

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ПУЗІЙ ЄВГЕН ОЛЕКСАНДРОВИЧ

УДК 618.34-007.251:618.39]-06-022-07-084

ДИСЕРТАЦІЯ

**ПРОФІЛАКТИКА БАКТЕРІАЛЬНО-АСОЦІЙОВАНИХ
ПЕРИНАТАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ ПЕРЕДЧАСНОМУ РОЗРИВІ
ПЛОДОВИХ ОБОЛОНОК**

Спеціальність 222 – «Медицина»

Галузь знань 22 – «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

_____ Євген ПУЗІЙ

Науковий керівник – **Дубоссарська Юліанна Олександрівна**, доктор
медичних наук, професор

Дніпро – 2023

АНОТАЦІЯ

Пузій Є.О. Профілактика бактеріально-асоційованих перинатальних ускладнень при передчасному розриві плодових оболонок. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 – «Охорона здоров'я»). – Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, 2023.

Дисертаційну роботу виконано на кафедрі акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти.

Дисертація присвячена попередженню акушерських та перинатальних ускладнень при передчасному розриві плодових оболонок при недоношеній вагітності шляхом прогнозування на підставі клініко-анамнестичних показників перебігу вагітності та пологів, діагностичних змін рівня сироваткового 25-гідроксивітаміну D (25(OH)D) та показників антимікробних пептидів (людського β -дефензину 2).

Для досягнення поставленої мети у дослідження включені 109 жінок віком від 15 до 52 років (медіана (IQR) – 31 (28; 36) рік), з недоношеною одноплідною вагітністю, ускладненою передчасним розривом плодових оболонок (ПРПО) у термінах вагітності 23^{+0} – 36^{+6} тижнів (у середньому – 31 (27; 34) тиждень). Контрольну групу для визначення факторів ризику розвитку ПРПО і передчасних пологів склали 30 вагітних жінок, віком від 17 до 38 років (медіана – 27 (24; 30) років), з цілим плодовим міхуром, які згодом народили доношених дітей.

Критеріями включення пацієток у дослідження були наявність ПРПО у терміні гестації від 23^{+0} до 36^{+6} тижнів при одноплідній вагітності та інформована згода пацієтки на участь у дослідженні, діагноз ПРПО підтверджений клінічними, інструментальними та лабораторними методами. Критеріями виключення були багатоплідна вагітність; ускладнення після вилиття навколоплових вод, які були показаннями для ургентного

оперативного розродження (випадіння петель пуповини, передчасне відшарування плаценти, передлежання плаценти, дистрес плода тощо); запальні екстрагенітальні захворювання у гострій фазі; передуючий цукровий діабет та гестаційний цукровий діабет, що не коригується дієтою; інформована відмова пацієнок від участі у дослідженні.

Термін гестації на момент розродження у жінок основної групи у середньому складав 32 (28; 34) тижні, з них термін від 23 до 27 тижнів був у 20 (18,3±3,7%) жінок 1 підгрупи, з 28 по 31 тиждень – у 27 (24,8±4,1%) пацієнок 2 підгрупи, з 32 по 34 тиждень – у 35 (32,1±4,5%) жінок 3 підгрупи, з 35 до 36 тижня – у 27 (24,8±4,1%) пацієнок 4 підгрупи.

Тривалість латентного періоду при очікувальній тактиці ведення ПРПО за інформованою згодою жінки коливалась від 2,5 до 1400 годин, з медіаною – 94,3 (27,0; 260,2) години. Залежно від тривалості безводного проміжку (БП) усі жінки були розділені на 3 підгрупи: I підгрупа – 39 (35,8±4,6%) вагітних з БП до 48 годин, II підгрупа – 36 (33,0±4,5%) жінок з БП від 48 до 168 годин, III підгрупа – 34 (31,2±4,4%) жінки з БП 168 годин і більше.

Відзначено, що виділені за тривалістю БП підгрупи жінок з ПРПО були статистично зіставними за термінами гестації на момент пологів: I підгрупа – 33 (30; 36) тижні, II підгрупа – 32 (27,5; 35) тижні, III підгрупа – 30 (28; 35) тижнів ($p=0,107$ за Н-критерієм Крускала-Уоліса).

Виявлені за допомогою порівняльного аналізу відмінності між підгрупами вагітних жінок з ПРПО і вагітних контрольної групи дозволили окреслити клініко-анамнестичні фактори, що можуть слугувати предикторами ПРПО при недоношеній вагітності. Визначено, що передчасне вилиття навколоплідних вод у термінах вагітності до 36 тижнів достовірно асоціюється зі збільшенням віку вагітної ($r_s=0,321$; $p<0,001$), паритету вагітності ($r_s=0,219$; $p=0,010$) і кількості абортів в анамнезі ($r_s=0,253$; $p=0,003$), передусім штучних ($r_s=0,211$; $p=0,013$), з ускладненим перебігом вагітності ($r_s=0,319$; $p<0,001$), зокрема з випадками загрози її переривання або передчасних пологів у III триместрі ($r_s=0,200$; $p=0,018$) та анемії у цей

період ($rs=0,224$; $p=0,008$), з наявністю екстрагенітальної патології ($rs=0,220$; $p=0,009$), передусім хронічного пієлонефриту ($rs=0,209$; $p=0,014$), бактеріального вагінозу ($rs=0,217$; $p=0,010$), безсимптомної бактеріурії ($rs=0,197$; $p=0,020$), а також при тазовому передлежанні або неправильному положенні плода ($rs=0,234$; $p=0,006$).

Дослідження рівнів вітаміну 25(OH)D та експресії антимікробних пептидів (β -дефензину 2) у сироватці крові жінок із недоношеною вагітністю, ускладненою ПРПО, показало суттєве зниження ($p<0,001$) цих показників як відносно жінок із доношеною вагітністю, так і в підгрупах залежно від термінів гестації. Середній вміст вітаміну 25(OH)D у крові вагітних із ПРПО був зниженим удвічі (25,7 (21,2; 33,2) нг/мл проти 50,4 (42,6; 61,6) нг/мл), а рівень експресії β -дефензину 2 – в 1,4 рази порівняно з контрольною групою (78,1 (77,2; 89,4) пг/мл проти 105,8 (97,2; 113,7) пг/мл). Найнижчий рівень експресії β -дефензину 2 визначався в терміни гестації 23-27 тижнів – 58,6 (32,7; 80,3) пг/мл, а 50,0 % вагітних в цей період мали дефіцит вітаміну 25(OH)D (<20 нг/мл).

Серед показників, з якими достовірно асоціюється знижений рівень вітаміну 25(OH)D у крові вагітних з ПРПО, визначено: ускладнений перебіг вагітності ($rs= -0,202$; $p=0,035$), особливо з випадками загрози її переривання у I триместрі ($rs= -0,189$; $p=0,048$), строки гестації від 23 до 27 тижнів ($rs= -0,220$; $p=0,021$), затримку частин плаценти під час вагінальних пологів ($rs= -0,196$; $p=0,041$).

За даними кореляційного аналізу встановлено достовірні асоціації зниженого рівня експресії β -дефензину 2 у крові майбутньої матері з терміном вагітності на момент ПРПО ($rs=0,505$; $p<0,001$), ускладненим перебігом вагітності із загрозою її переривання у I і II триместрі ($rs=-0,265$; $p=0,005$ і $rs=-0,229$; $p=0,017$), з передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти ($rs=-0,194$; $p=0,043$) і розвитком хоріоамніоніту ($rs= -0,213$; $p=0,026$), наявністю безсимптомної бактеріурії ($rs=-0,212$; $p=0,027$), підвищеним рівнем лейкоцитів у крові ($rs=-0,249$; $p=0,009$), а також з

ускладненнями пологів, зокрема із затримкою частин посліду ($rs=-0,238$; $p=0,013$).

Підтверджено, що рівень вітаміну 25(OH)D у крові жінок із недоношеною вагітністю, ускладненою ПРПО, прямо асоціюється з відповідними гестаційному віку неонатальними характеристиками дитини: масою тіла ($rs=0,220$; $p=0,021$), оцінками за шкалою Апгар на 1-й і 5-й хвилині ($rs=0,232$; $p=0,015$ і $rs=0,200$; $p=0,037$), а також зі старшим віком матері ($rs=0,192$; $p=0,046$).

Встановлені достовірні асоціації рівня експресії β -дефензину 2 у крові матері з окремими характеристиками стану новонароджених дітей. Так, зі зниженим рівнем експресії β -дефензину 2 у крові матері на момент ПРПО асоціюється збільшення частоти розвитку у дитини неонатального респіраторного дистрес синдрому ($rs=-0,288$; $p=0,003$), внутрішньошлункового крововиливу ($rs=-0,316$; $p<0,001$), перинатального гіпоксично-ішемічного ураження центральної нервової системи ($rs=-0,330$; $p<0,001$), некротизуючого ентероколіту ($rs=-0,256$; $p=0,010$).

Важливим є встановлення достовірного кореляційного зв'язку помірної сили між зниженим рівнем експресії β -дефензину 2 і перинатальними втратами ($rs=-0,362$; $p<0,001$). Так, середній рівень експресії β -дефензину 2 у крові матерів мертвонароджених коливався від 4,4 до 79 пг/мл і в середньому дорівнював 33,6 (16,8; 77,3) пг/мл, що було в 3,1 рази нижче за показники жінок контрольної групи ($p<0,001$) та в 2,5 рази менше, ніж у випадках живонародження (82,5 (78,1; 90,2) пг/мл; $p<0,001$).

Аналогічні закономірності щодо наявності достовірного зв'язку з перинатальними втратами встановлені і для рівня сироваткового вітаміну 25(OH)D: $rs = -0,306$; $p<0,001$. Медіанний рівень вітаміну 25(OH)D у крові жінок при живонародженні становив 28,3 (21,7; 33,8) нг/мл, що в 2,4 рази перевищувало показник у матерів з втратами плода – 11,9 (4,0; 18,8) нг/мл ($p<0,001$).

За результатами кореляційного і порівняльного аналізу рівнів експресії β -дефензину 2 у крові майбутньої матері і гістологічних характеристик посліду інфекційно-запального характеру встановлено зворотні зв'язки між цими показниками. Так, гостра плацентарна недостатність за результатами патологоанатомічного дослідження посліду асоціювалася зі зниженим у 1,2 рази рівнем експресії β -дефензину 2 у матері ($r_s = -0,263$; $p = 0,05$), який у середньому дорівнював 68,6 (33,7; 80,7) пг/мл при розвитку гострої ПН проти 81,2 (77,2; 90,3) пг/мл – в інших випадках ($p = 0,038$).

На тлі зниженого рівня експресії β -дефензину 2 у крові вагітної достовірно зростала частота залучення у запальний процес судин і строми пупкового канатика ($r_s = -0,367$; $p = 0,005$), міжворсинчастого простору плаценти ($r_s = -0,264$; $p = 0,05$) та інших елементів посліду ($r_s = -0,283$; $p = 0,035$). Медіанний рівень експресії β -дефензину 2 в крові матерів, у гістологічних препаратах послідів яких виявлено фунікуліт, становив 78,6 (62,5; 80,9) пг/мл, тоді як за відсутності запалення у пуповині показник був у 1,1 рази вище – 82,9 (79,0; 91,1) пг/мл ($p = 0,007$).

Відзначено, що морфологічні зміни запального характеру оболонок, плаценти і структур пуповини зворотно корелювали з оцінками стану плода за шкалою Апгар на 1-й і 5-й хвилині (r_s від $-0,265$ до $-0,469$) та вагою новонародженої дитини (r_s від $-0,262$ до $0,304$) та прямо асоціювались з розвитком неонатального респіраторного дистрес синдрому (r_s від $0,270$ до $0,437$).

За результатами однофакторного логістичного регресійного аналізу визначено, що за виконання умов дискримінаційного критерію, визначеного за допомогою ROC-аналізу, ризик (шанси) мертвонародження зростає: у терміні гестації до 27 тижнів – у 18,6 (95% CI: 3,4-103,7) рази, при рівні експресії β -дефензину 2 ≤ 79 пг/мл – у 37,2 (95% CI: 1,9-718,1) рази, при рівні сироваткового вітаміну 25(OH)D $\leq 15,1$ нг/мл – у 22,3 (95% CI: 3,9-125,5) рази при $p < 0,001$.

Встановлено, що вірогідними предикторами перинатальних втрат при недоношеній вагітності, ускладненій ПРПО, можуть бути: термін гестації до 27 тижнів, рівень експресії β -дефензину 2 у сироватці крові вагітної ≤ 79 пг/мл, вітаміну 25(OH)D $\leq 15,1$ нг/мл, наявність у вагітної на момент пологів анемії середнього ступеня тяжкості, передчасного відшарування нормально розташованої плаценти, а також відсутність профілактичних заходів щодо неонатального респіраторного дистрес синдрому.

Для розрахунку індивідуального ризику (імовірності) перинатальних втрат за допомогою множинного логістичного регресійного аналізу побудовано багатофакторні прогностичні моделі з досить високими показниками діагностичної ефективності – чутливість (62,5–75,0 %), специфічність (100 %), точність прогнозу (97,3–98,2 %).

Всі дослідження проведені відповідно до принципів біоетики та морально-етичних норм Гельсінської декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей», «Загальної декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)», з забезпеченням прав та свобод пацієнтів, що передбачені Гельсінською декларацією Міжнародної конференції з гармонізації та дотримання стандартів належної клінічної практики, Конвенцією Ради Європи щодо захисту прав та гідності у зв'язку із використанням досягнень біології та медицини, Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 23.09.2009 року № 690 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики», зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 29 жовтня 2009 року за № 1010/17026 (зі змінами). Всі процедури, включаючи збір персональних даних, проводились після отримання інформованої згоди пацієнта.

Наукова новизна отриманих результатів. Розширено уявлення про клініко-анамнестичні фактори як можливі предиктори ПРПО при недоношеній вагітності у терміні від 23⁺⁰ до 36⁺⁶ тижнів гестації. Вперше

встановлені та обгрунтовані закономірності щодо суттєво знижених рівнів вітаміну 25(OH)D і експресії β-дефензину 2 у сироватці крові жінок з недоношеною вагітністю, ускладненою ПРПО, з найменшими рівнями в терміни гестації 23-27 тижнів, порівняно з нормальною доношеною вагітністю. Виявлено достовірні асоціації зниженого рівня експресії β-дефензину 2 у крові майбутньої матері з терміном вагітності на момент ПРПО, з ускладненим перебігом вагітності та пологів.

Доповнено наукові дані щодо патологічних станів, виявлених у ранньому неонатальному періоді в недоношених дітей, народжених жінками з ПРПО в залежності від терміну гестації. Доведено тісний взаємозв'язок тривалості латентного періоду та зниженого рівня експресії β-дефензину 2 у крові вагітних з ПРПО з патологічними змінами посліду: гострою плацентарною недостатністю, що тісно асоціювалася з перинатальною смертністю, та інфекційно-запальними ураженнями: фунікулітом, інтервілузитом та одночасним ураженням кількох елементів та структур посліду.

Доведено високу прогностичну значущість ПРПО на термінах гестації 23-27 тижнів, низьких рівнів експресії β-дефензину 2 і вітаміну 25(OH)D у крові вагітної як вірогідних предикторів перинатальних втрат при недоношеній вагітності, на підставі цього розроблено три багатофакторні прогностичні моделі.

Теоретична та практична цінність роботи. Для визначення групи ризику ПРПО при недоношеній вагітності у терміні від 23⁺⁰ до 36⁺⁶ тижнів гестації, крім уточнення клініко-анамнестичних факторів, рекомендовано визначати рівень 25(OH)D та експресії β-дефензину 2 у сироватці крові. Для забезпечення адекватного рівня сироваткового вітаміну 25(OH)D і профілактики перинатальних втрат у вагітних, які мають фактори ризику ПРПО, рекомендований щоденний прийом лікарських засобів вітаміну D3 (холекальциферолу) у профілактичних або лікувальних дозах в залежності від вихідного рівня 25(OH)D у сироватці крові на етапі прегравідарної

підготовки або з I триместру вагітності. Рекомендовано впровадження в медичну практику перинатальних центрів II та III рівня трьох моделей багатофакторної логістичної регресії для прогнозування ймовірності перинатальних втрат при недоношеній вагітності (23-36 тижнів), ускладненій ПРПО, з показниками діагностичної ефективності – чутливість (62,5–75,0 %), специфічність (100 %), точність прогнозу (97,3–98,2 %).

Ключові слова: вагітність, передчасний розрив плодових оболонок, безводний проміжок, передчасні пологи, перинатальні наслідки, недоношені новонароджені, 25-гідроксивітамін D, людські β -дефензини, гістологічне дослідження посліду, фактори ризику, прогнозування, метод логістичної регресії.

ANNOTATION

Puziy E.O. Prevention of bacterial-associated perinatal complications in preterm premature rupture of membranes.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the speciality 222 "Medicine" (22 – "Health care"). – Dnipro State Medical University, Dnipro, 2023.

The dissertation was completed at the Department of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Faculty of Postgraduate Education.

The dissertation is devoted to the prevention of obstetric and perinatal complications in preterm premature rupture of membranes by predicting the course of pregnancy and labour based on clinical and anamnestic parameters, diagnostic changes in serum 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) and antimicrobial peptides (human β -defensin 2).

To achieve this goal, the study included 109 women aged 15 to 52 years (median (IQR) 31 (28; 36) years) with singleton pregnancy complicated by preterm premature rupture of membranes (PPROM) at 23⁺⁰ to 36⁺⁶ weeks (mean 31 (27; 34) weeks). The control group for determining risk factors for the development of PPRM and preterm birth consisted of 30 pregnant women aged 17 to 38 years (median age: 27 (24; 30) years) with intact fetal membranes who subsequently gave birth to full-term babies.

The criteria for inclusion of patients in the study were the presence of PPRM at gestation from 23⁺⁰ to 36⁺⁶ weeks in a singleton pregnancy and the patient's informed consent to participate in the study. The diagnosis PPRM was confirmed by clinical, instrumental and laboratory methods.

The exclusion criteria were multiple pregnancy; complications after amniotic fluid discharge that were indications for urgent surgical delivery (umbilical cord prolapse, premature placental abruption, placenta previa, fetal distress, etc.); inflammatory extragenital diseases in the acute phase; pre-existing diabetes mellitus and gestational diabetes mellitus not controlled by diet;

prescribing cholecalciferol during pregnancy and informed refusal of patients to participate in the study.

The gestational age at the time of delivery in women of the main group was on average 32 (28; 34) weeks, of which the period from 23 to 27 weeks was in 20 ($18.3\pm 3.7\%$) women of subgroup 1, from 28 to 31 weeks – in 27 ($24.8\pm 4.1\%$) patients of subgroup 2, from 32 to 34 weeks – in 35 ($32.1\pm 4.5\%$) women of subgroup 3, from 35 to 36 weeks – in 27 ($24.8\pm 4.1\%$) patients of subgroup 4.

The duration of the latent period (LP) in the case of a wait-and-see tactic of PPRM management with the woman's informed consent ranged from 2.5 to 1400 hours, with a median of 94.3 (27.0; 260.2) hours. Depending on the duration of the LP, all women were divided into 3 subgroups: Subgroup I – 39 ($35.8\pm 4.6\%$) pregnant women with a LP up to 48 hours, Subgroup II – 36 ($33.0\pm 4.5\%$) women with a LP from 48 to 168 hours, Subgroup III – 34 ($31.2\pm 4.4\%$) women with a LP of 168 hours or more.

It was noted that the subgroups of women with PPRM, allocated by the duration of LP, were statistically comparable in terms of gestation at the time of preterm birth: I subgroup – 33 (30; 36) weeks, II subgroup – 32 (27.5; 35) weeks, III subgroup – 30 (28; 35) weeks ($p=0.107$ by Kruskal-Wallis H-criterion).

The differences between the subgroups of pregnant women with PPRM and pregnant women of control group revealed by the comparative analysis allowed us to outline clinical and anamnestic factors that can serve as predictors of PPRM. It was determined that premature amniotic fluid discharge at gestational age up to 36 weeks is significantly associated with an increase in the age of the pregnant woman ($r_s=0.321$; $p<0.001$), parity of pregnancy ($r_s=0.219$; $p=0.010$) and the number of abortions in history ($r_s=0.253$; $p=0.003$), primarily induced abortions ($r_s=0.211$; $p=0.013$), with a complicated pregnancy ($r_s=0.319$; $p<0.001$), in particular with cases of threatened abortion or preterm birth in the third trimester ($r_s=0.200$; $p=0.018$) and anaemia during this period ($r_s=0.224$; $p=0.008$), with the presence of extragenital pathology ($r_s=0.220$; $p=0.009$), primarily chronic pyelonephritis ($r_s=0.209$; $p=0.014$), bacterial vaginosis ($r_s=0.217$; $p=0.010$),

asymptomatic bacteriuria ($rs=0.197$; $p=0.020$), as well as in breech presentation or fetal malposition ($rs=0.234$; $p=0.006$).

The study of vitamin 25(OH)D levels and the expression of antimicrobial peptides (β -defensin 2) in the serum of women with pregnancy complicated by PPRM showed a significant decrease ($p<0.001$) in these parameters both in relation to women with full-term pregnancy and to subgroup depending on the gestational age. The average vitamin 25(OH)D level in the blood of pregnant women with PPRM was halved (25.7 (21.2; 33.2) ng/ml vs. 50.4 (42.6; 61.6) ng/ml), and the level of β -defensin 2 expression was 1.4 times lower than in the control group (78.1 (77.2; 89.4) pg/ml vs. 105.8 (97.2; 113.7) pg/ml). The lowest level of β -defensin 2 expression was determined at 23-27 weeks of gestation – 58.6 (32.7; 80.3) pg/ml, and vitamin 25(OH)D deficiency (<20 ng/ml) had 50.0% of pregnant women during this period. Among the indicators with which a reduced level of vitamin 25(OH)D in the blood of pregnant women with PPRM is significantly associated are complicated pregnancy ($rs = -0.202$; $p = 0.035$), especially with cases of threatened abortion in the first trimester ($rs = -0.189$; $p = 0.048$), gestational age from 23 to 27 weeks ($rs = 0.220$; $p = 0.021$), and retention of placental parts during vaginal delivery ($rs = -0.196$; $p = 0.041$).

According to the correlation analysis, there were significant associations of reduced expression of β -defensin 2 in the blood of the expectant mother with the gestational age at the time of PPRM ($rs=0.505$; $p<0.001$), complicated pregnancy with the threatened abortion in the first and second trimester ($rs=-0.265$; $p=0.005$ and $rs=-0.229$; $p = 0.017$), with premature abruption of a normally located placenta ($rs = 0.194$; $p = 0.043$) and the development of chorioamnionitis ($rs = 0.213$; $p = 0.026$), the presence of asymptomatic bacteriuria ($rs = 0.212$; $p = 0.027$), elevated leukocyte count ($rs = 0.249$; $p = 0.009$), as well as labour complications, in particular, retention of parts of the placenta ($rs = 0.238$; $p = 0.013$).

The results of the correlation analysis confirmed that the level of vitamin 25(OH)D in the blood of women with pregnancy complicated by PPRM is directly associated with the neonatal characteristics of the child corresponding to

the gestational age birth weight ($r_s=0.220$; $p=0.021$), Apgar scores at 1 and 5 minutes ($r_s=0.232$; $p=0.015$ and $r_s=0.200$; $p=0.037$), and older maternal age ($r_s=0.192$; $p=0.046$).

Significant associations of the level of β -defensin 2 expression in maternal blood with certain characteristics of newborns were established by correlation analysis. Thus, a decreased level of β -defensin 2 expression in the mother's blood at the time of PPRM is significantly associated with an increase in the incidence of neonatal respiratory distress syndrome ($r_s=-0.288$; $p=0.003$), intraventricular haemorrhage ($r_s=-0.316$; $p<0.001$), perinatal hypoxic-ischemic damage of central nervous system ($r_s=-0.330$; $p<0.001$), necrotising enterocolitis ($r_s=-0.256$; $p=0.010$).

It is important to establish a reliable correlation of moderate strength between the reduced level of β -defensin 2 expression and perinatal losses ($r_s=-0.362$; $p<0.001$). Thus, the average level of β -defensin 2 expression in the blood of stillbirth mothers ranged from 4.4 to 79 pg/ml and averaged 33.6 (16.8; 77.3) pg/ml, which was 3.1 times lower than in the control group ($p<0.001$) and 2.5 times lower than in cases of live birth (82.5 (78.1; 90.2) pg/ml; $p<0.001$).

Similar patterns of a significant association with perinatal losses were found for serum vitamin 25(OH)D levels: $r_s = -0.306$; $p<0.001$. The median level of vitamin 25(OH)D in the blood of women with live birth was 28.3 (21.7; 33.8) ng/ml, which was 2.4 times higher than in mothers with fetal loss – 11.9 (4.0; 18.8) ng/ml ($p<0.001$).

According to the results of correlation and comparative analysis of the levels of β -defensin 2 expression in the blood of the expectant mother and histological characteristics of the infectious and inflammatory nature of the placenta, inverse relationships between these indicators were established. Thus, the acute placental insufficiency (PI) according to the results of pathological examination of the placenta was associated with a 1.2-fold lower level of β -defensin 2 expression in the mother's blood serum ($r_s=-0.263$; $p=0.05$), which averaged 68.6 (33.7; 80.7)

pg/ml in the development of acute PI versus 81.2 (77.2; 90.3) pg/ml in other cases ($p=0.038$).

Against the background of a reduced level of β -defensin 2 expression in the blood of pregnant women, the frequency of involvement of the umbilical cord vessels and stroma in the inflammatory process ($r_s=-0.367$; $p=0.005$), the placental intervillous space ($r_s=-0.264$; $p=0.05$) and other elements of the placenta ($r_s=-0.283$; $p=0.035$) is significantly increased. The median level of β -defensin 2 expression in the blood of mothers with funiculitis in histological preparations of the umbilical cord was 78.6 (62.5; 80.9) pg/ml, while in the absence of inflammation in the umbilical cord the index was 1.1 times higher – 82.9 (79.0; 91.1) pg/ml ($p = 0.007$).

It was noted that morphological changes of the inflammatory nature in the membranes, placenta and umbilical cord structures were inversely correlated with the Apgar score at the 1st and 5th minute (r_s from -0.265 to -0.469) and the weight of the newborn baby (r_s from -0.262 to 0.304) and were directly associated with the development of neonatal respiratory distress syndrome (r_s from 0.270 to 0.437).

According to the results of univariate logistic regression analysis, it was determined that the risk (odds) of stillbirth increased when the discriminating criterion determined by ROC analysis was met at gestational age up to 27 weeks – by 18.6 (95% CI: 3.4-103.7) times, at β -defensin 2 expression level ≤ 79 pg/ml – by 37.2 (95% CI: 1.9-718.1) times, at serum vitamin 25(OH)D level ≤ 15.1 ng/ml – by 22.3 (95% CI: 3.9-125.5) times at $p < 0.001$.

Thus, the following may be reliable predictors of perinatal losses in pregnancy complicated by PPROM gestational age of 23 to 27 weeks, β -defensin 2 expression level in the pregnant woman's serum ≤ 79 pg/ml and vitamin 25(OH)D ≤ 15.1 ng/ml, presence of moderate anaemia at the time of delivery, premature abruption of placenta, and lack of preventive measures for neonatal respiratory distress syndrome.

Multivariate prognostic models were built to calculate the individual risk (probability) of perinatal loss using multiple logistic regression analysis with relatively high diagnostic performance indicators – sensitivity (62.5–75.0%), specificity (100%), prognostic accuracy (97.3–98.2%).

All studies were conducted in accordance with the principles of bioethics and the moral and ethical standards of the Helsinki Declaration. All procedures, including the collection of personal data, were carried out after obtaining the patient's informed agreement.

Key words: pregnancy, preterm premature rupture of membranes, latent period, preterm labor, perinatal outcomes, preterm infants, 25-hydroxyvitamin D, human β -defensins, histological examination of the placenta, risk factors, prognosis, logistic regression method.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Дубоссарська З. М., Дубоссарська Ю. О., Пузій Є. О. Диференційована тактика ведення вагітності у жінок з передчасним розривом плодових оболонок. *Здоров'є жінщини*. 2020. 1 (147): 42-51. DOI: 10.15574/HW.2020.147.42 *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання статті)*.
2. Dubossarska Yu. O., Puzii Ye. O. Clinical, anamnestic and laboratory predictors of preterm premature rupture of membranes in pregnant women. *Azerbaijan Medical Journal*. 2021. 4: 12-18. DOI: 10.34921/amj.2021.4.002 *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання статті)*.
3. Dubossarska Yu. O., Puziy Ye. O. Histological features of infectious and inflammatory state of the placenta in women with preterm premature rupture of membranes depending on the duration of the interval between membrane rupture and delivery and other factors. *Bulletin of problems biology and medicine*. 2022. 3 (166): 168-173. DOI: 10.29254/2077-4214-2022-3-166-168-173 *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання статті)*.
4. Дубоссарська Ю. О., Пузій Є. О. Перинатальні наслідки при передчасному розриві плодових оболонок до 36 тижнів вагітності. *Український журнал. Перинатологія і педіатрія*. 2022. 3 (91): 22-28. DOI: 10.15574/PP.2022.91.22 *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних,*

статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання статті).

5. Пузій Є. О., Дубоссарська Ю. О. Значення експресії антимікробних пептидів і вмісту вітаміну 25(OH)D як прогностичних маркерів перинатальних втрат при передчасному розриві плодових оболонок до 36 тижнів вагітності. Український журнал Здоров'я жінки. 2022. 6 (163): 4-13. DOI: 10.15574/HW.2022.163.4 *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання статті).*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Дубоссарська Ю. О., Пузій Є. О. Значення β -дефензинів у жінок при акушерській патології. Новини і перспективи медичної науки: збірник Матеріалів XXI наукової практичної конференції студентів та молодих учених: [Під ред.. Твердохліба І.В., Бондаренко Н.С.]. Дніпро, 2021. 9-10. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, написання тез).*
2. Дубоссарська Ю. О., Пузій Є. О., Усенко Т. В. Особливості стану посліду при передчасному розриві плодових оболонок в залежності від тривалості безводного проміжку. Scientific Progress: Innovations, Achievements And Prospects. Proceedings Of The 2nd International Scientific And Practical Conference. MDPC Publishing. Munich, Germany. 2022. 79-83. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання тез).*

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

1. Дубоссарська З. М., Пузій Є. О. Некоторые актуальные вопросы преждевременного излития околоплодных вод при преждевременных родах. Медичні аспекти здоров'я жінки. 2018.7-8: 5-7. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, написання статті).*
2. Дубоссарська Ю. О., Пузій Є. О. Спосіб прогнозування передчасного розриву плодових оболонок. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (випуск 8). Київ. 2022. Реєстр № 3/8/22. 6-7. *(Особистий внесок – збір даних, оформлення заявки).*

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	21
ВСТУП	24
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЕТІОПАТОГЕНЕЗ І КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ПЕРЕДЧАСНОГО РОЗРИВУ ПЛОДОВИХ ОБОЛОНОК, ТАКТИКУ ВЕДЕННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКУ УСКЛАДНЕНЬ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	31
1.1 Сучасні погляди на передчасний розрив плодових оболонок. Основні питання етіології та патогенезу.....	31
1.2 Діагностичні ознаки, клінічні особливості перебігу, тактика ведення та перинатальні наслідки	38
1.3 Значення вітаміну 25(ОН)D та рівня експресії антимікробних пептидів в патогенетичних механізмах розвитку передчасного розриву плодових оболонок	44
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	48
2.1 Загальна характеристика тематичних пацієнток	48
2.2 Методи дослідження	51
2.2.1 Методи клінічного і функціонального обстеження вагітних	51
2.2.2 Визначення концентрації вітаміну 25(ОН)D	53
2.2.3 Кількісне визначення експресії людського β -дефензину 2 у сироватці крові	54
2.2.4 Акушерська тактика при передчасному розриві плодових оболонок	55
2.2.5 Методи оцінки стану новонароджених	57
2.2.6 Морфологічні і гістологічні методи дослідження посліду	58
2.3 Статистичні методи обробки результатів дослідження	59
РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНІ І ЛАБОРАТОРНІ	61

ПОКАЗНИКИ ПРИ ПЕРЕДЧАСНОМУ РОЗРИВІ ПЛОДОВИХ ОБОЛОНОК.....	
3.1 Клінічні особливості перебігу вагітності та пологів у жінок з передчасним розривом плодових оболонок	61
3.2 Дослідження рівня сироваткового вітаміну 25(ОН)D та експресії антимікробних пептидів (β -дефензину 2) у крові жінок з передчасним розривом плодових оболонок	71
РОЗДІЛ 4. СТАН ЗДОРОВ'Я ДІТЕЙ ОБСТЕЖЕНИХ ЖІНОК ПРИ НАРОДЖЕННІ ТА В РАННЬОМУ НЕОНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ...	76
РОЗДІЛ 5. ГІСТОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ІНФЕКЦІЙНО- ЗАПАЛЬНОГО СТАНУ ПОСЛІДУ У ЖІНОК З ПЕРЕДЧАСНИМ РОЗРИВОМ ПЛОДОВИХ ОБОЛОНОК	88
РОЗДІЛ 6. ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ПЕРИНАТАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ ПЕРЕДЧАСНОМУ РОЗРИВІ ПЛОДОВИХ ОБОЛОНОК	105
РОЗДІЛ 7. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	121
ВИСНОВКИ	133
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	136
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	137
ДОДАТКИ	165

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФК	–	активні форми кисню
БЛД	–	бронхолегенева дисплазія
БП	–	безводний проміжок
ВАП	–	відкрита артеріальна протока
ВР	–	відносний ризик
ВШК	–	внутрішньошлуночковий крововилив
ГРВІ	–	гостра респіраторна вірусна інфекція
ДМПП	–	дефект міжпередсердної перетинки
ДМШП	–	дефект міжшлуночкової перетинки
ДРТ	–	допоміжні репродуктивні технології
ІВП	–	історія вагітності та пологів
ІФА	–	імуноферментний аналіз
ІЦН	–	істміко-цервікальна недостатність
НДР	–	науково-дослідна робота
НЕК	–	некротизуючий ентероколіт
НРДС	–	неонатальний респіраторний дистрес синдром
ОС	–	оксидативний стрес
ПГІУ	–	перинатальне гіпоксично-ішемічне ураження
ПН	–	плацентарна недостатність
ПП	–	передчасні пологи
ПРПО	–	передчасний розрив плодових оболонок
США	–	Сполучені Штати Америки
УЗД	–	ультразвукове дослідження
ЦНС	–	центральна нервова система
Асс		accuracy (укр. точність)
AUC	–	area under ROC curve (укр. площа під ROC-кривою)
CI	–	confidence interval (укр. довірчий інтервал)

		frequency (укр. відносний показник (частота) у %);
F	–	F – критерій однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA
FET	–	Fisher's exact test (укр. двосторонній точний критерій Фішера)
H	–	Kruskal-Wallis test (укр. непараметричний дисперсійний аналіз Краскела-Уоліса)
HDB2	–	людський β -дефензин 2
HSD	–	Tukey test (укр. критерій Тьюкі)
IL	–	інтерлейкін
IQR	–	interquartile range (укр. інтерквартильний розмах)
J	–	Youden index (укр. індекс Йодена)
LP	–	латентний період
M	–	середнє арифметичне
m	–	стандартна похибка
Max	–	максимум
Min	–	мінімум
Me	–	медіана
MMP	–	матриксна металопротеїназа
OR	–	odds ratio (укр. відношення шансів)
P	–	імовірність події (мертвонародження)
p	–	рівень статистичної значущості
PPROM	–	preterm premature rupture of membranes (укр. передчасний розрив плодових оболонок при недоношеній вагітності)
ROC	–	receiver operating characteristic (укр. робоча характеристика приймача)
rs	–	Spearman's coefficient (укр. коефіцієнти рангової кореляції Спірмена)
SD	–	стандартне відхилення

Se	–	Sensitivity (укр. чутливість)
Sp	–	Specificity (укр. специфічність)
t	–	T-test (укр. критерій Стьюдента)
U	–	Mann-Whitney test (укр. критерій Манна-Уїтні)
Q	–	Dann's test (укр. критерій Данна)
χ^2	–	Chi-squared test (укр. Хі-квадрат Пірсона)
25(OH)D	–	25-гідроксивітамін D

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. В останні десятиліття у всьому світі відзначається тенденція до зростання частоти передчасних пологів. Так, в європейських країнах глибоко недоношеними народжуються від 1,1 до 1,6 % дітей [6]. Передчасні пологи (ПП) посідають одне з провідних місць у структурі перинатальної захворюваності та смертності. Близько 60-70 % ранньої неонатальної смертності та 65-75 % дитячої смертності реєструються в популяції недоношених дітей [6]. За даними різних авторів, від 30 до 50 % передчасних пологів починаються з передчасного розриву плодових оболонок (ПРПО), що вимагає комплексного порівняльного аналізу підходів до лікування ускладнень залежно від тривалості латентного періоду на основі неонатальних і материнських результатів [6,81,162].

Приблизно 50 % жінок, у яких вагітність ускладнюється ПРПО (до 37 тижнів вагітності), народжують протягом 24–48 годин після розриву і від 70 до 90 % – протягом 7 днів. Вагітні з ПРПО, потребують спостереження та розродження в акушерському закладі охорони здоров'я, де надається необхідна допомога недоношеним новонародженим та новонародженим у складних неонатальних випадках. Менеджмент ПРПО складається з профілактики інфекційних ускладнень, зокрема хоріоамніоніту, антибактеріальними препаратами, нейропротекції плода у терміні до 32 тижнів вагітності та профілактики респіраторного дистрес синдрому у новонароджених глюкокортикостероїдами після досягнення порогу життєздатності плода [169].

Незважаючи на очевидну актуальність проблеми, питання патогенезу та можливого прогнозування ПРПО остаточно не з'ясовані. Зміни в плодових оболонках при ПРПО, зокрема розм'якшення плодових оболонок в ділянці внутрішнього вічка шийки матки, порушення міцності зв'язків між хоріоном та амніоном, що відбуваються під впливом численних ферментів, починаються

задовго до початку пологової діяльності та зумовлені переважно місцевим запальним процесом. Багато вчених вважають запальні зміни навколоплідних оболонок однією з провідних причин ПРПО [69,72,133,142]. З іншого боку, очікувальна тактика при ПРПО в недоношеному терміні (до 36⁺⁶ тижнів гестації) пов'язана з ризиком розвитку інфекційних ускладнень, зокрема є незалежним прогностичним фактором розвитку хоріодецидуїту і хоріоамніоніту [103], що прямо корелює з тривалістю безводного проміжку. Золотим стандартом для підтвердження наявності інфекційно-запального процесу у фето-плацентарному комплексі при передчасних і спонтанних пологах є дані патологоанатомічного дослідження послідів [103].

Останніми десятиліттями зростає інтерес до антимікробних пептидів, зокрема дефензинів, з широким спектром протиінфекційних властивостей, які відіграють важливу роль у підтримці імунного гомеостазу людини [130]. Дослідження показують, що α - та β -дефензини, які є сполучною ланкою між вродженим (неспецифічним) та набутим (адаптивним) імунітетом, здатні як безпосередньо викликати загибель патогенних мікроорганізмів, так й виконувати роль імуноад'ювантів, що можуть посилювати активність гуморальної і клітинної імунної відповіді [130, 197]. Сукупність цих властивостей дозволяє розглядати дефензини як потужні активатори різних ланок імунного захисту, а їх рівень – як маркер системної активації при моніторингу перебігу інфекційних та запальних патологічних процесів [149, 199]. Про зміну експресії дефензинів у навколоплодових водах, слизовій оболонці репродуктивного тракту жінки повідомлялося у низці клінічних досліджень [149, 182, 192], де вказано, що порушення регуляції дефензинів може вплинути на прогноз вагітності, пологів та післяпологових запальних захворювань у жінок. Водночас, досліджень рівня експресії дефензинів у крові майбутньої матері та його зв'язку з перебігом вагітності, пологів та інфекційним станом плаценти бракує.

Вітамін D відіграє роль як при адаптивному, так при вродженому імунітеті. Його імуномодулююча здатність включає індукцію антимікробних

пептидів. Примітно, що промоторні ділянки генів катетиліцину та людського β -дефензину 2 містять консенсусні елементи відповіді вітаміну D, що дозволяє вітаміну D регулювати їх експресію. Отже, високий ризик розвитку на фоні ПРПО перинатальних інфекцій і гнійно-септичних ускладнень матері обмежує поширення тактики тривалої пролонгації вагітності, вимагає адекватної і своєчасної оцінки чинників ризику [142, 169, 192], в тому числі визначення недостатності і дефіциту вітаміну D при вагітності та рівня антимікробних пептидів (людського β -дефензину 2), що дозволить розширити наукові знання щодо патогенезу та прогнозувати ускладнення при передчасному розриві плодових оболонок з боку матері та новонародженого.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в рамках НДР кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровського державного медичного університету на теми: «Наукове обґрунтування оцінки перинатального ризику при акушерській патології», № державної реєстрації 0117U000668, строки виконання 2017-2019 рр. та «Діагностика та превентивне лікування акушерських та гінекологічних захворювань при екстрагенітальній патології», № державної реєстрації 0120U101467, строки виконання 2020-2023 рр.

Мета дослідження. Попередження акушерських та перинатальних ускладнень при передчасному розриві плодових оболонок при недоношеній вагітності шляхом прогнозування на підставі клініко-анамнестичних показників перебігу вагітності та пологів, діагностичних змін рівня сироваткового 25-гідроксивітаміну D (25(OH)D) та показників антимікробних пептидів (людського β -дефензину 2).

Завдання дослідження:

1. Визначити особливості перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду у жінок з передчасним розривом плодових оболонок на підставі клініко-статистичного аналізу.

