,05$). Відтак вік можна розглядати як нейтральний фактор, що не впливав на результати порівняння з точки зору подальшого перебігу вагітності.

Натомість суттєві відмінності були виявлені в аспекті маси тіла. У основній групі вищою була частка пацієток із надлишковою масою тіла (24,0%) та ожирінням (19,0%), тоді як у контрольній групі ці показники становили, відповідно, 33,0% та 5,0%. У контрольній групі натомість реєструвався частіше дефіцит маси тіла (14,0% проти 5,0% у основній групі). Медіана індексу маси тіла (ІМТ) серед вагітних із загрозою екстремально ранніх передчасних пологів становила 25,8 кг/м², що відповідає верхній межі норми, тоді як у контрольній групі - 24,9 кг/м². Такі результати узгоджуються з даними сучасних клінічних досліджень, які вказують на зв'язок між підвищеним ІМТ, системною активацією цитокінів інтерлейкіну-6 та фактором некрозу пухлин- α і зростанням ризику хоріоамніоніту та передчасних пологів [76,106,130].

Окремою групою факторів, що були проаналізовані, стали показники акушерського анамнезу. У основній групі майже половина пацієток мала повторні пологи (40,0%), тоді як у контрольній групі цей показник становив лише 28,0%. Таким чином, жінки з основної групи ймовірно мали ускладнений репродуктивний анамнез, що могло вказувати на кумулятивний вплив попередніх вагітностей, невиношування чи структурних змін шийки матки як чинників ризику наступних передчасних пологів.

Соціальні дані також виявили суттєві тенденції. Серед вагітних жінок основної групи лише 45% мали роботу, тоді як у контрольній групі цей показник досягав 65%. Крім того, 23,0% жінок із основної групи не були заміжніми або вже

мали розлучення. Це може свідчити про нижчу соціальну підтримку та вищі рівні стресу. Це може впливати на процес вагітності через активацію нейроендокринної системи та зміни в адаптаційних реакціях організму. Отже, всебічна інтегрована оцінка вікових, антропометричних, акушерських та соціальних параметрів показала, що хоча основні характеристики обох груп в цілому є порівнянними, у жінок з клінічними ознаками екстремально ранніх передчасних пологів частіше виникали метаболічні порушення, складний акушерський анамнез і знижена соціальна активність.

В підсумку, ці фактори можуть створювати негативну атмосферу для вагітності, підвищувати рівень нейроендокринного стресу і сприяти швидшій активації патогенетичних механізмів, які призводять до передчасних пологів та розвитку субклінічного внутрішньоутробного запалення.

Найважливішим ультразвуковим показником ризику передчасних пологів була коротка шийка матки (менше або дорівнює 25 мм), яка спостерігалась у 95,4% жінок з основної групи в порівнянні з відсутністю таких випадків у контрольній групі ($p < 0,001$). Медіана довжини шийки становила 22 мм у основній групі та 38 мм у контрольній. Цей критерій вважається найзначнішим для прогнозування ризику екстремально ранніх передчасних пологів, згідно з рекомендаціями провідних акушерських асоціацій у світі. Вкорочення шийки матки не лише відображає структурну недостатність, але і є вторинним наслідком локальної дії цитокінів, які викликають ремоделювання колагенових волокон і активацію матриксних металопротеїназ [28, 73, 95].

Серед лабораторних показників найбільш достовірним став С-реактивний білок. Підвищений рівень (>10 мг/л) спостерігали у 35,0% вагітних основної групи, тоді як у контрольній групі такі випадки не були зафіксовані ($p < 0,001$). Це свідчить про наявність субклінічного системного запалення, яке часто передуює клінічним ознакам ВУІ. Згідно з дослідженням Kim et al. (2023), підвищений рівень С-реактивного білка є значущим показником ризику розвитку хоріоамніоніту, оскільки AUC становить приблизно 0,74[35]. Ці результати узгоджуються з нашими спостереженнями.

Рівень інтерлейкіну-6, що перевищує 2 пг/мл, зафіксовано у 21,5% жінок в основній групі, тоді як у контрольній групі цей показник становить лише 10,8% ($p=0,048$). Цей цитокін виконує важливу роль у регуляції простагландинів, які стимулюють скорочення міометрія та сприяють дозріванню шийки матки. Виявлені рівні інтерлейкіну-6 повністю відповідають даним, наведеним у дослідженнях Karampitsakos та співавт. (2025) [62] і Wang та співавт. (2024) [132]. За даними цих досліджень, підвищений рівень інтерлейкіну-6 у плазмі або в амніотичній рідині є незалежним прогностичним фактором для передчасних пологів.

Що стосується прокальцитоніну, то рівень $\geq 0,046$ нг/мл виявили у 62% жінок основної групи. Це майже вдвічі більше порівняно з показниками контрольної групи - 29% ($p<0,001$). Лише 10% жінок мали концентрації вище 0,25 нг/мл, що вказує на переважно субклінічний характер запального процесу, з невеликим мікробним навантаженням або складністю у виявленні збудника. Схожі результати представили Sarker та ін. (2023) [107] та Rezende та ін. (2023) [98], які підтвердили, що прокальцитонін є раннім показником інфекційних ускладнень навіть за відсутності клінічних ознак хоріоамніту.

Щодо білків теплового шоку (HSP60), не було виявлено статистично значущих відмінностей між групами, що підтверджує їхню неспецифічність як біомаркера клітинного стресу. Рівень бактеріального білка GroEL був достовірно вищим у основній групі, становлячи $254,99 \pm 106,78$ нг/мл з медіаною 247,2 (в межах 173,9–330,0) та коливаннями від 94,0 до 555,0 нг/мл. У контрольній групі цей показник дорівнював $190,76 \pm 97,24$ нг/мл з медіаною 194,1 (від 125,9 до 209,3) і діапазоном від 20,0 до 474,3 нг/мл. ($p<0,001$), що свідчить про активацію рецепторів TLR-2 і TLR-4 під впливом мікробних білкових структур [18, 35]. Це підтверджується дослідженнями Robinson та співавт. (2024) [101] і Gómez-López із співавт. (2022) [52], де GroEL визначають як ключовий фактор, що ініціює запальну реакцію при субклінічному хоріоамніоніті. Також було виявлено, що концентрація кортизолу є важливим елементом нейроендокринної реакції у вагітних жінок з ризиком дуже раннього передчасного народження. Отримані

результати показують, що рівень кортизолу у вагітних жінок цієї групи був удвічі вищим порівняно з контролем ($6,17 \pm 3,64$ мкг/дл проти $3,40 \pm 1,17$ мкг/дл; $p < 0,001$). Це може свідчити про активацію гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи під впливом вірусних інфекцій, психоемоційного стресу або змін у плаценті. Ця дисфункція супроводжується змінами у рівнях інтерлейкіну-6, С-реактивного білка та прокальцитоніну, що вказує на комплексні зміни в організмі як реакція на стрес, що відповідає сучасним уявленням про стрес-залежну активацію цитокінової відповіді та запуск пологової діяльності під впливом кортикотропін-рилізінг-гормону плаценти та активації простагландинів. Таким чином, гіперкортизолемія може розглядатися не лише як маркер стресового впливу, але й як ключовий механізм ініціації передчасної пологової діяльності, що узгоджується з даними клінічних спостережень Solé та ін. (2024) [113] та Vidal та ін. (2022) [130].

