

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

БУРЕНКО ВАЛЕРІЯ ВАДИМІВНА

УДК 618.4-089.16:618.34/.35]-037:519.2

ДИСЕРТАЦІЯ

**ПРОГНОЗУВАННЯ УСПІШНОСТІ ІНДУКЦІЇ ПОЛОГІВ У
ВПЕРШЕНАРОДЖУЮЧИХ ВАГІТНИХ З ПЕРЕДЧАСНИМ РОЗРИВОМ
ПЛОДОВИХ ОБОЛОНОК**

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 посилання на відповідне джерело

_____ Буренко В. В.

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

Київ 2026

АНОТАЦІЯ

Буренко В.В. Прогнозування успішності індукції пологів у впершенароджуючих вагітних з передчасним розривом плодових оболонок. – 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.

Проблема передчасного розриву плодових оболонок (ПРПО) є однією з ключових у сучасному акушерстві, оскільки цей стан трапляється у 8–15% вагітностей і супроводжується підвищенням ризику інфекційних ускладнень у матері та новонародженого, зокрема хоріоамніоніту, післяпологового ендометриту й раннього неонатального сепсису. Втрата бар'єрної функції плодових оболонок запускає каскад висхідної мікробної контамінації, а тривалість безводного проміжку стає одним із ключових модифікаторів ризику: чим довше триває латентний період, тим більшою є ймовірність реалізації інфекційного континууму «мати – плід».

З позицій сучасної термінології передчасний розрив плодових оболонок (ПРПО) визначають як розрив оболонок до початку регулярної пологової діяльності незалежно від терміну гестації; у клінічній практиці розрізняють ПРПО при доношеній вагітності (≥ 37 тижнів) та ПРПО до 37 тижнів, що відрізняються профілем материнських і перинатальних ризиків. Патогенетично ПРПО розглядають як фінальний етап різних процесів: стерильного або інфекційного запалення, дисбіозу вагінального мікробіому, підвищеної активності матриксних металопротеїназ та структурно-механічної «вразливості» оболонок. Саме поєднання цих механізмів визначає швидкість розвитку пологової діяльності після розриву, а також потребу в активній тактиці ведення.

Особливу клінічну складність ПРПО становить у впершенароджуючих жінок, у яких частіше спостерігається «неготова» шийка матки, триваліша

латентна фаза та нижча передбачуваність спонтанного початку пологів. У цій категорії пацієнок частіше виникає потреба в індукції пологів, а невдалий перебіг індукції нерідко завершується кесаревим розтином. Водночас сучасні дані доказової медицини підтверджують, що при доношеному ПРПО планова індукція в межах перших 24 годин здатна зменшити частоту хоріоамніоніту без погіршення неонатальних результатів, що підкреслює значення своєчасного прийняття клінічного рішення.

Поряд із цим у реальній практиці зберігається низка проблемних питань: неможливість точно передбачити відповідь на індукцію у конкретної пацієнтки, неоднорідність методів цервікальної підготовки та ризик необґрунтованої ескалації втручань при тривалому безводному періоді. Традиційні клінічні шкали, зокрема шкала Бішопа, залишаються доступним інструментом первинної оцінки, проте їхня дискримінаційна здатність є обмеженою, особливо у впершенароджуючих з несприятливим шийковим статусом.

У цьому контексті перспективним напрямом є інтеграція інструментальних та лабораторних предикторів. Цервікометрія дозволяє об'єктивно оцінити довжину шийки матки, а ультразвукові кутові параметри та функціональні ознаки відображають її «комплаєнс» і взаємодію з передлеглою частиною. Еластографія дає можливість кількісно визначити жорсткість тканин шийки матки, що потенційно підвищує точність прогнозу у порівнянні з суб'єктивною пальпаторною оцінкою. Біохімічні маркери запалення та ремоделювання (зокрема ІЛ-6, СРБ), а також білки клітинного стресу, включно з HSP60, можуть відображати інтенсивність процесів дозрівання шийки матки та готовність організму до запуску пологів.

Таким чином, актуальність даного дослідження визначається потребою у створенні надійного, відтворюваного та клінічно зручного інструмента прогнозування успішності індукції пологів у впершенароджуючих із ПРПО. Розробка інтегрованої прогностичної моделі на основі поєднання клінічних, ультразвукових, еластографічних і біохімічних параметрів є науково

обґрунтованим шляхом до персоналізації тактики ведення, зниження частоти невдалих індукцій та мінімізації необґрунтованих оперативних втручань.

Метою роботи було удосконалити алгоритм ведення впершенароджуючих вагітних із передчасним розривом плодових оболонок шляхом наукового обґрунтування та розроблення багатofакторної прогностичної моделі успішності індукції пологів, яка поєднує клініко-анамнестичні, антропометричні, ультразвукові, еластографічні та біохімічні показники, з визначенням їх незалежної прогностичної значущості, оцінкою діагностичної ефективності (AUC, чутливість, специфічність) та проведенням внутрішньої валідації моделі для забезпечення її відтворюваності й можливості подальшого впровадження у клінічну практику.

Завдання дослідження:

1. Провести клініко-статистичний аналіз результатів індукції пологів у впершенароджуючих жінок із ПРПО та визначити частоту успішної й невдалої індукції.
2. Оцінити вплив клініко-антропометричних факторів (вік, індекс маси тіла, передбачувана маса плода, тривалість безводного проміжку) на результат індукції та сформувавши клінічну прогностичну модель.
3. Визначити прогностичну цінність біохімічного маркера HSP60 (антитіл до HSP60) у прогнозуванні успішності індукції пологів та побудувати біохімічну модель.
4. Дослідити ультразвукові предиктори ефективності індукції (довжина шийки матки, маса плода за Хедлоком, оцінка за шкалою Бішопа) та сформувавши ультразвукову модель.
5. Оцінити еластографічні показники шийки матки (коефіцієнт жорсткості HR, співвідношення IOS/EOS >1) як предиктори результату індукції та побудувати еластографічну модель.

6. Розробити комбіновану ультразвуково-еластографічну модель прогнозування та визначити її діагностичну ефективність.

7. Створити інтегровану логістичну модель прогнозування успішності індукції пологів із включенням біохімічного показника HSP60, визначити незалежні предиктори та оцінити точність моделі.

8. Провести внутрішню валідацію інтегрованої моделі на незалежній вибірці та оцінити її стабільність і відтворюваність.

Для реалізації поставленої мети проведено трьохетапне дослідження. На першому етапі виконано ретроспективний аналіз 91 клінічного випадку впершенароджуючих жінок із доношеною вагітністю та ПРПО, яким проводилась індукція пологів. Успішне завершення пологів через природні пологові шляхи відзначено у 50 (54,9%) пацієток, тоді як у 41 (45,1%) випадку індукція була неуспішною та потребувала оперативного розродження шляхом кесаревого розтину; пропущені дані у вибірці були відсутні.

У межах однофакторного аналізу встановлено, що групи статистично значущо відрізнялися за низкою клініко-антропометричних та акушерських показників. Так, у групі неуспішної індукції спостерігався старший материнський вік (Me 31 рік; IQR 28–33) порівняно з групою успішної індукції (Me 30 років; IQR 28–33; $p=0,001$). Маса тіла матері була статистично значущо вищою у випадках неуспішної індукції ($82,9\pm 9,1$ кг проти $76,8\pm 8,1$ кг; $p=0,001$), так само як і індекс маси тіла ($28,4\pm 2,7$ кг/м² проти $26,0\pm 1,8$ кг/м²; $p<0,001$).

Важливі міжгрупові відмінності встановлено щодо маси плода: у групі неуспішної індукції медіана становила 3705 г (IQR 3569–3841), тоді як у групі успішної індукції – 3355 г (IQR 3269–3441), $p<0,001$. При цьому зріст вагітних ($p=0,494$) та термін гестації ($p=0,497$) статистично значущих відмінностей між групами не демонстрували.

На підставі багатфакторного аналізу із застосуванням логістичної регресії визначено незалежні предиктори успішності індукції пологів у

ретроспективній вибірці: індекс маси тіла та маса плода. Обидва фактори залишалися статистично значущими ($p < 0,001$), із відношенням шансів $OR = 0,997$ для маси плода та $OR = 0,602$ для ІМТ. Дискримінаційна здатність моделі була доброю ($AUC = 0,835$), чутливість становила $0,820$, специфічність – $0,707$.

На другому етапі виконано проспективне дослідження 96 впершенароджуючих вагітних із ПРПО, у яких успішна індукція відзначена у 53 (55,2%) випадках, а неуспішна – у 43 (44,8%). До початку індукції проведено забір біологічного матеріалу для визначення біохімічних та імунологічних показників, а також ультразвукове дослідження та еластографію шийки матки з оцінкою морфофункціональних характеристик.

У межах проспективного етапу послідовно створено та проаналізовано біохімічну, ультразвукову, еластографічну, комбіновану ультразвуково-еластографічну та інтегровану (з включенням HSP60) моделі прогнозування успішності індукції пологів.

Біохімічна модель, побудована на основі рівня антитіл до HSP60, продемонструвала помірну прогностичну ефективність ($AUC = 0,735$; чутливість – $0,736$; специфічність – $0,698$). Встановлено, що рівень антитіл до HSP60 є статистично значущим предиктором успішної індукції ($\beta = 0,014$; $OR = 1,014$; $p = 0,002$), а його зростання асоціюється зі збільшенням імовірності вагінального розродження.

Ультразвукова модель включала довжину шийки матки, передбачувану масу плода за формулою Хедлока та оцінку за шкалою Бішопа. Дана модель мала високу дискримінаційну здатність ($AUC = 0,853$; чутливість – $0,868$; специфічність – $0,767$), при цьому всі показники були статистично значущими ($p < 0,05$): збільшення довжини шийки матки та маси плода знижувало шанси успішної індукції, тоді як вищий бал за шкалою Бішопа підвищував імовірність позитивного результату.

Еластографічна модель, яка враховувала коефіцієнт жорсткості HR та співвідношення IOS/EOS >1 , продемонструвала AUC=0,783; чутливість – 0,792; специфічність – 0,535. Статистично значущими факторами були HR ($p<0,001$; OR $_{0.01}$ =0,874) та IOS/EOS >1 ($p=0,002$; OR=4,529). Водночас через низьку специфічність даної моделі її використання як самодостатнього інструмента прогнозування є недоцільним, що зумовило необхідність інтеграції еластографічних показників із даними ультразвукового дослідження та біохімічними маркерами.

Комбінована ультразвуково-еластографічна модель, що об'єднала довжину шийки матки, масу плода, HR та IOS/EOS >1 , підвищила точність прогнозування (AUC=0,888; чутливість – 0,849; специфічність – 0,767). Статистично значущими предикторами виявилися довжина шийки матки (OR=0,817; $p=0,010$), маса плода (OR $_{100}$ =0,741; $p=0,002$), HR ($p=0,001$) та IOS/EOS >1 (OR=3,163; $p=0,045$).

Фінальна інтегрована модель з додаванням біохімічного показника HSP60 продемонструвала найвищу точність прогнозування (AUC=0,910; чутливість – 0,868; специфічність – 0,767). Незалежними предикторами успішності індукції залишилися антитіла до HSP60 ($p=0,023$), довжина шийки матки ($p=0,010$), коефіцієнт жорсткості HR ($p=0,005$), маса плода ($p=0,002$) та оцінка за шкалою Бішопа ($p<0,05$). Зростання рівня антитіл до HSP60 підвищувало ймовірність успішної індукції, тоді як довша та більш жорстка шийка матки, а також більша маса плода знижували шанси вагінального розродження.

Третім етапом була внутрішня валідація інтегрованої моделі на вибірці з 72 пацієнток, що підтвердила її високу стабільність та відтворюваність.

Наукова новизна.

Уперше у впершенароджуючих вагітних із передчасним розривом плодових оболонок на основі послідовного порівняльного аналізу клінічних, біохімічних, ультразвукових та еластографічних показників розроблено

інтегровану прогностичну модель успішності індукції пологів із високою дискримінаційною здатністю (AUC=0,910).

Вперше доведено незалежну прогностичну роль біохімічного маркера HSP60 (антитіл до HSP60) у прогнозуванні успішності індукції пологів у впершенароджуючих із ПРПО (OR=1,014; p=0,002), що підтверджує значущість механізмів клітинного стресу та імунної відповіді у процесах дозрівання шийки матки.

Встановлено, що ультразвукові показники (довжина шийки матки, передбачувана маса плода, оцінка за шкалою Бішопа) та еластографічні характеристики (коефіцієнт жорсткості HR, співвідношення IOS/EOS>1) є статистично значущими предикторами ефективності індукції пологів (p<0,05), при цьому застосування еластографічних параметрів у вигляді самостійної моделі є недостатньо специфічним (специфічність 0,535), що обґрунтувало необхідність їх інтеграції з іншими предикторами.

Показано, що комбінування ультразвукових та еластографічних показників підвищує точність прогнозування до AUC=0,888, а додавання біохімічного маркера HSP60 забезпечує максимальну ефективність інтегрованої моделі (чутливість 0,868; специфічність 0,767), що створює передумови для її практичного застосування як інструмента персоналізованого вибору тактики індукції пологів і профілактики невдалих індукцій та невиправданих кесаревих розтинів у впершенароджуючих вагітних із ПРПО.

Практичне значення.

Запропонований підхід дозволяє здійснювати стратифікацію впершенароджуючих вагітних із ПРПО за ризиком неуспішної індукції пологів та обґрунтовано планувати індивідуалізовану тактику ведення. Використання моделі може сприяти підвищенню об'єктивності клінічного рішення щодо вибору методу індукції та необхідності раннього переходу до оперативного розродження у випадках високої ймовірності невдачі.

Застосування інтегрованого прогнозування у практиці акушерських стаціонарів потенційно забезпечує зменшення частоти тривалого безводного проміжку, раціоналізацію медикаментозного навантаження та профілактику інфекційно-запальних ускладнень у матері й новонародженого. Результати роботи можуть бути використані при удосконаленні локальних протоколів ведення пологів та у навчальному процесі на кафедрах акушерства і гінекології.

Висновки

1. У впершонароджуючих жінок із доношеною вагітністю та передчасним розривом плодових оболонок (ПРПО) успішність індукції пологів у досліджених когортах становила близько половини випадків: 54,9% (50/91) у ретроспективній вибірці, 55,2% (53/96) у проспективній та 55,6% (40/72) у валідаційній групі, що підтверджує практичну потребу в надійному прогнозуванні результату індукції.
2. На ретроспективному етапі незалежними клінічними предикторами успішності індукції визначено індекс маси тіла (ІМТ) та масу плода: зі зростанням ІМТ і маси плода ймовірність успішної індукції знижувалася. Побудовано базову логістичну модель: $\text{logit}(P)=23,333-0,003 \cdot \text{маса плода}-0,508 \cdot \text{ІМТ}$, яка продемонструвала добру дискримінацію (AUC=0,835; чутливість 0,820; специфічність 0,707).
3. У проспективній когорті підтверджено самостійну прогностичну цінність антитіл до HSP60: вищі рівні асоціювалися зі зростанням імовірності успішної індукції ($\beta=0,014$; $p=0,002$; OR=1,014 на 1 нг/мл). Модель лише з HSP60 зберігала прийнятну якість (AUC=0,735; чутливість 0,736; специфічність 0,698).
4. Інструментальні маркери стану шийки матки підвищували точність прогнозу: УЗ-модель (довжина шийки, передбачувана маса плода за Хедлоком, шкала Бішопа) забезпечила AUC=0,853 (чутливість 0,868; специфічність 0,767), еластографічна модель (HR, IOS/EOS>1) - AUC=0,783. Зростання HR зменшувало шанси успіху (OR \approx 0,874 на зміну

HR на 0,01), тоді як IOS/EOS>1 підвищувало імовірність успішної індукції (OR=4,529).

5. Комбінування УЗ- та еластографічних показників дало виражений приріст ефективності: комбінована модель (довжина шийки, ПМП за Хедлоком, HR, IOS/EOS>1) досягла AUC=0,888 (чутливість 0,849; специфічність 0,767)
6. Найвищу точність забезпечили інтегровані багатофакторні моделі з додаванням HSP60.

Інтегрована модель: $\text{logit}(P) = 18,115 + 0,012 \cdot \text{HSP60} + 1,148 \cdot (\text{IOS/EOS} > 1) - 0,187 \cdot \text{довжина шийки} - 0,3 \cdot \text{ПМП}(100 \text{ г}) - 0,145 \cdot \text{HR}(0,01)$; AUC=0,904.

Альтернативна модель: $\text{logit}(P) = 17,068 + 0,013 \cdot \text{HSP60} - 0,178 \cdot \text{довжина шийки матки} - 0,300 \cdot \text{ПМП}(100 \text{ г}) - 0,141 \cdot \text{HR}(0,01) + 0,583 \cdot \text{Бішоп}$; AUC=0,910.

7. Зовнішня валідація на незалежній вибірці (n=72) підтвердила транспортабельність моделей (AUC=0,882 для інтегрованої моделі та 0,888 для альтернативної). Калібрування не виявило системного зсуву (параметр зсуву $\alpha=0,138$; $p=0,685$ та $\alpha=0,075$; $p=0,835$), а пропорційність прогнозованих імовірностей була прийнятною (коефіцієнт нахилу $\beta=0,867$; $p=0,488$ та $\beta=0,770$; $p=0,179$), що дозволяє інтерпретувати моделі як інструмент оцінки абсолютної імовірності.
8. Практично результати обґрунтовують поетапну стратифікацію ризику перед індукцією у першонароджуючих із ПРПО: базова оцінка (ІМТ, передбачувана маса плода), розширена інструментальна (цервікометрія/Бішоп) та поглиблена багатофакторна-інструментальна (еластографія + HSP60) - залежно від доступності методів. Для масштабування підходу необхідні стандартизація еластографії та визначення HSP60, а також інтеграція прогнозу в локальні протоколи з визначенням порогів ризику та оцінкою впливу на клінічні кінцеві точки.

Ключові слова: індукція пологів; передчасний розрив плодових оболонок; HSP60; еластографія; шийка матки; прогнозування; біомаркери; успішність індукції; перинатальні наслідки; ультразвукова діагностика; плацента; плацента-асоційовані ускладнення; інтерлейкін.

SUMMARY

Burenko V.V. Predicting the success of labor induction in nulliparous pregnant women with premature rupture of membranes. — Qualifying scientific work on manuscript rights.

PhD degree dissertation in the field of study 22 «Healthcare» by Program Subject Area 222 «Medicine». – Bogomolets National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv; 2026.

Premature rupture of membranes (PROM) is one of the key problems in modern obstetrics, as this condition occurs in 8–15% of pregnancies and is associated with an increased risk of infectious complications in the mother and the newborn, including chorioamnionitis, postpartum endometritis, and early neonatal sepsis. Loss of the barrier function of the fetal membranes triggers a cascade of ascending microbial contamination, and the duration of the latency period (rupture-to-delivery interval) becomes one of the main modifiers of risk: the longer the latent period, the higher the likelihood of an infectious “mother–fetus” continuum.

In contemporary terminology, PROM is defined as rupture of membranes before the onset of regular labor regardless of gestational age; in clinical practice, PROM at term (≥ 37 weeks) and PROM before 37 weeks are distinguished, as they differ in maternal and perinatal risk profiles. Pathogenetically, PROM is considered the final stage of various processes: sterile or infectious inflammation, vaginal microbiome dysbiosis, increased activity of matrix metalloproteinases, and structural–mechanical “vulnerability” of the membranes. The combination of these mechanisms determines both the rate of labor onset after rupture and the need for active management.

PROM is particularly challenging in nulliparous women, who more often have an “unfavorable” (unripe) cervix, a longer latent phase, and lower predictability of spontaneous labor onset. In this group, induction of labor is needed more frequently, and unsuccessful induction often ends with cesarean delivery. At the same time,

current evidence confirms that in term PROM, planned induction within the first 24 hours can reduce the rate of chorioamnionitis without worsening neonatal outcomes, emphasizing the importance of timely clinical decision-making.

However, several practical problems remain: inability to accurately predict the response to induction in an individual patient, heterogeneity of cervical ripening methods, and the risk of unjustified escalation of interventions during prolonged rupture. Traditional clinical scales, particularly the Bishop score, remain accessible tools for initial assessment, but their discriminatory power is limited, especially in nulliparous women with an unfavorable cervical status.

In this context, integrating instrumental and laboratory predictors is a promising approach. Transvaginal cervicometry allows objective assessment of cervical length, while ultrasound angular parameters and functional signs reflect cervical “compliance” and interaction with the presenting part. Elastography enables quantitative assessment of cervical tissue stiffness, potentially improving predictive accuracy compared with subjective palpation. Biochemical markers of inflammation and remodeling (including IL-6 and CRP), as well as cellular stress proteins such as HSP60, may reflect the intensity of cervical maturation processes and the body’s readiness to initiate labor.

Thus, the relevance of this research is driven by the need to create a reliable, reproducible, and clinically convenient tool to predict the success of labor induction in nulliparous women with PROM. Developing an integrated prognostic model that combines clinical, ultrasound, elastographic, and biochemical parameters is a scientifically grounded pathway to personalized management, reduction of failed inductions, and minimization of unjustified operative interventions.

The aim of the study was to improve the management algorithm for nulliparous pregnant women with PROM by substantiating and developing a multifactor prognostic model for successful labor induction that integrates clinical/anamnestic, anthropometric, ultrasound, elastographic, and biochemical indicators; determining

their independent prognostic significance; assessing diagnostic performance (AUC, sensitivity, specificity); and performing internal validation to ensure reproducibility and feasibility for future clinical implementation.

Objectives of the study

1. To perform a clinical and statistical analysis of labor induction outcomes in nulliparous women with PROM and determine the frequency of successful and failed induction.
2. To assess the impact of clinical and anthropometric factors (age, body mass index, estimated fetal weight, duration of ruptured membranes) on induction outcome and develop a clinical prognostic model.
3. To determine the prognostic value of the biochemical marker HSP60 (anti-HSP60 antibodies) in predicting induction success and build a biochemical model.
4. To investigate ultrasound predictors of induction effectiveness (cervical length, fetal weight by Hadlock, Bishop score) and develop an ultrasound model.
5. To evaluate elastographic cervical parameters (stiffness coefficient HR, ratio IOS/EOS >1) as predictors of induction outcome and build an elastographic model.
6. To develop a combined ultrasound–elastography prognostic model and determine its diagnostic performance.
7. To create an integrated logistic model for predicting successful induction including the biochemical indicator HSP60, determine independent predictors, and assess model accuracy.
8. To conduct internal validation of the integrated model on an independent sample and evaluate its stability and reproducibility.

To achieve the stated aim, a three-stage study was conducted. At the first stage, a retrospective analysis of 91 clinical cases of nulliparous women with term pregnancy and premature rupture of membranes (PROM) who underwent labor induction was performed. Successful vaginal delivery was observed in 50 (54.9%)

patients, whereas in 41 (45.1%) cases induction was unsuccessful and required operative delivery by cesarean section; there were no missing data in the sample.

Univariate analysis demonstrated that the groups differed statistically significantly in a number of clinical, anthropometric, and obstetric parameters. Thus, in the unsuccessful induction group, maternal age was higher (Me 31 years; IQR 28–33) compared with the successful induction group (Me 30 years; IQR 28–33; $p=0.001$). Maternal body weight was significantly higher in cases of unsuccessful induction (82.9 ± 9.1 kg vs 76.8 ± 8.1 kg; $p=0.001$), as was body mass index (28.4 ± 2.7 kg/m² vs 26.0 ± 1.8 kg/m²; $p<0.001$).

Important intergroup differences were found in fetal weight: in the unsuccessful induction group the median was 3705 g (IQR 3569–3841), whereas in the successful induction group it was 3355 g (IQR 3269–3441), $p<0.001$. At the same time, maternal height ($p=0.494$) and gestational age ($p=0.497$) did not demonstrate statistically significant differences between groups.

Based on multivariable analysis using logistic regression, independent predictors of successful labor induction in the retrospective sample were body mass index and fetal weight. Both factors remained statistically significant ($p<0.001$), with odds ratios OR=0.997 for fetal weight and OR=0.602 for BMI. The discriminatory ability of the model was good (AUC=0.835), with sensitivity 0.820 and specificity 0.707.

At the second stage, a prospective study of 96 nulliparous pregnant women with PROM was performed, in whom induction was successful in 53 (55.2%) cases and unsuccessful in 43 (44.8%). Before induction, biological samples were collected to determine biochemical and immunological indicators, and ultrasound examination and cervical elastography were performed to assess morphofunctional characteristics.

Within the prospective stage, biochemical, ultrasound, elastographic, combined ultrasound–elastography, and integrated (including HSP60) models for predicting successful labor induction were sequentially developed and analyzed.

The biochemical model, built on the level of anti-HSP60 antibodies, demonstrated moderate predictive performance (AUC=0.735; sensitivity 0.736; specificity 0.698). The level of anti-HSP60 antibodies was a statistically significant predictor of successful induction ($\beta=0.014$; OR=1.014; $p=0.002$), and its increase was associated with a higher probability of vaginal delivery.

The ultrasound model included cervical length, estimated fetal weight calculated by the Hadlock formula, and the Bishop score. This model showed high discriminatory ability (AUC=0.853; sensitivity 0.868; specificity 0.767), and all variables were statistically significant ($p<0.05$): increased cervical length and fetal weight reduced the odds of successful induction, whereas a higher Bishop score increased the probability of a favorable outcome.

The elastographic model, which accounted for the stiffness coefficient HR and the IOS/EOS>1 ratio, demonstrated AUC=0.783; sensitivity 0.792; specificity 0.535. Statistically significant factors were HR ($p<0.001$; OR per 0.01 increase = 0.874) and IOS/EOS>1 ($p=0.002$; OR=4.529). However, due to the low specificity of this model, its use as a standalone prognostic tool is impractical, which necessitated integration of elastographic parameters with ultrasound data and biochemical markers.

The combined ultrasound–elastography model, integrating cervical length, fetal weight, HR, and IOS/EOS>1, improved predictive accuracy (AUC=0.888; sensitivity 0.849; specificity 0.767). Statistically significant predictors were cervical length (OR=0.817; $p=0.010$), fetal weight (OR per 100 g = 0.741; $p=0.002$), HR ($p=0.001$), and IOS/EOS>1 (OR=3.163; $p=0.045$).

The final integrated model with the addition of the biochemical marker HSP60 demonstrated the highest predictive accuracy (AUC=0.910; sensitivity 0.868; specificity 0.767). Independent predictors of successful induction remained anti-HSP60 antibodies ($p=0.023$), cervical length ($p=0.010$), stiffness coefficient HR ($p=0.005$), fetal weight ($p=0.002$), and the Bishop score ($p<0.05$). Higher anti-HSP60

antibody levels increased the probability of successful induction, whereas a longer and stiffer cervix and greater fetal weight decreased the odds of vaginal delivery.

The third stage was internal validation of the integrated model in a sample of 72 patients, which confirmed its high stability and reproducibility.

Scientific novelty

For the first time, in nulliparous pregnant women with PROM, an integrated prognostic model for successful labor induction with high discriminatory ability (AUC=0.910) was developed based on sequential comparative analysis of clinical, biochemical, ultrasound, and elastographic indicators.

For the first time, the independent prognostic role of the biochemical marker HSP60 (anti-HSP60 antibodies) in predicting induction success in nulliparous women with PROM was demonstrated (OR=1.014; p=0.002), confirming the importance of cellular stress mechanisms and immune response in cervical maturation.

It was established that ultrasound indicators (cervical length, estimated fetal weight, Bishop score) and elastographic characteristics (stiffness coefficient HR, IOS/EOS>1 ratio) are statistically significant predictors of induction effectiveness (p<0.05). At the same time, the standalone elastography model had insufficient specificity (0.535), substantiating the need to integrate these parameters with other predictors.

It was shown that combining ultrasound and elastographic indicators increases predictive accuracy to AUC=0.888, and adding the biochemical marker HSP60 provides maximal effectiveness of the integrated model (sensitivity 0.868; specificity 0.767). This creates prerequisites for practical use as a tool for personalized selection of induction tactics and prevention of failed inductions and unjustified cesarean deliveries in nulliparous women with PROM.

Practical significance

The proposed approach enables risk stratification of nulliparous pregnant women with PROM regarding failed induction and supports justified planning of individualized management. Use of the model may increase the objectivity of clinical decision-making when choosing an induction method and determining the need for early transition to operative delivery in cases with a high probability of failure.

Implementation of integrated prediction in obstetric inpatient settings may potentially reduce prolonged rupture-to-delivery intervals, rationalize medication exposure, and prevent infectious and inflammatory complications in the mother and newborn. The results may be used to improve local labor management protocols and in the educational process at departments of obstetrics and gynecology.

Conclusions

1. In nulliparous women with term pregnancy and PROM, the success rate of labor induction in the studied cohorts was approximately half of cases: 54.9% (50/91) in the retrospective sample, 55.2% (53/96) in the prospective sample, and 55.6% (40/72) in the validation group, confirming the practical need for reliable prediction of induction outcome.
2. At the retrospective stage, independent clinical predictors of induction success were BMI and fetal weight: increasing BMI and fetal weight reduced the likelihood of successful induction. A baseline logistic model was built: $\text{logit}(P) = 23.333 - 0.003 \cdot (\text{fetal weight}) - 0.508 \cdot (\text{BMI})$, which showed good discrimination (AUC=0.835; sensitivity 0.820; specificity 0.707).
3. In the prospective cohort, the independent prognostic value of anti-HSP60 antibodies was confirmed: higher levels were associated with increased probability of successful induction ($\beta=0.014$; $p=0.002$; OR=1.014 per 1 ng/mL). The HSP60-only model retained acceptable quality (AUC=0.735; sensitivity 0.736; specificity 0.698).

4. Instrumental markers of cervical status improved predictive accuracy: the ultrasound model (cervical length, EFW by Hadlock, Bishop score) achieved AUC=0.853 (sensitivity 0.868; specificity 0.767), while the elastography model (HR, IOS/EOS>1) had AUC=0.783. Increasing HR decreased odds of success (OR≈0.874 per 0.01 change in HR), whereas IOS/EOS>1 increased the probability of successful induction (OR=4.529).
5. Combining ultrasound and elastographic indicators provided a marked gain in performance: the combined model (cervical length, EFW by Hadlock, HR, IOS/EOS>1) reached AUC=0.888 (sensitivity 0.849; specificity 0.767).
6. The highest accuracy was achieved by integrated multidomain models with the addition of HSP60:

Integrated model: $\text{logit}(P) = 18.115 + 0.012 \cdot \text{HSP60} + 1.148 \cdot (\text{IOS/EOS} > 1) - 0.187 \cdot (\text{cervical length}) - 0.300 \cdot \text{EFW}(100 \text{ g}) - 0.145 \cdot \text{HR}(0.01)$; AUC=0.904.

Alternative model: $\text{logit}(P) = 17.068 + 0.013 \cdot \text{HSP60} - 0.178 \cdot (\text{cervical length}) - 0.300 \cdot \text{EFW}(100 \text{ g}) - 0.141 \cdot \text{HR}(0.01) + 0.583 \cdot (\text{Bishop score})$; AUC=0.910.

7. External validation on an independent sample (n=72) confirmed transportability of the models (AUC=0.882 for the integrated model and 0.888 for the alternative). Calibration showed no systematic bias (intercept $\alpha=0.138$; $p=0.685$ and $\alpha=0.075$; $p=0.835$), and proportionality of predicted probabilities was acceptable (slope $\beta=0.867$; $p=0.488$ and $\beta=0.770$; $p=0.179$), allowing interpretation as tools for estimating absolute probability.
8. Practically, the results justify stepwise risk stratification before induction in nulliparous women with PROM: basic assessment (BMI, EFW), extended instrumental assessment (cervicometry/Bishop), and advanced multidomain instrumental assessment (elastography + HSP60), depending on the availability of methods. For scaling the approach, standardization of elastography and HSP60 measurement is needed, as well as integration into local protocols with risk thresholds and evaluation of impact on clinical endpoints.

Key words: labor induction; premature rupture of membranes; HSP60; elastography; cervix; prediction; biomarkers; induction success; perinatal outcomes; ultrasound diagnostics; placenta; placenta-associated complications; interleukin.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:

1. Буренко В.В., Говсєєв Д.О. «Роль ультразвукових та еластографічних предикторів ефективності індукції пологів у жінок, які народжують уперше, із передчасним розривом плодових оболонок» *Ukrainian Journal «Health of Woman»* № 2(177) (2025): 57-62.
DOI:10.15574/HW.2025.2(177).5762
2. Буренко В.В., Говсєєв Д.О. «Прогностичні фактори успішної стимуляції пологів у жінок з передчасним розривом плодових оболонок: ретроспективний аналіз» *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*.№ 2(102) (2025):41-46 DOI: 10.15574/PP.2025.2(102).4146
3. Буренко В.В., Говсєєв Д.О. «Біохімічні та імунологічні предиктори індукції пологів у жінок з передчасним розривом плодових оболонок» *Perinatology and reproductology: from research to practice*. Том 5 № 2-2 (2025): 7-13. DOI: 10.52705/2788-6190-2025-02.1-01.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	25
ВСТУП	26
РОЗДІЛ 1. ПЕРЕДЧАСНИЙ РОЗРИВ ПЛОДОВИХ ОБОЛОНОК (огляд літератури)	32
1.1. Визначення, термінологія та діагностичні рамки ПРПО	32
1.2. Епідеміологія: поширеність і частота за гестаційним терміном	33
1.3. Фактори, що впливають на частоту ПРПО	34
1.4. Діагностика ПРПО: алгоритми, методи та обмеження	35
1.5. Ризики ПРПО	38
1.6. Специфіка ПРПО у жінок, що народжують вперше	41
1.7. Акушерські і організаційні нюанси індукції та спостереження при ПРПО у жінок, що народжують уперше	42
1.8. Традиційні маркери прогнозування успішності індукції	45
1.9. Біохімічні та імунологічні маркери	47
1.10. Ультразвукові та еластографічні біометричні параметри	50
1.11. Сучасна парадигма патогенезу ПРПО: роль старіння плаценти та перспективи прогнозування	53
1.12. Моделі оцінки ризику	54
1.13. Прогнозування успіху у комбінованих моделях	55
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ Й МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	57
2.1. Методологія, дизайн і обсяг дослідження	57
2.2. Критерії включення та виключення	58
2.3. Клінічні методи обстеження та алгоритм ведення пацієнток із ПРПО	59
2.4. Індукція пологів: тактика та моніторинг	61
2.5. Лабораторні методи	61
2.6. Інструментальні обстеження	63
2.7. Статистична обробка даних і валідація прогностичних моделей	65
РОЗДІЛ 3. АНАЛІЗ РЕТРОСПЕКТИВНОЇ ВИБІРКИ ТА ПОБУДОВА	67

ПРОГНОСТИЧНОЇ МОДЕЛІ УСПІШНОСТІ ІНДУКЦІЇ ПОЛОГІВ	
3.1. Багатофакторний аналіз та побудова логістичної регресійної моделі	71
РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ТА ЇХ ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ДЛЯ УСПІШНОСТІ ІНДУКЦІЇ ПОЛОГІВ	75
4.1. Аналіз та прогностична модель на основі біохімічних показників	79
РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ УЛЬТРАЗВУКОВИХ ПОКАЗНИКІВ ТА ДАНИХ ЕЛАСТОГРАФІЇ У ПРОГНОЗУВАННІ УСПІШНОСТІ ІНДУКЦІЇ ПОЛОГІВ	82
5.1. Багатофакторний аналіз ультразвукових предикторів успішної індукції пологів	88
5.2. Багатофакторний аналіз еластографічних предикторів успішної індукції пологів	91
5.3. Комбінована модель (ультразвукові та еластографічні показники) прогнозування успішної індукції пологів	94
РОЗДІЛ 6. ЗВЕДЕНІ ІНТЕГРОВАНІ МОДЕЛІ ПРОГНОЗУВАННЯ УСПІШНОСТІ ІНДУКЦІЇ ПОЛОГІВ	97
6.1. Зведена інтегрована модель з поєднанням біохімічних, ультразвукових та еластографічних показників	97
6.2. Оптимальна інтегрована модель з поєднанням біохімічних, ультразвукових та еластографічних показників	99
РОЗДІЛ 7. ВАЛІДАЦІЯ ТА ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ КОМПЛЕКСНИХ МОДЕЛЕЙ ПРОГНОЗУВАННЯ	103
7.1 Дискримінаційна здатність моделей у незалежній вибірці	106
РОЗДІЛ 8. УЗАГАЛЬНЕННЯ ТА КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	111
ВИСНОВКИ	120
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	122
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	124

ДОДАТОК 1. КОРОБКОВІ ГРАФІКИ РОЗПОДІЛІВ ДАНИХ РЕТРОСПЕКТИВНОЇ ВИБІРКИ	145
ДОДАТОК 2. КОРОБКОВІ ГРАФІКИ РОЗПОДІЛІВ ДАНИХ ПРОСПЕКТИВНОЇ ВИБІРКИ	148
ДОДАТОК 3. ВІДОМОСТІ ПРО ПУБЛІКАЦІЇ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	159
ДОДАТОК 4. ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ	160
ДОДАТОК 5. АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ	161

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

AUC – Area Under the Curve, площа під кривою

ПРПО – передчасний розрив плодових оболонок

ACOG – American College of Obstetricians and Gynecologists, Американський коледж акушерів та гінекологів

HSP60 – heat shock protein, білок теплового шоку людини молекулярною масою 60кДа

GroEL – білок теплового шоку бактерій молекулярною масою 60кДа

OR – odds ratio, відношення шансів

УЗД – ультразвукове дослідження

ІЛ-6 – інтерлейкін-6

ІЛ-8 – інтерлейкін-8

СРБ – С-реактивний білок

RCOG – Королівський коледж акушерів і гінекологів (Велика Британія)

ІМТ – індекс маси тіла

ELISA - enzyme-linked immunosorbent assay, імуноферментний аналіз

IOS – Internal Os Strain, відносна деформація внутрішнього вічка

EOS – External Os Strain, відносна деформація зовнішнього вічка

HR – hardness ratio, коефіцієнт жорсткості

ВСТУП

Актуальність теми. Проблема передчасного розриву плодових оболонок (ПРПО) залишається однією з найскладніших та найактуальніших у сучасному акушерстві. Цей стан ускладнює перебіг 8–15% усіх вагітностей і є провідною причиною перинатальної захворюваності та смертності. Втрата бар'єрної функції плодових оболонок запускає каскад висхідної мікробної контамінації, що призводить до стрімкого зростання ризику тяжких інфекційних ускладнень у матері та новонародженого, зокрема хоріоамніоніту, післяпологового ендометриту та раннього неонатального сепсису. Ключовим модифікатором ризику за таких умов стає тривалість безводного проміжку: чим довший латентний період, тим вищою є ймовірність реалізації інфекційного континууму «мати – плід». У зв'язку з цим, тактика активного ведення шляхом своєчасної індукції пологів є загальновизнаним міжнародним стандартом.

Особливі труднощі виникають при розродженні впершенароджуючих вагітних із ПРПО, що зумовлено високою частотою «незрілих» пологових шляхів та первинною слабкістю пологової діяльності. Ефективність індукції пологів у цієї когорти пацієнток залишається суперечливою, а частота невдалих спроб, що завершуються ургентним кесаревим розтином, сягає критичних значень. Зростання частоти абдомінального розродження у впершенароджуючих не лише підвищує ризики періопераційних ускладнень, а й формує когорту пацієнток із рубцем на матці, що обтяжує репродуктивний прогноз у майбутньому.

Історично оцінка готовності до пологів базується на класичних клініко-демографічних маркерах, зокрема на шкалі Бішопа. Однак традиційна пальпаторна оцінка характеризується значною суб'єктивністю та помірною прогностичною здатністю. Використання ізольованих клінічних шкал не здатне забезпечити надійну стратифікацію ризику невдалої індукції. Сучасна доказова медицина вимагає переходу від суб'єктивних методів до об'єктивних інструментальних та лабораторних критеріїв. Зокрема, використання

ультразвукової цервікометрії та еластографії шийки матки дозволяє кількісно оцінити не лише морфологічну, а й біомеханічну готовність тканин. Водночас зростає роль специфічних біомаркерів, таких як білок теплового шоку 60 (HSP60), що відображає рівень клітинного стресу та стерильного запалення.

Незважаючи на наявність окремих досліджень прогностичної цінності клінічних, ультразвукових та біохімічних маркерів, у сучасній практиці відсутні єдині комплексні інтегровані алгоритми. Відсутність персоналізованих комплексних моделей прогнозування призводить до високої частоти необґрунтованих акушерських втручань та знижує ефективність індукції пологів. Вищезазначене обґрунтовує актуальність даного дослідження, спрямованого на розробку комплексної математичної моделі оцінки ризиків для вибору оптимальної тактики розродження впершенароджуючих із ПРПО.

Зв'язок роботи з науковою темою.

Дисертаційна робота виконана на кафедрі Акушерства, гінекології та неонатології інституту післядипломної освіти Національного медичного університету (ШО НМУ) імені О. О. Богомольця в рамках 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» (державний реєстраційний №0122U001307).

Гіпотеза: Зведена інтегрована оцінка показників ультразвукового дослідження, еластографії, біохімічних маркерів та клініко-антропометричних даних надасть можливість прогнозувати успішність індукції пологів (пологи через природні пологові шляхи) у впершенароджуючих жінок з передчасним розривом плодових оболонок.

Мета роботи: підвищення ефективності розродження шляхом індукції пологів у впершенароджуючих вагітних із передчасним розривом плодових

оболонок за рахунок розробки та впровадження персоналізованої прогностичної моделі, що поєднує клінічні, інструментальні та біохімічні предиктори.

Об'єкт дослідження: процес підготовки та індукції пологів у вагітних, що народжують вперше, із передчасним розривом плодових оболонок.

Предмет дослідження: клініко-анамнестичні параметри, ультразвукові дані, еластографія шийки матки, імуноферментні показники, їх прогностична значущість та інтегровані математичні моделі.

Методи дослідження: клініко-анамнестичний (аналіз перебігу вагітності та пологів, оцінка за шкалою Бішопа); інструментальний (ультразвукові дослідження, strain-еластографія); лабораторний (імуноферментний аналіз); статистичний (описова статистика, ROC-аналіз, множинна логістична регресія, методи внутрішньої та зовнішньої валідації).

Завдання дослідження:

1. Провести ретроспективний аналіз результатів індукції пологів у впершенароджуючих пацієнток із передчасним розривом плодових оболонок для визначення базової ефективності та значущості класичних клініко-анамнестичних маркерів (зокрема шкали Бішопа).
2. Визначити прогностичну цінність параметрів шийки матки за даними ультразвукових досліджень щодо успішності індукції пологів.
3. Оцінити можливості використання ультразвукової еластографії для об'єктивізації «зрілості» тканин шийки матки у досліджуваної когорти вагітних.
4. Дослідити рівень антитіл до білка теплового шоку HSP60 у крові як маркер клітинного стресу та оцінити його зв'язок із результатами індукції пологів.
5. Здійснити порівняльний аналіз прогностичної ефективності ізольованого використання клінічних, сонографічних та біохімічних параметрів.