2. Оцінити роль визначення рівня вітаміну 25(OH)D та показників антимікробних пептидів (людського β -дефензину 2) у сироватці крові матері

як прогностичних маркерів розвитку ускладнень перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду.

3. Дослідити клінічний статус новонароджених у жінок з недоношеною вагітністю, ускладненою ПРПО, та його зв'язок з перебігом вагітності та пологів, тривалістю безводного проміжку, а також з рівнем експресії антимікробних пептидів (людського β -дефензину 2) та вітаміну 25(OH)D у крові матері.

4. Вивчити гістологічні особливості посліду у жінок з недоношеною вагітністю, ускладненою ПРПО, та їх зв'язок з різними факторами перебігу вагітності та пологів.

5. Розробити метод прогнозування ускладнень з боку матері та новонародженого при передчасному розриві плодових оболонок у жінок з недоношеною вагітністю.

Об'єкт дослідження: передчасний розрив плодових оболонок при недоношеній вагітності.

Предмет дослідження: особливості перебігу та клінічних проявів у жінок з ПРПО при недоношеній вагітності, стан фето-плацентарного комплексу, показники рівня вітаміну 25(OH)D, експресії антимікробних пептидів (людського β -дефензину 2), стан новонароджених та їх ранній неонатальний період, патологоанатомічні зміни посліду.

Методи дослідження: бібліосемантичний аналіз; загально-клінічне обстеження, клінічні – для оцінки перебігу вагітності; мікробіологічні – для оцінки вагінальної флори; імуноферментні – для дослідження сироваткового вітаміну 25(OH)D та експресії антимікробних пептидів (людського β -дефензину 2); інструментальні – для оцінки стану плода (ультразвукова діагностика плода з доплерометрією кровотоку артерії пуповини, маткових артерій, середніх мозкових артерій, нестресовий тест / кардіотокографія); морфологічні – для оцінки змін посліду у породілей з ПРПО; математико-статистичні – для статистичної обробки отриманих результатів, визначення основних закономірностей і прогнозування.

Наукова новизна отриманих результатів. Розширено уявлення про клініко-анамнестичні фактори як можливі предиктори ПРПО при недоношеній вагітності у терміні від 23⁺⁰ до 36⁺⁶ тижнів гестації. Вперше встановлені та обгрунтовані закономірності щодо суттєво знижених рівнів вітаміну 25(OH)D і експресії β-дефензину 2 у сироватці крові жінок з недоношеною вагітністю, ускладненою ПРПО, з найменшими рівнями в терміні гестації 23-27 тижнів, порівняно з нормальною доношеною вагітністю. Виявлено достовірні асоціації зниженого рівня експресії β-дефензину 2 у крові майбутньої матері з терміном вагітності на момент ПРПО, з ускладненим перебігом вагітності та пологів.

Доповнено наукові дані щодо патологічних станів, виявлених у ранньому неонатальному періоді в недоношених дітей, народжених жінками з ПРПО в залежності від терміну гестації. Доведено тісний взаємозв'язок тривалості латентного періоду та зниженого рівня експресії β-дефензину 2 у крові вагітних з ПРПО з патологічними змінами посліду: гострою плацентарною недостатністю, що тісно асоціювалася з перинатальною смертністю, та інфекційно-запальними ураженнями: фунікулітом, інтервілузитом та одночасним ураженням кількох елементів та структур посліду.

Доведено високу прогностичну значущість ПРПО на ранніх термінах гестації (23-27 тижнів), низьких рівнів експресії β-дефензину 2 і вітаміну 25(OH)D у крові вагітної як вірогідних предикторів перинатальних втрат при недоношеній вагітності, на підставі цього розроблено три багатофакторні прогностичні моделі.

Теоретична та практична цінність роботи. Для визначення групи ризику ПРПО при недоношеній вагітності у терміні від 23⁺⁰ до 36⁺⁶ тижнів гестації, крім уточнення клініко-анамнестичних факторів, рекомендовано визначати рівень 25(OH)D та експресії β-дефензину 2 у сироватці крові. Для забезпечення адекватного рівня сироваткового вітаміну 25(OH)D і профілактики перинатальних втрат у вагітних, які мають фактори ризику

ПРПО, рекомендований щоденний прийом лікарських засобів вітаміну D3 (холекальциферолу) у профілактичних або лікувальних дозах в залежності від вихідного рівня 25(OH)D у сироватці крові на етапі прегравідарної підготовки або з I триместру вагітності. Рекомендовано впровадження в медичну практику перинатальних центрів II та III рівня трьох моделей багатофакторної логістичної регресії для прогнозування ймовірності перинатальних втрат при недоношеній вагітності (23-36 тижнів), ускладненій ПРПО, з показниками діагностичної ефективності – чутливість (62,5–75,0 %), специфічність (100 %), точність прогнозу (97,3–98,2 %).

Результати дослідження впроваджено у навчально-педагогічний процес у Дніпровському державному медичному університеті та у надання акушерської медичної допомоги Комунального підприємства «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» Дніпровської обласної ради, Комунального неприбуткового підприємства «Криворізький міський клінічний пологовий будинок № 1» Криворізької міської ради, Комунального неприбуткового підприємства «Павлоградська міська лікарня № 1» Павлоградської міської ради.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею здобувача. Сумісно з науковим керівником, д.мед.н., професором Дубоссарською Ю.О. обрана тема дисертації, сформульовані мета і завдання дослідження. Самостійно проведений патентно-інформаційний пошук та аналіз наукової літератури за темою. Здобувачем самостійно розроблена карта дослідження, проведено відбір та ведення вагітних, розродження та ведення післяпологового періоду, сформовані групи дослідження. Особисто на основі отриманих результатів створено базу даних, її статистичний аналіз та проведено інтерпретацію отриманих результатів. Самостійно написані розділи дисертаційної роботи, а також статті та тези доповідей за результатами дослідження, підготовлені стендові доповіді на науково-практичних конференціях. Автором спільно з науковим керівником сформульовані висновки та практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації. Результати проведених досліджень оприлюднені на науково-практичних конференціях: з міжнародною участю «Актуальні питання репродуктивної медицини в Україні» (28-29 березня 2019, м. Дніпро, стендова доповідь); XXI конференція студентів та молодих учених «Новини і перспективи медичної науки» (5-23 квітня 2021, м. Дніпро, публікація тез); з міжнародною участю «Актуальні питання репродуктивної медицини в Україні» (8-9 квітня 2021, м. Дніпро, стендова доповідь); Scientific Progress: Innovations, Achievements And Prospects. Proceedings Of The 2nd International Scientific And Practical Conference (6-8 листопада 2022, м. Мюнхен, Германія, публікація тез); «Актуальні питання репродуктивної медицини в Україні» (29-30 червня 2023, м. Дніпро, стендова доповідь).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи надруковано 9 наукових праць, з яких 4 статті – у фахових журналах, які входять до Переліку наукових фахових видань України, затверджених наказами Міністерства освіти і науки України, 1 стаття – у науковому періодичному виданні іншої держави, з яких 2 статті проіндексовані у наукометричній базі даних Scopus; 2 тези доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій; 1 стаття у нефарховому журналі; 1 повідомлення про наукову (науково-технічну) продукцію, призначену для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я.

Обсяг та структура дисертаційної роботи. Дисертацію викладено на 172 сторінках друкованого тексту (з них 133 сторінки основної частини). Основна частина складається з анотацій українською та англійською мовами, списку наукових праць, опублікованих здобувачем за темою дисертації, вступу, огляду літератури, характеристики обстежених пацієнтів та методів дослідження, чотирьох розділів результатів власних досліджень, узагальнення та обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Список використаної літератури містить 207 джерел, з яких 28 – кирилицею та 179 – латиницею. Дисертаційна робота включає 16 таблиць та 15 рисунків.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЕТІОПАТОГЕНЕЗ І КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ПЕРЕДЧАСНОГО РОЗРИВУ ПЛОДОВИХ ОБОЛОНОК, ТАКТИКУ ВЕДЕННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКУ УСКЛАДНЕНЬ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Сучасні погляди на передчасний розрив плодових оболонок. Основні питання етіології та патогенезу

Передчасний розрив плодових оболонок (ПРПО) при недоношеній вагітності визначається як розрив плодових оболонок від 22⁺⁰ до 36⁺⁶ тижнів гестації. Ця суттєва акушерська проблема зустрічається приблизно у 3-4 % усіх вагітностей і безпосередньо обумовлює 40-50 % всіх передчасних пологів [114, 133, 159]. Оскільки близько 560 000 дітей щороку народжуються передчасно в Сполучених Штатах Америки (США) (~12,0 % від усіх пологів), це відповідає приблизно 150 000 спонтанних передчасних пологів, які ускладнюються ПРПО [133].

До ускладнень, частота яких підвищується при ПРПО, відносяться дистрес плода і асфіксія новонародженого, аномалії пологової діяльності, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти. Інтраамніотична інфекція розвивається у 15-30 % вагітних, яка в подальшому у 2-13 % жінок з ПРПО при недоношеній вагітності реалізується в післяпологовий ендометрит. Хоріоамніоніт достовірно частіше спостерігається після тривалого безводного проміжку, маловоддя, багаторазових вагінальних досліджень [154].

Крім того, смертність і захворюваність новонароджених вищі в групі ПРПО, ніж при будь-якій іншій причині передчасних пологів. Тим не менш, ПРПО є недостатньо вивченим несприятливим ускладненням вагітності. Незважаючи на значні покращення рівня допологової допомоги за останні

три десятиліття, показники ПРПО та наступних передчасних пологів погіршилися [156,161].

Плодові оболонки являють собою структурно-метаболичну тканину, що складається з амніотичного епітелію, сполучної тканини, хоріона і децидуальної оболонки. Сполучна тканина складається в основному з колагену I і III типів, які забезпечують міцність мембрани [186]. Відповідно до сучасних уявлень людський амніон складається з 5 окремих шарів: епітелію, базальної мембрани, компактного шару, шару фібробластів і проміжного шару [5,186]. Клітини амніотичного епітелію секретують колаген III і IV типів, а також неколагенові глікопротеїни (ламініл, нідоген і фібронектин), які беруть участь у формуванні базальної мембрани амніону. Компактний шар складається з сполучної тканини і прилягає до базальної мембрани, формуючи основний фіброзний скелет амніону, колаген якого секретується мезенхімальними клітинами в шарі трофобласта. Інтерстиціальний колаген (I і III типів) переважає і формує паралельні розшарування, які зберігають цілісність амніону. Волокна колагену V і VI типів створюють з'єднання з епітелієм базальної мембрани. Шар трофобласта складається з мезенхімальних клітин і макрофагів всередині екстрацелюлярного матриксу, де колагенові волокна формують пухку мережу з острівцями неколагенових глікопротеїнів. Між амніоном і хоріоном лежить проміжний шар (губчастий шар або спонгіозна зона), що представлений нефібрилярною сітчастою структурою, що складається в основному з колагену III типу [29,36].

На жаль, жодного методу для надійного прогнозування ПРПО не існує. Ця дилема в основному пов'язана з тим, що точні причини або фактори ризику невідомі, а шляхи, що призводять до ПРПО, були визначені лише нещодавно [82,89,106,112,159]. Емпіричні підходи до лікування, які ігнорують складність і гетерогенність патофізіології ПРПО, на сьогоднішній день недостатньо ефективні. Належна діагностика та лікування ПРПО, ймовірно, вимагатимуть ретельного дослідження специфічних

патофізіологічних шляхів, спричинених впливом факторів ризику, та розробки біомолекулярних маркерів, які можуть передбачити ПРПО [52,73,92,102,147,148,158,181,196].

ПРПО являє собою складний, багатоаспектний процес. Кілька епідеміологічних і клінічних факторів вважаються предикторами ПРПО. Сюди входять інфекційні чинники (наприклад, бактеріальний вагіноз, трихомоніаз, гонорея, хламідіоз), материнські фактори (наприклад, куріння сигарет, зловживання психоактивними речовинами; професійні шкідливості (ті, що пов'язані з тяжкою фізичною працею, довготривалим статичним напруженням, розумовою перевтомою); спадковість; погане харчування та коїтус під час вагітності), акушерські ускладнення (наприклад, багатоплідна вагітність, полігідрамніон, істміко-цервікальна недостатність, попередні операції на шийці матки) [28, 31, 70, 122, 133, 174, 184, 193]. Також у якості факторів ризику ПРПО були запропоновані фактори навколишнього середовища (наприклад, стрес, вплив токсинів) та генетична схильність. Крім того, біохімічні сигнали від плода, включаючи ендокринні фактори, які сприяють апоптозу фетальної мембрани, також були причетні до ініціації ПРПО [29,84, 138, 204].

Патогенетично виділяють генетичні, інфекційні чинники, оксидативний стрес та апоптоз плодових оболонок. Серед генетичних причин ПРПО виділяють поліморфізм гену будови колагену 1a2, ендотеліну та інгібітора серин-пептидази [3,4].

Вивчення механізму розриву плодових оболонок на тканинному і клітинному рівні дозволило виявити в ділянці розриву оболонок змінену зону, яка морфологічно характеризувалася потовщенням сполучно-тканинного компонента, витонченням шару цитотрофобласту і децидуальної оболонки, а також руйнуванням зв'язку між амніоном і хоріоном. На клітинному рівні в ділянці розриву оболонок знайдені ферменти (фосфоліпази, еластази, матриксні металопротеїнази і / або інші протеази) і біологічно активні речовини (ейкозаноїди, особливо простагландини класу

E2, цитокіни) [20,152]. Зазначені зміни аналогічні фізіологічним, що відбуваються при розриві плодових оболонок в процесі термінових пологів, проте стимули, що провокують розрив плодових оболонок при недоношеній і доношеній вагітності, скоріш за все, різні [33,158]. Крім того, причиною передчасного розриву плодових оболонок слід вважати вплив судинного ендотеліального фактора, тоді як місцеве запалення виникає вторинно після ПРПО [59].

Найбільш поширеною думкою про етіологію ПРПО серед практикуючих акушерів-гінекологів є наявність інфекції [60]. Згідно з даними [154] більш ніж в одній третині вагітних з ПРПО при доношеній вагітності виявляється інфекційний агент, який формує запальну відповідь організму жінки, опосередковану сегментоядерними нейтрофілами і, в меншій мірі, макрофагами. Останні залучаються до місця інфекції і продукують цитокіни, матриксні металопротеїнази (ММР) та простагландини [32, 35, 39, 99, 207]. Запальні цитокіни, включаючи інтерлейкін-1 (IL-1) і фактор некрозу пухлини (TNF- α), продукуються активованими моноцитами, і ці цитокіни підвищують експресію ММР-1 і ММР-3 на транскрипційному і посттранскрипційному рівнях в клітинах хоріону [68, 139, 140]. Бактеріальна інфекція і запальна відповідь також індукують продукцію простагландинів нейтрофілами в плодових оболонках, що підвищує ризик ПРПО, викликаючи підвищення збудливості матки і деградацію колагену в навколоплідних оболонках [67, 68, 173]. Певні штами вагінальних бактерій продукують фосфоліпазу A2, яка сприяє вивільненню арахідонової кислоти з мембран фосфоліпідів в амніон. Більш того, активовані моноцити продукують цитокіни як імунну відповідь на бактеріальну інфекцію, підвищуючи продукцію простагландину E2 хоріонічними клітинами [133]. Разом з цитокіновою стимуляцією продукції простагландину E2 амніоном і хоріоном також відбувається індукція циклооксигенази II – ферменту, що перетворює арахідонову кислоту в простагландини. Детальна регуляція процесу синтезу простагландину E2 у відповідь на бактеріальну інфекцію до кінця не вивчена,

і прямий зв'язок між продукцією простагландинів і ПРПО не встановлений. Хоча простагландини (особливо простагландини E2 та F2 α) вважаються медіаторами пологів у всіх ссавців, простагландин E2 знижує синтез колагену в плодових оболонках і підвищує експресію MMP-1 і MMP-3 фібробластами людини [36]. Іншим компонентом імунної відповіді на інфекцію є продукція глюкокортикоїдів. У більшості тканин протизапальну дію глюкокортикоїдів опосередковано через супресію продукції простагландинів [22, 56]. Незважаючи на це, в деяких тканинах, таких як амніон, глюкокортикоїди парадоксально стимулюють продукцію простагландинів. Більш того, дексаметазон знижує синтез фібронектину і колагену III типу в первинних культурах епітеліальних амніотичних клітин. Можливо, глюкокортикоїди продукуються у відповідь на мікробну інвазію, сприяючи ПРПО [69,155,156].

Нині у зв'язку з широким розвитком можливостей імунології репродукції вивчення імунологічних аспектів вагітності та її переривання стало одним з найактуальніших і перспективніших, більшість дослідників дійшли висновку про значну роль скоординованої роботи природженої і адаптивної систем імунітету в розвитку звичного невиношування вагітності [18]. Відомо, що в захисті організму від патогенів беруть участь дві системи імунного захисту – реакції природженого (природного) і придбаного (адаптивного) імунітету. Більшість чинників природженого імунітету мають безперечне значення в пізні терміни гестаційного процесу, проте залишаються до кінця невивченими до теперішнього часу [67,96]. Вивчення їх особливостей дозволить уточнити системні імунні механізми, що визначають розвиток невиношування вагітності в пізні терміни, ПРПО і передчасних пологів, на підставі яких можлива розробка прогнозу результатів вагітності, що має велике значення для практичного акушерства [48,105,179].

Несприятливий вплив інфекційного чинника на перебіг гестаційного процесу, стан плода добре вивчені і пов'язані з реалізацією патогенних

властивостей збудників інфекцій в організмі матері і плода [100, 134, 170, 198]. Так, ряд збудників здатні чинити тератогенну дію, пряму цитотоксичну дію на клітини (зокрема лімфоцити), викликати зміни в системі гемостазу, тим самим призводячи до переривання вагітності [34, 36, 87, 141, 190, 203]. Вважається, що персистуюча вірусна і бактеріальна інфекція є основним чинником, що призводить до переривання вагітності [13, 40, 42, 43, 79, 88]. Проте, розвиток передчасних пологів інфекційного генезу можливий лише при фонових змінах імунної системи. У нормі локальні захисні механізми не дозволяють мікроорганізмам проникати в матку, причому основна роль в цьому захисті відводиться природженому імунітету [19]. Можливість висхідного інфікування більшою мірою залежить від стану локального імунітету в пограничній зоні між піхвою і маткою – шийці матки, ніж від системних імунних реакцій [16, 19, 78]. Цервікальний канал вистилає циліндричний епітелій. Мікроорганізми, що вражають епітелій, та їх продукти зустрічаються з чинниками захисту, які служать бар'єром на шляху їх проникнення в тканини. Чинники природженого імунітету існують в організмі до початку дії інфекційного агента, крім того, при дії патогенних чинників швидко (впродовж хвилин) індукуються їх додатковий синтез [72].

Розпізнавальними рецепторами природженої імунної системи є Toll like рецептори (TLR), які експресуються клітинами епітелію, макрофагами, дендритними та іншими клітинами [17]. Дія мікроорганізмів через активацію специфічних рецепторів TLR призводить до продукції цитокінів. Збільшення синтезу цитокінів у шийці матки є причиною її відкриття у пологах [131]. Відкриттю шийки матки також сприяє активація протеаз. Підвищення активності протеаз може призвести до зміни структури плодових оболонок і їх передчасного розриву [128,168].

Продукція прозапальних цитокінів сприяє збільшенню синтезу простагландинів у децидуальній тканині та міометрії і передчасному початку пологової діяльності [16].

Одним із патофізіологічних факторів ПРПО є оксидативний стрес (ОС) і утворення активних форм кисню (АФК) як його медіаторів. Здорова вагітність, як і інші фізіологічні стани, характеризується стабільним окислювально-відновним балансом між АФК і антиоксидантами [2,93]. Двома найпоширенішими джерелами АФК є витік із системи транспорту електронів у внутрішній мітохондріальній мембрані під час клітинного дихання та вивільнення імунними клітинами під час фагоцитозу. ОС збільшує мітохондріальну активність плаценти та вироблення АФК, коли енергетичні потреби фетоплацентарної одиниці високі, є дефіцит антиоксидантних поживних речовин або наявні внутрішні мікросудинні захворювання [2,93]. Це призводить до незбалансованого окислювально-відновного стану. Поведінкові фактори ризику, пов'язані з ПРПО, зокрема куріння сигарет, генерують супероксид, перекис водню, гідроксильні іони та оксид азоту, які можуть пошкодити колагеновий матрикс і поглинати антиоксидантний захист. Продемонстровано [2], що основною мішенню для АФК є колаген. Супероксид стимулює *in vitro* розщеплення фібрилярного колагену до 4-гідроксипроліну. Хоріоамніотичні колагенолітичні ферменти вразливі до активації АФК, при цьому MMP-9 пригнічується супероксиддисмутазою або попередником глутатіону N-ацетилцистеїном. Автори [2,133] повідомили про інгібування MMP-9 та інших маркерів запалення за допомогою антиоксиданту N-ацетил-цистеїну (НАЦ). НАЦ пригнічує шлях, що активується NF-κB, і подальший метаболізм фосфоліпідів, вивільнення прозапальних цитокінів і активність протеази в фетальних мембранах людини. Наведені вище дані вказують на те, що ОС і запалення є основними явищами, пов'язаними з ПРПО. Це призводить до біохімічних наслідків, які можуть знизити поріг розриву мембрани [2] .

Понад десять років тому повідомлялося про апоптоз фетальної мембрани як патологічний механізм, пов'язаний з передчасним розривом плодових оболонок [21]. Це також підтверджується тим фактом, що елементи апоптозу переважно спостерігаються в плодових оболонках жінок з ПРПО,

ніж у вагітних зі спонтанними передчасними пологами. Інфекція та інші ендотоксини здатні індукувати багато проапоптотичних факторів під час ПРПО, які зазвичай відсутні в цілих плодових оболонках, що досліджували при передчасних пологах без наявності ПРПО [88, 111, 115, 143]. Повідомлялося про класичну структуру фрагментації дезоксирибонуклеїнової кислоти – ДНК (використану для діагностики апоптозу) у плодових оболонках, отриманих від жінок з ПРПО [133]. Однак апоптоз не часто асоціюється з масивною запальною відповіддю, яка спостерігається при ПРПО. Крім того, фрагментацію ДНК (як показано за допомогою TUNEL-аналізу або LmPCR), яка використовується як доказ апоптозу, можна спостерігати при інших формах загибелі тканин/клітин, таких як некроптоз [133]. ОС також викликає фрагментацію ДНК клітин фетальної мембрани. Ці фактори викликають неоднозначність щодо ролі апоптозу як патологічного механізму у схильності мембран до ПРПО. Ймовірно, що ПРПО може мати елементи всіх форм загибелі клітин, оскільки медіатори запалення можуть викликати різні форми загибелі клітин залежно від їхньої кінетики та дози [67,123] .

Підсумовуючи, роль інфекції, запалення, генетичних факторів та апоптозу в ПРПО були незалежно охарактеризовані з розрахунком на те, що шляхи, що реагують на конкретні фактори ризику, повинні вказувати, які ініціатори та ефектори ПРПО діють у кожному конкретному випадку.

1.2. Діагностичні ознаки, клінічні особливості перебігу, тактика ведення та перинатальні наслідки

У більше ніж у 90 % випадків діагноз ПРПО підтверджується на підставі збору скарг пацієнтки та огляду в дзеркалах, під час якого візуалізується пряме підтікання навколоплідних вод [187]. Використання нітразинового тесту, мазка на навколоплідні води підвищує вірогідність встановлення правильного діагнозу до 97 % [71, 73, 188]. Якщо під час

ультразвукового дослідження (УЗД) плода навколоплідні води відсутні (абсолютне маловоддя) або наявний олігогідрамніон (максимальна вертикальна кишень складає менше 2 см), діагноз ПРПО є найбільш вірогідним. Однак нормальний обсяг навколоплідних вод не виключає діагнозу ПРПО [66, 113, 187].

Вагінальне дослідження при ПРПО за відсутності активної пологової діяльності не рекомендується, оскільки це підвищує ризик інфікування та зменшує латентний період при виборі очікувальної тактики [101,172,187].

Після встановлення діагнозу ПРПО лікарем акушером-гінекологом приймається рішення про тактику ведення даної вагітної, зокрема в залежності від клінічної ситуації обирається очікувальна тактика для пролонгування вагітності чи активна тактика ведення, яка передбачає розродження [129, 186, 167, 194].

Основною метою пролонгування латентного періоду при ПРПО є зменшення перинатальної та материнської захворюваності. Це досягається за допомогою запобігання розвитку висхідної інфекції, проведення профілактики респіраторного дистрес синдрому новонароджених, нейропротективної та токолітичної терапії. За даними деяких досліджень [85, 86, 119, 120, 131, 180, 200], застосування антибактеріальних препаратів порівняно з плацебо не показало значних відмінностей щодо рівня неонатальної смертності, але показало наступні сприятливі наслідки, а саме: нижчу захворюваність на хоріоамніоніт – відносний ризик (ВР) 0,62 (95% довірчий інтервал [СІ]: 0,51-0,75), збільшення тривалості латентного періоду на 48 годин – ВР 0,77 (95% СІ: 0,72-0,83), зниження частоти неонатальних інфекцій – ВР 0,67 (95% СІ: 0,52-0,85), зменшення потреби в призначенні препаратів сурфактанту – ВР 0,83 (95% СІ: 0,52-0,85).

У теперішній час клінічними настановами [50, 54, 63, 75, 131,166] при ПРПО рекомендуються наступні схеми антибактеріальної терапії:

- еритроміцин по 250 мг кожні 6 годин перорально впродовж 10 днів;

- ампіцилін по 2 г кожні 6 годин та еритроміцин по 250 мг кожні 6 годин внутрішньовенно протягом 48 годин, потім амоксицилін по 250 мг кожні 8 годин та еритроміцин по 333 мг кожні 8 годин перорально протягом 5 днів;
- ампіцилін по 2 г кожні 6 годин + еритроміцин по 500 мг кожні 6 годин внутрішньовенно протягом 48 годин, потім ампіцилін по 500 мг кожні 6 годин + еритроміцин по 500 мг кожні 8 годин) перорально протягом 5 днів.

У разі медикаментозної алергії або резистентності до бета-лактамних антибіотиків показаний кліндаміцин по 900 мг кожні 8 годин внутрішньовенно протягом 48 годин, а потім – по 300 мг кожні 8 годин перорально протягом 5 днів [119,125]. Амоксициліну клавуланат при ПРПО протипоказаний, оскільки цей лікарський засіб підвищує ризик розвитку некротизуючого ентероколіту у недоношених новонароджених [180]. Для виявлення бета-гемолітичного стрептококу, після госпіталізації пацієнтки з ПРПО у міжнародних рекомендаціях [127,135] рекомендується взяти матеріал з піхви та прямої кишки для бактеріологічного дослідження, однак під час проведення нашого дослідження це не було внесено до стандартів медичної допомоги [23,202]. Виключення складають вагітні з безсимптомною бактеріурією бета-гемолітичним стрептококом або при народженні дитини з інфекційними ускладненнями, пов'язаними з цим збудником, в анамнезі [14]. Якщо обстеження на бета-гемолітичний стрептокок не було зроблено або результат обстеження невідомий, під час пологів слід провести антибіотикотерапію пеніциліном або ампіциліном або, в у випадку медикаментозної алергії, – кліндаміцином [136]. Пеніцилін є препаратом вибору для зниження ризику раннього неонатального сепсису [38, 131, 146].

Загальні рекомендації щодо призначення профілактики респіраторного дистрес синдрому при ПРПО подібні до пацієток з загрозою передчасних пологів без ПРПО, але є деякі спірні питання [37,83]. Загальноприйнятими

глюкокортикостероїдами для профілактики респіраторного дистрес синдрому з відповідним дозуванням та кратністю для внутрішньом'язового введення є дексаметазон по 6 мг кожні 12 годин 4 рази або бетаметазон по 12 мг кожні 24 години дворазово [163]. Оскільки ефект глюкокортикостероїдів зменшується, якщо інтервал від проведення курсу профілактики НРДС до народження дитини перевищує 7 днів, декілька досліджень [83,131] аналізували вплив повторних доз. Не дивлячись на неоднорідність даних, у деяких дослідженнях [160] виявлений сприятливий ефект при повторних курсах глюкокортикостероїдів; проте інші автори [183] описали небажані ефекти, такі як менша маса тіла при народженні, зменшення зросту чи окружності голови або більший, але незначний ризик розвитку церебрального паралічу [145]. Відповідно до Австралійських клінічних рекомендацій щодо передчасних пологів [133], додаткова доза може бути показана, якщо з моменту першого курсу глюкокортикостероїдів минуло більше одного тижня, а термін вагітності складає $<32^{+6}$ тижнів. Проводиться повний курс профілактики (наприклад, 2 дози бетаметазону), або вводиться 1 доза і, у разі пролонгування вагітності протягом ще одного тижня до пологів у терміні до 32^{+6} тижнів вагітності – ще одна остання доза. Керівництво Американського коледжу акушерів-гінекологів [131] продовжує термін використання додаткової дози глюкокортикостероїдів до 34 тижнів для вагітностей з ризиком передчасних пологів, але в ньому зазначається, що немає доказів за чи проти цього у випадку ПРПО. Деякі дослідження [131,145] показали, що глюкокортикостероїди на 23 тижні вагітності можуть бути корисними, а до деяких керівництв [131,166,177] вже включили використання глюкокортикостероїдів з терміну 23 тижні гестації. Новонароджені у терміні від 34 до 36^{+6} тижнів, становлять 70 % передчасних пологів. У рандомізованому клінічному дослідженні [160] порівнювали глюкокортикостероїди з плацебо у жінок з одноплідною вагітністю між 34 і 36^{+6} тижнями вагітності з ризиком передчасних пологів (приблизно 20 % мали ПРПО) і виявили зниження показника первинного результату порівняно

з плацебо (BP: 0,80, 95% CI: 0,66-0,97). Гіпоглікемія була більш поширеною в групі бетаметазону (BP: 1,61, 95% CI: 1,38-1,88), але не було пов'язаних побічних ефектів [61]. Хоча в деяких рекомендаціях [57] вже введено застосування глюкокортикостероїдів для пізніх недоношених, існує консенсус, що такі немовлята потребують тривалого спостереження. Частота розладів нервово-психічного розвитку в цій групі вища, ніж у новонароджених на 39-41 тижні вагітності, і глюкокортикостероїди також можуть бути корисними на терміні 34 і 36⁺⁶ тижнями [49,57].

Вживання недоношених зросло завдяки досягненням неонатальної допомоги, проте паралельно асоціюється зі збільшенням поширеності неврологічних розладів і інших розладів розвитку [55, 98, 133, 164]. Нейропротекція плода сульфатом магнію показала [98] такі результати: відносне зниження дитячого церебрального паралічу на 32 % – BP 0,68 (95% CI 0,54-0,87), значне зниження грубої рухової дисфункції BP 0,61 (95% CI 0,44-0,85). Під час 6-річного спостереження Австралазійського спільного дослідження сульфату магнію (ACTOMgSO₄) [98,133] не було виявлено відмінностей між тими, хто отримував сульфат магнію, і тими, хто його не отримував. Подібні результати спостерігалися в дослідженні (PREMAG) [133]. Однак досі невідомо, чи є відсутність довгострокових переваг наслідком неповного спостереження за пацієнтом, що зменшує потужність дослідження, і того факту, що на когнітивний розвиток впливають фактори навколишнього середовища, які неможливо виміряти [133]. Окрім того, жодне з цих двох досліджень не виявило доказів шкоди при довгостроковому спостереженні [55, 133, 164]. Таким чином, використання сульфату магнію для нейропротекції плода у разі неминучих передчасних пологів до 32 тижнів вагітності, як при одноплідній, так і при багатоплідній вагітності, може знизити ризик дитячого церебрального паралічу та грубої моторної дисфункції в короткостроковій перспективі на 30-40 % [55, 62, 151, 165].

Використання токолітичної терапії при ПРПО викликає суперечки [80, 117, 132]. Це пов'язано з підвищеним ризиком розвитку хоріоамніоніту без

користі для новонароджених або матері. Тому профілактичний токоліз слід розглядати лише в тому випадку, якщо необхідно пролонгувати вагітність на 24-48 годин, щоб забезпечити профілактику НРДС або переведення до закладу з вищим рівнем надання перинатальної допомоги для вагітних жінок із терміном вагітності <34 тижнів [41,116]. Терапевтичне застосування токолітиків не показало збільшення латентного періоду при ПРПО або покращення неонатальних результатів [110, 114, 118, 137, 189, 191, 205].

При виборі терміну і методу розродження традиційною рекомендацією при ПРПО є вагінальні пологи на 34 тижні вагітності [44, 47, 76, 157]. Однак, порівнюючі активну та очікувальну тактику ведення пологів при ПРПО [53, 91, 95, 166, 206] не спостерігалось відмінностей щодо неонатального сепсису (ВР 0,93, 95% СІ 0,66-1,30) або неонатальної інфекції, підтвердженої позитивним результатом бактеріологічного дослідження (ВР 1,24, 95% СІ 0,70-2,21), перинатальної смертності (ВР 1,76, 95% СІ 0,89-3,50) або мертвонародження (ВР 0,45, 95% СІ 0,13-1,57). У групі індукції пологів [94,152] спостерігалась вища частота респіраторного дистрес синдрому новонароджених (ВР 1,26, 95% СІ 1,05-1,53); вищий показник кесаревого розтину (ВР 1,26, 95% СІ 1,11-1,44), вищий рівень неонатальної смертності (ВР 2,55, 95% СІ 1,17-5,56), потреба в штучній вентиляції легень (ВР 1,27, 95% СІ 1,02-1,58) та госпіталізації новонароджених до відділення інтенсивної терапії (ВР 1,16, 95% СІ 1,08-1,24). У порівнянні з очікувальною тактикою результати показали [175,185], що ранні пологи були пов'язані з меншою частотою хоріоамніоніту (ВР 0,50, 95% СІ 0,26–0,95).

Тому, хоча поточні рекомендації щодо ПРПО пропонують термін для вагінального розродження на 34 тижні гестації, можна розглянути тривалість очікувального ведення до 37 тижнів вагітності за умови відсутності протипоказань для пролонгування вагітності при належному моніторингу стану матері та плода. Наявність ПРПО без інших ускладнень не є показанням до оперативного розродження шляхом кесаревого розтину [26,171].

1.3 Значення 25-гідроксिवітаміну D та рівня експресії антимікробних пептидів в патогенетичних механізмах розвитку передчасного розриву плодових оболонок

Взаємозв'язок між дефіцитом вітаміну D та різними несприятливими наслідками вагітності був широко досліджений в останні роки [30, 97, 104]. Вважається, що дефіцит вітаміну D може бути пов'язаний з підвищеним ризиком прееклампсії, гестаційного цукрового діабету, кесаревого розтину та бактеріального вагінозу під час вагітності.

Багато досліджень [58, 74, 144, 195] показали позитивний вплив споживання дієтичних добавок холекальциферолу на концентрацію вітаміну D у крові вагітних жінок, однак ці дослідження були дуже неоднорідними за кількістю та методологією.

Вітамін D може вплинути на патофізіологію передчасних пологів, оскільки він впливає на процеси запалення та імуномодуляції. Вітамін D відповідає за адекватну функцію таксоподібних рецепторів, які ініціюють вроджену імунну відповідь. Сприйнятливість до інфекції підвищується у випадках дефіциту вітаміну D через порушення індукції антимікробного пептиду кателіцидину з макрофагів [109].

25-гідроксивітамін [25(OH)D] у сироватці крові матері поступово знижується під час вагітності через фізіологічні вимоги та зміни організму [108]. Саплементация вітаміну D під час вагітності у жінок із низьким рівнем вітаміну D може покращити ріст плоду та зменшити ризик народження малого для гестаційного віку, прееклампсії, передчасних пологів та гестаційного цукрового діабету [121]. Матері з достатнім рівнем вітаміну D мають нащадків з меншою кількістю дефектів емалі та нижчою частотою гіперактивного розладу з дефіцитом уваги та аутизму [30]. За даними міжнародних рекомендацій усім вагітним жінкам слід призначати препарати вітаміну D3 (холекальциферол) по 600 МО на добу, однак вищі дози вітаміну D3 (1000-4000 МО на добу) можуть бути зручними для досягнення кращих

результатів у матері та дитини [58]. Низький рівень вітаміну D у матері під час вагітності може бути пов'язаний з народженням немовляти з високим ризиком зниження вмісту мінералів у кістках, дефектів емалі та гіперактивного розладу з дефіцитом уваги [144,195].

Амніотична рідина володіє протимікробними властивостями і діє як імунний бар'єр для зростаючого плоду [78]. Вона містить розчинні компоненти, такі як електроліти, вуглеводи, ліпіди і пептиди, які можуть діяти як захист від патогенів, що вторгаються в амніотичну порожнину [77]. Амніотична рідина також містить клітинні компоненти, які недавно були охарактеризовані за допомогою імунофенотипування [130]. Навколоплідні води включають як вроджені, так і адаптивні імунні клітини, такі як моноцити/макрофаги, нейтрофіли, В-клітини, природні клітини-кілери (NK) і Т-клітини. Кількість цих імунних клітин збільшується у жінок з інтраамніотичною інфекцією і/або запаленням [149]. Серед клітин вродженого імунітету нейтрофіли вважаються маркером інтраамніотичного запалення, оскільки їх кількість збільшується у жінок з хоріоамніонітом. Хоча нейтрофіли навколоплідних вод при недоношеній вагітності в більшості випадків мають фетальне походження, в доношених термінах нейтрофіли амніотичної рідини також можуть мати материнське походження [199]. Незалежно від свого походження, нейтрофіли навколоплідних вод беруть участь в захисних механізмах господаря проти інтраамніотичної інфекції, шляхом фагоцитозу, формування позаклітинних пасток нейтрофілів і вивільнення медіаторів запалення, включаючи безліч антимікробних пептидів [77].

У ссавців описано кілька сімейств антимікробних пептидів, таких як кателіцидіни і дефензини [124,199]. Останні являють собою невеликі катіонні пептиди, синтезовані нейтрофилами, клітинами Панета і епітеліальними клітинами, і регулюються в основному мікробними сигналами, цитокінами і в деяких випадках нейроендокринними сигналами тканинно-специфічним

чином. Дефензини поділяються на різні типи залежно від їх функції та місця експресії в організмі людини [197,199].

У людини були ідентифіковані два основних типи дефензинів: α і β дефензини. Альфа-дефензини виявляються в азурофільних гранулах в нейтрофілах, а також в клітинах Панета кишкових крипт. Ці медіатори мають шість підтипів, що називаються людським нейтрофільним пептидом (HNP) -1-4 та людським дефензином-5 і -6. Підвищені концентрації HNP-1 в навколоплідних водах були пов'язані з внутрішньоутробною інфекцією і гострим гістологічним хоріоамніонітом [149,192]. β -дефензини людини (HDB) експресуються в епітеліальних клітинах слизових оболонок. HDB-1, -2 і -3 були виявлені в репродуктивних тканинах, включаючи епітелій амніону, трофобласт хоріону, децидуальну оболонку і синцитіотрофобласт плаценти [182]. HDB-2 також був виявлений в навколоплідних водах, і його концентрація підвищена у жінок з інтраамніотичним запаленням/інфекцією, які перенесли спонтанні передчасні пологи з інтактними плодовими оболонками, і у жінок з ПРПО [197]. Однак невідомо, чи може HDB-1 бути виявлений в навколоплідних водах при нормальній вагітності та її ускладненнях. За даними деяких дослідників [192], серед жінок, у яких були спонтанні передчасні пологи, середня концентрація HDB-1 в навколоплідних водах була вище у жінок з інтраамніотичним запаленням і інфекцією, ніж у жінок, які народили в строк [передчасні пологи з інтраамніотичним запаленням і інфекцією, які народили передчасно: в середньому 24,36 нг / мл (IQR 17,34-38,91 нг / мл) у порівнянні з передчасними пологами, котрі народили в термін: в середньому 10,87 нг / мл (IQR 8,82–13,94 нг / мл), $p < 0,001$]. Концентрація HDB-1 в навколоплідних водах у жінок з ПРПО не змінюється в залежності від наявності інтраамніотичного запалення і інфекції. Жінки з ПРПО, інтраамніотичним запаленням і інфекцією (IL-6 в навколоплідних водах $\geq 2,6$ нг / мл і позитивна мікробна культура) мали аналогічні концентрації HDB-1 в навколоплідних водах в порівнянні з такими без інтраамніотичного запалення або інфекції (IL-6 в навколоплідних

водах $<2,6$ нг / мл, але негативна мікробна культура). Дані попередніх досліджень [130] свідчать, що концентрація HDB-2 у амніотичній рідині була вищою у пацієток з ПРПО та мікробною інвазією амніотичної рідини, ніж у жінок з ПРПО без мікробної інвазії. Ці результати пояснюються доказами, які вказують на те, що HDB -1 і HDB -2 виявляють диференціальну експресію при запальних захворюваннях і в клітинах периферичної крові людини, стимульованих мікробними продуктами [149,192]. Крім того, пацієнтки з ПРПО зазвичай отримували лікування антибіотиками, яке могло безпосередньо знизити вивільнення антимікробних пептидів і опосередковану нейтрофилами антимікробну активність на додаток до зниження мікробного навантаження. Деякі дослідження [130,199] продемонстрували, що рівень HDB-2 пов'язаний з розвитком ПРПО, але не пов'язаний з передчасними пологами.

Таким чином, ПРПО є однією з досить частих форм акушерської патології, етіологія і патогенез якої до теперішнього часу остаточно не вивчені. В науковій літературі [126,201] недостатньо даних щодо результатів вагітності та пологів для матері і плоду при даній патології. До теперішнього часу не вирішено питання оптимального методу ведення пацієток з ПРПО при доношеній вагітності. Вищевказане диктує необхідність проведення досліджень для вирішення перерахованих питань, пов'язаних з ПРПО, з подальшою розробкою сучасних методів ведення вагітності та пологів при даній акушерській патології [51,105] .