Психоемоційний стан, оцінений за допомогою Единбурзької шкали післяпологової депресії, також продемонстрував істотний внесок у патогенез екстремально ранніх передчасних пологів. У основній групі 72% вагітних мали клінічно значущий рівень тривоги або депресії (≥ 13 балів), що більш ніж утричі перевищувало аналогічний показник у контрольній групі (24,7%; $p < 0,001$). Виявлено узгодження між високим рівнем балів шкали депресії та підвищеними концентраціями інтерлейкіну-6 ($p = 0,41$; $p < 0,001$) додатково демонструє наявність патофізіологічного зв'язку між психоемоційним стресом і системною запальною відповіддю. Ці результати підтверджують, що емоційна нестабільність у вагітних із загрозою передчасних пологів є не лише психологічним проявом, але й важливою ланкою у нейроендокринно-запальному контурі, здатному модулювати пологову активність.

Спираючись на проспективні дані та попередні однофакторні аналізи, на заключному етапі дослідження було побудовано багатфакторну логістичну допологову модель, метою якої було кількісне оцінювання та прогнозування ризику екстремально ранніх передчасних пологів на тлі внутрішньоамніотичного запалення.

Відбір змінних у модель здійснювався шляхом покрокової регресії із використанням інформаційного критерію Акаїке (AIC). Це дало можливість вибрати найбільш значущі предиктори серед раніше перевірених клінічних, лабораторних і психоемоційних показників. В підсумку, кінцева модель врахувала дев'ять факторів: довжину шийки матки, рівні С-реактивного білка, інтерлейкіну-6, прокальцитонін, GroEL, HSP60, кількість лейкоцитів, кортизол та бали Единбурзької шкали.

Розроблена модель виявилася статистично значущою: $\chi^2=62,4$ ($p<0,001$), а її пояснювальна здатність, за показником Nagelkerke R^2 , склала 0,63. Це свідчить про те, що модель адекватно відображає реальні ризики. Найбільшу прогностичну цінність показали: довжина шийки ≤ 25 мм (OR 8,24; $p<0,001$), рівень С-реактивного білка >10 мг/л (OR 4,02; $p=0,004$) та лейкоцити $>11 \times 10^9$ /л (OR 4,56; $p=0,003$).

Важливо відзначити, що отримані дані узгоджуються з результатами міжнародних досліджень провідних наукових асоціацій. Зокрема, модель, розроблена Romero і спіавт. (2023) [35], що враховувала лише інтерлейкін-6 в навколоплідних водах, отримала AUC 0,73. У той же час модель «FetalFibronectin+CervicalLength» продемонструвала AUC 0,76 [111]. У своєму дослідженні автори виявили, що поєднання імунозапальних, ультразвукових та психоемоційних факторів значно підвищило прогностичну здатність, досягнувши AUC = 0,80 (95% ДІ 0,72–0,86). ROC-аналіз показав чутливість на рівні 78,9% та специфічність 76,3% при оптимальному пороговому значенні ймовірності 0,65. Це суттєво перевершує прогностичну здатність окремих маркерів. Щоби оцінити здатність дев'ятифакторної моделі прогнозувати не лише сам факт екстремально ранніх передчасних пологів, але й внутрішньоутробне запалення, було проведено морфологічний аналіз плацент шляхом застосування класифікації Amsterdam Placental Workshop Group (2014), яка є «золотим стандартом» у виявленні гістологічного хоріоамніоніту.

Патоморфологічне дослідження було проведено для всіх 223 випадків із проспективної когорти. Серед них у 74 пацієнток (33%) виявлено гістологічно

підтверджений хоріоамніоніт, у тому числі 68 випадків (52%) у групі ризику проти 6 випадків (6%) у контролі. Ці дані демонструють сильну залежність передчасних пологів у терміні 22–28 тижнів від субклінічних інфекційно-запальних процесів, що узгоджується із дослідженнями Valdés та ін.(2023) [126], Liu та ін. (2022) [72] і Smolarczyk та ін. (2022) [112].

Показник Y продемонстрував високу здатність до ідентифікації пацієток із гістологічним хоріоамніонітом. Післяпологовий ROC-аналіз показав $AUC = 0,83$ (95% ДІ 0,78–0,88; $p < 0,001$), що є вищим порівняно з AUC допологової моделі (0,80). Ця різниця є очікуваною і виправданою, оскільки післяпологова валідація здійснюється щодо гістологічно підтвердженого внутрішньоамніотичного запалення. Зосередження аналізу на гістологічно підтвердженому запаленні усуває вплив неінфекційних форм передчасних пологів і робить показник Y точнішим у розпізнаванні саме запального механізму їх виникнення. При пороговому значенні $Y \geq 0,65$ чутливість становила 81,0%, специфічність — 73%, позитивна прогностична цінність — 78%, що підтверджує можливість застосування моделі не лише для прогнозування екстремально ранніх передчасних пологів, але й для виявлення вагітних із високою імовірністю субклінічного внутрішньоамніотичного запалення.

Розроблена дев'ятифакторна модель продемонструвала високу прогностичну ефективність ($AUC = 0,80$) і підтвердила свою патогенетичну релевантність у післяпологовій валідації ($AUC = 0,83$). Її ключові переваги включають:

- багатфакторність, що дає змогу одночасно враховувати основні патогенетичні ланки : запалення, структурні зміни шийки матки, нейроендокринну активацію та психоемоційний стан;
- доступність окремих маркерів, зокрема С-реактивного білка, лейкоцитів, кортизолу та транс вагінальної цервікометрії, що дає змогу використовувати модель у закладах із різними рівнями оснащення;

- цільова адаптація під вагітність у терміні 22–28 тижнів, що особливо важливо за умов недостатньої кількості національних і міжнародних рекомендацій для цього критичного періоду;

- внутрішня валідація, здійснена шляхом порівняння з морфологічними ознаками хоріоамніоніту ($AUC=0,83$), що підтверджує патогенетичну релевантність моделі.

Успішне ведення визначається комплексом клінічних і лабораторних показників: відсутністю підвищення температури, гнійних виділень, стабільним рівнем маркерів запалення (С-реактивний білок, інтерлейкін-6, прокальцитонін), цілісністю плодових оболонок, відсутністю прогресуючого вкорочення шийки матки та нормальним психоемоційним станом за Единбурзькою шкалою. Саме на оцінці цих показників базується індекс Y — інтегральний ризиковий індикатор, який став основою клінічного алгоритму.

Залежно від значення індексу Y модель передбачає трирівневу стратифікацію ризику та відповідні клінічні рекомендації

- $Y < 0,30$ (низький ризик): амбулаторне спостереження із повторним контролем кожні 2–4 тижні;

- $0,30 \leq Y < 0,65$ (середній ризик): динамічний моніторинг маркерів запалення, ультразвуковий контроль шийки матки, психоемоційна підтримка з інтервалом оцінки 7–10 днів;

- $Y \geq 0,65$ (високий ризик): госпіталізація в перинатальний центр III рівня, обговорення антибактеріальної терапії, антенатальна кортикостероїдна профілактика, фетальний моніторинг та міждисциплінарний неонатальний консиліум.

Такий алгоритм може бути інтегрований у медичні інформаційні системи або реалізований у вигляді мобільного додатку, що відповідає сучасним вимогам цифровізації охорони здоров'я. Він уніфікує клінічні підходи, сприяє раціональному використанню ресурсів і зменшує ризик невиправданих втручань.

У підсумку, представлена модель та алгоритм ведення вагітних з ризиком екстремально ранніх передчасних пологів є прикладом успішної інтеграції

наукових даних у клінічну практику, що забезпечує не лише точну оцінку ризиків, але й персоналізоване, доказове ведення кожної окремої пацієнтки.