6. Розробити комплексну багатофакторну математичну модель (калькулятор ризику) на основі логістичної регресії для персоналізованого прогнозування успіху індукції пологів.
7. Провести внутрішню та зовнішню валідацію розробленої прогностичної моделі для підтвердження її клінічної надійності та точності.

Наукова новизна

Уперше розроблено комплексну багатофакторну прогностичну модель, яка інтегрує клініко-антропометричні показники, дані УЗД та еластографії, біохімічні маркери, що забезпечує високоточну стратифікацію ризику невдалої індукції пологів у впершенароджуючих вагітних із ПРПО.

Вперше доведено достатню прогностичну цінність визначення рівня антитіл до білка HSP60 у крові як незалежного предиктора готовності пологових шляхів до розродження, що відображає рівень локального клітинного стресу та запалення.

Розширено уявлення про клінічне значення ультразвукової еластографії шийки матки. Доведено, що оцінка біомеханічних властивостей тканин має вищу дискримінаційну здатність порівняно зі стандартною цервікометрією.

Доповнено та науково обґрунтовано дані щодо обмеженої дискримінаційної здатності традиційних методів оцінки (шкали Бішопа), що доводить необхідність переходу до персоналізованих об'єктивних методів прогнозування.

Практичне значення отриманих результатів. Запропоновано та впроваджено в клінічну практику персоніфікований алгоритм ведення впершенароджуючих вагітних із ПРПО перед початком індукції пологів. Створено зручний для використання клінічний калькулятор ризику, який дозволяє оптимізувати вибір тактики розродження, уникнути невинуватих акушерських втручань та знизити частоту ургентних кесаревих розтинів. Створені математичні моделі прогнозування можуть бути використані для

удосконалення організації перинатальної допомоги та алгоритму ведення вагітних з передчасним вилиттям навколоплідних вод.

Особистий внесок здобувача. Здобувачем самостійно здійснено інформаційний пошук, проведено аналіз вітчизняної та зарубіжної фахової літератури, визначено мету і завдання дослідження. Автор особисто проводив відбір пацієнток, збір та аналіз анамнестичних і клінічних даних, оцінку зрілості шийки матки, забір біологічного матеріалу для лабораторних досліджень, а також проводив ультразвукове дослідження та еластографію шийки матки. Здобувачем створено електронну базу даних, самостійно проведено статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, розроблено прогностичну математичну модель. Здобувач самостійно сформулював наукову новизну, висновки, практичні рекомендації та написав усі розділи дисертаційної роботи. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, здобувачу належить збір первинного матеріалу, статистичний аналіз, підготовка тексту та формулювання висновків.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації було заслухано та обговорено та засіданнях кафедри акушерства та гінекології інституту післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (Київ, 2024, 2025)

Публікації. За темою дисертації видано 3 наукові статті, серед яких дві опубліковано в рецензованому журналі, що індексується в Scopus, та одну — у фаховому виданні, рекомендованих МОН України.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 162 сторінках і складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису дизайну та методів дослідження, п'яти розділів із результатами власних досліджень, розділу, що узагальнює результати, висновків і практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, додатків. Список використаних джерел

налічує 161 позицію і займає 21 сторінку. Додатки охоплюють 18 сторінок. Робота ілюстрована 41 рисунком (16 у основному тексті) та 17 таблицями.

РОЗДІЛ 1

ПЕРЕДЧАСНИЙ РОЗРИВ ПЛОДОВИХ ОБОЛОНОК (огляд літератури)

1.1. Визначення, термінологія та діагностичні рамки ПРПО

Передчасний розрив плодових оболонок (ПРПО, англ. prelabor rupture of membranes, PROM) визначають як спонтанне порушення цілісності амніотичних оболонок до початку регулярної пологової діяльності незалежно від гестаційного терміну, що відрізняє цей стан від розриву оболонок на тлі вже встановлених переймів у I періоді пологів [1].

Термін «prelabor» у сучасних настановах замінив історичне «premature», підкреслюючи часовий зв'язок явища з відсутністю пологової діяльності, а не з гестаційним віком, що мінімізує двозначність інтерпретації терміна PROM у клінічній та дослідницькій практиці [1,2]. Класифікаційно розрізняють PROM при доношеній вагітності (≥ 37 тижнів гестації) та передчасний розрив плодових оболонок при передчасних пологах (PPROM, preterm prelabor rupture of membranes) — розрив до 37 тижнів, причому PPRом є окремим фенотипом із відмінними ризик-профілями для матері та плода [1–3]. Додатково виокремлюють превіабельну та паравіабельну категорії PPRом (умовно < 24 тижнів і приблизно 20–25 тижнів гестації), де акцент робиться на високому материнському ризику інфекційних ускладнень та невизначеності потенційної користі для плода, що визначає специфіку консультування та прийняття рішень [4].

Практичне підтвердження діагнозу ґрунтується на поєднанні акушерського анамнезу, огляду та верифікаційних тестів (візуалізація навколоплідних вод у піхві при стерильному огляді, оцінка рН/ферментних маркерів, ультразвукова фіксація зменшення об'єму навколоплідних вод), однак діагностичні алгоритми залежать від гестаційного віку й очікуваної тактики ведення [1–3]. З етіопатогенетичної позиції ПРПО розглядають як фінальний шлях різних процесів — механічна вразливість оболонок, підвищена активність матриксних металопротеїназ, локальна інфекція або стерильне

запалення, та дисбіоз вагінального мікробіому, що по-різному домінують при ПРПО при доношеній вагітності та ПРПО при передчасних пологах [5,6].

Розрізнення ПРПО і раннього спонтанного початку пологів критично важливе для прогнозування перебігу і вибору тактики індукції або вичікувального ведення, оскільки саме відсутність активної пологової діяльності на момент розриву визначає стартові ризики інфекції та тривалість «латентного» періоду до пологів [1,7–8].

1.2. Епідеміологія: поширеність і частота за гестаційним терміном

За сучасними даними клінічних настанов і популяційних аналізів, PROM при доношеній вагітності трапляється приблизно у 8% усіх вагітностей, тоді як PPRM у країнах з високим рівнем доходу ускладнює близько 2–3% вагітностей і становить до третини випадків передчасних пологів [1–3]. PPRM є провідною причиною спонтанних передчасних пологів і асоціюється з істотною перинатальною захворюваністю та смертністю згідно з проспективними когортами і оглядами літератури [3,9]. Глобальна поширеність ПРПО варіює залежно від регіону, демографічного профілю та доступності пренатальних послуг: у мета-аналітичних та мультинаціональних оглядах повідомляють істотні міжрегіональні відмінності як у сумарній частоті розриву оболонок, так і в співвідношенні випадків за гестаційним віком [9,10–11]. У терміні ≥ 37 тижнів більшість пацієток із PROM увійдуть у спонтанну пологову діяльність протягом перших годин, що обґрунтовує часові вікна очікування та безпечного індукційного втручання, тоді як при PPRM динаміка «латентного» періоду значно ширша і залежить від гестаційного віку та супутніх факторів інфекційного ризику [7,12].

Класичне рандомізоване дослідження доношеного ПРПО і подальші синтези даних показали, що при PROM у терміні планова індукція в межах 24 год зменшує ризик хоріоамніоніту без погіршення неонатальних результатів порівняно з вичікувальною тактикою, що важливо для планування ресурсів і профілактики інфекційних ускладнень у пологових стаціонарах [8,13]. З іншого

боку, при PPRoM до 37 тижнів структура ризиків визначається балансом між виграшем від пролонгації вагітності (профілактика респіраторного дистрес-синдрому та внутрішньошлуночкових крововиливів) і кумулятивним ризиком інфекції; великі когорти та систематичні огляди демонструють складну залежність неонатальних наслідків від тривалості латентного періоду, що потребує індивідуалізації тактики [3,12,14]. В останні роки спостерігаються зміни організаційних моделей догляду (включно з амбулаторним очікуванням до 24 год після term PROM у ретельно відібраних пацієнток), які не погіршують показників інфекційної захворюваності за умов суворих критеріїв безпеки та швидкого переходу до індукції, що відображає еволюцію практики на тлі стабільних епідеміологічних оцінок [15]. Для пре/перивіабельного PPRoM (<24 тижнів) популяційні дані вказують на високу материнську захворюваність (зокрема сепсис) і дуже низькі шанси на виживання немовлят без тяжких ускладнень, хоча сучасні національні когорти демонструють варіабельність результатів залежно від строку на момент розриву та політики активного ведення, що підкреслює потребу в окремому консультуванні та протоколах [4,16].

1.3. Фактори, що впливають на частоту ПРПО

Частота PROM/PPROM визначається взаємодією інфекційно-запальних, структурно-механічних і поведінкових чинників, частина з яких піддається індивідуальному та популяційному ризик-менеджменту [2,9,17]. Вагінальний дисбіоз і бактеріальний вагіноз асоційовані з вищим ризиком передчасного розриву оболонок і передчасних пологів; це підтверджують систематичні огляди/метааналізи та дані про мікробіом і міцність плодових оболонок, що робить зв'язок біологічно правдоподібним [6,18]. До поведінкових і соціально-демографічних факторів належать активне й пасивне тютюнопаління, низький соціально-економічний статус, окремі патерни сексуальної поведінки та професійні/екологічні експозиції; для PROM описують помірні, але сталі асоціації з регіональними відмінностями [9].

Акушерський ризик підвищують багатопліддя, коротка шийка матки, часті вагінальні огляди після розриву, обтяжений анамнез і цервікальні втручання; проспективні та ретроспективні дані свідчать, що вирішальною є сукупність впливів, яка формує ризик ПКІ (передчасний розрив/інфекція) та інтервал від PROM до пологів [3,10,12,14]. У першонароджуючих частіше спостерігають «неготову» шийку, триваліший латентний період і більшу потребу в індукції, тоді як інфекційний профіль принципово не відрізняється від повторнородящих і залежить від тих самих модифікованих факторів [7,8,15]. Когортні дослідження з аналізом за паритетом підтверджують: ключовими модифікаторами наслідків є метод і час індукції на тлі профілактики інфекції, а не сам паритет [9,13].

На популяційному рівні механічні властивості оболонок варіюють залежно від контексту й супутніх чинників (зокрема анамнезу ПРПО та мікробіомних зсувів); експериментальні й клінічні роботи показують нижчу еластичну міцність у пацієток із факторами ризику PPRM, що підтримує цільову профілактику та раннє виявлення уразливих груп [15]. Узгодженість доказів — від РКД (TERMPROM) і Кокранівських оглядів до рекомендацій ACOG, RCOG, SOGC, SMFM — створює основу для розділів про прогнозування успішності індукції пологів у першонароджуючих із PROM, де вирішальними будуть поєднані клініко-лабораторні маркери, часові параметри та вибір методу індукції [1–9,12–16].

1.4. Діагностика ПРПО: алгоритми, методи та обмеження

Діагностичний підхід при підозрі на передчасний розрив плодових оболонок передбачає поетапну оцінку анамнезу, візуалізацію навколоплідних вод під час стерильного огляду у дзеркалах, уникнення пальпаційного (вагінального) дослідження до підтвердження діагнозу та послідовне застосування допоміжних лабораторно-інструментальних методів із інтеграцією результатів у клінічний контекст [1–3]. Узагальнені огляди підкреслюють відсутність «єдиного золотого стандарту»; натомість

рекомендована комбінована стратегія з урахуванням гестаційного терміну та ризику інфекції, що зменшує хибнопозитивні й хибнонегативні висновки [17].

Традиційні тести — визначення рН вагінального секрету (нітразиновий тест) і тест «папороті» (мікроскопічна кристалізація) — корисні на старті, однак їхня точність залежить від забору та інтерпретації: контамінація кров'ю/спермою, бактеріальний вагіноз або цервікальний слиз можуть спричинити хибні результати, тому проби слід трактувати як підтримувальні, а не підтверджувальні [1–3,17,18–19]. Ультразвукова оцінка об'єму навколоплідних вод (амніотичний індекс/максимальна вертикальна кишеня) має допоміжне значення: олігогідрамніон підтримує діагноз, тоді як нормальний об'єм не виключає мікророзриву чи інтермітуючого підтікання [1,3,17]. Швидкі імунохроматографічні тести на білки, специфічні для навколоплідних вод — IGFBP 1 (Actim PROM) та PAMG 1 (AmniSure) — підвищують чутливість і специфічність у пацієток з неоднозначними клінічними ознаками [18,19]. Метааналізи демонструють, що в підгрупі «equivocal» (без видимого підтікання під час огляду) PAMG 1 загалом точніший за IGFBP 1, а обидва маркери істотно переважають ізольовані традиційні проби [18,19].

Рандомізовані та проспективні порівняльні дослідження також показали вищу правильність класифікації AmniSure порівняно зі стандартною комбінацією «пулінг–нітразин–фернінг» у типових клінічних популяціях [20]. Водночас рекомендації наголошують: жоден комерційний тест не слід використовувати автономно поза клінічною оцінкою; інтегровані протоколи, що поєднують анамнез, стерильний огляд, базові тести й біомаркери, підвищують точність і зменшують ризик помилкових рішень, відповідаючи застереженням регуляторів щодо хибного тлумачення в реальній практиці [1–3,21]. Європейські когортні дані у пацієток із «невизначеним» статусом оболонок підтверджують високу ефективність PAMG 1 порівняно з IGFBP 1 і традиційними тестами за умови стандартизованого відбору матеріалу та сліпої інтерпретації [22]. За кров'янистих виділень, тривалого латентного періоду або

малих об'ємів вологи доцільними можуть бути покрокове застосування двох незалежних маркерів чи повторне тестування через короткий інтервал у межах протоколу спостереження [18,21–22].

Як альтернативу в умовах обмежених ресурсів вивчали вагінальний сечовина/креатинін (через їхню високу концентрацію в навколоплідних водах): методи виглядають перспективно у невеликих серіях, але наразі недостатньо стандартизовані для рутинної імплементації в розвинених системах охорони здоров'я [23]. Класичні роботи системно описали точність і обмеження «фернінгу» та нітразинового тесту у проміжку 12–41 тиж, стандартизувавши інтерпретацію й окресливши джерела хибних результатів [24]. Якщо сукупність клінічних і лабораторних ознак лишається суперечливою, «фарбувальний» тест із внутрішньоамніотичним введенням індигокарміну та подальшою візуалізацією пофарбованих виділень може бути підтверджувальним критерієм, проте інвазивність і обмежена доступність зумовлюють його застосування лише у ретельно відібраних випадках [19,25]. З практичної точки зору, оптимальний алгоритм для впершенароджуючих із підозрою на PROM включає швидкий збір анамнезу з уточненням подій («раптовий плеск», тригерні фактори, домішки крові), обов'язковий стерильний огляд у дзеркалах із фіксацією «пулінгу» та провокаційним маневром кашлю/Вальсальви, забором матеріалу на рН/«фернінг» у разі відсутності очевидної візуалізації, оцінку об'єму навколоплідних вод на ультразвуку, а за потреби — послідовне використання біомаркерного тесту з найвищою очікуваною точністю для конкретного сценарію, з подальшою клінічною інтеграцією та повторною оцінкою за часовими «вікнами» безпеки [1–3,17–21].

Такий підхід мінімізує затримку в ухваленні рішень щодо індукції пологів або вичікувальної тактики та знижує ризик інфекційних ускладнень, що критично важливо для стратифікації прогнозу й вибору методу індукції у першенароджуючих із PROM [1–3,17–21].

Загалом ПРПО є неоднорідним станом, у якому тактика визначається поєднанням гестаційного віку, наявності/відсутності пологової діяльності,

тривалості латентного періоду та індивідуального інфекційного ризику. Попри узгоджені ключові принципи ведення, у практиці зберігаються розбіжності між настановами щодо окремих кроків.

До найбільш дискусійних або недостатньо вивчених аспектів, що прямо впливають на результати індукції, належать: оптимальне «вікно» індукції preterm PROM (негайна індукція чи коротке очікування), включно з амбулаторним наглядом у відібраних пацієнток; місце біомаркерних тестів у діагностичному алгоритмі (лише при сумнівних випадках чи ширше застосування) та ризик хибної інтерпретації поза стандартизованими протоколами; тактика при пре/перивіабельному PPRом, де співвідношення материнського ризику та потенційної користі для плода є найбільш невизначеним. Точність діагностики ПРПО є не лише умовою вибору тактики, а й відправною точкою прогнозування: вона визначає коректність відліку латентного періоду, потребу й обсяг профілактичних втручань та своєчасність індукції — параметри, потенційно пов'язані з імовірністю вагінальних пологів після індукції. Окремим обмеженням екстраполяції міжнародних даних є те, що українські популяційні оцінки PROM/PPROM обмежені, а впровадження біомаркерних тестів може стримуватися вартістю, нерівномірною доступністю, логістикою забезпечення та потребою у стандартизованих протоколах забору й інтерпретації.

Ці прогалини формують передумову для мети роботи — прогнозування успішності індукції пологів при ПРПО з урахуванням клінічних характеристик, часових параметрів і даних діагностичних тестів.

У наступних розділах доцільно перейти до ризик-стратифікації та клінічних наслідків, що визначають вибір тактики індукції та очікуваний результат.

1.5. Ризики ПРПО

Передчасний розрив плодових оболонок (ПРПО, англ. prelabor rupture of membranes, PROM) при доношеній вагітності (≥ 37 тижнів) підвищує ризик

висхідної інфекції для матері, насамперед клінічного хоріоамніоніту та післяпологового ендометриту, що зумовлено втратою бар'єрної функції оболонок та колонізацією порожнини матки мікрофлорою піхви [26]. При активному веденні ПРПО у межах перших 24 годин від розриву оболонок ризик материнських інфекцій зменшується без підвищення інших материнських ускладнень [26,27]. Клінічно важливо, що за сучасними узагальненнями даних частота материнського сепсису при доношеному ПРПО є низькою (<1%), однак різко зростає за наявності тривалого безводного періоду або невчасного розродження на тлі хоріоамніоніту [26].

Серед неінфекційних ускладнень ПРПО найнебезпечнішим гострим сценарієм є пролапс пуповини, особливо за умов нефіксованої передлежачої частини або тазового передлежання; цей стан супроводжується гострою гіпоксією плода і вимагає негайного розродження [28]. Ще одним ускладненням є передчасне відшарування нормально розташованої плаценти: ризик підвищується при передчасному ПРПО (до 37 тижнів) і/або тривалому безводному проміжку, що відображено у великих клінічних серіях [29]. Водночас сам факт ПРПО при доношеній вагітності не асоціюється зі збільшенням частоти кесаревого розтину за умови раціональної стратегії індукції; рандомізовані та синтетичні огляди не демонструють зростання оперативного розродження при активному веденні порівняно з вичікувальним [27,30,31].

ПРПО створює спільний для матері й плода інфекційний континуум: висхідна інфекція підвищує ризик внутрішньоутробного інфікування плода та раннього неонатального сепсису, причому довший безводний проміжок пов'язаний із більшою частотою підтвердженого або ймовірного сепсису та госпіталізації новонароджених до відділення інтенсивної терапії [27,31]. Материнський хоріоамніоніт є незалежним предиктором інфекційної захворюваності в новонароджених і асоціюється зі зростанням ризику менінгіту та інших інвазивних інфекцій у перші дні життя [32].

Респіраторні наслідки для новонародженого різняться залежно від гестаційного віку на момент розриву оболонок: для доношених дітей тяжкий респіраторний дистрес-синдром трапляється рідко, тоді як при передчасному ПРПО ризик дихальної недостатності, потреби в респіраторній підтримці та супутніх ускладнень недоношеності суттєво підвищений [26]. Показник перинатальної смертності при доношеному ПРПО залишається низьким і не відрізняється між активною та очікувальною тактикою, що віддзеркалює рідкісність летальних наслідків за умови своєчасного розродження; натомість при передчасному ПРПО він вищий головно через недоношеність [27,30].

Віддалені наслідки ПРПО визначаються передусім тяжкістю перинатальних подій. Внутрішньоутробна інфекція (хоріоамніоніт) пов'язана зі зростанням ризику нейророзвиткових порушень у потомства, включно з церебральним паралічем та розладами нейропсихічного розвитку, і цей ефект частково зберігається навіть у доношених [32]. Перенесений у неонатальному періоді сепсис/менінгіт підвищує імовірність когнітивних порушень та сенсорних дефіцитів у подальшому дитинстві; за даними клінічних оглядів і систематичних узагальнень, відчутна частка пацієнтів має стійке зниження слуху й/або зору, а також потребує тривалої реабілітації [33,35].

Тривалість безводного проміжку є ключовим модифікатором ризику. Чим довше очікування після ПРПО, тим вища імовірність хоріоамніоніту, післяпологового ендометриту, раннього неонатального сепсису та госпіталізації новонароджених у відділення інтенсивної терапії [26,27,31]. Рання індукція пологів (у межах 6–24 годин, залежно від локального протоколу) зменшує частоту інфекційних ускладнень без зростання показників кесаревого розтину чи інструментальних пологів, що підтверджено рандомізованими дослідженнями та настановами [27,30,31]. У клінічній практиці рекомендовано мінімізувати кількість вагінальних оглядів під час безводного періоду та переходити до активного розродження при появі ознак інфекції, навіть за відсутності спонтанної пологової діяльності [26,27].

1.6. Специфіка ПРПО у жінок, що народжують вперше

У контексті передчасного розриву плодових оболонок ключове значення для впершенароджуючих має відмінна динаміка розкриття шийки матки та прогресування пологів у порівнянні з жінками, що народжують повторно, що зумовлює інший профіль латентного періоду після розриву оболонок і реакцію на індукційні втручання [36]. У великих сучасних когортах продемонстровано, що у жінки, що народжує вперше, активна фаза і фаза вигнання триваліші, ніж у мультипар, навіть за умов мінімального втручання, що підкреслює роль паритету як базового фізіологічного детермінанта перебігу пологів після ПРПО [37]. Більш «неготова» шийка матки у жінок, що народжують уперше і нижчі бали за шкалою Бішопа асоціюються з меншою імовірністю швидкого спонтанного початку пологів після ПРПО і більшою потребою в індукції [38]. Керівництво Всесвітньої організації охорони здоров'я наголошує, що нормальна тривалість пологів демонструє широку міжіндивідуальну варіабельність, а клінічні рішення мають спиратися на сукупність ознак прогресу та стану матері/плода, що особливо важливо у жінок, що народжують уперше з PROM, де часові «вікна» для безпечного очікування чи індукції визначаються інфекційними ризиками [39].

У класичному міжнародному дослідженні TERMPROM встановлено, що кількість вагінальних досліджень і тривалість активної фази — незалежні предиктори клінічного хоріоамніоніту, а сама наявність хоріоамніоніту та колонізація стрептококом групи В прогнозують неонатальну інфекцію; ці закономірності релевантні і для впершенароджуючих, які часто мають довшу індукцію й більшу потребу у моніторингу [40-42]. На тлі цього мінімізація невиправданих вагінальних оглядів у пацієток із PROM — у тому числі у жінок, що народжують уперше — розглядається як одна з найважливіших стратегій зниження інфекційних ускладнень [41,42].

Стратегії знеболення, очікування та участі пацієтки у прийнятті рішень здатні опосередковано впливати на траєкторію пологів після ПРПО у жінок, що народжують уперше; сучасний Кокранівський огляд показав, що епідуральна

анальгезія значно полегшує біль без підвищення ризику кесаревого розтину [43]. Клінічні комунікаційні інтервенції, засновані на підходах ВООЗ до «позитивного досвіду пологів», допомагають узгодити очікування щодо реалістичних часових рамок та зменшити непотрібні втручання без компромісу для безпеки матері і плода [39].

1.7. Акушерські і організаційні нюанси індукції та спостереження при ПРПО у жінок, що народжують уперше

Для доношеного PROM (≥ 37 тижнів) сукупність доказів показує, що планова індукція приблизно в межах 24 год знижує ризик інфекції без погіршення неонатальних результатів; ці дані застосовні й до впершенароджуючих, у яких очікування спонтанного початку пологів менш передбачуване [7,8,13,44,45]. За «неготової» шийки матки у першородящої вибір стартового методу індукції є критичним: систематичний огляд підтверджує високу прогностичну цінність показників зрілості шийки щодо успіху індукції та часу до пологів, а рання цервікальна підготовка може покращувати перебіг пологів [38].

Підгрупові та спеціалізовані дослідження у впершенароджуючих із PROM свідчать, що простагландин E2 для підготовки шийки (за відсутності протипоказань) асоціюється з більшою частотою вагінальних пологів у заданий інтервал та/або коротшим часом від початку індукції до народження порівняно з ізольованою інфузією окситоцину, без зростання інфекційних ускладнень; це важливо для зниження кумулятивного ризику хоріоамніоніту на тлі PROM [46–48]. Практично це узгоджується з профілактикою інфекції при PROM: мінімізувати вагінальні огляди та, де можливо, надавати перевагу неінвазивним методам оцінки прогресу пологів [41,42]. Сучасні методики радять зберігати гнучкість, адаптуючи метод індукції й темп ескалації до паритету, стану шийки, акушерських факторів та преференцій пацієнтки, що особливо актуально для першонароджуючих із PROM [1–3,39]. Дані когорт і систематичних оглядів доповнюють ці висновки, підкреслюючи асоціацію нульпаритету з ПРПО та

значну варіабельність перебігу пологів, що обґрунтовує індивідуалізацію тактики [49–53]. Додатково, пролонгована друга стадія пологів (>4 год) у першонароджуючих пов'язана з підвищеним ризиком травматизму новонародженого, що слід враховувати при плануванні індукції [54].

Індукція пологів при передчасному розриві плодових оболонок (ПРПО; англ. prelabor rupture of membranes, PROM) у доношеному терміні (≥ 37 тижнів) є ключовою стратегією зниження інфекційних ускладнень у матері та новонародженого, оскільки з подовженням безводного проміжку зростає частота хоріоамніоніту, ендометриту та раннього неонатального сепсису [27,30]. У синтетичних оглядах і метааналізах активне ведення (рання індукція) асоціюється з коротшим інтервалом «розрив оболонок — пологи» і достовірно меншою інфекційною захворюваністю без підвищення частоти кесаревих розтинів порівняно з очікувальною тактикою [27,30]. Практичні настанови підтримують таку стратегію: рекомендується пропонувати індукцію при терміновому ПРПО з можливістю нетривалого (≤ 24 год) очікування за умови відсутності інфекції та належного моніторингу, враховуючи локальні протоколи й преференції пацієнтки [26,31]. Дані досліджень групи TERMPROM також підкреслюють, що збільшення тривалості безводного проміжку і кількості вагінальних оглядів підвищує ризик інтраамніальної інфекції та неонатальної інфекції [41,42]. На рівні клінічної політики, аргументи на користь ранньої індукції при терміновому ПРПО знаходять підтвердження в сучасних оглядах, які демонструють зменшення інтенсивної неонатальної допомоги й інфекцій у групі «індукція ≤ 12 год», особливо серед пацієнток із факторами ризику інфекції [30,44].

Успішність індукції при ПРПО визначається сукупністю факторів, серед яких провідним є стан шийки матки за шкалою Бішоп (Bishop score) і паритет жінки [38]. При несприятливій шийці матки (низький бал Бішоп) частіше реєструють «невдачу» індукції та кесарів розтин; навпаки, «м'яка» шийка підвищує імовірність вагінального розродження [38,55]. Додатковими предикторами успіху/невдачі є антропометричні (вік, зріст, індекс маси тіла),

розміри плода за ультразвуковими вимірами та акушерські обставини, що обумовлюють показання до індукції; їхня комбінація підвищує точність індивідуального прогнозу для першонароджуючих [56,57,58].

У першонароджуючих із ПРПО оптимальна тактика зазвичай включає ранній початок окситоцинової стимуляції після короткої вичікувальної фази, профілактику стрептококової інфекції за показаннями, мінімізацію інвазивних вагінальних оглядів і поетапну ескалацію з урахуванням цервікального статусу [26,31,44, 47].

Успішною індукцією вважають вагінальне розродження після стимуляції, тоді як неуспішна індукція передбачає перехід до невідкладного кесаревого розтину через відсутність прогресу або появу ускладнень [26,53]. Головним диференціувальним маркером є вихідний стан шийки матки: в групі успішної індукції середній бал за Бішопом вищий, тоді як у групі невдачі переважають низькі значення, що подвоюють ризик кесаревого розтину навіть після корекції на інші фактори [38,55]. До «профілю ризику» неуспішної індукції у першонароджуючих належать старший материнський вік, підвищений індекс маси тіла, невисокий зріст, збільшені розміри плода й задній вид потиличного передлежання; сукупність цих ознак суттєво знижує ймовірність вагінального розродження після індукції [56,57,58]. Навпаки, молодший вік, нормальний ІМТ, середні розміри плода та сприятливий цервікальний статус значно підвищують шанси успіху [56,57].

Часові межі процесу індукції мають критичне значення для результату. У першонароджуючих латентна фаза індукованих пологів може бути довшою, тому передчасне визначення «невдачі» підвищує частоту необґрунтованих оперативних втручань; сучасні рекомендації наголошують на необхідності надати адекватний час для формування ефективних перейм і переходу в активну фазу (як правило, щонайменше 12–18 год адекватної стимуляції до висновку про неефективність) [26,53]. Водночас затягування інтервалу «розрив оболонки — пологи» понад добу підвищує ризики материнських і неонатальних інфекцій та асоціюється з вищою частотою переходу до оперативного

розродження [27,30,41,42]. Клінічні наслідки також суттєво різняться: успішна індукція асоціюється з нижчою материнською інфекційною захворюваністю, меншою крововтратою і коротшою госпіталізацією, тоді як неуспішна індукція на тлі тривалого безводного проміжку частіше супроводжується хоріоамніонітом, післяпологовим ендометритом і потребою у неонатальній інтенсивній терапії [27,30,44]. Отже, коректна стратифікація ризику перед початком індукції і дотримання оптимальних часових рамок є визначальними для підвищення частоти вагінального розродження і зниження материнсько-плодової захворюваності у першонароджуючих із ПРПО [26,53,55–58].

1.8. Традиційні маркери прогнозування успішності індукції

У клінічній практиці прогнозування результату індукції пологів при доношеній вагітності (≥ 37 тижнів) досі спирається переважно на сукупність традиційних маркерів, що доступні без спеціалізованих інструментальних методів: паритет, оцінка шийки матки за шкалою Бішопа, індекс маси тіла, зріст і вік матері, а також гестаційний вік на момент індукції; систематичний огляд клінічних моделей підтверджує домінування саме цих змінних і водночас помірну точність їх поєднань для передбачення вагінальних пологів після індукції [59,60]. Сучасні валідовані клінічні моделі, побудовані виключно з доступних до початку індукції демографічних та клінічних даних, підтверджують прогностичну цінність паритету, модифікованого балу Бішопа, віку, зросту, індексу маси тіла та гестаційного віку, але демонструють, що індивідуальна дискримінація зазвичай є лише помірною, що вимагає обережного клінічного застосування [61].

Із «класичних» факторів ризику надлишкова маса тіла та ожиріння послідовно асоціюються з підвищеною ймовірністю невдалої індукції (кесаревого розтину після спроби індукції), причому зв'язок зберігається після корекції на інші конфаундери у великих популяційних когортах [62–64]. На рівні інтегрованих порівняльних оглядів і метааналізів, спрямованих на предикцію кесаревого розтину при індукції, базові клінічні змінні — паритет,

зрілість шийки матки, індекс маси тіла, зріст і вік — входять до ядра практично кожної моделі, проте їхня прогностична потужність рідко перевищує добрий, але не відмінний рівень AUC, що підкреслює необхідність комбінованих стратегій ведення [65].

Дані популяційних досліджень також вказують на те, що вищий гестаційний вік (особливо ≥ 40 тижнів) під час індукції асоціюється з більшою імовірністю кесаревого розтину, тоді як молодший гестаційний термін у межах доношеної вагітності має більш сприятливий профіль, після врахування інших факторів [66]. Вік матері виступає незалежним модифікатором ризику: у когортах доношеної індукції вища ймовірність оперативного розродження простежується зі зростанням віку, особливо у групах старшого репродуктивного віку, навіть за подібних акушерських передумов і стартового стану шийки матки [67,68]. Низький зріст матері корелює з більшою частотою невдалої індукції та кесаревого розтину, імовірно як сурогатний маркер обмеженої тазової ємності; цей ефект відтворено у сучасних багатоцентрових дослідженнях за участю жінок із доношеною вагітністю [69–71]. Ожиріння III класу (≥ 40 кг/м²) має виражений зв'язок із невдачею індукції та потребою у більшій кількості індукційних агентів, що вимагає індивідуалізованої тактики та ранньої ідентифікації групи високого ризику [72]. Навіть за відсутності явної невдачі індукції, ожиріння пов'язане з пролонгацією латентної й активної фаз пологів у жінок, що народжують уперше, що опосередковано підвищує ймовірність оперативних втручань і інфекційних ускладнень при тривалому безводному періоді [73].

Оглядові роботи, що оцінюють спектр материнських характеристик як предикторів кесаревого розтину після індукції, підтверджують незалежну роль кожного із базових факторів (вік, зріст, індекс маси тіла, паритет і модифікований бал Бішопа) та їхню кращу прогностичну спроможність у комбінації порівняно з ізольованим використанням будь-якого показника [74,75]. Водночас, коректна інтерпретація клінічних маркерів має бути відокремлена від визначення «невдачі індукції» як кінцевої події; консенсусні

та аналітичні публікації пропонують стандартизовані підходи до тривалості латентної фази після початку окситоцину й амніотомії, аби уникати передчасного діагнозу «невдачі» у пацієнток із несприятливим початковим цервікальним станом [76–78]. Запровадження у практику персоніфікованого консультування, що комбінують саме традиційні, легкодоступні маркери (вік, зріст, індекс маси тіла, паритет, гестаційний вік і модифікований бал Бішопа), асоціюється з покращенням материнських результатів та зниженням частоти кесаревого розтину у когортах доношеної індукції, що підсилює клінічну цінність базових показників як фундаменту для прийняття рішень [79,80].

1.9. Біохімічні та імунологічні маркери

Біохімічні та імунологічні маркери набувають все більшого значення у прогнозуванні перебігу передчасного розриву плодових оболонок та успішності індукції пологів при цьому стані, оскільки відображають ступінь зрілості шийки матки, активність локального запалення та швидкість запуску пологової діяльності [1–3].

Фетальний фібронектин (fFN) є глікопротеїном позаклітинного матриксу на межі хоріона і децидуальної оболонки; його поява у вагінальних виділеннях до терміну пологів сигналізує про дестабілізацію фетально-материнського з'єднання, а у контексті індукції пологів у доношених вагітних позитивний fFN асоціюється з коротшим інтервалом «індукція-пологи» та більшою ймовірністю переходу в активну фазу [81,82]. У більшості робіт наявність fFN корелює зі швидшим розм'якшенням і «м'якшою» шийкою та меншою потребою в ескалації окситоцину [81,83]. У разі ПРПО на ранніх термінах тест fFN часто позитивний за визначенням, однак високі рівні цього білка можуть відображати глибину деструкції матриксу оболонок і більшу готовність до пологів [82].

Інтерлейкін-6 (IL-6) – центральний цитокін, що інтегрує віссю «запалення-простагландини-матриксні металопротеїнази», демонструє тісний зв'язок із тривалістю латентного періоду після ПРПО та темпом індукованих пологів; підвищені рівні IL-6 у навколоплодових водах,

цервікальному/вагінальному середовищі або сироватці матері асоціюються з імовірнішим і швидшим настанням пологів протягом 48 годин і 7 діб відповідно [84–86]. С-реактивний білок (CRP) як системний гострофазовий маркер має помірну індивідуальну прогностичну здатність, але у поєднанні з лейкоцитозом, нейтрофілією чи ІЛ-6 покращує дискримінацію щодо близького розвитку пологів і/або інтраамніальної інфекції, що опосередковано впливає на успішність індукції [84,87]. Паралельне вимірювання кількох прозапальних медіаторів (наприклад, ІЛ-6, ІЛ-8, фактор некрозу пухлини α (TNF- α), антагоніст рецептора ІЛ-1 (IL1RA), кальпротектин (S100A8/A9), ліпокалін-2 (NGAL)) здатне підвищити точність прогнозу часу до пологів і потреби в більш агресивній тактиці, ніж ізольоване використання будь-якого маркера [85,88,89].

Матриксні металопротеїнази (MMP), зокрема MMP-8 і MMP-9, є ефекторами тканинного ремоделювання шийки та деградації колагену в плодових оболонках; їхні концентрації у вагінально-цервікальному секреті або амніотичній рідині часто зростають при ПРПО і корелюють із більш швидким настанням пологів та коротшим індукційним інтервалом [90–93]. В експериментальних та клінічних роботах показано, що підвищення активності MMP-9 супроводжує спонтанний розрив амніону та є маркером активного ремоделювання, тоді як MMP-8 відображає нейтрофіль-опосередковану деградацію колагену шийки матки [90–92]. Ці дані підтримують концепцію, за якою запалення через ІЛ-1 β /ІЛ-6/TNF- α активує MMP-каскад, а той безпосередньо полегшує індукцію пологів шляхом «розм'якшення» родових шляхів [85,90].

Важливим патогенетичним етапом, що передує масивній активації металопротеїназ, є розвиток асептичного (стерильного) запалення, яке охоплює як плодові оболонки, так і тканину плаценти. Асептичне запалення плаценти, спровоковане локальним окислювальним стресом, хронічною гіпоксією або її передчасним старінням, стає первинним джерелом вивільнення молекул клітинного пошкодження — DAMPs (зокрема аларміну HMGB1 та фрагментів позаклітинної ДНК). Вивільняючись із плацентарних клітин, ці "сигнали

небезпеки" через паракринні механізми взаємодіють із рецепторами вродженого імунітету (TLR4 та RAGE) у плодових оболонках, запускаючи стабільну активацію транскрипційного фактора NF-κB. Цей каскад зумовлює формування прозапального мікросередовища та гіперпродукцію MMP-9, що призводить до незворотного біомеханічного ослаблення амніону та критично підвищує ризик ПРПО навіть за відсутності інфекційного чинника[92].

Окрему увагу привертає тепловий шоківий білок 60 (HSP60) та його бактеріальний гомолог GroEL як потенційні імунологічні тригери "стерильного" запалення і MMP-активації у родових шляхах; HSP60 може взаємодіяти з Toll-подібними рецепторами (зокрема TLR4) моноцитів/дендритних клітин і стимулювати секрецію прозапальних цитокінів, що, у свою чергу, індукують продукцію металопротеїназ [94–96]. Наразі прямих клінічних доказів зв'язку рівнів HSP60 з успішністю індукції при ПРПО обмежено; однак експериментальні та імунобіологічні дані демонструють здатність HSP60/GroEL активувати TLR-залежні шляхи вродженого імунітету з індукцією прозапальних цитокінів, що потенційно може сприяти MMP-активації та дозріванню шийки матки [94–96]. З огляду на високу консервативність HSP60 і гомологію з бактеріальним GroEL, такий аутоімунний/псевдоінфекційний сигнал може підсилювати NF-κB-залежні шляхи, продукцію простагландинів і MMP, прискорюючи підготовку до пологів і підвищуючи шанси успішної індукції [94–96].

Додатково, розширюють доказову базу щодо fFN класичні та новітні праці: ранні когортні та кількісні підходи підтверджують, що наявність/високі рівні фетального фібронектину пов'язані з коротшим інтервалом «індукція-пологи» у доношених і вищою ймовірністю досягнення активної фази [97–100]. Щодо цитокінових панелей та швидких PoC-підходів, визначення IL-6 у амніотичній рідині продемонструвало високу операційну точність для стратифікації ризику швидкого розродження та інфекційних ускладнень [101,102], тоді як прокальцитонін у сироватці матері може доповнювати CRP у виявленні інфекційного компонента [103], а комбіновані

материнсько-амніотичні біомаркери асоціюються з ризиком раннього неонатального сепсису при ПРПО [104]. Бактеріальний гомолог HSP60 — GroEL — здатний індукувати секрецію желатиназ, що механістично поєднує імунну активацію з протеолізом матриксу [105], узгоджуючись з клінічно орієнтованими швидкими тестами/маркерами осі MMP-запалення (MMP-8 bedside, кальпротектин, NGAL) [106–108].

Таким чином, біохімічні та імунологічні індикатори доповнюють традиційні клінічні предиктори, підвищуючи точність прогнозування успішності індукції пологів при ПРПО за рахунок оцінки інтенсивності локального запалення, ступеня ремоделювання шийки та цілісності плодових оболонок; інтеграція панелей IL-6/CRP/IL-8/IL1RA з показниками MMP-8/-9 і, потенційно, маркерами HSP60 може допомогти своєчасно ідентифікувати пацієнток із високою імовірністю швидкого прогресу і вагінального розродження після індукції [84–96,97–108].

1.10. Ультразвукові та еластографічні біометричні параметри

У контексті прогнозування успішності індукції пологів після передчасного розриву плодових оболонок (ПРПО, англ. prelabor rupture of membranes, PROM) ключовими є валідовані ультразвукові маркери, що відбивають геометрію та «механіку» шийки матки і взаємодію з передлеглою частиною: трансвагінальна довжина шийки матки (TVCL), кутові показники (утероцервікальний та задній цервікальний), а також кількісні індекси тканинної «жорсткості» на основі еластографії [109]. Стандартизоване трансвагінальне вимірювання довжини шийки матки передбачає порожній сечовий міхур, мінімальний тиск датчика на передню губу шийки, візуалізацію всього ендцервікального каналу і внутрішнього зіву та фіксацію найкоротшого з ≥ 3 вимірювань; саме дотримання техніки зменшує міжспостерігацьку варіабельність і підвищує відтворюваність [110]. Сучасні рекомендації підкреслюють, що жоден окремий показник не повністю визначає перебіг

індукції; більш інформативні комбіновані підходи, які інтегрують ультразвукові, клінічні та демографічні фактори [111].

У практичному вимірі для доношених пацієток із ПРПО типові значення TVCL часто лежать у межах близько 25–30 мм, і що коротшою є шийка, то вищою є імовірність переходу до активної фази та вагінальних пологів у межах 24–48 год після початку індукції; навпаки, показники понад ≈ 35 мм асоціюються з потребою більш інтенсивної цервікальної підготовки та довшим індукційним інтервалом [109–111].

Показник утероцервікального кута (uterocervical angle, UCA) набуває клінічного значення в доношеній вагітності: ширший кут пов'язаний з більшою імовірністю вагінальних пологів у межах цільового вікна після індукції; водночас практичну корисність підсилює поєднання з TVCL і клінічними характеристиками [109,112]. Натомість задній цервікальний кут (posterior cervical angle, PCA) в низці робіт також продемонстрував асоціацію з прогресуванням пологів та коротшим інтервалом від індукції до розродження, що може бути корисним при стратифікації пацієток із «незрілою» шийкою [113]. Проста динамічна оцінка «ковзності» передньої губи шийки відносно задньої під легким натиском датчика (cervical sliding sign) та індекс консистенції шийки матки (cervical consistency index, CCI) є функціональними маркерами «м'якості/комплаєнсу» шийки; їх наявність/сприятливі значення асоціюються з більшою ймовірністю вагінальних пологів після індукції у жінок із несприятливим шийковим статусом [114,115].