Матеріали даного розділу відображені у публікаціях [7, 8, 10].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика тематичних пацієнтів

Дослідження виконано на клінічній базі кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Дніпровського державного медичного університету в акушерських відділеннях Комунального підприємства «Дніпропетровський обласний перинатальний центр зі стаціонаром» Дніпропетровської обласної ради, м. Дніпро у період з 2018 по 2022 роки.

Дизайн дослідження був визначений як моноцентрове, відкрите, проспективне, порівняльне клінічне дослідження.

Під час набору пацієток на початковому етапі до основної групи було включено 120 вагітних з ПРПО, з яких 11 жінок виключено на підставі критеріїв виключення у зв'язку з багатоплідною вагітністю та з відмовою від подальшої участі у дослідженні. Таким чином, до основної групи увійшли 109 жінок віком від 15 до 52 років (медіана, інтерквартильний інтервал (Me, IQR) – 31 (28; 36) рік), з недоношеною одноплідною вагітністю, ускладненою передчасним розривом плодових оболонок (ПРПО) у термінах вагітності 23⁺⁰–36⁺⁶ тижнів (у середньому – 31 (27; 34) тиждень).

Критеріями включення пацієток у дослідження були наявність ПРПО у терміні гестації від 23⁺⁰ до 36⁺⁶ тижнів при одноплідній вагітності та інформована згода пацієтки на участь у дослідженні. Діагноз ПРПО був підтверджений клінічними, інструментальними та лабораторними методами.

Критерії виключення: багатоплідна вагітність; ускладнення після вилиття навколоплодових вод, які були показаннями для ургентного оперативного розродження (випадіння петель пуповини, передчасне відшарування плаценти, передлежання плаценти, дистрес плода тощо); запальні екстрагенітальні захворювання у гострій фазі; передуючий цукровий

діабет та гестаційний цукровий діабет, що не коригується дієтою; призначення холекальциферолу під час вагітності; інформована відмова пацієнток від участі у дослідженні.

Враховуючи залежність багатьох показників перебігу вагітності та пологів у жінок з недоношеною вагітністю, ускладненою ПРПО, та стану здоров'я народжених ними дітей від термінів гестації, тривалості безводного проміжку (БП) та маси тіла новонароджених, під час аналізу результатів дослідження нами були виділені окремі підгрупи.

Термін гестації на момент розродження у жінок основної групи у середньому складав 32 (28; 34) тижні, з них термін від 23 до 27 тижнів був у 20 (18,3±3,7%) жінок 1 підгрупи, з 28 по 31 тиждень – у 27 (24,8±4,1%) пацієнток 2 підгрупи, з 32 по 34 тиждень – у 35 (32,1±4,5 %) жінок 3 підгрупи, з 35 до 36 тижня – у 27 (24,8±4,1%) пацієнток 4 підгрупи.

Тривалість латентного періоду при очікувальній тактиці ведення ПРПО за інформованою згодою жінки коливалась від 2,5 до 1400 годин, з медіаною – 94,3 (27,0; 260,2) години. Залежно від тривалості БП усі жінки були розділені на 3 підгрупи: I підгрупа – 39 (35,8±4,6%) вагітних з БП до 48 годин, II підгрупа – 36 (33,0±4,5%) жінок з БП від 48 до 168 годин, III підгрупа – 34 (31,2±4,4%) жінки з БП 168 годин і більше.

Загальні статистичні характеристики основної групи і підгруп дослідження наведені у табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Загальна характеристика основної групи і підгруп дослідження

Показник (група, підгрупа)	Статистичні характеристики		
	n/ F%	Min-max	Me (IQR)
Вік, роки (основна група)	109/ 100%	15 – 52	31 (28; 36)
Терміни гестації на момент пологів, тижні (підгрупи):	109/ 100%	23 – 36	32 (28; 34)
1 – 23-27 тижнів	20/ 18,3±3,7	23 – 27	25,5 (24; 27)
2 – 28-31 тиждень	27/ 24,8±4,1	28 – 31	29 (28; 30)
3 – 32-34 тижні	35/ 32,1±4,5	32 – 34	34 (32; 34)
4 – 35-36 тижнів	27/ 24,8±4,1	35 – 36	36 (35; 36)
Тривалість безводного проміжку, годин (підгрупи):	109/ 100%	2,5 – 1400	94,3 (27,0; 260,2)

Показник (група, підгрупа)	Статистичні характеристики		
	n/ F%	Min-max	Me (IQR)
I – до 48 годин	39/ 35,8±4,6	2,5 – 41,3	21,0 (11,0; 30,3)
II – від 48 до 168 годин	36/ 33,0±4,5	52,3 – 168,0	104,0 (79,2; 138,3)
III – понад 168 годин	34/ 31,2±4,4	178,7 – 1399,6	321,1 (278,0 – 396,2)

Відзначено, що виділені за тривалістю БП підгрупи жінок з ПРПО були статистично зіставними за термінами гестації на момент пологів: I підгрупа – 33 (30; 36) тижні, II підгрупа – 32 (27,5; 35) тижні, III підгрупа – 30 (28; 35) тижнів ($p=0,107$ за Н-критерієм Крускала-Уоліса).

Контрольну групу для визначення факторів ризику розвитку ПРПО і передчасних пологів склали 30 вагітних жінок, віком від 17 до 38 років (медіана – 27 (24; 30) років), з цілим плодовим міхуром, які згодом народили доношених дітей. З них у 20 вагітних оцінено рівні вітаміну 25(OH)D та експресії антимікробних пептидів (β -дефензину 2) у сироватці крові. Співставлення основної і контрольної груп за клініко-анамнестичними і лабораторними показниками наведено у розділі 3.

Загальний дизайн дослідження наведено на рис. 2.1.

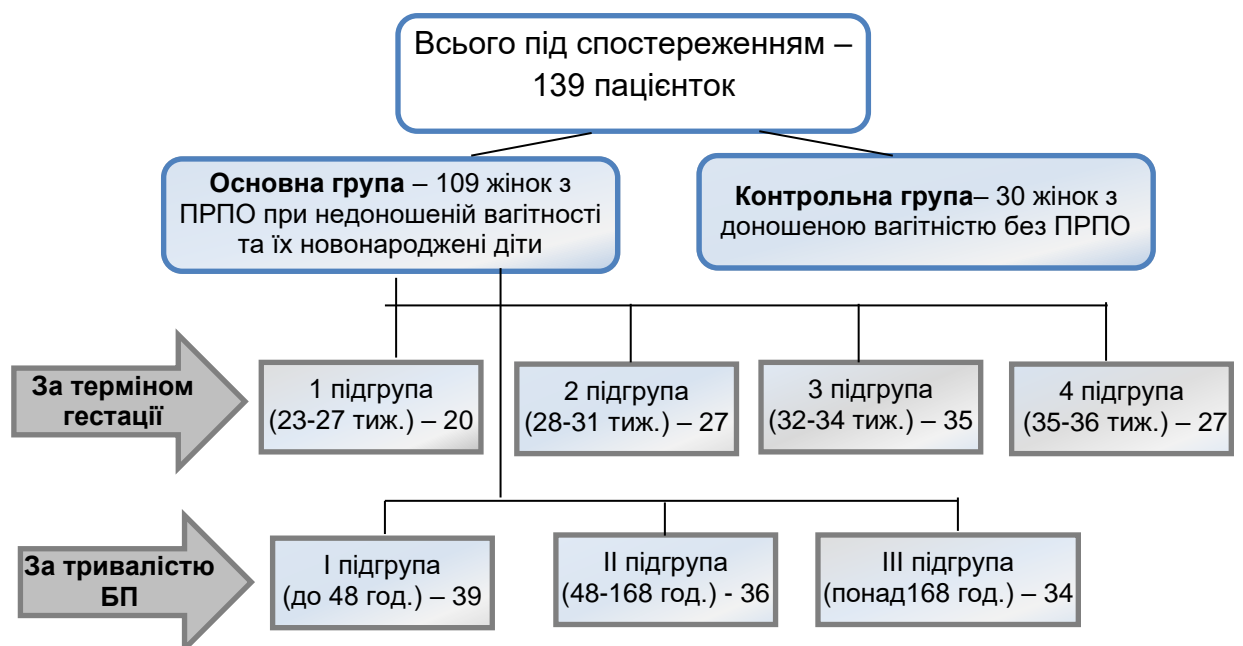


Рис. 2.1. Дизайн дослідження

Для поглибленого вивчення гістологічних особливостей послідів у жінок з недоношеною вагітністю, ускладненою ПРПО, та їх зв'язку зі станом здоров'я новонароджених дітей досліджено 56 зразків біоматеріалу (розділ 5).

Дизайн дослідження та всі методики, що використовувались у дослідженні, були схвалені комітетом з біоетики Дніпровського державного медичного університету (протокол № 12 від 25 жовтня 2023 року) та проведені відповідно до принципів біоетики та морально-етичних норм Гельсінської декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей», «Загальної декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)», з забезпеченням прав та свобод пацієнтів, що передбачені Гельсінською декларацією Міжнародної конференції з гармонізації та дотримання стандартів належної клінічної практики, Конвенцією Ради Європи щодо захисту прав та гідності у зв'язку із використанням досягнень біології та медицини, наказом Міністерства охорони здоров'я України від 23.09.2009 року № 690 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики», зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 29 жовтня 2009 року за №1010/17026 (зі змінами). Включення пацієнток у клінічне дослідження проводилось після отримання інформованої згоди пацієнта.

2. 2 Методи дослідження

2.2.1 Методи клінічного і функціонального обстеження вагітних

Усім вагітним груп дослідження на амбулаторному етапі проводили обстеження і профілактику акушерських та перинатальних ускладнень відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 15.07.2011 року № 417 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної

допомоги в Україні» [25]. Після госпіталізації до акушерського стаціонару та встановлення клінічного діагнозу ПРПО ведення вагітних відповідало клінічному протоколу «Передчасний розрив плодових оболонок», затвердженому наказом Міністерства охорони здоров'я України від 29.12.2005 року № 782 [23], який узгоджується з даними міжнародних рекомендацій [124, 186]. У всіх пацієнток ретельно уточнювали скарги, збирали соматичний та акушерсько-гінекологічний анамнез, вивчали перебіг вагітності, пологів та післяпологового періоду при теперішній та попередніх вагітностях, клініко-лабораторні показники за даними обмінної карти пологового будинку, пологового відділення лікарні.

Основні етапи обстеження вагітних з ПРПО у акушерському стаціонарі при госпіталізації включали: встановлення гестаційного терміну; визначення орієнтовного часу розриву плодових оболонок за даними анамнезу; зовнішнє акушерське обстеження; аускультацию серцебиття плода; діагностику наявності пологової діяльності зовнішніми методами; огляд шийки матки у дзеркалах, підтвердження ПРПО лабораторним методом, УЗД плода з визначенням обсягу навколоплідних вод (максимальна вертикальна кишеня, індекс амніотичної рідини), мікроскопічне дослідження піхвових виділень з фарбуванням мазків за Грамом.

Діагностика ПРПО проводилась шляхом візуального виявлення вилиття навколоплідної рідини з цервікального каналу при огляді шийки матки в дзеркалах, підтвердження наявності клітин навколоплідних вод у мазку з піхви при цитологічному тесті та виявлення маловоддя при УЗД плода.

Загально-клінічні показники включали клінічний аналіз крові, клінічний аналіз сечі, біохімічне дослідження крові (глюкоза, загальний білок, загальний білірубін та його фракції, аланінамінотрансфераза, аспаратамінотрансфераза, креатинін, С-реактивний білок), коагулограму (тромбіновий час, активований частковий тромбопластиновий час, міжнародне нормалізоване відношення, фібриноген, продукти деградації

фібриногену/фібрину). Дослідження проводились після госпіталізації до акушерського стаціонару в лабораторії Комунального підприємства “Дніпропетровський обласний перинатальний центр” ДОР з використанням автоматичних гематологічних аналізаторів MICROCC-20 Plus, НТІ, США, Mindray BC-3200, Китай, – для клінічного аналізу крові; автоматичних біохімічних аналізаторів Chemray 240, США, Biochem FC-360, НТІ, США, – для біохімічного дослідження крові; коагулометрів K-3002 Optic, High Technology, inc., США, та напівавтоматичного 4-канального Coag 4D, Diagon, Угорщина – для коагулограми; біокулярного мікроскопа Primo Star, Zeiss, Німеччина, для мікроскопічного дослідження піхвових виділень з фарбуванням мазків за Грамом та визначення клітин навколоплідних вод у мазку з піхви при цитологічному тесті.

Усім пацієнткам основної групи проведено ультразвукове дослідження плода та доплеромерію плода на декількох апаратах з використанням конвексних датчиків 3,5 та 7,5 МГц: ULTIMA PA, Радмир, Україна; Gemis LogiQ-5 PRO, General Electric, США; Philips Hd-11 XE, Нідерланди; Philips EPIQ 7, Нідерланди.

Серцебиття плода оцінювали шляхом періодичної аускультатії та кардіотокографії на апараті Mediana FM 20 Fetal Monitor.

2.2.2 Визначення концентрації 25-гідроксिवітаміну D

Дослідження рівня вітаміну 25(OH)D визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА) на зчитувачі мікропланшетів Sinnova ER-500, Китай, з використанням тест системи «AccuBind Elisa microwheels 25-OH VitaminD Total» (VitD-Direct), Monobind, США.

Реагенти, що використовуються для послідовного твердофазного ІФА, включають іммобілізовані антитіла, кон'югат ферменту з антигеном і нативний антиген. При змішуванні іммобілізованого антитіла і зразка цільної крові, що містить нативний антиген, відбувається реакція зв'язування між

нативними антигенами за обмежену кількість сайтів зв'язування. Після видалення нативного антигену, який не прореагував, під час промивки залишається ферментно-кон'югований антиген. Кон'югат реагує з антитілом, не захопленим нативним антигеном. Після короткої другої інкубації пов'язана з антитілом фракція відділяється від незв'язаного антигену декантацією чи аспірацією. Ферментна активність пов'язаної з антитілом фракції обернено пропорційна до концентрації нативного антигену. При використанні декількох стандартів з відомим значенням концентрації антигену будується калібрувальна крива, за якою обчислюється концентрація в зразках.

Інтерпретація отриманих значень вітаміну 25(OH)D у отриманих зразках крові проводилась наступним чином:

- дуже сильний дефіцит вітаміну 25(OH)D, якщо рівень складає <5 нг/мл;
- сильний (виражений) дефіцит – рівень 5-10 нг/мл;
- дефіцит – рівень 10-20 нг/мл;
- субоптимальне забезпечення (недостатність) вітаміну 25(OH)D – рівень 20-30 нг/мл;
- оптимальний рівень – 30-50 нг/мл;
- верхня норма – 50-70 нг/мл;
- передозування, але не токсичне – 70-150 нг/мл;
- токсичний рівень – >150 нг/мл.

2.2.3 Кількісне визначення експресії людського β -дефензину 2 в сироватці крові

Забір крові для дослідження експресії β -дефензину 2 проводили при госпіталізації вагітних з ПРПО до акушерського відділення, до початку антибактеріальної терапії та до профілактики неонатального респіраторного дистрес синдрому. Дослідження експресії β -дефензину 2 у сироватці крові

проводили методом імуноферментного аналізу на зчитувачі мікропланшетів Sinnowa ER-500, Китай, з використанням тест системи «Elab science human DEF β 2/DEFB2» (Defensin Beta 2) «ELISA Kit», Cloud-Clone Corp., США.

Набір ІФА використовує принцип сендвіч-ІФА. Планшет мікро-ELISA, що входить до складу цього набору, був попередньо покритий антитілом, специфічним до β -дефензину 2. Стандарти та зразки додаються до відповідних лунок планшета з біотин-кон'югованими антитілами, специфічними до β -дефензину 2. Потім до кожної лунки мікропланшета додається кон'югат авідин-пероксидаза хрому (HRP) і проводиться інкубація. Вільні компоненти вимиваються. Після додавання розчину субстрату β -дефензину 2, тільки ті лунки, що містять β -дефензин 2, біотинильовані антитіла і фермент-кон'югований авідин, будуть демонструвати зміну на синій колір. Фермент-субстратна реакція припиняється додаванням стоп-розчину (сірчаної кислоти) і забарвлення стає жовтим. Оптичну густина (OD) вимірюють спектрофотометрично при довжині хвилі 450 нм. Значення OD пропорційне концентрації β -дефензину 2.

2.2.4 Акушерська тактика при передчасному розриві плодових оболонок

Індивідуальна акушерська тактика ведення при ПРПО обиралась в залежності від терміну вагітності, акушерської ситуації, наявності соматичної патології та даних акушерсько-гінекологічного анамнезу.

У всіх випадках пацієнток з ПРПО детально інформували про перебіг вагітності та стан плода, переваги та можливі ускладнення для матері і новонародженого при виборі очікувальної або активної тактики ведення з отриманням інформованої згоди пацієнтки. При надходженні до стаціонару 20 (18,3 \pm 3,7%) жінок зі звичним невиношуванням вагітності, з передчасними спонтанними пологами в анамнезі, при короткій шийці матки за даними ультразвукової цервікометрії при теперішній вагітності отримували

препарати прогестерону перорально або вагінально у стандартних дозуваннях по 200-400 мг на добу за 1–2 прийоми.

Під час очікувальної тактики ведення ПРПО в акушерському відділенні проводили моніторинг стану вагітної (термометрію та пульсометрію двічі на добу, клінічний аналіз крові та мікроскопічне дослідження виділень з піхви по два рази на тиждень) та моніторинг стану плода (щоденну актографію, аускультацию серцебиття плода двічі на добу та щоденну кардіотокографію, починаючи з 32 тижнів вагітності). З метою профілактики внутрішньоутробного інфікування 107 (98,2±1,3%) вагітних отримали антибактеріальні препарати цефалоспоринів II генерації в середніх терапевтичних дозах протягом 5-7 діб з моменту госпіталізації.

Профілактику неонатального респіраторного дистрес синдрому (НРДС) глюкокортикостероїдами на 24⁺⁰–34⁺⁶ тижні вагітності отримали 76 (69,7±4,4%) пацієнток з ПРПО, з них 55 (50,4±4,8%) – шляхом внутрішньом'язового введення дексаметазону по 6 мг кожні 12 годин та 21 (19,3±3,8%) вагітна – шляхом внутрішньом'язового введення бетаметазону (лікарський засіб бетаспан) по 12 мг кожні 24 години, на курс лікування 24 мг протягом 48 годин.

У 7 (6,4±2,3%) пацієнток з істміко-цервікальною недостатністю після закінчення профілактики НРДС проведено видалення акушерського песарію.

У пацієнток з нерегулярними переймами, вкороченням шийки матки, при розкритті шийки матки менш, ніж 3 см, за відсутності ознак хоріоамніоніту, прееклампсії, акушерської кровотечі, при задовільному стані плода для створення умов для проведення профілактики неонатального респіраторного дистрес синдрому глюкокортикостероїдами у 64 (58,7±4,7%) випадках проводився токоліз ніфедипіном протягом 48 годин. Ніфедипін призначали по 1 таблетці (10 мг) сублінгвально кожні 15 хвилин впродовж першої години до припинення переймів, а потім – по 2 таблетки (20 мг) перорально 3 рази на добу.

У разі виникнення у пацієток з ПРПО ознак хоріоамніоніту, передчасного відшарування плаценти, дистресу плода, при тривалому латентному періоді і досягненні терміну вагітності 34 тижні переглянули тактику ведення на активну у 30 ($27,5\pm 4,3\%$) випадках. Індукція пологів проведена у 3 ($2,8\pm 1,6\%$) випадках. Ургентне оперативне розродження шляхом кесаревого розтину проводилось у 27 ($24,8\pm 4,1\%$) жінок за акушерськими показаннями (див. розділ 3).

Лікування хоріоамніоніту антибактеріальними препаратами цефалоспоринів III-IV генерації і метронідазолом проводилося з моменту встановлення діагнозу та продовжувалося після пологів у 11 ($10,1\pm 2,9\%$) пацієток.

Діагностика та лікування інших акушерських ускладнень та екстрагенітальних захворювань проводились згідно з чинними стандартами у сфері охорони здоров'я.

2.2.5 Методи оцінки стану новонароджених

Оцінку стану новонароджених у балах проводили за шкалою Апгар на 1-й і 5-й хвилині життя за наступними критеріями: частота серцевих скорочень, характер дихання, м'язовий тонус, рефлекторна збудливість, забарвлення шкірних покривів.

Тяжкість дихальних розладів у немовлят визначали за показником оксигенації крові (SpO_2) та у балах за шкалою Downes, 1970, за такими показниками: частота дихання за хвилину, центральний ціаноз, ретракції, стогін на виході та якість звуку на висоті вдиху під час аускультативної по середньоаксиллярній лінії.

Оцінювали неврологічний стан дітей, проводили скринінгові дослідження на внутрішньоутробні інфекції, інструментальні методи дослідження за показаннями – рентгенографію органів грудної клітки рентгенівською пересувною системою Mobile radiographic unit Basic 4003,

I.M.D. International Medical Devices SPA, Італія; нейросонографію за допомогою ультразвукового сканера Esaote MyLab mod 3740, Італія; електрокардіографію на апараті МІДАС-ЕК1Т, Україна; електроенцефалографію монітором церебральної функції Olympus CFM 6000, США.

Спостереження за станом новонароджених від матерів з ПРПО проводилось до виписки з відділення для новонароджених або з відділення постінтенсивного догляду та лікування новонароджених Комунального підприємства «Дніпропетровський обласний перинатальний центр зі стаціонаром» Дніпропетровської обласної ради або до перевodu в інші заклади охорони здоров'я.

2.2.6 Морфологічні і гістологічні методи дослідження посліду

Гістологічне дослідження мало за мету забезпечити морфологічну верифікацію змін посліду у жінок з ПРПО. Забір зразків проводився під час розродження з подальшим патологоанатомічним дослідженням посліду в дитячому патологоанатомічному відділенні Комунального підприємства «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» Дніпропетровської обласної ради.

Патологоанатомічне дослідження посліду (що включає плаценту, плодові оболонки, пуповину) проводилось після послідовної підготовки матеріалу з фіксацією у 10 % формаліні, обробкою етиловим спиртовим розчином 90°, парафіноюю заливкою зрізів і фарбуванням гематоксиліном та еозином за допомогою мікроскопа LEICA CME, LEICA MICROSYSYSTEMS NUSSLOCH GmbH, Німеччина. Визначали ознаки інфікування та запалення, плацентарної недостатності, наявності компенсаторно-приспосувальних реакцій.

2.3 Статистичні методи обробки результатів дослідження

Статистична обробка даних дослідження проводилась за допомогою ліцензійного пакету програм Statistica v. 6.1 (Statsoft Inc., США, № AGAR909E415822FA) і MedCalc Software, trial v. 20.113 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium, <https://www.medcalc.org>, 2022) з використанням описових та аналітичних статистичних методів [1, 45]. З урахуванням закону розподілу кількісних ознак (гіпотезу перевіряли за критерієм Шапіро-Уїлка) використовували параметричні і непараметричні характеристики і методи порівняння: для нормального закону розподілу – середнє арифметичне (M), стандартне відхилення (SD), стандартну похибку (m), 95% довірчий інтервал для середнього (95% CI), критерій Стьюдента (t) з урахуванням однородності дисперсій, однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA (F), критерій Тьюкі (HSD); в інших випадках – медіану (Me) з інтерквартильним розмахом (IQR – 25-й; 75-й персентилі), критерій Манна-Уїтні (U), непараметричний дисперсійний аналіз Краскела-Уоліса (H) з апостеріорним порівнянням за критерієм Данна (Q). Категоріальні величини представляли як частоту (F) зі стандартною похибкою ($\pm m$), а порівняння між групами проводили за двостороннім точним критерієм Фішера (FET) для таблиць 2x2 при значеннях $n < 5$ і критерієм Хі-квадрат Пірсона (χ^2) в інших випадках. При обчисленні похибки для $F=0\%$ або $F=100\%$ використовувалась поправка Йетса. Для оцінки взаємозв'язку між ознаками виконували кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена (rs) для усіх типів розподілу кількісних даних. Коефіцієнти кореляції у діапазоні $0,7 \leq |rs| < 1$ вказували на сильний кореляційний зв'язок; $0,3 \leq |rs| < 0,7$ – на зв'язок середньої сили; $0 < |rs| < 0,3$ – на слабкий кореляційний зв'язок [1, 15].

Для оцінки прогностичного потенціалу показників, що мають предикторну цінність для ризику ПРПО та перинатальних втрат, проводився ROC-аналіз з розрахунком площі під ROC-кривою (AUC) з 95% довірчим інтервалом (95% CI), дискримінаційного критерію (оптимального порогу або

точки розмежування (cut-off point) значень показника за індексом Йодена – Youden (J)) та операційних характеристик (чутливість – Sensitivity (Se), специфічність – Specificity (Sp)). При значенні AUC у діапазоні 0,9-1,0 прогностична цінність критерію вважається відмінною, в інтервалі 0,8-0,9 – дуже доброю, в інтервалі 0,7-0,8 – доброю, при AUC 0,6-0,7 – середньою, і при AUC в інтервалі 0,5-0,6 – незадовільною [175]. Для побудови прогностичних моделей використовували однофакторний і багатофакторний логістичний регресійний аналіз з обчисленням показників відношення шансів (OR) з 95% довірчим інтервалом (95% CI) та теоретичної ймовірності виникнення ПРПО та мертвонародження (P).

Результати вважали статистично значимими при значенні ймовірності $p < 0,05$, тенденцію визначали при $p < 0,1$.

Матеріали даного розділу відображені у публікаціях [7, 64].

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНІ І ЛАБОРАТОРНІ ПОКАЗНИКИ ПРИ ПЕРЕДЧАСНОМУ РОЗРИВІ ПЛОДОВИХ ОБОЛОНОК

3.1 Клініко-анамнестичні особливості перебігу вагітності та пологів у жінок з передчасним розривом плодових оболонок

Для визначення прогностичних маркерів ПРПО та розвитку ускладнень вагітності і пологів проведено порівняльний аналіз клініко-анамнестичних і лабораторних показників в основній (n=109) і контрольній (n=30) групах вагітних жінок (див. розділ 2).

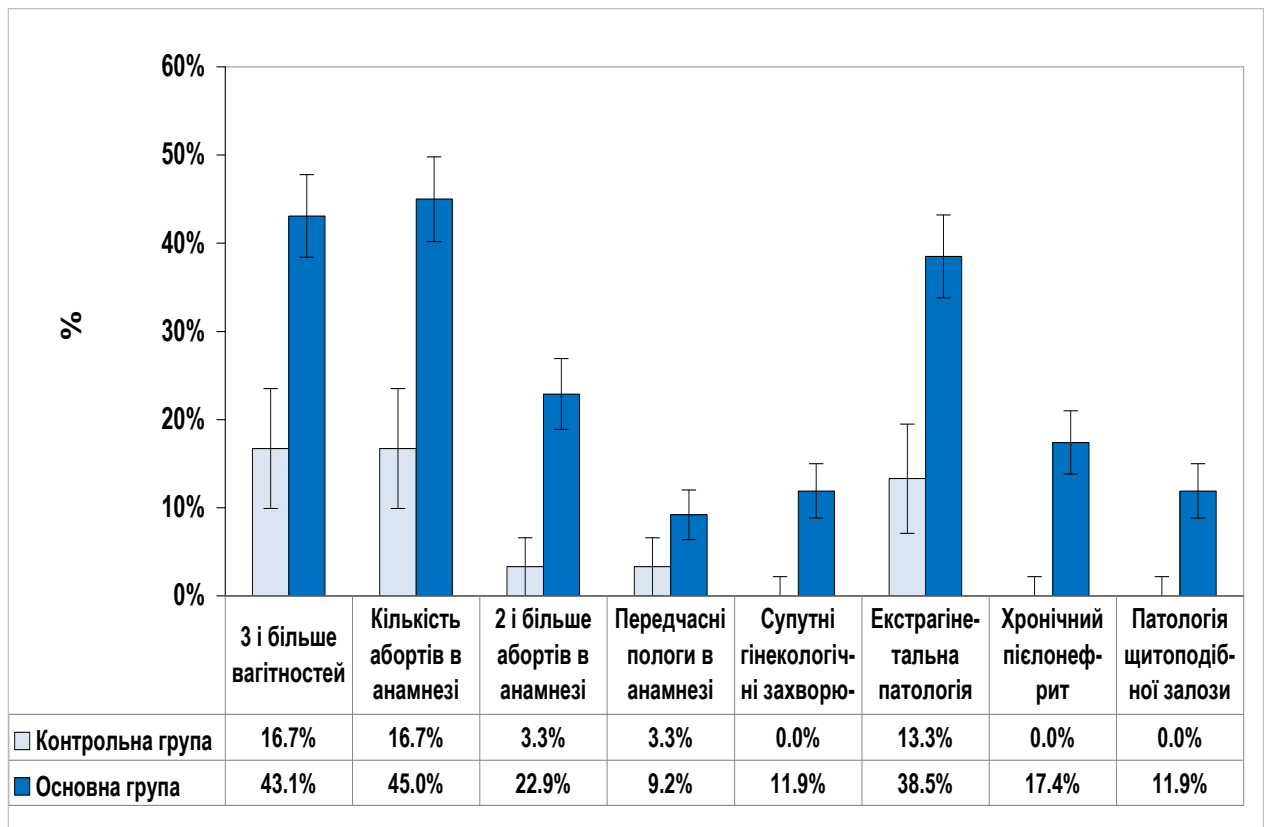
Встановлено, що жінки з недоношеною вагітністю, ускладненою ПРПО, були достовірно старше за віком, ніж вагітні контрольної групи – медіанний вік жінок основної групи становив 31 (28; 36) рік проти 27 (24; 30) років у контролі ($p_U < 0,001$ за U-критерієм). Третина пацієток основної групи (33,0±4,5%) були у віці 35 років і старше, що вважається прогностично менш сприятливим фактором для виношування вагітності [46], в той час як лише 2 (6,7±4,6%) пацієтки контрольної групи були у такому віці ($p_{\text{GET}} = 0,005$).

Аналіз анамнестичних і клінічних даних (табл. 3.1) не виявив достовірних розбіжностей між клінічними групами за шляхами запліднення, наявністю в анамнезі пологів, у тому числі передчасних пологів, мертвонародження, медичних абортів і викиднів ($p > 0,05$). Водночас, в основній групі визначено достовірне збільшення середньої кількості вагітностей – 3,10±0,25 проти 1,80±0,16 в контролі ($p_t = 0,010$), зокрема за рахунок збільшення частки жінок з 3-ю вагітністю та більше – 43,1±4,7% проти 16,7±6,8% ($p_{\chi^2} = 0,008$) у контрольній групі. Вагітність була першою у третини (29,4±4,4%) жінок основної групи і у 43,3±9,0% пацієток з групи контролю ($p_{\chi^2} = 0,147$), але пологи за паритетом були першими у 40,4±4,7% та у 50,0±9,1% пацієток основної та контрольної груп дослідження відповідно ($p_{\chi^2} = 0,345$).

Загальна та клініко-анамнестична характеристика пацієнток груп дослідження

Показник	Контрольна група (n=30)	Основна група (n=109)	Різниця між групами, p (критерій)
Вік, роки, Me (IQR)	27 (24; 30)	31 (28; 36)	< 0,001 (U)
<i>Акушерський анамнез</i>			
Запліднення природне/ ДРТ, F±m %	100±2,2%/ –	95,4±2,0%/ 4,6±2,0%	0,585 (FET)
Паритет вагітності, M±m(SD)	1,80±0,16 (0,89)	3,10±0,25 (2,57)	0,010 (t)
- 3 і більше вагітностей, n/ F±m %	5/ 16,7±6,8%	47/ 43,1±4,7%	0,008 (χ ²)
Пологи в анамнезі, n/ F±m %	15/ 50,0±9,1%	65/ 59,6±4,7%	0,345 (χ ²)
Паритет пологів, M±m(SD)	0,60±0,12 (0,67)	1,09±0,13 (1,30)	0,048 (t)
Мертвонародження в анамнезі, n/ F±m %	–	3/ 2,8±1,6%	1,00 (FET)
Передчасні пологи в анамнезі, n/ F±m %	1/ 3,3±3,3%	10/ 9,2±2,8%	0,456 (FET)
Аборти, n/ F±m %, в т.ч.:	5/ 16,7±6,8%	49/ 45,0±4,8%	0,005 (χ ²)
- штучні	2/ 6,7±4,6%	31/ 28,4±4,3%	0,014 (FET)
- мимовільне переривання вагітності	3/ 10,0±5,5%	24/ 22,0±4,0%	0,194(FET)
- 2 і більше абортів	1/ 3,3±3,3%	25/ 22,9±4,0%	0,016 (FET)
<i>Гінекологічний анамнез і екстрагенітальна патологія</i>			
Наявність супутніх гінекологічних захворювань, n/ F±m %, в т.ч.:	–	13/ 11,9±3,1%	0,071 (FET)
- лейоміома тіла матки	–	8/ 7,3± 2,5%	0,201 (FET)
Наявність екстрагенітальної патології, n/ F±m %, в т.ч.:	4/ 13,3±6,2%	42/ 38,5±4,7%	0,009 (FET)
- ожиріння	1/ 3,3±3,3%	7/ 6,4±2,3%	1,00 (FET)
- артеріальна гіпертензія	–	6/ 5,5±2,2%	0,340 (FET)
- захворювання шлунково-кишкового тракту	2/ 6,7±4,6%	5/ 4,6±2,0%	0,644 (FET)
- патологія сечовивідних шляхів,	1/ 3,3±3,3%	22/ 20,2±3,8%	0,027 (FET)
- з них хронічний пієлонефрит	–	19/ 17,4±3,6%	0,013 (FET)
- патологія щитоподібної залози	–	13/ 11,9±3,1%	0,071 (FET)

За даними акушерського анамнезу, передчасні пологи мали 10 ($9,2\pm 2,8\%$) жінок з ПРПО і 1 ($3,3\pm 3,3\%$) пацієнтка з контрольної групи ($p > 0,05$). Не виявлено статистично значимих відмінностей між групами дослідження за частотою втрат вагітності (викидні, замерла вагітність) – $22,0\pm 4,0\%$ проти $10,0\pm 5,5\%$ ($p > 0,05$). Водночас, загальна частота абортів в анамнезі (штучних і мимовільних) в основній групі була достовірно вищою, ніж в контролі – $45,0\pm 4,8\%$ випадків проти $16,7\pm 6,8\%$ ($p_{\chi^2} = 0,005$). У тому числі 2 і більше абортів мала кожна п'ята жінка з ПРПО ($22,9\pm 4,0\%$) і лише одна пацієнтка ($3,3\pm 3,3\%$) контрольної групи ($p_{\text{FET}} = 0,016$) (див. табл. 3.1, рис. 3.1).



Примітки: Зображено відносний показник зі стандартною похибкою ($F \pm m$); достовірні відмінності між групами: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Рис. 3.1 Порівняльна частота окремих клінічних та анамнестичних характеристик пацієнток груп дослідження.

При оцінці соматичного анамнезу у групах дослідження відзначено, що 42 (38,5±4,7%) жінки з ПРПО і лише 4 (13,3±6,2%) вагітні контрольної групи мали супутню екстрагенітальну патологію ($p_{\text{FET}}=0,009$). У контрольній групі зареєстровано 2 (6,7±4,6%) випадки хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту (гастродуоденіт) та по одному випадку ожиріння 1-го ступеню і захворювання на хронічний цистит. Водночас в основній групі ожиріння було виявлено у 7 (6,4±2,3%) пацієток (з них у 4 – 1-го ступеня, у 1 – 2-го і у 2 – 3-го ступеня), патологію сечовивідних шляхів – у 22 (20,2±3,8%), з них 19 (17,4±3,6%) жінок страждали на хронічний пієлонефрит. Патологію щитоподібної залози мали 13 (11,9±3,1%) вагітних основної групи, у тому числі гіпотиреоз – 7 (6,4±2,3%), дифузний зоб I-II-го ступеня – 3 (2,8±1,6%), багатовузловий зоб, гіперплазію та гіпоплазію щитоподібної залози – по одному випадку (0,9±0,9%) (див. табл. 3.1, рис. 3.1).

Аналіз гінекологічного анамнезу показав наявність супутньої гінекологічної патології у 13 (11,9±3,1%) жінок основної групи, в тому числі лейоміома тіла матки спостерігалася у 8 (7,3±2,5%) пацієток, дифузна фіброзно-кістозна мастопатія – у 3 (2,8±1,6%), кіста яєчника та дворога матка – по одному випадку (0,9±0,9%).

При вивченні перебігу вагітності (табл. 3.2) встановлено, що у жінок з ПРПО достовірно частіше спостерігалися загроза переривання вагітності або передчасних пологів – у 43 (39,4±4,7%) жінок основної групи проти 6 (20,0±7,3%) – в групі контролю ($p_{\chi^2}=0,048$). Зокрема, загроза передчасних пологів спостерігалася у 24 (22,0±4,0%) і 1 (3,3±3,3%) вагітних, відповідно по групах ($p_{\text{FET}}=0,016$).

Звертала на себе увагу наявність у понад чверті жінок основної групи (28,4±4,3%) таких ускладнень гестаційного періоду як передчасне відшарування нормально розташованої плаценти (у 10,1±2,9% пацієток), дистрес плода (7,3±2,5%), гестаційний цукровий діабет (7,3±2,5%),

пreekламсія (4,6±2,0%), істміко-цервікальна недостатність (10,1±2,9%), та їх відсутність у жінок групи контролю ($p_{\text{FET}} < 0,001$) (табл. 3.2, рис. 3.2).

Діагноз хоріоамніоніту встановлений у 11 (10,1±2,9%) вагітних з ПРПО за клініко-лабораторними ознаками (підвищення температури тіла до 38 °C і вище, неприємний запах навколоплідних вод, серцебиття плода понад 170 уд./хв.). Причому його розвиток прямо корелював з тривалістю безводного проміжку ($r_s = 0,242$; $p = 0,011$). Так, тривалість БП у жінок з виявленим хоріоамніонітом у середньому (Me (IQR)) складала 317,8 (76,0; 405,0) годин або 13,2 (3,2; 16,9) діб, в той час як за відсутності запалення оболонок плода і амніотичної рідини тривалість БП була достовірно меншою – 89,5 (24,0; 192,5) годин або 3,7 (1; 8) діб ($p_U = 0,012$).

Таблиця 3.2

Характеристика перебігу вагітності у пацієнток груп дослідження

Показник	Контрольна група (n=30)	Основна група (n=109)	Різниця між групами, p (критерій)
Ускладнений перебіг вагітності (всього), n/ F±m %, в т.ч.:	6/ 20,0±7,3%	64/ 58,7±4,7%	<0,001 (χ^2)
- загроза переривання вагітності та передчасних пологів, n/ F±m %, в т.ч.:	6/ 20,0±7,3%	43/ 39,4±4,7%	0,048 (χ^2)
- у I/ II/ III триместрі, F±m %	16,7±6,8%/ 10,0±5,5%/ 3,3±3,3%	17,4±3,6%/ 19,3±3,8%/ 22,0±4,0%	1,00/ 0,287/ 0,016 (FET)
- ЩН	–	11 / 10,1±2,9%	0,121 (FET)
- передчасне відшарування плаценти	–	11 / 10,1±2,9%	0,121 (FET)
- дистрес плода	–	8/ 7,3±2,5%	0,201 (FET)
- гестаційний цукровий діабет	–	8/ 7,3±2,5%	0,201 (FET)
- пreekламсія	–	5/ 4,6±2,0%	0,585 (FET)
- хоріоамніоніт, n/ F±m %	–	11 / 10,1±2,9%	0,121 (FET)
Анемія, n/ F±m %, в т.ч.:	16/ 53,3±9,1%	58/ 53,2±4,8%	0,991 (χ^2)
- у I/ II/ III триместрі, F±m %	16,7±6,8%/ 26,7±8,1%/ 23,3±7,7%	13,8±3,3%/ 39,4±4,7%/ 38,5±4,7%	0,769/ 0,285/ 0,137 (FET)

Показник	Контрольна група (n=30)	Основна група (n=109)	Різниця між групами, p (критерій)
Анемія під час госпіталізації, n/ F±m %	4/ 13,3±6,2%	42/ 38,5±4,7%	0,009 (FET)
ГРВІ, n/ F±m %, в т.ч.:	11/ 36,7±8,8%	26/ 23,9±4,1%	0,160 (χ^2)
- у I/ II/ III триместрі, F±m %	16,7±6,8%/ 23,3±7,7%/ 3,3±3,3%	9,2±2,8%/ 14,7±3,4%/ 5,5±2,2%	0,316/ 0,274/ 1,00 (FET)
Бактеріальний вагіноз, n/ F±m %	7/ 23,3±7,7%	54/ 49,5±4,8%	0,010 (χ^2)
Безсимптомна бактеріурія, n/ F±m %	5/ 16,7±6,8%	43/ 39,4±4,7%	0,020 (χ^2)
Тазове передлежання або неправильне положення плода, n/ F±m %	–	22/ 20,2±3,8%	0,004 (FET)



Примітки: Зображено відносний показник зі стандартною похибкою (F±m); достовірні відмінності між групами: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.

Рис. 3.2 Порівняльна частота окремих показників перебігу вагітності у пацієнток груп дослідження.

В цілому, ускладнений перебіг вагітності відзначався у 64 (58,7±4,7%) жінок з ПРПО і недоношеною вагітністю, що у 2,9 рази перевищувало аналогічний показник у пацієток контрольної групи (20,0±7,3%) при $p_{\chi^2} < 0,001$.