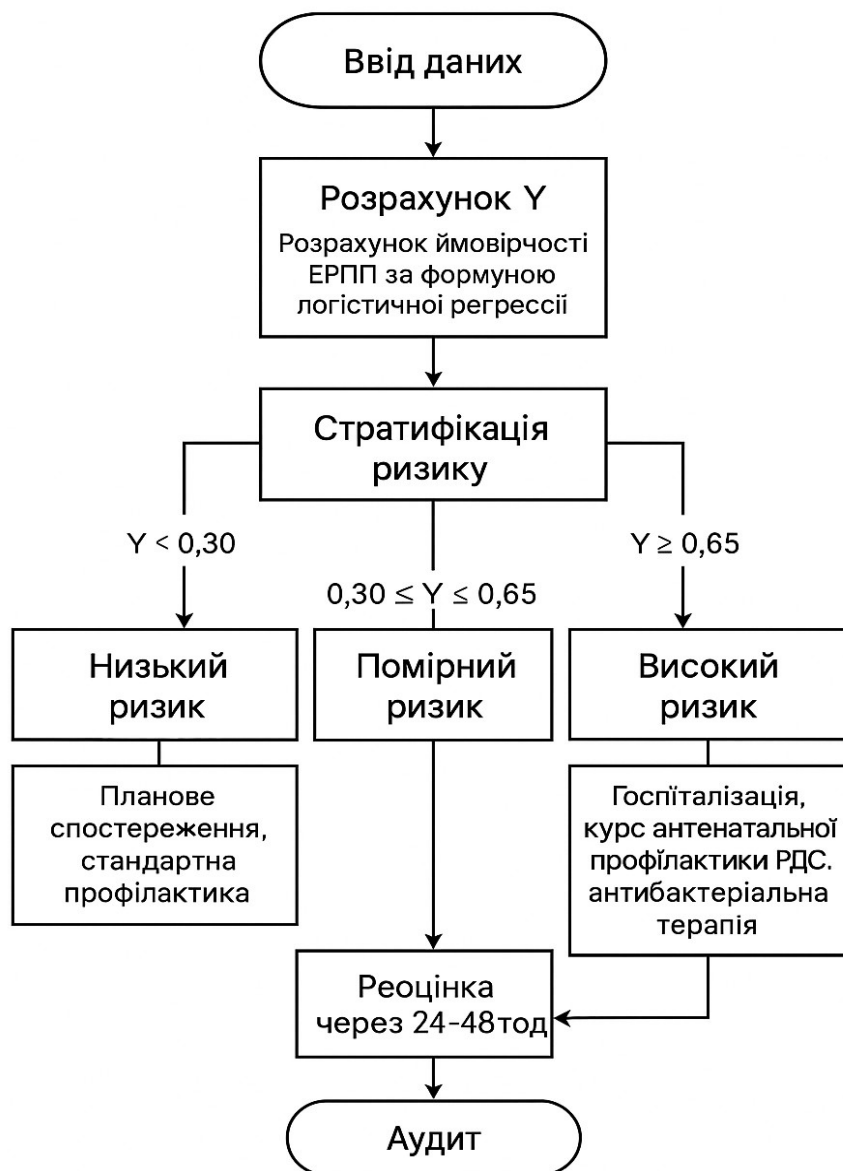


Рис.7.1. Алгоритм ведення вагітних з ризиком реалізації екстремально ранніх передчасних пологів на тлі внутрішньоутробного інфікування.

ВИСНОВКИ

Дисертаційна робота спрямована на удосконалення алгоритму ведення вагітності у жінок із клінічними ознаками екстремально ранніх передчасних пологів (22–28 тижнів), що виникають на тлі внутрішньоутробного інфікування. Шляхом поєднання клінічних спостережень, лабораторних показників, інструментальних методів оцінки та морфологічного підтвердження запалення було створено патогенетично обґрунтовану модель прогнозування ризику розвитку хоріоамніоніту та реалізації передчасних пологів. Отримані результати дали змогу комплексно оцінити механізми внутрішньоутробного запалення, визначити його ключові предиктори та сформувати ефективний алгоритм клінічної тактики, що стало підґрунтям для формулювання основних висновків дослідження:

1. Ретроспективний аналіз медичної документації встановив, що частота передчасних пологів становить 5,6%. Серед випадків із доступним морфологічним дослідженням 33% мали гістологічно підтверджений хоріоамніоніт. Ізольовані показники системних маркерів запалення - лейкоцитоз ($OR=1,14$; $p<0,001$) та С-реактивний білок ($OR=1,04$; $p=0,009$) продемонстрували обмежену діагностичну точність ($AUC=0,747$), навіть у поєднанні в двофакторній моделі продемонстрували обмежену інформативність ($AUC=0,747$; чутливість 87,6%; специфічність 51,7%), що підтверджує недостатність їхнього використання як самостійних індикаторів субклінічного внутрішньоутробного запалення.

2. Власне проспективне дослідження на вибірці 223 вагітних у терміні 22–28 тижнів довело, що поєднання системних біомаркерів запалення (Інтерлейкін-6, С-реактивний білок, прокальцитонін, лейкоцитоз), білків клітинного стресу (HSP60, GroEL), гормональних показників (кортизол) та ультразвукового параметра (довжина шийки матки ≤ 25 мм) достовірно відрізняється між групами ризику та контролю ($p<0,05$).

3. Прогностична значущість лабораторних маркерів підтверджена тим, що підвищення інтерлейкін-6 (>2 пг/мл), С-реактивного білка (>10 мг/л), прокальцитоніну ($>0,046$ нг/мл) та лейкоцитів ($>11 \times 10^9$ /л) достовірно асоціюється

з ризиком хоріоамніоніту та екстремально ранніх передчасних пологів ($p < 0,05$). Додавання кортизолу ($> 6 \text{ мг/дл}$) та бактеріального білка GroEL істотно підвищує інформативність панелі, покращуючи AUC з 0,75 до 0,80 ($p < 0,01$).

4. Створено та валідовано дев'ятифакторну модель прогнозування ризику розвитку хоріоамніоніту та реалізації екстремально ранніх передчасних пологів. Модель характеризується високою дискримінаційною здатністю ($\text{AUC} = 0,80$; 95% ДІ: 0,72–0,86), чутливістю 78,9%, специфічністю 76,3% і добрим калібруванням (Nagelkerke $R^2 = 0,63$). Морфологічна верифікація за класифікацією Amsterdam підтвердила її патогенетичну релевантність (AUC для прогнозу гістологічного хоріоамніоніту $= 0,83$), що узгоджується з вищою точністю моделі при зіставленні з достовірним методом діагностики хоріоамніоніту.

5. Запропонований алгоритм ведення вагітних із загрозою екстремально ранніх передчасних пологів покращив раннє виявлення пацієнток із високим ризиком хоріоамніоніту (з 34% до 51%). Частота неефективних спроб пролонгації вагітності зменшилася з 44% до 36%, а частка успішних випадків пролонгації (≥ 7 днів без ознак хоріоамніоніту) зросла з 41% до 50%. Після впровадження алгоритму рівень екстремально ранніх передчасних пологів знизився з 7,6% до 5,5%, а клінічного хоріоамніоніту — з 15% до 11%. Використання об'єднаних клінічних, лабораторних, ультразвукових та психоемоційних показників підвищило точність прогнозування (AUC) з 0,74 до 0,82, що вказує на покращення здатності моделі розрізняти групи ризику.

6. Отримані дані забезпечують своєчасну ідентифікацію пацієнток із високою ймовірністю розвитку хоріоамніоніту та пролонгаційної неефективності, що сприяє раціональному прийняттю клінічних рішень щодо госпіталізації, призначення антибіотикотерапії, антенатальної профілактики та вибору оптимальних термінів і способу розродження.