Для UCA як «відкритішого» кута часто наводять порогові орієнтири порядку 100–110°, тоді як значення $\geq 120^\circ$ корелюють із найбільшою імовірністю швидкого прогресування після індукції; водночас найкраща дискримінація досягається в поєднанні з TVCL [109,112]. Для PCA подібно описують робочий інтервал близько 100–110°: при «вужчому» куті і довшій шийці частіше потрібна первинна цервікальна підготовка простагландинами чи механічними методами [113]. Наявність «ковзності» асоціюється з коротшим інтервалом «індукція — активні пологи» та більшою частотою вагінальних

пологів у межах 24–48 год, тоді як його відсутність підсилює ймовірність тривалої латентної фази і необхідності додаткових втручань [114,115].

Еластографічні підходи (strain- та shear-wave-еластографія) кількісно оцінюють «жорсткість» шийкової стромы; систематичні огляди та первинні дослідження свідчать, що додавання еластографії до TVCL може підвищувати точність прогнозу успіху індукції (ймовірність вагінальних пологів у межах 24–48 год, скорочення інтервалів до активної фази) порівняно з використанням лише бальних шкал зрілості шийки [116,117]. Трансвагінальну візуалізацію за потреби замінюють на перинеальну ультрасонографію для об'єктивізації стану голівки (кута прогресії, відстані «голівка-промежина») та динаміки спускання, що допомагає ухвалювати рішення про ескалацію індукції чи зміну тактики розродження [118]. Однак, якщо застосовують кут прогресії як ізольований предиктор до індукції, його асоціація з вагінальними пологами є неоднорідною і може не мати незалежної прогностичної цінності після урахування TVCL та клінічних коверіатів, тому він радше розглядається як додатковий, а не самодостатній критерій [119].

Для еластографії типовим є те, що зниження жорсткості внутрішнього сегмента шийки (за SWE або strain-метриками) асоціюється з коротшим інтервалом «індукція — пологи» та більшою ймовірністю вагінальних пологів, тоді як відносно «жорсткі» значення частіше поєднуються з потребою ескалації засобів підготовки; у композитних моделях (TVCL + еластографія) дискримінація прогнозу, як правило, вища, ніж при використанні тільки бальних шкал зрілості [116,117]. Кут у межах $\approx 120^\circ$ і більше зазвичай корелює з більшою ймовірністю вагінального розродження та коротшим часом до пологів, однак ці показники призначені головню для оцінювання прогресу вже під час пологів і не мають самодостатньої предиктивної сили на етапі до індукції [118,119].

1.11. Сучасна парадигма патогенезу ПРПО: роль старіння плаценти та перспективи прогнозування

Підсумовуючи дані щодо окремих біохімічних та інструментальних маркерів, важливо розглянути їх через призму єдиного патогенетичного механізму. Сучасна наука розглядає передчасний розрив плодових оболонок (ПРПО) не як ізольований механічний дефект, а як системну патологію, в основі якої лежить деструктивна тріада: оксидативний стрес, передчасне клітинне старіння та локальне стерильне запалення [120].

Як було детально зазначено вище (див. підрозділ 1.9), ішемія та оксидативний стрес запускають передчасне клітинне старіння оболонок та плаценти, що супроводжується формуванням специфічного секреторного фенотипу та вивільненням «сигналів небезпеки» (DAMPs, зокрема аларміну HMGB1) [121, 122]. У контексті загальної парадигми ПРПО критично важливо розуміти, що зумовлений ними каскад стерильного запалення та гіперпродукції матриксних металопротеїназ (MMP) не є суто локальним клітинним феноменом — він має виражені біомеханічні наслідки. Деградація колагенового каркаса призводить до утворення множинних мікрофрактур, через що амніохоріальні тканини безповоротно втрачають свою еластичність та структурну міцність [121, 123].

Макроскопічно ці мікроциркуляторні та запальні процеси фіксуються під час ультразвукового дослідження як передчасне старіння плаценти: поява III ступеня зрілості за Граннумом (масивні кальцинати як наслідок інфарктів та гіпоксії) до 34–36 тижня вагітності [159]. Додатковими предикторами ризику, що супроводжують цей процес, є порушення матково-плацентарного кровотоку та олігогідрамніон [123, 124].

На молекулярному рівні розуміння цього каскаду відкриває шлях до раннього неінвазивного прогнозування ПРПО. Виявлення у материнській крові плацентарних позаклітинних везикул (екзосом) із маркерами старіння та запалення (HMGB1), а також порушення обміну протеогліканів у I–II

триместрах дозволяє своєчасно ідентифікувати вагітних групи високого ризику [124, 125].

Таким чином, мультифакторна природа ПРПО, що поєднує в собі морфологічні (структура шийки матки), біомеханічні (пружність тканин) та глибокі біологічні (старіння і запалення плаценти) зміни, робить ізольоване застосування окремих діагностичних маркерів недостатнім. Це обґрунтовує необхідність переходу до комплексних інтегрованих моделей оцінки ризику та прогнозування, які будуть детально розглянуті у наступних підрозділах.

1.12. Моделі оцінки ризику

Історично фундаментом прогнозування успіху індукції при ПРПО є «класичні» клініко-демографічні маркери (шкала Бішопа, паритет, вік, ІМТ, зріст) [126]. Проте їхня прогностична здатність зазвичай залишається помірною (AUC $\approx 0,60-0,75$), що обґрунтовує потребу в залученні додаткових інструментальних методів [38].

Шкала Бішопа помірно асоціюється з імовірністю вагінальних пологів (AUC $0,64-0,70$), де найбільший внесок мають дилатація та зрілість шийки матки [127, 128]. Пороги Бішопа $\geq 6-8$ балів підвищують шанси на успіх, але частота невдач залишається суттєвою навіть у "сприятливих" категоріях [130]. Заміна суб'єктивних параметрів на УЗД-цервікометрію покращує дискримінацію (AUC до $\approx 0,72$) [127-129], а додавання кутових показників (UCA/PCA) робить класифікацію ще точнішою [109, 112, 113].

Сучасні клінічні моделі, що поєднують антропометрію (ІМТ, зріст), паритет та модифікований бал Бішопа, демонструють AUC $\approx 0,66-0,76$ [59, 131-134]. Найвагомішими предикторами в них виступають дилатація шийки, паритет, ІМТ та зріст, тоді як вік і гестаційний термін мають менший вплив [59, 62, 69-71, 74, 75]. Калькулятори ризику на базі цих маркерів успішно валідувалися та сприяли зниженню частоти кесаревого розтину (КР) у стаціонарах [79, 80, 131-133, 138, 139].

Головними перевагами базових клінічних моделей є їхня доступність та легкість застосування [127-129, 131]. Проте їхніми суттєвими обмеженнями залишаються суб'єктивність оцінки, ризик перенавчання та стрімке зниження точності (деградація AUC до $\leq 0,57$) при зовнішній валідації в інших популяціях [127, 131-134, 140, 141]. Вирішенням цієї проблеми є комбінування "класики" з ультразвуковими (TVCL, еластографія) та лабораторними маркерами (IL-6/CRP/ММР-8/9), що дозволяє підвищити дискримінацію до AUC 0,83–0,88 [109, 112-117, 142].

1.13. Прогнозування успіху у комбінованих моделях

Прогнозування успішності індукції пологів після ПРПО найчастіше формується як бінарна задача (вагінальні пологи протягом заданого часу, наприклад $\leq 24-48$ год). Для оцінки таких моделей ключовими метриками виступають показники дискримінації (AUC/ROC) та калібрування [143-145].

Золотим стандартом бінарного прогнозування залишається логістична регресія завдяки її високій інтерпретованості та гнучкості моделювання [147]. Для уникнення оптимізму та перенавчання (overfitting) обов'язковим є дотримання вимог до розміру вибірки та проведення алгоритмів внутрішньої валідації, таких як крос-валідація або bootstrap [148-150, 154]. Хоча алгоритми машинного навчання (ML, наприклад random forest) іноді демонструють вищу точність, композитні логістичні моделі після правильної інтеграції біомаркерів і УЗД-параметрів дають співставні й надійні результати [151-153].

Додавання імунохімічних показників (зокрема IL-6 та ММР-8/9) до базових клінічних змінних забезпечує стабільний приріст AUC на 0,05–0,12 [84, 90-93, 155]. Водночас застосування цервікометрії разом з еластографією та кутівими параметрами значно покращує показники клінічної корисності (NRI/IDI/DCA), мінімізуючи частоту необґрунтованих втручань [109, 112, 113, 116, 117, 156]. У підсумку такі комплексні моделі ("біохімія + УЗД") зазвичай досягають показників AUC у межах 0,78–0,86 [151-153, 156].

Основою клінічної придатності будь-якої моделі є її здатність зберігати точність на нових пацієнтах. Калібрування (перевірка загального зсуву та нахилу) оцінює відповідність прогнозованих ризиків реальній частоті подій [144, 158], тоді як зовнішня валідація перевіряє переносимість алгоритму в інших стаціонарах та обґрунтовує потребу в можливій перекалібровці [159]. Оскільки висока AUC сама по собі не гарантує клінічної користі, аналіз прийнятності рішень у релевантних порогових значеннях ризику є обов'язковою передумовою для імплементації моделі в практичну медицину [145, 148, 157, 160].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ Й МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Методологія, дизайн і обсяг дослідження

Дослідження виконано на клінічних базах кафедри акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця із залученням структур КНП «Перинатальний центр м. Києва». Робота проведена відповідно до принципів доказової медицини, з дотриманням положень Гельсінської декларації та чинних нормативних документів щодо проведення клінічних досліджень за участю людини. До включення у проспективні етапи всі учасниці підписували інформовану добровільну згоду на участь у дослідженні та обробку персональних даних.

Загальний дизайн дослідження був поетапним і поєднував ретроспективний аналіз із подальшим проспективним підтвердженням та незалежною зовнішньою валідацією прогностичних моделей. Такий підхід дозволив, з одного боку, ідентифікувати клінічно значущі предиктори результату індукції у реальних умовах стаціонару, а з іншого – перевірити відтворюваність знайдених закономірностей у нових вибірках і оцінити транспортабельність розроблених алгоритмів.

Етап I (ретроспективний). На першому етапі виконано ретроспективний аналіз медичної документації першонароджуючих жінок із доношеною вагітністю та передчасним розривом плодових оболонок (ПРПО), яким проводилася індукція пологів. Ретроспективна когорта (N=91) використовувалася для попередньої оцінки частоти успішної/неуспішної індукції та виявлення базових клінічних чинників, що можуть асоціюватися з результатом.

Етап II (проспективний). На другому етапі сформовано проспективну когорту дослідження (N=96), у якій усім пацієнткам проводили стандартизоване передіндукційне обстеження з реєстрацією антропометричних, клінічних, ультразвукових, еластографічних та лабораторних показників. На цій вибірці послі-

довно формували та оптимізували прогностичні моделі з використанням логістичної регресії.

Етап III (проспективний – зовнішня валідація). Завершальним етапом стала зовнішня перевірка (валідація) фінальних моделей у незалежній проспективній когорті пацієнток ($n=72$), які не брали участі у формуванні моделей. Для частини аналізів застосовували підхід «повних даних» (complete-case), унаслідок чого у валідаційних розрахунках було враховано 72 пацієнтки з повним набором ключових предикторів та результатом пологів; у цій підгрупі 40 жінок мали успішну індукцію.

Проспективний набір пацієнток проводили у період 2022 – 2025 років. Відбір здійснювали за принципом послідовної вибірки: у дослідження включали всіх пацієнток, які відповідали критеріям включення та не мали критеріїв виключення, за умови отримання інформованої згоди.

2.2 Критерії включення та виключення

Критерії включення: (1) першородіння; (2) одноплідна вагітність із живим плодом у головному передлежанні; (3) термін гестації 37+0 – 41+6 тиж; (4) підтверджений передчасний розрив плодових оболонок до початку регулярної пологової діяльності; (5) відсутність абсолютних протипоказань до вагінальних пологів та індукції пологів; (6) планування активної тактики ведення із проведенням преіндукції та/або індукції згідно локального протоколу закладу; (7) підписана інформована добровільна згода.

Критерії виключення: (1) недоношена вагітність (<37 тиж), багатоплідна вагітність або неправильне положення/передлежання плода; (2) клінічні ознаки хоріоамніоніту, тяжкої материнської інфекції чи септичного стану на момент госпіталізації; (3) тяжкий дистрес плода, що вимагав негайного розродження; (4) плацентація, що унеможлиблює вагінальні пологи (передлежання плаценти, vasa previa), або інші стани, які потребують планового кесаревого розтину; (5) тяжка соматична патологія у стадії декомпенсації, що обмежує можливість очі-

кування чи застосування утеротоніків; (б) відмова пацієнтки від участі в дослідженні або відсутність підписаної інформованої згоди.

З метою мінімізації інформаційної похибки ключові клінічні дані реєстрували за уніфікованою формою: вік, антропометричні показники (зріст, маса тіла, індекс маси тіла), термін гестації, тривалість безводного періоду, результати загальноклінічних аналізів, дані кардіотокографії (КТГ), параметри ультразвукового дослідження (фетометрія, передбачувана маса плода, цервікометрія), еластографічні показники та лабораторні маркери, включені до протоколу.

2.3 Клінічні методи обстеження та алгоритм ведення пацієнток із ПРПО

Ретроспективну когорту оцінювали на підставі аналізу медичної документації та електронних записів, приділяючи увагу акушерському анамнезу, перебігу поточної вагітності, терміну гестації, антропометричним показникам (зріст, маса тіла, ІМТ), наявності екстрагенітальної патології та іншим чинникам, що можуть впливати на перебіг індукованих пологів.

У когортах проспективного розроблення та зовнішньої валідації всім пацієнткам виконували уніфіковане передіндукційне обстеження з реєстрацією клінічних, антропометричних, інструментальних і лабораторних показників. Загальноклінічний та акушерсько-гінекологічний огляд включав фізикальне обстеження з вимірюванням артеріального тиску і частоти серцевих скорочень, антропометричні виміри з розрахунком індексу маси тіла, оцінку ознак інфекції, а також акушерський огляд із клінічною оцінкою стану шийки матки (за потреби із застосуванням шкали Бішопа).

При зверненні вагітної зі скаргами на витікання навколоплідних вод виконували поетапну оцінку стану матері та плода. Збирали анамнез, уточнювали термін гестації та орієнтовний час розриву плодових оболонок, оцінювали наявність/відсутність регулярної пологової діяльності. Огляд шийки матки в дзеркалах проводили у стерильних умовах; візуально підтверджували наявність амніотичної рідини у піхві та/або витікання рідини з цервікального каналу. Вагі-

нальне дослідження виконували лише за наявності регулярних перейм або за клінічної необхідності, щоб не збільшувати ризик інфекційних ускладнень.

Для лабораторного підтвердження ПРПО застосовували нітразиновий тест; у сумнівних випадках використовували імунохроматографічний тест на виявлення інсуліноподібного фактора росту, що зв'язує білок-1 (IGFBP-1), як маркера амніотичної рідини. Одночасно проводили загальноклінічне обстеження (зокрема загальний аналіз крові) та первинну оцінку стану плода (КТГ; за показаннями – ультразвукове дослідження з доплерометрією та визначенням біофізичного профілю плода).

За відсутності спонтанної регулярної пологової діяльності через 24 години безводного періоду проводили вагінальне дослідження з оцінкою шийки матки за шкалою Бішопа та її інтерпретацією: 0–2 бали – «незріла» шийка, 3–5 балів – «недостатньо зріла», 6–10 балів – «зріла». При «незрілій» та «недостатньо зрілій» шийці матки проводили преіндукцію (підготовку пологових шляхів) з метою підвищення імовірності вагінальних пологів та скорочення часу до ефективної індукції.

З огляду на наявність ПРПО у доношеному терміні, як метод преіндукції обирали медикаментозний варіант. Преіндукцію проводили після інформування пацієнтки щодо очікуваних ефектів, можливих побічних реакцій та отримання письмової згоди. Упродовж преіндукції здійснювали моніторинг загального стану матері, частоти серцевих скорочень плода (КТГ), частоти і сили перейм та ознак гіперстимуляції.

Схема застосування мізопростолу: препарат вводили перорально у вигляді водного розчину (200 мкг мізопростолу на 200 мл води) по 25 мл кожні 2 години, загалом не більше 8 прийомів. За появи регулярних перейм, ознак гіпертонусу матки або патологічних змін на КТГ введення припиняли та надалі діяли відповідно до клінічного протоколу ведення пологів.

2.4 Індукція пологів: тактика та моніторинг

При «зрілій» шийці матки або після досягнення клінічних критеріїв готовності шийки матки на тлі преіндукції проводили індукцію пологів. Родозбудження здійснювали шляхом внутрішньовенного крапельного введення окситоцину з титруванням дози відповідно до частоти та ефективності перейм і під постійним моніторингом стану плода. Упродовж преіндукції та індукції проводили клініко-лабораторне й моніторне спостереження, яке включало повторні огляди лікарем, кардіотокографію та, за показаннями, ультразвукове дослідження.

Кінцевий клінічний результат індукції фіксували після завершення пологів як: (а) успішна індукція – завершення пологів через природні пологові шляхи; (б) неуспішна індукція – завершення пологів шляхом кесаревого розтину у зв'язку з неефективністю індукції/дискоординацією пологової діяльності, затримкою прогресування пологів або розвитком ознак гострого дистресу плода. Причину оперативного розродження деталізували згідно записів у медичній документації.

2.5 Лабораторні методи

Лабораторне обстеження проводили з метою: (1) оцінки загального стану пацієнтки та виключення/раннього виявлення інфекційно-запальних ускладнень при ПРПО; (2) визначення потенційних біомаркерів, здатних відобразити біологічну готовність до ремоделювання шийки матки та прогнозувати результат індукції пологів. У межах протоколу виконували загальний аналіз крові, а також біохімічні та імунологічні дослідження.

Венозну кров забирали з периферичної вени натще у вакуумні пробірки для отримання сироватки (BD Vacutainer) у найближчий можливий час після встановлення діагнозу ПРПО та до початку активних індукційних втручань. Після згортання кров центрифугували, сироватку переносили у пробірки типу «Eppendorf» та аліквотували. Зразки зберігали у морозильній камері при $-70...-80$ °C, уникаючи повторних циклів заморожування/розморожування.

Центрифугування проводили у режимі, що відповідав вимогам для пробірок із сепаратором на основі гелію (орієнтовно 1000–1400 RCF протягом 10 хв, залежно від типу ротора та пробірки).

Подальший лабораторний аналіз виконували серіями за стандартними методиками відповідно до інструкцій виробників реагентів/наборів і внутрішніх процедур контролю якості. Щоб зменшити міжсерійну варіабельність, зразки однієї пацієнтки досліджували в межах однієї серії, а відтворюваність контролювали із застосуванням стандартних і контрольних зразків.

Кількісну оцінку IgG до білків HSP60 і GroEL проводили методом непрямого твердофазного імуноферментного аналізу на 96-лункових полістирольних планшетах із високою сорбційною здатністю Nunc/Nunc-Immuno (Данія, Roskilde — Nunc).

Нанесення антигену (коутинг). Антиген готували у фосфатно-сольовому буфері (PBS, розчин №1) до концентрації 5 мкг/мл та розливали по 100 мкл у попередньо розмічені лунки (крім «blank»). Планшети витримували 16–20 год за температури 4 °С.

Промивання та блокування. Після інкубації розчин із незв'язаним антигеном видаляли, а лунки багаторазово промивали PBS із 0,1% Tween-20 (PBST, розчин №2): по 300 мкл шість разів (за потреби — із використанням автоматичного промивача Stat Fax 2600, Awareness Technology, Inc. — США).

Для зниження неспецифічних взаємодій проводили блокування відповідним розчином із подальшим повторним промиванням PBST; інкубацію з блокувальним розчином виконували 16–20 год при 4 °С.

Інкубація із сироватками та кон'югатом. У лунки вносили сироватки крові, розведені 1:50, по 100 мкл (окрім «blank») і витримували 1 год при 37 °С, після чого змивали незв'язані антитіла PBST. Далі додавали по 100 мкл вторинних антитіл проти людських IgG, кон'югованих із пероксидазою (HRP), у розведенні згідно з рекомендаціями виробника (напр., 1:20000, Peroxidase-conjugated AffiniPure Goat Anti-human IgG(H+L), Jackson ImmunoResearch, США), інкубували 1 год при 37 °С та знову промивали.

Реєстрація сигналу. Після повного видалення рідини вносили субстрат ABTS по 100 мкл/лунку (крім «blank»). Оптичну густину визначали на мікропланшетному рідері ChroMate (Awareness Technology, Inc. — США) при 405 нм на 5, 10, 15 і 20 хв експозиції; диференційний фільтр не застосовували.

Додатково у сироватці/плазмі визначали маркери системного запалення та тканинної відповіді, які можуть відображати інфекційно-запальні зміни при ПРПО та потенційно впливати на перебіг індукції. До панелі входили інтерлейкін-6 (IL-6), інтерлейкін-8 (IL-8) та активін А (Activin A), що визначали методом «sandwich» ELISA із використанням комерційних наборів; фотометричну реєстрацію виконували при 450 нм після внесення хромогену ТМВ.

Для клінічного моніторингу та виключення значущого інфекційного процесу додатково визначали С-реактивний білок (імунотурбідиметрія) та прокальцитонін (ECLIA) відповідно до стандартів лабораторії. Усі аналізи виконували серіями із застосуванням внутрішніх контрольних зразків і дотриманням вимог до преаналітичного етапу (умови транспортування, зберігання та недопущення повторного заморожування/розморожування).

2.6 Інструментальні обстеження

Комплекс інструментальних досліджень перед індукцією включав ультразвукову оцінку плода і плаценти, трансвагінальне УЗД шийки матки (цервікометрію) та кількісну цервікальну strain-еластографію. Обстеження виконували до початку індукції, а за потреби - повторювали у динаміці з урахуванням клінічної ситуації та маршруту пацієнтки.

Усім пацієнткам проводили базове акушерське УЗД із оцінкою біометричних параметрів плода (біпаріетальний розмір, окружність живота, довжина стегнової кістки) та розрахунком передбачуваної маси плода. Передбачувану масу плода визначали за загальноприйнятими формулами (зокрема формулою Hadlock) на підставі фетометричних показників. При необхідності доповнювали дослідження доплерометрією матково-плацентарного та фето-плацентарного кровотоку та розрахунком біофізичного профілю плода.

Перед трансвагінальним дослідженням пацієнтку просили спорожнити сечовий міхур; дослідження виконували трансвагінальним датчиком у одноразовому чохлі зі стерильним гелем у положенні літотомії[161]. Стандартну площину отримували у серединно-сагітальній проєкції з одночасною візуалізацією внутрішнього та зовнішнього вічок і ехогенного ендocerвікального каналу по всій довжині; під час позиціонування датчика уникали надмірної компресії, яка може спотворювати довжину шийки матки.

Довжину шийки матки вимірювали між функціональними внутрішнім і зовнішнім вічками. У разі криволінійного каналу використовували сегментне вимірювання (сума відрізків уздовж каналу). Виконували щонайменше три технічно коректні виміри; у протокол заносили найменше значення («shortest best»).

Додатково реєстрували «Funneling» (за наявності) та його характеристики: довжину «воронки» (мм), форму (T/V/U) і конфігурацію цервікального каналу (прямий/вигнутий). Для забезпечення відтворюваності архівували не менше трьох кадрів з каліперами та вносили показники до електронної бази.

Strain-еластографію проводили на ультразвуковій системі Samsung WS80A (Samsung Medison, Республіка Корея) або на еквівалентній платформі, оснащений модулем E-Cervix™ і трансвагінальним датчиком. Методика базується на аналізі внутрішніх мікродеформацій тканини, що підвищує стандартизованість отриманих вимірів і зменшує залежність показників від ручної компресії.

Еластографію проводили у серединно-сагітальній площині після завершення цервікометрії, з чіткою візуалізацією ендocerвікального каналу та внутрішнього/зовнішнього вічок. Датчик утримували нерухомо до стабілізації сигналу; якість кадру контролювали за індикатором надійності/руху. Виконували не менше трьох захоплень; у протокол заносили середні значення параметрів.

ROI-розмітку проводили на B-зображенні: задавали лінію цервікального каналу (2-точково або 4-точково залежно від конфігурації) та формували box ROI, що охоплював тканину шийки матки. Реєстрували IOS, EOS, HR та спів-

відношення IOS/EOS (за потреби – категоризація відносно порога 1,0). Кадри з технічними артефактами, нечіткою візуалізацією вічок, вираженою деформацією шийки або активними рухами під час захоплення повторювали або виключали з аналізу.

2.7 Статистична обробка даних і валідація прогностичних моделей

Первинну базу даних формували, кодували змінні та перевіряли коректність введення за допомогою табличних редакторів (Microsoft Excel). Статистичну обробку виконували у середовищі R (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) із використанням графічного інтерфейсу EZR v.1.55 та/або пакету JASP (University of Amsterdam, Нідерланди). Усі статистичні тести проводили для двобічної критичної області; рівень статистичної значущості приймали $p < 0,05$.

Для кількісних змінних тип розподілу оцінювали за критерієм Шапіро-Уїлка. За нормального розподілу дані подавали як середнє (M) зі стандартним відхиленням ($\pm SD$), а за відхилення від нормальності - як медіану (Me) та міжквартильний інтервал (Q1–Q3). Якісні показники описували частотою (n) і часткою (%); за потреби розраховували 95% довірчі інтервали.

Порівняння кількісних показників у двох незалежних групах виконували t-критерієм Стюдента за нормального розподілу, а за ненормального - критерієм Манна-Уїтні. Частоти порівнювали за χ^2 -критерієм Пірсона, а при малих очікуваних частотах застосовували точний критерій Фішера. У разі множинних порівнянь використовували поправку Бонферроні. Асоціацію між кількісними змінними визначали за ранговою кореляцією Спірмена.

Чинники, пов'язані з результатом індукції, та прогностичні інструменти аналізували в однофакторних і багатофакторних моделях бінарної логістичної регресії з розрахунком відношення шансів (OR) та 95% ДІ. Для кращої клінічної інтерпретації окремі безрозмірні показники (зокрема HR) оцінювали у масштабі приросту на 0,01 одиниці, що відповідає малим, але клінічно реалістичним змінам параметра.

Прогностичні властивості моделей оцінювали за характеристиками дискримінації та калібрування. Дискримінацію визначали ROC-аналізом із розрахунком площі під ROC-кривою (AUC) та 95% ДІ; для зіставлення AUC двох моделей застосовували тест DeLong. Калібрування трактували як узгодженість прогнозованих імовірностей із фактичною частотою події та кількісно описували калібраційним інтерсептом (α) і калібраційним нахилом (β). Значення α , статистично не відмінне від нуля, розцінювали як відсутність системного зсуву прогнозів, тоді як β , наближене до 1, - як достатню пропорційність прогнозованих імовірностей у діапазоні ризику.

Зовнішню валідацію проводили на незалежній когорті: для кожної пацієнтки розраховували прогнозовану ймовірність успішної індукції шляхом підстановки значень предикторів у рівняння логістичної регресії з коефіцієнтами, отриманими на етапі розроблення. У валідаційній вибірці повторно обчислювали AUC, будували калібраційні криві та оцінювали калібраційний інтерсепт і нахил. Це дало змогу перевірити відтворюваність моделей у нових клінічних умовах і зменшити ризик переоцінювання їхньої якості.

РОЗДІЛ 3

АНАЛІЗ РЕТРОСПЕКТИВНОЇ ВИБІРКИ ТА ПОБУДОВА ПРОГНОСТИЧНОЇ МОДЕЛІ УСПІШНОСТІ ІНДУКЦІЇ ПОЛОГІВ

Опис вибірки ретроспективної групи

До ретроспективного аналізу було включено 91 клінічний випадок першонароджуючих жінок із передчасним розривом плодових оболонок, у яких застосовувався протокол індукції пологів. За результатами проведеної індукції пологів успішне завершення пологів через природні пологові шляхи відзначено у 50 (54,9%) пацієток, тоді як у 41 (45,1%) випадку індукція виявилася неуспішною та потребувала оперативного розродження шляхом кесаревого розтину. Всі спостереження були валідними для подальшого статистичного аналізу, відсутні пропущені дані.

Середній вік жінок у ретроспективній вибірці становив $30,3 \pm 4,7$ року, з мінімальним значенням 18 років та максимальним — 41 рік. Медіана віку становила 31 рік, міжквартильний інтервал — 28–33 роки. Середня маса тіла вагітних складала $79,6 \pm 9,1$ кг (мінімум — 63,0 кг, максимум — 105,0 кг), при медіані 79,0 кг та міжквартильному інтервалі 72,0–86,5 кг. Середній зріст пацієток становив $1,71 \pm 0,08$ м, з діапазоном значень від 1,52 до 1,87 м.

Середнє значення індексу маси тіла у вибірці становило $27,1 \pm 2,5$ кг/м², при мінімальному значенні 21,6 кг/м² та максимальному — 34,8 кг/м²; медіана ІМТ дорівнювала 27,1 кг/м², міжквартильний інтервал — 25,3–28,2 кг/м². Середня маса плода на момент пологів складала 3513 ± 403 г, з варіацією від 2600 до 4310 г; медіанне значення становило 3510 г, міжквартильний інтервал — 3255–3750 г. Термін гестації у ретроспективній групі коливається від 37 до 41 тижня та в середньому становив $39,2 \pm 1,1$ тижня, при медіані 39 тижнів і міжквартильному інтервалі 38–40 тижнів.

Таблиця 3.1

Описова характеристика ретроспективної вибірки (N = 91)

Показник	M ± SD	Me (IQR)	Мін–Макс
Вік, роки	30,3 ± 4,7	31 (28–33)	18–41
Маса тіла матері, кг	79,6 ± 9,1	79,0 (72,0–86,5)	63,0–105,0
Зріст, м	1,71 ± 0,08	1,72 (1,65–1,80)	1,52–1,87
ІМТ, кг/м ²	27,1 ± 2,5	27,1 (25,3–28,2)	21,6–34,8
Маса плода, г	3513 ± 403	3510 (3255–3750)	2600–4310
Термін гестації, тижні	39,2 ± 1,1	39 (38–40)	37–41

Таким чином, ретроспективна когорта була представлена однорідною сукупністю першонароджуючих жінок із доношеною вагітністю та передчасним розривом плодових оболонок, що дозволило використати наведені клінічні та антропометричні показники для подальшого однофакторного аналізу їх асоціацій з результатом індукції пологів.

Однофакторний аналіз клінічних показників, асоційованих з успішністю індукції пологів

З метою оцінки зв'язку окремих клінічних, антропометричних та акушерських показників із результатом індукції пологів проведено однофакторний статистичний аналіз. Попередньо характер розподілу кількісних змінних оцінювали за допомогою критерію Шапіро–Вілка: нормальний розподіл було встановлено для маси тіла матері та індексу маси тіла ($p > 0,05$), тоді як розподіли віку, зросту, маси плода та терміну гестації відрізняються від нормального ($p < 0,05$). Залежно від характеру розподілу змінних застосовували параметричні (t-критерій Стюдента або t-критерій Велча) та непараметричні (U-критерій Манна–Уїтні) методи порівняння.

У групі неуспішної індукції медіана віку становила 31 рік (IQR 28–33), тоді як у групі успішної індукції — 30 років (IQR 28–33). Однофакторний аналіз із застосуванням U-критерію Манна–Уїтні виявив статистично значущі

відмінності між групами ($p = 0,001$), що свідчить про асоціацію старшого материнського віку з меншою ймовірністю успішного завершення індукції пологів.

Середня маса тіла жінок у групі неуспішної індукції становила $82,9 \pm 9,1$ кг, що було статистично значуще вище порівняно з групою успішної індукції — $76,8 \pm 8,1$ кг (t-критерій Стьюдента, $p = 0,001$). Аналогічна тенденція спостерігалася і щодо індексу маси тіла: середній ІМТ у групі неуспішної індукції складав $28,4 \pm 2,7$ кг/м², тоді як у групі успішної індукції — $26,0 \pm 1,8$ кг/м², при статистично значущій різниці між групами ($p < 0,001$).

Порівняння показника зросту між групами не виявило статистично значущих відмінностей: медіана зросту у групі неуспішної індукції становила 1,71 м (IQR 1,69–1,73), у групі успішної індукції — 1,72 м (IQR 1,69–1,74) (U-критерій Манна–Уїтні, $p = 0,494$).

Аналіз маси плода продемонстрував статистично значущі відмінності між групами. У групі неуспішної індукції медіана маси плода становила 3705 г (IQR 3569–3841), тоді як у групі успішної індукції — 3355 г (IQR 3269–3441). Різниця між групами була статистично значущою за результатами U-критерію Манна–Уїтні ($p < 0,001$).

Водночас термін гестації не продемонстрував статистично значущих відмінностей між групами: медіана терміну гестації у групі неуспішної індукції становила 39 тижнів (IQR 39–40), у групі успішної індукції — 39 тижнів (IQR 38–40) ($p = 0,497$).

Таким чином, результати однофакторного аналізу свідчать, що вік матері, маса тіла, індекс маси тіла та маса плода статистично значуще асоційовані з результатом індукції пологів. Натомість зріст та термін гестації не продемонстрували значущого впливу на ефективність індукції. Зазначені показники були включені до подальшого багатфакторного аналізу з метою визначення незалежних предикторів неуспішної індукції пологів.

Параметричні та непараметричні результати однофакторного аналізу наведені у таблицях 3.2 та 3.3. Коробкові діаграми, що ілюструють розподіли

основних показників у досліджуваних групах, повністю наведені у відповідних додатках, у даному розділі наведені лише ті, що було використано у моделі логістичної регресії.

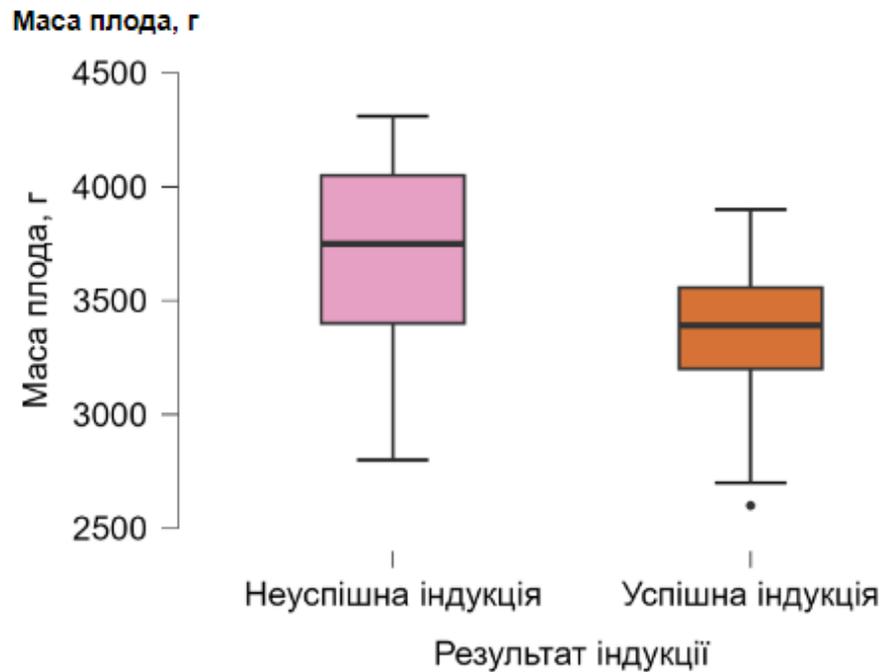


Рис. 3.1. Коробковий графік розподілу маси плода у групах з успішною та неуспішною індукцією.

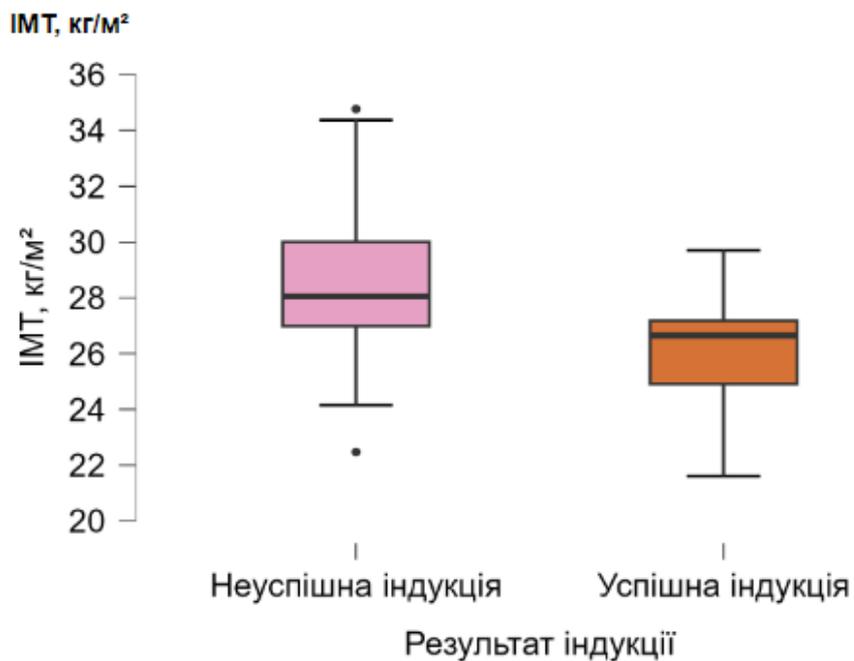


Рис. 3.2. Коробковий графік розподілу ІМТ матері у групах з успішною та неуспішною індукцією.

Таблиця 3.2.

Порівняльна характеристика параметрів з нормальним розподілом (t-критерій Стьюдента)

Показник	Неуспішна індукція (M ± SD)	Успішна індукція (M ± SD)	p
Маса тіла матері, кг	82,9 ± 9,1	76,8 ± 8,1	0,001
ІМТ, кг/м ²	28,4 ± 2,7	26,0 ± 1,8	0,001

Таблиця 3.3

Порівняльна характеристика параметрів з ненормальним розподілом (U-критерій Манна–Уїтні)

Показник	Неуспішна індукція (Me, IQR)	Успішна індукція (Me, IQR)	p
Вік, роки	31 (28–33)	30 (28–33)	0,001
Зріст, м	1,71 (1,69–1,73)	1,72 (1,69–1,74)	0,494
Маса плода, г	3705 (3569–3841)	3355 (3269–3441)	<0,001
Термін гестації, тижні	39 (39–40)	39 (38–40)	0,497

3.1 Багатофакторний аналіз та побудова логістичної регресійної моделі

З метою визначення незалежних предикторів успішності індукції пологів було виконано багатофакторний аналіз із застосуванням логістичної регресії. До моделі розглядали показники, що продемонстрували асоціацію з результатом індукції на етапі однофакторного аналізу.

З огляду на потенційний вплив мультиколінеарності, перед формуванням багатофакторної моделі проведено кореляційний аналіз антропометричних показників. Встановлено сильний прямий зв'язок між масою тіла матері та ІМТ ($r=0,606$; $p<0,001$; $\rho=0,609$; $p<0,001$), а також між масою тіла матері та зростом

($r=0,612$; $p<0,001$; $\rho=0,593$; $p<0,001$). Враховуючи, що ІМТ є інтегральним показником, який поєднує масу та зріст і краще відображає ступінь надлишкової маси тіла, показник маси тіла матері не включали до фінальної багатофакторної моделі.

Фінальна багатофакторна модель

З урахуванням результатів аналізу була протестована спрощена багатофакторна модель без включення віку, оскільки вік не досягав статистичної значущості у первинній багатофакторній моделі та виступав лише як надлишкова змінна. Фінальна модель включає два предиктори — масу плода (г) та індекс маси тіла ($\text{кг}/\text{м}^2$).

За результатами логістичної регресії обидва показники залишалися статистично значущими незалежними предикторами успішності індукції пологів ($p<0,001$). Напрямок впливу предикторів свідчить, що збільшення маси плода та підвищення ІМТ асоціюються зі зниженням ймовірності успішної індукції.

Фінальне рівняння логістичної регресії у вигляді $\text{logit}(P)$ мало такий вигляд:

$$\text{logit}(P) = 23,333 - 0,003 \cdot (\text{маса плода, г}) - 0,508 \cdot (\text{ІМТ, кг}/\text{м}^2)$$

де P — ймовірність успішної індукції пологів.

Перевірка мультиколінеарності між включеними до фінальної моделі предикторами не виявила її наявності ($\text{VIF}=1,029$ для обох змінних), що підтверджує коректність побудови багатофакторної моделі. Незважаючи на те, що вік вагітних продемонстрував статистично значущі відмінності між групами на етапі однофакторного аналізу, у багатофакторній логістичній моделі цей показник не досяг статистичної значущості ($p>0,05$), у зв'язку з чим його не було включено до фінального рівняння.

Таблиця 3.4

Коефіцієнти логістичної регресії ретроспективної моделі

Показник	Коефіцієнт	SE	OR	p
Маса плода, г	-0,003	0,001	0,997	<0,001
ІМТ, кг/м ²	-0,508	0,142	0,602	<0,001

Оцінка прогностичної здатності моделі

Діагностика ефективності побудованої моделі продемонструвала добру дискримінаційну здатність: площа під ROC-кривою (AUC) становила 0,835. При обраному пороговому значенні модель характеризувалася чутливістю 0,820 та специфічністю 0,707.

Таблиця 3.5

Показники якості фінальної логістичної моделі

Показник	Значення
AUC	0,835
Чутливість	0,820
Специфічність	0,707
Індекс Юдена	0,527

Візуалізація прогностичної здатності фінальної логістичної моделі представлена ROC-кривою (рис. 3.3).

Таким чином, результати проведеного ретроспективного аналізу свідчать, що поєднання клінічних та антропометричних показників дозволяє виділити групу вагітних з підвищеним ризиком неуспішної індукції пологів.

Отримана багатofакторна логістична модель підтверджує незалежну роль маси плода та індексу маси тіла матері у прогнозуванні результату індукції та створює методологічне підґрунтя для подальшої оцінки її відтворюваності й клінічної доцільності.