Не виявлено статистично значимих відмінностей між групами дослідження за частотою анемії впродовж вагітності ($p > 0,05$). Водночас, на момент госпіталізації вагітних, тобто у допологовому періоді, анемію мали 42 (38,5±4,7%) пацієнтки основної групи (у тому числі легкого ступеня – 37, середньої тяжкості – 5) і 4 (13,3±6,2%) вагітних контрольної групи (легкого ступеня – 4) при $p_{\text{FET}} = 0,009$.

Групи обстежених жінок були статистично зіставними за частотою перенесеної впродовж вагітності гострої респіраторної вірусної інфекції (ГРВІ) – 26 (23,9±4,1%) жінок основної групи і 11 (36,7±8,8%) вагітних контрольної групи ($p > 0,05$). Проте, у вагітних з ПРПО достовірно частіше, ніж у жінок контрольної групи відзначались бактеріальний вагіноз – 54 (49,5±4,8%) проти 7 (23,3±7,7%) вагітних ($p_{\chi^2} = 0,010$) та безсимптомна бактеріурія – 43 (39,4±4,7%) проти 5 (16,7±6,8%) випадків ($p_{\chi^2} = 0,020$). За даними обмінних карт пологового будинку, пологового відділення лікарні у більшості вагітних діагнози бактеріальний вагіноз та безсимптомна бактеріурія були встановлені амбулаторно при взятті на спостереження.

В кожному п'ятому випадку при ПРПО – у 22 (20,2±3,8%) вагітних – спостерігалось тазове (сідничне, ножне) передлежання – 20 (18,4±3,7%) та поперечне положення плода – 2 (1,8±1,3%), в той час як у вагітних контрольної групи таких випадків не зафіксовано ($p_{\text{FET}} = 0,004$).

ПРПО було діагностовано в середньому у терміні вагітності 31 (27; 34) тиждень. З них термін гестації від 23 до 27 тижнів встановлений у 30 (27,5±4,3%) жінок, з 28 по 31 тиждень – у 25 (22,9±4,0%), з 32 по 34 тиждень – у 33 (30,3±4,4 %), з 35 до 36 тижня – у 21 (19,3±3,8%) вагітної. Тобто у половини вагітних (50,4±4,8%) вилиття навколоплідних вод відбулось у терміні до 32 тижня гестації.

Термін вагітності на момент розродження у жінок основної групи у середньому складав (Me (IQR)) – 32 (28; 34) тижні, у пацієток контрольної групи – 40 (39; 40) тижнів ($p_U < 0,001$). Вагінальні пологи відбулися у 82 (75,2±4,1%) вагітних основної групи. Пологи зі спонтанним початком пологової діяльності відбулися у 79 (72,5±4,3%) жінок та індуковані пологи у 3 (2,8±1,6%) пацієток основної групи. Оперативне розродження шляхом кесаревого розтину проведено у 27 (24,8±4,1%) пацієток. Показаннями до оперативного розродження жінок з ПРПО були: тазове передлежання плода (12/27 – 44,4±9,6% випадків), неправильне (поперечне) положення плода (2/27 – 7,4±5,0% випадків), передчасне відшарування нормально розташованої плаценти (6/27 – 22,2±8,0%), дистрес плода (4/27 – 14,8±6,8%), рубець на матці після попереднього кесаревого розтину (3/27 – 11,1±6,0%). У жінок контрольної групи усі пологи були вагінальними зі спонтанним початком пологової діяльності ($p_{FET} = 0,001$ між групами).

Нами виявлено тенденцію до збільшення частоти ускладнень пологів та післяпологового періоду у породіллей основної групи (25,7±4,2%) порівняно з контролем (10,0±5,5%) при $p_{FET} = 0,084$ (табл. 3.3). Найчастішим ускладненням при ПРПО була затримка частин плаценти – 20 (18,3±3,7%) випадків, яких не зафіксовано у пацієток контрольної групи ($p_{FET} = 0,007$). Серед інших ускладнень пологів у пацієток основної групи відзначено розрив промежини 2-го та 3-го ступеню – у 7 (6,4±2,3%), розрив шийки матки 1 ступеня – у 2 (1,8±1,3%) пацієток.

Таблиця 3.3

Характеристика перебігу пологів у пацієток груп дослідження

Показник	Контрольна група (n=30)	Основна група (n=109)	Різниця між групами, p (критерій)
Термін гестації на момент пологів, тижні, Me (IQR)	40 (39; 40)	32 (28; 34)	<0,001 (U)
Способи розродження, n/ F±m %:			
- вагінальні пологи	30/ 100±2,2%	82/ 75,2±4,1%	0,001 (FET)

Показник	Контрольна група (n=30)	Основна група (n=109)	Різниця між групами, p (критерій)
- кесарів розтин (КР)	–	27/ 24,8±4,1%	
Ускладнення пологів та післяпологового періоду, n/ F±m %, в т.ч.:			
- затримка частин плаценти	3/ 10,0±5,5%	28/ 25,7±4,2%	0,084 (FET)
- розрив промежини	–	20/ 18,3±3,7%	0,007 (FET)
- розрив шийки матки	3/ 10,0±5,5%	7/ 6,4±2,3%	0,450 (FET)
	–	2/ 1,8±1,3%	1,00 (FET)

Виявлені за допомогою порівняльного аналізу відмінності між групами жінок з ПРПО і вагітних пацієнток контрольної групи дозволили окреслити клініко-анамнестичні фактори, що можуть слугувати предикторами ПРПО при недоношеній вагітності. Визначено, що передчасне вилиття навколоплідних вод у термінах вагітності до 36 тижнів достовірно асоціюється зі збільшенням віку вагітної ($r_s=0,321$; $p<0,001$), паритету вагітності ($r_s=0,219$; $p=0,010$) і кількості абортів в анамнезі ($r_s=0,253$; $p=0,003$), передусім штучних ($r_s=0,211$; $p=0,013$), з ускладненим перебігом вагітності ($r_s=0,319$; $p<0,001$), зокрема з випадками загрози її переривання або ПП у III триместрі ($r_s=0,200$; $p=0,018$) та анемії у цей період ($r_s=0,224$; $p=0,008$), з наявністю екстрагенітальної патології ($r_s=0,220$; $p=0,009$), передусім хронічного пієлонефриту ($r_s=0,209$; $p=0,014$), бактеріального вагінозу ($r_s=0,217$; $p=0,010$), безсимптомної бактеріурії ($r_s=0,197$; $p=0,020$), а також при тазовому передлежанні або неправильному положенні плода ($r_s=0,234$; $p=0,006$) (рис. 3.3).

Аналіз показників периферичної крові у обстежених пацієнток показав достовірно знижений у порівнянні з контрольною групою рівень еритроцитів – $3,72 (3,43; 4,08) \times 10^{12}/л$ проти $3,94 (3,68; 4,43) \times 10^{12}/л$ ($p_U=0,014$), гемоглобіну – $114 (106; 124) г/л$ проти $121 (117; 123) г/л$ ($p_U=0,048$), гематокриту – $33,9 (31,2; 36,2)\%$ проти $38,6 (35,4; 40,5)\%$ ($p_U<0,001$), відносного вмісту моноцитів – $4,0 (3,0; 6,0)\%$ проти $5,0 (4,0; 7,5)\%$ ($p_U=0,036$) та підвищення

ШОЕ – 33,0 (25,0; 45,0) мм за годину проти 20,0 (15,0; 36,0) мм за годину ($p_U=0,002$) у крові вагітних основної групи (табл. 3.4).



Примітка. Вказано коефіцієнт кореляції Спірмена (r_s) та його вірогідність: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.

Рис. 3.3. Достовірні кореляційні взаємозв'язки між виникненням ПРПО при недоношеній вагітності та окремими клініко-анамнестичними показниками перебігу вагітності.

Таблиця 3.4

Середні показники (Me (IQR)) сироватки крові у пацієнток груп дослідження

Показник	Контрольна група (n=30)	Основна група (n=109)	Різниця між групами, p (U-критерій)
Еритроцити, $10^{12}/л$	3,94 (3,68; 4,43)	3,72 (3,43; 4,08)	0,014
Гемоглобін, г/л	121 (117; 123)	114 (106; 124)	0,048
Гематокрит, %	38,6 (35,4; 40,5)	33,9 (31,2; 36,2)	<0,001
Лейкоцити, $10^9/л$	10,5 (8,8; 12,7)	10,9 (8,8; 13,9)	0,427
Паличкоядерні нейтрофіли, %	7,0 (5,0; 9,0)	7,0 (5,0; 12,0)	0,450
Сегментоядерні	69,0 (65,0; 72,0)	68,0 (64,0; 72,0)	0,554

Показник	Контрольна група (n=30)	Основна група (n=109)	Різниця між групами, p (U-критерій)
нейтрофіли, %			
Лімфоцити, %	17,0 (15,0; 23,0)	17,0 (11,5; 21,5)	0,519
Моноцити, %	5,0 (4,0; 7,5)	4,0 (3,0; 6,0)	0,036
ШОЕ, мм/год	20,0 (15,0; 36,0)	33,0 (25,0; 45,0)	0,002

Проте, зазначені відмінності не мали суттєвого впливу на перебіг пологів та післяпологового періоду, окрім підвищеного рівня швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), який тісно асоціювався з розвитком хоріоамніоніту ($r_s=0,271$, $p=0,005$).

3.2 Дослідження рівня сироваткового вітаміну 25(OH)D та експресії антимікробних пептидів (β -дефензину 2) у крові жінок з передчасним розривом плодових оболонок

З метою пошуку нових діагностичних і прогностичних маркерів ПРПО та розвитку ускладнень вагітності, пологів та післяпологового періоду у таких жінок, нами досліджено рівні вітаміну 25(OH)D та експресії антимікробних пептидів (β -дефензину 2) у сироватці крові пацієнток груп дослідження. Встановлено суттєве зниження ($p<0,001$) цих показників у обстежених вагітних із ПРПО відносно жінок контрольної групи (табл. 3.5).

Так, вміст вітаміну 25(OH)D у крові вагітних з ПРПО коливався від 1,82 нг/мл до 41,1 нг/мл, в середньому – $26,3\pm 0,9$ (9,4) нг/мл, медіана – 25,7 нг/мл. Дефіцит вітаміну 25(OH)D (<20 нг/мл) мали 24 ($22,0\pm 4,0\%$) вагітні, у тому числі виражений (<10 нг/мл) – 6 ($5,5\pm 2,2\%$) пацієнток, недостатній рівень вітаміну 25(OH)D (20-30 нг/мл) – 35 ($32,1\pm 4,5\%$) жінок (рис. 3.4). Тобто адекватний рівень сироваткового вітаміну 25(OH)D мали менше половини вагітних основної групи ($45,9\pm 4,8\%$), в той час як у всіх жінок з доношеною вагітністю ($100,0\pm 3,2\%$) рівень цього вітаміну був у межах норми

або трохи її перевищував ($p_{\text{FET}} < 0,001$). Середній рівень вітаміну 25(OH)D у вагітних контрольної групи склав $52,9 \pm 2,4$ (10,6) нг/мл, медіана – 50,4 нг/мл, і удвічі перевищував показник у вагітних з ПРПО ($p < 0,001$).

Таблиця 3.5

Показники рівнів вітаміну 25(OH)D та експресії антимікробних пептидів (β-дефензину 2) у пацієток груп дослідження

Показник		Контрольна група (n=20)	Основна група (n=109)
Вітамін 25(OH)D, нг/мл	Мінімум-максимум	39,9 – 73,5	1,82 – 41,1
	M±m (SD)	$52,9 \pm 2,4$ (10,6)*	$26,3 \pm 0,9$ (9,4)*
	Me (IQR)	50,4 (42,6; 61,6)*	25,7 (21,2; 33,2)*
Експресія β-дефензину 2, пг/мл	Мінімум-максимум	91,2 – 132,5	4,36 – 104,4
	M±m (SD)	$107,4 \pm 2,6$ (11,4)*	$78,4 \pm 1,8$ (18,6)*
	Me (IQR)	105,8 (97,2; 113,7)*	78,1 (77,2; 89,4)*

Примітка. Достовірні відмінності між групами: * – $p < 0,001$ за t-критерієм Стюдента і U-критерієм Манна-Уїтні

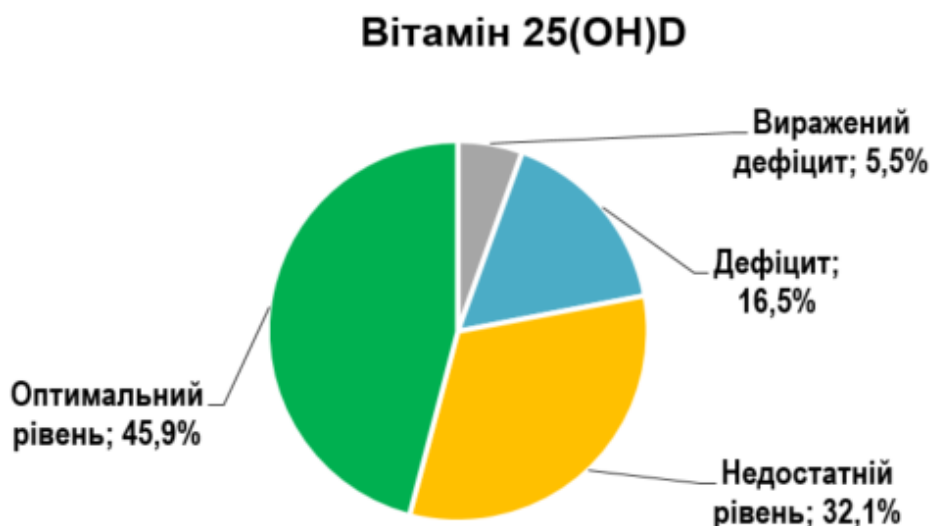


Рис. 3.4. Структура вмісту вітаміну 25(OH)D у сироватці крові пацієток основної групи по відношенню до норми.

Рівень експресії β -дефензину 2 у сироватці крові вагітних основної групи варіював у межах 4,36 – 104,4 пг/мл і в середньому становив $78,4 \pm 1,8$ (18,6) пг/мл, медіана – 78,1 пг/мл. У контрольній групі показник коливався від 91,2 пг/мл до 132,5 пг/мл з середнім рівнем $107,4 \pm 2,6$ (11,4) пг/мл, медіана – 105,8 пг/мл (табл. 3.5), і був у 1,4 рази вищим за відповідний показник у вагітних з ПРПО ($p < 0,001$).

Встановлені вище закономірності щодо суттєво знижених рівнів вітаміну 25(OH)D і експресії β -дефензину 2 у сироватці крові жінок з недоношеною вагітністю, ускладненою ПРПО, порівняно з нормальною доношеною вагітністю підтверджують і дані кореляційного аналізу: для вітаміну 25(OH)D – $r_s = -0,613$ ($p < 0,001$), для експресії β -дефензину 2 – $r_s = -0,604$ ($p < 0,001$) (взаємозв'язки зворотні, середньої сили).

Між вмістом вітаміну 25(OH)D і експресії β -дефензину 2 у сироватці крові вагітних з ПРПО також наявний прямий кореляційний зв'язок середньої сили – $r_s = 0,385$ ($p < 0,001$) (рис. 3.5).

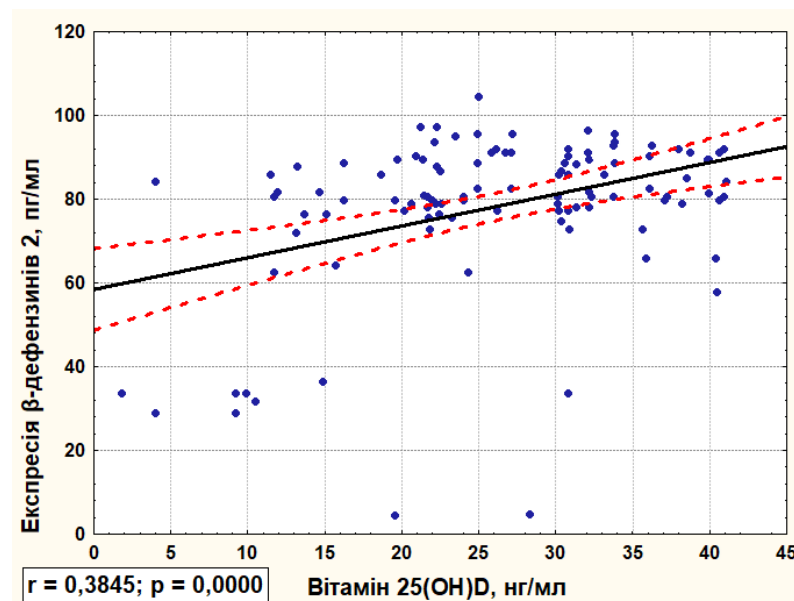


Рис. 3.5. Кореляційний взаємозв'язок між рівнями вітаміну 25(OH)D і експресії β -дефензину 2 у сироватці крові жінок з недоношеною вагітністю, ускладненою ПРПО.

Таким чином, враховуючи вище зазначене, запобігання дефіциту вітаміну 25(OH)D шляхом призначення лікарських засобів вітаміну D3 (холекальциферолу) у профілактичних або лікувальних дозах в залежності від вихідного рівня 25(OH)D у сироватці крові на етапі прегравідарної підготовки або з I триместру вагітності сприятиме підвищенню рівня експресії антимікробних пептидів (β -дефензину 2) у крові вагітних жінок.

Серед інших показників, з якими достовірно асоціюється знижений рівень вітаміну 25(OH)D у крові вагітних з ПРПО, визначено: ускладнений перебіг вагітності ($r_s = -0,202$; $p = 0,035$), особливо з випадками загрози її переривання у I триместрі ($r_s = -0,189$; $p = 0,048$), строки гестації від 23 до 27 тижнів ($r_s = 0,220$; $p = 0,021$), затримку частин плаценти під час вагінальних пологів ($r_s = -0,196$; $p = 0,041$).

За даними кореляційного аналізу встановлено достовірні асоціації зниженого рівня експресії β -дефензину 2 у крові майбутньої матері з терміном вагітності на момент ПРПО ($r_s = 0,505$; $p < 0,001$), ускладненим перебігом вагітності із загрозою її переривання у I і II триместрі ($r_s = -0,265$; $p = 0,005$ і $r_s = -0,229$; $p = 0,017$), з передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти ($r_s = -0,194$; $p = 0,043$) і розвитком хоріоамніоніту ($r_s = -0,213$; $p = 0,026$), наявністю безсимптомної бактеріурії ($r_s = -0,212$; $p = 0,027$), підвищеним рівнем лейкоцитів у крові ($r_s = -0,249$; $p = 0,009$), а також з ускладненням пологів, зокрема із затримкою частин посліду ($r_s = -0,238$; $p = 0,013$).

Висновки до розділу 3.

Передчасний розрив плодових оболонок (ПРПО) є серйозною проблемою сучасного акушерства та потребує комплексного підходу до ведення цього ускладнення вагітності.

ПРПО достовірно ($p < 0,05$) частіше зустрічається за наявності таких факторів ризику як: 2 і більше абортів в анамнезі, хронічний пієлонефрит, безсимптомна бактеріурія, ускладнений перебіг вагітності із загрозою її переривання та розвитком інших серйозних ускладнень (ІЦН, передчасне

відшарування плаценти, дистрес плода, гестаційний діабет, прееклампсія), тазове передлежання плода.

Середній вміст вітаміну 25(OH)D у крові вагітних з ПРПО був зниженим в 2 рази, а рівень експресії β -дефензину 2 – в 1,4 рази порівняно зі здоровими вагітними ($p < 0,001$).

Встановлені клініко-анамнестичні і лабораторні особливості перебігу вагітності і пологів у вагітних з ПРПО можуть стати підставою для створення алгоритмів ранньої діагностики і прогнозування ПРПО і передчасних пологів.

Матеріали даного розділу відображені у публікаціях [7, 64].

РОЗДІЛ 4

СТАН ЗДОРОВ'Я ДІТЕЙ ОБСТЕЖЕНИХ ЖІНОК ПРИ НАРОДЖЕННІ ТА В РАНЬОМУ НЕОНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ

Глибоко недоношені діти, особливо з екстремально низькою масою тіла, часто знаходяться на межі життєздатності, а при виживанні порівняно з доношеними новонародженими мають високу імовірність виникнення проблем із серцево-судинною системою, розумової відсталості, порушень зору та слуху, захворювань на церебральний параліч, що створює значне медичне, фінансове й психосоціальне навантаження [160].

Однією з основних причин, що призводить до формування плацентарної дисфункції та ПРПО, а також визначає стан здоров'я новонароджених у сучасній популяції, є інфекції. ПРПО збільшує ризик інфекційних ускладнень у матері та недоношеного новонародженого. Високий ризик розвитку на тлі ПРПО перинатальних інфекцій та гнійно-септичних ускладнень з боку матері обмежує розширення тактики пролонгації вагітності, потребує осмисленого оцінювання факторів ризику та розроблення прогностичних і ранніх критеріїв реалізації інфекційного процесу [167,206].

Метою цього розділу був аналіз клінічного статусу новонароджених у жінок з недоношеною вагітністю, ускладненою ПРПО, та його зв'язків з перебігом вагітності та пологів, тривалістю безводного проміжку, а також з рівнями 25-гідроксивітаміну D та експресії антимікробних пептидів (β -дефензину 2) у крові матері.

Як було показано у розділі 2, враховуючи залежність багатьох показників перинатального періоду в жінок із недоношеною вагітністю, ускладненою ПРПО, та народжених ними дітей від термінів гестації, загальну вибірку стратифікували на підгрупи залежно від строків гестації на момент розродження: 1-ша підгрупа (термін 23-27 тижнів)– 20 жінок, 2-га

підгрупа (28-31 тиждень) – 27 жінок, 3-тя підгрупа (32-34 тижні) – 35, 4-та підгрупа (35-36 тижнів) – 27 жінок.

Основні демографічні і клінічні характеристики матерів та народжених ними дітей наведено в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

**Материнські і неонатальні характеристики новонароджених дітей
залежно від терміну гестації**

Показник	Групи за терміном гестації (тижні)			
	1-ша (23-27), n=20	2-га (28-31), n=27	3-тя (32-34), n=35	4-та (35-36), n=27
Материнські характеристики				
Вік матері, роки, Me (IQR)	31 (26,5; 35,5)	32 (30; 35)	31 (28; 37)	32 (26; 36)
Паритет вагітності, M±m (SD)	2,4±0,5 (2,3) [p ₂]	4,4±0,7 (3,4) [p _{1,4}]	3,4±0,4 (2,4) [p ₄]	2,0±0,2 (1,1) [p _{2,3}]
Передчасні пологи в анамнезі, n/ F±m %	2/ 10,0±6,7%	4/ 14,8±6,8%	3/ 8,6±4,7%	1/ 3,7±3,6%
Ускладнений перебіг вагітності, n/ F±m %, у т. ч.:				
- загроза переривання вагітності або ПП у II-III триместрах	11/ 55,0±11,1% [p _{2,4}]	7/ 25,9±8,4% [p ₁]	11/ 31,4±7,8%	5/ 18,5±7,5% [p ₁]
- передчасне відшарування нормально розташованої плаценти	7/ 35,0±10,7% [p _{2,3,4}]	2/ 7,4±5,0% [p ₁]	2/ 5,7±3,9% [p ₁]	0/ 0,0±2,5% [p ₁]
- істміко-цервікальна недостатність	5/25,0±9,7% [p _{3,4}]	5/18,5±7,5% [p ₄]	1/ 2,9±2,8% [p ₁]	0/ 0,0±2,5% [p _{1,2}]
- хоріоамніоніт	4/ 20,0±8,9% [p ₄]	3/ 11,1±6,0%	4/ 11,4±5,4%	0/ 0,0±2,5% [p ₁]
Тазове передлежання або неправильне положення плода, n/ F±m %	8/ 40,0±11,0% [p _{3,4}]	9/ 33,3±9,1% [p _{3,4}]	4/ 11,4±5,4% [p _{1,2}]	2/ 7,4±5,0% [p _{1,2}]

Показник	Групи за терміном гестації (тижні)			
	1-ша (23-27), n=20	2-га (28-31), n=27	3-тя (32-34), n=35	4-та (35-36), n=27
Тривалість БП, год, Me (IQR)	124,2 (35,8; 250,3) [p ₄]	162,5 (63,6; 320,6) [p ₄]	107,0 (27,0; 246,6) [p ₄]	34,2 (15,9; 94,3) [p _{1,2,3}]
Розродження шляхом кесаревого розтину, n/ F±m %	8/ 40,0±11,0% [p ₄]	8/ 29,6±8,8% [p ₄]	9/ 25,7±7,4% [p ₄]	2/ 7,4±5,0% [p _{1,2}]
Неонатальні характеристики				
Мертворождення, n/ F±m %	6/ 300±102% _o [p _{2,3,4}]	0/ 0±25% _o [p ₁]	2/ 57±39% _o [p ₁]	0/ 0±25% _o [p ₁]
Чоловіча стать, n/ F±m %	12/ 60,0±11,0%	15/ 55,6±9,6%	17/ 48,6±8,4%	14/ 51,9±9,6%
Маса тіла, г, Me (IQR)	800 (695; 960) [p _{2,3,4}]	1300 (1140; 1470) [p _{1,3,4}]	2150 (1850; 2350) [p _{1,2,4}]	2480 (2250; 2650) [p _{1,2,3}]
у т.ч. надзвичайно мала маса тіла – 500-999 г, n/ F±m %	17/ 85,0±8,0% [p _{2,3,4}]	6/ 22,2±8,0% [p _{1,3,4}]	0/ 0,0±1,9% [p _{1,2}]	0/ 0,0±2,5% [p _{1,2}]
Оцінка за шкалою Апгар на 1-й хвилині, бал, M±m (SD)	2,4±0,4 (1,8) [p _{2,3,4}]	3,9±0,3 (1,4) [p _{1,3,4}]	5,7±0,3 (1,8) [p _{1,2,4}]	6,9±0,1 (0,3) [p _{1,2,3}]
Оцінка за шкалою Апгар на 5-й хвилині, бал, M±m (SD)	3,1±0,5 (2,2) [p _{2,3,4}]	5,1±0,2 (1,0) [p _{1,3,4}]	6,1±0,3 (1,9) [p _{1,2}]	7,0±0,0 (0,0) [p _{1,2}]

Примітка: [p_{1,2,3,4}] – достовірні відмінності показників між відповідними групами – 1, 2, 3, 4-ю (p<0,05 за критеріями χ^2 , FET, HSD, Q).

Аналіз клініко-анамнестичних даних у жінок із недоношеною вагітністю, ускладненою ПРПО, показав, що початок пологової діяльності в терміні 23-27 тижнів гестації достовірно асоціювався з ускладненим перебігом вагітності (коефіцієнт кореляції $r_s = -0,314$; $p = 0,001$), у тому числі із загрозою викидня або ПП у II-III триместрах ($r_s = -0,222$; $p = 0,020$), передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти ($r_s = -0,360$;

$p < 0,001$), ІЦН ($rs = -0,319$; $p < 0,001$), розвитком хоріоамніоніту ($rs = -0,202$; $p = 0,035$).

Так, ускладнений перебіг вагітності реєструвався лише у третини ($33,3 \pm 9,1\%$) жінок, які народили у терміні 35-36 тижнів гестації, в той час як при більш ранніх строках відсоток жінок з ускладненим перебігом коливався від $60,0 \pm 8,3\%$ в терміні 32-34 тижні до $80,0 \pm 8,9\%$ – у 23-27 тижні вагітності ($p < 0,05$). Саме в останніх згаданих жінок найчастіше відзначалися загроза викидня або передчасних пологів у II-III триместрах вагітності ($55,0 \pm 11,1\%$ випадків), передчасне відшарування нормально розташованої плаценти ($35,0 \pm 10,7\%$) та ІЦН ($25,0 \pm 9,7\%$).

Перебіг недоношеної вагітності, ускладнений ПРПО, обумовив високу частоту перинатальних втрат – мертвонародження становило $73,4 \pm 25\%$ (8 випадків зі 109), у тому числі в 4 ($36,7 \pm 18\%$) випадках відмічалася антенатальна загибель плода, в інших 4 ($36,7 \pm 18\%$) випадках – інтранатальна (3 ($27,5 \pm 15,7\%$) випадки під час вагінальних пологів, 1 ($9,2 \pm 9,1\%$) випадок – при розродженні шляхом кесаревого розтину). Співвідношення мертвонароджених дітей чоловічої статі до жіночої становило 5:3. У 6 ($55,1 \pm 21,8\%$) випадках плід мав надзвичайно малу вагу (500-900 г, медіана – 585 г), а термін гестації не перевищував 27 тижнів (медіана на момент ПРПО – 23 тижні, на момент пологів – 24 тижні). Мертвонародження у 1 групі у терміні до 27 тижнів становило $300 \pm 102\%$ (табл. 4.1). Взаємозв'язок мертвонародження з термінами гестації та вагою плода був зворотним середньої сили – $rs = -0,310$; $p = 0,001$ і $rs = -0,304$; $p = 0,001$. Закономірно, що останні згадані фактори сильно корелювали ($rs = 0,916$; $p < 0,001$).

Серед досліджених материнських факторів, що корелювали з мертвонародженням, відзначалося передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, яке спостерігалось у 3 ($37,5 \pm 17,1\%$) випадках перинатальних втрат проти 8 ($7,9 \pm 2,7\%$) випадків живонародження ($p_{\text{FET}} = 0,033$), анемія середнього ступеня у 2 ($25,0 \pm 15,3\%$) проти 3 ($3,0 \pm 1,7\%$) матерів ($p_{\text{FET}} = 0,042$), а також низький рівень охоплення профілактичними

заходами щодо НРДС – 3 ($37,5 \pm 17,1\%$) проти 73 ($72,3 \pm 4,5\%$) ($p_{\text{FET}} = 0,05$). Заданими патологоанатомічного дослідження посліду, в усіх 8 ($100,0 \pm 7,3\%$) випадках відмічалися морфологічні ознаки плацентарної недостатності, у тому числі гострої (4 ($50,0 \pm 17,7\%$) випадки), та інфекційно-запальні ураження різних елементів і структур плаценти, оболонки і пуповини (див. розділ 5).

Не виявлено достовірного зв'язку між раннім гестаційним віком і статтю дитини ($r_s = 0,064$; $p = 0,511$), водночас інші неонатальні характеристики недоношених дітей закономірно відповідали термінам гестації, зокрема маса тіла ($r_s = 0,885$; $p < 0,001$), оцінка за шкалою Апгар на 1-й хвилині ($r_s = 0,819$; $p < 0,001$) і 5-й хвилині ($r_s = 0,801$; $p < 0,001$).

Характеристику патологічних станів, виявлених у ранньому неонатальному періоді в недоношених дітей, народжених жінками на тлі ПРПО, наведено в табл. 4.2. Відзначено високу частоту розладів дихання, перинатальних гіпоксично-ішемічних уражень (ПГІУ) центральної нервової системи (ЦНС) і внутрішньошлуночкових крововиливів (ВШК) у групах екстремально (23-27 тижнів гестації) та глибоко (28-31 тиждень) недоношених дітей. Так, НРДС із переважно II-III ступенем дихальної недостатності реєструвався у новонароджених 1 та 2-ї груп відповідно у 14 ($100 \pm 4,5\%$) і 20 ($74,1 \pm 8,4\%$) випадках, ПГІУ ЦНС – у 9 ($64,3 \pm 12,8\%$) і 18 ($66,7 \pm 9,1\%$), ВШК – у 7 ($50,0 \pm 13,4\%$) і 12 ($44,4 \pm 9,6\%$); $p < 0,05$ порівняно з 3 і 4-ю групами. Серед дітей 1-ї групи частіше реєструвалися некротизуючий ентероколіт – 4 ($28,6 \pm 12,1\%$) випадки та гіпербілірубінемія – 13 ($92,9 \pm 6,9\%$) випадків.

**Основні патологічні стани у живонароджених дітей залежно
від терміну гестації, n/ F±m %**

Показник	Група за терміном гестації (тижні)			
	1-ша (23-27), n=14	2-га (28-31), n=27	3-тя (32-34), n=33	4-та (35-36), n=27
Неонатальний респіраторний дистрес-синдром	14 / 100±4,5% [p _{3,4}]	20/ 74,1±8,4% [p _{3,4}]	4/ 12,1±5,7% [p _{1,2}]	0/ 0,0±2,5% [p _{1,2}]
ПГІУ ЦНС*	9/ 64,3±12,8% [p _{3,4}]	18/ 66,7±9,1% [p _{3,4}]	3/ 9,1±5,0% [p _{1,2}]	0/ 0,0±2,5% [p _{1,2}]
Внутрішньошлуночкові крововиливи	7/ 50,0±13,4% [p _{3,4}]	12/ 44,4±9,6% [p _{3,4}]	1/ 3,0±3,0% [p _{1,2}]	0/ 0,0±2,5% [p _{1,2}]
Некротизуючий ентероколіт (НЕК)	4/ 28,6±12,1% [p _{3,4}]	3/ 11,1±6,0%	2/ 6,1±4,1% [p ₁]	0/ 0,0±2,5% [p ₁]
Вади серця (ВАП, ДМПП/ ДМШП)*	1/ 7,1±6,9%	0/ 0,0±2,5%	3/ 9,1±5,0%	3/ 11,1±6,0%
Інші захворювання (сепсис)*	1/ 7,1±6,9%	0/ 0,0±2,5%	0/ 0,0±2,0%	0/ 0,0±2,5%
Неонатальна жовтяниця, яка потребувала лікування	13/ 92,9±6,9% [p _{2,3,4}]	9/ 33,3±9,1% [p _{1,3}]	21/ 63,6±8,4% [p _{1,2}]	13/ 48,1±9,6% [p ₁]

Примітки: *ПГІУ ЦНС – перинатальне гіпоксично-ішемічне ураження центральної нервової системи; ВАП – відкрита артеріальна протока, ДМПП/ДМШП – дефект міжпередсердної/міжшлуночкової перетинки, [p_{1,2,3,4}] – достовірні відмінності показників між відповідними групами 1,2,3,4 (p<0,05 за критеріями χ^2 і FET).

У 3-й та 4-й групах вроджені вади розвитку новонароджених були представлені вадами серця (6 випадків – 10,0±3,9%) у вигляді дефекту міжпередсердної і/або міжшлуночкової перетинки.

Відповідні достовірні зв'язки між патологічними станами, виявленими у ранньому неонатальному періоді в недоношених дітей, народжених жінками на тлі ПРПО, з термінами гестації підтверджені і результатами кореляційного аналізу. Так, з гестаційним віком дитини зворотно асоціюється розвиток НРДС ($r_s = -0,759$; $p < 0,001$), ПГТУ ЦНС ($r_s = -0,659$; $p < 0,001$), ВШК ($r_s = -0,513$; $p < 0,001$), НЕК ($r_s = -0,284$; $p = 0,004$), неонатальної жовтяниці, яка потребувала лікування ($r_s = -0,290$; $p = 0,003$).

Нами не виявлено достовірного зв'язку між станом новонароджених дітей та тривалістю БП (табл. 4.3), що можна пояснити адекватною тактикою ведення вагітних на тлі ПРПО. Ці дані співпадають із результатами дослідження [206], у якому встановлено, що БП тривалістю понад 24 години асоціюється з хоріоамніонітом, але несприятливих неонатальних наслідків не спостерігається. Дані кореляційного аналізу підтверджують наявність прямого зв'язку між пролонгацією БП і профілактикою НРДС дексаметазоном або бетаметазоном ($r_s = 0,360$; $p < 0,001$), проведенням токолітичної терапії ніфедипіном ($r_s = 0,297$; $p = 0,002$) на тлі антибактеріальної терапії.

Таблиця 4.3

Оцінка результатів завершення вагітності та стану народжених дітей в залежності від тривалості безводного проміжку

Показник	Групи за тривалістю БП		
	I група (БП < 48 годин) ($n_1=39$, $n_2=36$)	II група (БП 48-168 годин) ($n_1=36$, $n_2=32$)	III група (БП > 168 годин) ($n_1=34$, $n_2=33$)
Мертвонародження, n/ F±m ‰:	3/ 77±43‰	4/ 111±52‰	1/ 30±29‰
- антенатальне	2/ 51±35‰	2/ 55,5±38‰	–
- інтранатальне	1/ 26±25‰	2/ 55,5±38‰	1/ 30±29‰
Чоловіча стать, n/ F±m %	22/ 56,4±7,9%	17/ 47,2±8,3%	19/ 55,9±8,5%
Гестаційний вік, тижні, Me (IQR)	33 (30; 36)	32 (27,5; 35)	30 (28; 35)
Маса тіла, г, Me (IQR)	2170	1825	1450

Показник	Групи за тривалістю БП		
	I група (БП < 48 годин) (n ₁ =39, n ₂ =36)	II група (БП 48-168 годин) (n ₁ =36, n ₂ =32)	III група (БП > 168 годин) (n ₁ =34, n ₂ =33)
	(1260; 2450)	(1095; 2350)	(980; 2150)
у т.ч. дуже мала маса тіла, n/ F±m %	5/ 12,8±5,4%	7/ 19,4±6,6%	10/ 29,4±7,8%
у т.ч. надзвичайно мала маса тіла, n/ F±m %	6/ 15,4±5,8%	8/ 22,2±6,9%	9/ 26,5±7,6%
Оцінка за шкалою Апгар на 1-й хвилині, бали, M±m (SD)	5,2±0,4 (2,4)	4,8±0,4 (2,4)	4,9±0,3 (1,7)
Оцінка за шкалою Апгар на 5-й хвилині, бали, M±m (SD)	5,7±0,3 (2,0)	5,3±0,4 (2,4)	5,6±0,3 (1,5)
<i>Стан живонароджених дітей</i>			
Неонатальний респіраторний дистрес синдром, n/ F±m %	10/ 27,8±7,5%	13/ 40,6±8,7%	15/ 45,5±8,7%
ПГІУ ЦНС, n/ F±m %	9/ 25,0±7,2%	8/ 25,0±7,7%	13/ 39,4±8,5%
Внутрішньошлуночкові крововиливи, n/ F±m %	6/ 16,7±6,2%	6/ 18,8±6,9%	8/ 24,2±7,5%
Некротизуючий ентероколіт, n/ F±m %	4/ 11,1±5,2%	2/ 6,3±4,3%	3/ 9,1±5,0%
Неонатальна жовтяниця, яка потребувала лікування, n/ F±m %	21/ 58,3±8,2%	18/ 56,3±8,8%	17/ 51,5±8,7%

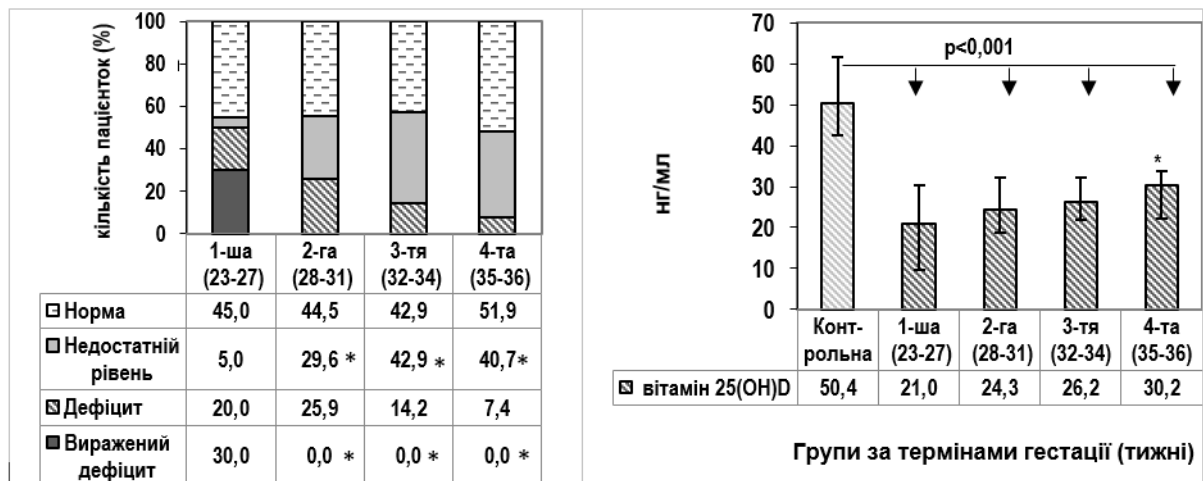
Примітки: n₁ – загальна кількість спостережень; n₂ – кількість живонароджених дітей; відмінності між групами не достовірні (p>0,05 при усіх порівняннях за критеріями χ^2 , FET, HSD, Q).

Підгрупи вагітних із різною тривалістю БП були статистично зіставними за термінами гестації на момент пологів: тривалість БП до 48 годин – 33 (30; 36) тижні, 48-168 годин – 32 (27,5; 35) тижні, понад 168 годин – 30 (28; 35) тижнів (p=0,107 за H-критерієм Краскела-Уолліса). Показники

стану новонароджених у цілому відповідали оцінкам, характерним для недоношених дітей, і гестаційному віку дитини (табл. 4.1).

Як показано в розділі 3, з термінами гестації, ускладненим перебігом вагітності і пологів, а також з іншими материнськими характеристиками тісно пов'язані знижені рівні вітаміну 25(OH)D та експресії антимікробних пептидів (β -дефензину 2) у сироватці крові жінок з недоношеною вагітністю, ускладненою ПРПО.

Порівняльний аналіз вмісту вітаміну 25(OH)D у крові вагітних із ПРПО при різних термінах гестації показав дефіцит вітаміну (<20 нг/мл) у 10 ($50,0 \pm 11,2\%$) вагітних 1 підгрупи із термінами гестації 23-27 тижнів, у тому числі виражений (<10 нг/мл) – у 6 ($30,0 \pm 10,2\%$), що достовірно відрізнялося від показників інших гестаційних підгруп (рис. 4.1А).