7. Критерієм «успішності ведення» визначено пролонгацію вагітності без розвитку клінічних і лабораторних ознак хоріоамніоніту шляхом раннього виявлення субклінічного запалення, використання комплексної панелі біомаркерів та своєчасному терапевтичному втручанню. Впровадження алгоритму дозволяє

реалізувати персоніфікований підхід та знижує частоту невинуватених госпіталізацій і інтервенцій.

НАУКОВА НОВИЗНА

У дисертаційній роботі вперше проведено комплексну інтеграцію клінічних, лабораторних, інструментальних, морфологічних та психоемоційних показників для прогнозування ризику розвитку субклінічного хоріоамніоніту та реалізації екстремально ранніх передчасних пологів у вагітних із клінічними ознаками загрози передчасного розродження у терміні 22–28 тижнів.

Вперше доведено діагностичну та прогностичну значущість поєднаного аналізу системних прозапальних маркерів (інтерлейкіну-6, С-реактивного білка, прокальцитоніну, лейкоцитозу) зі специфічними білками клітинного стресу (HSP60, GroEL), що відображають активацію як імунної, так і мікроб-асоційованої запальної відповіді.

На основі комплексного аналізу біомаркерів, ультразвукових та морфологічних змін уперше створено та валідовано дев'ятифакторну мультипараметричну модель прогнозування ризику екстремально ранніх передчасних пологів. Модель має високу дискримінаційну здатність ($AUC=0,80$), а також показники чутливості і специфічності, які значно перевищують прогностичну цінність окремих маркерів або звичайних клінічних критеріїв. Дослідження стало основою для розробки нового індивідуального підходу до спостереження за вагітними, які мають ризик передчасних пологів. Цей метод полягає у ранньому виявленні субклінічного запалення, оцінці ризику з використанням прогнозних моделей та вдосконаленні алгоритмів госпіталізації та стратегії пологів. Отримані результати розширюють сучасні уявлення про механізми розвитку хоріоамніоніту та екстремально ранніх передчасних пологів. Вони підкреслюють важливість цитокіново-стресової відповіді і створюють наукову основу для впровадження персоналізованого підходу в перинатальній медицині.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Практична значущість цієї дисертаційної роботи полягає у розробці та впровадженні обґрунтованого з патогенетичної точки зору алгоритму для менеджменту вагітності в ситуації загрози екстремально ранніх передчасних пологів (22–28 тижнів) на фоні внутрішньоутробного інфікування. Це дозволяє підвищити ефективність раннього виявлення субклінічного хоріоамніоніту, оптимізувати підхід до лікування та зменшення ризику негативних перинатальних результатів.

На основі отриманих результатів дослідження, був розроблений клінічний протокол для ведення пацієнток з ризиком реалізації екстремально ранніх передчасних пологів. Зокрема, вагітним на терміні з 22 до 28 тижнів з клінічними ознаками загрози передчасних пологів рекомендовано провести: клінічне обстеження, транс вагінальну цервікометрію, визначення рівнів С-реактивного білка, інтерлейкіну-6, прокальцитоніну, лейкоцитів, кортизолу, оцінити психоемоційний стан за Единбурзькою шкалою.

Розроблена модель дозволяє визначити індекс ризику екстремально ранніх передчасних пологів (Y), ґрунтуючись на ключових клінічних показниках. Це дає можливість індивідуально підходити до вибору тактики ведення вагітності в залежності від визначеного рівня ризику.

У всіх ситуаціях передчасних пологів рекомендовано провести патогістологічне обстеження плаценти за класифікацією MIR/FIR. Зібрані дані служать основою для оцінки ефективності алгоритму в ретроспективному аналізі, сприяють удосконаленню клінічних протоколів і розвитку локальних стандартів обслуговування пацієнток із груп ризику.

Дослідження підтверджує доцільність комплексного використання системних, гормональних та стресових маркерів (HSP60, GroEL) для оцінювання ймовірності субклінічного запалення в утробі. Цей метод дозволяє виявити ризик виникнення хоріоамніоніту вже на до клінічному етапі, що суттєво збільшує своєчасність і результативність наступних лікувальних заходів.

Створено концепцію електронного калькулятора Predict_ERPP, який автоматично розраховує індекс ризику. Цей калькулятор планує інтеграцію прогностичної моделі в інформаційні системи медичних установ та телемедичні консультаційні кабінети, що робить його потенційно ефективним інструментом у діяльності перинатальних консилиумів.

Організаційно-методичні рекомендації включають: реалізацію клінічного маршруту в медичних установах третього рівня; проведення навчання лікарів з використання прогностичних моделей; впровадження морфологічних даних у щоквартальний клінічний аудит; а також інтеграцію алгоритму до програм підготовки інтернів та курсів тематичного удосконалення.

Очікувані клінічні результати від реалізації проекту:

- Знизити частоту екстремально ранніх передчасних пологів (22–28 тижнів).
- Поліпшити точність прогнозування ризику, досягнувши $AUC = 0,82–0,83$.
- Оптимізувати використання ресурсів і зменшити число необґрунтованих госпіталізацій.
- Оптимізувати використання антибіотиків та зменшити їхнє надмірне призначення.
- Знизити захворюваність і смертність у перинатальному періоді шляхом раннього виявлення субклінічних форм хоріоамніоніту.

Алгоритм може бути включений у медичні інформаційні системи або представлений як мобільний додаток, що відповідає актуальним стратегіям цифрової трансформації в сфері охорони здоров'я.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бенюк В. О., Корнієць Н. Г., Олешко В. Ф. Передчасний розрив плодових оболонок при недоношеній вагітності: сучасний погляд на етіологію та патогенез // Здоров'я жінки. 2019. № 2 (138). С. 8–13.
2. Венцківська І. Б., Біла В. В., Загородня О. С. Передчасні пологи: сучасні підходи до ведення // Здоров'я жінки. 2018. № 4 (130). С. 9–13.
3. Венцківська І. В., Страшко І. В., Венцівський К. О., Загородня О. С. Передчасний розрив плодових оболонок: сучасні генетичні чинники та патогенез // Здоров'я жінки. 2017. № 2 (118). С. 26–29.
4. Давидова Ю. В., Бондаренко Н. Ю., Лиманська А. Ю. Передчасні пологи: вплив на стан здоров'я жінок та дітей // Перинатологія та педіатрія. 2017. № 1 (69). С. 26–32.
5. Дяк К. В., Їсько А. М. Causative factors of premature birth (інфекційні чинники) // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2017. Т. 1, № 23. С. 62–68.
6. Іщенко Г. І., Волошин О. А. Передчасний розрив плідних оболонок у другому триместрі вагітності (огляд літератури) // Перинатологія і педіатрія. 2020. № 1 (81). С. 102–105.
7. Любомирська К. С., Шевченко А. А., Биченко В. Неінвазивні прогностичні маркери ризику ПРПО при недоношеній вагітності // Репродуктивне здоров'я жінки. 2022. № 4. С. 23–29.
8. Круть Ю. Я. Клініко-статистичний аналіз передчасного розриву плодових оболонок при доношеній і недоношеній вагітності // Вісник наукових досліджень. 2014. № 4. С. 21–25.
9. Надворна О. М., Зелінська Н. Б., Бербець В. М. Патогенетичні передумови ранніх втрат вагітності та передчасних пологів на тлі інфекційних процесів // Одеський медичний журнал. 2023. № 3. С. 69–75.
10. Падченко А. та ін. Особливості ведення дуже ранніх передчасних пологів у сучасних умовах // Український акушерсько-гінекологічний журнал. 2023. № 3. С. 35–42.

11. Петренко Є. В. Аналіз сучасних маркерів спонтанних передчасних пологів // Здоров'я жінки. 2024. (Номер та сторінки уточнюються відповідно до випуску).