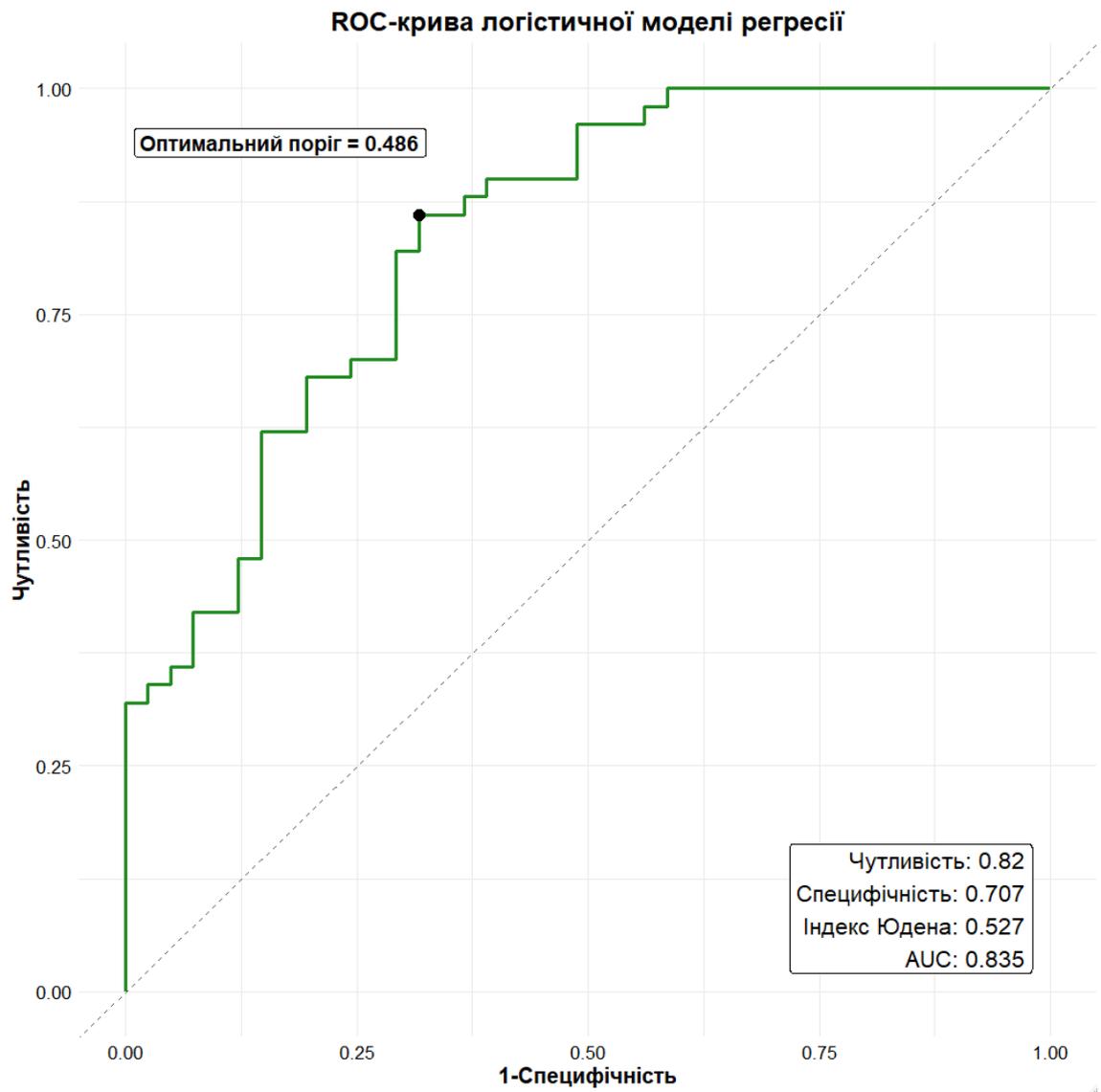


Рис. 3.3. ROC-крива фінальної логістичної моделі прогнозування успішності індукції пологів у ретроспективній вибірці

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ТА ЇХ ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ДЛЯ УСПІШНОСТІ ІНДУКЦІЇ ПОЛОГІВ

Характеристика біохімічних показників у досліджуваних групах

У межах дослідження проаналізовано низку біохімічних та імунологічних показників, що потенційно можуть відображати запальну активність, імунну відповідь та метаболічні особливості перебігу вагітності у першонароджуючих жінок з передчасним розривом плодових оболонок. До аналізу включено 96 вагітних, з яких у 53 (55,2%) індукція пологів завершилася успішно, тоді як у 43 (44,8%) випадках відзначено неуспішний результат індукції. Забір біологічного матеріалу здійснювався до початку індукції пологів, що дозволяло розглядати зазначені показники як потенційні предиктори її результату.

За даними описової статистики, медіанне значення антитіл до HSP60 становило 166,5 нг/мл при середньому значенні $176,3 \pm 57,9$ нг/мл та міжквартильному інтервалі 132,5–250,0 нг/мл. Рівень антитіл до GroEL характеризувався медіаною 136,0 нг/мл, середнім значенням $138,8 \pm 29,9$ нг/мл та міжквартильним інтервалом 120,0–152,0 нг/мл.

Середній рівень активіну А у сироватці крові складав $5,09 \pm 1,26$ нг/мл, при медіані 5,11 нг/мл та коливаннях показника від 2,87 до 7,40 нг/мл. Концентрація інтерлейкіну-6 характеризувалася середнім значенням $7,08 \pm 1,08$ пг/мл і медіаною 6,94 пг/мл, тоді як рівень інтерлейкіну-8 мав середнє значення $15,85 \pm 2,17$ пг/мл при медіані 15,95 пг/мл.

Медіанне значення С-реактивного білка становило 3,0 мг/л, із середнім рівнем $2,91 \pm 1,66$ мг/л та міжквартильним інтервалом 2,0–4,0 мг/л. Кількість лейкоцитів у периферичній крові характеризувалася медіаною $10,0 \times 10^9$ /л, середнім значенням $10,26 \pm 2,80 \times 10^9$ /л та варіацією показника від 6,0 до $16,0 \times 10^9$ /л.

Отримані дані свідчать про наявність міжіндивідуальної варіабельності біохімічних показників у досліджуваній когорті, що створює передумови для

подальшого аналізу їх асоціацій з результатом індукції пологів у рамках однофакторного та багатфакторного статистичного оцінювання.

Таблиця 4.1.

Описова характеристика біохімічних показників у досліджуваній вибірці

Показник	M ± SD	Me (IQR)	Мін–Макс
Антитіла до HSP60, нг/мл	176,3 ± 57,9	166,5 (132,5–250,0)	97,0–356,0
Антитіла до GroEL, нг/мл	138,8 ± 29,9	136,0 (120,0–152,0)	92,0–217,0
Активін А, нг/мл	5,09 ± 1,26	5,11 (3,89–5,97)	2,87–7,40
Інтерлейкін-6, пг/мл	7,08 ± 1,08	6,94 (6,27–7,94)	4,66–9,11
Інтерлейкін-8, пг/мл	15,85 ± 2,17	15,95 (14,05–17,04)	9,37–19,54
С-реактивний білок, мг/л	2,91 ± 1,66	3,00 (2,00–4,00)	0,50–7,00
Лейкоцити, ×10 ⁹ /л	10,26 ± 2,80	10,00 (8,00–12,00)	6,00–16,00

Однофакторний аналіз біохімічних показників, асоційованих з успішністю індукції пологів

Для оцінки зв'язку біохімічних показників із результатом індукції пологів виконано однофакторний аналіз із порівнянням групи успішної та неуспішної індукції. Попередньо характер розподілу кількісних змінних оцінювали за критерієм Шапіро–Вілка. Нормальний розподіл було встановлено для ІЛ-6 та ІЛ-8 ($p > 0,05$), тоді як для антитіл до HSP60, антитіл до GroEL, активіну А, С-реактивного білка та кількості лейкоцитів розподіл відрізнявся від нормального ($p < 0,05$). З урахуванням цього для параметрів з нормальним розподілом застосовано t-критерій Стюдента, а для показників з ненормальним розподілом — U-критерій Манна–Уїтні.

Показники, що продемонстрували статистично значущі відмінності

Серед імунологічних маркерів статистично значущі відмінності між групами встановлено для антитіл до HSP60: у групі успішної індукції показник був вищим (Me=183,0 нг/мл; IQR 154,0–220,0) порівняно з групою неуспішної індукції (Me=137,0 нг/мл; IQR 114,0–178,0), різниця є статистично значущою

($p < 0,001$). Виявлена відмінність свідчить про можливу асоціацію рівня антитіл до HSP60 з ефективністю індукції пологів, що дозволяє розглядати даний показник як потенційний біохімічний маркер прогнозування результату індукції на етапі ретроспективного аналізу.

Показники без статистично значущих відмінностей

Для антитіл до GroEL, активіну А, цитокінів (ІЛ-6 та ІЛ-8), С-реактивного білка та кількості лейкоцитів статистично значущих відмінностей між групами успішної та неуспішної індукції не встановлено ($p > 0,05$). Отримані результати свідчать про відсутність незалежної асоціації зазначених показників з результатом індукції пологів у межах однофакторного аналізу, що обмежує їх самостійну прогностичну цінність у даній вибірці. Зокрема, для ІЛ-6 середні значення становили $7,01 \pm 0,98$ пг/мл у групі неуспішної індукції та $7,13 \pm 1,16$ пг/мл у групі успішної індукції ($p = 0,577$), для ІЛ-8 — $15,05 \pm 2,14$ пг/мл та $15,73 \pm 2,31$ пг/мл відповідно ($p = 0,141$).

Для антитіл до GroEL відзначено тенденцію до вищих значень у групі успішної індукції, однак статистичної значущості ця різниця не досягла ($p = 0,068$). Значущих відмінностей також не встановлено для активіну А, С-реактивного білка та кількості лейкоцитів. Для показника лейкоцитів у групі успішної індукції наявне одне пропущене значення.

Таким чином, у межах однофакторного аналізу біохімічних показників найбільш інформативним щодо результату індукції виявився рівень антитіл до HSP60. Інші досліджувані біохімічні маркери не продемонстрували статистично значущого зв'язку з ефективністю індукції пологів при ізольованому аналізі, що обґрунтовує доцільність подальшої перевірки їх ролі у складі багатофакторних або комбінованих прогностичних моделей. Отримані результати були використані для відбору потенційних біохімічних предикторів на наступному етапі багатофакторного аналізу.

Коробкові діаграми, що ілюструють розподіли біохімічних показників у досліджуваних групах, повністю наведені у відповідних додатках, у даному

розділі наведені лише ті, що було використано у моделі логістичної регресії.

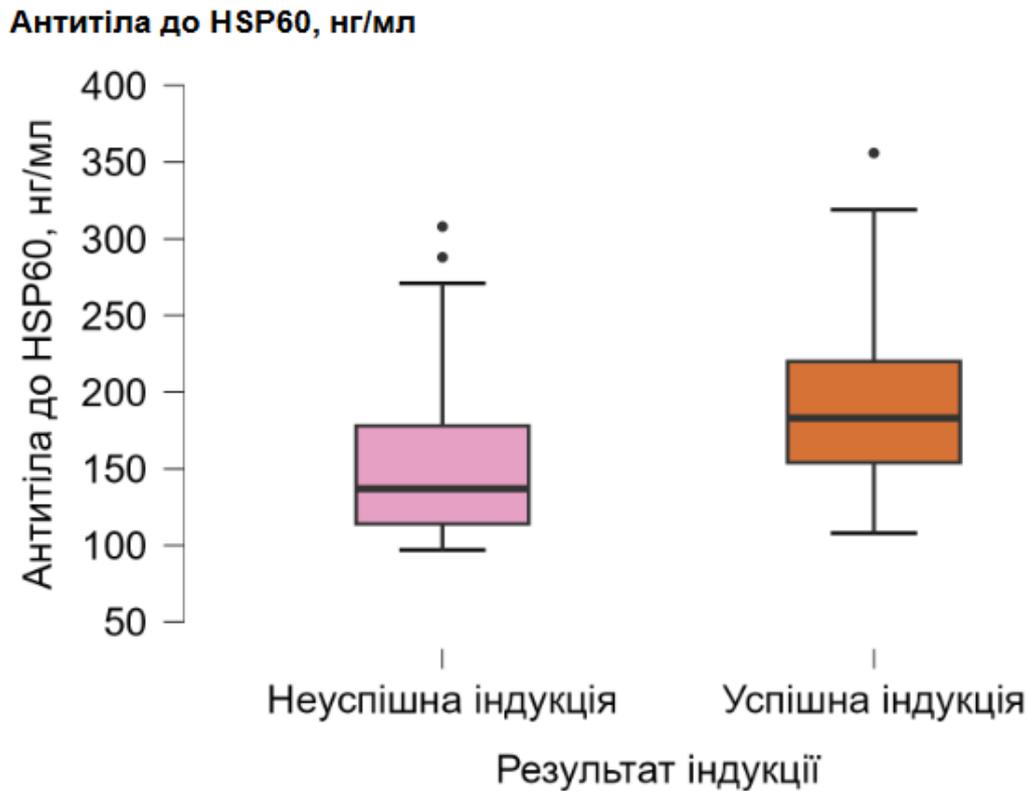


Рис. 4.1. Коробковий графік розподілу кількості антитіл до HSP60 у групах з успішною та неуспішною індукцією.

Таблиця 4.2.

Порівняльна характеристика біохімічних показників з нормальним розподілом (t-критерій Стьюдента)

Показник	Неуспішна індукція (M ± SD)	Успішна індукція (M ± SD)	p
ІЛ-6, пг/мл	7,01 ± 0,98	7,13 ± 1,16	0,577
ІЛ-8, пг/мл	15,05 ± 2,14	15,73 ± 2,31	0,141

Таблиця 4.3.

Порівняльна характеристика біохімічних показників з ненормальним розподілом (U-критерій Манна–Уїтні)

Показник	Неуспішна індукція Me (Q1–Q3)	Успішна індукція Me (Q1–Q3)	p
Антитіла до	137,0 (114,0–178,0)	183,0 (154,0–220,0)	<0,001

Показник	Неуспішна індукція Me (Q1–Q3)	Успішна індукція Me (Q1–Q3)	p
HSP60, нг/мл			
Антитіла до GroEL, нг/мл	126,0 (111,0–151,0)	141,0 (125,0–152,0)	0,068
Активін А, нг/мл	4,92 (3,78–5,87)	5,32 (4,48–5,97)	0,373
С-реактивний білок, мг/л	3,00 (2,00–4,00)	3,00 (2,00–3,50)	0,679
Лейкоцити, $\times 10^9$ /л	9,0 (8,0–12,0)	11,0 (8,0–13,0)	0,243

4.1 Аналіз та прогностична модель на основі біохімічних показників

З метою оцінки прогностичної значущості біохімічних показників щодо успішності індукції пологів проведено багатофакторний аналіз із застосуванням логістичної регресії. До моделі включали біохімічні маркери, які продемонстрували статистично значущі асоціації з результатом індукції пологів у межах однофакторного аналізу. У підсумкову модель було включено рівень антитіл до HSP60.

За результатами логістичної регресії рівень антитіл до HSP60 був незалежно асоційований з імовірністю успішної індукції пологів ($\beta=0,014$; $p=0,002$). Отримане значення коефіцієнта свідчить про позитивний напрямок зв'язку між концентрацією антитіл до HSP60 та результатом індукції пологів. Збільшення концентрації антитіл до HSP60 на 1 нг/мл супроводжувалося зростанням шансів успішної індукції пологів у 1,014 раза ($OR=1,014$), що вказує на поступове, але статистично значуще підвищення ймовірності сприятливого результату індукції зі зростанням рівня даного показника.

Оцінка дискримінаційної здатності моделі за ROC-аналізом показала, що площа під ROC-кривою (AUC) становила 0,735 (95% довірчий інтервал: 0,628–0,841), що свідчить про задовільну прогностичну ефективність та прийнятну здатність моделі відрізняти випадки успішної та неуспішної індукції пологів.

Чутливість моделі складала 73,6%, специфічність — 69,8%, що

підтверджує її здатність коректно класифікувати результат індукції пологів у більшості випадків та свідчить про збалансоване співвідношення між виявленням істинно позитивних і істинно негативних результатів.

Таблиця 4.4.

Показники якості фінальної логістичної моделі прогнозування успішності індукції пологів

Показник	Значення
AUC (ROC)	0,735
Чутливість	0,736
Специфічність	0,698
Індекс Юдена	0,434

ROC-крива для фінальної логістичної моделі наведена на рисунку 4.2

Таким чином, за результатами багатofакторного аналізу було підтверджено незалежну прогностичну значущість рівня антитіл до HSP60 щодо успішності індукції пологів, що підтверджується як параметрами регресійної моделі, так і результатами ROC-аналізу. Побудована модель може бути представлена у вигляді логістичної функції:

$$\text{logit}(P) = -2,241 + 0,014 \times (\text{Антитіла до HSP60})$$

де P — імовірність успішної індукції пологів.

Водночас отримані показники прогностичної ефективності вказують на доцільність подальшого вдосконалення моделі шляхом включення додаткових клінічних, інструментальних або лабораторних параметрів у межах комбінованих прогностичних підходів.

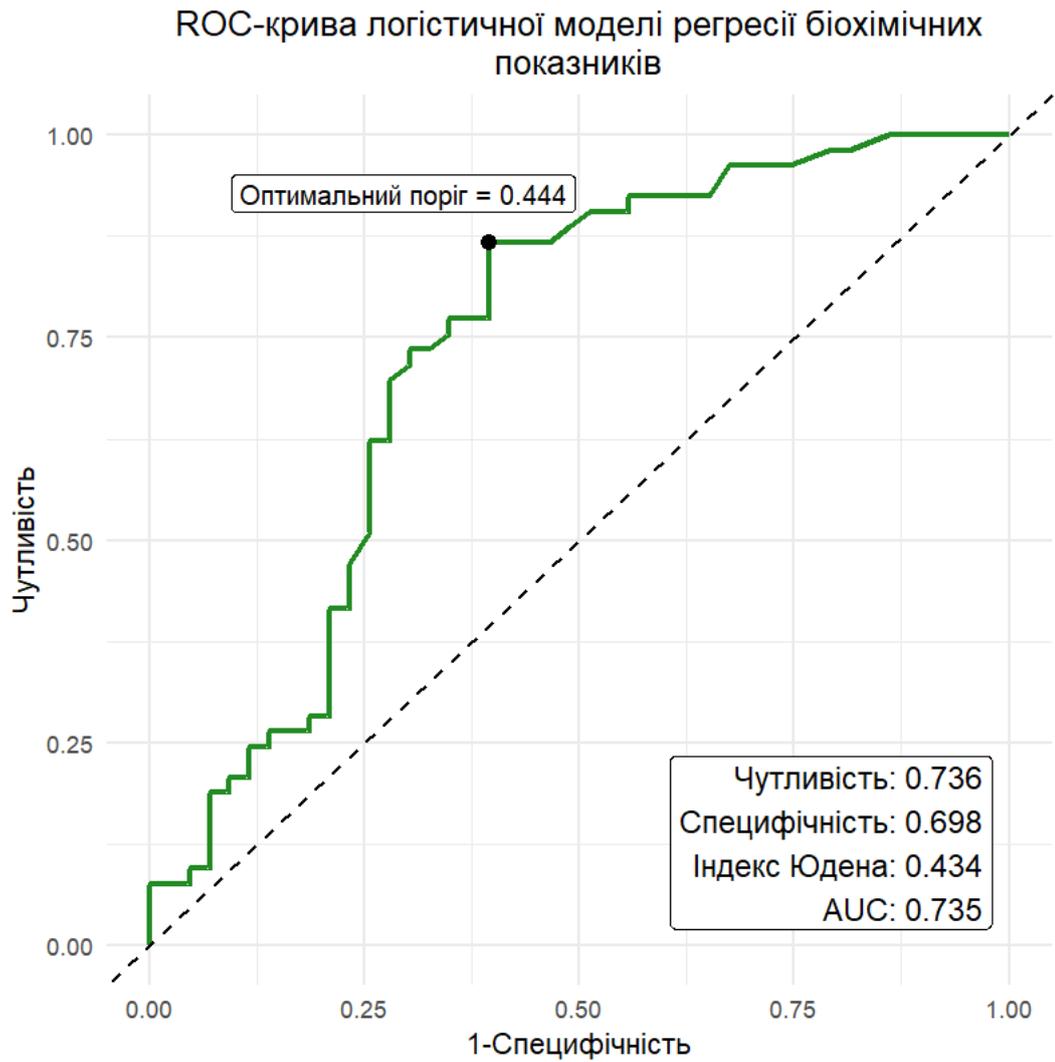


Рис. 4.2. ROC-крива фінальної логістичної моделі прогнозування успішності індукції пологів у проспективній вибірці

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ УЛЬТРАЗВУКОВИХ ПОКАЗНИКІВ ТА ДАНИХ ЕЛАСТОГРАФІЇ У ПРОГНОЗУВАННІ УСПІШНОСТІ ІНДУКЦІЇ ПОЛОГІВ

Загальна характеристика ультразвукових та еластографічних показників у досліджуваних групах

У даному розділі проаналізовано ультразвукові та еластографічні показники, отримані у вагітних із передчасним розривом плодових оболонок, включених до дослідження. Аналіз проведено у тій самій проспективній когорті, що й у розділі 4, яка налічувала 96 вагітних: у 53 (55,2%) індукція пологів завершилася успішно, тоді як у 43 (44,8%) випадках відзначено неуспішний результат індукції. Ультразвукове обстеження та еластографію проводили до початку індукції пологів, що дозволяло розглядати отримані параметри як потенційні предиктори її результату.

Серед загальноклінічних ультразвукових показників оцінювали біометричні параметри плода, зокрема біпарістальний розмір (БПР), окружність голівки та окружність живота, а також довжину стегнової кістки. Медіанне значення БПР становило 93,0 мм, окружності голівки — 339,0 мм, окружності живота — 340,0 мм, тоді як медіана довжини стегнової кістки складала 74,0 мм. Середні значення зазначених показників відповідали гестаційному терміну досліджуваної когорти та не виходили за межі фізіологічних коливань.

Також оцінювали передбачувану масу плода за формулою Хедлока, медіанне значення якої становило 3485 г, при середньому значенні 3477 ± 460 г. Отримані дані свідчать про відносну однорідність вибірки за основними фетометричними характеристиками.

Еластографічне дослідження шийки матки включало визначення коефіцієнта жорсткості (hardness ratio, HR), показників зовнішнього (EOS) та внутрішнього (IOS) зіву, а також їх співвідношення (IOS/EOS). Медіанне

значення HR становило 0,495, показника EOS — 0,51, IOS — 0,54, тоді як медіана співвідношення IOS/EOS дорівнювала 1.

Окрім цього, за даними ультразвукового дослідження оцінювали морфологічні параметри шийки матки, зокрема її довжину, довжину та ширину зони воронки, а також відстань від передлежачої частини плода (голівки) до зовнішнього зіву. Медіана довжини шийки матки становила 24,0 мм, довжини воронки — 14,0 мм, ширини воронки — 10,0 мм, тоді як медіанне значення відстані від голівки до зовнішнього зіву складало 20,5 мм.

Стан шийки матки також оцінювали за шкалою Бішопа, медіанне значення якої становило 5 балів, що відповідає помірному ступеню зрілості шийки матки на момент обстеження.

Отримані результати свідчать про наявність варіабельності ультразвукових та еластографічних показників у досліджуваній когорті, що створює передумови для подальшого аналізу їх асоціацій з результатом індукції пологів у межах однофакторного та багатфакторного статистичного аналізу.

Таблиця 5.1

Описова характеристика ультразвукових та еластографічних показників у досліджуваній вибірці

Показник	M ± SD	Me (Q1–Q3)	Мін–Макс
БПР, мм	92,8 ± 2,46	93,0 (91,0–95,0)	88,0–97,0
Окружність голівки, мм	339,1 ± 8,68	339,0 (330,8–346,3)	326,0–355,0
Окружність живота, мм	341,2 ± 9,15	340,0 (334,0–349,0)	326,0–361,0
Довжина стегнової кістки, мм	73,9 ± 2,15	74,0 (73,0–76,0)	71,0–77,0
Передбачувана маса плода, г	3477 ± 460	3485 (3200–3763)	2650–4200
HR (коефіцієнт жорсткості)	0,497 ± 0,068	0,495 (0,440–0,550)	0,390–0,630
EOS	0,516 ± 0,071	0,510 (0,460–0,560)	0,340–0,640
IOS	0,522 ± 0,087	0,540 (0,460–0,590)	0,340–0,680
IOS/EOS	1,014 ± 0,128	1,000 (0,916–1,133)	0,750–1,256

Довжина шийки матки, мм	24,46 ± 4,20	24,0 (21,0–27,0)	17,0–36,0
Довжина воронки, мм	14,66 ± 2,47	14,0 (13,0–16,0)	10,0–21,0
Ширина воронки, мм	10,18 ± 2,83	10,0 (8,0–12,25)	4,0–16,0
Відстань від голівки до зовнішнього зіву, мм	21,79 ± 4,56	20,5 (18,0–25,25)	16,0–32,0
Бали за шкалою Бішопа	4,78 ± 1,65	5,0 (4,0–6,0)	1,0–8,0

Однофакторний аналіз ультразвукових показників, асоційованих з успішністю індукції пологів

Для оцінки зв'язку ультразвукових та еластографічних показників із результатом індукції пологів проведено однофакторний порівняльний аналіз між групами успішної та неуспішної індукції. Характер розподілу кількісних змінних попередньо оцінювали за критерієм Шапіро–Вілка окремо в кожній групі. Нормальний розподіл одночасно в обох групах підтверджено лише для довжини шийки матки ($p=0,616$ у групі неуспішної та $p=0,267$ у групі успішної індукції). Для більшості інших параметрів (зокрема фетометричних показників, еластографічних індексів, довжини воронки, відстані від передлежачої частини плода до зовнішнього зіву та оцінки за шкалою Бішопа) виявлено відхилення від нормального розподілу принаймні в одній із груп ($p<0,05$). З огляду на це основним методом міжгрупового порівняння обрано U-критерій Манна–Уїтні, а для контролю отриманих результатів додатково наводили параметричні оцінки (t-критерій Стьюдента / поправка Велча).

Показники, що продемонстрували статистично значущі відмінності

Статистично значущі відмінності між групами встановлено для низки ультразвукових та еластографічних параметрів ($p<0,001$). Передбачувана маса плода за Хедлоком була більшою у групі неуспішної індукції (Me 3720 г проти 3304 г у групі успішної індукції; $p<0,001$). Також відрізнявся коефіцієнт жорсткості шийки матки (HR): у групі неуспішної індукції він мав вищі значення (Me 0,540 проти 0,460; $p<0,001$).

Серед показників, пов'язаних із зівом шийки матки, виявлено статистично значущі відмінності для EOS, IOS та співвідношення IOS/EOS (усі $p < 0,001$): у групі успішної індукції спостерігалися вищі значення EOS (Me 0,554 проти 0,480) та IOS (Me 0,572 проти 0,440), а також вищий показник IOS/EOS (Me 1,093 проти 0,941).

Окремо слід відзначити морфологічні характеристики шийки матки: довжина шийки матки статистично значущо відрізнялася між групами ($p < 0,001$), що узгоджується з кращою підготовкою шийки матки до індукції у пацієток з успішним перебігом індукції. Крім того, оцінка за шкалою Бішопа була статистично значущо вищою у групі успішної індукції (Me 5,0 проти 4,0; $p < 0,001$), що узгоджується з кращою зрілістю шийки матки у цих пацієток.

Таблиця 5.2

Ультразвукові та еластографічні показники, що продемонстрували статистично значущі відмінності між групами

Показник	Неуспішна індукція, Me (Q1–Q3)	Успішна індукція, Me (Q1–Q3)	p-value
Передбачувана маса плода за Хедлоком, г	3720 (3545–3975)	3300 (3090–3550)	<0,001
HR (коефіцієнт жорсткості)	0,540 (0,475–0,585)	0,460 (0,430–0,520)	<0,001
EOS – зовнішній зів	0,480 (0,440–0,520)	0,550 (0,520–0,600)	<0,001
IOS – внутрішній зів	0,440 (0,390–0,480)	0,570 (0,560–0,620)	<0,001
IOS/EOS	0,941 (0,863–1,000)	1,093 (0,964–1,161)	<0,001
Довжина шийки матки, мм	26,0 (23,5–29,0)	23,0 (21,0–25,0)	<0,001
Оцінка шкалою Бішопа, бали	4,0 (3,0–5,0)	5,0 (4,0–6,0)	<0,001

Показники без статистично значущих відмінностей

Для фетометричних параметрів (БПР, окружність голівки, довжина стегнової кістки) статистично значущих відмінностей між групами не встановлено ($p > 0,05$). Окружність живота демонструвала лише тенденцію до відмінностей ($p = 0,051 - 0,064$ залежно від критерію), однак статистичної значущості не досягла. Також не виявлено значущих відмінностей для довжини воронки ($p = 0,375$), ширини воронки та відстані від передлежачої частини плода до зовнішнього зіву ($p > 0,05$).

Коробкові діаграми, що ілюструють розподіли ультразвукових показників у досліджуваних групах, повністю наведені у відповідних додатках, у даному розділі наведені лише ті, що було використано у моделі логістичної регресії.

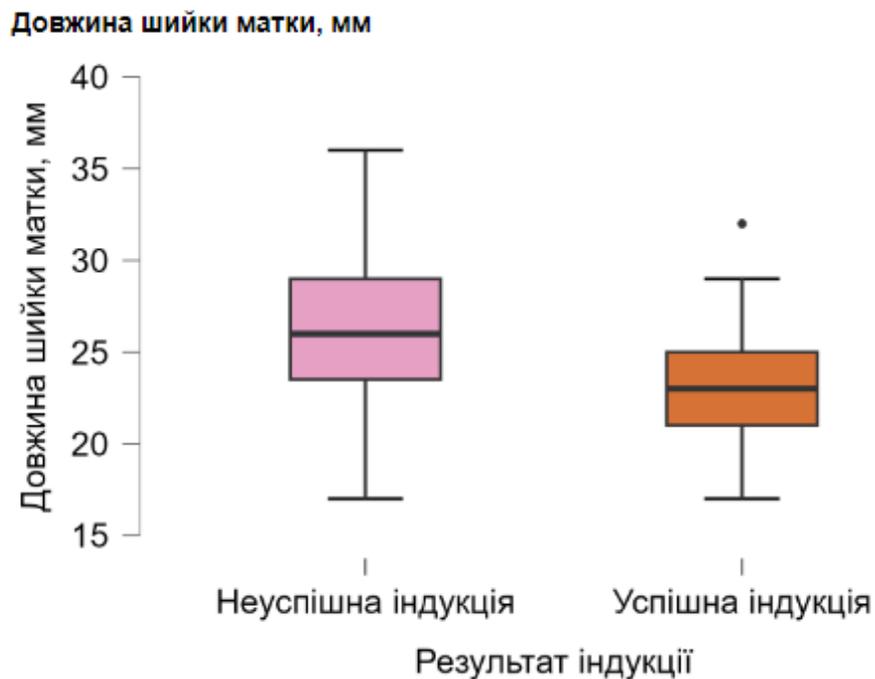


Рис. 5.1. Коробковий графік розподілу показника «довжина шийки матки» у групах з успішною та неуспішною індукцією.

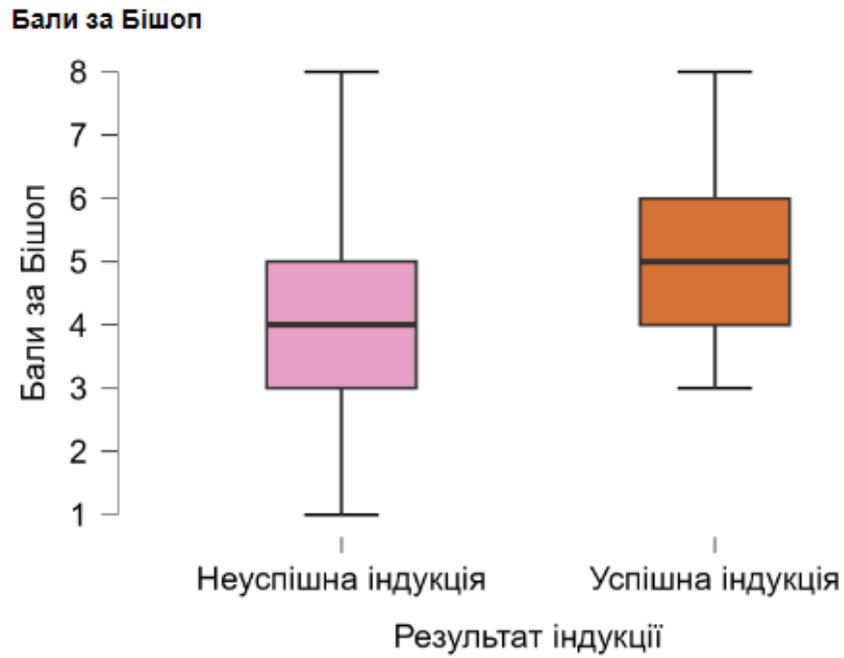


Рис. 5.2. Коробковий графік розподілу балів за Бішоп у групах з успішною та неуспішною індукцією.

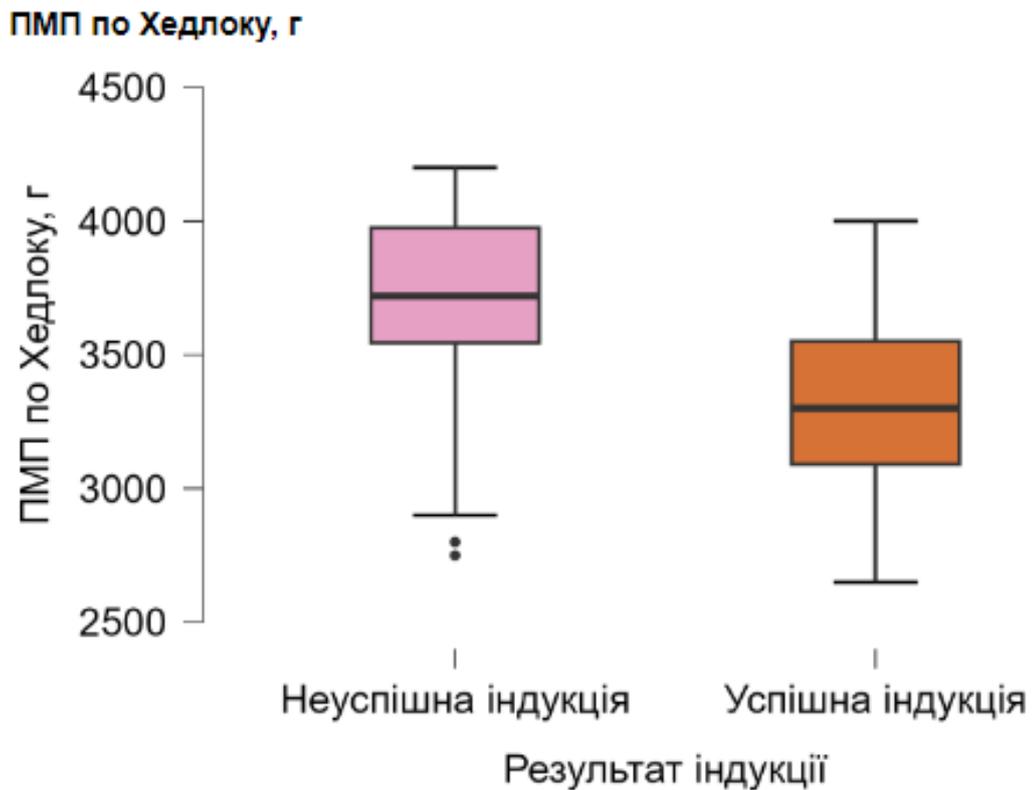


Рис. 5.3. Коробковий графік розподілу ПМП за Хедлоком у групах з успішною та неуспішною індукцією.

Таблиця 5.3

Ультразвукові показники без статистично значущих відмінностей між групами

Показник	Неуспішна індукція, Me (Q1–Q3)	Успішна індукція, Me (Q1–Q3)	p-value
БПР, мм	93,0 (91,0–95,0)	93,0 (91,0–95,0)	0,835
Окружність голівки, мм	338,0 (332,0–347,5)	339,0 (330,0–344,0)	0,426
Окружність живота, мм	341,0 (335,5–351,5)	339,0 (332,0–346,0)	0,051
Довжина стегнової кістки, мм	75,0 (72,0–76,0)	74,0 (72,0–76,0)	0,410
Ширина воронки, мм	10,0 (7,5–12,5)	10,0 (8,0–12,0)	0,229
Довжина воронки, мм	14,0(13,0-16,0)	14,0(13,0-17,0)	0,355
Відстань від голівки до зовнішнього зіву, мм	21,0 (18,0–25,0)	20,0 (18,0–26,0)	0,892

5.1 Багатофакторний аналіз ультразвукових предикторів успішної індукції пологів

З метою визначення незалежних ультразвукових предикторів успішної індукції пологів проведено багатофакторний логістичний регресійний аналіз. До моделі включали показники, які продемонстрували статистично значущі відмінності між групами за результатами однофакторного аналізу, а також були клінічно інтерпретованими.

Фінальна ультразвукова модель включала:

- довжину шийки матки (мм);
- передбачувану масу плода за Хедлоком (г);
- оцінку за шкалою Бішопа (бали).

Перевірка мультиколінеарності показала відсутність надмірної кореляції між предикторами: VIF становив 1,007 для довжини шийки матки, 1,043 для маси плода за Хедлоком та 1,036 для оцінки за шкалою Бішопа.

У моделі всі три предиктори залишалися статистично значущими. Збільшення довжини шийки матки асоціювалося зі зниженням імовірності успішної індукції ($p=0,006$), так само як і збільшення передбачуваної маси плода ($p<0,001$). Натомість вищий бал за шкалою Бішопа був пов'язаний зі зростанням шансів успішної індукції ($p=0,011$). Для практичної інтерпретації вплив маси плода доцільно розглядати не на 1 г, а на 100 г: при $OR=0,997$ на 1 г відношення шансів на +100 г становить приблизно $OR_{100}\approx 0,74$.

Модель продемонструвала добру дискримінаційну здатність: площа під ROC-кривою (AUC) становила 0,853. За обраного порогового значення чутливість складала 0,868, специфічність — 0,767, індекс Юдена — 0,635. ROC-крива фінальної ультразвукової моделі буде наведена на рисунку 5.4.

Математичний запис логістичної моделі мав вигляд:

$$\text{logit}(P) = 12,359 - 0,191 \cdot (\text{Довжина шийки матки, мм}) - 0,300 \cdot (\text{Передбачувана маса плода за Хедлоком, 100 г}) + 0,484 \cdot (\text{Бали за шкалою Бішопа}),$$

де «Передбачувана маса плода за Хедлоком, 100 г» — значення маси плода, поділене на 100 (тобто крок 100 г).

Таблиця 5.4

Показники якості багатofакторної ультразвукової моделі прогнозування успішної індукції пологів

Показник	Значення
AUC	0,853
Чутливість	0,868
Специфічність	0,767
Індекс Юдена	0,635

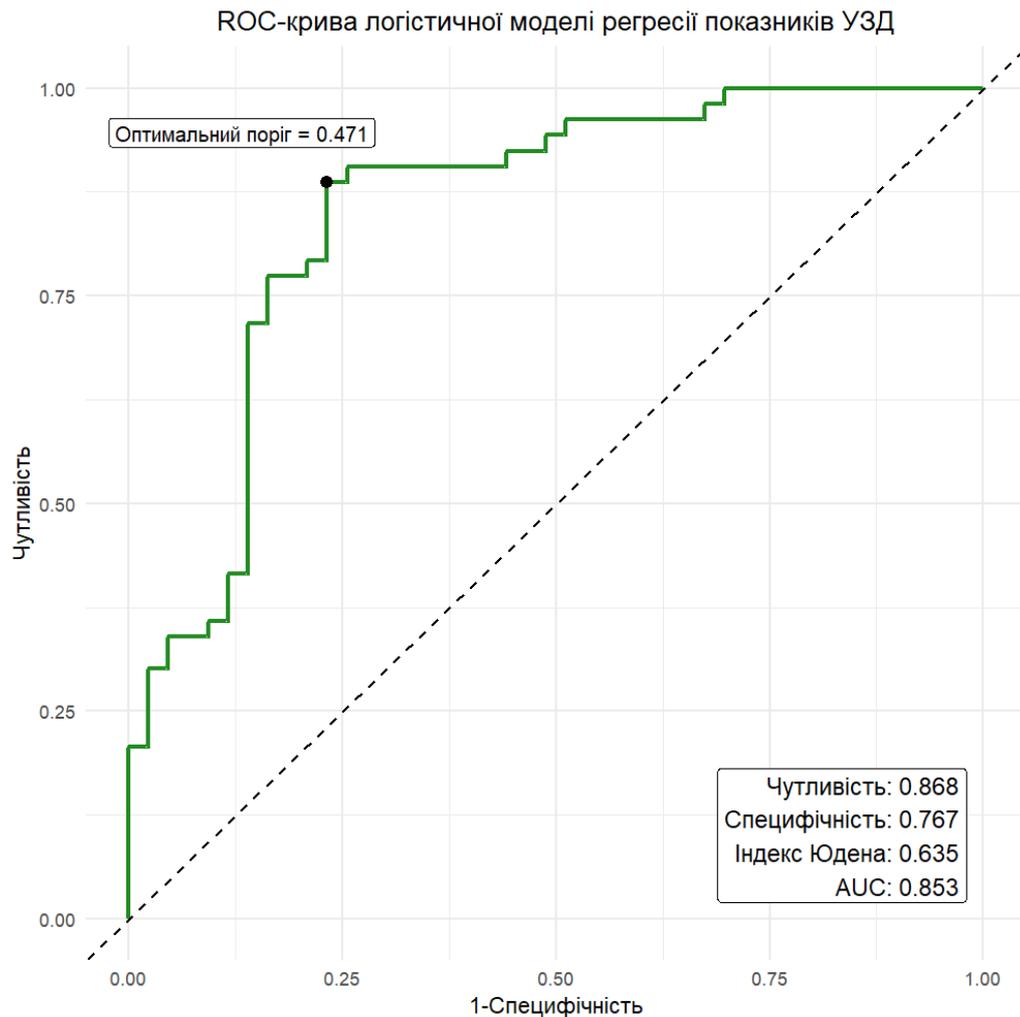


Рис. 5.4. ROC-крива логістичної моделі прогнозування успішності індукції пологів з використанням ультразвукових предикторів

Таким чином, багатофакторна ультразвукова модель продемонструвала високу прогностичну інформативність щодо успішності індукції пологів. Поєднання морфологічних параметрів шийки матки (довжина шийки та довжина зони воронки), клінічної оцінки за шкалою Бішопа та передбачуваної маси плода забезпечувало суттєве покращення якості класифікації порівняно з нульовою моделлю, що обґрунтовує доцільність використання даного підходу як базового ультразвукового блоку для подальшого комбінованого аналізу з еластографічними показниками.

5.2 Багатофакторний аналіз еластографічних предикторів успішної індукції пологів

Наступним етапом проведено багатофакторний аналіз еластографічних показників шийки матки як потенційних незалежних предикторів результату індукції пологів. З огляду на те, що коефіцієнт жорсткості шийки матки (hardness ratio, HR) є безрозмірною неперервною величиною з діапазоном значень від 0 до 1, для коректної клінічної інтерпретації ефекту вплив коефіцієнту жорсткості у подальшому аналізі оцінювали зміну шансів успішної індукції при зміні показника на 0,01.