А

Б

Рис. 4.1. Розподіл вмісту вітаміну 25(OH)D за ступенем дефіциту (А) і його середні рівні (Me (IQR)) (Б) у крові жінок із недоношеною вагітністю, ускладненою ПРПО, у різні терміни гестації: * – достовірні відмінності показників порівняно з 1-ю підгрупою ($p < 0,05$); $p < 0,001$ – достовірні відмінності показників порівняно з контрольною групою.

За результатами кореляційного аналізу підтверджено, що рівень вітаміну 25(OH)D у крові жінок із недоношеною вагітністю, ускладненою ПРПО, прямо асоціюється з неонатальними характеристиками дитини: масою

тіла при народженні ($r_s=0,220$; $p = 0,021$), оцінками за шкалою Апгар на 1-й і 5-й хвилині життя ($r_s=0,232$; $p = 0,015$ і $r_s=0,200$; $p = 0,037$), а також зі старшим віком матері ($r_s=0,192$; $p = 0,046$).

У дослідженні експресії β -дефензину 2 у крові вагітних із ПРПО при різних термінах гестації виявлено прямий взаємозв'язок середньої сили між цими показниками ($r_s=0,544$; $p<0,001$). Найнижчий рівень експресії β -дефензину 2 визначено у вагітних 1 підгрупи при терміні гестації 23-27 тижнів – 58,6 (32,7; 80,3) пг/мл, що в 1,3-1,5 рази нижче за показники інших гестаційних підгруп ($p<0,001$), (рис. 4.2).

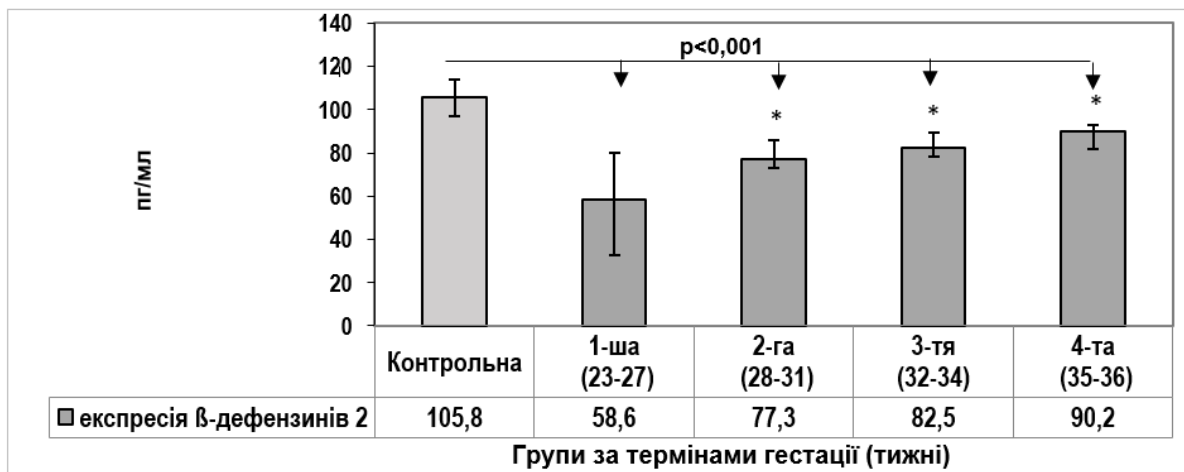


Рис. 4.2. Середні рівні (Me (IQR)) експресії β -дефензину 2 у крові жінок із недоношеною вагітністю, ускладненою ПРПО, у різні терміни гестації: * – достовірні відмінності показників порівняно з 1-ю підгрупою ($p<0,001$).

За даними кореляційного аналізу встановлено достовірні асоціації рівня експресії β -дефензину 2 у крові матері з окремими характеристиками стану новонароджених дітей. Так, зі зниженим рівнем експресії β -дефензину 2 у крові матері на момент ПРПО достовірно асоціюється збільшення частоти розвитку у дитини НРДС ($r_s=-0,288$; $p = 0,003$), ВШК ($r_s=-0,316$; $p<0,001$), ПГІУ ЦНС ($r_s=-0,330$; $p<0,001$), некротизуючого ентероколіту ($r_s=-0,256$; $p=0,010$).

Важливим є встановлення достовірного кореляційного зв'язку помірної сили між зниженим рівнем експресії β -дефензину 2 і перинатальними втратами ($r_s = -0,362$; $p < 0,001$). Так, середній рівень експресії β -дефензину 2 у крові матерів мертвонароджених коливався від 4,4 до 79 пг/мл і в середньому дорівнював 33,6 (16,8; 77,3) пг/мл, що було в 3,1 рази нижчим за показники жінок контрольної групи ($p < 0,001$) та в 2,5 рази меншим, ніж у випадках живонародження (82,5 (78,1; 90,2) пг/мл; $p < 0,001$).

Аналогічні закономірності щодо наявності достовірного зв'язку з перинатальними втратами встановлені і для рівня сироваткового вітаміну 25(OH)D: $r_s = -0,306$; $p < 0,001$. Медіанний рівень вітаміну 25(OH)D у крові жінок при живонародженні становив 28,3 (21,7; 33,8) нг/мл, що в 2,4 рази перевищувало показник у матерів з втратами плода – 11,9 (4,0; 18,8) нг/мл ($p < 0,001$).

Проте, враховуючи тісну залежність перинатальних втрат та інших неонатальних характеристик новонароджених від термінів гестації дослідження впливу рівня антимікробних пептидів (експресії β -дефензину 2) у крові матері на ці показники потребує подальшого аналізу за допомогою математико-статистичних методів (див. розділ 6).

Висновки до розділу 4

Перебіг недоношеної вагітності, ускладнений ПРПО, обумовлює високу частоту перинатальних втрат – мертвонародженість становила $73,4 \pm 25\%$ при однаковій кількості випадків антенатальної та інтранатальної загибелі плода.

У групах екстремально (23-27 тижнів гестації) та глибоко (28-31 тиждень) недоношених дітей відзначено високу частоту розладів дихання, ПГІУ ЦНС і ВШК.

Достовірного зв'язку між станом новонароджених дітей і тривалістю БП не виявлено, що можна пояснити адекватною тактикою ведення вагітних на тлі ПРПО.

Визначено суттєве зниження ($p < 0,001$) рівнів вітаміну 25(OH)D та експресії антимікробних пептидів (β -дефензину 2) у сироватці крові в обстежених вагітних з ПРПО порівняно з показниками в жінок контрольної групи з найменшими рівнями в терміни вагітності 23-27 тижнів.

За даними кореляційного аналізу встановлено достовірні асоціації рівня експресії β -дефензину 2 у крові матері як із показниками перебігу вагітності і перинатального періоду, так і з окремими характеристиками стану новонароджених. Це створює підстави для визначення додаткових критеріїв оцінки ризиків несприятливого перебігу вагітності і перинатальних наслідків при недоношеній вагітності, ускладненій ПРПО.

Матеріали даного розділу відображені у публікації [11].

РОЗДІЛ 5

ГІСТОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНОГО СТАНУ ПОСЛІДУ У ЖІНОК З ПЕРЕДЧАСНИМ РОЗРИВОМ ПЛОДОВИХ ОБОЛОНОК

Мертвонародження та неонатальна смертність є глобальною проблемою: щороку вмирає понад 6,4 мільйона дітей [103]. Патологія плаценти, пуповини або плодових оболонок вважається причиною мертвонародження або сприяє йому в 11-65 % випадків. Протоколи відбору зразків плаценти різняться в різних закладах охорони здоров'я, а неоднакові визначення уражень плаценти ускладнюють порівняння або зусилля, спрямовані на покращення перинатального догляду та наслідків [103].

Для поглибленого вивчення гістологічних особливостей послідів у жінок з недоношеною вагітністю, ускладненою ПРПО, та їх зв'язку з різними факторами перебігу вагітності, пологів та стану новонароджених дітей досліджено зразки біоматеріалу (плаценти, плодових оболонок і пуповини) 56 жінок. Вік жінок коливався від 19 до 52 років (медіана – 31 рік), терміни гестації на момент ПРПО – 23-36 тижнів (медіана – 30,5 тижнів). Вибірка пацієнток була репрезентативною ($p > 0,05$) основній групі дослідження ($n=109$) за основними клініко-анамнестичними і лабораторними показниками матерів та станом новонароджених дітей (табл. 5.1), що дозволило узагальнити висновки для всього дослідженого контингенту.

Таблиця 5.1

Порівняльна характеристика загальної і спеціальної вибірок дослідження

Показник	Основна група ($n_1=109$, $n_2=101$)	Вибірка для гістологічного дослідження ($n_1=56$, $n_2=48$)	Різниця між групами, p (критерій)
<i>Материнські характеристики</i>			
Вік, роки, Me (IQR)	31 (28; 36)	31 (26; 36)	0,521 (U)
Термін гестації на момент	31 (27; 34)	30,5 (26,5; 33)	0,299 (U)

Показник	Основна група (n ₁ =109, n ₂ =101)	Вибірка для гістологічного дослідження (n ₁ =56, n ₂ =48)	Різниця між групами, p (критерій)
ПРПО, тижні, Me (IQR)			
Тривалість БП, годин, Me (IQR)	94,3 (27,0; 260,2)	92,7 (25,5; 295,7)	0,974 (U)
<i>Наявність екстрагенітальної патології, n/ F±m %, в т.ч.:</i>	42/ 38,5±4,7%	22/ 39,3±6,5%	0,925 (χ ²)
- патологія сечовивідних шляхів	22/ 20,2±3,8%	16/ 28,6±6,0%	0,226 (χ ²)
<i>Ускладнення перебігу вагітності, n/ F±m %, в т.ч.</i>	64/ 58,7±4,7%	35/ 62,5±6,5%	0,638 (χ ²)
- загроза переривання вагітності або ПП у II-III триместрах	34/ 31,2±4,4 %	16/ 28,6±6,0%	0,729 (χ ²)
- передчасне відшарування нормально розташованої плаценти	11 / 10,1±2,9%	8/ 14,3±4,7%	0,424 (χ ²)
- прееклампсія	5/ 4,6±2,0%	3/ 5,4±3,0%	1,0 (FET)
- ЦН	11 / 10,1±2,9%	6/ 10,7±4,1%	0,901 (χ ²)
- хоріоамніоніт	11 / 10,1±2,9%	8/ 14,3±4,7%	0,424 (χ ²)
Анемія під час госпіталізації, n/ F±m %	42/ 38,5±4,7%	20/ 35,7±6,4	0,723 (χ ²)
Бактеріальний вагіноз, n/ F±m %	54/ 49,5±4,8%	31/ 55,4±6,6%	0,479 (χ ²)
Безсимптомна бактеріурія, n/ F±m %	43/ 39,4±4,7%	25/ 44,6±6,6	0,521 (χ ²)
<i>Лабораторні показники матері:</i>			
- експресія β-дефензину 2, пг/мл, Me (IQR)	78,1 (77,2; 89,4)	80,3 (76,0; 89,4)	0,504 (U)
- вітамін 25(OH)D, нг/мл, Me (IQR)	25,7 (21,2; 33,2)	24,9 (20,4; 32,1)	0,409 (U)
- ШОЕ, мм/годину, Me (IQR)	33,0 (25,0; 45,0)	31,5 (25,0; 41,5)	0,721 (U)
Неонатальні характеристики			
Мертвонародження, n/ F±m ‰	8/ 73,4±25,0‰	8/ 142,9±46,8‰	0,153 (χ ²)
Гестаційний вік, Me (IQR)	32 (28; 34)	32 (28; 34)	0,394 (U)
Чоловіча стать, n/ F±m %	58/ 53,2±4,8%	29/ 51,8±6,7%	0,862 (χ ²)
Маса тіла, г, Me (IQR), в т.ч.	1850 (1200; 2350)	1775 (1120; 2325)	0,512 (U)
- надзвичайно мала маса тіла,	23/ 21,1±3,9%	13/ 23,2±5,6%	0,756 (χ ²)

Показник	Основна група ($n_1=109$, $n_2=101$)	Вибірка для гістологічного дослідження ($n_1=56$, $n_2=48$)	Різниця між групами, p (критерій)
$n/ F\pm m$ %			
Оцінка за шкалою Апгар на 1-й хвилині, бали, Me (IQR)	6,0 (4,0; 7,0)	5,0(3,0; 7,0)	0,235 (U)
Оцінка за шкалою Апгар на 5-й хвилині, бали, Me (IQR)	6,0 (5,0; 7,0)	6,0(4,0; 7,0)	0,192 (U)
Основні патологічні стани живонароджених дітей			
Неонатальний респіраторний дистрес-синдром, $n/ F\pm m$ %	38/ 37,6 \pm 4,8%	21/43,8 \pm 7,2%	0,475 (χ^2)
ПГІУ ЦНС, $n/ F\pm m$ %	30/ 29,7 \pm 4,5%	15/ 31,3 \pm 6,7%	0,848 (χ^2)
Внутрішньошлункові крововиливи, $n/ F\pm m$ %	20/ 19,8 \pm 4,0%	11/ 22,9 \pm 6,1%	0,662 (χ^2)
Некротизуючий ентероколіт, $n/ F\pm m$ %	9/ 8,9 \pm 2,8%	6/ 12,5 \pm 4,8%	0,496 (χ^2)
Вади серця (ВАП, ДМПП/ ДМШП), $n/ F\pm m$ %	7/ 6,9 \pm 2,5%	3/ 6,3 \pm 3,5%	0,877 (χ^2)
Неонатальна жовтяниця, яка потребувала лікування, $n/ F\pm m$ %	56/ 55,4 \pm 4,9%	22/ 45,8 \pm 7,2	0,272 (χ^2)

Примітки: n_1 – загальна кількість спостережень; n_2 – кількість живонароджених дітей; ПГІУ ЦНС – перинатальне гіпоксично-ішемічне ураження центральної нервової системи; ВАП – відкрита артеріальна протока, ДМПП/ДМШП – дефект міжпередсердної/міжшлункової перетинки

Тривалість латентного періоду при очікувальній тактиці ведення пологів за інформованою згодою жінки коливалась від 2,5 до 1400 годин, у середньому (Me (IQR)) – 92,7 (25,5; 295,7) годин. Залежно від тривалості безводного проміжку (БП) усі жінки, яким було проведено патологоанатомічне дослідження посліду, були розділені на 3 підгрупи: I підгрупа – 20 вагітних з БП до 48 годин (середня тривалість – 15,3 (6,1; 28,6) годин), II підгрупа – 19 жінок з БП від 48 до 168 годин (середня – 99,1 (76,5;

133,0) годин), III підгрупа – 17 жінок з БП 168 годин і більше (середня – 345,3 (312,0-493,8) годин). Виділені підгрупи були статистично однорідними за термінами гестації на момент пологів: I підгрупа – 32,5 (29,5; 34,5) тижнів, II підгрупа – 31,0 (26,0; 34,0) тиждень, III підгрупа – 30,0 (29,0; 34,0) тижнів ($p=0,618$ за критерієм Н).

Загальна оцінка патоморфологічних змін в плаценті та плодових оболонках проводилась згідно з класифікацією плацентарної недостатності (за Міловановим А.П., 1999 року), яка є загальноприйнятою для практикуючих лікарів акушерів-гінекологів та дитячих патологоанатомів в Україні. Плацентарна недостатність пов'язана з порушеннями метаболізму не тільки в самій плаценті, але і в плодових оболонках, та може виникати навіть при відсутності ознак запалення в останніх, за наявності вагініту, імунологічних змін або диспластичного процесу в гладкому хоріоні. Визначення ступеня компенсації плацентарної недостатності проводилось з урахуванням маси тіла плода та ваги плаценти, зрілості ворсинчастого хоріону відповідно до гестаційного віку. Термін «ступінь компенсації плацентарної недостатності» не відображений в Амстердамській класифікації уражень плаценти 2015 року, проте патоморфологічні зміни, вказані в протоколах патологоанатомічного дослідження посліду, корелюють з патологічними процесами відповідно до Амстердамської класифікації [103].

Результати проведеного гістологічного дослідження препаратів послідів показали, що морфологічні ознаки плацентарної недостатності (ПН), як комплексної оцінки вираженості порушень компенсаторно-приспосувальних механізмів, кровообігу та інволюційно-дистрофічних процесів, визначалися в більшості випадків – 48 (85,7±4,7%), і переважно мали хронічний характер – 39 (69,6±6,1%) випадків.

За ступенем компенсації хронічної ПН переважала субкомпенсована стадія – 27 випадків з 39 (69,2±7,4%); компенсована стадія мала місце в 8 (20,5±6,5%) випадках, декомпенсована стадія – в 4 (10,3±4,9%). Найчастіше визначалася гіперпластична форма хронічної ПН – у 24 (61,5±7,8%)

спостереженнях, інфарктна форма спостерігалась у 7 (17,9±6,1%) випадках. Ознаки гострої ПН виявлено в 14 зразках з 56 (25,0±5,8%), що здебільшого було зумовлено передчасним відшаруванням плаценти, інфарктними змінами плацентарної тканини та ознаками порушення пуповинного кровообігу.

Аналіз локалізації інфекційно-запальних змін у послідах жінок з ПРПО показав високу частоту ураження плодових оболонок, про що свідчить виявлення ознак гнійно-некротичного мембраніту у понад половини спостережень – 32 (57,1±6,6%), особливо при збільшенні тривалості БП (понад 70% випадків) (табл. 5.2). Кореляційний зв'язок між згаданими факторами був прямим середньої сили – $r_s=0,348$; $p=0,009$. Слід зауважити на відсутності достовірної кореляції між морфологічними ознаками мембраніту у послідах жінок і раннім терміном гестації на момент виникнення ПРПО – $r_s= -0,245$; $p = 0,068$.

Таблиця 5.2

Результати гістологічного дослідження послідів залежно від тривалості безводного проміжку, n/ F±m %

Гістологічна характеристика посліду	Всього (n=56)	Підгрупи за тривалістю БП		
		I підгрупа (БП < 48 год.) (n=20)	II підгрупа (БП 48-168 год.) (n=19)	III підгрупа (БП > 168 год.) (n=17)
Плацентарна недостатність, в т.ч.:	48/ 85,7±4,7%	19/ 95,0±4,9%	16/ 84,2±8,4%	13/ 76,5±10,3%
- гостра	14/ 25,0±5,8%	7/ 35,0±10,7%	3/ 15,8±8,4%	4/ 23,5±10,3%
- хронічна	39/ 69,6±6,1%	15/ 75,0±9,7%	15/ 78,9±9,4%	9/ 52,9±12,1%
Хоріодецидуїт	10/ 17,9±5,1%	3/ 15,0±8,0%	4/ 21,1±9,4%	3/ 17,6±9,2%
Хоріоамніоніт	1/ 1,8±1,8%	1/ 5,0±4,9%	–	–
Мембраніт	32/ 57,1±6,6%	6/ 30,0±10,2%	14/ 73,7±10,1% *	12/ 70,6±11,1% *

Гістологічна характеристика посліду	Всього (n=56)	Підгрупи за тривалістю БП		
		I підгрупа (БП < 48 год.) (n=20)	II підгрупа (БП 48-168 год.) (n=19)	III підгрупа (БП > 168 год.) (n=17)
Інтервілузит	20/ 35,7±6,4%	3/ 15,0±8,0%	6/ 31,6±10,7%	11/ 64,7±11,6% * [^]
Фунікуліт	22/ 39,3±6,5%	5/ 25,0±9,7%	7/ 36,8±11,1%	10/ 58,8±11,9% *
В т.ч. поєднане ураження різних елементів посліду	28/ 50,0±6,7%	6/ 30,0±10,2%	10/ 52,6±11,5%	12/ 70,6±11,1% *

Примітки: * – $p < 0,05$ порівняно з I підгрупою; [^] – $p < 0,05$ порівняно з II підгрупою (критерій χ^2 або FET)

Запальний процес в окремих елементах плодових оболонок, зокрема парієтальний хоріодецидуїт, виявлено в 10 (17,9±5,1%) випадках, без достовірних зв'язків з тривалістю БП та термінами вагітності.

Запалення в міжворсинчастому просторі плаценти (інтервілузит – друга материнська стадія інфекції) мало місце в кожному третьому випадку – 20 (35,7±6,4%), причому частота ураження зростала прямо пропорційно подовженню БП: з 15,0±8,0% при БП < 48 годин до 31,6±10,7% при БП 48-168 годин і до 64,7±11,6% при пролонгації вагітності після ПРПО понад 7 діб при $p < 0,05$ (табл. 5.2). Кореляційний зв'язок між частотою розвитку інтервілузиту і тривалістю БП був прямим середньої сили – $r_s = 0,415$; $p = 0,001$, а з терміном гестації на момент ПРПО – зворотним і менш вираженим ($r_s = -0,327$; $p = 0,014$).

Запалення пуповини (фунікуліт – плідна запальна реакція) виявлялося в 22 (39,3±6,5%) випадках і також достовірно залежало від тривалості БП ($r_s = 0,277$; $p = 0,039$). При тривалості БП понад 7 діб частота розвитку фунікуліту була у 2,4 рази вище, ніж при БП < 48 годин ($p = 0,037$).

Поєднане ураження запального характеру оболонок, плаценти і структур пуповини спостерігалось в половині випадків ($50,0 \pm 6,7\%$), причому поширеність запального процесу достовірно корелювала як із тривалістю пролонгації вагітності ($r_s=0,331$; $p = 0,013$), так й з ранніми строками вагітності (23-27 тижнів) на момент ПРПО ($r_s= -0,348$; $p = 0,009$).

Отже, існує пряма асоціація між ураженням різних елементів і структур плаценти, плодових оболонок і пуповини інфекційно-запального характеру і тривалістю БП після ПРПО (рис. 5.1).



Примітка. Вказано коефіцієнт кореляції Спірмена (r_s) та його вірогідність: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p = 0,001$.

Рис. 5.1. Достовірні кореляційні взаємозв'язки між тривалістю БП після виникнення ПРПО при недоношеній вагітності та ураженням різних елементів і структур плаценти, плодових оболонок і пуповини інфекційно-запального характеру.

За результатами кореляційного аналізу визначено достовірні асоціації низки клініко-анамнестичних характеристик стану матері і перебігу вагітності з інфекційно-запальними змінами в посліді, в тому числі:

- прямі асоціації гострої ПН – з наявністю у вагітної доброякісних пухлин (лейоміоми) матки ($r_s = 0,333$; $p = 0,012$), ускладненим перебігом вагітності із загрозою її переривання та ПП протягом всієї вагітності ($r_s =$

0,430; $p = 0,001$) та передчасним відшаруванням плаценти ($r_s = 0,471$; $p < 0,001$),

- наявність і вираженість залізодефіцитної анемії у вагітної у III триместрі – з інтервілузитом ($r_s = 0,340$; $p = 0,010$),

- клінічний хоріоамніоніт – з морфологічними ознаками мембраніту ($r_s = 0,262$; $p = 0,05$), інтервілузиту ($r_s = 0,548$; $p < 0,001$), фунікуліту ($r_s = 0,300$; $p = 0,025$), в тому числі з одночасним поширенням запального процесу на різні елементи і структури посліду ($r_s = 0,408$; $p = 0,002$).

Проте, нами не виявлено достовірних зв'язків між морфологічними змінами у досліджених послідах та хронічною патологією матері інфекційно-запального характеру (бактеріальний вагіноз, безсимптомна бактеріурія, захворювання сечовивідних шляхів тощо) – коефіцієнти кореляції не перевищували 0,2 при $p > 0,1$.

За даними патолого-анатомічного дослідження посліду, в усіх 8 (100%) випадках мертвонародження відмічались морфологічні ознаки плацентарної недостатності, у тому числі гострої – 4 (50,0%) випадки ($r_s = 0,345$; $p = 0,009$), які були переважно зумовлені передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти, інфарктними змінами плацентарної тканини та ознаками гострого порушення пуповинного кровообігу. Мікроскопічно в тканинах досліджених послідів відзначались інфекційно-запальні ураження різних елементів і структур плаценти, оболонок і пуповини (мембраніт – 7 випадків, інтервілузит – 4, фунікуліт – 4, хоріодецидуїт та хоріоамніоніт – по 1 випадку).

Враховуючи встановлені на різних етапах нашого дослідження певні закономірності щодо рівнів експресії антимікробних пептидів (β -дефензину 2) у сироватці крові вагітних жінок (див. розділ 3, 4), особливу увагу було приділено вивченню їхнього зв'язку з морфологічними змінами у посліді.

За результатами кореляційного і порівняльного аналізу рівнів експресії β -дефензину 2 у крові майбутньої матері і гістологічних характеристик

посліду інфекційно-запального характеру встановлено зворотні зв'язки між цими показниками. Так, гостра ПН у матері асоціювалася зі зниженим у 1,2 рази рівнем експресії β -дефензину 2 ($rs=-0,263$; $p = 0,05$), який у середньому дорівнював 68,6 (33,7; 80,7) пг/мл при розвитку гострої ПН проти 81,2 (77,2; 90,3) пг/мл – в інших випадках ($p = 0,038$) (рис. 5.2).

На тлі зниженого рівня експресії β -дефензину 2 у крові вагітної достовірно зростала частота залучення у запальний процес судин і стромы пупкового канатика ($rs=-0,367$; $p = 0,005$), міжворсинчастого простору плаценти ($rs=-0,264$; $p = 0,05$) та інших елементів посліду ($rs=-0,283$; $p = 0,035$). Медіанний рівень експресії β -дефензину 2 в крові матерів, у гістологічних препаратах послідів яких виявлено фунікуліт, становив 78,6 (62,5; 80,9) пг/мл, тоді як за відсутності запалення у пуповині показник був у 1,1 рази вище – 82,9 (79,0; 91,1) пг/мл ($p = 0,007$).

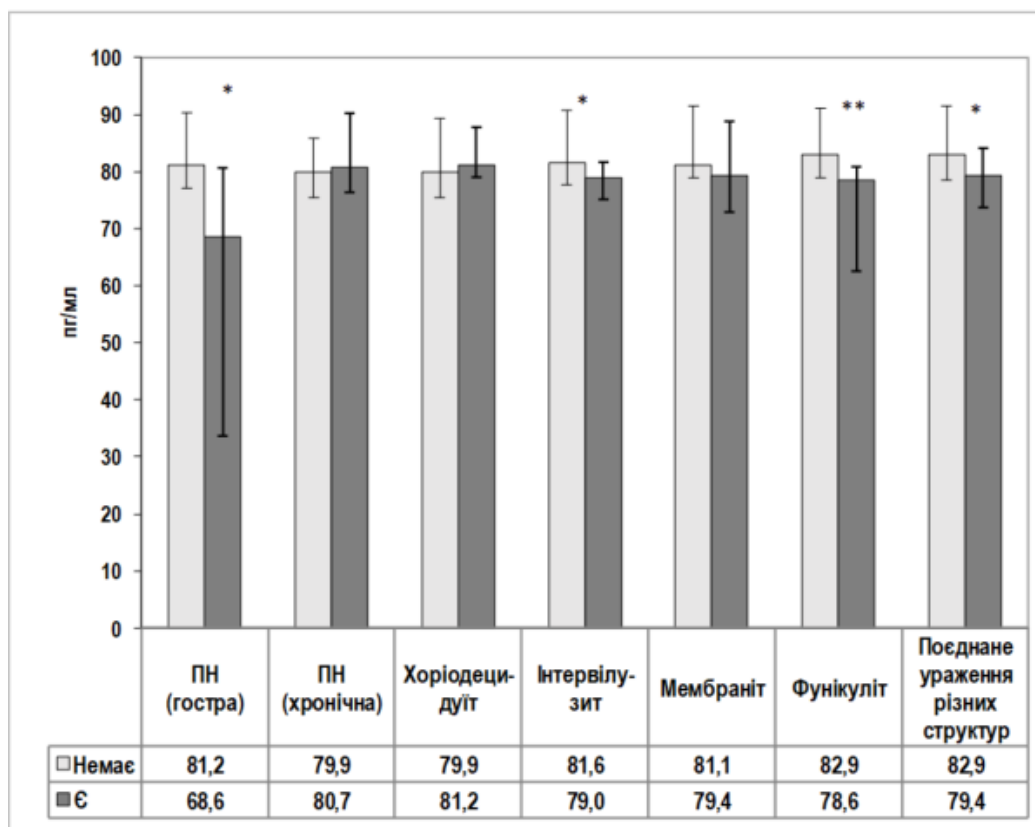


Рис. 5.2. Середні рівні (Me (IQR)) експресії β -дефензину 2 у крові вагітних з ПРПО в залежності від гістологічних характеристик посліду:

достовірні відмінності між групами: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ (критерій Манна-Уїтні)

Серед інших показників периферичної крові у обстежених пацієнток, що достовірно асоціювались з інфекційно-запальними змінами у посліді, визначено підвищений рівень швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Середні показники (Me (IQR) мм/год.) швидкості осідання еритроцитів у крові вагітних з ПРПО в залежності від гістологічних характеристик посліду

Гістологічна характеристика посліду	Морфологічна ознака		p*	rs**
	немає	є		
Плацентарна недостатність (гостра)	32,5 (25; 42)	29,5 (26; 40)	0,748	-0,043
Хоріодецидуїт	32,5 (26; 42)	28 (25; 35)	0,284	-0,144
Мембраніт	29,5 (24,5; 41)	34 (28; 48)	0,167	0,187
Інтервілузит	29 (23; 39,5)	39 (31; 51)	0,008	0,359
Фунікуліт	29 (25; 40)	37 (30; 52)	0,025	0,302
В т.ч. поєднане ураження різних елементів посліду	28,5 (23; 39,5)	35,5 (29,5; 50)	0,016	0,324

Примітки: * – статистична значимість відмінностей між показниками (критерій Манна-Уїтні); ** – коефіцієнт кореляції Спірмена

Результати кореляційного аналізу взаємозв'язків між гістологічними характеристиками послідів та основними неонатальними характеристиками новонароджених дітей наведені в табл. 5.4. Відзначено, що морфологічні зміни запального характеру оболонок, плаценти і структур пуповини зворотно корелювали з оцінками стану плода за шкалою Апгар на 1-й і 5-й хвилині (rs від -0,265 до -0,469) та вагою новонародженої дитини (rs від -0,262 до 0,304) та прямо асоціювались з розвитком НРДС (rs від 0,270 до

0,437). Мікроскопічно у 2 випадках ВУІ виявлено виражене запалення пупкового канатика, плодових оболонок та міжворсинчастого простору плаценти.

Таблиця 5.4

Взаємозв'язок між гістологічними характеристиками послідів та неонатальними характеристиками новонароджених дітей

Гістологічна характеристика посліду	Апгар 1хв./ 5 хв.	ВУІ	НРДС	Вага дитини, г	ПГІУ ЦНС
ПН (гостра)	-0,469/ -0,450 [^]	–	0,437**	–	0,340*
Мембраніт	-0,281/ -0,265*	–	0,306*	-0,284*	–
Інтервілузит	–	0,286*	–	-0,262*	–
Фунікуліт	-0,337/ -0,266*	0,264 *	–	-0,304 *	–
Поєднане ураження елементів і структур посліду	-0,280*/ -0,220	–	0,270 *	-0,282 *	–

Примітки: Наведено достовірні коефіцієнти кореляції Спірмена: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; [^] – $p < 0,001$; «–» – немає статистично значимого зв'язку ($p > 0,05$)

Для ілюстрації виявлених закономірностей наводимо клінічні приклади.

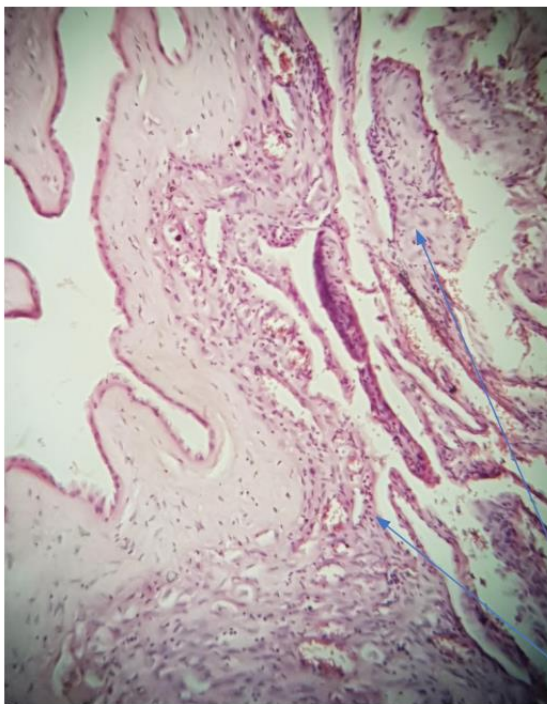
Клінічний випадок 1. Пацієнтка 32 роки, історія вагітності та пологів (ІВП) № 126, 2-гі пологи в терміні 36 тижнів. Однократне обвиття пуповини навколо шиї. ПРПО.

Під час вагітності: безсимптомна бактеріурія, бактеріальний вагіноз, анемія легкого ступеня у 2-му триместрі вагітності, під час надходження в стаціонар – анемія легкого ступеня. Рівень експресії β-дефензину 2 – 104,44 пг/мл, вітаміну 25(ОН)D – 25,03 нг/мл. Тривалість безводного проміжку 71,65 годин. Народилася жива дитина жіночої статі, вагою 2800 г, зростом 45 см, за

шкалою Апгар 7-7 балів на 1-шій та 5-тій хвилині життя відповідно, виписана додому на 5-ту добу в задовільному стані.

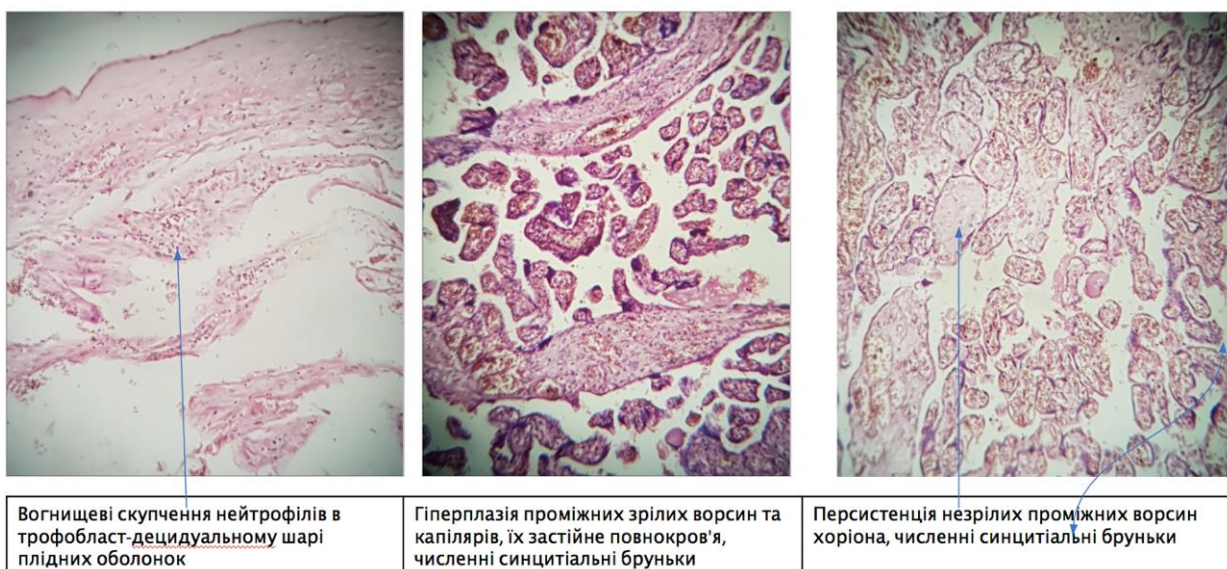
Плацента масою 423 г, розміром 18x16x1,5 см. Парацентральне прикріплення пуповини розміром 29x1,3см. Плідні оболонки жовтувато-рожеві, розшаровані, зі слабо вираженим набряком. Ткань плаценти темно-червона, тістуватої консистенції, малянок часточок виражених, борозни глибокі.

Патологоанатомічне дослідження посліду №2205-12: Серозний хоріодецидуїт. Хронічна компенсована плацентарна недостатність, гіперпластична форма, персистенція незрілих проміжних ворсин хоріону (рис. 5.3).



Амніон збережений, розшарування та розсіяна інфільтрація нейтрофілами трофобласт-децидуального шару плідних оболонок

а



б

в

г

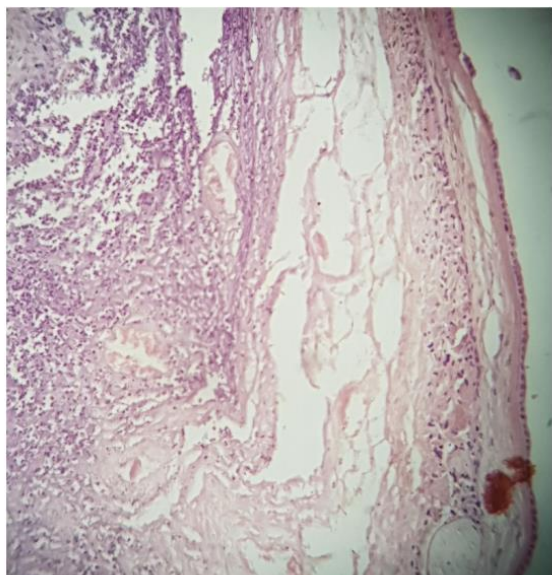
Рис. 5.3. Результати гістологічного дослідження посліду пацієнтки 32 років (ІВП №126)

Клінічний випадок 2. Пацієнтка 29 років, ІВП № 116, 1-ша вагітність 30 тижнів, 1-ші передчасні пологи. ПРПО. Хронічний тонзиліт. Анемія.

Під час вагітності: бактеріальний вагіноз, під час надходження у стаціонар – анемія легкого ступеня. Рівень експресії β -дефензину 2 – 88,44 пг/мл, вітаміну 25(OH)D – 31,34 нг/мл. Тривалість безводного проміжку 76,47 годин. Народилася жива дитина, чоловічої статі масою 1200 г, зростом 37 см, за шкалою Апгар 4-5 балів на 1-шій та 5-тій хвилині життя відповідно, виписана додому на 42 добу.

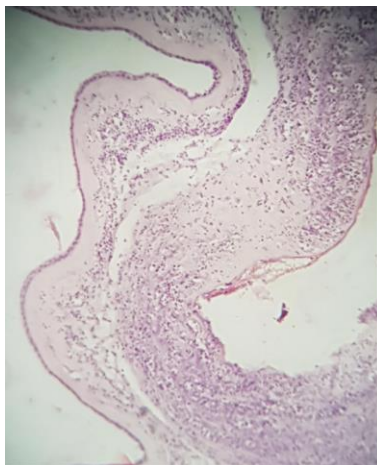
Плацента масою 178 г, розміром 16x14x1,5 см. Парацентральне прикріплення пуповини розміром 28x2 см. Плідні оболонки жовтувато-рожеві, розшаровані, зі слабо вираженим набряком. Ткань плаценти темно-червона, м'ясистої консистенції, малянок часточок виражених слабо.

Патологоанатомічне дослідження посліду №1914-23: Висхідне інфікування плаценти: гнійно-некротичний мембраніт, виражений набряк пуповини. Хронічна компенсована плацентарна недостатність, гіперпластична форма (рис. 5.4).

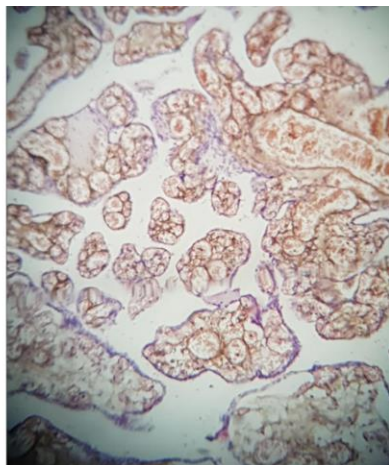


Амніон збережений, виражений набряк субамніотичної основи, який відмежує гнійно-некротичне запалення в трофобласт-децидуальному шарі

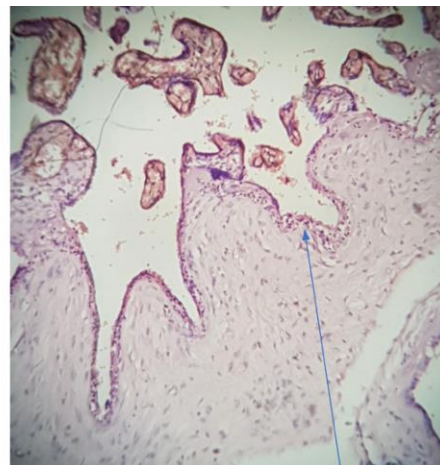
а



Гнійне запалення в плідних оболонках, некрози, які сягають амніона



Проміжні незрілі ворсини з численними капілярами, їх застійне повнокров'я.



Хоріальна пластинка плаценти. Набряк, розшарування (спроба зупинити запальний процес), поява сегментоядерних нейтрофілів в субхоріальному просторі – початок розвитку субхоріального інтервілізиту.

б

в

г

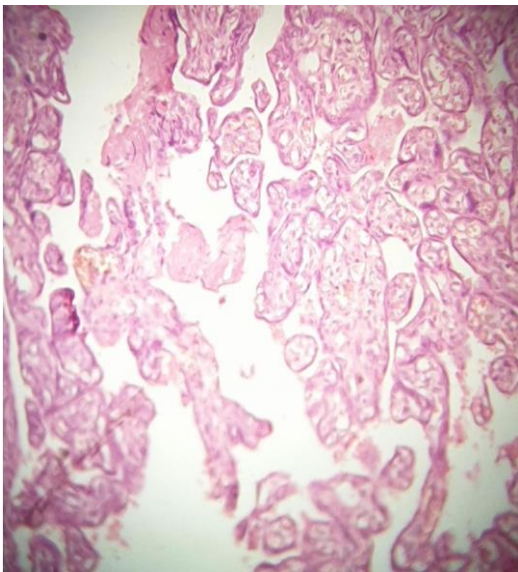
Рис. 5.4. Результати гістологічного дослідження посліду пацієнтки 29 років (ІВП №116)

Клінічний випадок 3. Пацієнтка 19 років, ІВП № 25, 1-ша вагітність 25 тижнів. 1-ші передчасні пологи в головному передлежанні. ПРПО. Затримка частин плаценти.