12. Петренко Є. В., Струбчевська К. Р. Передчасні пологи: питання прогнозування, профілактики та ведення // Репродуктивне здоров'я жінки. 2021. № 3 (48). С. 57–64.

13. Поладич І. В., Говсєєв Д. О. Роль дефіциту вітаміну D у розвитку передчасних пологів // Здоров'я жінки. 2025. № 2 (177). С. 36–40.

14. Сіренко О. В. Перинатальні наслідки передчасного розриву плодових оболонок // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2017. Т. 3, № 25. С. 23–28.

15. Сучасна діагностика та лікування передчасного розриву плодових оболонок (огляд літератури) // Здоров'я жінки. 2017–2018 рр. (Точні вихідні дані уточнюються).

16. Суханова А. А., Гончаренко О. В., Іванченко С. В. Вплив внутрішньоутробних та материнських інфекцій на передчасний розрив плодових оболонок // Акушерство. Гінекологія. Репродуктологія. 2021. Т. 3, № 138. С. 48–52.

17. Ярощук О. Б., Говсєєв Д. О. Хоріоамніоніт і передчасні пологи: ретроспективний аналіз клінічних випадків // Здоров'я жінки. 2025. № 1 (176). С. 45–48.

18. Ярощук О. Б., Говсєєв Д. О. Хоріоамніоніт як причина екстремально ранніх передчасних пологів: сучасний огляд // Здоров'я жінки. 2024. № 6 (175). С. 69–73.

19. American College of Obstetricians and Gynecologists. Cervical cerclage: FAQ [Електронний ресурс]. 2024. URL: <https://www.acog.org/womens-health/faqs/cervical-cerclage> (дата звернення: 16.11.2025).

20. American College of Obstetricians and Gynecologists. Pregnancy at age 35 years or older: Obstetric Care Consensus [Електронний ресурс]. 2022. URL:

<https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/obstetric-care-consensus/articles/2022/08/pregnancy-at-age-35-years-or-older> (дата звернення: 16.11.2025).

21. American College of Obstetricians and Gynecologists. Increased risk of maternal morbidity associated with previable and periviable PPRM: Practice Advisory [Електронний ресурс]. 2025. URL: <https://www.acog.org> (дата звернення: 16.11.2025).

22. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 217: Prelabor rupture of membranes // *Obstetrics and Gynecology*. 2020. Vol. 135, No. 3. P. e80–e97.

23. American College of Obstetricians and Gynecologists. Updated clinical guidance for the use of progestogen supplementation for prevention of recurrent preterm birth: Practice Advisory [Електронний ресурс]. 2023. URL: <https://www.acog.org> (дата звернення: 16.11.2025).

24. Agarwal R., Agrawal R. Exploring risk factors and perinatal outcomes of preterm birth in a tertiary care hospital: A comprehensive analysis // *Cureus*. 2024. Vol. 16, No. 2. P. e33345.

25. Ahmed M., Casanova N. G., Zaghloul N., et al. The eNAMPT/TLR4 inflammatory cascade drives the severity of intra-amniotic inflammation in pregnancy and predicts infant outcomes // *Frontiers in Physiology*. 2023. Vol. 14. Article 1129413.

26. Anumba D. O. C., et al. FIGO good practice recommendations on optimizing care models to prevent preterm birth // *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2024. Vol. 166, No. 3. P. 1006–1013.

27. Battarbee A. N., et al. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #71: Management of previable and periviable preterm prelabor rupture of membranes // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2024.

28. Biggio J., et al. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #70: Management of short cervix without prior spontaneous preterm birth // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2024. Vol. 231, No. 6. P. B50–B69.

29. Borgatta L., Barss V. Management of preterm premature rupture of membranes // UpToDate [Электронный ресурс]. 2024. URL: <https://www.uptodate.com> (дата звернення: 16.11.2025).

30. Brou L., Almli L. M., Pearce B. D., et al. Transcriptomic analysis of preterm premature rupture of membranes // American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2012. Vol. 206, No. 2. P. e1–e9.

31. Buhimschi I. A., Zhao G., Rosenberg V. A., et al. Proteomic markers to detect intra-amniotic inflammation in preterm premature rupture of membranes // BJOG. 2014. Vol. 121, No. 3. P. 422–430.

32. Carter S. W. D., Peano S. J., Raghuraman N., et al. Chorioamnionitis: An update on diagnostic evaluation // Frontiers in Medicine. 2023. Vol. 10. Article 1294031.

33. Cavanagh M., et al. Vaginal immune–microbiome–metabolite interactions and spontaneous preterm birth // NPJ Systems Biology and Applications. 2025. Vol. 11. Article 21.

34. Celik H., Eraslan S., Ceylan Y., et al. Amniotic fluid glucose and lactate in preterm premature rupture of membranes // Journal of Perinatal Medicine. 2018. Vol. 46, No. 4. P. 409–415.

35. Chaemsaihong P., Romero R., Korzeniewski S. J., et al. A combined test of interleukin-6 and matrix metalloproteinase-8 in intra-amniotic inflammation // Journal of Perinatal Medicine. 2016. Vol. 44, No. 6. P. 715–728.

36. Chang Y., Cho H., Kim M., et al. Association between interleukin-6 and preterm birth // Diagnostics. 2023. Vol. 13, No. 2. Article 363.

37. Chang Y., et al. Association between interleukin-6 and preterm birth: A meta-analysis // Diagnostics. 2023. Vol. 13. Article 363.

38. Chen S., et al. Amniotic fluid proteomics identifies PROZ as a regulator of adverse pregnancy outcomes // Frontiers in Endocrinology. 2024.

39. Cobo T., et al. Multivariable prediction model for intra-amniotic infection using amniotic fluid MMP-8 and glucose // Journal of Perinatal Medicine. 2023. Vol. 51, No. 8. P. 1059–1068.

40. Cobo T., et al. External update of the amniotic fluid MMP-8/glucose model for intra-amniotic infection // *Journal of Perinatal Medicine*. 2024.
41. Conde-Agudelo A., Romero R. Antibiotics for clinical chorioamnionitis during labor: Evidence-based recommendations // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2020. Vol. 223, No. 6. P. 848–869.
42. Conde-Agudelo A., Romero R. Antibiotic therapy in clinical chorioamnionitis: An evidence synthesis // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2021. Vol. 225, No. 1. P. 8–23.
43. Daskalakis G., et al. Persistent genital pathogens and prostaglandin overproduction in preterm birth // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2023. Vol. 285. P. 45–52.
44. Dayal S., Hong S. Premature rupture of membranes // *StatPearls* [Электронный ресурс]. 2024. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532888> (дата звернения: 16.11.2025).
45. DiPasquo E., et al. Cardiotocography and umbilical arterial interleukin-6 in preterm labor: The SOFI study // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2024. Vol. 299. P. 50–57.
46. DiToro F., Saccone G., Berghella V. Antibiotic prophylaxis in preterm premature rupture of membranes // *American Journal of Perinatology*. 2022. Vol. 39, No. 5. P. 475–482.
47. DuPlessis A. H., et al. Diagnostic strategies for intra-amniotic infection and chorioamnionitis // *American Journal of Perinatology*. 2022. Vol. 39, No. 12. P. 1325–1337.
48. Elovitz M. A., Gajer P., Riis V., et al. Cervicovaginal microbiota and preterm delivery // *Nature Communications*. 2019. Vol. 10. Article 1305.
49. Fan S.-R., Wang J.-Y., Ji W.-H., et al. Antibiotic therapy in women with short cervix and infection // *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2020. Vol. 59, No. 4. P. 540–546.