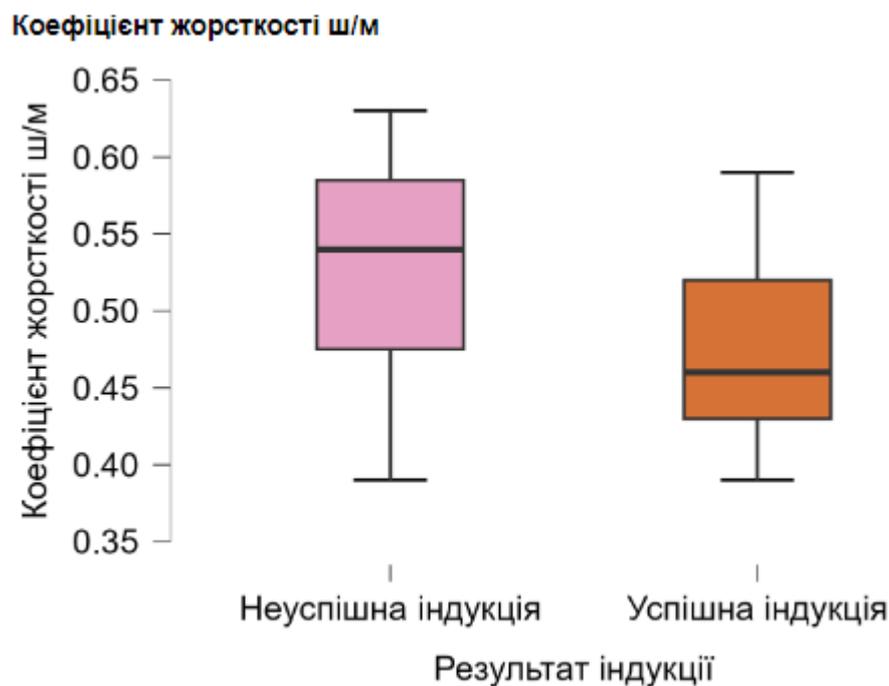


Рис. 5.5. Коробковий графік розподілу коефіцієнту жорсткості(HR) у групах з успішною та неуспішною індукцією.

До моделі включено коефіцієнт жорсткості шийки матки (hardness ratio, HR) як неперервну змінну та бінарний показник співвідношення деформацій внутрішнього та зовнішнього зіву (IOS/EOS), відібрані за результатами однофакторного аналізу.

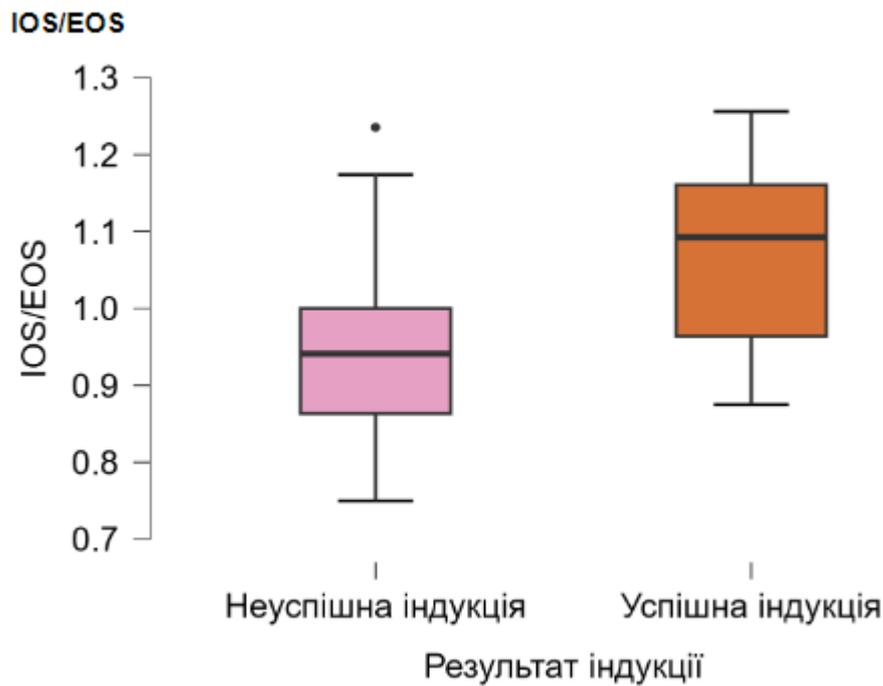


Рис. 5.5. Коробковий графік розподілу співвідношення IOS/EOS у групах з успішною та неуспішною індукцією.

Перевірка мультиколінеарності продемонструвала відсутність надмірної кореляції між предикторами: значення VIF становили 1,026 для HR та 1,026 для групи співвідношення (IOS/EOS), що відповідає прийнятним критеріям ($VIF < 2,0$).

За результатами логістичної регресії встановлено, що зростання HR асоціювалося зі зниженням імовірності успішної індукції пологів ($p < 0,001$). Оскільки HR є безрозмірною величиною з діапазоном значень 0–1, інтерпретацію ефекту HR доцільно наводити для клінічно реалістичного кроку зміни показника на 0,01. При зміні HR на 0,01 відношення шансів успішної індукції становило $OR_{0,01} \approx 0,874$, що відповідає зниженню шансів приблизно на 12–13%.

Бінарний показник групи (IOS/EOS) також був статистично значущим предиктором ($p = 0,002$): при значенні $IOS/EOS > 1$ шанси успішної індукції зростали у 4,53 раза ($OR = 4,529$).

Логістична модель еластографічного блоку продемонструвала помірну дискримінаційну здатність: площа під ROC-кривою (AUC) становила 0,783 (95% довірчий інтервал: 0,692–0,873). При обраному пороговому значенні чутливість складала 0,792, специфічність — 0,535, індекс Юдена — 0,327. ROC-крива еластографічної моделі наведена на рисунку 5.6.

Математичний запис моделі у вигляді $\text{logit}(P)$ наведено нижче. Коефіцієнт для HR подано у масштабі зміни на 0,01 ($\text{HR}_{0.01}$):

$$\text{logit}(P) = 6,162 - 0,135 \cdot \text{HR}_{0.01} + 1,511 \cdot (\text{IOS}/\text{EOS} > 1)$$

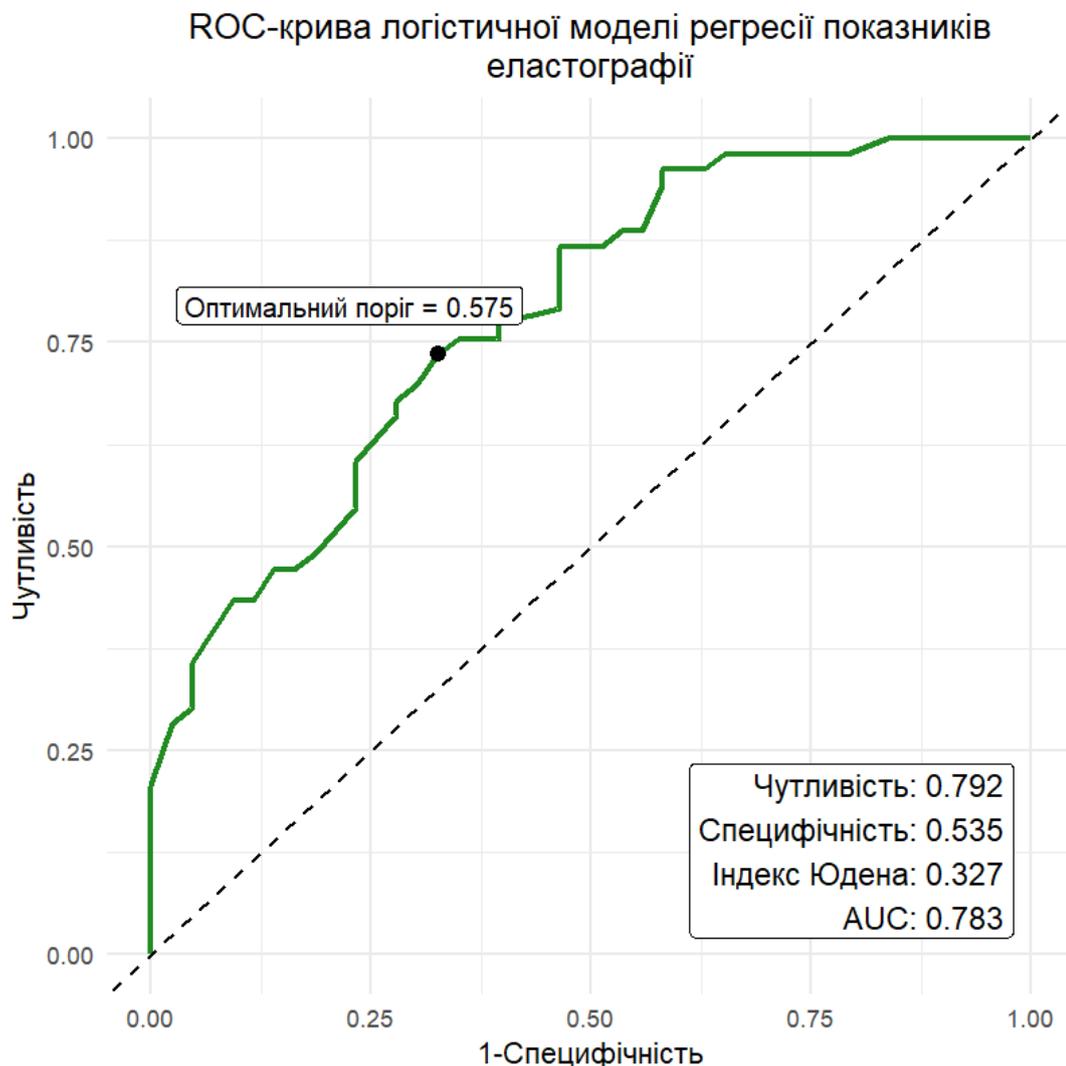


Рис. 5.6. ROC-крива логістичної моделі прогнозування успішності індукції пологів з використанням еластографічних предикторів

Таблиця 5.5

**Показники якості багатофакторної еластографічної моделі прогнозування
успішної індукції пологів**

Показник	Значення
AUC	0,783
Чутливість	0,792
Специфічність	0,535
Індекс Юдена	0,327

**5.3 Комбінована модель (ультразвукові та еластографічні показники)
прогнозування успішної індукції пологів**

З метою оцінки сумарного прогностичного внеску ультразвукових та еластографічних параметрів було побудовано комбіновану багатофакторну логістичну модель, яка об'єднувала морфометричні характеристики шийки матки, фетометричний показник та ключові еластографічні індекси.

До фінальної комбінованої моделі увійшли:

- співвідношення деформацій внутрішнього та зовнішнього зіву (IOS/EOS>1, бінарна змінна);
- передбачувана маса плода за Хедлоком (г);
- довжина шийки матки (мм);
- коефіцієнт жорсткості шийки матки (hardness ratio, HR, неперервна змінна).

Перевірка мультиколінеарності підтвердила відсутність надмірної кореляції між предикторами: значення VIF становили 1,026 для IOS/EOS>1, 1,027 для передбачуваної ваги плода, 1,038 для довжини шийки матки та 1,066 для HR, що відповідає прийнятному рівню (VIF < 2,0).

За результатами логістичної регресії всі чотири предиктори виявилися статистично значущими незалежними факторами, асоційованими з успішністю індукції пологів. Зокрема, IOS/EOS>1 було пов'язане зі зростанням шансів успішної індукції (OR=3,163; p=0,045). Зі збільшенням довжини шийки матки

шанси успішної індукції знижувалися (OR=0,817 на 1 мм; p=0,010). Також встановлено негативний вплив більшої передбачуваної ваги плода (OR=0,997 на 1 г; p=0,002) та більшої жорсткості шийки матки за HR (p=0,001).

Для коректної клінічної інтерпретації ефекти ваги плода та HR подано у масштабі «реалістичного кроку»:

- передбачувана маса плода (крок 100 г): $OR_{100}=0,741$ (відповідає зниженню шансів успішної індукції приблизно на 26% при збільшенні ваги на 100 г);
- HR (крок 0,01): $OR_{0.01}=0,860$ (зниження шансів успішної індукції приблизно на 14% при збільшенні HR на 0,01).

Комбінована модель продемонструвала високу дискримінаційну здатність: площа під ROC-кривою становила $AUC=0,888$, чутливість — 0,849, специфічність — 0,767, індекс Юдена — 0,616. ROC-крива комбінованої моделі буде наведена на рисунку 5.7.

Математичний запис комбінованої моделі у вигляді $\text{logit}(P)$ (із нормалізацією ваги плода та HR) мав вигляд:

$\text{logit}(P) = 20,986 + 1,152 \cdot (\text{IOS}/\text{EOS} > 1) - 0,300 \cdot (\text{Передбачувана маса плода за Хедлоком, 100 г}) - 0,202 \cdot (\text{Довжина шийки матки, мм}) - 0,151 \cdot \text{HR}_{0.01}$,
де «Передбачувана маса плода за Хедлоком, 100 г» — маса плода, поділена на 100, а $\text{HR}_{0.01} = \text{HR} \cdot 100$ відповідає зміні коефіцієнта жорсткості на 0,01.

Таблиця 5.6

Показники якості комбінованої логістичної моделі (ультразвукові та еластографічні предиктори) прогнозування успішної індукції пологів

Показник	Значення
AUC	0,888
Чутливість	0,849
Специфічність	0,767
Індекс Юдена	0,616

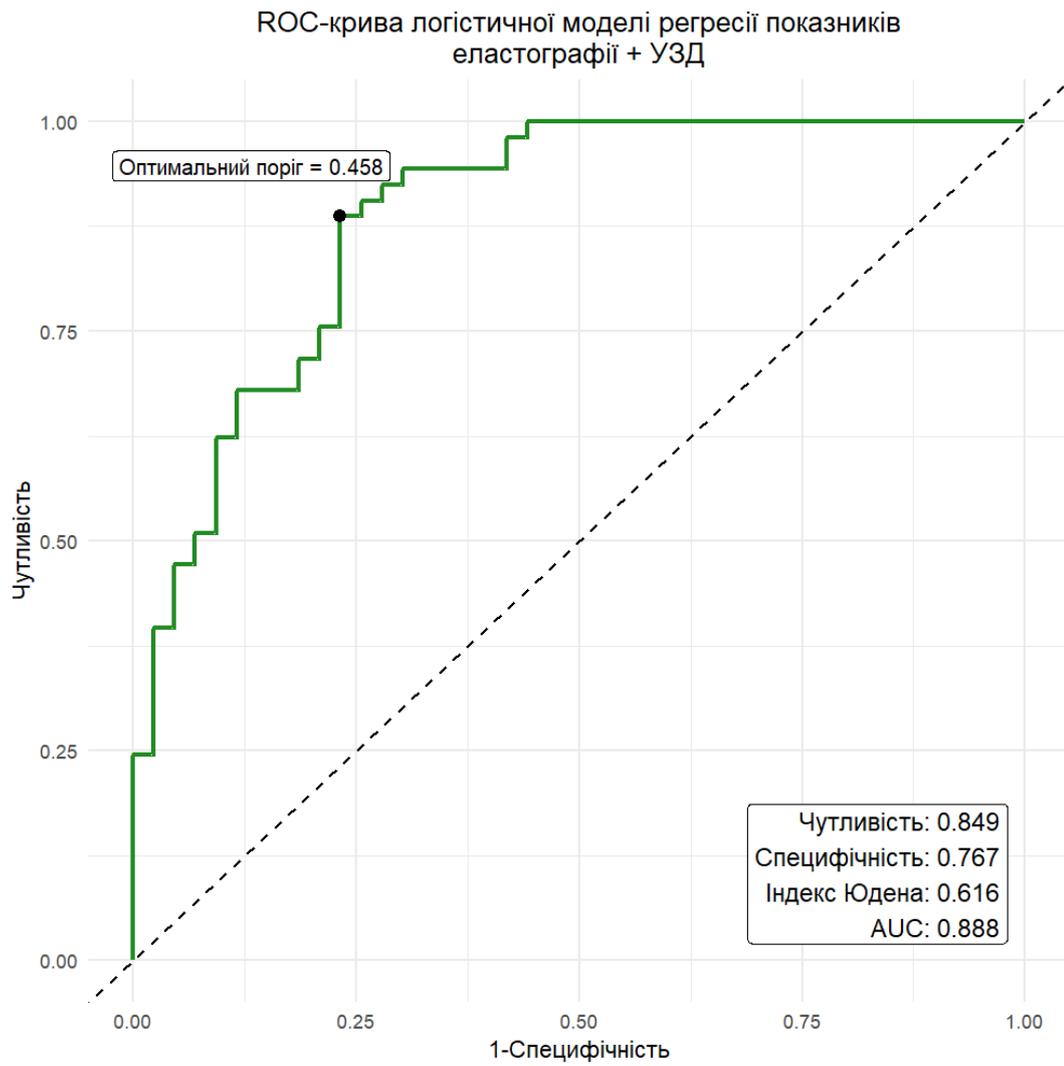


Рис. 5.7. ROC-крива логістичної комбінованої моделі прогнозування успішності індукції пологів

РОЗДІЛ 6

ЗВЕДЕНІ ІНТЕГРОВАНІ МОДЕЛІ ПРОГНОЗУВАННЯ УСПІШНОСТІ ІНДУКЦІЇ ПОЛОГІВ

У даному розділі здійснено поетапну інтеграцію біохімічного маркера – антитіл до HSP60 – у раніше сформовані клініко-інструментальні моделі прогнозування успішності індукції пологів. Метою цього етапу було оцінити, чи додає включення біохімічного показника додаткову прогностичну цінність до моделей, побудованих на основі ультразвукових, еластографічних та клінічних параметрів шийки матки.

Моделі будувалися в одній і тій самій проспективній когорті з 96 вагітних, де успішна індукція пологів спостерігалась у 53 (55,2%) випадках, а неуспішна – у 43 (44,8%). Результат індукції кодували як бінарну залежну змінну (успішна індукція = 1).

6.1. Зведена інтегрована модель з поєднанням біохімічних, ультразвукових та еластографічних показників

На першому етапі розділу 6 була сформована зведена інтегрована логістична модель, яка поєднувала біохімічний маркер, клінічну оцінку зрілості шийки матки та ключові ультразвукові й еластографічні параметри. Метою цієї моделі було оцінити приріст прогностичної здатності при одночасному врахуванні структурних, механічних і біохімічних характеристик шийки матки.

До моделі увійшли такі предиктори:

- антитіла до HSP60 (нг/мл);
- довжина шийки матки (мм);
- передбачувана маса плода за Хедлоком (крок 100 г);
- співвідношення внутрішнього та зовнішнього зіву ($IOS/EOS > 1$, бінарна змінна);
- HR — коефіцієнт жорсткості шийки матки.

Мультиколінеарність між змінними була відсутня: значення VIF становили 1,02–1,07, що свідчить про статистичну незалежність предикторів і коректність багатофакторного аналізу.

Усі включені змінні зберігали незалежний зв'язок з результатом індукції. Підвищення рівня антитіл до HSP60 асоціювалося зі зростанням шансів успішної індукції ($\beta=0,012$; $p=0,030$). Зі збільшенням довжини шийки матки ($\beta=-0,187$; $p=0,010$) і зі зростанням передбачуваної маси плода за Хедлоком ($\beta=-0,003$ на 1 г; $p=0,002$) імовірність успішної індукції знижувалась. Наявність IOS/EOS > 1 підвищувала шанси успішної індукції ($\beta=1,148$; $p=0,050$). Еластографічний показник HR мав негативний вплив на прогноз ($\beta=-14,517$ на 1,0; $p=0,004$), що відображає гірші шанси успішної індукції при підвищенні жорсткості шийки матки.

Для узгодженої клінічної інтерпретації масштаб змінних було представлено так: передбачувану масу плода інтерпретовано на крок 100 г, а HR — на крок 0,01. Відповідні відношення ризиків (BP) для цих масштабів становили:

- BP для HR (крок 0,01): 0,865;
- BP для маси плода (крок 100 г): 0,741.

Модель продемонструвала високу дискримінаційну здатність: AUC = 0,904, чутливість — 0,868, специфічність — 0,767, індекс Юдена — 0,635. ROC-крива моделі наведена на відповідному рисунку (рис. 6.1).

Математичний запис моделі у форматі logit(P) (з урахуванням масштабування HR і ваги плода) має вигляд:

$$\mathbf{\logit(P) = 18,115 + 0,012 \cdot (\text{Антитіла до HSP60, нг/мл}) + 1,148 \cdot (\text{IOS/EOS} > 1) - 0,187 \cdot (\text{Довжина шийки матки, мм}) - 0,3 \cdot (\text{Передбачувана маса плода за Хедлоком, 100 г}) - 0,145 \cdot (\text{HR, крок 0,01}).}$$

Отримані результати свідчать, що одночасне поєднання біохімічного маркера HSP60 з ультразвуковими та еластографічними характеристиками шийки матки дозволяє сформулювати високоефективну інтегровану модель прогнозування успішності індукції пологів.

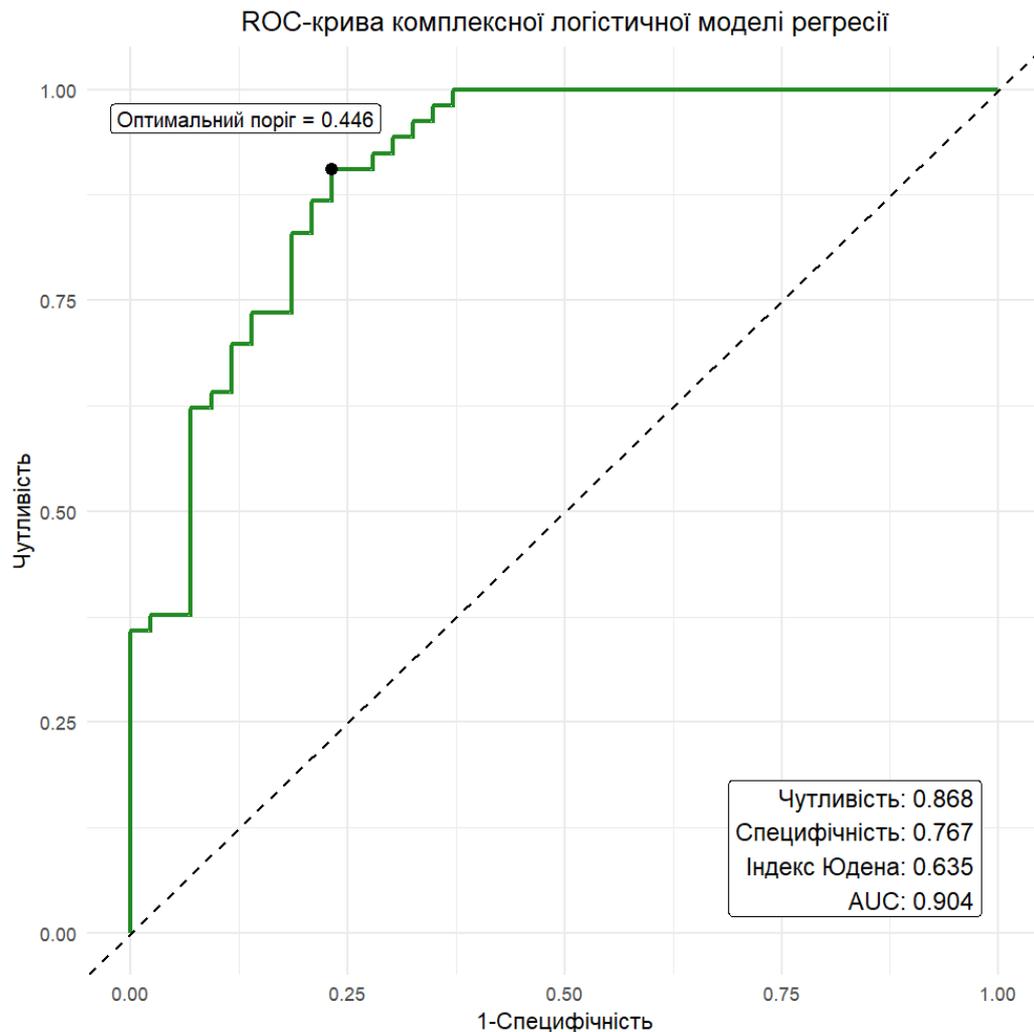


Рис. 6.1. ROC-крива комплексної логістичної моделі прогнозування успішності індукції пологів

6.2. Оптимальна інтегрована модель з поєднанням біохімічних, ультразвукових та еластографічних показників

На другому етапі сформовано оптимальну інтегровану логістичну модель, у якій біохімічний маркер (антитіла до HSP60) поєднували з ключовими ультразвуковими та еластографічними параметрами шийки матки. Конфігурація моделі була оптимізована з метою підвищення дискримінаційної здатності та зменшення потенційної надмірності предикторів.

До фінальної оптимальної інтегрованої моделі увійшли:

- антитіла до HSP60 (нг/мл);
- довжина шийки матки (мм);

- передбачувана маса плода за Хедлоком (інтерпретація з кроком 100 г);
- HR — коефіцієнт жорсткості шийки матки;
- оцінка за шкалою Бішопа (бали);
- співвідношення внутрішнього та зовнішнього зіву ($IOS/EOS > 1$, бінарна змінна).

Мультиколінеарність між предикторами була відсутня: значення VIF коливалися в межах 1,01–1,12, що підтверджує статистичну незалежність включених змінних та коректність багатофакторного аналізу.

За результатами логістичної регресії всі включені змінні залишалися статистично значущими незалежними предикторами успішної індукції пологів. Підвищення рівня антитіл до HSP60 асоціювалося зі зростанням шансів успішної індукції ($p=0,023$). Збільшення жорсткості шийки матки за даними еластографії (HR) негативно впливало на прогноз: при зміні HR на 0,01 відношення шансів успішної індукції зменшувалося ($p=0,005$).

Морфологічні параметри шийки матки зберігали незалежну прогностичну цінність: збільшення довжини шийки матки знижувало ймовірність успішної індукції, тоді як більша довжина зони воронки та вищий бал за шкалою Бішопа асоціювалися зі зростанням шансів позитивного результату. Збільшення передбачуваної маси плода за Хедлоком (інтерпретоване з кроком 100 г) також зменшувало ймовірність успішної індукції.

Модель продемонструвала дуже високу дискримінаційну здатність: площа під ROC-кривою становила $AUC=0,910$ (95% довірчий інтервал: 0,851–0,968), чутливість — 0,868, специфічність — 0,767, що відповідало індексу Юдена 0,635. ROC-крива оптимальної інтегрованої моделі наведена на відповідному рисунку (рис. 7.2), що ілюструє високу дискримінаційну здатність моделі на всьому діапазоні порогових значень.

Математичний запис фінальної оптимальної інтегрованої моделі у вигляді $\text{logit}(P)$ (з урахуванням масштабування змінних) мав вигляд:

$$\text{logit}(P) = 17,068 + 0,013 \cdot (\text{Антитіла до HSP60, нг/мл}) - 0,178 \cdot (\text{Довжина шийки матки, мм}) - 0,300 \cdot (\text{Передбачувана маса плода за Хедлоком, 100 г}) - 0,141 \cdot (\text{HR, крок 0,01}) + 0,583 \cdot (\text{Оцінка за шкалою Бішопа}).$$

де $\text{HR}_{0.01} = \text{HR} \cdot 100$ відповідає зміні коефіцієнта жорсткості на 0,01, а «Передбачувана маса плода за Хедлоком, 100 г» — маса плода, нормалізована на крок 100 г.

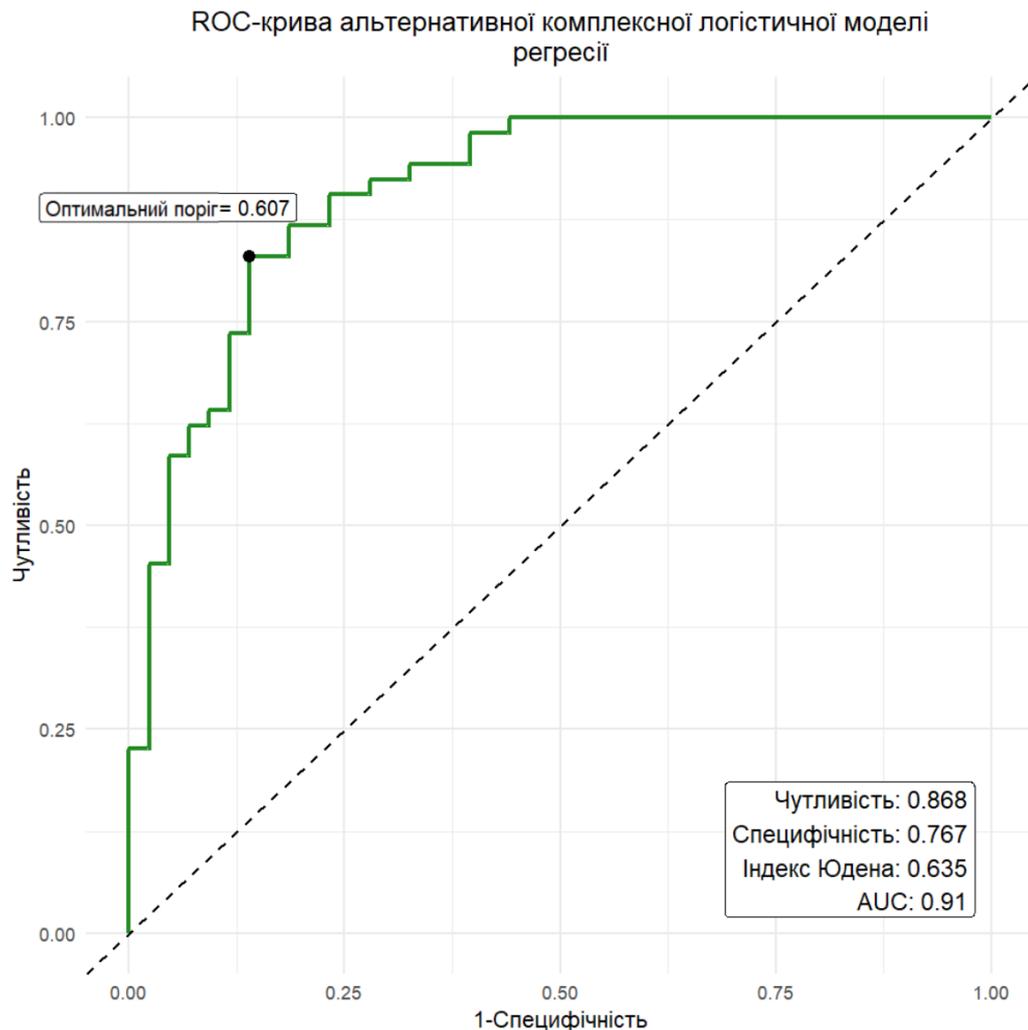


Рис. 6.2. ROC-крива альтернативної комплексної логістичної моделі прогнозування успішності індукції пологів

Таким чином, у результаті поетапного інтегративного аналізу в межах даного розділу було сформовано дві узагальнені прогностичні моделі успішності індукції пологів, що відрізняються складом предикторів та рівнем складності.

Перша модель (підрозділ 6.1) є розширеною інтегрованою моделлю, яка поєднує біохімічний маркер (антитіла до HSP60) з ультразвуковими, еластографічними та морфофункціональними характеристиками шийки матки, включно зі співвідношенням внутрішнього та зовнішнього зіву ($IOS/EOS > 1$). Її побудова дозволила продемонструвати додаткову прогностичну цінність морфологічних ультразвукових ознак при комплексній оцінці готовності шийки матки до індукції пологів.

Друга модель (підрозділ 6.2) є оптимізованою інтегрованою моделлю, у якій збережено біохімічний, ультразвуковий, еластографічний та клінічний компоненти, однак без включення показника IOS/EOS. Незважаючи на це, модель продемонструвала ще вищу дискримінаційну здатність, що свідчить про можливість формування високоефективного прогностичного інструменту навіть без урахування окремих морфологічних параметрів.

Наявність двох альтернативних узагальнених моделей дозволяє гнучко підходити до прогнозування успішності індукції пологів залежно від доступності окремих методів обстеження, а також створює підґрунтя для подальшого вибору оптимальної моделі для клінічного впровадження.

Розділ 7

ВАЛІДАЦІЯ ТА ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ КОМПЛЕКСНИХ МОДЕЛЕЙ ПРОГНОЗУВАННЯ

Завершальним етапом розробки прогностичних інструментів стала їх зовнішня перевірка на незалежній вибірці пацієнток. Саме етап зовнішньої валідації розглядається як ключовий критерій клінічної «зрілості» математичної моделі, оскільки дозволяє оцінити не лише її статистичну точність у межах тренувальних даних, але й реальну відтворюваність у нових клінічних умовах.

На практиці навіть високі показники якості на етапі розробки не гарантують стабільної роботи алгоритму при застосуванні у звичайному клінічному потоці. Це пов'язано зі змінами у структурі пацієнтської популяції, неоднорідністю клінічної тактики, варіабельністю вимірювань, відмінностями в протоколах індукції, а також із потенційними проявами перенавчання (overfitting), коли модель частково «підлаштовується» під випадкові особливості тренувальної вибірки. Отже, зовнішня валідація є обов'язковою, щоб перевірити, чи зберігає модель точність при застосуванні в інших клінічних умовах (транспортабельність, transportability) та наскільки добре її результати можна узагальнювати на нові групи пацієнток.

Вибір предикторів для фінальних моделей ґрунтувався на сучасному розумінні мультифакторної природи підготовки шийки матки до пологів. Біохімічний маркер – антитіла до HSP60 – відображає інтенсивність запальної реакції та процеси ремоделювання позаклітинного матриксу шийки матки, що, у свою чергу, може корелювати з «біологічною» готовністю тканин до дозрівання. Саме цей показник був інтегрований до фінальних моделей, описаних у розділі 7, та продемонстрував незалежну прогностичну цінність у поєднанні з клініко-інструментальними параметрами.

Ультразвукова цервікометрія (довжина шийки матки), морфологічні особливості (співвідношення IOS/EOS) та показники еластографії (коефіцієнт жорсткості) дозволяють об'єктивізувати анатомічну та біомеханічну готовність

шийки матки. У сукупності ці параметри відображають як структурні зміни (вкорочення, дилатація внутрішнього вічка), так і механічні властивості тканин, які визначають відповідь на індукцію.

Додаткове врахування передбачуваної ваги плода відображає механічний компонент взаємодії передлежачої частини з нижнім сегментом матки та шийкою матки. У другій моделі збережено шкалу Бішопа як клінічно усталений інструмент оцінки, що підвищує практичну прийнятність алгоритму, полегшує його інтерпретацію для лікаря та потенційно спрощує впровадження у закладах з обмеженим доступом до розширених інструментальних методик.

Зовнішня валідація проводилася на незалежній когорті пацієнток ($n = 72$), які не брали участі у побудові моделей, де успішна індукція пологів спостерігалась у 40 (55,6%) випадках, а неуспішна – у 32 (44,4%). Такий підхід мінімізує ризик перенавчання та дозволяє оцінити стійкість алгоритмів у реальній клінічній популяції.

Методологічне обґрунтування критеріїв зовнішньої валідації

Оцінка якості прогностичних моделей здійснювалася за трьома взаємодоповнюючими напрямками: дискримінація, клінічна ефективність та калібрування. Такий комплексний підхід важливий, оскільки жоден із показників окремо не здатен повністю описати придатність алгоритму для прийняття клінічних рішень.

Дискримінаційна здатність (AUC ROC)

Площа під ROC-кривою (AUC) відображає інтегральну здатність моделі відрізняти пацієнток з успішною індукцією від пацієнток з неуспішним результатом. Значення AUC інтерпретується як імовірність того, що випадково обрана жінка з успішною індукцією матиме вищу прогнозовану ймовірність, ніж випадково обрана жінка з неуспішною індукцією.

Перевагою цього показника є його незалежність від конкретного порогу класифікації: AUC характеризує саме «ранжування» ризику, а не поведінку моделі у точці відсікання. Для клініки це важливо, оскільки різні підрозділи

можуть використовувати різні пороги для формування тактики залежно від ресурсів, досвіду та профілю пацієнток.

Графічне порівняння ROC-кривих обох моделей наведено на відповідному рисунку (див. рис. 7.1), що дозволяє візуально оцінити ступінь їх перекриття та відсутність суттєвих відмінностей. Для статистичного порівняння площ під ROC-кривими застосовано тест Делонга, який є стандартним підходом при зіставленні корельованих ROC-кривих.

Клінічна ефективність (чутливість та специфічність)

Чутливість і специфічність характеризують практичну роботу моделі у точці прийняття клінічного рішення. Чутливість відображає здатність алгоритму правильно ідентифікувати випадки успішної індукції, що має ключове значення для уникнення необґрунтованих кесаревих розтинів або передчасного припинення індукції.

Специфічність демонструє здатність моделі коректно визначати випадки високої ймовірності неефективності індукції, що дозволяє мінімізувати тривалі, виснажливі та потенційно травматичні спроби стимуляції пологової діяльності.

Важливо підкреслити, що вибір порогу класифікації є клінічно чутливим питанням: у різних ситуаціях пріоритет може зміщуватися в бік вищої чутливості (щоб «не пропустити» потенційно успішну індукцію) або в бік вищої специфічності (щоб уникати затяжних неефективних спроб). У межах проведеної валідації ці показники аналізувалися у стандартній точці класифікації без додаткової оптимізації порогу на нових даних, що забезпечує більш чесну оцінку перенесення моделі на іншу вибірку.

Калібрування

Калібрування оцінює відповідність між прогнозованими ймовірностями та фактичною частотою події. На відміну від AUC, що характеризує лише ранжування ризику, калібрування дозволяє оцінити точність абсолютних значень прогнозу – тобто, наскільки «ймовірність 70%» відповідає реальній частоті успішної індукції близько 70% серед пацієнток з подібним прогнозом.

Calibration Intercept (α) відображає системне зміщення прогнозів у всій популяції. Якщо α не відрізняється від нуля, модель не переоцінює і не недооцінює загальну частоту події.

Calibration Slope (β) характеризує пропорційність прогнозів. Значення $\beta = 1$ відповідає ідеальній передачі градієнта ризику. Якщо $\beta < 1$, це може свідчити про певну «перевпевненість» моделі у крайніх значеннях ризику (типовий прояв часткового перенавчання), тоді як $\beta > 1$ інколи вказує на недостатню чутливість до змін ризику.

Таким чином, поєднання показників дискримінації та калібрування забезпечує повноцінну оцінку клінічної придатності алгоритму. У контексті подальшого впровадження доцільним також може бути аналіз додаткових характеристик (наприклад, оцінка клінічного «нет-бенефіту» або побудова калібрувальної кривої), однак базові критерії AUC, чутливість/специфічність та параметри α/β є достатніми для первинного висновку щодо стабільності моделей у новій вибірці.

7.1 Дискримінаційна здатність моделей у незалежній вибірці

Оцінка дискримінаційної здатності в умовах зовнішньої валідації має особливе значення, оскільки дозволяє перевірити, наскільки стабільно модель зберігає здатність розділяти пацієток із різними клінічними результатами за межами вихідної вибірки. Зниження AUC порівняно з тренувальною когортою є очікуваним явищем і, як правило, відображає більш реалістичну оцінку прогностичної сили алгоритму в умовах клінічної варіабельності.

Комплексна модель

У валідаційній когорті комплексна модель, описана у розділі 6.1, продемонструвала AUC = 0,882 (95% ДІ: 0,805–0,959), що відповідає дуже високому рівню дискримінації. Іншими словами, ймовірність того, що модель присвоїть вищий прогнозований ризик пацієнтці з фактично успішною індукцією порівняно з пацієнткою з неуспішним результатом, перевищує 88%.

Це свідчить про збереження чіткої стратифікації ризику навіть у новій популяції.

Показники клінічної ефективності свідчать про збалансовану роботу моделі: чутливість становила 82,5%, а специфічність — 78,1%. Така комбінація означає, що модель з високою ймовірністю виявляє більшість випадків успішної індукції та водночас достатньо ефективно відсіює пацієнтів із низькою ймовірністю позитивного результату. Подібний баланс є особливо важливим у клінічній практиці, де як хибнонегативні, так і хибнопозитивні рішення можуть мати суттєві наслідки (подовження пологів, виснаження породіллі, зростання частоти ускладнень або збільшення оперативних втручань).

Альтернативна комплексна модель

Альтернативна комплексна модель, представлена у розділі 6.2, продемонструвала $AUC = 0,888$ (95% ДІ: 0,807–0,970), що свідчить про аналогічно високу дискримінаційну здатність. Фактично отримане значення AUC практично збігається з показником комплексної моделі, що вказує на еквівалентну силу ранжування ризику та підтверджує відтворюваність ключових закономірностей на незалежних даних.

У межах валідаційної вибірки чутливість цієї моделі становила 85,0%, а специфічність — 81,2%. Це дозволяє стверджувати, що альтернативна модель демонструє дещо вищу здатність до виявлення успішної індукції при одночасному збереженні високої специфічності. Такий профіль може бути клінічно привабливим у ситуаціях, коли пріоритетом є мінімізація хибнонегативних прогнозів (тобто випадків, коли потенційно успішній індукції помилково приписується низька ймовірність успіху).

Порівняння площ під ROC-кривими за допомогою тесту Делонга ($p = 0,797$) не виявило статистично значущої різниці між алгоритмами. Відсутність значущої різниці означає, що з позиції дискримінаційної здатності обидві моделі є статистично рівноцінними. Графічне порівняння ROC-кривих (див. рис

7.1) підтверджує їх майже повне перекриття, що додатково підкреслює стабільність отриманих результатів.

Таким чином, результати зовнішньої валідації демонструють, що обидві моделі зберігають високу здатність до стратифікації ризику та можуть бути використані для клінічного прогнозування без суттєвої втрати точності порівняно з етапом їх розробки.

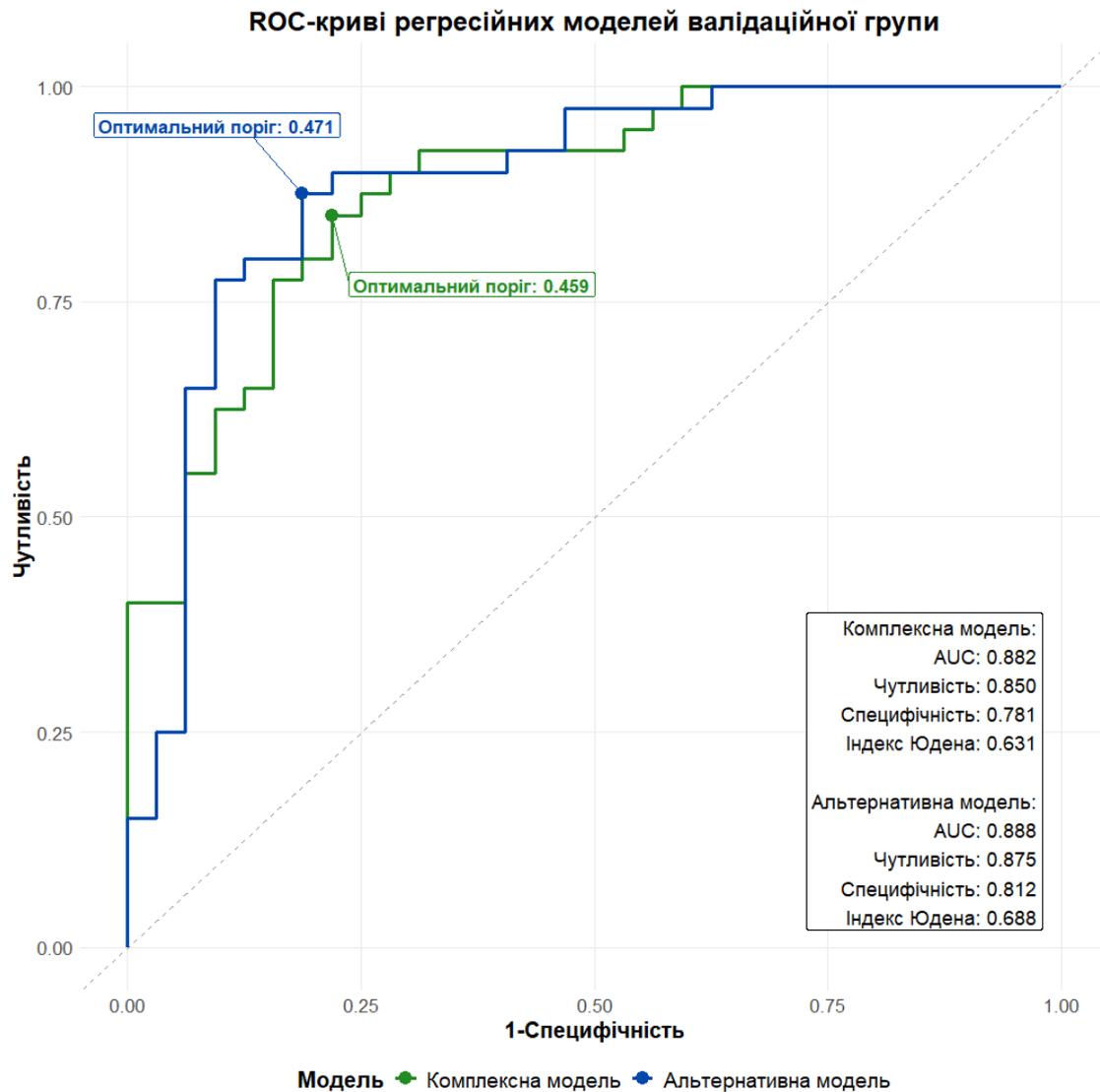


Рис. 7.1. ROC-криві комплексних логістичних моделей прогнозування успішності індукції пологів

Калібрувальний аналіз

Дискримінація дає відповідь на питання «чи правильно модель ранжує ризик?», проте для практичного використання не менш важливо, щоб модель

коректно оцінювала абсолютну ймовірність події. Наприклад, якщо алгоритм прогнозує 80% імовірності успіху, клініцист очікує, що в подібній групі пацієнток успішний результат справді буде траплятися приблизно у 8 з 10 випадків. Саме тому калібрування є обов'язковою частиною зовнішньої валідації.