Під час вагітності: істміко-цервікальна недостатність. Рівень експресії β-дефензину 2 – 62,53 пг/мл, вітаміну 25(OH)D – 11,7 нг/мл. Тривалість безводного проміжку 156 годин. Народилась жива дитина, жіночої статі масою 790 г, зростом 31 см, за шкалою Апгар 2-3 бали на 1-шій та 5-тій хвилині життя відповідно, НРДС важкого ступеню, померла на 50 добу.

Плацента вагою 256 г, розміром 15x13x2 см. Парацентральне прикріплення пуповини розміром 26x1-2 см, варикоз судин пуповини з несправжніми вузлами. Плідні оболонки сіро-рожеві, розшаровані, зі слабо вираженим набряком. Ткань плаценти темно-червона, м'ясистої консистенції, малюнок часточок виражений слабо.

Патологоанатомічне дослідження посліду №1083-92: Висхідне інфікування плаценти: гнійний мембраніт, судинний фунікуліт. Хронічна компенсована плацентарна недостатність, гіперпластична форма (рис. 5.5).



Гіперплазія ворсин
хоріона (їх
скупчення) та капілярів

а

зворотно корелював як з гострою ПН ($r_s = -0,263$; $p = 0,05$), так і з фунікулітом ($r_s = -0,367$; $p = 0,005$), інтервілузитом ($r_s = -0,264$; $p = 0,05$) та одночасним ураженням кількох елементів та структур посліду ($r_s = -0,283$; $p = 0,035$).

Матеріали даного розділу відображені у публікаціях [9, 65].

РОЗДІЛ 6

ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ПЕРИНАТАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ ПЕРЕДЧАСНОМУ РОЗРИВІ ПЛОДОВИХ ОБОЛОНОК

Прогнозування та розробка прогностичних моделей індивідуального ризику для різних наслідків для матері та плода набувають значення при діагностиці та лікуванні акушерських і перинатальних ускладнень, виборі термінів та методів розродження [51, 105, 179, 204]. В систематичному огляді [105] автори ідентифікували 177 документів у базі MEDLINE (до липня 2012 року), у яких повідомлялося про розробку 263 прогностичних моделей для 40 різних результатів в акушерстві. Найбільш часто прогнозованими наслідками були прееклампсія ($n = 69$), передчасні пологи ($n = 63$), метод розродження ($n = 22$), гестаційна гіпертензія ($n = 11$) і народження немовлят, малих для гестаційного віку ($n = 10$). Найважливіші показники точності прогнозування (тобто розрізнення та калібрування моделі) часто (82,9 %, 218/263) не оцінювалися одночасно [105]. Дуже мало розроблених моделей було підтверджено іншими даними, окрім даних розробників (8,7 %, 23/263). Лише дві третини публікацій (62,4 %, 164/263) представили розроблені моделі таким чином, щоб була можлива перевірка в інших популяціях, а клінічна застосовність обговорювалася лише в 11,0 % випадків (29/263) [105].

Мета даного розділу – оцінити прогностичне значення рівня вітаміну 25(OH)D та експресії антимікробних пептидів (β -дефензину 2) у крові матері в передбаченні перинатальних втрат при передчасному розриві плодових оболонок до 36 тижнів вагітності.

Дослідження рівнів вітаміну 25(OH)D та експресії антимікробних пептидів (β -дефензину 2) у сироватці крові жінок із недоношеною вагітністю, ускладненою ПРПО, показало суттєве зниження ($p < 0,001$) цих рівнів як відносно жінок із доношеною вагітністю, так і залежно від термінів гестації. Зокрема, середній вміст вітаміну 25(OH)D у крові вагітних із ПРПО був зниженим удвічі (25,7 (21,2; 33,2) нг/мл проти 50,4 (42,6; 61,6) нг/мл), а

рівень експресії β -дефензину 2 – в 1,4 рази порівняно з контрольною групою (78,1 (77,2; 89,4) пг/мл проти 105,8 (97,2; 113,7) пг/мл), (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

Показники рівнів вітаміну 25(OH)D та експресії антимікробних пептидів (β -дефензину 2) у пацієнток груп дослідження

Група дослідження	Вітамін 25(OH)D, нг/мл	Експресія β -дефензину 2, пг/мл
Контрольна група (n=20)	50,4 (42,6; 61,6)	105,8 (97,2; 113,7)
Основна група (n=109)	25,7 (21,2; 33,2)*	78,1 (77,2; 89,4)*
у т.ч. підгрупи за термінами гестації:		
1 – 23-27 тижнів (n=20)	21,0 (9,5; 30,4)	58,6 (32,7; 80,3)
2 – 28-31 тиждень (n=27)	24,3 (18,6; 32,3)	77,3 (72,9; 85,9) ^{^^}
3 – 32-34 тижні (n=35)	26,2 (21,9; 32,1)	82,5 (78,1; 89,4) ^{^^}
4 – 35-36 тижнів (n=27)	30,2 (22,3; 33,8) [^]	90,2 (81,5; 92,9) ^{^^}

Примітки: дані наведено як Me (IQR); * – $p < 0,001$ – достовірні відмінності порівняно з контрольною групою; ^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,001$ – достовірні відмінності порівняно з 1 підгрупою у терміні 23-27 тижнів гестації (за критерієм Манна-Уїтні або Данна).

Порівняльний аналіз вмісту вітаміну 25(OH)D та експресії β -дефензину 2 у крові вагітних із ПРПО на різних термінах гестації показав наявність прямого взаємозв'язку між цими показниками з коефіцієнтами кореляції $r_s = 0,220$ ($p = 0,021$) і $r_s = 0,544$ ($p < 0,001$), відповідно. Найнижчий рівень експресії β -дефензину 2 визначався в 1 підгрупі в терміні гестації 23-27 тижнів – 58,6 (32,7; 80,3) пг/мл, що в 1,3-1,5 рази було нижчим за показники 2-4 підгруп у більших термінах гестації ($p < 0,01$) (табл. 6.1). Дефіцит вітаміну 25(OH)D (< 20 нг/мл) відзначався в 10 (50,0 \pm 11,2 %) вагітних 1 підгрупи із термінами гестації 23-27 тижнів, у 7 (25,9 \pm 8,4 %) жінок 2 підгрупи із термінами гестації 28-31 тиждень ($p = 0,09$ порівняно з 23-27 тижнями), у 5 (14,3 \pm 5,9 %) пацієнток 3 підгрупи із термінами гестації 32-34 тижні

($p=0,004$), у 2 ($7,4\pm 5,0\%$) вагітних 4 підгрупи із термінами гестації 35-36 тижнів ($p<0,001$).

Як було зазначено у попередніх розділах роботи, перебіг недоношеної вагітності, ускладнений ПРПО, обумовив високу частоту перинатальних втрат [11, 65]: мертвонародження становили $73,4\pm 25\%$ (8 випадків зі 109). З них в половині випадків ($n=4 - 36,7\pm 18\%$) зареєстровано антенатальну загибель плода, в інших 4 ($36,7\pm 18\%$) випадках – інтранатальну. Відповідно до методів розродження 3 ($27,5\pm 15,7\%$) випадки інтранатальної загибелі плода сталися під час вагінальних пологів та 1 ($9,2\pm 9,1\%$) випадок – при кесаревому розтині. В 6 ($55,1\pm 21,8\%$) випадках плід мав надзвичайно малу масу тіла (500-900 г, медіана – 585 г), а термін гестації не перевищував 27 тижнів (медіана на момент ПРПО – 23 тижні, на момент пологів – 24 тижні). Взаємозв'язок мертвонародження з термінами гестації та вагою плода був зворотним середньої сили – $r_s=-0,310$ ($p=0,001$) і $r_s=-0,304$ ($p=0,001$), відповідно.

Підчас патологоанатомічного дослідження посліду, в усіх 8 ($100,0\pm 7,3\%$) випадках мертвонародження відмічалися морфологічні ознаки плацентарної недостатності, у тому числі гострої (4 випадки), які переважно були зумовлені передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти, інфарктними змінами плацентарної тканини та ознаками гострого порушення пуповинного кровообігу [11]. В усіх випадках в тканинах досліджених послідів відзначались інфекційно-запальні ураження різних елементів і структур плаценти, оболонок і пуповини.

За даними порівняльного і кореляційного аналізу, визначено низку материнських факторів, що корелювали з мертвонародженням, а саме: передчасне відшарування нормально розташованої плаценти ($r_s=0,256$; $p=0,007$), анемія середнього ступеня ($r_s=0,275$; $p=0,004$), а також низький рівень охоплення профілактичними заходами щодо НРДС ($r_s=-0,197$; $p=0,040$), (табл. 6.2).

Результати порівняльного і кореляційного аналізу щодо визначення окремих предикторів перинатальних втрат при недоношеній вагітності, ускладненій ПРПО

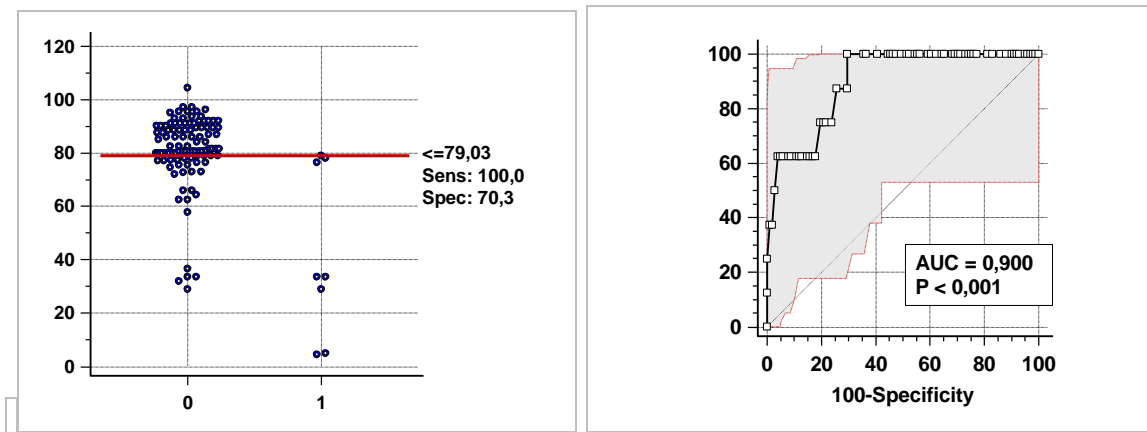
Предиктор	Коефіцієнт кореляції (rs)*	Група за перинатальними наслідками		
		мертво-народження	живо-народження	відмінності між групами (p)**
Термін гестації, тижні, Me (IQR)	-0,310	24,5 (23,0; 30,0)	32 (29,0; 35,0)	0,001
Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, n/ F±m %	0,256	3/ 37,5±17,1%	8/ 7,9±2,7%	0,007
Анемія середнього ступеня, абс. (%)	0,275	2/ 25,0±15,3%	3/ 3,0±1,7%	0,004
Наявність профілактичних заходів щодо НРДС, n/ F±m %	-0,197	3/ 37,5±17,1%	73/ 72,3±4,5%	0,040
Рівень експресії β-дефензину 2, пг/мл, Me (IQR)	-0,362	33,6 (16,8; 77,3)	82,5 (78,1; 90,2)	< 0,001
Рівень сироваткового вітаміну 25(OH)D, нг/мл, Me (IQR)	-0,306	11,9 (4,0; 18,8)	28,3 (21,7; 33,8)	0,001

Примітки: * – наведено коефіцієнт кореляції Спірмена (rs); ** – рівень значущості відмінностей між групами (за критерієм Манна-Уїтні або χ^2 Пірсона).

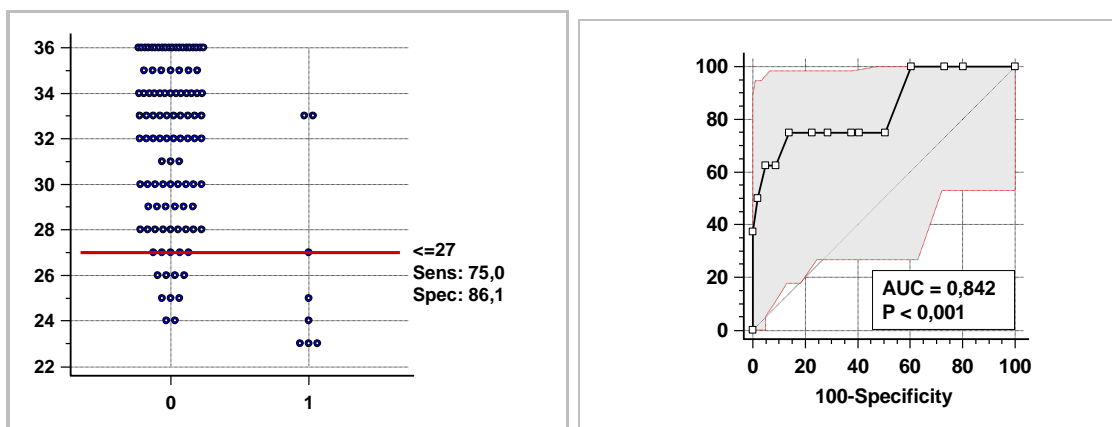
Встановлено достовірні кореляційні зв'язки середньої сили між перинатальними втратами і зниженими рівнями експресії β-дефензину 2 (rs=-0,362; p<0,001) та сироваткового вітаміну 25(OH)D (rs=-0,306; p<0,001). Так, рівень експресії β-дефензину 2 у крові матерів мертвонароджених коливався

від 4,4 до 79 пг/мл і в середньому дорівнював 33,6 (16,8; 77,3) пг/мл, що було в 3,1 рази нижчим за показники жінок контрольної групи ($p < 0,001$), та в 2,5 рази меншим, ніж у випадках живонародження (82,5 (78,1; 90,2) пг/мл; $p < 0,001$). Медіанний рівень вітаміну 25(OH)D у крові жінок при живонародженні становив 28,3 (21,7; 33,8) нг/мл, що в 2,4 рази перевищувало показник у матерів із втратами плода – 11,9 (4,0; 18,8) нг/мл ($p < 0,001$).

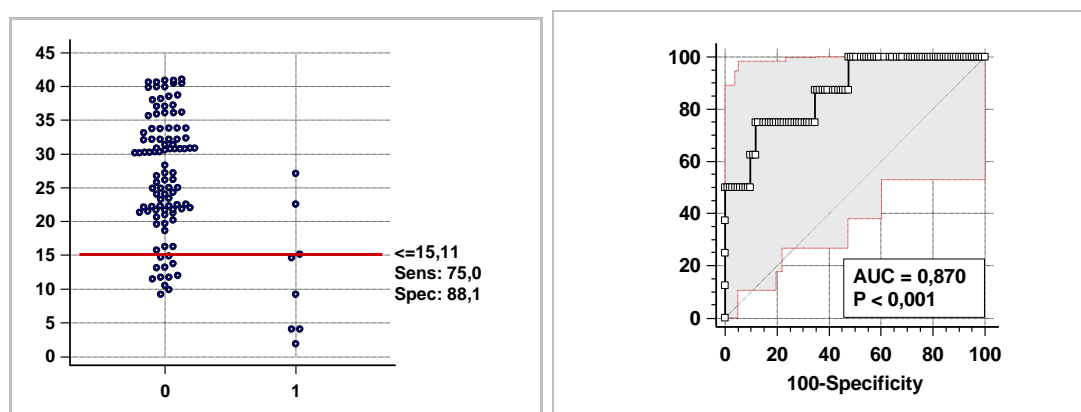
Для уточнення прогностичної цінності виділених факторів у визначенні ймовірності перинатальних втрат у жінок із недоношеною вагітністю, ускладненою ПРПО, проведений ROC-аналіз. За його результатами підтверджено високу прогностичну значущість ПРПО на ранніх термінах гестації (23-27 тижнів) та низьких рівнів експресії β -дефензину 2 і вітаміну 25(OH)D у крові вагітної (рис. 6.1, табл. 6.2). При цьому відмінні прогностичні характеристики мав рівень експресії β -дефензину 2 менший або рівний 79 пг/мл: площа під ROC-кривою $AUC = 0,900$, 95% CI (0,828-0,949), чутливість (істинно позитивний результат) – 100,0%, специфічність (істинно негативний результат) – 70,3% при $p < 0,001$. Термін гестації ≤ 27 тижнів і рівень сироваткового вітаміну 25(OH)D $\leq 15,1$ нг/мл мали дуже добрий прогностичний потенціал із площею $AUC = 0,842$, 95% CI (0,759-0,904) і $AUC = 0,870$, 95% CI (0,792-0,927), з показниками чутливості 75,0%, специфічності – 86,1% і 88,1% ($p < 0,001$) відповідно.



А) Рівень експресії β -дефензину 2 (пг/мл)



Б) Термін гестації на момент пологів (тижні)



В) Рівень вітаміну 25(OH)D (нг/мл)

Рис. 6.1. Класифікація і ROC-криві показників терміну гестації на момент пологів, експресії β -дефензину 2 і сироваткового вітаміну 25(OH)D у крові вагітної при визначенні ймовірності перинатальних втрат при недоношеній вагітності, ускладненій ПРПО

Таблиця 6.3

Прогностична значущість окремих материнських факторів у визначенні ймовірності перинатальних втрат при недоношеній вагітності, ускладненій ПРПО

Предиктор	ROC-аналіз				Однофакторний логістичний аналіз	
	AUC (95% CI)	критерій (поріг відсікання)	Se/Sp (%)	p*	OR (95% CI)	p*
Термін гестації, тижні	0,842 (0,759-	≤ 27	75,0/86,1	<0,001	18,6 (3,4-103,7)	<0,001

Предиктор	ROC-аналіз				Однофакторний логістичний аналіз	
	AUC (95% CI)	критерій (поріг відсікання)	Se/Sp (%)	p*	OR (95% CI)	p*
	0,904)					
Рівень експресії β-дефензину 2, пг/мл	0,900 (0,828-0,949)	≤79	100/70,3	<0,001	37,2 (1,9-718,1)	<0,001
Рівень сироваткового вітаміну 25(ОН)D, нг/мл	0,870 (0,792-0,927)	≤15,1	75,0/88,1	<0,001	22,3 (3,9-125,5)	<0,001
Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти	0,648 (0,551-0,737)	так	37,5/92,1	0,110	7,0 (1,4-35,3)	0,018
Анемія середнього ступеня	0,610 (0,512-0,702)	так	25,0/97,0	0,181	10,9 (1,5-79,8)	0,018
Відсутність профілактичних заходів щодо НРДС	0,674 (0,577-0,761)	так	62,5/72,3	0,065	4,3 (1,0-19,7)	0,050

Примітки: AUC (95% CI) – площа під ROC-кривою з 95% довірчим інтервалом; Se/Sp – чутливість / специфічність критерію; OR (95% CI) – відношення шансів мертвонародження до живонародження; * – рівень статистичної значущості показників.

Інші показники (анемія середнього ступеня тяжкості у вагітної, передчасне відшарування плаценти і відсутність попередніх заходів щодо профілактики НДРС) мали середню прогностичну цінність (AUC у діапазоні 0,6-0,7). Водночас наявність анемії середнього ступеня тяжкості у вагітної на момент пологів і передчасне відшарування нормально розташованої

плаценти були малочутливими ($Se=25,0\%$ і $Se=37,5\%$), але високоспецифічними ($Sp=97,0\%$ і $Sp=92,1\%$) критеріями для передбачення можливих перинатальних втрат при недоношеній вагітності, ускладненій ПРПО.

За результатами однофакторного логістичного регресійного аналізу визначено, що за виконання умов дискримінаційного критерію, визначеного за допомогою ROC-аналізу, ризик (шанси) мертвонародження зростає: у терміні гестації до 27 тижнів – у 18,6 (95% СІ: 3,4-103,7) рази, при рівні експресії β -дефензину $2 \leq 79$ пг/мл – у 37,2 (95% СІ: 1,9-718,1) рази, при рівні сироваткового вітаміну 25(ОН)D $\leq 15,1$ нг/мл – у 22,3 (95% СІ: 3,9-125,5) рази при $p < 0,001$ (табл. 6.3).

Отже, вірогідними предикторами перинатальних втрат при недоношеній вагітності, ускладненій ПРПО, можуть бути: термін гестації до 27 тижнів, рівень експресії β -дефензину 2 у сироватці крові вагітної ≤ 79 пг/мл, вітаміну 25(ОН)D – $\leq 15,1$ нг/мл, наявність у вагітної на момент пологів анемії середнього ступеня тяжкості, передчасного відшарування нормально розташованої плаценти, а також відсутність профілактичних заходів щодо НДРС.

Для розрахунку індивідуального ризику (імовірності) перинатальних втрат за допомогою множинного логістичного регресійного аналізу побудовано багатофакторні прогностичні моделі, що враховували вплив кількох предикторів на цей ризик. Загальне математичне рівняння логістичної регресії:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-y}}, \quad y = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_nx_n \quad (6.1)$$

де P – імовірність того, що подія (перинатальні втрати) відбудеться (показник приймає значення від 0 до 1);

e^y – експоненціальна функція (exp), де e – число Ейлера ($e \approx 2,71828$);

$a_0, a_1 \dots a_n$, – коефіцієнти регресії, обчислені за методом максимальної правдоподібності; a_0 – вільний член, який характеризує результат, якщо всі предиктори дорівнюють 0;

$x_1, x_2 \dots x_n$ – значення предикторних змінних.

При цьому ризик вважався високим, якщо розрахована ймовірність (P) перевищувала 0,5, або 50%.

На початковому етапі побудови багатофакторних прогностичних моделей проведено кореляційний аналіз для виявлення взаємозалежних предикторів (перевірка на колінеарність). Серед виділених предикторів високого ризику перинатальних втрат найтісніші зв'язки встановлено між терміном гестації і такими показниками, як рівень експресії β -дефензину 2 ($rs=0,544$; $p<0,001$), проведення профілактичних заходів щодо НРДС ($rs=-0,558$; $p<0,001$), передчасне відшарування нормально розташованої плаценти ($rs=-0,335$; $p<0,001$). За допомогою двофакторного логістичного регресійного аналізу встановлено, що саме низький рівень експресії β -дефензину 2 у крові матері при ПРПО вірогідно підвищував ризик перинатальної загибелі плода: OR=1,06 (95% CI: 1,02-1,11); $p=0,007$, тоді як вплив раннього терміну пологів був статистично незначущим ($p=0,510$). Імовірність мертвонародження вірогідно зростала при ранніх термінах гестації до 27 тижнів ($p=0,005$) і відсутності превентивних заходів щодо НРДС ($p=0,008$), а вплив передчасного відшарування нормально розташованої плаценти на ризик перинатальних втрат після врахування терміну вагітності не був статистично значущим ($p=0,314$).

З урахуванням виявлених взаємозв'язків між виділеними предикторами, а також можливої відсутності на практиці окремих первинних даних створено декілька варіантів математичних моделей прогнозування ймовірності перинатальних втрат при недоношеній вагітності (23-36 тижнів), ускладненій ПРПО.

Модель 1 передбачала розрахунок імовірності перинатальних втрат (P) за формулою (1) і показниками рівня експресії β -дефензину 2 у крові вагітної у пг/мл (x_1), наявності в неї анемії середнього ступеня (x_2 : 1 – так, 0 – ні) та попереднього проведення профілактики НРДС дексаметазоном або бетаметазоном (x_3 : 1 – так, 0 – ні). Відповідні коефіцієнти регресії a_0, a_1, a_2, a_3 , рівень статистичної значущості коефіцієнтів, оцінений за критерієм χ^2 Вальда, наведено в таблиці 6.4.

Таблиця 6.4

Параметри багатфакторних моделей логістичної регресії для оцінки ймовірності (P) перинатальних втрат при недоношеній вагітності, ускладненій ПРПО

Модель	Предиктори	Коефіцієнти регресії та їх статистична значущість за критерієм χ^2 Вальда			
		a_0	a_1	a_2	a_3
1	x_1 – рівень експресії β -дефензину 2 (пг/мл); x_2 – анемія середньої тяжкості (1 – так, 0 – ні); x_3 – профілактика НРДС (1 – так, 0 – ні)	3,5766 (p=0,019)	-0,0786 (p<0,001)	3,5164 (p=0,024)	-2,5607 (p=0,031)
2	x_1 – рівень вітаміну 25(OH)D (нг/мл); x_2 – термін гестації (1 – 23-27 тижнів, 2 – 28-31 тиждень, 3 – 32-34 тижні, 4 – 35-36 тижнів); x_3 – профілактика НРДС (1 – так, 0 – ні)	11,159 (p=0,014)	-0,1536 (p=0,044)	-2,9 (p=0,017)	-7,1491 (p=0,013)
3	x_1 – рівень експресії β -дефензину 2 (пг/мл); x_2 – рівень вітаміну 25(OH)D (нг/мл); x_3 – профілактика НРДС (1 – так, 0 – ні)	5,1181 (p=0,017)	-0,0491 (p=0,035)	-0,1413 (p=0,076)	-2,7585 (p=0,039)

У моделі 2 для обчислення ймовірності перинатальних втрат (P) за формулою (1) використано показники рівня вітаміну 25(OH)D у крові

вагітної у нг/мл (x_1), інтервал терміну гестації (x_2 : 1 – 23-27 тижнів, 2 – 28-31 тиждень, 3 – 32-34 тижні, 4 – 35-36 тижнів), проведення профілактичних заходів щодо НРДС (x_3 : 1 – так, 0 – ні).

Параметри моделі 3: показники рівня експресії β -дефензину 2 у крові вагітної у пг/мл (x_1), вмісту вітаміну 25(OH)D у нг/мл (x_2), а також проведення профілактичних заходів щодо НРДС (x_3 : 1 – так, 0 – ні).

Якість прогнозування ймовірності перинатальних втрат (P) у жінок із недоношеною вагітністю, ускладненою ПРПО, за розробленими математичними моделями логістичної регресії оцінено за критерієм Хі-квадрат (адекватність моделі), тестом згоди Хосмера-Лемешова (узгодженість теоретичних і реальних результатів) та ROC-аналізом. За даними таблиці 6.4, усі моделі показали високу статистичну значущість з $p < 0,001$, добру узгодженість теоретичних і вихідних результатів (за тестом Хосмера-Лемешова $p > 0,5$), відмінну прогностичну якість за результатами ROC-аналізу ($AUC > 0,9$) без достовірної різниці між моделями ($p > 0,05$).

За даними ROC-аналізу і логіт-аналізу уточнено критичні рівні для підвищеного і високого ризику перинатальних втрат за пропонованими моделями (табл. 6.5, рис. 6.2). Так, якщо при обчисленні ймовірності мертвонародження за моделлю 1 результат (P) $< 0,065$, то ризик оцінено як низький, при $0,065 \leq P < 0,42$ – як підвищений, при $P \geq 0,42$ – як високий. При цьому показники ефективності методу прогнозування високого ризику перинатальних втрат за моделлю 1 були значущими: чутливість – 75,0%, специфічність – 100,0%, точність прогнозу – 98,2%.

**Характеристики якості прогностичних моделей оцінки ймовірності (P)
перинатальних втрат при недоношеній вагітності, ускладненій ПРПО**

Модель	Адекватність моделі (χ^2 , p)	Тест Хосмера-Лемешева (χ^2 , p)	ROC-аналіз, логіт-аналіз			
			AUC (95% CI)*	критерій		показники ефективності для оцінки високого ризику Se / Sp / Acc (%)
				підвищеного ризику	високого ризику	
1	30,75 (p<0,001)	6,60 (p=0,580)	0,921 (0,853-0,964)	$\geq 0,065$	$\geq 0,42$	75,0 / 100,0 / 98,2
2	35,41 (p<0,001)	3,41 (p=0,906)	0,973 (0,922-0,994)	$\geq 0,045$	$\geq 0,48$	62,5 / 100,0 / 97,3
3	29,34 (p<0,001)	6,70 (p=0,569)	0,912 (0,842-0,958)	$\geq 0,10$	$\geq 0,42$	62,5 / 100,0 / 97,3

Примітки: * – p<0,001; Se / Sp / Acc – чутливість (sensitivity) / специфічність (specificity) / точність (accuracy).

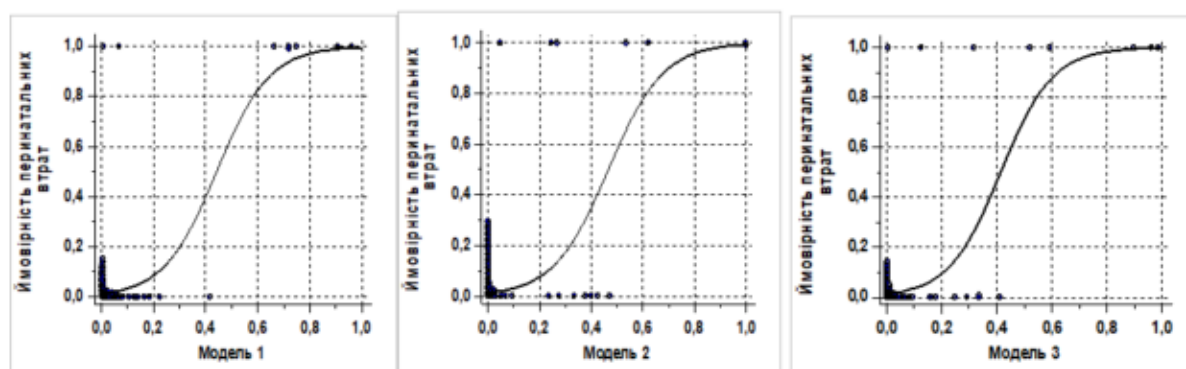


Рис. 6.2. Співвідношення теоретичних і прогнозованих за рівняннями логістичної регресії (моделі 1, 2, 3) ймовірностей перинатальних втрат при недоношеній вагітності, ускладненій ПРПО

Показники якості прогнозування високого ризику перинатальних втрат для моделей 2 і 3 також забезпечували специфічність тесту на рівні 100,0%, чутливість – 62,5%, точність прогнозу – 97,3%.

Нижченаведені приклади показали застосування розроблених прогностичних моделей на практиці.

Клінічний приклад 1. Пацієнтка, віком 24 роки, історія вагітності та пологів (ІВП) № 1311, 3-тя вагітність, 25 тижнів, 2-гі пологи. ПРПО. В анамнезі не було випадків передчасних пологів і перинатальних втрат. На момент надходження до стаціонару: рівень експресії β -дефензину 2 – 33,64 пг/мл, вітаміну 25(ОН)D – 1,82 нг/мл, рівень гемоглобіну – 98 г/л. Тривалість безводного проміжку – 137 годин, профілактика НРДС не проведена. Пологи – вагінальні, антенатальна загибель плода чоловічої статі масою 580 г.

Розрахунки ймовірності мертвонародження.

За моделлю 1:

$$y = 3,5766 - 0,0786 \times \mathbf{33,64} + 3,5164 \times \mathbf{0} - 2,5607 \times \mathbf{0} \approx 0,933; P = 1 / (1 + e^{-0,933}) \approx 0,718.$$

За моделлю 2:

$$y = 11,1585 - 0,1536 \times \mathbf{1,82} - 2,9 \times \mathbf{1} - 7,1491 \times \mathbf{0} \approx 7,979; P = 1 / (1 + e^{-7,979}) \approx 1,00.$$

За моделлю 3:

$$y = 5,1181 - 0,0491 \times \mathbf{33,64} - 0,1413 \times \mathbf{1,82} - 2,7585 \times \mathbf{0} \approx 3,209; P = 1 / (1 + e^{-3,209}) \approx 0,961.$$

Отже, розрахунки за трьома математичними формулами показали високий ризик мертвонародження за моделлю 1 ($P > 0,7$) і дуже високий ризик за моделями 2 і 3 ($P > 0,9$) у вагітної.

Клінічний приклад 2. Пацієнтка, віком 29 років, ІВП № 1381, 2-га вагітність, 23 тижні, 2-гі пологи. ПРПО. В анамнезі не було випадків передчасних пологів і перинатальних втрат. На момент надходження до стаціонару: рівень експресії β -дефензину 2 – 28,84 пг/мл, вітаміну 25(ОН)D – 4,02 нг/мл, рівень гемоглобіну – 79 г/л. Тривалість безводного проміжку –

128 годин, проведена профілактика НРДС. Пологи – вагінальні, інтранатальна загибель плода жіночої статі масою 610 г.

Розрахунки ймовірності мертвонародження.

За моделлю 1:

$$y = 3,5766 - 0,0786 \times \mathbf{28,84} + 3,5164 \times \mathbf{1} - 2,5607 \times \mathbf{1} \approx 2,265; P = 1 / (1 + e^{-2,265}) \approx 0,906.$$

За моделлю 2:

$$y = 11,1585 - 0,1536 \times \mathbf{4,02} - 2,9 \times \mathbf{1} - 7,1491 \times \mathbf{1} \approx 0,492; P = 1 / (1 + e^{-0,492}) \approx 0,621.$$

За моделлю 3:

$$y = 5,1181 - 0,0491 \times \mathbf{28,84} - 0,1413 \times \mathbf{4,02} - 2,7585 \times \mathbf{1} \approx 0,375; P = 1 / (1 + e^{-0,375}) \approx 0,593.$$

Отже, розрахунки за трьома математичними формулами також показали дуже високий ризик мертвонародження за моделлю 1 ($P > 0,9$) і високий ризик за моделями 2 і 3 ($P > 0,5$) у вагітної.

Клінічний приклад 3. Пацієнтка, віком 37 років, ІВП № 3478, 2-га вагітність, 25 тижнів, 2-гі пологи. ПРПО. В анамнезі не було випадків передчасних пологів і перинатальних втрат. На момент надходження до стаціонару: рівень експресії β -дефензину 2 – 36,47 пг/мл, вітаміну 25(OH)D – 14,87 нг/мл, рівень гемоглобіну – 136 г/л. Тривалість безводного проміжку – 142,6 години, проведена профілактика НРДС. Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти. Пологи оперативні – кесарів розтин. Народилася жива дитина жіночої статі, масою тіла 710 г, оцінка за шкалою Апгар на 1-й та 5-й хвилині життя склала відповідно 4 та 5 балів, переведена до відділення для новонароджених дитячого стаціонару на 54-ту добу після народження.

Розрахунки ймовірності мертвонародження.

За моделлю 1:

$$y = 3,5766 - 0,0786 \times \mathbf{36,47} + 3,5164 \times \mathbf{0} - 2,5607 \times \mathbf{1} \approx -1,85; P = 1 / (1 + e^{1,85}) \approx 0,136.$$

За моделлю 2:

$$y = 11,1585 - 0,1536 \times \mathbf{14,87} - 2,9 \times \mathbf{1} - 7,1491 \times \mathbf{1} \approx -1,175; P = 1 / (1 + e^{1,175}) \approx 0,236.$$

За моделлю 3:

$$y = 5,1181 - 0,0491 \times \mathbf{36,47} - 0,1413 \times \mathbf{14,87} - 2,7585 \times \mathbf{1} \approx -1,53; P = 1 / (1 + e^{1,53}) \approx 0,178.$$

Розрахунки показали дещо підвищений ризик мертвонародження у вагітної за всіма моделями ($P > 0,10$).

Клінічний приклад 4. Пацієнтка, віком 39 років, ІВП № 3977, 2-га вагітність, 26 тижнів, 1-ші пологи. ПРПО. На момент надходження до стаціонару: рівень експресії β -дефензину 2 – 79,86 пг/мл, вітаміну 25(OH)D – 40,66 нг/мл, рівень гемоглобіну – 116 г/л. Тривалість безводного проміжку – 17,6 години, проведена профілактика НРДС. Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти. Пологи оперативні – кесарів розтин. Народилася жива дитина чоловічої статі, масою тіла 940 г, оцінка за шкалою Апгар на 1-й та 5-й хвилині життя склала відповідно 3 та 4 бали, новонароджений переведений до відділення анестезіології та інтенсивної терапії для новонароджених дитячого стаціонару на 2-гу добу після народження.

Розрахунки ймовірності мертвонародження.

За моделлю 1:

$$y = 3,5766 - 0,0786 \times \mathbf{79,86} + 3,5164 \times \mathbf{0} - 2,5607 \times \mathbf{1} \approx -5,26; P = 1 / (1 + e^{5,26}) \approx 0,005.$$

За моделлю 2:

$$y = 11,1585 - 0,1536 \times \mathbf{40,66} - 2,9 \times \mathbf{1} - 7,1491 \times \mathbf{1} \approx -5,14; P = 1 / (1 + e^{5,14}) \approx 0,006.$$

За моделлю 3:

$$y = 5,1181 - 0,0491 \times \mathbf{79,86} - 0,1413 \times \mathbf{40,66} - 2,7585 \times \mathbf{1} \approx -7,31; P = 1 / (1 + e^{7,31}) \approx 0,0007.$$

Розрахунки показали дуже низький ризик мертвонародження у вагітної за всіма моделями ($P < 0,005$).

Висновки до розділу 6.

Перебіг недоношеної вагітності, ускладнений ПРПО, обумовлює високу частоту перинатальних втрат – мертвонародженість становила $73,4 \pm 25\%$ при однаковій кількості випадків антенатальної та інтранатальної загибелі плода.

За даними кореляційного аналізу встановлено вірогідні асоціації між частотою перинатальних втрат при недоношеній вагітності, ускладненій ПРПО, як із термінами гестації, так і з такими материнськими факторами: анемія середнього ступеня, рівень сироваткового вітаміну 25(OH)D та експресії β -дефензину 2, низький рівень охоплення профілактикою НРДС.

За даними ROC-аналізу і однофакторного логістичного аналізу підтверджено високу прогностичну значущість ПРПО на ранніх термінах гестації (23-27 тижнів), низьких рівнів експресії β -дефензину 2 і вітаміну 25(OH)D у крові вагітної. Вірогідні предиктори перинатальних втрат при недоношеній вагітності, ускладненій ПРПО включали: термін гестації – до 27 тижнів (OR=18,6; 95% CI: 3,4-103,7); рівень експресії β -дефензину 2 у сироватці крові вагітної – ≤ 79 пг/мл (OR=37,2; 95% CI: 1,9-718,1); рівень вітаміну 25(OH)D – $\leq 15,1$ нг/мл (OR=22,3; 95% CI: 3,9-125,5); наявність у вагітної на момент пологів анемії середнього ступеня тяжкості (OR=10,9; 95% CI: 1,5-79,8); а також відсутність профілактичних заходів щодо НДРС (OR=4,3; 95% CI: 1,0-19,7).

На основі виділених предикторів побудовано три моделі багатофакторної логістичної регресії, які дають змогу на індивідуальному рівні оцінити ймовірність перинатальних втрат при недоношеній вагітності, ускладненій ПРПО, із досить високими показниками діагностичної ефективності – чутливість (62,5-75,0 %), специфічність (100 %), точність прогнозу (97,3-98,2 %).

Матеріали даного розділу відображені у публікаціях [12, 27].

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Передчасний розрив плодових оболонок (ПРПО) ускладнює приблизно 2-3 % вагітностей і викликає приблизно одну третину всіх передчасних пологів. ПРПО асоціюється з високим рівнем неонатальної смертності, короткострокової та довготривалої тяжкої неонатальної захворюваності, такої як перивентрикулярна лейкомаляція, бронхолегенева дисплазія, некротизуючий ентероколіт, ретинопатія недоношених і несприятливі наслідки розвитку нервової системи [166].

У разі виникнення ПРПО за відсутності клінічних ознак хоріоамніоніту або активної пологової діяльності в жінок, які не мають протипоказань до виношування вагітності, рекомендується очікувальна терапія, що зазвичай полягає в госпіталізації із ретельним моніторингом ознак інфекції, відшарування плаценти, дистресу плода та пролапсу пуповини [166]. На час перебування в стаціонарі вагітній призначається курс кортикостероїдів у термінах 24⁺⁰-34⁺⁶ тижні гестації для підвищення зрілості легень новонародженого та сульфат магнію як нейропротектор, щоб зменшити ризик неонатального церебрального паралічу, якщо пологи очікуються до 32 тижнів вагітності [23, 166, 187]. Антибіотики широкого спектра дії рутинно використовуються в лікуванні ПРПО для пролонгування вагітності та зниження рівня материнської та неонатальної смертності [187].

Латентний період визначається як час від ПРПО до початку пологів [119, 166]. У нашому дослідженні тривалість латентного періоду при очікувальній тактиці ведення ПРПО за інформованою згодою жінки коливалась від 2,5 до 1400 годин, з медіаною – 94,3 (27,0; 260,2) години. Нами не виявлено достовірного зв'язку між станом новонароджених дітей та тривалістю БП, що можна пояснити адекватною тактикою ведення вагітних на тлі ПРПО. Ці дані співпадають із результатами дослідження Zhou S. та співавторів [205], у якому встановлено, що БП тривалістю понад 24 години

асоціюється з хоріоамніонітом, але несприятливих неонатальних наслідків не спостерігається.

У проспективному когортному дослідженні Lorthe E. та співавторів тривалість латентного періоду становила від 12 годин до понад 14 діб [120]. Показники виживаності, виживаності без тяжкої захворюваності та раннього початку сепсису становили 93,5 % (95 % СІ: 91,8-94,8), 85,4% (95 % СІ: 82,4-87,9) і 3,4% (95 % СІ: 2,0-5,7), відповідно. Подовжена тривалість латентного періоду при ПРПО у термінах 24-32 тижні при одноплідній вагітності не була пов'язана з виживаністю без тяжкої захворюваності або раннього початку сепсису в новонароджених [120].