50. Feduniw S., Pruc M., Ciebia M., et al. Biomarkers predicting latency after preterm premature rupture of membranes // *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. Vol. 24, No. 9. Article 8027.

51. Gehani M., et al. Effectiveness of antenatal screening for asymptomatic bacteriuria // *EClinicalMedicine*. 2021.

52. Gómez-López N., Romero R., Xu Y., et al. Immunological pathways in spontaneous preterm birth and fetal inflammatory response syndrome // *American Journal of Reproductive Immunology*. 2022. Vol. 88, No. 5. Article e13678.

53. Goodfellow L., et al. Preterm prelabour rupture of membranes before 23 weeks: Clinical dilemmas // *BMJ Medicine*. 2024. Vol. 3, No. 1. Article e000729.

54. Gulbinienė V., et al. Tumor necrosis factor- α and matrix metalloproteinase-8 in amniotic fluid for prediction of fetal inflammatory response after PPRM <34 weeks // *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2023.

55. Gulbinienė V., et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor in vaginal and amniotic fluid for detection of fetal inflammatory response after PPRM // *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2024. Vol. 24. Article 6221.

56. Habelrih T., et al. Inflammatory mechanisms and therapeutic targets in preterm birth // *Frontiers in Immunology*. 2024. Vol. 15. Article 1198342.

57. Harper L. M., et al. Use of antenatal corticosteroids at 22 weeks of gestation: Society for Maternal-Fetal Medicine Consult // *American Journal of Obstetrics and Gynecology – Maternal-Fetal Medicine*. 2022.

58. Harris E. Updated numbers show no progress in reducing global preterm births // *JAMA*. 2023. Vol. 330, No. 18. P. 1724–1725.

59. Jung E., Romero R., Chaiworapongsa T., et al. Clinical chorioamnionitis at term // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2024. Vol. 231, No. 2. P. 121–139.

60. Kacerovsky M., Holeckova M., Stepan M., et al. Amniotic fluid glucose in preterm premature rupture of membranes // *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2022. Vol. 35, No. 12. P. 2247–2259.

61. Kacerovsky M., Musilova I., Stepan M., et al. Cervical fluid interleukin-6 and the risk of imminent delivery after PPRM // *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2015. Vol. 28, No. 14. P. 1795–1804.
62. Karampitsakos T., et al. Amniotic fluid IL-6, IL-8, MMP-9 and preterm labor // *Placenta*. 2025. Vol. 148. P. 102–109.
63. Kazemier B. M., et al. Consequences of treated vs untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy // *The Lancet Infectious Diseases*. 2015. Vol. 15, No. 11. P. 1324–1333.
64. Kenyon S., Boulvain M., Neilson J. P. Antibiotics for preterm premature rupture of membranes // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013. Issue CD001058.
65. Kim S. M., et al. Proteomics in preterm premature rupture of membranes // *Reproductive Sciences*. 2024. Vol. 31, No. 3. P. 414–426.
66. Kim S. M., Romero R., Park J. W., et al. Diagnostic performance of interleukin-6 in women with preterm labor and suspected intra-amniotic infection // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2021. Vol. 224. P. 391.e1.
67. Kovács K., et al. Fetal inflammatory response and neonatal outcomes in preterm birth // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2024. Vol. 231, No. 5. P. 493–511.
68. Lee S. M., Park K. H., Jung E. Y., et al. Inflammatory proteins in maternal and amniotic fluid for intra-amniotic infection // *PLoS ONE*. 2018. Vol. 13, No. 7. Article e0200311.
69. Li M., et al. Amniotic fluid proteomics identifies IL1RL1, APOE, NECTIN4 as regulators of preterm birth. 2024.
70. Liang X., et al. Burden of preterm birth 1990–2021: A global analysis // *EClinicalMedicine*. 2024. Vol. 75. Article 104928.
71. Lin L.-L., et al. Antibiotic prophylaxis for preterm premature rupture of membranes: A meta-analysis // *American Journal of Obstetrics and Gynecology – Maternal-Fetal Medicine*. 2023. Vol. 5, No. 5. Article 100931.

72. Liu D., et al. Placental inflammation and neonatal outcomes in preterm birth // *Placenta*. 2022. Vol. 128. P. 45–53.
73. Manuck T. A., Maclean C. C., Silver R. M., et al. Predicting latency after preterm premature rupture of membranes // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016. Vol. 214, No. 1. P. 48.e1.
74. Mercer B. M., Goldenberg R. L., Meis P. J., et al. The NICHD studies of preterm premature rupture of membranes // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2000. Vol. 183, No. 4. P. 707–712.
75. Milton Keynes University Hospital NHS Foundation Trust. Preterm Prelabour Rupture of the Membranes (PPROM) and Birth Guideline [Электронный ресурс]. 2022. URL: <https://www.mkuh.nhs.uk> (дата звернения: 16.11.2025).
76. Mohammed S., Ali R., Khan A. Maternal inflammation and adverse neonatal outcomes // *Journal of Reproductive Immunology*. 2022. Vol. 152. Article 103669.
77. Mohapatra V., Saraogi S., Misra S. D. Preterm birth in Eastern India: A retrospective cohort // *Cureus*. 2023. Vol. 15, No. 6. Article e26066.
78. Mudrik A., et al. Guidelines on cerclage placement // *American Journal of Obstetrics and Gynecology – Maternal-Fetal Medicine*. 2025.
79. Musilova I., Kacerovsky M., Stepan M., et al. Maternal C-reactive protein and intra-amniotic infection in preterm premature rupture of membranes // *PLoS ONE*. 2017. Vol. 12. Article e0182731.
80. Musilova I., Pliskova L., Gerychova R., et al. White blood cell count cannot detect intra-amniotic infection in preterm premature rupture of membranes // *PLoS ONE*. 2017. Vol. 12. Article e0189394.
81. Nguyen L. M., et al. Matrix metalloproteinases in preterm premature rupture of membranes: A scoping review. 2023.
82. National Institute for Health and Care Excellence. Intrapartum care for healthy women and babies: NG235 [Электронный ресурс]. 2023. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng235> (дата звернения: 16.11.2025).

83. National Institute for Health and Care Excellence. Preterm labour and birth: NG25 [Электронный ресурс]. 2022. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng25> (дата звернения: 16.11.2025).

84. National Institute for Health and Care Excellence. Exceptional surveillance of NG25: Preterm labour and birth [Электронный ресурс]. 2022. URL: <https://www.nice.org.uk> (дата звернения: 16.11.2025).

85. Nino J. M., et al. Society for Maternal-Fetal Medicine Special Statement: Transabdominal cerclage checklists // American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2023.

86. Nogueira R. F., Costa P., Goulart A., et al. Histological chorioamnionitis and neonatal morbidity in preterm infants // PLoS ONE. 2023. Vol. 18. Article e0289125.

87. Oh K. J., Romero R., Park J. Y., et al. Rapid test for intra-amniotic infection using transcervical amniotic fluid // American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2020. Vol. 223. P. 737.e1.

88. Ohuma E. O., et al. Global estimates of preterm birth in 2020 // The Lancet. 2023. Vol. 401. P. 2431–2446.

89. Osol G., Taylor R. N. Vascular adaptations and immune interactions in pregnancy // Placenta. 2023. Vol. 147. P. 65–78.

90. Park J. H., Lee S., Kim H., et al. Proteomics in spontaneous preterm labor // Proteomics Clinical Applications. 2022. Vol. 16, No. 3. Article e2100078.

91. Patel S., Sharma R., Mehta K. Cytokine and matrix metalloproteinase expression in fetal membranes associated with preterm birth // Frontiers in Cell and Developmental Biology. 2024. Vol. 12. Article 1123462.