Системне зміщення (α)

Для комплексної моделі (розділ 6.1) значення α становило 0,138 ($p = 0,685$), тоді як для альтернативної комплексної моделі (розділ 6.2) α дорівнювало 0,075 ($p = 0,835$). В обох випадках відсутність статистично значущого відхилення від нуля підтверджує, що моделі не мають системної тенденції до завищення або заниження абсолютної ймовірності успішної індукції у новій популяції пацієнток.

Практичний сенс цього результату полягає в тому, що загальний рівень «оптимізму/песимізму» прогнозів відповідає реальній частоті події у валідаційній когорті. Це важливо для застосування моделі як інструменту комунікації ризику (наприклад, у розмові з пацієнткою при обговоренні тактики та очікувань від індукції).

Пропорційність прогнозів (β)

Для комплексної моделі значення β становило 0,867 ($p = 0,488$), а для альтернативної комплексної моделі — 0,770 ($p = 0,179$). Оскільки в обох випадках нахил статистично не відрізняється від ідеального значення $\beta = 1$, можна стверджувати, що моделі не потребують додаткового масштабування коефіцієнтів. Незначне зниження β свідчить про помірну тенденцію до «згладжування» крайніх прогнозів, однак це не має клінічно суттєвого впливу на інтерпретацію результатів.

З клінічної точки зору, такі значення β є сприятливими: вони вказують, що модель зберігає адекватну градацію ризику між групами низької та високої ймовірності успіху, а рівень потенційного перенавчання не є вираженим. У ситуаціях, коли β було б істотно нижчим, могла б виникнути потреба у формальній перекалібровці (наприклад, шляхом корекції інтерцепта або

повторного масштабування), проте отримані дані не дають підстав для таких втручань.

РОЗДІЛ 8

УЗАГАЛЬНЕННЯ ТА КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проблема прогнозування успішності індукції пологів у першонароджуючих жінок із доношеною вагітністю та передчасним розривом плодових оболонок (ПРПО) має високу клінічну значущість, оскільки впливає на вибір тактики, тривалість пологів, інфекційні ризики та ймовірність кесаревого розтину. Надійний прогноз до початку індукції дає змогу персоналізувати підготовку шийки матки, оптимізувати ресурси стаціонару та підвищити безпеку матері й плода.

Дані дослідження підтвердили мультифакторну природу успіху індукції: результат визначається поєднанням материнського антропометрично-метаболічного фону (ІМТ), «механічного» внеску плода (передбачувана маса), морфологічної та біомеханічної зрілості шийки матки (цервікометрія, шкала Бішопа, еластографія), а також біологічної готовності до ремоделювання тканин, відображеної рівнем антитіл до HSP60. Інтеграція цих факторів у прогностичних моделях та їх зовнішня перевірка стали підґрунтям для практичних рекомендацій щодо прогнозування успішності індукції у пацієнток із ПРПО.

Ретроспективний етап (N=91) виконав роль стартової точки, на якій було визначено частоту успішної та неуспішної індукції у першонароджуючих жінок із ПРПО та доношеною вагітністю, а також окреслено базові клінічні детермінанти результату. Успішне завершення індукції через природні пологові шляхи відзначено у 50 (54,9%) пацієнток, тоді як у 41 (45,1%) випадку індукція була неуспішною і завершилась кесаревим розтином.

Етап дозволив охарактеризувати вихідний профіль пацієнток, виявити показники з міжгруповими відмінностями та сформуванати мінімальний набір клінічно доступних предикторів для подальшого моделювання.

Ключовими фоновими чинниками неуспішної індукції стали вищий ІМТ та більша маса плода. Для клінічної застосовності важливо, що у

ретроспективному аналізі використовували фактичну масу новонародженого, тоді як у проспективному етапі та практиці її еквівалентом є передбачувана маса плода за формулою Хедлока (УЗД до індукції).

Проспективна когорта (N=96) підтвердила відтворюваність частоти успіху (53; 55,2%) і неуспіху (43; 44,8%) індукції та дала змогу перейти від загальних факторів ризику до оцінки готовності шийки матки. Перед стартом індукції виконували визначення антитіл до HSP60, УЗД-оцінку шийки матки та фетометрію, еластографію, після чого послідовно будували комбіновані та інтегровані моделі прогнозу.

Такий дизайн дозволив кількісно порівняти внесок кожного фактору (клінічного, інструментального і біологічного) та оцінити приріст якості прогнозу при інтеграції предикторів.

Кожен блок предикторів додає якісно інший «вимір» (фон і механічний контекст; морфологія шийки матки; біомеханіка тканин; біологічна активність ремоделювання), тому інтегровані моделі є статистично сильнішими та клінічно інтерпретованішими.

Зовнішня перевірка двох комплексних моделей на незалежній вибірці (n=72) підтвердила їх транспортабельність і зменшила ризик переоцінки якості прогнозу, переводячи результати з дослідницького рівня у площину потенційного клінічного застосування.

На ретроспективному етапі виявлено статистично значущі відмінності між групами успішної та неуспішної індукції за низкою базових характеристик. У групі неуспішної індукції відзначено старший вік (31 (28–33) року проти 30 (28–33) року; $p=0,001$), вищий ІМТ ($28,4\pm 2,7$ кг/м² проти $26,0\pm 1,8$ кг/м²; $p=0,001$) та більшу масу плода при народженні (3705 (3569–3841) г проти 3355 (3269–3441) г; $p<0,001$).

Ці відмінності підкреслюють доступність первинної оцінки ризику: підвищений ІМТ відображає метаболічний фон і можливу схильність до дисфункції пологової діяльності, а більша маса плода — вищий механічний

опір. Водночас антропометричні показники слід розглядати як фонові та обов'язково доповнювати маркерами зрілості шийки матки.

У проспективній когорті серед досліджених лабораторних показників найбільш інформативним виявився рівень антитіл до HSP60. У групі успішної індукції його значення були вищими ($Me=183,0$ нг/мл) порівняно з групою неуспішної індукції ($Me=137,0$ нг/мл; $p<0,001$).

Отриманий зв'язок дозволяє трактувати HSP60 як маркер імунно-запальної та ремоделюючої активності тканин родових шляхів, що при ПРПО може мати посилену роль. Однак як окремий предиктор він забезпечував лише помірну дискримінацію ($AUC=0,735$), тому найбільшу цінність набував у складі інтегрованих моделей, додаючи незалежну інформацію до інструментальних показників.

Ультразвукове обстеження перед індукцією дозволило одночасно оцінити морфологічну готовність шийки матки та механічні умови з боку плода. Зокрема, у групі неуспішної індукції була вищою передбачувана маса плода за Хедлоком – 3720 ($3545-3975$) г проти 3300 ($3090-3550$) г у групі успішної індукції ($p<0,001$).

Морфологічний стан шийки матки також відрізнявся: довжина шийки матки у групі неуспішної індукції була більшою – $26,0$ ($23,5-29,0$) мм проти $23,0$ ($21,0-25,0$) мм ($p<0,001$). Клінічна оцінка за шкалою Бішопа, навпаки, була вищою у групі успішної індукції – $5,0$ ($4,0-6,0$) бала проти $4,0$ ($3,0-5,0$) бала ($p<0,001$).

Поєднання шкали Бішопа з об'єктивною цервікометриєю та оцінкою передбачуваної маси плода суттєво посилює передіндукційну оцінку, особливо у прикордонних випадках, коли клінічне обстеження не дає однозначної відповіді.

Еластографічні показники дозволили оцінити біомеханічні властивості шийки матки, які не завжди адекватно відображаються лише цервікометриєю або пальпаторною оцінкою. У групі неуспішної індукції відзначено вищий

показник жорсткості (HR) – 0,540 (0,475–0,585) проти 0,460 (0,430–0,520) у групі успішної індукції ($p < 0,001$).

Показники деформації внутрішнього та зовнішнього зіву (IOS та EOS) та їх співвідношення також демонстрували значущі відмінності: EOS – 0,480 (0,440–0,520) проти 0,550 (0,520–0,600) ($p < 0,001$); IOS – 0,440 (0,390–0,480) проти 0,570 (0,560–0,620) ($p < 0,001$); співвідношення IOS/EOS – 0,941 (0,863–1,000) проти 1,093 (0,964–1,161) ($p < 0,001$).

Вища жорсткість тканин (HR) і менш сприятливий профіль деформації зівів характерні для шийки матки, яка ще не пройшла достатнє ремоделювання. Співвідношення IOS/EOS > 1 асоціювалося з вищими шансами успішної індукції та може бути корисним у ситуаціях клінічної невизначеності.

Порівняння моделей продемонструвало послідовний приріст прогностичної точності при інтеграції структурних, біомеханічних та біологічних предикторів готовності до пологів.

Таблиця 8.1

Зведена таблиця моделей якості створених у дослідженні

Модель	Основні предиктори	AUC	Чутливість	Специфічність
Ретроспективна клінічна	ІМТ, маса плода	0,835	0,820	0,707
Біохімічна	HSP60	0,735	0,736	0,698
Ультразвукова	Довжина шийки, ПМП (Хедлок), Бішоп	0,853	0,868	0,767
Еластографічна	HR, IOS/EOS > 1	0,783	0,792	0,535
Комбінована УЗ+Еластографія	Довжина шийки, ПМП, HR, IOS/EOS > 1	0,888	0,849	0,767
Інтегрована комплексна	HSP60 + УЗ + еласто (вкл. IOS/EOS > 1)	0,904	0,868	0,767
Оптимізована інтегрована	HSP60 + УЗ + еласто + Бішоп	0,910	0,868	0,767

Модель	Основні предиктори	AUC	Чутливість	Специфічність
Зовнішня валідація моделі 6.1	HSP60 + УЗ + еласто (вкл. IOS/EOS>1)	0,882	0,825	0,781
Зовнішня валідація моделі 6.2	HSP60 + УЗ + еласто + Бішоп	0,888	0,850	0,812

Примітка: «ПМП» – передбачувана маса плода за Хедлоком

Якість прогнозу зростала від базової ретроспективної моделі (ІМТ+маса плода; AUC=0,835) до ультразвукової (довжина шийки, ПМП за Хедлоком, Бішоп; AUC=0,853) та комбінованої УЗ+еластографія (AUC=0,888). Додавання HSP60 забезпечило найвищі AUC в інтегрованих моделях (0,904 та 0,910), підтверджуючи, що біологічна готовність доповнює інструментальні маркери та покращує прогноз.

Незалежні предиктори у комплексній інтегрованій моделі та їх клінічна інтерпретація

У зведеній інтегрованій моделі, яка поєднувала HSP60 з ключовими ультразвуковими та еластографічними параметрами (довжина шийки матки, передбачувана маса плода за Хедлоком, IOS/EOS>1, HR), усі включені змінні зберігали незалежний зв'язок із результатом індукції. Підвищення рівня HSP60 асоціювалося зі зростанням шансів успішної індукції ($\beta=0,012$; $p=0,030$). Натомість збільшення довжини шийки матки ($\beta=-0,187$; $p=0,010$), зростання передбачуваної маси плода ($\beta=-0,003$ на 1 г; $p=0,002$) та підвищення HR ($\beta=-14,517$ на 1,0; $p=0,004$) знижували імовірність успіху. Наявність IOS/EOS>1 підвищувала шанси успішної індукції ($\beta=1,148$; $p=0,050$).

У практичному вимірі модель відображає баланс сприятливих і несприятливих умов: HSP60 та IOS/EOS>1 підвищують шанси успіху, тоді як

більша довжина шийки, значна передбачувана маса плода та висока жорсткість тканин (HR) істотно знижують імовірність ефективної індукції.

Модель продемонструвала високу дискримінаційну здатність (AUC=0,904) із чутливістю 0,868 та специфічністю 0,767 (індекс Юдена 0,635), що підтримує її використання для збалансованого прийняття клінічних рішень.

Оптимізована інтегрована модель із включенням шкали Бішопа зберігала дуже високі показники якості (AUC=0,910; 95% ДІ: 0,851–0,968); HSP60 залишався незалежним предиктором ($p=0,023$), а HR — негативним предиктором ($p=0,005$), що робить можливим гнучкий вибір конфігурації залежно від доступності даних.

Узагальнення зовнішньої валідації, порівняння моделей та калібрувальні характеристики

На незалежній вибірці ($n=72$) обидві комплексні моделі зберегли дуже високі значення AUC: 0,882 (95% ДІ: 0,805–0,959) для моделі 6.1 та 0,888 (95% ДІ: 0,807–0,970) для моделі 6.2. Відсутність статистично значущої різниці між ROC-кривими дозволяє розглядати їх як рівноцінні з позиції дискримінації.

Калібрувальний аналіз підтвердив відсутність системного зміщення прогнозів: для моделі 6.1 оцінка параметра зсуву (α) становила 0,138 ($p=0,685$), для моделі 6.2 — 0,075 ($p=0,835$), тобто значення α статистично не відрізнялися від нуля. Пропорційність прогнозованих імовірностей також була прийнятною: коефіцієнт нахилу (β) дорівнював 0,867 ($p=0,488$) для моделі 6.1 та 0,770 ($p=0,179$) для моделі 6.2. Це означає, що прогнозовані ймовірності можуть бути використані не лише для ранжування пацієнток, а й для інтерпретації абсолютного ризику при комунікації та виборі тактики.

Клінічне значення результатів: потенційні зміни в практиці ведення пацієнток із ПРПО

Найбільш прикладний результат дослідження — можливість передіндукційної оцінки ймовірності успішного завершення пологів через

природні пологові шляхи у першонароджуючих із ПРПО, що особливо важливо з огляду на часові обмеження та інфекційні ризики. Стратифікація ризику дозволяє виділити групи: високої ймовірності успіху (індукція як оптимальна стратегія), низької ймовірності (активніша підготовка шийки/альтернативна тактика та нижчий поріг переходу до операції за додаткових показань) і невизначеності (потреба у додатковій об'єктивізації або динамічній оцінці). Диференційований прогноз полегшує планування підготовки шийки матки та моніторингу: при високій ймовірності успіху очікується коротший перебіг індукції, тоді як при низькій — доцільні ранніші методи підготовки, інтенсивніший контроль динаміки розкриття та організаційна готовність до оперативного розродження.

Використання моделей з високими показниками чутливості/специфічності зменшує ризик як передчасного кесаревого розтину у потенційно успішних випадках, так і тривалих неефективних спроб індукції у пацієнток з низькою ймовірністю успіху. Адекватне калібрування у незалежній вибірці підтримує застосування прогнозованих ймовірностей як аргументу при виборі тактики. Кількісний прогноз, за умови належного калібрування, може слугувати інструментом комунікації: він робить підстави рекомендацій прозорими, допомагає узгодити очікування щодо сценаріїв перебігу індукції та підтримує спільне прийняття рішення.

8.4. Інтерпретація ключових предикторів

Ключові предиктори відображають різні механізми неуспіху індукції. Підвищений ІМТ і більша маса/ЕМП плода створюють метаболічно-механічний контекст, у якому зростає ризик слабкості або дискоординації пологової діяльності та механічного опору просуванню. Для практики ключовим є використання ЕМП за Хедлоком як передіндукційного еквівалента маси плода. Цервікометрія надає об'єктивну кількісну оцінку морфологічної готовності шийки матки, тоді як шкала Бішопа інтегрує кілька клінічних ознак зрілості. Їх поєднання підвищує точність у прикордонних ситуаціях та частково нівелює

суб'єктивність пальпаторної оцінки. Еластографічний HR відображає жорсткість тканин і ступінь ремоделювання колагенового матриксу; вищий HR асоціювався з неуспіхом індукції. Співвідношення IOS/EOS > 1 є сприятливим маркером та виявилось незалежним позитивним предиктором у комплексній моделі. Антитіла до HSP60 є лабораторним відображенням імунно-запальної активації та ремоделювання тканин, що є компонентом дозрівання шийки матки, особливо за умов ПРПО. Незалежний позитивний внесок HSP60 у багатофакторних моделях підтверджує його роль як «біологічного фактору», що доповнює інструментальні показники.

Практичні сценарії застосування моделей

Для практичного використання прогнозу доцільною є трирівнева схема: (1) базовий рівень — На базовому рівні (мінімальні ресурси) доцільно використовувати ІМТ та масу/ЕМП плода для первинної оцінки ризику й визначення потреби у поглибленій оцінці шийки матки. (2) розширений рівень — На розширеному рівні стандартом є цервікометрія та шкала Бішопа з фетометрією; цього часто достатньо для первинного планування тактики та рішення щодо додаткової підготовки шийки матки. (3) експертний рівень — Експертний рівень (еластографія та HSP60) доцільний у прикордонних випадках або за високої «ціни помилки»; саме тут інтегровані моделі забезпечують максимальну точність. Наявність двох інтегрованих конфігурацій (6.1 і 6.2) дозволяє гнучко застосовувати алгоритм залежно від доступності шкали Бішопа та інструментальних методів. (4) організаційні умови — Для впровадження потрібні: стандартизований протокол передіндукційного обстеження (час УЗД/еластографії, забір біоматеріалу для HSP60, правила документування) та електронний калькулятор/номограма для автоматизованого розрахунку. Порогові значення ризику слід адаптувати до локальних пріоритетів; відправною точкою може бути поріг, що максимізує індекс Юдена (0,635), із подальшим налаштуванням балансу чутливості та специфічності.

Сильними сторонами дослідження є поетапний дизайн із переходом від первинного аналізу до проспективної перевірки та зовнішньої валідації, що забезпечило оцінку відтворюваності отриманих результатів. Важливою перевагою виступає комплексний інтегрований підхід — одночасне врахування материнських, фетальних, морфологічних, біомеханічних та імунобіологічних маркерів, що відповідає багатофакторній природі успішності індукції пологів. Побудова двох альтернативних інтегрованих моделей розширює можливості застосування в умовах різного технічного забезпечення, а підтвердження дискримінації та прийнятного калібрування на незалежній вибірці підсилює їхню практичну релевантність.

Водночас коректна інтерпретація результатів передбачає дотримання кількох умов. По-перше, для остаточного підтвердження узагальнюваності моделей доцільна подальша перевірка у ширших, бажано мультицентрових, когортах. По-друге, масштабування підходу потребує стандартизації еластографічних вимірювань і лабораторного визначення антитіл до HSP60, включно з контролем міжоператорної та аналітичної варіабельності. По-третє, прогнозовані ймовірності слід розглядати як інструмент підтримки клінічних рішень: впровадження потребує визначення локально прийнятних порогів ризику та оцінки впливу використання моделей на клінічні кінцеві точки (частоту кесаревого розтину, тривалість індукції/пологів, інфекційні ускладнення).

Подальші дослідження доцільно спрямувати на мультицентрову валідацію в різних типах стаціонарів; створення номограм/електронних калькуляторів; оцінку впливу моделей на частоту кесаревого розтину, тривалість індукції та ускладнення; а також аналіз економічної доцільності. Перспективним є вивчення динаміки інструментальних і біохімічних маркерів до та під час індукції для створення адаптивних моделей і розширення панелі біомаркерів за умови їх клінічної доступності та незалежного внеску. Сформульовані напрямки та підходи використано як підґрунтя для загальних висновків дипломної роботи, поданих у наступному розділі.

ВИСНОВКИ

9. У першонароджуючих жінок із доношеною вагітністю та передчасним розривом плодових оболонок (ПРПО) успішність індукції пологів у досліджених когортах становила близько половини випадків: 54,9% (50/91) у ретроспективній вибірці, 55,2% (53/96) у проспективній та 55,6% (40/72) у валідаційній групі, що підтверджує практичну потребу в надійному прогнозуванні результату індукції.
10. На ретроспективному етапі незалежними клінічними предикторами успішності індукції визначено індекс маси тіла (ІМТ) та масу плода: зі зростанням ІМТ і маси плода ймовірність успішної індукції знижувалася. Побудовано базову логістичну модель: $\text{logit}(P) = 23,333 - 0,003 \cdot \text{маса плода} - 0,508 \cdot \text{ІМТ}$, яка продемонструвала добру дискримінацію (AUC=0,835; чутливість 0,820; специфічність 0,707).
11. У проспективній когорті підтверджено самостійну прогностичну цінність антитіл до HSP60: вищі рівні асоціювалися зі зростанням імовірності успішної індукції ($\beta = 0,014$; $p = 0,002$; OR=1,014 на 1 нг/мл). Модель лише з HSP60 зберігала прийнятну якість (AUC=0,735; чутливість 0,736; специфічність 0,698).
12. Інструментальні маркери стану шийки матки підвищували точність прогнозу: УЗ-модель (довжина шийки, передбачувана маса плода за Хедлоком, шкала Бішопа) забезпечила AUC=0,853 (чутливість 0,868; специфічність 0,767), еластографічна модель (HR, IOS/EOS>1) - AUC=0,783. Зростання HR зменшувало шанси успіху (OR \approx 0,874 на зміну HR на 0,01), тоді як IOS/EOS>1 підвищувало імовірність успішної індукції (OR=4,529).
13. Комбінування УЗ- та еластографічних показників дало виражений приріст ефективності: комбінована модель (довжина шийки, ПМП за Хедлоком, HR, IOS/EOS>1) досягла AUC=0,888 (чутливість 0,849; специфічність 0,767)

14. Найвищу точність забезпечили інтегровані багатофакторні моделі з додаванням HSP60.

Модель 6.1 : $\text{logit}(P) = 18,115 + 0,012 \cdot \text{HSP60} + 1,148 \cdot (\text{IOS}/\text{EOS} > 1) - 0,187 \cdot \text{довжина шийки} - 0,3 \cdot \text{ПМП}(100 \text{ г}) - 0,145 \cdot \text{HR}(0,01)$; AUC=0,904.

Модель 6.2 : $\text{logit}(P) = 17,068 + 0,013 \cdot \text{HSP60} - 0,178 \cdot \text{довжина шийки} - 0,300 \cdot \text{ПМП}(100 \text{ г}) - 0,141 \cdot \text{HR}(0,01) + 0,583 \cdot \text{Бішоп}$; AUC=0,910.

15. Зовнішня валідація на незалежній вибірці (n=72) підтвердила транспортабельність моделей (AUC=0,882 для інтегрованої моделі та 0,888 для альтернативної). Калібрування не виявило системного зсуву (параметр зсуву $\alpha = 0,138$; $p = 0,685$ та $\alpha = 0,075$; $p = 0,835$), а пропорційність прогнозованих імовірностей була прийнятною (коефіцієнт нахилу $\beta = 0,867$; $p = 0,488$ та $\beta = 0,770$; $p = 0,179$), що дозволяє інтерпретувати моделі як інструмент оцінки абсолютної імовірності.

16. Практично результати обґрунтовують поетапну стратифікацію ризику перед індукцією у першонароджуючих із ПРПО: базова оцінка (ІМТ, передбачувана маса плода), розширена інструментальна (цервікометрія/Бішоп) та поглиблена багатофакторна-інструментальна (еластографія + HSP60) - залежно від доступності методів. Для масштабування підходу необхідні стандартизація еластографії та визначення HSP60, а також інтеграція прогнозу в локальні протоколи з визначенням порогів ризику та оцінкою впливу на клінічні кінцеві точки.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. **Обов'язкове передіндукційне обстеження.** Для забезпечення точності прогнозу доцільно впровадити протокол розширеного обстеження пацієток відразу після госпіталізації. Це необхідно для отримання повного набору вхідних даних (антропометричних, сонографічних та біохімічних), які є критично важливими для коректної роботи розроблених прогностичних моделей.
2. **Інтегральне використання прогностичних моделей.** Використання моделей дозволяє об'єктивізувати стан пацієтки та замінити суб'єктивну оцінку пологових шляхів точним розрахунком ймовірності успішного завершення пологів через природні шляхи.
3. **Стратифікація пацієток за групами ризику.** На основі зібраних під час обстеження даних (зокрема ІМТ матері та очікуваної маси плода), рекомендовано проводити раннє розділення вагітних на групи. Це дозволяє виділити пацієток, у яких прогнозується низька ефективність індукції, та вчасно переглянути тактику на користь більш активних дій.
4. **Врахування молекулярно-біологічних маркерів.** Варто включати у діагностичний алгоритм визначення рівня антитіл до білків теплового шоку (HSP60). Ці дані, інтегровані в модель, значно підвищують її прогностичну цінність, дозволяючи оцінити біологічну готовність організму до пологів на молекулярному рівні.
5. **Оптимізація часу та методів розродження.** Використання кількісних показників моделі дозволяє індивідуалізувати план ведення пологів. При виявленні низької ймовірності успіху за результатами моделювання, необхідно переглянути час очікування до переходу на активні заходи, що є ключовим фактором профілактики висхідного інфікування та післяпологових ускладнень.
6. **Впровадження цифрових алгоритмів у роботу стаціонарів.** Для щоденного використання результатів роботи рекомендовано

застосовувати автоматизовані калькулятори ризику. Це забезпечить єдиний стандарт прийняття рішень, базуючись на доказових даних обстеження, та допоможе знизити частоту необґрунтованих операційних втручань.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. (2020). Practice Bulletin No. 217: Prelabor Rupture of Membranes. *Obstetrics & Gynecology*, 135(3), e80–e97. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003700>
2. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. (2019). Care of Women Presenting with Suspected Preterm Prelabour Rupture of Membranes from 24+0 Weeks of Gestation (Green top Guideline No. 73). *BJOG*, 126(e1), e152–e166. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15803>
3. Ronzoni, S., Boucoiran, I., Yudin, M. H., et al. (2022). Guideline No. 430: Diagnosis and management of preterm prelabour rupture of membranes. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 44(11), 1193–1208.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2022.08.014>
4. Society for Maternal–Fetal Medicine (SMFM). (2024). Consult Series #71: Management of previable and perivable preterm prelabor rupture of membranes. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 231, B2–B15. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2024.07.016>
5. Melamed, N., et al. (2022). Individualized treatment of PPRM to reduce prematurity and neonatal complications. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 226(2), 195–206. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.02.018>
6. Kacerovsky, M., et al. (2023). Vaginal and neonatal microbiota in women with PPRM. *BMC Medicine*, 21, 267. <https://doi.org/10.1186/s12916-023-02805-x>
7. Hannah, M. E., Ohlsson, A., Farine, D., et al. (1996). Induction of labor compared with expectant management for prelabor rupture of the membranes at term (TERMPROM). *New England Journal of Medicine*, 334(16), 1005–1010. <https://doi.org/10.1056/NEJM199604183341601>
8. Middleton, P., Shepherd, E., Flenady, V., McBain, R. D., & Crowther, C. A. (2017). Planned early birth versus expectant management (waiting) for prelabour rupture of membranes at term (37 weeks or more). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017(1), CD005302. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005302.pub3>

9. Bellussi, F., Seidenari, A., Juckett, L., Di Mascio, D., & Berghella, V. (2021). Induction within or after 12 hours of ≥ 36 weeks' prelabor rupture of membranes: A systematic review and meta-analysis. *AJOG MFM*, 3(2), 100425. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2021.100425>
10. Di Mascio, D., Berghella, V., et al. (2023). The optimal induction timing in prelabor rupture of membranes: A retrospective cohort study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 36(1), 2215997. <https://doi.org/10.1080/14767058.2023.2215997>
11. Lakhno, I., et al. (2023). Prelabor rupture of membranes and outcomes in low and middle income countries: A cross-sectional analysis. *PLOS Global Public Health*, 3(5), e0001702. <https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0001702>
12. Galimard, J. E., Ancel, P. Y., Goffinet, F., et al. (2017). Impact of latency duration on the prognosis of preterm infants after PPROM at 24–32 weeks' gestation. *The Journal of Pediatrics*, 182, 47–52.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.11.074>
13. Bick, D., et al. (2023). Systematic review on the management of term prelabour rupture of membranes. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 23, 741. <https://doi.org/10.1186/s12884-023-05878-x>
14. Vetter, K., et al. (2024). Outpatient management of PROM at term: A retrospective cohort. *Journal of Perinatal Medicine*, 52(7), 872–881. <https://doi.org/10.1515/jpm-2024-0604>
15. Robin, A., Tessier Doyen, N., Ben Rhaiem, S., et al. (2024). Influence of clinical risk factors for PPROM on the elastic strength of fetal membranes at term: A prospective study. *PLOS ONE*, 19(12), e0312760. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0312760>
16. Morris, R. K., et al. (2024). PPROM <23 weeks: Prospective national cohort (UKOSS). *BMJ Medicine*, 3(1), e000729. <https://doi.org/10.1136/bmjmed-2023-000729>
17. El Messidi, A., & Cameron, A. (2010). Diagnosis of premature rupture of membranes: Inspiration from the past and insights for the future. *Journal of*

- Obstetrics and Gynaecology Canada, 32(6), 561–569.
[https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(16\)34525-X](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(16)34525-X)
18. Palacio, M., Kühnert, M., Berger, R., Larios, C. L., & Marcellin, L. (2014). meta-analysis of studies on biochemical marker tests for the diagnosis of premature rupture of membranes: Comparison of performance indexes. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 14, 183. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-14-183>
 19. Ramsauer, B., Vidaeff, A. C., Hösli, I., Park, J. S., Strauss, A., Khodjaeva, Z., de la Cruz, Á. A., Martínez Astorquiza, T., Horovitz, J., Coatleven, F., & Helmer, H. (2013). The diagnosis of rupture of fetal membranes (ROM): A meta-analysis. *Journal of Perinatal Medicine*, 41(3), 233–240. <https://doi.org/10.1515/jpm-2012-0247>
 20. Lee, S. E., Park, J. S., Norwitz, E. R., Kim, K. W., Park, H. S., & Jun, J. K. (2007). Measurement of placental alpha-microglobulin-1 in cervicovaginal discharge to diagnose rupture of membranes. *Obstetrics & Gynecology*, 109(3), 634–640. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000252706.46734.0a>
 21. Thumm, E. B., Erickson, J. J., et al. (2020). Placental alpha microglobulin 1 (PAMG 1) test: Diagnostic performance improvements when used within an optimized clinical protocol. *AJOG MFM*, 2(3), 100200. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100200>
 22. Birkenmaier, A., Ries, J. J., Kuhle, J., Bürki, N., Lapaire, O., & Hösli, I. (2012). Placental α microglobulin 1 to detect uncertain rupture of membranes in a European cohort of pregnancies. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 285, 21–25. <https://doi.org/10.1007/s00404-011-1895-9>
 23. Tyagi, S., & Parashar, M. (2006). Vaginal fluid urea and creatinine in the diagnosis of premature rupture of membranes. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 273, 227–229. <https://doi.org/10.1007/s00404-006-0240-1>
 24. Friedman, M. L., & McElin, T. W. (1993). The ferning and nitrazine tests of amniotic fluid between 12 and 41 weeks gestation. *American Journal of Perinatology*, 10(2), 101–104. <https://doi.org/10.1055/s-2007-994637>

25. Sosa, C. G., Herrera, E., Restrepo, J. C., Strauss, A., & Alonso, J. (2014). Comparison of placental alpha microglobulin 1 in vaginal fluid with intra amniotic injection of indigo carmine for the diagnosis of rupture of membranes in patients with an equivocal status. *Journal of Perinatal Medicine*, 42(5), 611–616. <https://doi.org/10.1515/jpm-2013-0245>
26. Ubom, A. E., Vatish, M., & Barnea, E. R. (2023). FIGO good practice recommendations for preterm labor and preterm prelabor rupture of membranes: Prep-for-Labor triage to minimize risks and maximize favorable outcomes. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 163(Suppl. 2), 40–50. <https://doi.org/10.1002/ijgo.15113>
27. Grobman, W. A., Rice, M. M., Thom, E. A., et al. (2018). Labor Induction versus Expectant Management in Low-Risk Nulliparous Women. *New England Journal of Medicine*, 379(6), 513–523. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800566>
28. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. (2014). Umbilical Cord Prolapse (Green top Guideline No. 50). London: RCOG. <https://www.rcog.org.uk/guidance/browse-all-guidance/green-top-guidelines/umbilical-cord-prolapse-green-top-guideline-no-50/>
29. Ananth, C. V., Oyelese, Y., Srinivas, N., Yeo, L., & Vintzileos, A. M. (2004). Preterm premature rupture of membranes, intrauterine infection, and oligohydramnios: Risk factors for placental abruption. *Obstetrics & Gynecology*, 104(1), 71–77. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000128172.71408.a0>
30. Saccone, G., & Berghella, V. (2015). Antibiotic prophylaxis for term or near-term premature rupture of membranes: metaanalysis of randomized trials. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 212(5), 627.e1-627.e9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.12.034>
31. National Institute for Health and Care Excellence. (2014, updated). Intrapartum care for healthy women and babies (CG190). London: NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg190>

32. Tsamantioti, E., Lisonkova, S., Muraca, G. M., Örtqvist, A. K., & Razaz, N. (2022). Chorioamnionitis and risk of long-term neurodevelopmental disorders in offspring: A population-based cohort study. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 227(2), 287.e1–287.e17. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.03.028>
33. Gupta, G. (2024). Neonatal meningitis. *Medscape Drugs & Diseases*. <https://emedicine.medscape.com/article/1176960-overview>
34. Rimsza, R. R. (2025). Premature rupture of membranes. *Medscape Drugs & Diseases*. <https://emedicine.medscape.com/article/261137-overview>
35. Hamid, S. M. M. A., Shaban, K. S. I., Abdulaziz, S. B. A., Mohamed, S. Y. M. A., Osman, S. K. A., & Suliman, E. T. A. (2025). The impact of neonatal sepsis on long-term neurodevelopment: A systematic review of cognitive and sensory outcomes. *Cureus*, 17(8), e90176. <https://doi.org/10.7759/cureus.90176>
36. Zhang, J., Landy, H. J., Branch, D. W., et al. (2010). Contemporary patterns of spontaneous labor with normal neonatal outcomes. *Obstetrics & Gynecology*, 116(6), 1281–1287. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181fdef6e>
37. Tilden, E. L., Snowden, J. M., Bovbjerg, M. L., Cheyney, M., Lapidus, J., Wiedrick, J., & Caughey, A. B. (2022). The duration of spontaneous active and pushing phases of labour among 75, 243 US women when intervention is minimal: A prospective, observational cohort study. *EClinicalMedicine*, 48, 101447. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101447>
38. Teixeira, C., Lunet, N., Rodrigues, T., & Barros, H. (2012). The Bishop Score as a determinant of labour induction success: A systematic review and meta-analysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 286, 739–753. <https://doi.org/10.1007/s00404-012-2341-3>
39. World Health Organization. (2018). WHO recommendations: Intrapartum care for a positive childbirth experience. Geneva: WHO. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550215>
40. Holness, N. (2018). High-Risk Pregnancy. *Nursing Clinics of North America*, 53(2), 241–251. <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2018.01.010>

41. Seaward, P. G., Hannah, M. E., Myhr, T. L., Farine, D., Ohlsson, A., Wang, E. E., et al. (1997). International multicentre term prelabor rupture of membranes study: Evaluation of predictors of clinical chorioamnionitis and postpartum fever in patients with prelabor rupture of membranes at term. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 177(5), 1024–1029. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(97\)70007-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(97)70007-3)
42. Seaward, P. G., Hannah, M. E., Myhr, T. L., Farine, D., Ohlsson, A., Wang, E. E., et al. (1998). International multicenter term prelabor rupture of membranes study: Evaluation of predictors of neonatal infection. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 179(3), 635–639. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(98\)70056-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(98)70056-0)
43. Anim Somuah, M., Smyth, R. M. D., Cyna, A. M., & Cuthbert, A. (2018). Epidural versus non epidural or no analgesia for pain management in labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018(5), CD000331. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000331.pub4>
44. Bellussi, F., Seidenari, A., Juckett, L., Di Mascio, D., & Berghella, V. (2023). Term prelabor rupture of membranes: Immediate induction is the optimal management strategy. *AJOG MFM*, 5(6), 101094. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2023.101094>
45. Melamed, N., Sun, X., Barrett, J., et al. (2023). Optimal timing of labor induction after prelabor rupture of membranes at term gestation: A secondary analysis of the TERMPROM trial. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 228(4), 384.e1–384.e15. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.09.018>
46. Kunt, C., Kanat Pektas, M., Gungor, A. N., Kurt, R. K., Ozat, M., & Gulerman, C., et al. (2010). Randomized trial of vaginal prostaglandin E2 versus oxytocin for labor induction in term premature rupture of membranes. *Taiwan Journal of Obstetrics & Gynecology*, 49(1), 57–61. [https://doi.org/10.1016/S1028-4559\(10\)60010-1](https://doi.org/10.1016/S1028-4559(10)60010-1)
47. Gulersen, M., Zottola, C., Li, X., Krantz, D., DiSturco, M., & Bornstein, E. (2021). Chorioamnionitis after premature rupture of membranes in nulliparas

- undergoing labor induction: Prostaglandin E2 vs. oxytocin. *Journal of Perinatal Medicine*, 49(9), 1058–1063. <https://doi.org/10.1515/jpm-2021-0094>
48. Ben Haroush, S., Solt, I., Wolf, M. F., Kaminskyi, S., Ophir, E., & Bornstein, J. (2024). Nulliparas at term with premature rupture of membranes and an unfavorable cervix: Labor induction with prostaglandin or oxytocin? A retrospective matched case study. *Journal of Clinical Medicine*, 13(12), 3384. <https://doi.org/10.3390/jcm13123384>
49. Wahabi, H. A., Fayed, A. A., Ahmed, A. I., Alzeidan, R. A., & Mufti, A. M. (2024). Predictors and outcomes of premature rupture of membranes: A prospective cohort study. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 24, 850. <https://doi.org/10.1186/s12884-024-07020-x>
50. Lin, H., Luo, H., Lin, H., et al. (2024). Risk factors associated with pregnancy with premature rupture of membranes: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 14(3), e077727. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-077727>
51. Neal, J. L., Lowe, N. K., & Ahijevych, K. L., et al. (2010). Active labor duration and dilation rates among low risk, nulliparous women with spontaneous labor onset: A systematic review. *Journal of Midwifery & Women's Health*, 55(4), 308–318. <https://doi.org/10.1016/j.jmwh.2009.08.004>
52. Laughon, S. K., Branch, D. W., Beaver, J., & Zhang, J. (2012). Changes in labor patterns over 50 years. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 206(5), 419.e1–419.e9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.03.003>
53. American College of Obstetricians and Gynecologists; Society for Maternal Fetal Medicine. (2014). Safe prevention of the primary cesarean delivery. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 210(3), 179–193. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.01.026>
54. Gkrozou, F., Giannakoulis, V., Tolikas, A., et al. (2025). Second stage of labor beyond 4 hours in nulliparous patients receiving epidural analgesia and neonatal outcomes. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. <https://doi.org/10.1007/s00404-025-08141-0>

55. Vrouenraets, F. P., Roumen, F. J., Dehing, C. J., van den Akker, E. S., Aarts, M. J., & Scheve, E. J. (2005). Bishop score and risk of cesarean delivery after induction of labor in nulliparous women. *Obstetrics & Gynecology*, 105(4), 690–697. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000152338.76759.38>
56. Tolcher, M. C., Holbert, M. R., Weaver, A. L., McGree, M. E., Olson, J. E., El Nashar, S. A., & Brost, B. C. (2015). Predicting cesarean delivery after induction of labor among nulliparous women at term. *Obstetrics & Gynecology*, 126(5), 1059–1068. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001083>
57. Burke, N., Burke, G., Breathnach, F., McAuliffe, F., Morrison, J. J., Turner, M., ... Perinatal Ireland Research Consortium. (2017). Prediction of cesarean delivery in the term nulliparous woman: Results from the prospective, multicenter Genesis study. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 216(6), 598.e1–598.e11. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.02.017>
58. Johnson, D. P., Davis, N. R., & Brown, A. J. (2003). Risk of cesarean delivery after induction at term in nulliparous women with an unfavorable cervix. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 188(6), 1565–1572. <https://doi.org/10.1067/mob.2003.458>
59. Meier, K., Parrish, J., & D'Souza, R. (2019). Prediction models for determining the success of labor induction: A systematic review. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 98(9), 1100–1112. <https://doi.org/10.1111/aogs.13589>
60. Bishop, E. H. (1964). Pelvic scoring for elective induction. *Obstetrics & Gynecology*, 24, 266–268. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14199536/>
61. Zhou, H., Li, H., Zhang, S., et al. (2022). Development and validation of a nomogram to predict successful induction of labor in nulliparas at term. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 22, 4386. <https://doi.org/10.1186/s12884-022-04386-8>
62. Wolfe, K. B., Rossi, R. A., & Warshak, C. R. (2011). The effect of maternal obesity on the rate of failed induction of labor. *American Journal of Obstetrics*