В іншому дослідженні Müller H. та інших авторів [137] тривалість латентного періоду при ПРПО в термінах 14-34 тижні вагітності при очікуваному та ретельно контрольованому веденні вагітності не асоціювалася з несприятливими неонатальними наслідками (терапія безперервним позитивним тиском у дихальних шляхах, терапія діуретиками та/або кортикостероїдами, бронхолегенева дисплазія). Неврологічні показники, зокрема внутрішньошлункова кровотеча та тест Bauley II у скоригованому віці 24 місяці, не були суттєво пов'язані з тривалістю латентного періоду або з гестаційним віком на момент діагностики ПРПО [137].

В загальнонаціональному когортному дослідженні [151], проведеному Park J.H. та іншими авторами в Кореї, при ПРПО в термінах на 23–27 тижні вагітності частота розвитку олігогідрамніону та гістологічного хоріоамніоніту в групі з тривалим латентним періодом (≥ 7 днів) була достовірно вищою, ніж у групі з коротким латентним періодом до 7 днів (38,7 [155/401] проти 26,1 [105/403], 69,8 [270/384] проти 61,0 [242/397] відповідно, $p < 0,05$). Виживаність у групі тривалого латентного періоду не відрізнялася від групи короткого латентного періоду (71,2 [309/434] проти 73,3 [330/450], $p = 0,478$). Хоча група тривалого латентного періоду (≥ 7 днів) не була пов'язана зі смертністю під час госпіталізації в багатофакторному логістичному регресійному аналізі, показники ранньої легеневої гіпертензії

та бронхолегеневої дисплазії в групі тривалого латентного періоду були збільшені в 1,8 та 1,5 рази відповідно. Park J.H. та співвввори [151] зробили висновок, що тривалий латентний період (7 днів і більше) не впливає на виживання, але збільшує ризик виникнення бронхолегеневої дисплазії серед екстремально недоношених новонароджених, які зазнали впливу передчасного розриву плідних оболонок у матері.

Bitenc M. та інші автори [44] дослідили зв'язок між латентним періодом після ПРПО та перинатальними наслідками при помірних та пізніх передчасних пологах. Триваліший латентний період асоціювався з вищою частотою розвитку ранньої неонатальної інфекції (скориговане відношення шансів [OR] 1,350; 95 % CI 0,900-2,026 для групи з LP 24-47 годин і OR 2,500; 95 % CI 1,599-3,911 для групи з LP 48 годин) і вищою частотою кесаревого розтину (OR 2,465; 95 % CI 1,763-3,447 для групи з LP 24-47 годин і OR 1,854; 95 % CI 1,172-2,932 для групи з LP 48 годин). Більший латентний період не був пов'язаний з вищою частотою НРДС (OR 1,160; 95 % CI 0,670-2,007 для групи з LP 24-47 годин і OR 0,917; 95 % CI 0,428-1,966 для групи з LP 48 годин).

У нашому дослідженні виявлені за допомогою порівняльного аналізу відмінності між підгрупами вагітних жінок з ПРПО і вагітних контрольної групи дозволили окреслити клініко-анамнестичні фактори, що можуть слугувати предикторами ПРПО при недоношеній вагітності. Визначено, що передчасне вилиття навколоплідних вод у термінах вагітності до 36 тижнів достовірно асоціюється зі збільшенням віку вагітної ($rs=0,321$; $p<0,001$), паритету вагітності ($rs=0,219$; $p=0,010$) і кількості абортів в анамнезі ($rs=0,253$; $p=0,003$), передусім штучних ($rs=0,211$; $p=0,013$), з ускладненим перебігом вагітності ($rs=0,319$; $p<0,001$), зокрема з випадками загрози її переривання або передчасних пологів у III триместрі ($rs=0,200$; $p=0,018$) та анемії у цей період ($rs=0,224$; $p=0,008$), з наявністю екстрагенітальної патології ($rs=0,220$; $p=0,009$), передусім хронічного пієлонефриту ($rs=0,209$; $p=0,014$), бактеріального вагінозу ($rs=0,217$; $p=0,010$), безсимптомної

бактеріурії ($rs=0,197$; $p=0,020$), а також з тазовим передлежанням або з неправильним (поперечним) положенням плода ($rs=0,234$; $p=0,006$).

Згідно з результатами дослідження Маланчук О.Б. та співавторів [21] факторами ризику виникнення ПРПО при передчасних пологах в термінах 22-28 тижнів вагітності були багаторазова загроза переривання вагітності — в 22,67 %, істміко-цервікальна недостатність — у 26,67 % та інфікування нижнього полюсу плідного міхура — у 100 % випадків.

За даними Епјато М. та співавторів [70] визначені такі детермінанти ПРПО, як артеріальна гіпертензія під час даної вагітності [скориговане OR = 2,81 (95 % CI: 1,09 –7,23)], переривання вагітності в анамнезі [скориговане OR = 3,7 (95 % CI: 1,41–9,73)], кесарів розтин в анамнезі [скориговане OR = 3,46 (95 % CI: 1,34–8,9)] та ПРПО в анамнезі [скориговане OR = 4,77 (95 % CI: 2,31–9,89)].

За даними багатомірної логістичної регресії в дослідженні Lee W.L. та інших авторів [111] було показано, що аборт в анамнезі [скориговане OR 3,06 (CI: 1,39, 6,71)], ПРПО в анамнезі [скориговане OR 4,45 (CI: 1,87, 10,6)], кесарів розтин в анамнезі [скориговане OR 3,15 (CI: 1,05, 9,46)] та аномальні виділення з піхви під час досліджуваної вагітності [OR 3,31 (CI: 1,67, 6,56)] позитивно асоціювалися із передчасним розривом плодових оболонок.

Таким чином, спільними предикторами ПРПО між нашим дослідженням і даними інших авторів [70, 111] виявилися загроза переривання вагітності та аборти в анамнезі, а також бактеріальний вагіноз як причина аномальних вагінальних виділень.

У нашому дослідженні серед показників, з якими достовірно асоціюється знижений рівень вітаміну 25(OH)D у крові вагітних з ПРПО, визначено: ускладнений перебіг вагітності ($rs = -0,202$; $p = 0,035$), особливо з випадками загрози її переривання у I триместрі ($rs = -0,189$; $p = 0,048$), строки гестації від 23 до 27 тижнів ($rs=0,220$; $p=0,021$), затримку частин плаценти під час вагінальних пологів ($rs = -0,196$; $p=0,041$). Loia N.O. та співавторами дослідження [121] серед особливостей перебігу вагітності та пологів у жінок

із дефіцитом вітаміну D без супутнього ПРПО вказані загроза переривання вагітності та передчасних пологів, прееклампсія середнього та важкого ступеня, гестаційний цукровий діабет та бактеріальний вагіноз. Отже, однаковими показниками при дефіциті вітаміну D в нашому дослідженні при ПРПО та у дослідженні інших авторів [121] у жінок без ПРПО виявилися загроза переривання вагітності та передчасних пологів.

Антимікробні пептиди є класом малих пептидів із широким спектром антимікробних властивостей, які експресуються у всьому жіночому репродуктивному тракті, включаючи шийку матки, піхву, стінку матки, амніотичну рідину, плодові оболонки, плаценту та плід [178]. За даними Wilson S.S. та співавторів [197] дефензини людини – це ефекторні пептиди, що виробляються вродженою імунною системою і мають широку антибактеріальну, противірусну та протигрибкову активність. Вони поділяються на дві родини, α -дефензини та β -дефензини, на основі утворення цистеїнового зв'язку та генної організації. На відміну від експресії α -дефензину, яка зазвичай регулюється на рівні секреції, експресія β -дефензину регулюється транскрипцією та обмежена кератиноцитами шкіри та епітеліальними клітинами. Наприклад, у той час як людський β -дефензин 1 конститутивно експресується, β -дефензин 2 і β -дефензин 3 індуються мікробними ураженнями та прозапальними цитокінами в різних епітеліальних і слизових тканинах [199]. Дефензини здатні вбивати бактерії або пригнічувати бактеріальний ріст за допомогою безлічі антимікробних механізмів, таких як пряме руйнування мембран та пригнічення синтезу клітинної стінки бактерій. Дефензини також можуть зменшувати бактеріальну інфекцію шляхом нейтралізації секретованих токсинів [199]. Загалом, людські α -дефензини є менш катіонними, але більш гідрофобними, ніж β -дефензини, і вони можуть відрізнятися механічно у знищенні бактерій. У той час як β -дефензин 1 і 2 активні переважно проти грамнегативних бактерій, їх значно більш катіонний аналог β -дефензин 3 має потужну

бактерицидну дію як проти грампозитивних, так і проти грамнегативних штамів [199].

У нашому дослідженні за даними кореляційного аналізу встановлено достовірні асоціації зниженого рівня експресії β -дефензину 2 у крові майбутньої матері з терміном вагітності на момент ПРПО ($r_s=0,505$; $p<0,001$), ускладненим перебігом вагітності із загрозою її переривання у I і II триместрі ($r_s=-0,265$; $p=0,005$ і $r_s=-0,229$; $p = 0,017$), з передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти ($r_s=-0,194$; $p=0,043$) і розвитком хоріоамніоніту ($r_s = -0,213$; $p = 0,026$), наявністю безсимптомної бактеріурії ($r_s=-0,212$; $p = 0,027$), підвищеним рівнем лейкоцитів у крові ($r_s=-0,249$; $p = 0,009$), а також з ускладненнями пологів, зокрема із затримкою частин посліду ($r_s=-0,238$; $p = 0,013$).

За результатами нашого дослідження при кореляційному аналізі встановлені достовірні асоціації рівня експресії β -дефензину 2 у крові матері з окремими характеристиками стану новонароджених дітей. Так, зі зниженим рівнем експресії β -дефензину 2 у крові матері на момент ПРПО достовірно асоціюється збільшення частоти розвитку у дитини неонатального респіраторного дистрес синдрому ($r_s=-0,288$; $p = 0,003$), внутрішньошлуночкового крововиливу ($r_s=-0,316$; $p<0,001$), перинатального гіпоксично-ішемічного ураження центральної нервової системи ($r_s=-0,330$; $p<0,001$), некротизуючого ентероколіту ($r_s=-0,256$; $p=0,010$).

У нашому дослідженні також важливим є встановлення достовірного кореляційного зв'язку помірної сили між зниженим рівнем експресії β -дефензину 2 і перинатальними втратами ($r_s=-0,362$; $p<0,001$). Так, середній рівень експресії β -дефензину 2 у крові матерів мертвонароджених коливався від 4,4 до 79 пг/мл і в середньому дорівнював 33,6 (16,8; 77,3) пг/мл, що було в 3,1 рази нижче за показники жінок контрольної групи ($p<0,001$) та в 2,5 рази менше, ніж у випадках живонародження (82,5 (78,1; 90,2) пг/мл; $p<0,001$).

Нами встановлено, що між вмістом вітаміну 25(OH)D і експресії β -дефензину 2 у сироватці крові вагітних з ПРПО наявний прямий кореляційний зв'язок середньої сили – $r_s=0,385$ ($p<0,001$). Тобто запобігання дефіциту вітаміну 25(OH)D шляхом призначення лікарських засобів вітаміну D3 (холекальциферолу) у профілактичних або лікувальних дозах в залежності від вихідного рівня 25(OH)D у сироватці крові на етапі прегравідарної підготовки або з I триместру вагітності сприятиме підвищенню рівня експресії антимікробних пептидів (β -дефензину 2) у крові вагітних жінок.

Визначення експресії β -дефензину 2 у крові вагітних при ПРПО вперше проведено саме у нашому дослідженні, тому жодних наукових досліджень щодо експресії β -дефензину 2 у крові вагітних та їх взаємозв'язків з ускладненнями вагітності та пологів, станом новонароджених, перинатальними втратами та вмістом вітаміну 25(OH)D не виявлено.

За результатами нашого дослідження вміст вітаміну 25(OH)D у крові вагітних з ПРПО коливався від 1,82 нг/мл до 41,1 нг/мл, в середньому складав $26,3\pm 0,9$ (9,4) нг/мл, медіана – 25,7 нг/мл. Дефіцит вітаміну 25(OH)D (<20 нг/мл) мали $22,0\pm 4,0\%$ вагітних, у тому числі виражений (<10 нг/мл) – $5,5\pm 2,2\%$ пацієнток, недостатній рівень вітаміну 25(OH)D (20-30 нг/мл) – $32,1\pm 4,5\%$ жінок. Тобто адекватний рівень сироваткового вітаміну 25(OH)D мали менше половини вагітних основної групи ($45,9\pm 4,8\%$), в той час як у всіх жінок з доношеною вагітністю ($100,0\pm 3,2\%$) рівень цього вітаміну був у межах норми або трохи її перевищував ($p_{\text{GET}}<0,001$). Середній рівень вітаміну 25(OH)D у вагітних контрольної групи склав $52,9\pm 2,4$ (10,6) нг/мл, медіана – 50,4 нг/мл, і удвічі перевищував показник у вагітних з ПРПО ($p<0,001$).

Нами встановлені закономірності щодо наявності достовірного зв'язку для рівня сироваткового вітаміну 25(OH)D з перинатальними втратами: $r_s = -0,306$; $p<0,001$. Медіанний рівень вітаміну 25(OH)D у крові жінок при живонародженні становив 28,3 (21,7; 33,8) нг/мл, що в 2,4 рази перевищувало показник у матерів з втратами плода – 11,9 (4,0; 18,8) нг/мл ($p<0,001$). Нами

підтверджено, що за результатами кореляційного аналізу рівень вітаміну 25(OH)D у крові жінок із недоношеною вагітністю, ускладненою ПРПО, прямо асоціюється з відповідними гестаційному віку неонатальними характеристиками дитини: масою тіла ($rs=0,220$; $p = 0,021$), оцінками за шкалою Апгар на 1-й і 5-й хвилині ($rs=0,232$; $p = 0,015$ і $rs=0,200$; $p = 0,037$), а також зі старшим віком матері ($rs=0,192$; $p = 0,046$).

У дослідженні Ni M. [144], проведеному в Китаї, встановлений зв'язок між статусом вітаміну D у сироватці крові матері в I триместрі вагітності та наслідками для матері та новонародженого. Згідно з рекомендаціями з клінічної практики Ендокринного товариства (2011), вагітні з концентрацією 25(OH)D у сироватці крові менше 50,00 нмоль/л (еквівалентно < 20 нг/мл) класифікувалися Ni M. та співавторами [144] як жінки з дефіцитом вітаміну D, від 50,00 до 75,00 нмоль/л (відповідає 20–30 нг/мл) – як пацієнтки з недостатністю вітаміну D і більше 75,00 нмоль/л (еквівалентно > 30 нг/мл) – як з достатнім рівнем 25(OH)D. Середня концентрація 25(OH)D становила $43,20 \pm 0,10$ нмоль/л; 67,09 % пацієток мали дефіцит вітаміну D, 29,84 % – недостатність вітаміну D, 3,07 % – достатній рівень (25(OH)D). У наведеному дослідженні [144] значно більша частина вагітних у порівнянні з результатами нашого дослідження мала дефіцит 25(OH)D 67,09 % проти $22,0 \pm 4,0\%$ вагітних відповідно.

Рівень 25(OH)D у матерів залежав від віку, ІМТ до вагітності, сезону забору крові, кількості попередніх вагітностей [144]. Слід зазначити, що новонароджені, народжені жінками з дефіцитом вітаміну D, мали вищу частоту госпіталізації до відділення інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН) (дефіцит: 12,20 % проти недостатності: 10,90% проти достатнього рівня: 11,70 %, $P_{\text{bonferroni}} = 0,002$) та довший термін перебування у відділенні (дефіцит: $6,2 \pm 4,1$ дня проти недостатності: $5,9 \pm 3,1$ дня проти достатнього рівня: $5,1 \pm 2,1$ дня, $P_{\text{bonferroni}} = 0,010$). Крім того, дефіцит вітаміну D у матері був залежним фактором ризику госпіталізації у ВІТН (не скориговане $OR = 1,35$, 95 % CI , 1,05-1,74, $P_{\text{bonferroni}} = 0,022$; скориговане

OR = 1,31, 95 % CI, 1,010-1,687, P bonferroni = 0,042). У цьому дослідженні [144] рівень вітаміну D у вагітної не мав кореляції з передчасними пологамі, рівень захворюваності на гестаційний цукровий діабет, а також на прееклампсію був вищим при недостатності вітаміну D, тоді як при дефіциті вітаміну D виявлена схильність до внутрішньоутробної інфекції.

Підвищення рівня вітаміну D в залежності від віку вагітної та кількості попередніх вагітностей автори [144] пояснили тим, що повторнороділля має досвід використання дієтичних добавок, зміни способу життя та вимог до медичної допомоги під час попередньої вагітності у порівнянні з першороділлями.

Дослідження FEPED [195] було розроблене Vivanti A.J. та колегами для оцінки впливу статусу вітаміну D у матері в першому триместрі вагітності на ризику прееклампсії, гестаційного цукрового діабету, передчасних пологів та малого для гестаційного віку при народженні. У першому триместрі середня концентрація 25(OH)D становила $21,9 \pm 10,4$ нг/мл, а концентрація 25(OH)D <20 нг/мл виявлена у 46,5 % пацієток. Значне зниження ризику прееклампсії асоціювалося з рівнем вітаміну D у матері ≥ 30 нг/мл у третьому триместрі (OR = 0,34; 95 % CI: 0,13-0,86. P = 0,023). У першому триместрі ризик прееклампсії у цих пацієток знижувався, але не досягав статистичної значущості (OR = 0,57; 95 % CI: 0,30-1,01; p = 0,09). Прямого зв'язку між гестаційним цукровим діабетом та рівнем 25(OH)D у першому триместрі вагітності не виявлено. Зв'язку між низьким рівнем вітаміну D у матері в першому триместрі та ризиком передчасних пологів також не встановлено (скориговане OR = 1,53; 95 % CI: 0,97-2,43) або малого для гестаційного віку при народженні (скориговане OR = 1,07; 95 % CI: 0,75-1,54). Vivanti A.J. та інші автори [195] вказали, що необхідні подальші дослідження, щоб зрозуміти механізми зв'язку між вітаміном D та наслідками пологів.

У нашому дослідженні за результатами кореляційного і порівняльного аналізу рівнів експресії β -дефензину 2 у крові майбутньої матері і гістологічних характеристик посліду інфекційно-запального характеру

встановлено зворотні зв'язки між цими показниками. Так, гостра плацентарна недостатність за результатами патологоанатомічного дослідження посліду асоціювалася зі зниженим у 1,2 рази рівнем експресії β -дефензину 2 у матері ($rs=-0,263$; $p = 0,05$), який у середньому дорівнював 68,6 (33,7; 80,7) пг/мл при розвитку гострої ПН проти 81,2 (77,2; 90,3) пг/мл – в інших випадках ($p = 0,038$).

За нашими даними на тлі зниженого рівня експресії β -дефензину 2 у крові вагітної достовірно зростала частота залучення у запальний процес судин і стромі пупкового канатика ($rs=-0,367$; $p = 0,005$), міжворсинчастого простору плаценти ($rs=-0,264$; $p = 0,05$) та інших елементів посліду ($rs=-0,283$; $p = 0,035$). Медіанний рівень експресії β -дефензину 2 в крові матерів, у гістологічних препаратах послідів яких виявлено фунікуліт, становив 78,6 (62,5; 80,9) пг/мл, тоді як за відсутності запалення у пуповині показник був у 1,1 рази вище – 82,9 (79,0; 91,1) пг/мл ($p = 0,007$).

Нами відзначено, що морфологічні зміни запального характеру оболонок, плаценти і структур пуповини зворотно корелювали з оцінками стану плода за шкалою Апгар на 1-й і 5-й хвилині (rs від $-0,265$ до $-0,469$) та вагою новонародженої дитини (rs від $-0,262$ до $0,304$) та прямо асоціювались з розвитком неонатального респіраторного дистрес синдрому (rs від $0,270$ до $0,437$).

Дані щодо аналізу рівнів експресії β -дефензину 2 у крові майбутньої матері і гістологічних характеристик посліду вперше отримані саме в нашому дослідженні, тому складають наукову новизну.

За результатами однофакторного логістичного регресійного аналізу у нашому дослідженні визначено, що за виконання умов дискримінаційного критерію, визначеного за допомогою ROC-аналізу, ризик (шанси) мертвонародження зростає: у терміні гестації до 27 тижнів – у 18,6 (95 % СІ: 3,4-103,7) рази, при рівні експресії β -дефензину 2 ≤ 79 пг/мл – у 37,2 (95 % СІ: 1,9-718,1) рази, при рівні сироваткового вітаміну 25(OH)D $\leq 15,1$ нг/мл – у 22,3 (95 % СІ: 3,9-125,5) рази при $p < 0,001$. Отже, у нашому дослідженні

вірогідними предикторами перинатальних втрат при недоношеній вагітності, ускладненій ПРПО, можуть бути: термін гестації до 27 тижнів, рівень експресії β -дефензину 2 у сироватці крові вагітної ≤ 79 пг/мл, а вітаміну 25(OH)D – $\leq 15,1$ нг/мл, наявність у вагітної на момент пологів анемії середнього ступеня тяжкості, передчасного відшарування нормально розташованої плаценти, а також відсутність профілактичних заходів щодо неонатального респіраторного дистрес синдрому. Для розрахунку індивідуального ризику (імовірності) перинатальних втрат за допомогою множинного логістичного регресійного аналізу побудовано три багатофакторні прогностичні моделі: модель 1 на підставі показників рівня експресії β -дефензину 2 у крові вагітної, наявності в неї анемії середнього ступеня та попереднього проведення профілактики НРДС дексаметазоном або бетаметазоном; модель 2 з використанням показників рівня вітаміну 25(OH)D у крові вагітної, інтервалів терміну гестації (23-27 тижнів, 28-31 тиждень, 32-34 тижні, 35-36 тижнів) та проведення профілактичних заходів щодо НРДС; модель 3 з урахуванням показників рівня експресії β -дефензину 2 у крові вагітної, вмісту вітаміну 25(OH)D та проведення профілактичних заходів щодо НРДС.

Toukam M.E. та співавтори [189] розробили прогностичну модель неонатальної смертності при ПРПО в терміні між 22 і 27 +6 тижнями вагітності за допомогою багатовимірної логістичної регресії. Попередньо відібрані змінні-кандидати, зокрема гестаційний термін при ПРПО ($p = 0,0002$), позитивний вагінальний посів на патогенні бактерії ($p = 0,01$), перша вагітність ($p = 0,02$) і кількість амніотичної рідини ($p = 0,03$) були включені в багатовимірний логістичний регресійний аналіз. Відповідні скориговані ОР [95 % CI] становили відповідно 0,91 [0,87-0,96], 11,08 [1,65-74,42], 0,55 [0,33-0,91] та 0,97 [0,95-0,99].

Lyubomirskaya K. та інші автори [123] створили математичну модель для прогнозування ПРПО на основі анамнезу (передчасні пологи в анамнезі), клінічних даних (істміко-цервікальна недостатність, порушення матково-

плацентарного та плодового кровообігу), лабораторних показників (вагінальний дисбіоз, лейкоцити $>12,3 \times 10^9/\text{л}$, гранулоцити $> 76 \%$, лімфоцити $< 19 \%$, нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення $>3,87$, лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) Кальфа-Каліфа $>3,4$, ЛІІ Островського $>2,8$) та генетичних предикторів: секвенування однонуклеотидних поліморфізмів генів інтерлейкіну 1β (IL 1β), фактора некрозу пухлин α (TNF α), інтерлейкіну 4 (IL4), інтерлейкіну 10 (IL10) та релаксину 2 (RLN2). Для ідентифікації предикторів ПРПО автори [123] використали ROC-аналіз та багатофакторну логістичну регресію. Також авторами [123] встановлено, що GG генотип поліморфізму гена IL10 (rs1800872) призводить до 12,5-кратного, а СТ генотип поліморфізму гена RLN2 (rs4742076) – до 17,0-кратного збільшення ризику розвитку ПРПО.

Моделі, запропоновані у нашому дослідженні для прогнозування перинатальних втрат при ПРПО, та прогностичні моделі інших авторів [123, 189] для прогнозування ПРПО та неонатальної смертності при ПРПО виявилися унікальними. Серед параметрів наших прогностичних моделей та прогностичної моделі неонатальної смертності при ПРПО [189] виявлено єдиний спільний параметр – гестаційний термін до 27 тижнів.

Таким чином, диференційований підхід до ведення жінок з ПРПО при недоношеній вагітності включає уточнення акушерсько-гінекологічного і соматичного анамнезу, ретельну оцінку стану матері та плода, обґрунтований вибір активної або очікувальної тактики, прогнозування перинатальних наслідків за допомогою багатофакторних прогностичних моделей і профілактику акушерських та перинатальних ускладнень шляхом використання глюкокортикостероїдів для попередження НРДС, сульфату магнію для нейропротекції, антибактеріальних лікарських засобів для профілактики хоріоамніоніту та інших інфекційних ускладнень та препаратів вітаміну 25(OH)D у жінок з виявленим недостатнім рівнем або дефіцитом за даними імуноферментного аналізу.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі на основі результатів проведеного дослідження наведено теоретичне обґрунтування та запропоновано вирішення актуального завдання в акушерстві – попередження акушерських та перинатальних ускладнень при передчасному розриві плодових оболонок при недоношеній вагітності шляхом прогнозування на підставі клініко-анамнестичних показників перебігу вагітності та пологів, діагностичних змін рівня сироваткового 25-гідроксिवітаміну D (25(OH)D) та показників антимікробних пептидів (людського β -дефензину 2).

1. На підставі клініко-статистичного аналізу визначено ускладнений перебіг вагітності у жінок з ПРПО і недоношеною вагітністю, що у 2,9 рази перевищувало аналогічний показник у пацієток контрольної групи ($p < 0,001$), зокрема: загроза викидня або передчасних пологів ($39,4 \pm 4,7\%$); передчасне відшарування нормально розташованої плаценти ($10,1 \pm 2,9\%$), дистрес плода ($7,3 \pm 2,5\%$), гестаційний цукровий діабет ($7,3 \pm 2,5\%$), преєклампсія ($4,6 \pm 2,0\%$), істміко-цервікальна недостатність ($10,1 \pm 2,9\%$), бактеріальний вагіноз ($49,5 \pm 4,8\%$) та безсимптомна бактеріурія ($39,4 \pm 4,7\%$). Найчастішим ускладненням пологів при ПРПО була затримка частин плаценти, чого не зафіксовано у жодної пацієтки контрольної групи ($p = 0,007$).

2. Середній вміст вітаміну 25(OH)D у крові вагітних із ПРПО був зниженим удвічі (25,7 (21,2; 33,2) нг/мл проти 50,4 (42,6; 61,6) нг/мл), а рівень експресії β -дефензину 2 – в 1,4 рази (78,1 (77,2; 89,4) пг/мл проти 105,8 (97,2; 113,7) пг/мл) порівняно з контрольною групою ($p < 0,001$). Найнижчий рівень експресії β -дефензину 2 визначався в терміні гестації 23-27 тижнів – 58,6 (32,7; 80,3) пг/мл, а 50,0 % вагітних в цей період мали дефіцит вітаміну 25(OH)D (< 20 нг/мл).

Встановлено достовірні (від $p < 0,05$ до $p < 0,001$) асоціації зниженого рівня вітаміну 25(OH)D у крові вагітних з ПРПО з ускладненим перебігом вагітності ($r_s = -0,202$), особливо з випадками загрози її переривання у I

триместрі ($rs = -0,189$), термінами гестації від 23 до 27 тижнів ($rs = -0,220$), затримкою частин плаценти під час вагінальних пологів ($rs = -0,196$).

Знижений рівень експресії β -дефензину 2 у крові майбутньої матері асоціювався з терміном вагітності на момент ПРПО ($rs = 0,505$), ускладненим перебігом вагітності із загрозою її переривання у I і II триместрі ($rs = -0,265$ і $rs = -0,229$), з передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти ($rs = -0,194$) і розвитком хоріоамніоніту ($rs = -0,213$), наявністю безсимптомної бактеріурії ($rs = -0,212$), підвищеним рівнем лейкоцитів у крові ($rs = -0,249$), а також із затримкою частин плаценти під час вагінальних пологів ($rs = -0,238$).

3. Перебіг недоношеної вагітності, ускладнений ПРПО, обумовив високу частоту перинатальних втрат – мертвонародженість становила $73,4 \pm 25\%$ при однаковій кількості випадків антенатальної та інтранатальної загибелі плода, що корелювало з ранніми термінами гестації ($rs = -0,310$), зниженими рівнями експресії β -дефензину 2 ($rs = -0,362$) та вітаміну 25(OH)D ($rs = -0,306$).

Достовірного зв'язку між станом новонароджених дітей і тривалістю БП не виявлено, що можна пояснити адекватною тактикою ведення вагітних на тлі ПРПО.

4. При морфологічному дослідженні плацент у жінок з недоношеною вагітністю, ускладненою ПРПО, ознаки плацентарної недостатності виявлено в більшості випадків ($85,7 \pm 4,7\%$), з яких в чверті випадків ($25,0 \pm 5,8\%$) спостерігалася гостра плацентарна недостатність, що тісно асоціювалася з перинатальною смертністю ($rs = 0,345$; $p = 0,009$). Частота ураження різних елементів і структур плаценти, плодових оболонок і пуповини інфекційно-запального характеру достовірно (від $p < 0,05$ до $p < 0,001$) залежала від тривалості безводного проміжку: коефіцієнт кореляції з мембранітом складав $rs = 0,348$, з інтервілузитом – $rs = 0,415$, з фунікулітом – $rs = 0,277$, з поширеним запальним процесом – $rs = 0,331$.

5. За даними ROC-аналізу і однофакторного логістичного аналізу підтверджено високу прогностичну значущість ПРПО в терміни гестації 23-

27 тижнів, низьких рівнів експресії β -дефензину 2 і вітаміну 25(OH)D у крові вагітної у передбаченні можливих перинатальних ускладнень. Вірогідні предиктори перинатальних втрат при недоношеній вагітності, ускладненій ПРПО включали: термін гестації – до 27 тижнів; рівень експресії β -дефензину 2 у сироватці крові вагітної ≤ 79 пг/мл; рівень вітаміну 25(OH)D $\leq 15,1$ нг/мл; наявність у вагітної на момент пологів анемії середнього ступеня тяжкості; а також відсутність профілактичних заходів щодо неонатального респіраторного дистрес синдрому.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для визначення групи ризику ПРПО при недоношеній вагітності у терміні від 23⁺⁰ до 36⁺⁶ тижнів гестації, крім уточнення клініко-анамнестичних факторів, рекомендовано визначати рівень 25(OH)D та експресії β-дефензину 2 у сироватці крові.
2. Для забезпечення адекватного рівня сироваткового вітаміну 25(OH)D і профілактики перинатальних втрат у вагітних, які мають фактори ризику ПРПО, рекомендований щоденний прийом лікарських засобів вітаміну D3 (холекальциферолу) у профілактичних або лікувальних дозах в залежності від вихідного рівня 25(OH)D у сироватці крові на етапі прегравідарної підготовки або з I триместру вагітності.
3. Рекомендовано впровадження в медичну практику перинатальних центрів II та III рівня трьох моделей багатофакторної логістичної регресії для прогнозування ймовірності перинатальних втрат при недоношеній вагітності (23-36 тижнів), ускладненій ПРПО, із досить високими показниками діагностичної ефективності – чутливість (62,5-75,0%), специфічність (100%), точність прогнозу (97,3-98,2%), зокрема моделі 1, створеної на підставі показників рівня експресії β-дефензину 2 у крові вагітної, наявності в неї анемії середнього ступеня та попереднього проведення профілактики НРДС дексаметазоном або бетаметазоном; моделі 2 – з використанням показників рівня вітаміну 25(OH)D у крові вагітної, терміну гестації (23-27 тижнів, 28-31 тиждень, 32-34 тижні, 35-36 тижнів) та проведення профілактичних заходів щодо НРДС; моделі 3 – з урахуванням показників рівня експресії β-дефензину 2 у крові вагітної, вмісту вітаміну 25(OH)D та проведення профілактичних заходів щодо НРДС.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Антомонов МЮ. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных. 2-е изд. К.: МИЦ «Мединформ», 2018. 579 с.
2. Венцківська ІВ, Страшко ІВ, Вітовський ЯМ, Загородня ОС. Тактика ведення пацієток з передчасним розривом плодових оболонок при недоношеній вагітності з огляду на зміни в системі антиоксидантного захисту. Вісн. пробл. біології і медицини. 2017;1(135):100-4.
3. Венцківська ІВ, Страшко ІВ, Венцівський КО, Загородня ОС. Передчасний розрив плодових оболонок: нові генетичні чинники та можливий патогенез їхньої реалізації. Здоровье женщины. 2017;2(118):26-9.
4. Грищенко ОВ, Коровай СВ, Лахно ІВ. Патогенетичне обґрунтування методів профілактики передчасних пологів. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2021; 7:21-29. DOI:10.26565/2617-409X-2021-7-03.
5. Громова АМ, Громова ОЛ, Мітюніна НІ, Талаш ВВ, Нестеренко ЛА. Патоморфологічні особливості плаценти та оболонок при передчасному вилитті навколоплідних вод. Вісн. пробл. біології і медицини. 2016;2(2):78-81.
6. Деменіна НК, Іщенко ГІ. Сучасна діагностика та лікування передчасного розриву плодових оболонок (огляд літератури). Перинатология и педиатрия. 2017;2(70):48-52. DOI: 10.15574/PP.2017.70.48
7. Дубоссарська ЗМ, Дубоссарська ЮО, Пузій ЄО. Диференційована тактика ведення вагітності у жінок з передчасним розривом плодових оболонок. Здоровье женщины. 2020; 1 (147): 42-51. DOI 10.15574/NW.2020.147.42.
8. Дубоссарська ЗМ, Пузій ЄО. Некоторые актуальные вопросы преждевременного излития околоплодных вод при преждевременных родах. Медичні аспекти здоров'я жінки. 2018; 7-8: 5-7.
9. Дубоссарська ЮО, Пузій ЄО, Усенко ТВ. Особливості стану посліду при передчасному розриві плодових оболонок в залежності від тривалості безводного проміжку. Scientific Progress: Innovations, Achievements And

- Prospects. Proceedings Of The 2nd International Scientific And Practical Conference. MDPC Publishing. Munich, Germany. 2022; 79-83.
10. Дубоссарська ЮО, Пузій ЄО. Значення β -дефензину у жінок при акушерській патології. Новини і перспективи медичної науки: зб. Мат. XXI конференція студентів та молодих учених: Під ред. Твердохліба І.В., Бондаренко Н.С. Дніпро, 2021. 9-10.
 11. Дубоссарська ЮО, Пузій ЄО. Перинатальні наслідки при передчасному розриві плодових оболонок до 36 тижнів вагітності. Український журнал. Перинатологія і педіатрія. 2022; 3 (91): 22-28. DOI 10.15574/PP.2022.91.22.
 12. Дубоссарська ЮО, Пузій ЄО. Спосіб прогнозування передчасного розриву плодових оболонок. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (випуск 8). Київ, 2022. Реєстр. № 3/8/22. 6-7.
 13. Жабченко І, Ліщенко І. Сучасні можливості корекції постковідних порушень у фетоплацентарному комплексі. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;(5):5-12. DOI: 10.30841/2708-8731.5.2022.265468
 14. Загородня ОС. Бета-гемолітичний стрептокок групи В та його роль при передчасному розриві плодових оболонок. Вісн. пробл. біології і медицини. 2018;2(144):289-93. DOI: 10.29254/2077-4214-2018-2-144-289-293
 15. Ланг ТА, Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов. Пер. с англ. под ред. Леонова ВП. М.: Практическая медицина, 2016. 480 с.
 16. Любомирська КС, Камишний ОМ, Круть ЮЯ. Асоціація однонуклеотидного поліморфізму генів цитокінів з передчасним розривом плодових оболонок при недоношеній вагітності. Патологія. 2018;15(2):187-93. DOI: 10.14739/2310-1237.2018.2.141400
 17. Любомирська КС, Камишний ОМ, Круть ЮЯ. Роль рецепторів вродженого імунітету в патогенезі асоційованого з передчасними

- пологами передчасного розриву плодових оболонок. Акт. питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2019;1:101-9.
- 18.Любомирська КС, Круть ЮЯ. Прогнозування ризиків виникнення передчасного розриву плодових оболонок при недоношеній вагітності. Медико-соціальні, правові проблеми репродуктивної медицини та ефективні шляхи їх подолання в умовах реформування медичної галузі України: зб. тез Всеукр. наук.-практ. конференції з міжнар. участю спільно з асоціацією гінекологів-ендокринологів України Запоріжжя: ЗДМУ, 23 жовт. 2020:42-3.
- 19.Любомирська КС. Імуногенетичні чинники розвитку передчасного розриву плодових оболонок при недоношеній вагітності в Запорізькій області. Патологія. 2018;15(3):309-18.
- 20.Маланчук О, Поладич І, Костенко О, Авраменко С. Морфологічні та електронно-мікроскопічні особливості досліджуваних плацент при дуже ранніх передчасних пологах, ускладнених передчасним розривом плодових оболонок. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;1:54-60. DOI: 10.30841/2708-8731.1.2021.229716
- 21.Маланчук ОБ, Лакатош ВП, Костенко ОЮ, Поладич ІВ, Лакатош ПВ. Особливості перебігу вагітності та пологів у жінок в терміні 22-28 тижнів, ускладнених передчасним розривом плодових оболонок. Зб. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України; 2016; 2 (38):280-285.
- 22.Маланчук ОБ, Лакатош ВП, Костенко ОЮ, Поладич ІВ. Особливості стану мікробіоценозу піхви у вагітних у терміні 22-28 тиж вагітності, ускладненої передчасним розривом плодових оболонок. Здоров'я жінки. 2016;6:94-9.
- 23.Наказ МОЗ України від 29.12.2005 року № 782 Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги. Клінічний протокол «Передчасний розрив плодових оболонок».
- 24.Наказ МОЗ України від 03.11.2008 року № 624 Про внесення змін до наказу МОЗ України від 15 грудня 2003 року № 582 "Про затвердження

- клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги", наказу МОЗ від 31.12.2004 року № 676 "Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги" Клінічний протокол «Передчасні пологи»
25. Наказ МОЗ України від 15.07.2011 року № 417 Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні
26. Посохова СП, Ніточко КО. Клінічна оцінка ефективності комплексного підходу до профілактики внутрішньоматкової інфекції при передчасному розриві плодорвних оболонок та недоношеній вагітності. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2019;9.1(31):51-5.
27. Пузій ЄО, Дубоссарська ЮО. Значення експресії антимікробних пептидів і вмісту вітаміну 25(ОН)D як прогностичних маркерів перинатальних втрат при передчасному розриві плодових оболонок до 36 тижнів вагітності. Український журнал Здоров'я жінки. 2022; 6 (163): 4-13. DOI 10.15574/HW.2022.163.
28. Шпикула НГ. Зв'язок передчасного розриву плодових оболонок з внутрішньоутробними і материнськими інфекціями. Інфекційні хвороби. 2020;1:53-9.
29. Abbas AM. Evaluating the effects of copper supplement during pregnancy on premature rupture of membranes and pregnancy outcome: some statistical issues. J Matern Fetal Neonatal Med. 2019 Aug;32(16):2777. DOI: 10.1080/14767058.2018.1443068
30. Agarwal S, Kovilam O, Agrawal DK. Vitamin D and its impact on maternal-fetal outcomes in pregnancy: A critical review. Crit Rev Food Sci Nutr. 2018 Mar 24;58(5):755-69. DOI: 10.1080/10408398.2016.1220915
31. Alla S, Ramseyer A, Whittington JR, Peeples S, Ounpraseuth ST, Magann EF. Maternal features at time of preterm prelabor rupture of membranes and short-term neonatal outcomes. J Matern Fetal Neonatal Med. 2022 Jun;35(11):2128-34. DOI: 10.1080/14767058.2020.1782376

32. Areia AL, Areia M, Mota-Pinto A. Procalcitonin in preterm rupture of membranes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2021 Apr;303(4):917-24. DOI: 10.1007/s00404-020-05820-y
33. Aris IM, Logan S, Lim C, Choolani M, Biswas A, Bhattacharya S. Preterm prelabour rupture of membranes: a retrospective cohort study of association with adverse outcome in subsequent pregnancy. *BJOG*. 2017 Oct;124(11):1698-707. DOI: 10.1111/1471-0528.14462
34. Asadi N, Faraji A, Keshavarzi A, Akbarzadeh-Jahromi M, Yoosefi S. Predictive value of procalcitonin, C-reactive protein, and white blood cells for chorioamnionitis among women with preterm premature rupture of membranes. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019 Oct;147(1):83-8. DOI: 10.1002/ijgo.12907
35. Bakar RZ, Köroğlu N, Turkgeldi LS, Tola EN, Cetin BA, Gedikbasi A. Maternal serum procalcitonin levels in prediction of chorioamnionitis in women with preterm premature rupture of membranes. *Arch Med Sci*. 2019 Jul 11;17(3):694-9. DOI: 10.5114/aoms.2019.86191
36. Balciuniene G, Kvederaite-Budre G, Gulbiniene V, Dumalakiene I, Viliene R, Pilypiene I, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio for the prediction of histological chorioamnionitis in cases of preterm premature rupture of membranes: a case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021 Sep 27;21(1):656. DOI: 10.1186/s12884-021-04101-z
37. Battarbee AN. Use of Antenatal Corticosteroids in Preterm Prelabor Rupture of Membranes. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2020 Dec;47(4):587-94. DOI: 10.1016/j.ogc.2020.08.004
38. Beck C, Gallagher K, Taylor LA, Goldstein JA, Mithal LB, Gernand AD. Chorioamnionitis and Risk for Maternal and Neonatal Sepsis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2021 Jun 1;137(6):1007-22. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004377
39. Behram M, Oğlak SC, Başkıran Y, Süzen Çaypınar S, Akgöl S, Tunç Ş, et al. Maternal serum IL-22 concentrations are significantly upregulated in patients