92. Petrini J. R., Rubens C. E., Lawn J. Global trends in preterm birth and stillbirth // The Lancet Global Health. 2022. Vol. 10. P. e1344–e1353.

93. Presicce P., et al. IL-1 and TNF mediate IL-6 signaling in preterm birth // Frontiers in Immunology. 2024. Vol. 15. Article 1416162.

94. Randis T. M., Rice M. M., Myatt L., et al. Early-onset sepsis after chorioamnionitis // Journal of Perinatal Medicine. 2018. Vol. 46. P. 926–933.

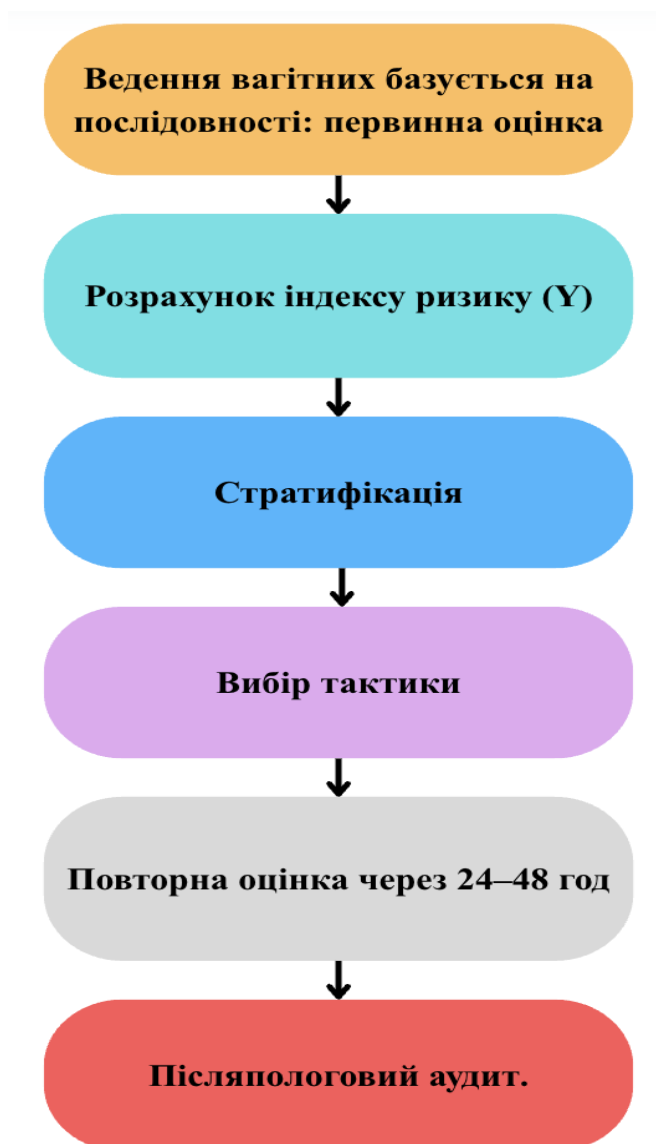
95. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Preterm Prelabour Rupture of Membranes (PPROM). Green-top Guideline No. 73 [Электронный ресурс]. 2022. URL: <https://www.rcog.org.uk> (дата звернения: 16.11.2025).
96. RCOG/BJOG Insights. Care of women with preterm prelabour rupture of membranes — Questions & Answers [Электронный ресурс]. 2025. URL: <https://www.rcog.org.uk> (дата звернения: 16.11.2025).
97. Reddy U. M., et al. Antenatal corticosteroids for late preterm birth: SMFM Consult Series #58. 2023.
98. Rezende A. M., Pereira A., Santos R. Fetal inflammatory response in spontaneous preterm labor // *Frontiers in Immunology*. 2023. Vol. 14. Article 1186541.
99. Reznik S. E., et al. N,N-dimethylacetamide blocks inflammation-induced preterm birth // *Scientific Reports*. 2025. Vol. 15. Article 16523.
100. Robinson J. F., et al. Placental inflammation and vasculopathy in preterm births // *American Journal of Reproductive Immunology*. 2025. Vol. 93. Article e13954.
101. Robinson J., Chen Y., Miller S. Microbial signatures in ascending intrauterine infection // *Nature Microbiology*. 2024. Vol. 9. P. 160–172.
102. Romero R., Chaemsaihong P., Docheva N., et al. Plasma cytokine profile in term clinical chorioamnionitis // *Journal of Perinatal Medicine*. 2016. Vol. 44, No. 1. P. 77–98.
103. Romero R., Miranda J., Chaiworapongsa T., et al. Amniotic fluid cytokines in preterm labor with intra-amniotic infection // *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2015. Vol. 28, No. 14. P. 1791–1800.
104. Romero R., Miranda J., Chaiworapongsa T., et al. Vaginal microbiota and preterm birth // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2014. Vol. 210. P. 458.e1.
105. Romero R., Pacora P., Kusanovic J. P., et al. Clinical chorioamnionitis X: Pathophysiology and outcomes // *Journal of Perinatal Medicine*. 2021. Vol. 49. P. 275–298.
106. Sánchez S. E., Zhang C., Qiu C., et al. Microbial signatures predicting preterm birth // *Nature Communications*. 2020. Vol. 11. Article 373.

107. Sarker S., Islam M. Maternal procalcitonin and prediction of preterm birth // BMC Pregnancy and Childbirth. 2023. Vol. 23. Article 231.
108. Seliger G., Bergner M., Haase R., et al. Daily interleukin-6 monitoring as predictor after preterm premature rupture of membranes // Journal of Perinatal Medicine. 2021. Vol. 49. P. 572–582.
109. Shatrov J. G., Birch S. C., Lam L. T., et al. Chorioamnionitis and cerebral palsy: A meta-analysis // Obstetrics and Gynecology. 2010. Vol. 116, No. 2. P. 387–392.
110. Shen H., Chen Y., Fan Y., et al. Accuracy of maternal inflammatory markers for histologic chorioamnionitis // Frontiers in Immunology. 2021. Vol. 12. Article 731612.
111. Shukla V., Gupta P., Rao S. Cervical length and cytokines as a predictive model for preterm birth // Reproductive Sciences. 2024. Vol. 31, No. 6. P. 1254–1265.
112. Smolarczyk R., Stachowiak G., Wilczyński J. Histopathological chorioamnionitis and neonatal infection // Diagnostics. 2022. Vol. 12. Article 2801.
113. Sole F., Hernández S., Vidal A. Maternal stress hormones and preterm birth // American Journal of Obstetrics and Gynecology – Maternal-Fetal Medicine. 2024. Vol. 6. Article 101264.
114. Souček O., et al. Macrophage inflammatory protein-1 α and progranulin in amniotic fluid // Reproductive Biology and Endocrinology. 2023. Vol. 21. Article 47.
115. Souček O., et al. Progranulin in amniotic and cervical fluid in PPRM and preterm labor // Scientific Reports. 2025. Vol. 15. Article 25054.
116. Subramaniam A., Abramovici A., Andrews W. W., Tita A. T. N. Antibiotics for preterm premature rupture of membranes: Current perspectives // Clinical Obstetrics and Gynecology. 2011. Vol. 54. P. 336–344.
117. Temming L. A., et al. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #65: Transabdominal cerclage // American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2023.
118. Temming L. A., et al. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #70: Short cervix management // American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2024. Vol. 231, No. 6. P. B50–B69.