- and *Gynecology*, 205(2), 128.e1–128.e7.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.03.051>
63. Vahratian, A., Zhang, J., Troendle, J. F., Savitz, D. A., & Siega Riz, A. M. (2004). Maternal prepregnancy overweight and obesity and the pattern of labor progression in term nulliparous women. *Obstetrics & Gynecology*, 104(5 Pt 1), 943–951. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000142713.53197.91>
64. Ovesen, P., Rasmussen, S., & Kesmodel, U. S. (2011). Effect of prepregnancy maternal overweight and obesity on pregnancy outcome. *Obstetrics & Gynecology*, 118(2 Pt 1), 305–312. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3182245d49>
65. Lopez-Jimenez, N., Garcia-Sanchez, F., Hernandez-Pailos, R., et al. (2021). Risk of caesarean delivery in labour induction: A systematic review and external validation. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 128(S3), 28–37. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16947>
66. Tveit, J. V. H., Owe, K. M., & Rasmussen, S. (2010). Maternal risk factors for post-term pregnancy and cesarean delivery following induction of labor. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 89(9), 1013–1019. <https://doi.org/10.3109/00016349.2010.500009>
67. Larsen, T. B., Hellen, N., & Kanberg, L., et al. (2021). Effects of maternal age on mode of delivery after induction of labor: A population-based study. *Health Science Reports*, 4(4), e651. <https://doi.org/10.1002/hsr2.651>
68. Nuto, M., Skjeldestad, F. E., Hernandez Diaz, S., & Oian, P. (2019). Maternal age and risk of cesarean section in women with induced labor at term. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 98(1), 38–45. <https://doi.org/10.1111/aogs.13743>
69. Singh, A., & Sharma, G. (2024). Association of maternal height with mode of delivery and perinatal outcomes: A cohort analysis. *Journal of Obstetrics and Gynecology of India*. <https://doi.org/10.1177/09760016241245605>

70. Sheiner, E., Levy, A., Katz, M., & Mazor, M. (2004). Short stature—an independent risk factor for cesarean delivery. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 191(5), 1537–1541. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2003.10.301>
71. Tongsong, T., et al. (2012). Short stature as an independent risk factor for cephalopelvic disproportion among Thai population. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 286(6), 1373–1377. <https://doi.org/10.1007/s00404-011-2168-3>
72. Hiersch, L., Melamed, N., & Aviram, A., et al. (2021). Risk factors for failed induction of labor among women with class III obesity. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 100(8), 1422–1430. <https://doi.org/10.1111/aogs.13794>
73. Ellekjaer, K. L., Bergholt, T., & Løkkegaard, E. (2017). Maternal obesity and its effect on labour duration in nulliparous women: A retrospective observational cohort study. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 17, 222. <https://doi.org/10.1186/s12884-017-1413-6>
74. Poon, L. C., McIntyre, H. D., & Kapur, A., et al. (2021). Maternal and fetal characteristics for predicting risk of cesarean delivery following induction of labor. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 58(5), 744–753. <https://doi.org/10.1002/uog.24764>
75. Seyb, S. T., Berka, R. J., Socol, M. L., & Dooley, S. L. (1999). Risk of cesarean delivery with elective induction of labor at term in nulliparous women. *Obstetrics & Gynecology*, 94(4), 600–607. [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(99\)00308-1](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(99)00308-1)
76. Grobman, W. A., Bailit, J., Lai, Y., et al. (2018). Defining failed induction of labor. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 218(1), 122.e1–122.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.11.556>
77. Rouse, D. J., Owen, J., & Hauth, J. C. (2011). Failed labor induction: Toward an objective diagnosis. *Obstetrics & Gynecology*, 117(2 Pt 1), 267–272. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e318207887a>
78. Clapp, M. A., James, K. E., Kaimal, A. J., Caughey, A. B., & Little, S. E. (2021). Incidence of and risk factors for failed induction of labor using a

- standardized definition. *Obstetrics & Gynecology*, 137(3), 497–504.
<https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004257>
79. Hamm, R. F., Levine, L. D., McCoy, J., et al. (2020). Obstetric outcomes after implementation of a validated calculator to predict cesarean delivery after labor induction. *JAMA Network Open*, 3(11), e2025582.
<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.25582>
80. Levine, L. D., Downes, K. L., Parry, S., Elovitz, M. A., Sammel, M. D., & Srinivas, S. K. (2018). A validated calculator to estimate risk of cesarean after an induction of labor with an unfavorable cervix. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 218(2), 254.e1–254.e7.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29224730/>
81. Honest, H., Bachmann, L. M., Gupta, J. K., Kleijnen, J., & Khan, K. S. (2002). Accuracy of cervicovaginal fetal fibronectin test in predicting risk of spontaneous preterm birth: systematic review. *BMJ*, 325(7359), 301.
<https://doi.org/10.1136/bmj.325.7359.301>
82. Wataganara, T., Chamnanvanakij, S., & Boonyarangkul, A., et al. (2009). Fetal fibronectin for prediction of successful labor induction in term pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 35(2), 271–277.
<https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2008.00956.x>
83. Rizzo, G., Capponi, A., & Vlachopoulou, A., et al. (1996). The value of fetal fibronectin in predicting the outcome of induced labor. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 75(6), 563–566.
<https://doi.org/10.3109/00016349609025702>
84. Musilova, I., & Menon, R. (2021). Prediction of the interval from preterm prelabor rupture of membranes to delivery: IL 6 and other biomarkers. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*, 3(3), 100307.
<https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100307>
85. Romero, R., Chaemsaitong, P., & Korzeniewski, S. J., et al. (2015). Clinical chorioamnionitis at term: cytokines and outcome. *The Journal of Maternal Fetal*

- & Neonatal Medicine, 28(14), 1701–1712.
<https://doi.org/10.3109/14767058.2014.963676>
86. Lee, S. M., Romero, R., & Park, C. W., et al. (2012). A high maternal plasma interleukin 6 concentration is associated with the preterm delivery within 7 days in women with preterm labor and intact membranes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 206(4), 349.e1–349.e8.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.12.017>
87. Kong, C. W., Rogers, M. S., & Chiu, W. C., et al. (2023). Maternal inflammatory markers for the prediction of histological chorioamnionitis in preterm prelabor rupture of membranes. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 23, 646. <https://doi.org/10.1186/s12884-023-05946-y>
88. Paules, C., & Youssef, L., et al. (2016). Maternal and fetal inflammatory biomarkers in preterm prelabor rupture of membranes. *Journal of Maternal Fetal & Neonatal Medicine*, 29(20), 3358–3364.
<https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1130832>
89. Kacerovsky, M., Musilova, I., & Hornychova, H., et al. (2014). Preterm prelabor rupture of membranes: comparison between amniotic fluid, maternal blood and cervical fluid biomarkers. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 93(8), 793–801. <https://doi.org/10.1111/aogs.12427>
90. Fortunato, S. J., & Menon, R. (2003). Distinct molecular events suggest different pathways for preterm labor and rupture of membranes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 189(6), 1941–1949.
[https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(03\)00880-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(03)00880-0)
91. Maymon, E., & Romero, R., et al. (2001). Human neutrophil collagenase (MMP 8) in parturition, preterm premature rupture of membranes and intra amniotic infection. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 185(5), 1144–1149.
<https://doi.org/10.1067/mob.2001.118042>
92. Athayde, N., & Romero, R., et al. (1998). Matrix metalloproteinases 9 in preterm and term labor with intact or ruptured membranes. *American Journal of*

- Obstetrics and Gynecology, 177(4), 865–873. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(98\)70204-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(98)70204-2)
93. Buhimschi, I. A., & Buhimschi, C. S. (2006). The role of proteases in the pathology of the fetal membranes. *Fetal and Maternal Medicine Review*, 17(1), 3–31. <https://doi.org/10.1017/S0965539506002040>
 94. Vabulas, R. M., Wagner, H., & Schild, H. (2002). Heat shock proteins as endogenous ligands of the Toll-like receptor 4 (TLR4). *Biological Chemistry*, 383(1), 247–254. <https://doi.org/10.1515/BC.2002.027>
 95. Habich, C., & Burkart, V. (2007). Heat shock protein 60: Regulatory role on innate immune cells. *Immunobiology*, 212(9–10), 701–706. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2007.09.010>
 96. Kol, A., Lichtman, A. H., & Finberg, R. W., et al. (2000). Cutting edge: heat shock protein (HSP) 60 activates the innate immune response: CD14 dependent proinflammatory activation of monocytes. *Journal of Immunology*, 164(1), 13–17. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10604996/>
 97. Garite, T. J., Rumney, P. J., Briggs, G. G., Nageotte, M., Towers, C., Dorchester, W., & Freeman, R. K. (1996). Fetal fibronectin: A new tool for the prediction of successful labor induction. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 175(6), 1516–1521. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(96\)70100-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(96)70100-X)
 98. Blanch, G., Garite, T. J., Rumney, P., & Nageotte, M. (1996). The presence of fetal fibronectin in cervicovaginal secretions predicts the induction delivery interval at term. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 175(6), 1522–1527. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(96\)70405-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(96)70405-2)
 99. Uygur, D., Kelekci, S., Yilmaz, B., & Ozgu Erdinc, A. (2016). Fetal fibronectin is more valuable than cervical length and Bishop score in predicting delivery within 24 hours of labor induction. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology*, 55(1), 94–97. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2014.06.009>
 100. Blanch, G., & Garite, T. J. (2001). Quantitative foetal fibronectin as a predictor of successful induction of labour. *European Journal of Obstetrics & Gynecology*

- and Reproductive Biology, 101(2), 143–147. [https://doi.org/10.1016/S0301-2115\(01\)00544-9](https://doi.org/10.1016/S0301-2115(01)00544-9)
101. Chaemsathong, P., Romero, R., Korzeniewski, S. J., et al. (2016). A point of care test for interleukin 6 in amniotic fluid in preterm labor and preterm prelabor rupture of membranes. *Journal of Maternal Fetal & Neonatal Medicine*, 29(19), 3019–3029. <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1006621>
102. Leaños Miranda, A., Cárdenas Valladolid, J., Sanchez Ramirez, B., et al. (2021). Interleukin 6 in Amniotic Fluid: A Reliable Marker for Adverse Outcomes. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 48(12), 927–936. <https://doi.org/10.1159/000514898>
103. Serin, S. (2019). The use of procalcitonin concentration in maternal serum for early diagnosis of chorioamnionitis and prediction of adverse neonatal outcome. *Archives of Medical Science*, 15(5), 1208–1215. <https://doi.org/10.5114/aoms.2019.86191>
104. Kacerovsky, M., Musilova, I., Andrys, C., et al. (2014). Maternal serum and amniotic fluid inflammatory biomarkers for prediction of early onset neonatal sepsis in preterm prelabor rupture of membranes. *Journal of Maternal Fetal & Neonatal Medicine*, 27(9), 928–935. <https://doi.org/10.3109/14767058.2014.908179>
105. Zhang, L., Cui, Y., Yang, Y., Wei, J., Liu, W., Cai, L., Wang, L., Zhang, D., Xie, J., & Cheng, L. (2021). The virulence factor GroEL promotes gelatinase secretion from cells in the osteoblast lineage: Implication for direct crosstalk between bacteria and adult cells. *Archives of Oral Biology*, 122, 104991. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33307322/>
106. Nien, J. K., Yoon, B. H., Espinoza, J., Kusanovic, J. P., Erez, O., Soto, E., Richani, K., Gomez, R., Hassan, S., Mazor, M., Edwin, S., Bahado Singh, R., & Romero, R. (2006). A rapid MMP 8 bedside test for the detection of intra amniotic inflammation identifies patients at risk for imminent preterm delivery. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 195(4), 1025–1030. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2006.06.054>

107. Hammad, I. A., El Sharkawy, M., Osman, M. M., et al. (2022). Diagnostic performance of calprotectin in amniotic fluid for intra amniotic infection/inflammation and early delivery. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 272, 18–24. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2022.03.006>
108. Bracchi, C., Rizzo, G., & D'Antonio, F. (2023). Evaluation of amniotic fluid lipocalin 2 (NGAL) levels: A new possibility for noninvasive diagnosis of intra-amniotic inflammation. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*: X, 5, 100269. <https://doi.org/10.1016/j.eurox.2023.100269>
109. Gómez Laencina, A. M., Pages García, C., Villanueva Asensio, L., Guijarro Ponce, J. A., Solera Martínez, M., & Martínez Vizcaíno, V. (2012). Sonographic cervical length as a predictor of type of delivery after induced labor. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 285(6), 1523–1528. <https://doi.org/10.1007/s00404-011-2178-1>
110. Coutinho, C. M., Sotiriadis, A., Odibo, A., Khalil, A., D'Antonio, F., Feltovich, H., Salomon, L. J., Sheehan, P., Napolitano, R., Berghella, V., & da Silva Costa, F. (2022). ISUOG Practice Guidelines: Role of ultrasound in the prediction of spontaneous preterm birth. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 60(3), 435–456. <https://doi.org/10.1002/uog.26020>
111. Kathir, V., Maurya, D., & Keepanasseril, A. (2017). Transvaginal sonographic assessment of cervix in prediction of admission to delivery interval in preterm premature rupture of membranes. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 31(20), 2717–2720. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1353971>
112. Jha, S., Rajoria, L., Rai, P., & Rana, A. (2021). The role of uterocervical angle in the prediction of successful labor induction. *Journal of Clinical Medicine*, 10(8), 2083. <https://doi.org/10.3390/jcm11082083>
113. Ciebiera, M., Włodarczyk, M., Włoch, S., Czeakański, P., & Jakiel, G. (2021). Use of posterior cervical angle for the prediction of labor induction outcome. *Diagnostics*, 11(11), 1977. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11111977>

114. Torkildsen, E. A., Eftedal, O., Ludvigsen, E., et al. (2021). Ultrasound prediction of the outcome of labor induction: Which is the role of the cervical sliding sign? *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 81(12), 1269–1277. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1739873>
115. Parra Saavedra, M., Gomez, L., Barrero, A., Parada Bustos, M., Vergara, F., & Navarro, E., et al. (2018). Cervical consistency index and risk of Cesarean delivery after induction of labor at term. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 52(4), 515–522. <https://doi.org/10.1002/uog.20152>
116. Stoelinga, B., Sakkars, R., Langenveld, J., et al. (2019). The predictive value of cervical shear wave elastography in women who undergo labor induction. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 98(9), 1199–1208. <https://doi.org/10.1111/aogs.13706>
117. Visentin, S., Grumolato, F., Nardini, S., et al. (2015). Diagnostic accuracy of cervical elastography in predicting labor induction success: A meta-analysis. *Journal of Perinatal Medicine*, 43(6), 701–708. <https://doi.org/10.1515/jpm-2015-0035>
118. Ghi, T., Eggebø, T., Lees, C., Kalache, K., Rozenberg, P., Youssef, A., Salomon, L. J., & Tutschek, B. (2018). ISUOG Practice Guidelines: Intrapartum ultrasound. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 52(1), 128–139. <https://doi.org/10.1002/uog.19072>
119. Poon, L. C., Frick, A., & Pereira, S., et al. (2014). Successful induction of labor: Prediction by pre induction cervical length, angle of progression and cervical elastography. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 44(4), 470–477. <https://doi.org/10.1002/uog.13411>
120. Menon, R., Richardson, L. S., & Lappas, M. (2019). Fetal membrane architecture, aging and inflammation in pregnancy and parturition. *Placenta*, 79, 40–45. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2018.11.003>
121. Polettini, J., Behnia, F., Taylor, B. D., Saade, G. R., Taylor, R. N., & Menon, R. (2015). Telomere Fragment Induced Amnion Cell Senescence: A Contributor to

- Parturition? PLOS ONE, 10(9), e0137188.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137188>
122. Romero, R., Miranda, J., Chaemsaihong, P., Chaiworapongsa, T., Kusanovic, J. P., Dong, Z., Ahmed, A. I., Shaman, M., Lannaman, K., Yoon, B. H., Hassan, S. S., Kim, C. J., Korzeniewski, S. J., Yeo, L., & Kim, Y. M. (2014). Sterile and microbial-associated intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 28(12), 1394–1409. <https://doi.org/10.3109/14767058.2014.958463>
 123. Kumar, D., Moore, R. M., Mercer, B. M., Mansour, J. M., Redline, R. W., & Moore, J. J. (2016). The physiology of fetal membrane rupture: insight gained from the determination of physical properties. *Placenta*, 42, 59-67.
 124. Vintzileos, A. M., & Guzman, E. R. (2020). Placental grading by ultrasound and its clinical significance. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*.
 125. Dixon, C. L., Sheller-Miller, S., Saade, G. R., Fortunato, S. J., Lai, A., Palma, C., ... & Menon, R. (2018). Amniotic fluid exosome proteomic profile exhibits unique pathways of term and preterm labor. *Endocrinology*, 159(5), 2229-2240.
 126. Rozenberg, P., Chevret, S., Senat, M. V., Bretelle, F., & Ville, Y. (2000). Comparison of the Bishop score, ultrasonographically measured cervical length, and fetal fibronectin assay in predicting time until delivery and type of delivery at term. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 182(1), 108–113. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(00\)70498-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(00)70498-4)
 127. Laughon, S. K., Zhang, J., Troendle, J., Sun, L., & Reddy, U. M. (2011). Using a Simplified Bishop Score to Predict Vaginal Delivery. *Obstetrics & Gynecology*, 117(4), 805–811. <https://doi.org/10.1097/aog.0b013e3182114ad2>
 128. Kolkman, D., Brinkhorst, S., van der Post, J., Pajkrt, E., Opmeer, B., Mol, B., & Verhoeven, C. (2013). The Bishop Score as a Predictor of Labor Induction Success: A Systematic Review. *American Journal of Perinatology*, 30(08), 625–630. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1331024>
 129. Verhoeven, C. J. M., Oudenaarden, A., Hermus, M. A. A., Porath, M. M., Oei, S. G., & Mol, B. W. J. (2009). Validation of models that predict Cesarean

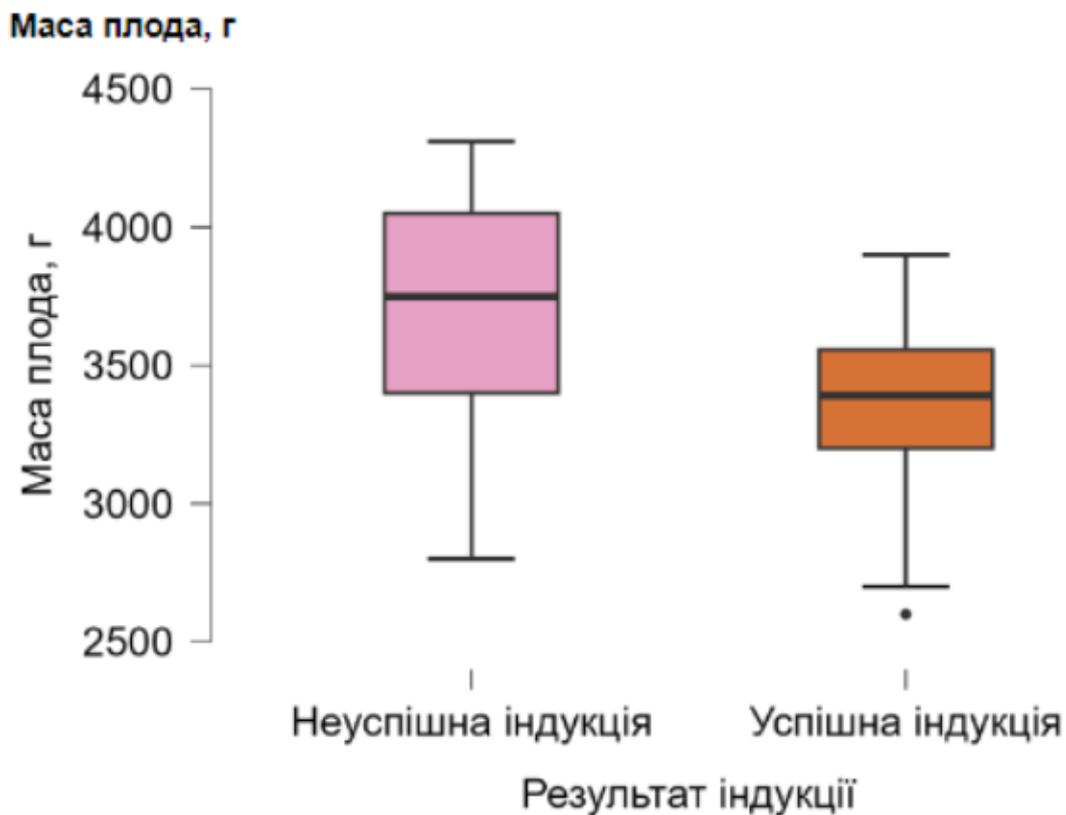
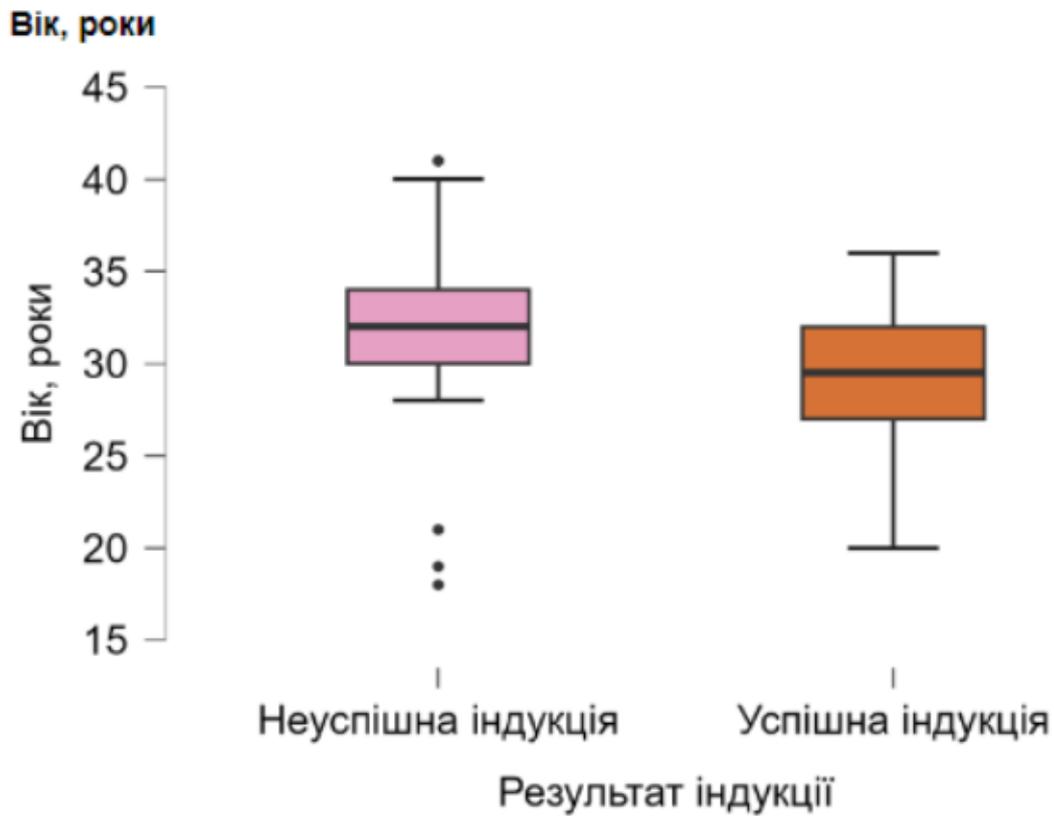
- section after induction of labor. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 34(3), 316–321. <https://doi.org/10.1002/uog.7315>
130. Froehlich, R. J., Sandoval, G., Bailit, J., et al. (2016). Risk factors for cesarean delivery following induction of labor: A secondary analysis of a randomized trial. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 215(1), 113.e1–113.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.01.184>
131. Collins, G. S., Reitsma, J. B., Altman, D. G., & Moons, K. G. M. (2015). Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD Statement. *British Journal of Surgery*, 102(3), 148–158. <https://doi.org/10.1002/bjs.9736>
132. Palatnik, A., Grobman, W. A. (2015). Induction of labor in nulliparous women with an unfavorable cervix: A simple risk score to predict cesarean delivery. *American Journal of Perinatology*, 32(12), 1225–1230. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1564820>
133. Kawakita, T., Reddy, U. M., Huang, C.-C., et al. (2018). Predicting cesarean delivery after labor induction among nulliparous women at term: A simplified scoring system. *American Journal of Perinatology*, 35(11), 1045–1052. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1637767>
134. Alavifard, S., Meier, K., Shulman, Y., Tomlinson, G., & D'Souza, R. (2019). Derivation and validation of a model predicting the likelihood of vaginal birth following labour induction. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2232-8>
135. American College of Obstetricians and Gynecologists. (2009). ACOG Practice Bulletin No. 107: Induction of labor. *Obstetrics & Gynecology*, 114(2), 386–397. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181b48ef5>
136. Rossi, R. M., Prefumo, F., Whitecar, P., et al. (2020). Risk calculator to predict cesarean delivery among women undergoing induction of labor. *Obstetrics & Gynecology*, 135(4), 845–854. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003696>

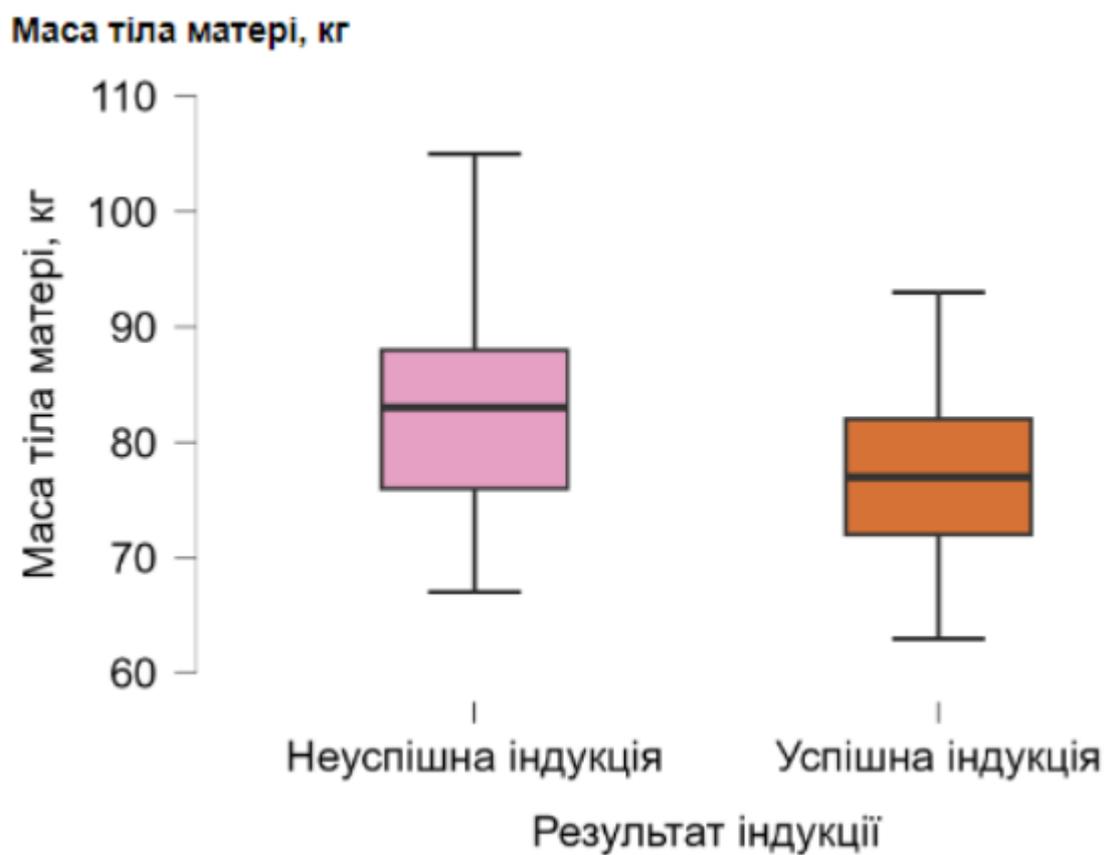
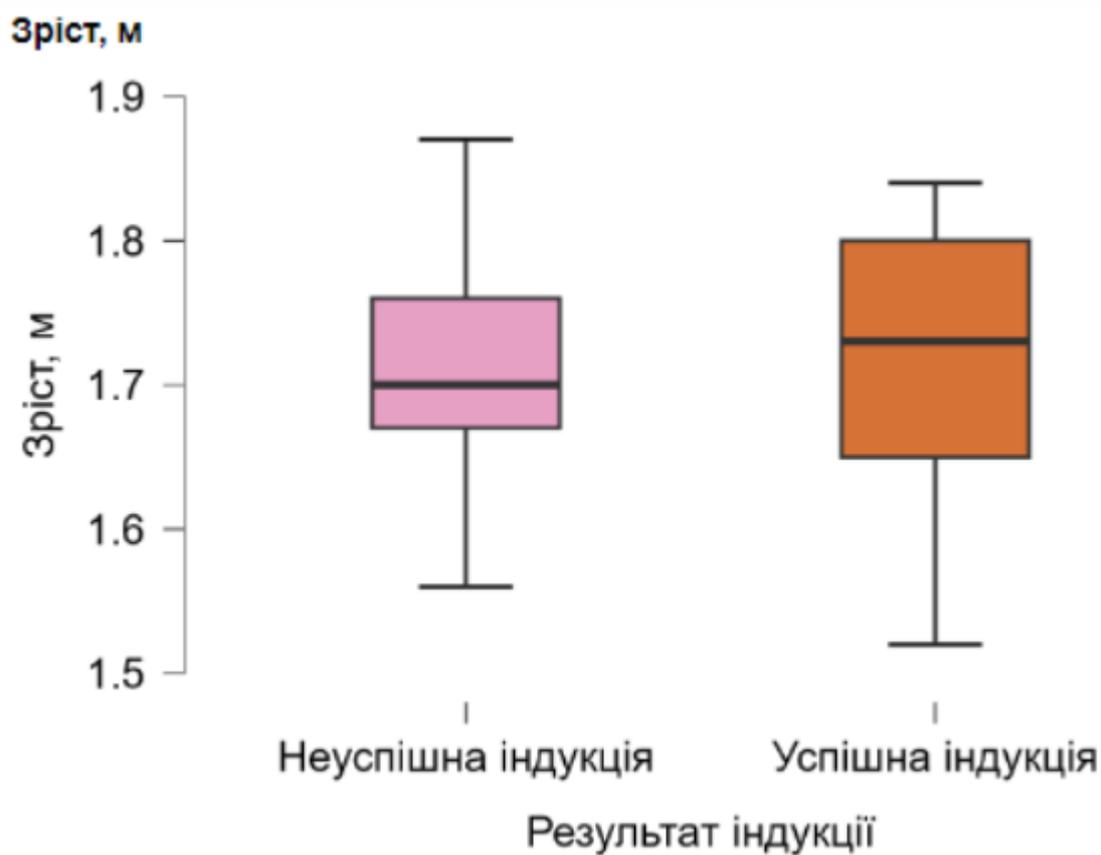
137. Danilack, V. A., Sun, X., Town, C. C., et al. (2020). Predicting cesarean delivery after induction of labor: A population-based cohort study. *Journal of Women's Health*, 29(7), 905–913. <https://doi.org/10.1089/jwh.2019.7822>
138. Harper, L. M., Caughey, A. B., Odibo, A. O., Roehl, K. A., Zhao, Q., & Cahill, A. G. (2012). Normal progress of induced labor. *Obstetrics & Gynecology*, 119(6), 1113–1118. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e318253d7aa>
139. Hamm, R. F., Levine, L. D., Srinivas, S. K., et al. (2021). Implementation of a calculator to predict cesarean during labor induction: A qualitative evaluation of the clinician perspective. *AJOG MFM*, 3(3), 100321. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2021.100321>
140. Shao, S. J., Teal, E. N., Lewkowitz, A. K., Gaw, S. L., & Sobhani, N. C. (2023). Validated calculators predicting cesarean delivery after induction: Accuracy in an external population. *Obstetrics & Gynecology*, 142(1), 99–107. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000005234>
141. Ibarra, C., Wiley, R. L., Ghose, I., Guthrie, E., Sibai, B. M., & Chauhan, S. P. (2024). Validation of calculator for cesarean delivery during induction of labor. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. <https://doi.org/10.1002/ijgo.70485>
142. Liu, G., Zhou, C., Yang, Z., & Zhang, J. (2024). The value of ultrasonographic factors in predicting cesarean following induction. *Frontiers in Medicine*, 11, 1430815. <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1430815>
143. Steyerberg, E. W. (2019). *Clinical Prediction Models: A Practical Approach to Development, Validation, and Updating* (2nd ed.). Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-16399-0>
144. Van Calster, B., McLernon, D. J., van Smeden, M., Wynants, L., & Steyerberg, E. W. (2019). Calibration: the Achilles heel of predictive analytics. *BMC Medicine*, 17, 230. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1466-7>
145. Vickers, A. J., & Elkin, E. B. (2006). Decision curve analysis: A novel method for evaluating prediction models. *Medical Decision Making*, 26(6), 565–574. <https://doi.org/10.1177/0272989X06295361>

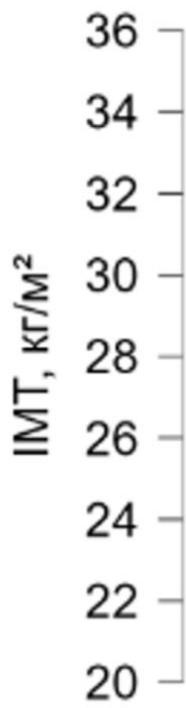
146. Cox, D. R. (1972). Regression models and life tables. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B*, 34(2), 187–220. <https://www.jstor.org/stable/2985181>
147. Harrell, F. E. (2015). *Regression Modeling Strategies* (2nd ed.). Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-19425-7>
148. Tibshirani, R. (1996). Regression shrinkage and selection via the LASSO. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B*, 58(1), 267–288. <https://www.jstor.org/stable/2346178>
149. Zou, H., & Hastie, T. (2005). Regularization and variable selection via the elastic net. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B*, 67(2), 301–320. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9868.2005.00503.x>
150. Fine, J. P., & Gray, R. J. (1999). A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *Journal of the American Statistical Association*, 94(446), 496–509. <https://doi.org/10.1080/01621459.1999.10474144>
151. Liu, X., Huang, S., & Xu, Z., et al. (2022). Machine learning models for predicting cesarean delivery after induction of labor. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 22, 384. <https://doi.org/10.1186/s12884-022-04669-3>
152. Luo, L., Sun, X., & Gao, L., et al. (2023). Gradient boosting machine to predict failed induction of labor: Development and validation study. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 163(1), 180–188. <https://doi.org/10.1002/ijgo.14418>
153. Zorlu, F., Demir, O., & Yildiz, Y., et al. (2021). Random forest based prediction of cesarean section following induction of labor. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 47(1), 239–247. <https://doi.org/10.1111/jog.14488>
154. Riley, R. D., Ensor, J., & Snell, K. I. E., et al. (2019). Calculating the sample size required for developing a clinical prediction model. *BMJ*, 368, m441. <https://doi.org/10.1136/bmj.m441>

155. El-Bastawissi, A. (2000). Amniotic fluid interleukin-6 and preterm delivery: A review. *Obstetrics & Gynecology*, 95(6), 1056–1064. [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(00\)00875-9](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(00)00875-9)
156. Hernandez-Andrade, E., Hassan, S. S., Ahn, H., Korzeniewski, S. J., Yeo, L., Chaiworapongsa, T., & Romero, R. (2013). Evaluation of cervical stiffness during pregnancy using semiquantitative ultrasound elastography. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 41(2), 152–161. <https://doi.org/10.1002/uog.12344>
157. Pavlou, M., Ambler, G., Seaman, S., et al. (2015). How to develop a more accurate risk prediction model when there are few events. *BMJ*, 351, h3868. <https://doi.org/10.1136/bmj.h3868>
158. Van Calster, B., Vickers, A. J., & Timmerman, D., et al. (2016). Calibration of risk models. *Diagnostic and Prognostic Research*, 1, 2. <https://doi.org/10.1186/s41512-016-0002-1>
159. Wynants, L., Van Calster, B., Collins, G. S., et al. (2020). Prediction models for diagnosis and prognosis of COVID 19: Systematic review and critical appraisal. *BMJ*, 369, m1328. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1328>
160. Ramspek, C. L., Jager, K. J., Dekker, F. W., & Zoccali, C. (2021). External validation of prediction models in clinical practice. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 36(6), 1067–1074. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa330>
161. Ville, Y., & Rozenberg, P. (2018). Predictors of preterm birth. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 52, 23–32. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.05.002>

ДОДАТОК 1
КОРОБКОВІ ГРАФІКИ РОЗПОДІЛІВ ДАНИХ РЕТРОСПЕКТИВНОЇ
ВИБІРКИ





ІМТ, кг/м²

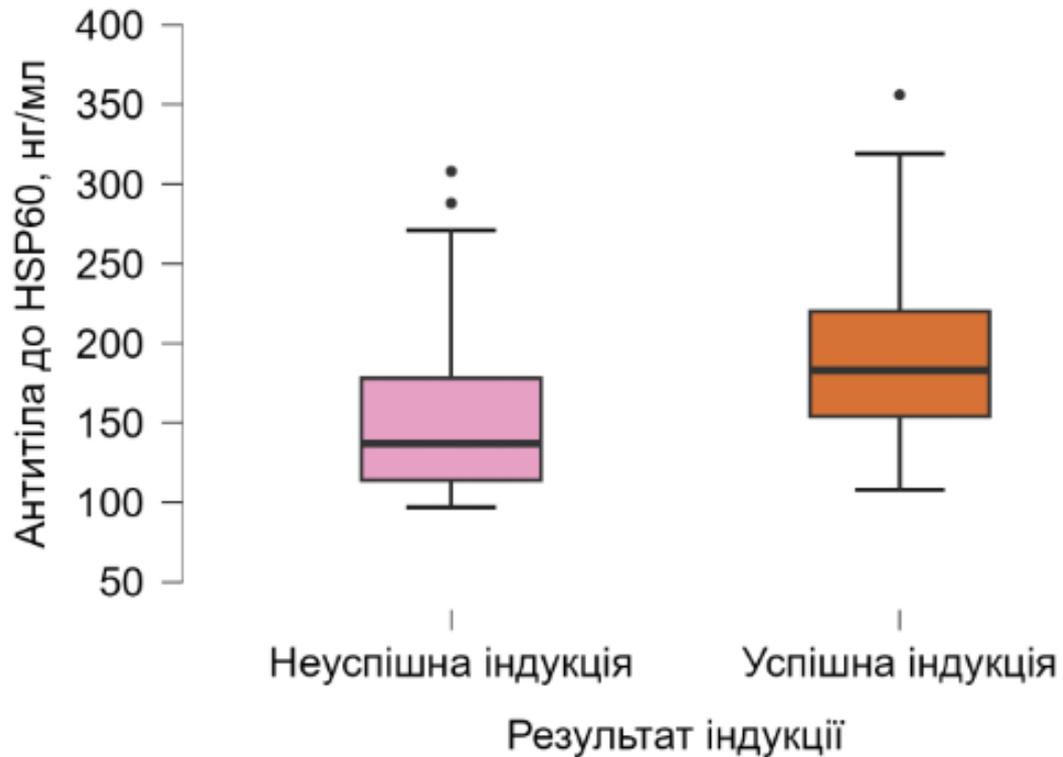
Неуспішна індукція

Успішна індукція

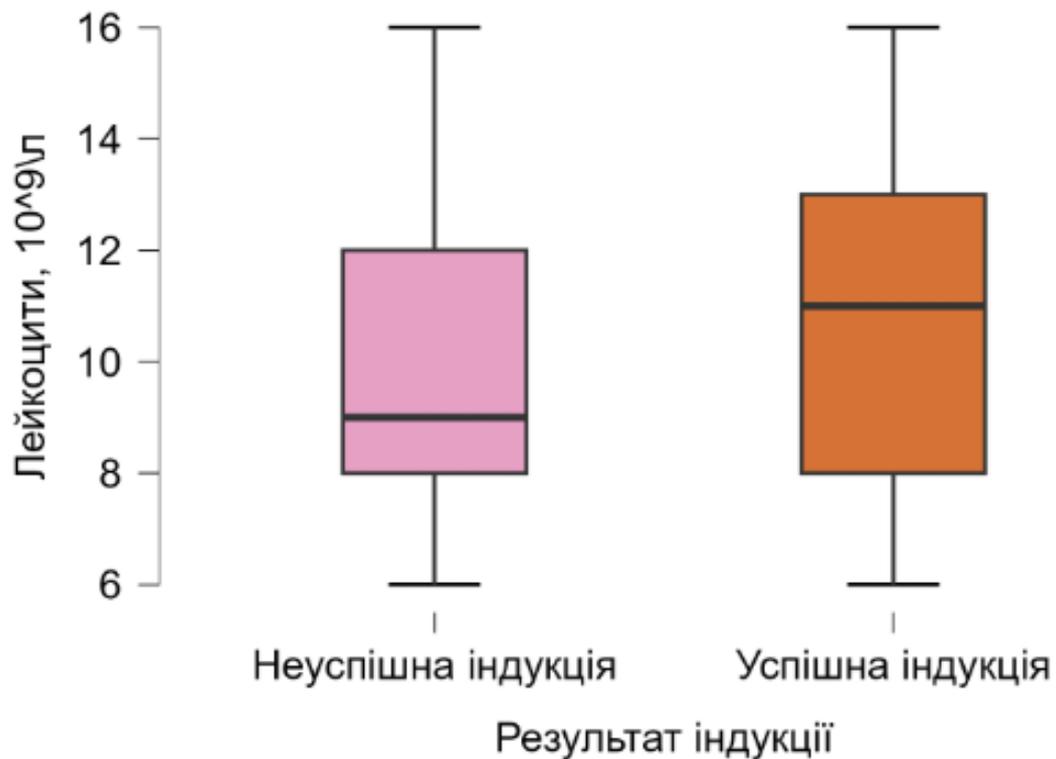
Результат індукції

ДОДАТОК 2
КОРОБКОВІ ГРАФІКИ РОЗПОДІЛІВ ДАНИХ ПРОСПЕКТИВНОЇ
ВИБІРКИ

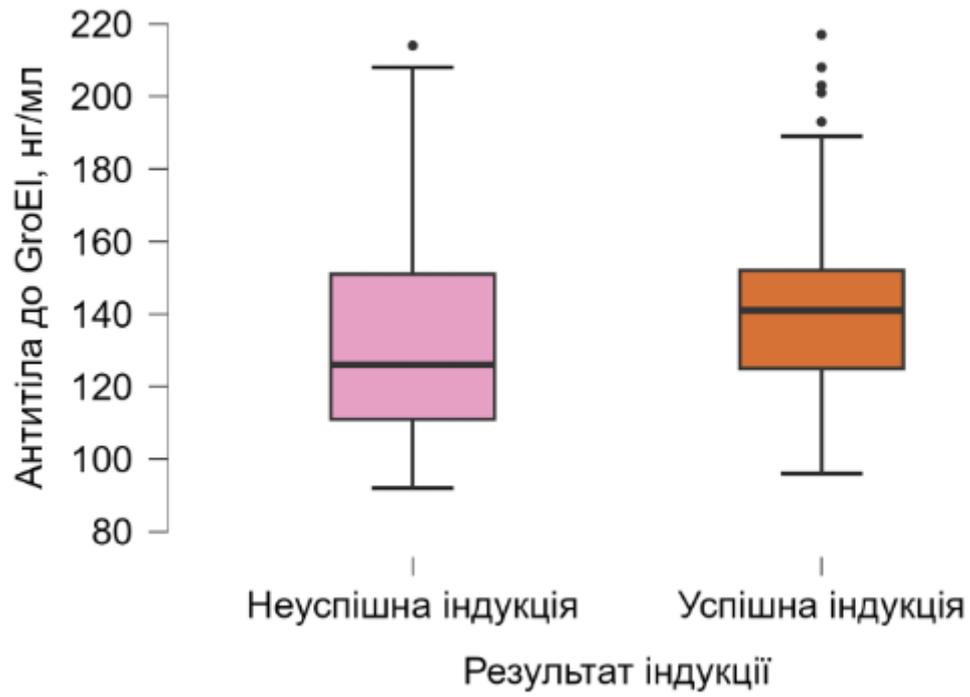
Антитіла до HSP60, нг/мл



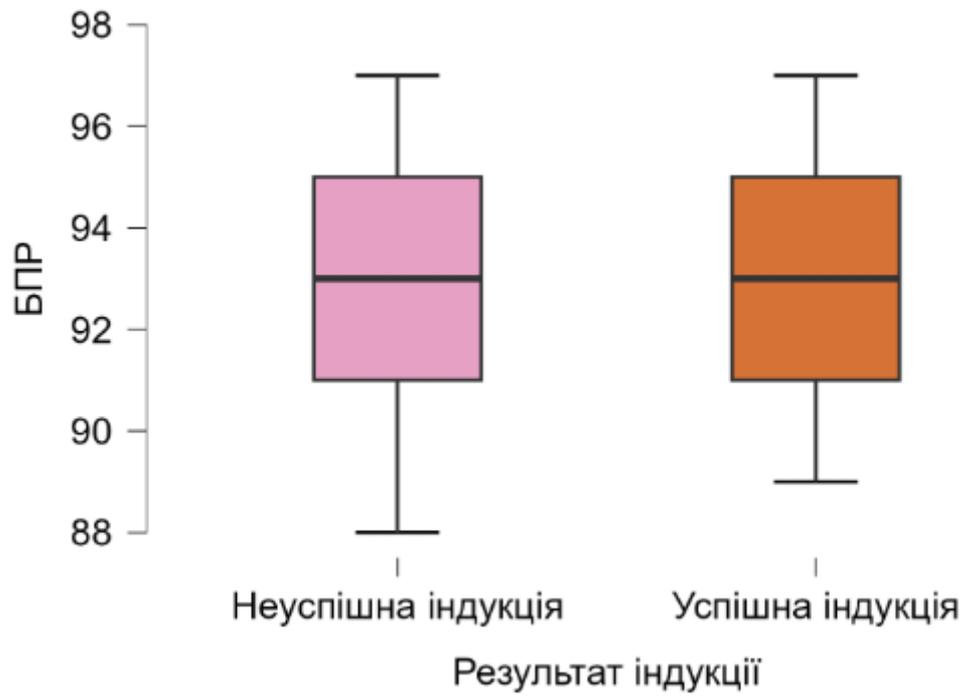
Лейкоцити, $10^9/\text{л}$



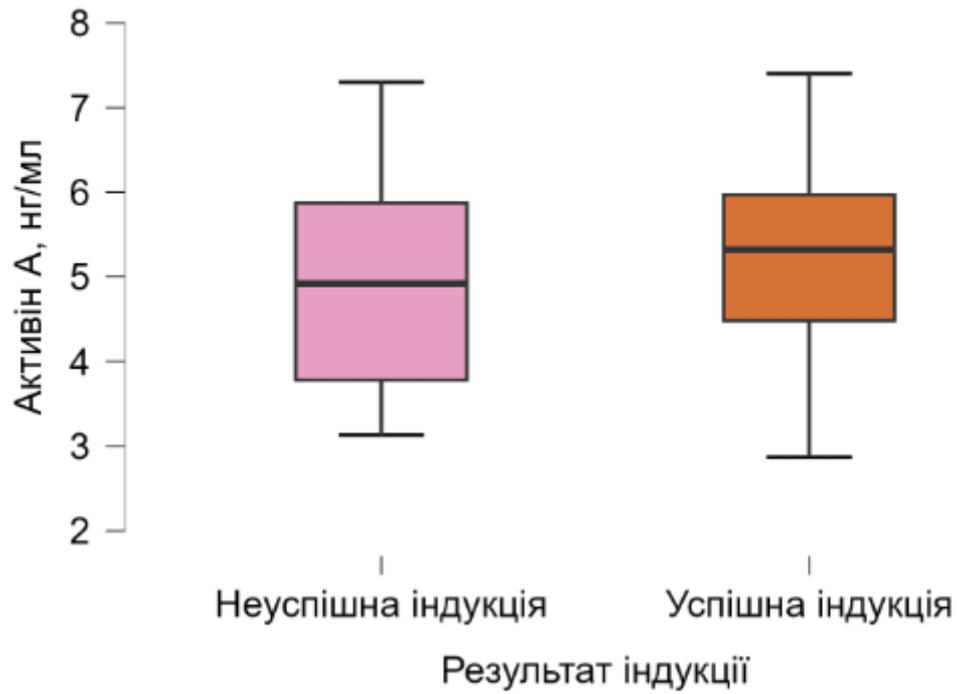
Антитіла до GroEI, нг/мл



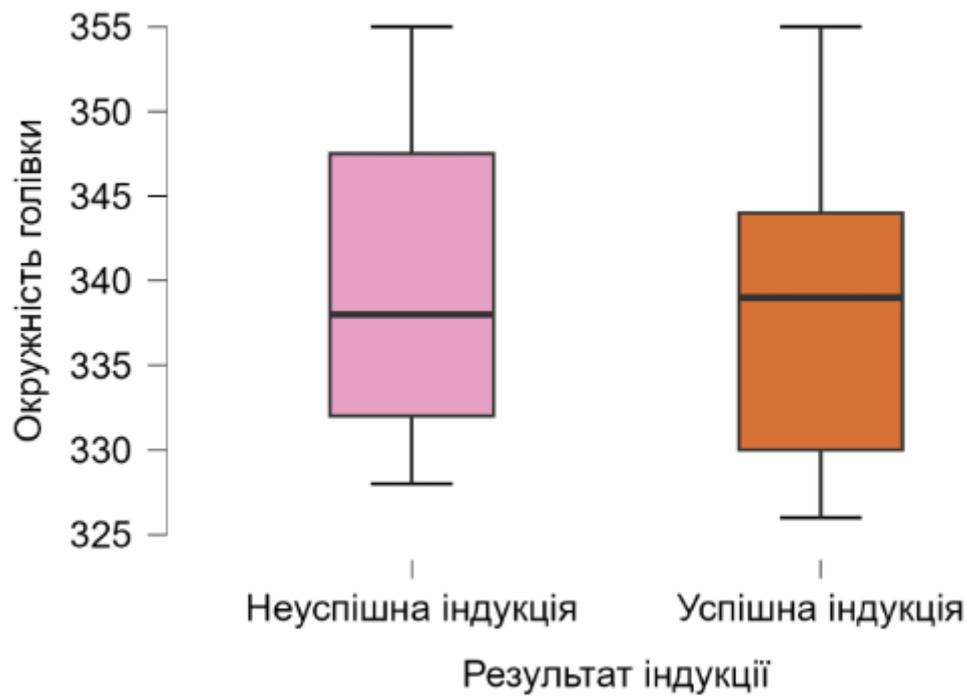
БПР

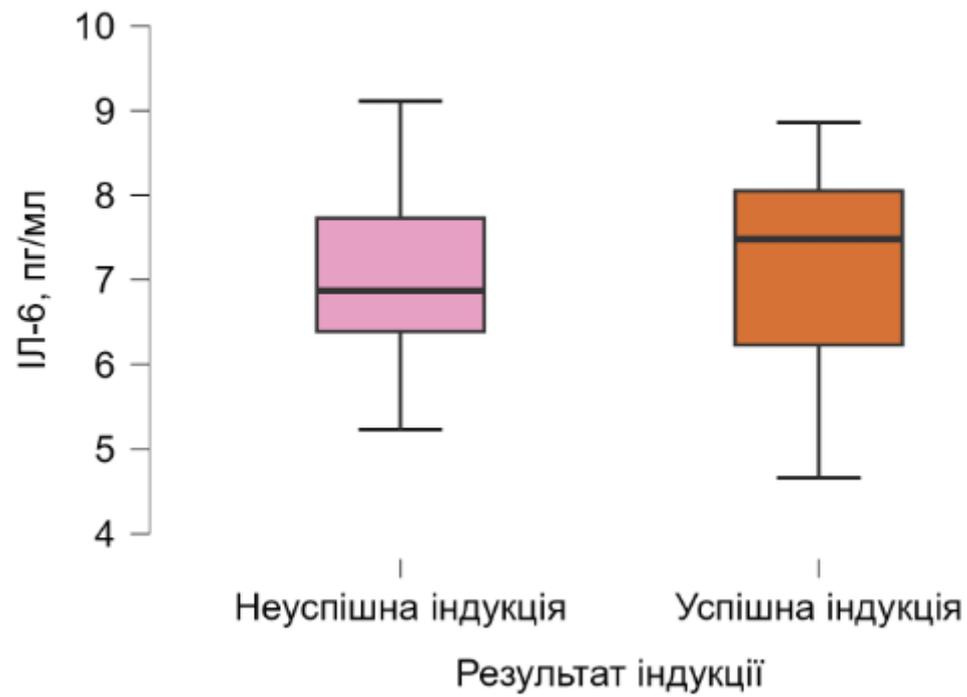
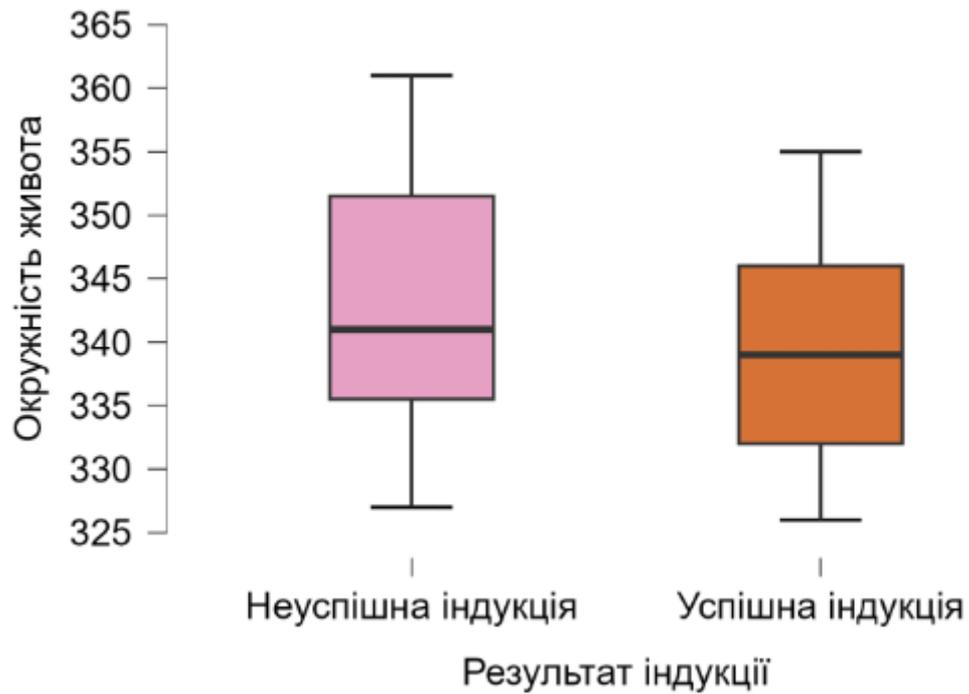


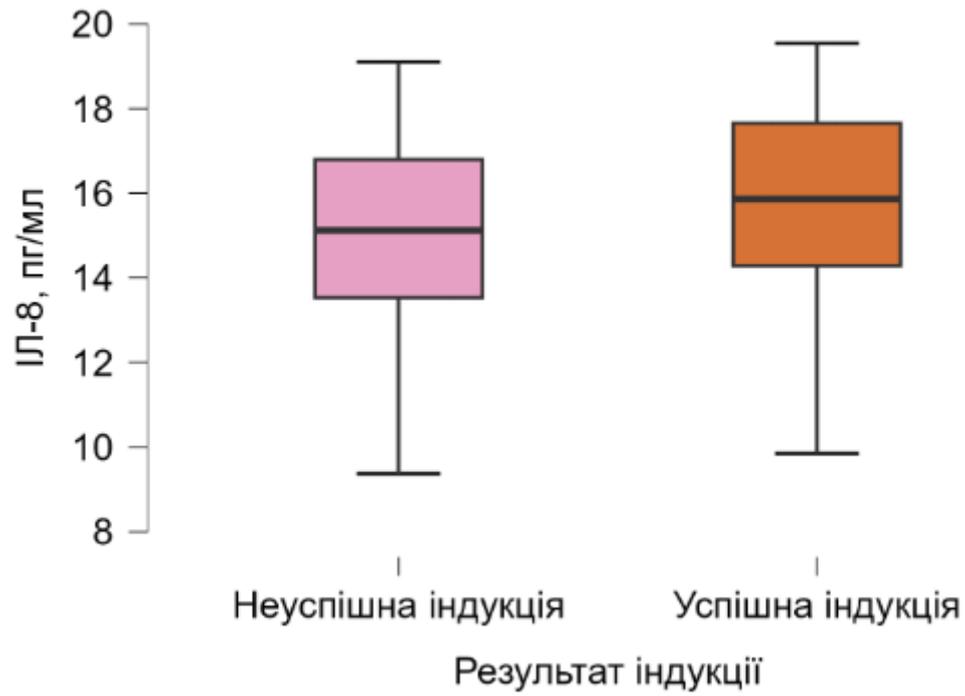
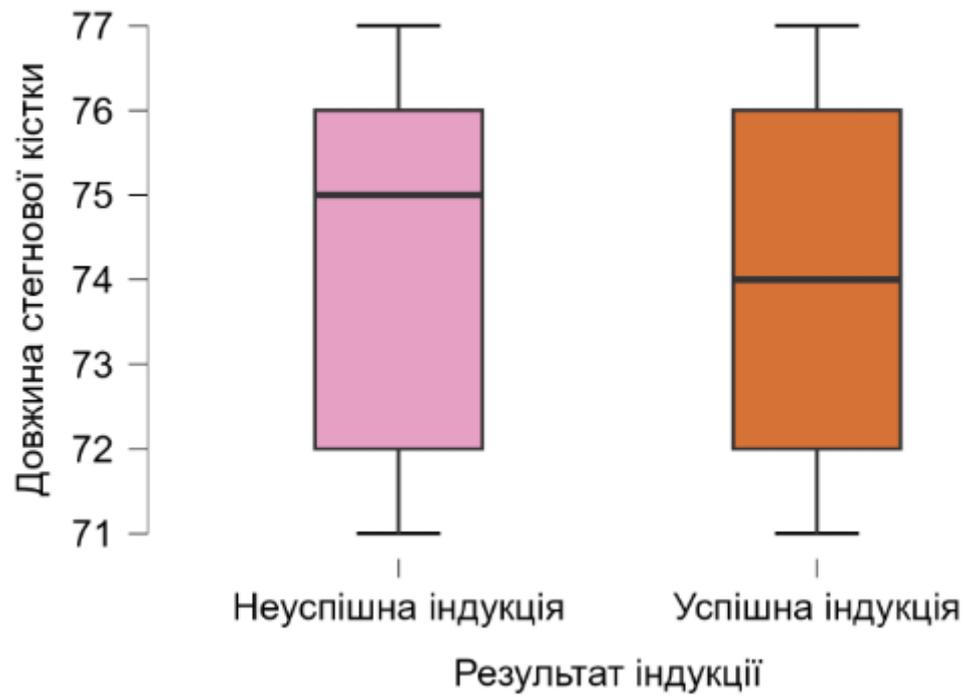
Активін А, нг/мл

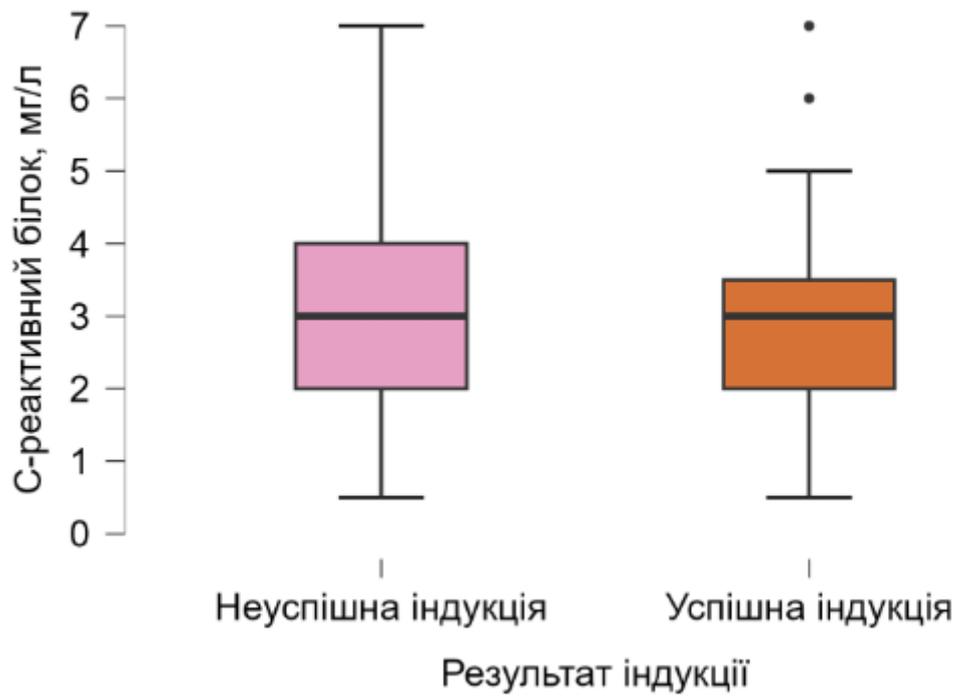
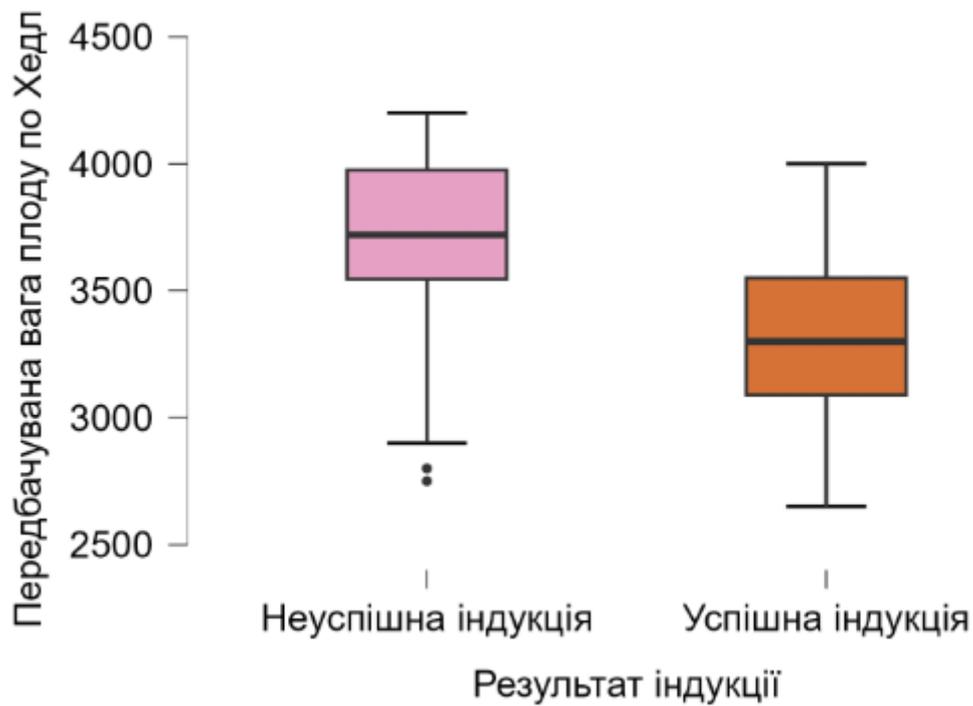


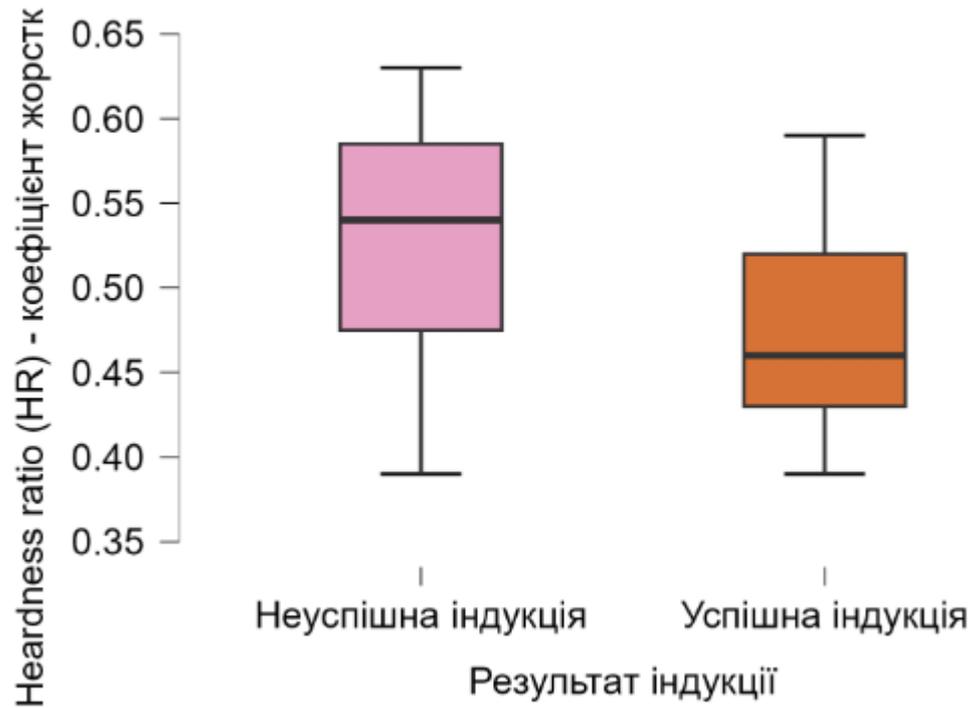
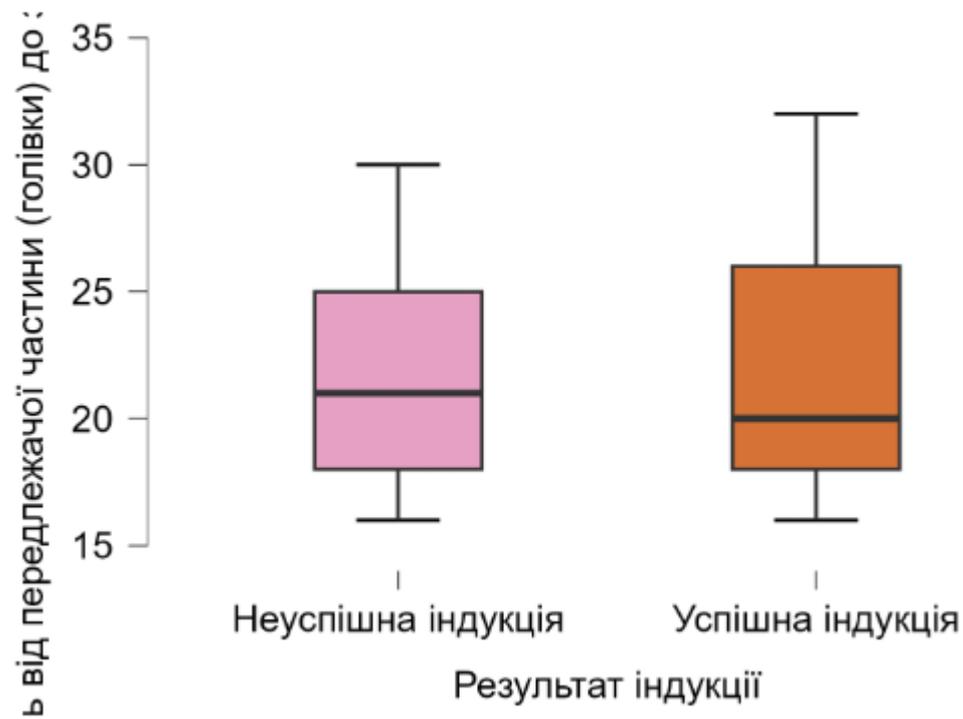
Окружність голівки

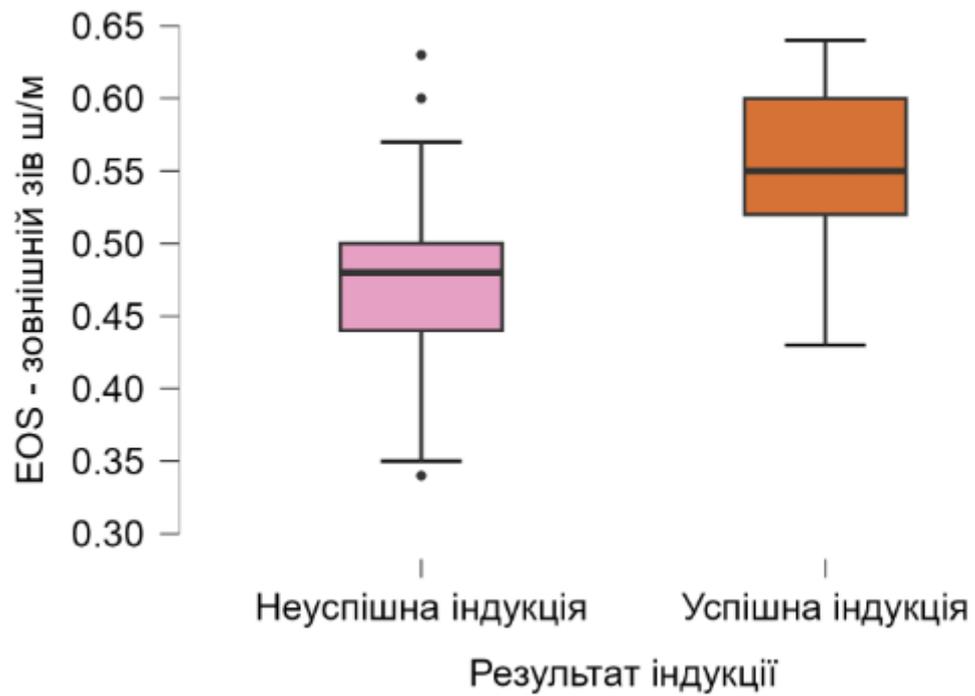
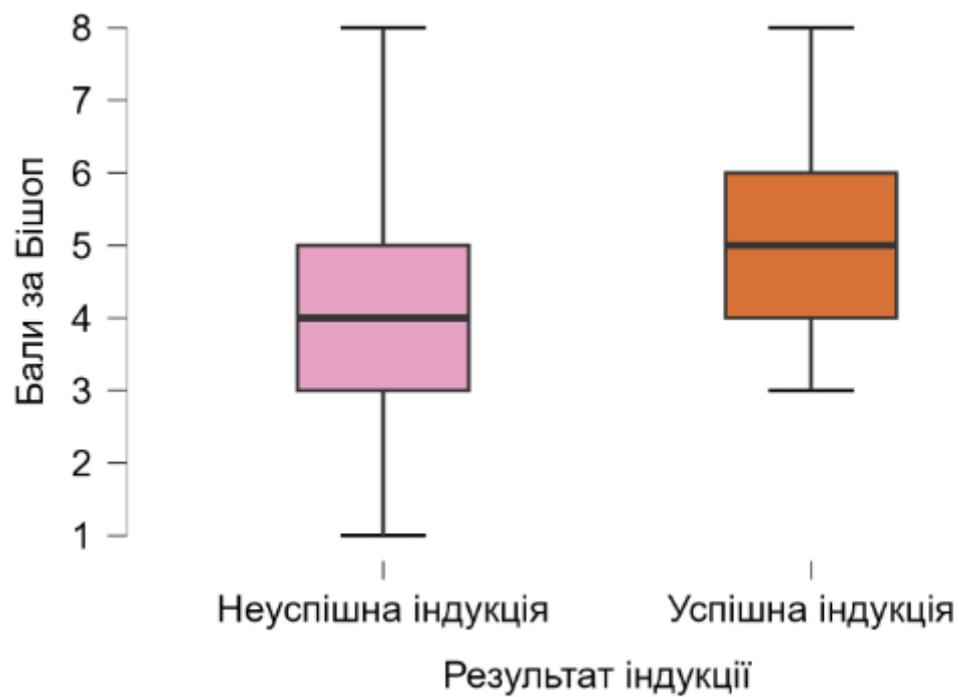


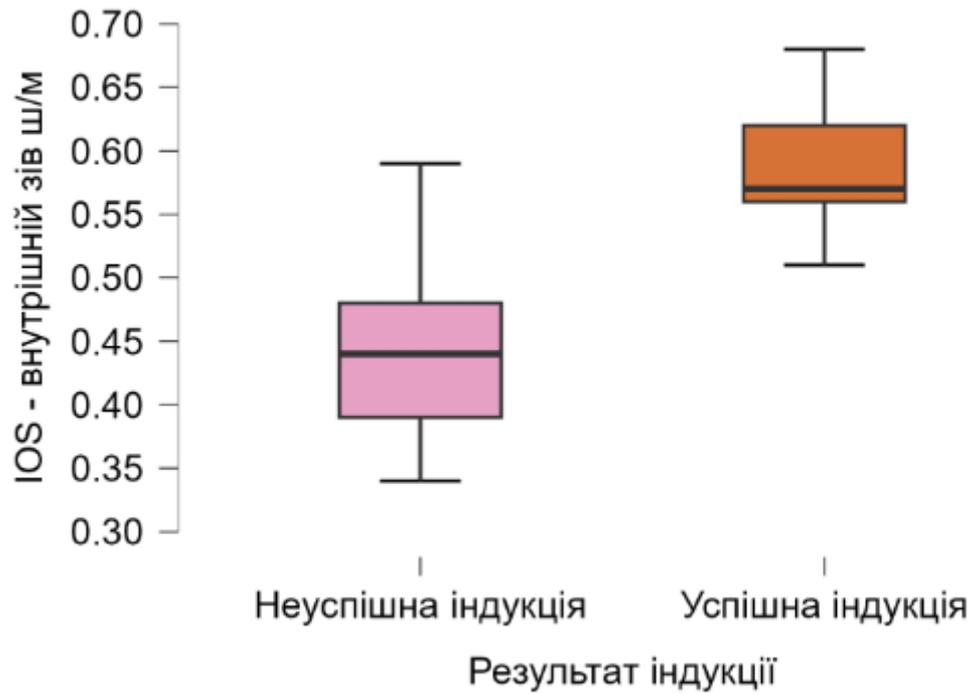
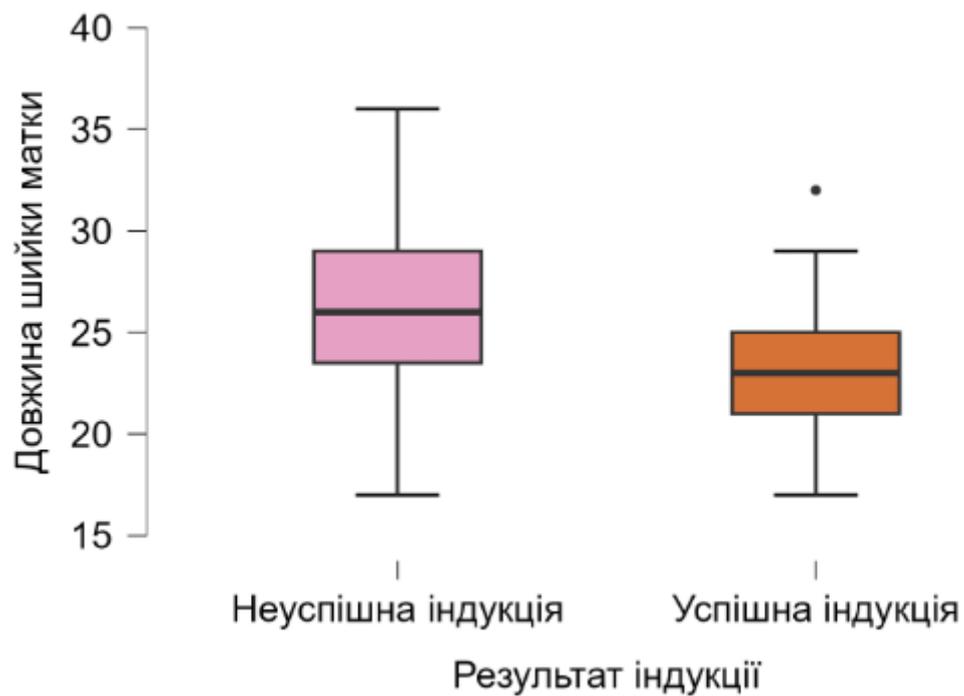
ІЛ-6, пг/мл**Окружність живота**

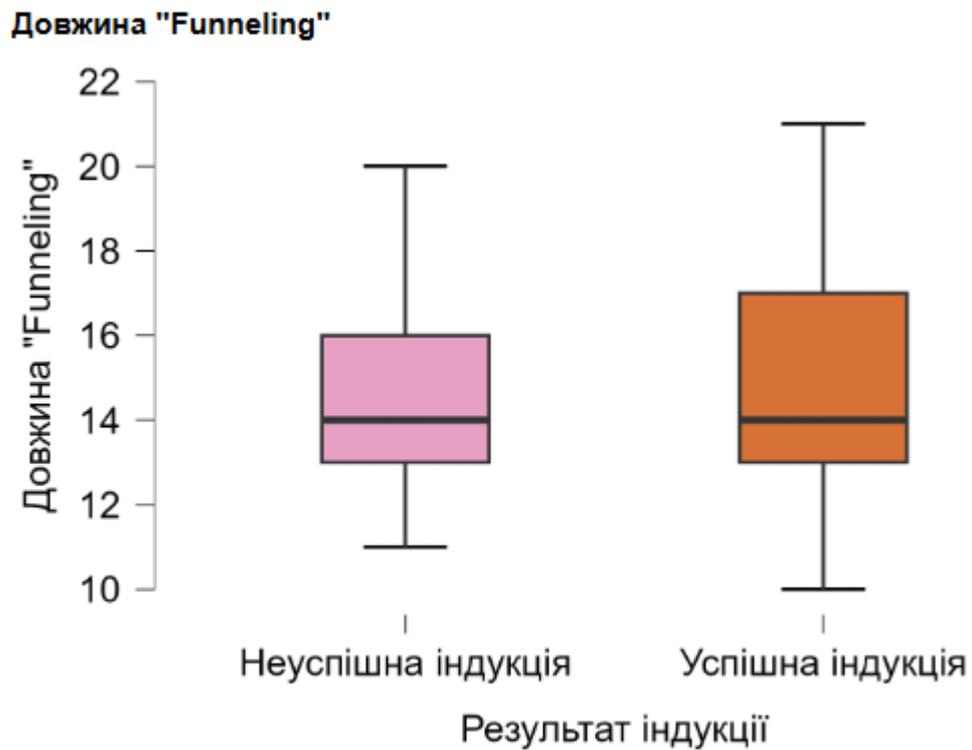
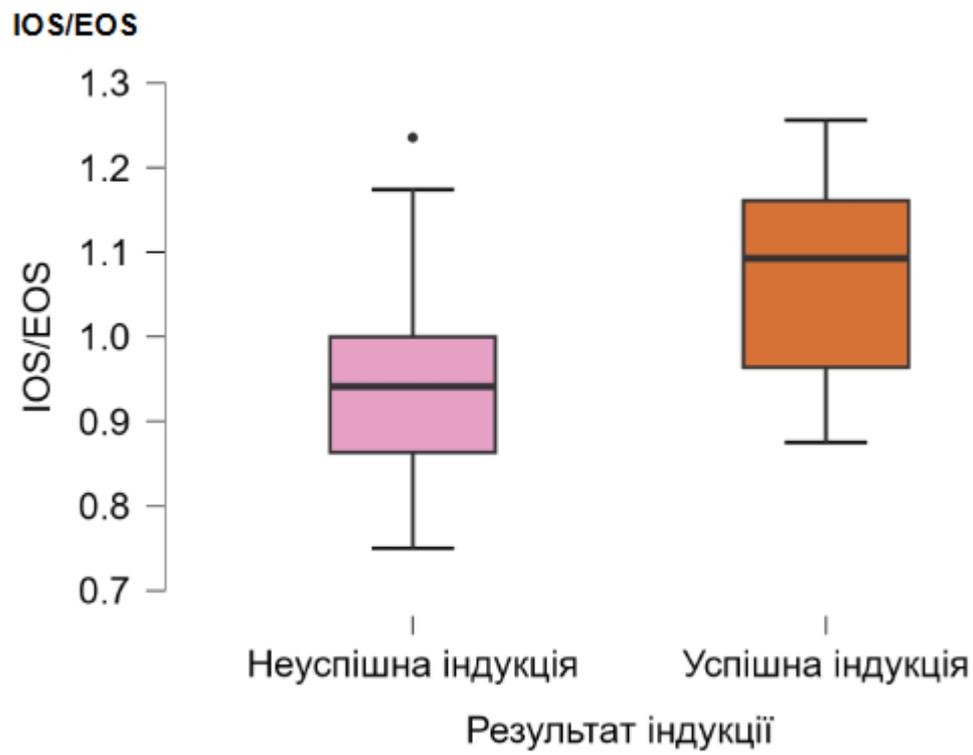
ІЛ-8, пг/мл**Довжина стегнової кістки**

С-реактивний білок, мг/л**Передбачувана вага плоду по Хедлоку**

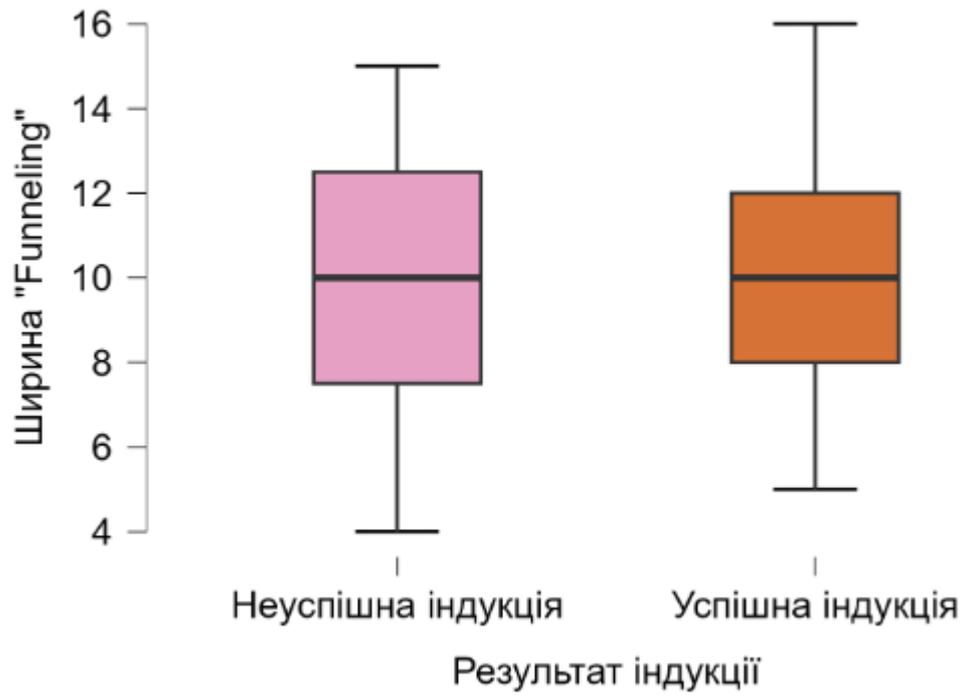
Hardness ratio (HR) - коефіцієнт жорсткості ш/м**Відстань від передлежачої частини (голівки) до зовнішнього зіву**

EOS - зовнішній зів ш/м**Бали за Бішоп**

IOS - внутрішній зів ш/м**Довжина шийки матки**



Ширина "Funneling"



ДОДАТОК 3**ВІДОМОСТІ ПРО ПУБЛІКАЦІЇ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ**

1. Буренко В.В., Говсєєв Д.О. «Роль ультразвукових та еластографічних предикторів ефективності індукції пологів у жінок, які народжують уперше, із передчасним розривом плодових оболонок» *Ukrainian Journal «Health of Woman»* № 2(177) (2025): 57-62. DOI: 10.15574/HW.2025.2(177).5762
2. Буренко В.В., Говсєєв Д.О. «Прогностичні фактори успішної стимуляції пологів у жінок з передчасним розривом плодових оболонок: ретроспективний аналіз» *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics.* № 2(102) (2025):41-46 DOI: 10.15574/PP.2025.2(102).4146
3. Буренко В.В., Говсєєв Д.О. «Біохімічні та імунологічні предиктори індукції пологів у жінок з передчасним розривом плодових оболонок» *Perinatology and reproductology: from research to practice.* Том 5 № 2-2 (2025): 7-13. DOI: 10.52705/2788-6190-2025-02.1-01.

ДОДАТОК 4

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Основні положення дисертації було заслухано та обговорено та засіданнях кафедри акушерства та гінекології інституту післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (Київ, 2024, 2025)

ДОДАТОК 5

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Директор КНП «Перинатальний
 центр міста Києва»
 Говсєєв Д.О.
 «10» _____ 2025р.



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Прогнозування успішності індукції пологів у впершенароджуючих вагітних з передчасним розривом плодових оболонок»
2. **Ким запропановано, адреса виконавця:** кафедра госпітального акушерства і гінекології та післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (просп. Перемоги 34), КНП «Перинатальний центр міста Києва»
Автор: Буренко Валерія Вадимівна, аспірантка кафедри госпітального акушерства і гінекології та післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця
3. **Джерела інформації:**
 1. Буренко В.В., Говсєєв Д.О. «Роль ультразвукових та еластографічних предикторів ефективності індукції пологів у першонароджувальних із ПРПО» Ukrainian Journal «Health of Woman» № 2(177) (2025): 57-62. DOI: 10.15574/HW.2025.2(177).5762
 2. Буренко В.В., Говсєєв Д.О. «Прогностичні фактори успішної стимуляції пологів у жінок з передчасним розривом плодових оболонок: ретроспективний аналіз» Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. № 2(102) (2025):41-46 DOI: 10.15574/PP.2025.2(102).4146
 3. Буренко В.В., Говсєєв Д.О. «Біохімічні та імунологічні предиктори індукції пологів у жінок з передчасним розривом плодових оболонок» Perinatology and reproductology: from research to practice. Том 5 № 2-2 (2025): 7-13. DOI: 10.52705/2788-6190-2025-02.1-01.
4. **Де і коли було впроваджено :** КНП « Перинатальний центр м. Києва»
5. **Строки впровадження:** 2024-2025 р.

6. **Переважність впроваджені пропозиції:** ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації.
7. **Ефективність впровадження:** Розроблена модель дає можливість передіндукційної оцінки ймовірності успішного завершення пологів через природні пологові шляхи у першонароджуючих із ПРПО, що особливо важливо з огляду на часові обмеження та інфекційні ризики. Впровадження розробленої прогностичної моделі зменшує ризик як передчасного кесаревого розтину у потенційно успішних випадках, так і тривалих неефективних спроб індукції у пацієнток з низькою ймовірністю успіху.
8. **Зауваження та пропозиції:** відсутні

Директор КНП «Перинатальний
центр міста Києва»



Дмитро ГОВСЄЄВ

«10» 10 _____ 2025р