119. Tita A. T. N., Andrews W. W. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis // *Clinics in Perinatology*. 2010. Vol. 37. P. 339–354.
120. Tolsgaard M. G., Rasmussen A., Carlsen A., et al. Procalcitonin predicting intra-amniotic infection: A meta-analysis // *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2013. Vol. 92. P. 251–260.
121. Tsai H. J., Hong X. Environmental and genetic factors in preterm birth // *Frontiers in Pediatrics*. 2022. Vol. 10. Article 945211.
122. Ueda K., Sato T., Yamamoto H. Placental neutrophil infiltration in subclinical chorioamnionitis // *Placenta*. 2023. Vol. 150. P. 89–97.
123. United Nations Population Fund (UNFPA). Born underground in Ukraine [Електронний ресурс]. 2025. URL: <https://www.unfpa.org> (дата звернення: 16.11.2025).
124. UNFPA Ukraine. Annual report 2023 [Електронний ресурс]. 2024. URL: <https://ukraine.unfpa.org> (дата звернення: 16.11.2025).
125. United Nations Population Fund (UNFPA). Public Health Situation Analysis: Ukraine [Електронний ресурс]. 2024. URL: <https://www.unfpa.org> (дата звернення: 16.11.2025).
126. Valdés C., Rojas C., Paredes R. Microbiota and inflammatory response in preterm premature rupture of membranes // *Frontiers in Microbiology*. 2023. Vol. 14. Article 1172834.
127. Van Boeckel S., Peters J., de Vries J. Amniotic fluid IL-6, IL-8, TNF- α as biomarkers of intra-amniotic inflammation and preterm birth // *Frontiers in Immunology*. 2025. Vol. 16. Article 1223075.
128. Vande Meent M. M., et al. OPTI-CO: Optimal timing of antenatal corticosteroids // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2024.
129. Venkatesh K. K., Jackson W., Hughes B. L. Management of preterm premature rupture of membranes: Evidence-based approach // *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2020. Vol. 63. P. 175–188.

130. Vidal M. S. Jr., Menon R., Fortunato S. Endocrine and inflammatory interactions in preterm birth // *Frontiers in Endocrinology*. 2022. Vol. 13. Article 1078841.
131. Walfisch A., Hallak M. Chorioamnionitis and preterm premature rupture of membranes: Epidemiology and pathophysiology // *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2015. Vol. 292. P. 527–533.
132. Wang C., et al. Amniotic fluid inflammatory markers and preterm labor // *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2024. Vol. 24. Article 616.
133. World Health Organization. *Born Too Soon: Decade of Action on Preterm Birth*. Geneva: WHO, 2023.
134. World Health Organization. *Imaging ultrasound before 24 weeks of pregnancy* [Электронный ресурс]. 2022. URL: <https://www.who.int> (дата звернения: 16.11.2025).
135. World Health Organization. *Preterm birth: Key facts* [Электронный ресурс]. 2023. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth> (дата звернения: 16.11.2025).
136. WHO, PMNCH, UNICEF, UNFPA. *Born Too Soon — Executive summary*. Geneva: WHO, 2023.
137. Xu B., Niu X., Zhang H., et al. Maternal procalcitonin predicting histologic chorioamnionitis // *Clinica Chimica Acta*. 2019. Vol. 493. P. 8–13.
138. Xu C., Liu Y., Wu H. Laboratory markers identifying acute histological chorioamnionitis // *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2023. Vol. 23. Article 620.
139. Zhang C., Liu Y., Chen Q. Role of neutrophils in chorioamnionitis and fetal inflammatory response syndrome // *Frontiers in Immunology*. 2023. Vol. 14. Article 1187549.

Алгоритм ведення вагітних
з ризиком реалізації екстремально ранніх передчасних пологів



СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Ярощук О.Б., Говсєєв Д.О. Хоріоамніоніт і передчасні пологи: ретроспективне клініко-статистичне дослідження. Ukrainian Journal «Health of Woman» 2025; 1(176): 45-48 [https://doi.org/10.15574/HW.2025.1\(176\).4548](https://doi.org/10.15574/HW.2025.1(176).4548)

2. Ярощук О.Б., Говсєєв Д.О. Системні запальні маркери як ключові предиктори передчасних пологів і хоріоамніоніту: ретроспективний когортний аналіз. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2025; 2(102):54-59. DOI: [https://doi.org/10.15574/PP.2025.2\(102\).5459](https://doi.org/10.15574/PP.2025.2(102).5459)

3. Ярощук О.Б., Говсєєв Д.О. Хоріоамніоніт як ключова причина екстремально передчасних пологів (огляд світових даних). Ukrainian Journal «Health of Woman» 2024; 6(175): 69 [https://doi.org/10.15574/HW.2024.6\(175\).69733](https://doi.org/10.15574/HW.2024.6(175).69733).

4. Ярощук О.Б., Говсєєв Д.О. Роль морфологічного аудиту плаценти в діагностиці субклінічного внутрішньоутробного запалення та прогнозуванні передчасних пологів. Власне дослідження. Perinatology and reproductology: from research to practice. 2025; 4(131):35-42. DOI: <https://doi.org/10.52705/2788-6190-2025-4-05>



2025р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** ««Прогнозування успішності ведення вагітних з клінічними ознаками екстремально ранніх передчасних пологів на тлі внутрішньоутробного інфікування»».

2. **Ким запропоновано, адреса виконавця:** кафедра Акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти ІПО НМУ імені О.О. Богомольця (просп. Перемоги 34), КНП «Перинатальний центр міста Києва».

Автор: Ярошук Олена Борисівна, аспірантка кафедри Акушерства, гінекології та неонатології ІПО Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

3. Джерела інформації:

1) Ярошук О.Б., Говсєєв Д.О. Хоріоамніоніт і передчасні пологи: ретроспективне клініко-статистичне дослідження. Ukrainian Journal «Health of Woman» 2025; 1(176): 45-48 [https://doi.org/10.15574/HW.2025.1\(176\).4548](https://doi.org/10.15574/HW.2025.1(176).4548)

2) Ярошук О.Б., Говсєєв Д.О. Системні запальні маркери як ключові предиктори передчасних пологів і хоріоамніоніту: ретроспективний когортний аналіз. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2025; 2(102):54-59. DOI: [https://doi.org/10.15574/PP.2025.2\(102\).5459](https://doi.org/10.15574/PP.2025.2(102).5459)

3) Ярошук О.Б., Говсєєв Д.О. Хоріоамніоніт як ключова причина екстремально передчасних пологів (огляд світових даних). Ukrainian Journal «Health of Woman» 2024; 6(175): 69-73.: [https://doi.org/10.15574/HW.2024.6\(175\).6973](https://doi.org/10.15574/HW.2024.6(175).6973)

4. **Де і коли було впроваджено :** КНП « Перинатальний центр м. Києва».

5. **Строки впровадження:** 2024-2025 р.

6. **Переважність впровадженої пропозиції:** ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації.

7. **Ефективність впровадження:** Впровадження розробленої прогностичної моделі ризику екстремально ранніх передчасних пологів, що включає комплексну оцінку системних запальних маркерів (IL-6, СРБ, прокальцитоніну), рівнів HSP60 та GroEL, кортизолу та ультразвукових показників шийки матки, у клінічну практику закладів перинатальної допомоги відзначено покращення своєчасної діагностики внутрішньоутробного запалення, зменшення частоти прогресування загрози до реалізованих передчасних пологів . Використання електронного калькулятора Predict_ERPP сприяє стандартизації оцінки ризиків та підвищенню ефективності профілактичних і лікувальних заходів, що позитивно впливає на показники здоров'я матері та новонародженого.

8. **Зауваження та пропозиції:** відсутні.

Медичний директор

«__» 8.09.2025р.

Вікторія БІЛА