- with preterm premature rupture of membranes. *Ginekol Pol.* 2021;92(9):631-6. DOI: 10.5603/GP.a2021.0036
40. Ben M'Barek I, Landraud L, Desfrere L, Sallah K, Couffignal C, Schneider M, et al. Contribution of vaginal culture to predict early onset neonatal infection in preterm prelabor rupture of membranes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021 Jun;261:78-84. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2021.04.016
41. Benedetti C, Korb D, Rotureau J, Lepercq J. Factors associated with a latency < 7 days after preterm premature rupture of membranes between 22 and 32 weeks of gestation in singleton pregnancies. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021 Dec;50(10):102194. DOI: 10.1016/j.jogoh.2021.102194
42. Bennett PR, Brown RG, MacIntyre DA. Vaginal Microbiome in Preterm Rupture of Membranes. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2020 Dec;47(4):503-21. DOI: 10.1016/j.ogc.2020.08.001
43. Bhakta V, Aslam S, Aljaghvani A. Bacterial vaginosis in pregnancy: prevalence and outcomes in a tertiary care hospital. *Afr J Reprod Health.* 2021 Feb;25(1):49-55. DOI: 10.29063/ajrh2021/v25i1.6
44. Bitenc M, Ovsenik L, Lučovnik M, Verdenik I, Kornhauser Cerar L. Association between latency period and perinatal outcomes after preterm premature rupture of membranes at 32-37 weeks of gestation: a perinatal registry-based cohort study. *J Perinat Med.* 2021 Jul 20;50(1):18-24. DOI: 10.1515/jpm-2021-0082
45. Bland M. *An Introduction to Medical Statistics: 4th Revised.* Oup Oxford. 2015; 446 p.
46. Boettcher LB, Clark EAS. Neonatal and Childhood Outcomes Following Preterm Premature Rupture of Membranes. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2020 Dec;47(4):671-80. DOI: 10.1016/j.ogc.2020.09.001
47. Bond DM, Middleton P, Levett KM, van der Ham DP, Crowther CA, Buchanan SL, et al. Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for

- improving pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3:CD004735. DOI: 10.1002/14651858.CD004735.pub4
48. Bouchet N, Joal A, Gayet-Ageron A, Areta ML, Martinez de Tejada B. Impact of the new guidelines on the management of premature rupture of membranes for the prevention of late preterm birth: an 11-year retrospective study. *J Perinat Med.* 2019 Apr 24;47(3):341-6. DOI: 10.1515/jpm-2018-0324
49. Bouchghoul H, Kayem G, Schmitz T, Benachi A, Sentilhes L, Dussaux C, et al. Outpatient versus inpatient care for preterm premature rupture of membranes before 34 weeks of gestation. *Sci Rep.* 2019 Mar 12;9(1):4280. DOI: 10.1038/s41598-019-40585-8
50. Brown RG, Marchesi JR, Lee YS, Smith A, Lehne B, Kindinger LM, et al. Vaginal dysbiosis increases risk of preterm fetal membrane rupture, neonatal sepsis and is exacerbated by erythromycin. *BMC Med.* 2018 Jan 24;16(1):9. DOI: 10.1186/s12916-017-0999-x
51. Bulavenko O, Ostapiuk L, Voloshinovskii A, Rud V, Malyi T, Rud O. A Prognostic Model of the Development of Postpartum Purulent-Inflammatory Diseases. *International Journal of Clinical Medicine.* 2020; 11, 32-42. DOI:10.4236/ijcm.2020.112004
52. Buyuk GN, Oskovi-Kaplan ZA, Durukan H. Maternal Serum Haptoglobin Levels as a Marker of Preterm Premature Rupture of Membranes. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2021 Feb;225(1):47-50. DOI: 10.1055/a-1167-4512
53. Can E, Oğlak SC, Ölmez F. Maternal and neonatal outcomes of expectantly managed pregnancies with previable preterm premature rupture of membranes. *J Obstet Gynaecol Res.* 2022 Apr 11;48(7):1740-9. DOI: 10.1111/jog.15239
54. Chang KH, Kim HJ, Yu HJ, Lee J, Kim JS, Choi SJ, et al. Comparison of antibiotic regimens in preterm premature rupture of membranes: neonatal morbidity and 2-year follow-up of neurologic outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017 Sep;30(18):2212-8. DOI: 10.1080/14767058.2016.1243097
55. Cheong JL, Doyle LE, Burnett AC, Lee KJ, Walsh JM, Potter CR, et al. Association Between Moderate and Late Preterm Birth and Neurodevelopment

- and Social-Emotional Development at Age 2 Year. *JAMA Pediatr.* 2017;171(4):e164805. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2016.4805
56. Chien E, Mercer BM. Preterm Premature Rupture of the Membranes in the Twenty-First Century. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2020 Dec;47(4):xiii-xiv. DOI: 10.1016/j.ogc.2020.09.002
57. Choi EK, Kim SY, Heo JM, Park KH, Kim HY, Choi BM, et al. Perinatal Outcomes Associated with Latency in Late Preterm Premature Rupture of Membranes. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Jan 14;18(2):672. DOI: 10.3390/ijerph18020672
58. Curtis EM, Moon RJ, Harvey NC, Cooper C. Maternal vitamin D supplementation during pregnancy. *Br Med Bull.* 2018 Jun 1;126(1):57-77. DOI: 10.1093/bmb/ldy010
59. Dayal S, Hong PL. Premature Rupture Of Membranes. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan [cited 2022 Oct 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532888/>
60. Dehaene I, Scheire E, Steen J, De Coen K, Decruyenaere J, Smets K, et al. Obstetrical characteristics and neonatal outcome according to aetiology of preterm birth: a cohort study. *Arch Gynecol Obstet.* 2020 Oct;302(4):861-71. DOI: 10.1007/s00404-020-05673-5
61. Di Sarno R, Raffone A, Saccone G. Effects of progestogens in women with preterm premature rupture of membranes. *Minerva Ginecol.* 2019 Apr;71(2):121-4. DOI: 10.23736/S0026-4784.18.04335-6
62. Dong HM, Song J, Jue ZZ, Wei LL, Li WD, Zhou ZY. Clinical features of very preterm infants with prelabor rupture of membranes and predictive factors for major adverse outcomes. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2021 Jun;23(6):575-81. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2012177
63. Dotters-Katz S. Antibiotics for Prophylaxis in the Setting of Preterm Prelabor Rupture of Membranes. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2020 Dec;47(4):595-603. DOI: 10.1016/j.ogc.2020.08.005

64. Dubossarska Yu O, Puzii YeO. Clinical, anamnestic and laboratory predictors of preterm premature rupture of membranes in pregnant women. *Azerbaijan Medical Journal*. 2021; 4: 12-18. DOI 10.34921/amj.2021.4.002.
65. Dubossarska YuO, Puziy YeO. Histological features of infectious and inflammatory state of the placenta in women with preterm premature rupture of membranes depending on the duration of the interval between membrane rupture and delivery and other factors. *Bulletin of problems biology and medicine*. 2022; 3 (166): 168-173. DOI 10.29254/2077-4214-2022-3-166-168-173.
66. Duncan JR, Dorsett KM, Vilchez G, Schenone MH, Mari G. Uterine artery pulsatility index for the prediction of obstetrical complications in preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021 Dec;34(24):4060-3. DOI: 10.1080/14767058.2019.1702961
67. Dvorakova L, Ivankova K, Krofta L, Hromadnikova I. Expression profile of heat shock proteins in placental tissues of patients with preterm prelabor rupture of membranes and spontaneous preterm labor with intact membranes. *Am J Reprod Immunol*. 2017 Oct;78(4):e12698. DOI: 10.1111/aji.12698
68. El-Ghazaly TE, Abdelazim IA, Elshabrawy A. Interleukin-6 bedside test in detecting chorioamnionitis in women with preterm premature rupture of fetal membranes. *Ginekol Pol*. 2022 Apr 14:1-7. DOI: 10.5603/GP.a2022.0027
69. Elovitz MA, Gajer P, Riis V, Brown AG, Humphrys MS, Holm JB, et al. Cervicovaginal microbiota and local immune response modulate the risk of spontaneous preterm delivery. *Nat Commun*. 2019;10:1305. DOI: 10.1038/s41467-019-09285-9
70. Enjamo M, Deribew A, Semagn S, Mareg M.. Determinants of Premature Rupture of Membrane (PROM) Among Pregnant Women in Southern Ethiopia: A Case-Control Study. *International journal of women`s health*. 2022; 14: 455–466. DOI:10.2147/IJWH.S352348.
71. Esin S, Tohma YA, Alay İ, Guden M, Colak E, Demirel N, et al. Comparison of placental α microglobulin-1 protein assay (Amnisure) with speculum

- examination for the diagnosis of premature preterm rupture of membranes (PPROM): a clinical evaluation. *J Obstet Gynaecol.* 2021 Jul;41(5):703-7. DOI: 10.1080/01443615.2020.1789949
72. Etyang AK, Omuse G, Mukaindo AM, Temmerman M. Maternal inflammatory markers for chorioamnionitis in preterm prelabour rupture of membranes: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies. *Syst Rev.* 2020 Jun 12;9(1):141. DOI: 10.1186/s13643-020-01389-4
73. Farooqui R, Siddiqui QU. Diagnostic accuracy of procalcitonin in maternal plasma to detect early intra-amniotic infection in preterm premature rupture of the membranes with respect of high vaginal swab as gold standard. *Pak J Med Sci.* 2022 Jan-Feb;38(1):310-4. DOI: 10.12669/pjms.38.1.4436
74. Fernando M, Ellery SJ, Marquina C, Lim S, Naderpoor N, Mousa A. Vitamin D-Binding Protein in Pregnancy and Reproductive Health. *Nutrients.* 2020 May 20;12(5):1489. DOI: 10.3390/nu12051489
75. Finneran MM, Smith DD, Buhimschi CS. Cost Analysis of Azithromycin versus Erythromycin in Pregnancies Complicated by Preterm Premature Rupture of Membranes. *Am J Perinatol.* 2019 Jan;36(1):105-10. DOI: 10.1055/s-0038-1667369
76. Freeman SW, Denoble A, Kuller JA, Ellestad S, Dotters-Katz S. Management of Preterm Premature Rupture of Membranes in the Late Preterm Period. *Obstet Gynecol Surv.* 2022 May;77(5):283-92. DOI: 10.1097/OGX.0000000000001024
77. Fruitwala S, El-Naccache DW, Chang TL. Multifaceted immune functions of human defensins and underlying mechanisms. *Semin Cell Dev Biol.* 2019 Apr;88:163-72. DOI: 10.1016/j.semcdb.2018.02.023
78. Galaz J, Romero R, Slutsky R, Xu Y, Motomura K, Para R, et al. Cellular immune responses in amniotic fluid of women with preterm prelabor rupture of membranes. *J Perinat Med.* 2020 Mar 26;48(3):222-33. DOI: 10.1515/jpm-2019-0395

79. Gatta LA, Hughes BL. Premature Rupture of Membranes with Concurrent Viral Infection. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2020 Dec;47(4):605-23. DOI: 10.1016/j.ogc.2020.08.006
80. Gibson KS, Brackney K. Periviable Premature Rupture of Membranes. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2020 Dec;47(4):633-51. DOI: 10.1016/j.ogc.2020.08.007
81. González-Mesa E, Blasco-Alonso M, Benítez MJ, Gómez-Muñoz C, Sabonet-Morente L, Gómez-Castellanos M, et al. Obstetric and Perinatal Outcomes after Very Early Preterm Premature Rupture of Membranes (PPROM)-A Retrospective Analysis over the Period 2000-2020. *Medicina (Kaunas, Lithuania).* 2021;57(5):469. DOI: 10.3390/medicina57050469
82. Günes A, Kiyak H, Yüksel S, Bolluk G, Erbiyik RM, Gedikbasi A. Predicting previable preterm premature rupture of membranes (pPPROM) before 24 weeks: maternal and fetal/neonatal risk factors for survival. *J Obstet Gynaecol.* 2022 May;42(4):597-606. DOI: 10.1080/01443615.2021.1935818
83. Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC, Tita AT, Reddy UM, Saade GR, et al. Antenatal Betamethasone for Women at Risk for Late Preterm Delivery. *N Engl J Med* 2016;374(14):1311-20. DOI: 10.1056/NEJMoa1516783
84. Hadley EE, Discacciati A, Costantine MM, Munn MB, Pacheco LD, Saade GR, et al. Maternal obesity is associated with chorioamnionitis and earlier indicated preterm delivery among expectantly managed women with preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019 Jan;32(2):271-8. DOI: 10.1080/14767058.2017.1378329
85. Han X, Du H, Cao Y, Zhang Y, Zhang J, Zhang L, et al. Association of histological and clinical chorioamnionitis with perinatal and neonatal outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021 Mar;34(5):794-802. DOI: 10.1080/14767058.2019.1618824
86. He XG, Xu FD, Li JF, Wu WS, Liu SJ. Effect of different antibiotic use strategies on infection in neonates with premature rupture of membranes and

- high-risk factors for neonatal infection. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2020 Apr;22(4):310-5. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.1910170
- 87.Hidalgo-Chicharro A, Abad-Torreblanca R, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. 32-week premature rupture of membranes caused by oropharyngeal microbiota. *JMM Case Rep*. 2017 Oct 12;4(10):e005121. DOI: 10.1099/jmmcr.0.005121
- 88.Hong S, Lee SJ, Kim YM, Lee YE, Park Y, Kim HJ, et al. Complement Activation Fragments in Cervicovaginal Fluid Are Associated with Intra-Amniotic Infection/Inflammation and Spontaneous Preterm Birth in Women with Preterm Premature Rupture of Membranes. *Am J Perinatol* [Internet]. 2021 Oct 19 [cited 2022 Oct 20]. Available from: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/a-1673-0280> DOI: 10.1055/a-1673-0280
- 89.Hosny AE, Fakhry MN, El-Khayat W, Kashef MT. Risk factors associated with preterm labor, with special emphasis on preterm premature rupture of membranes and severe preterm labor. *J Chin Med Assoc*. 2020 Mar;83(3):280-7. DOI: 10.1097/JCMA.0000000000000243
- 90.Hromadnikova I, Kotlabova K, Ivankova K, Krofta L. Expression profile of C19MC microRNAs in placental tissue of patients with preterm prelabor rupture of membranes and spontaneous preterm birth. *Mol Med Rep*. 2017 Oct;16(4):3849-62. DOI: 10.3892/mmr.2017.7067
- 91.Hughes O, Crosby D, O'Connell M. Case report and literature review of management of preterm prelabour rupture of membranes before fetal viability. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022 Jan;35(1):201-3. DOI: 10.1080/14767058.2020.1712706
- 92.İflazoğlu N, Eroğlu H, Tolunay HE, Yücel A. Comparison of the maternal serum endocan levels in preterm premature rupture of membrane and normal pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res*. 2021 Sep;47(9):3151-8. DOI: 10.1111/jog.14836

93. Ilhan N, Aygun BK, Gungor H. The relationship between the latency period, infection markers, and oxidant and antioxidant states in women with preterm premature rupture of membranes. *Ir J Med Sci.* 2017 Nov;186(4):965-70. DOI: 10.1007/s11845-017-1570-7
94. Imterat M, Wainstock T, Sheiner E, Landau D, Yaretski AS, Walfisch A. Preterm prelabor rupture of membranes prior to early preterm delivery elevates the risk of later respiratory-related hospitalizations in the offspring. *Pediatr Pulmonol.* 2020 Mar;55(3):706-12. DOI: 10.1002/ppul.24649
95. Iroz CB, Dahl CM, Cassimatis IR, Wescott AB, Miller ES. Prophylactic anticoagulation for preterm premature rupture of membranes: a decision analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2021 May;3(3):100311. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2021.100311
96. Isnard T, Vincent-Rohfritsch A, Le Ray C, Goffinet F, Patkai J, Sibiude J. In the case of premature live birth, is very early rupture of the membranes an additional risk factor for morbidity and mortality? *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2018 Apr;46(4):447-53. DOI: 10.1016/j.gofs.2018.01.002
97. Jefferson KK, Parikh HI, Garcia EM, Edwards DJ, Serrano MG, Hewison M, et al. Relationship between vitamin D status and the vaginal microbiome during pregnancy. *J Perinatol.* 2019 Jun;39(6):824-36. DOI: 10.1038/s41372-019-0343-8
98. Jung EJ, Byun JM, Kim YN, Lee KB, Sung MS, Kim KT, et al. Antenatal magnesium sulfate for both tocolysis and fetal neuroprotection in premature rupture of the membranes before 32 weeks' gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018 Jun;31(11):1431-41. DOI: 10.1080/14767058.2017.1317743
99. Kacerovsky M, Musilova I, Bestvina T, Stepan M, Cobo T, Jacobsson B. Preterm Prelabor Rupture of Membranes between 34 and 37 Weeks: A Point-of-Care Test of Vaginal Fluid Interleukin-6 Concentrations for a Noninvasive Detection of Intra-Amniotic Inflammation. *Fe98tal Diagn Ther.* 2018;43(3):175-83. DOI: 10.1159/000477617

100. Kacerovsky M, Pliskova L, Bolehovska R, Lesko D, Gerychova R, Janku P, et al. Cervical Gardnerella vaginalis in women with preterm prelabor rupture of membranes. *PLoS One*. 2021 Jan 22;16(1):e0245937. DOI: 10.1371/journal.pone.0245937
101. Katz N, Schreiber L, Oron A, Halachmi S, Kohelet D. Inflammatory Response in Preterm Newborns Born after Prolonged Premature Rupture of Membranes: Is There a Correlation with Placental Histological Findings? *Isr Med Assoc J*. 2017 Oct;19(10):610-3.
102. Kaya B, Turhan U, Sezer S, Kaya S, Dağ İ, Tayyar A. Maternal serum galectin-1 and galectin-3 levels in pregnancies complicated with preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020 Mar;33(5):861-8. DOI: 10.1080/14767058.2019.1637409
103. Khong TY, Mooney EE, Ariel I, et al. Sampling and Definitions of Placental Lesions: Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement. *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140(7):698-713. DOI:10.5858/arpa.2015-0225-CC
104. K1sa B, Kansu-Celik H, Candar T, Erol Koc EM, Sert UY, Uzunlar O. Severe 25-OH vitamin D deficiency as a reason for adverse pregnancy outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020 Jul;33(14):2422-6. DOI: 10.1080/14767058.2018.1554040
105. Kleinrouweler CE, Cheong-See FM, Collins GS, et al. Prognostic models in obstetrics: available, but far from applicable. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(1):79-90.e36. DOI:10.1016/j.ajog.2015.06.013
106. Kolanowska DG, Swietlicki A, Drews K, Seremak-Mrozikiewicz A. The role of galectins in obstetrics with particular emphasis on premature preterm rupture of membranes. *Ginekol Pol*. 2021;92(10):731-4. DOI: 10.5603/GP.a2021.0187
107. Kole-White MB, Nelson LA, Lord M, Has P, Werner EF, Rouse DJ, et al. Pregnancy latency after preterm premature rupture of membranes: oral versus intravenous antibiotics. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2021 May;3(3):100333. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2021.100333

108. Konkov DG, Bulavenko OV, Bodnarchuk O, Klimas LA. The peculiarities of vitamin D status and clinical characteristic in women with moderate obesity in gestational endotheliopathy. *Reports of Vinnytsia National Medical University* 2022;26(2):239-47. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2022-26(2)-12
109. Kook SY, Park KH, Jang JA, Kim YM, Park H, Jeon SJ. Vitamin D-binding protein in cervicovaginal fluid as a non-invasive predictor of intra-amniotic infection and impending preterm delivery in women with preterm labor or preterm premature rupture of membranes. *PLoS One*. 2018 Jun 7;13(6):e0198842. DOI: 10.1371/journal.pone.0198842
110. Lee B, Norwitz E, Hwang IS, Woo JY, Hwang SO, Lee HJ. Impact of Progesterone on Molecular Mechanisms of Preterm Premature Rupture of Membranes. *Reprod Sci*. 2021 Nov;28(11):3137-46. DOI: 10.1007/s43032-021-00646-8
111. Lee WL, Chang WH, Wang PH. Risk factors associated with preterm premature rupture of membranes (PPROM). *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2021 Sep;60(5):805-6. DOI: 10.1016/j.tjog.2021.07.004
112. Lee WL, Tsui KH, Wang PH. Lactobacillus and health. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2016 Dec; 79(12):639-641. DOI: 10.1016/j.jcma.2016.05.002
113. Lee YJ, Kim SC, Joo JK, Lee DH, Kim KH, Lee KS. Amniotic fluid index, single deepest pocket and transvaginal cervical length: Parameter of predictive delivery latency in preterm premature rupture of membranes. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2018 Jun;57(3):374-8. DOI: 10.1016/j.tjog.2018.04.008
114. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet*. 2016; 388(10063):3027-35.
115. Liu Y, Wu M, Song L, Bi J, Wang L, Chen K, et al. Association between prenatal rare earth elements exposure and premature rupture of membranes:

- Results from a birth cohort study. *Environ Res.* 2021 Feb;193:110534. DOI: 10.1016/j.envres.2020.110534
116. Lorthe E, Goffinet F, Marret S, Vayssiere C, Flamant C, Quere M, et al. Tocolysis after preterm premature rupture of membranes and neonatal outcome: a propensity-score analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2017 Aug;217(2):212.e1-12. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.04.015
117. Lorthe E, Kayem G. Tocolysis after preterm premature rupture of membranes: Time for change? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021 Apr;259:223-4. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.12.041
118. Lorthe E, Kayem G. Tocolysis in the management of preterm prelabor rupture of membranes at 22-33 weeks of gestation: study protocol for a multicenter, double-blind, randomized controlled trial comparing nifedipine with placebo (TOCOPROM). *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021 Sep 8;21(1):614. DOI: 10.1186/s12884-021-04047-2
119. Lorthe E, Letouzey M, Torchin H, Foix L'Helias L, Gras-Le Guen C, Benhammou V, et al. Antibiotic prophylaxis in preterm premature rupture of membranes at 24-31 weeks' gestation: Perinatal and 2-year outcomes in the EPIPAGE-2 cohort. *BJOG.* 2022;129:1560-73. DOI: 10.1111/1471-0528.17081
120. Lorthe E, Torchin H, Delorme P, Ancel PY, Marchand-Martin L, Foix-L'Hélias L, et al. Preterm premature rupture of membranes at 22-25 weeks' gestation: perinatal and 2-year outcomes within a national population-based study (EPIPAGE-2). *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Sep;219(3):298.e1-e14. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.05.029
121. Loia NO, Korchynska OO, Herzanych SO, Hetzko NV. Characteristics of pregnancy and delivery in women with vitamin D deficiency. *Zaporozhye Medical Journal.* 2020 Jul; 22 (4):440-445. DOI:10.14739/2310-1210.2020.4.208347.
122. Lynch TA, Malshe A, Colihan S, Meyers J, Li D, Holloman C, et al. Impact of Maternal Obesity on Perinatal Outcomes in Preterm Prelabor Rupture of

- Membranes ≥ 34 Weeks. *Am J Perinatol*. 2020 Apr;37(5):467-74. DOI: 10.1055/s-0039-1698833
123. Lyubomirskaya K, Krut Y, Sergeyeva L, Khmil S, Lototska O, Petrenko N, et al. Preterm premature rupture of membranes: prediction of risks in women of Zaporizhzhia region of Ukraine. *Pol Merkur Lekarski*. 2020 Dec 22;48(288):399-405.
124. Madanchi H, Shoushtari M, Kashani HH, Sardari S. Antimicrobial peptides of the vaginal innate immunity and their role in the fight against sexually transmitted diseases. *New Microbes New Infect*. 2020 Mar;34:100627. DOI: 10.1016/j.nmni.2019.100627
125. Madar H. Prise en charge thérapeutique (hors antibiothérapie) de la rupture prématurée des membranes avant terme. *RPC rupture prématurée des membranes avant terme CNGOF. Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*. 2018; 46(12):1029-42. DOI :10.1016/j.gofs.2018.10.020.
126. Madden N, Andrikopoulou M, Overton E, Gyamfi-Bannerman C. Latency Period after Preterm Premature Rupture of Membranes: Singletons versus Twins. *Am J Perinatol* [Internet]. 2021 Apr 20 [cited 2022 Oct 20]. Available from: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0041-1727277> DOI: 10.1055/s-0041-1727277
127. Mader J, Craig C. Management of Group B Streptococcus-Positive Women With Preterm Premature Rupture of the Membranes: Still a Therapeutic Dilemma. *J Obstet Gynaecol Can*. 2018 Dec;40(12):1627-31. DOI: 10.1016/j.jogc.2018.06.006
128. Manning R, James CP, Smith MC, Innes BA, Stamp E, Peebles D, et al. Predictive value of cervical cytokine, antimicrobial and microflora levels for pre-term birth in high-risk women. *Sci Rep*. 2019;9:11246. DOI: 10.1038/s41598-019-47756-7
129. Marković S, Bogdanović G, Cerovac A. Premature and preterm premature rupture of membranes in adolescent compared to adult pregnancy. *Med Glas (Zenica)*. 2020 Feb 1;17(1):136-40. DOI: 10.17392/1052-20

130. Meade KG, O'Farrelly C. β -Defensins: Farming the Microbiome for Homeostasis and Health. *Front Immunol.* 2018;9:3072. DOI: 10.3389/fimmu.2018.03072
131. Meller CH, Carducci ME, Ceriani Cernadas JM, Otaño L. Preterm premature rupture of membranes. *Arch Argent Pediatr.* 2018 Aug 1;116(4):e575-81. DOI: 10.5546/aap.2018.eng.e575
132. Mendez-Figueroa H, Chauhan SP. Tocolytic Therapy in Preterm Premature Rupture of Membranes. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2020 Dec;47(4):569-86. DOI: 10.1016/j.ogc.2020.08.003
133. Menon R, Richardson LS. Preterm prelabor rupture of the membranes: A disease of the fetal membranes. *Semin Perinatol.* 2017 Nov;41(7):409-19. DOI: 10.1053/j.semperi.2017.07.012
134. Merello M, Lotte L, Gonfrier S, Eleni Dit Trolli S, Casagrande F, Ruimy R, et al. Enterobacteria vaginal colonization among patients with preterm premature rupture of membranes from 24 to 34 weeks of gestation and neonatal infection risk. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2019 Mar;48(3):187-91. DOI: 10.1016/j.jogoh.2018.12.007
135. Mithal LB, Shah N, Romanova A, Miller ES. Antenatal Screening for Group B Streptococcus in the Setting of Preterm Premature Rupture of Membranes: Empiric versus Culture-based Prophylaxis. *AJP Rep.* 2020 Jan;10(1):e26-e31. DOI: 10.1055/s-0039-3401807
136. Mogami H, Hari Kishore A, Akgul Y, Word RA. Healing of Preterm Ruptured Fetal Membranes. *Sci Rep.* 2017 Oct 13;7(1):13139. DOI: 10.1038/s41598-017-13296-1
137. Müller H, Stähling AC, Bruns N, Weiss C, Ai M, Köninger A, et al. Latency duration of preterm premature rupture of membranes and neonatal outcome: a retrospective single-center experience. *Eur J Pediatr.* 2022 Feb;181(2):801-11. DOI: 10.1007/s00431-021-04245-2

138. Mungmunpantipantip R, Wiwanitkit V. Maternal PARK7 (DJ-1) levels and the preterm premature rupture of membranes: Correspondence. *Turk J Obstet Gynecol.* 2022 Mar 28;19(1):87. DOI: 10.4274/tjod.galenos.2022.05046
139. Musilova I, Andrys C, Drahosova M, Soucek O, Pliskova L, Jacobsson B, et al. Cervical fluid interleukin 6 and intra-amniotic complications of preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018 Apr;31(7):827-36. DOI: 10.1080/14767058.2017.1297792
140. Musilova I, Andrys C, Holeckova M, Kolarova V, Pliskova L, Drahosova M, et al. Interleukin-6 measured using the automated electrochemiluminescence immunoassay method for the identification of intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020 Jun;33(11):1919-26. DOI: 10.1080/14767058.2018.1533947
141. Musilova I, Pliskova L, Gerychova R, Janku P, Simetka O, Matlak P, et al. Maternal white blood cell count cannot identify the presence of microbial invasion of the amniotic cavity or intra-amniotic inflammation in women with preterm prelabor rupture of membranes. *PLoS One.* 2017 Dec 12;12(12):e0189394. DOI: 10.1371/journal.pone.0189394
142. Navathe R, Schoen CN, Heidari P, Bachilova S, Ward A, Tepper J, et al. Azithromycin vs erythromycin for the management of preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2019 Aug;221(2):144.e1-e8. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.03.009
143. Nguyen QH, Le HN, Ton Nu VA, Nguyen ND, Le MT. Lower genital tract infections in preterm premature rupture of membranes and preterm labor: a case-control study from Vietnam. *J Infect Dev Ctries.* 2021 Jun 30;15(6):805-11. DOI: 10.3855/jidc.13244
144. Ni M, Zhang Q, Zhao J, Shen Q, Yao D, Wang T, et al. Relationship between maternal vitamin D status in the first trimester of pregnancy and maternal and neonatal outcomes: a retrospective single center study. *BMC Pediatr.* 2021 Jul 29;21(1):330. DOI: 10.1186/s12887-021-02730-z

145. Niesłuchowska-Hoxha A, Cnota W, Czuba B, Ruci A, Ciaciura-Jarno M, Jagielska A, et al. A Retrospective Study on the Risk of Respiratory Distress Syndrome in Singleton Pregnancies with Preterm Premature Rupture of Membranes between 24+0 and 36+6 Weeks, Using Regression Analysis for Various Factors. *Biomed Res Int.* 2018 Oct 4;2018:7162478. DOI: 10.1155/2018/7162478
146. Ocviyanti D, Wahono WT. Risk Factors for Neonatal Sepsis in Pregnant Women with Premature Rupture of the Membrane. *J Pregnancy.* 2018 Oct 1;2018:4823404. DOI: 10.1155/2018/4823404
147. Ölmez F, Oğlak SC, Can E. Correction: The Implication of Aquaporin-9 in the Pathogenesis of Preterm Premature Rupture of Membranes. *Z Geburtshilfe Neonatol* [Internet]. 2022 May 17 [cited 2022 Oct 20]. Available from: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/a-1845-2928> DOI: 10.1055/a-1845-2928
148. Ovayolu A, Ovayolu G, Karaman E, Yuce T, Turgut A, Bostancıeri N. Maternal serum endocan concentrations are elevated in patients with preterm premature rupture of membranes. *J Perinat Med.* 2019 Jul 26;47(5):510-5. DOI: 10.1515/jpm-2018-0401
149. Para R, Romero R, Miller D, Panaitescu B, Varrey A, Chaiworapongsa T, et al. Human β -defensin-3 participates in intra-amniotic host defense in women with labor at term, spontaneous preterm labor and intact membranes, and preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020 Dec;33(24):4117-32. DOI: 10.1080/14767058.2019.1597047
150. Park GY, Park WS, Sung SI, Kim MS, Lee MH, Jeon GW, et al. Neonatal outcome comparisons between preterm infants with or without early pulmonary hypertension following prolonged preterm premature rupture of membranes before 25 gestational weeks in Korean Neonatal Network. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Apr;35(7):1286-94. DOI: 10.1080/14767058.2020.1749590

151. Park JH, Bae JG, Chang YS. Neonatal Outcomes according to the Latent Period from Membrane Rupture to Delivery among Extremely Preterm Infants Exposed to Preterm Premature Rupture of Membrane: a Nationwide Cohort Study. *J Korean Med Sci.* 2021 Apr 12;36(14):e93. DOI: 10.3346/jkms.2021.36.e93
152. Pasquier JC, Claris O, Rabilloud M, Ecochard R, Picaud JC, Moret S, et al. Intentional early delivery versus expectant management for preterm premature rupture of membranes at 28-32 weeks' gestation: A multicentre randomized controlled trial (MICADO STUDY). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019 Feb;233:30-7. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.11.024
153. Peiris HN, Romero R, Vaswani K, Reed S, Gomez-Lopez N, Tarca AL, et al. Preterm labor is characterized by a high abundance of amniotic fluid prostaglandins in patients with intra-amniotic infection or sterile intra-amniotic inflammation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021 Dec;34(24):4009-24. DOI: 10.1080/14767058.2019.1702953
154. Peng CC, Chang JH, Lin HY, Cheng PJ, Su BH. Intrauterine inflammation, infection, or both (Triple I): A new concept for chorioamnionitis. *Pediatr Neonatol.* 2018 Jun;59(3):231-7. DOI: 10.1016/j.pedneo.2017.09.001
155. Piawah T, Ros S. Fever after Preterm Prelabor Rupture of Membranes. *Neoreviews.* 2021 Dec 1;22(12):e847-53. DOI: 10.1542/neo.22-12-e847
156. Point F, Ghesquiere L, Drumez E, Petit C, Subtil D, Houfflin-Debarge V, et al. Risk factors associated with shortened latency before delivery in outpatients managed for preterm prelabor rupture of membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2022 Jan;101(1):119-26. DOI: 10.1111/aogs.14287
157. Powell JM, Frank ZC, Clark GV, Lo JO, Caughey AB. Expectant management of preterm premature rupture of membranes at 34 weeks: a cost effectiveness analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021 Dec 16:1-9. DOI: 10.1080/14767058.2021.2017874
158. Raba G, Kacerovsky M, Laudański P. Eotaxin-2 as a potential marker of preterm premature rupture of membranes: A prospective, cohort, multicenter

- study. *Adv Clin Exp Med.* 2021 Feb;30(2):197-202. DOI: 10.17219/acem/130609
159. Rayburn WF. Premature Rupture of Membranes: The Most Common Factor Leading to Preterm Birth. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2020 Dec;47(4):xi-xii. DOI: 10.1016/j.ogc.2020.09.003
160. Reddy KM, Ravula SR, Palakollu S, Betha K. Prevalence of preterm birth and perinatal outcome: A rural tertiary teaching hospital-based study. *Journal of Family Medicine and Primary Care.* 2022; 11(7):3909-3914. DOI:10.4103/jfmprc.jfmprc_1440_21.
161. Revello R, Alcaide MJ, Abehsera D, Martin-Camean M, Sousa E Faro Gomes M, Alonso-Luque B, et al. Prediction of chorioamnionitis in cases of intraamniotic infection by ureaplasma urealyticum in women with very preterm premature rupture of membranes or preterm labour. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018 Jul;31(14):1839-44. DOI: 10.1080/14767058.2017.1330407
162. Roberts CL, Wagland P, Torvaldsen S, Bowen JR, Bentley JP, Morris JM. Childhood outcomes following preterm prelabor rupture of the membranes (PPROM): a population-based record linkage cohort study. *J Perinatol.* 2017 Nov;37(11):1230-5. DOI: 10.1038/jp.2017.123
163. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3(3):CD004454. DOI: 10.1002/14651858.CD004454.pub3
164. Rodríguez-Trujillo A, Ríos J, Ángeles MA, Posadas DE, Murillo C, Rueda C, et al. Influence of perinatal inflammation on the neurodevelopmental outcome of premature infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019 Apr;32(7):1069-77. DOI: 10.1080/14767058.2017.1399118
165. Romero-Guzman GJ, Lopez-Munoz F. Prevalence and risk factors for periventricular leukomalacia in preterm infants. A systematic review. *Rev Neurol.* 2017 Jul 16;65(2):57-62.

166. Ronzoni S, Boucoiran I, Yudin MH, et al. Guideline No. 430: Diagnosis and management of preterm prelabour rupture of membranes. *J Obstet Gynaecol Can.* 2022;44(11):1193-1208.e1. DOI:10.1016/j.jogc.2022.08.014
167. Ronzoni S, Cobo T, D'Souza R, Asztalos E, O'Rinn SE, Cao X, et al. Individualized treatment of preterm premature rupture of membranes to prolong the latency period, reduce the rate of preterm birth, and improve neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Aug;227(2):296.e1-296.e18. DOI: 10.1016/j.ajog.2022.02.037
168. Ronzoni S, D'Souza R, Shynlova O, Lye S, Murphy KE. Maternal blood endotoxin activity in pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019 Oct;32(20):3473-9. DOI: 10.1080/14767058.2018.1465560
169. Rouzair M, Corvaisier M, Roumeau V, Mulliez A, Sendy F, Delabaere A, et al. Predictors of Short Latency Period Exceeding 48 h after Preterm Premature Rupture of Membranes. *J Clin Med.* 2021 Jan 4;10(1):150. DOI: 10.3390/jcm10010150
170. Saghafi N, Pourali L, Ghazvini K, Maleki A, Ghavidel M, Karbalaieizadeh Babaki M. Cervical bacterial colonization in women with preterm premature rupture of membrane and pregnancy outcomes: A cohort study. *Int J Reprod Biomed.* 2018 May;16(5):341-8.
171. Salman L, Aviram A, Holzman R, Hay-Azogui H, Ashwal E, Hadar E, et al. Predictors for cesarean delivery in preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020 Nov;33(22):3761-6. DOI: 10.1080/14767058.2019.1585422
172. Sandeford J, Nippita T, Bhuta T, Patterson J, Morris J, Seeho S. Protocol for probiotic therapy vs placebo for preterm prelabour rupture of membranes to prolong pregnancy duration (Pro-PPROM) trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2021 Apr;61(2):E12-7. DOI: 10.1111/ajo.13313
173. Saryeva OP, Peretyatko LP, Vakhromeev AP, Pareishvili VV. Pathomorphology of extraplacental membranes in their premature rupture and

- undifferentiated connectivetissue dysplasia in women. *Arkh Patol.* 2019;81(4):26-32. DOI: 10.17116/patol20198104126
174. Shree R, Caughey AB, Chandrasekaran S. Short interpregnancy interval increases the risk of preterm premature rupture of membranes and early delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018 Nov;31(22):3014-20. DOI: 10.1080/14767058.2017.1362384
175. Sim WH, Ng H, Sheehan P. Maternal and neonatal outcomes following expectant management of preterm prelabor rupture of membranes before viability. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020 Feb;33(4):533-41. DOI: 10.1080/14767058.2018.1495706
176. Šimundić AM. Measures of Diagnostic Accuracy: Basic Definitions. *EJIFCC.* 2009; 19(4):203-11.
177. Skupski D. Preterm premature rupture of membranes (PPROM). *J Perinat Med.* 2019 Jul 26;47(5):491-2. DOI: 10.1515/jpm-2019-0163
178. Son GH, Lee JJ, Kim Y, Lee KY. The Role of Antimicrobial Peptides in Preterm Birth. *International journal of molecular sciences.* 2021; 22(16): 8905. DOI:10.3390/ijms22168905.
179. Sorano S, Fukuoka M, Kawakami K, Momohara Y. Prognosis of preterm premature rupture of membranes between 20 and 24 weeks of gestation: A retrospective cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X.* 2019 Nov 15;5:100102. DOI: 10.1016/j.eurox.2019.100102
180. Srinivasan A. Antibiotic stewardship: why we must, how we can. *Cleveland Clinic Journal of Medicine.* 2017 September; 84 (9): 673-679. Srinivasan A. Нагляд за антибіотикотерапією: чому ми маємо це робити і як ми можемо це зробити. *Здоров'я України.* 2018;18(439):30-1.
181. Stefanoska I, Tadić J, Vilotić A, Jovanović Krivokuća M, Abu Rabi T, Vićovac L. Histological chorioamnionitis in preterm prelabor rupture of the membranes is associated with increased expression of galectin-3 by amniotic epithelium. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017 Sep;30(18):2232-6. DOI: 10.1080/14767058.2016.1243100

182. Suff N, Karda R, Diaz JA, Ng J, Baruteau J, Perocheau D, et al. Cervical Gene Delivery of the Antimicrobial Peptide, Human β -Defensin (HBD)-3, in a Mouse Model of Ascending Infection-Related Preterm Birth. *Front Immunol.* 2020;11:106. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00106
183. Suzme D, Ates S, Yener C, Varol GF. Recurrence of premature rupture of membranes among pregnancies admitted to a Tertiary Hospital: a retrospective cohort study. *Arch Gynecol Obstet.* 2022 Mar 13. DOI: 10.1007/s00404-022-06485-5
184. Suzuki Y, Horie K, Yada Y, Kono Y, Hirashima C, Usui R, et al. Vaginal Ureaplasma species increase chorioamnionitis in very preterm infants with preterm premature rupture of the membranes at < 28 weeks of gestation. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018 Dec;37(12):2371-80. DOI: 10.1007/s10096-018-3385-5
185. Swiatkowska-Freund M, Traczyk-Łos A, Partyka A, Obara K, Damdinsuren A, Preis K. Perinatal outcome in preterm premature rupture of membranes before 37 weeks of gestation. *Ginekol Pol.* 2019;90(11):645-50. DOI: 10.5603/GP.2019.0109
186. Tchirikov M, Schlabritz-Loutsevitch N, Maher J, Buchmann J, Naberezhnev Y, Winarno AS, et al. Mid-trimester preterm premature rupture of membranes (PPROM): etiology, diagnosis, classification, international recommendations of treatment options and outcome. *J Perinat Med.* 2018 Jul 26;46(5):465-88. DOI: 10.1515/jpm-2017-0027
187. The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Practice Bulletin, Number 217. Prelabor Rupture of Membranes. *Obstetrics & Gynecology.* 2020; 135 (3): e80-e97. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003700
188. Thumm B, Walsh G, Heyborne KD. Diagnosis of rupture of membranes: AmniSure, clinical assessment, and the Food and Drug Administration warning. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020 Nov;2(4):100200. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2020.100200

189. Toukam ME, Luisin M, Chevreau J, Lanta-Delmas S, Gondry J, Tourneux P. A predictive neonatal mortality score for women with premature rupture of membranes after 22-27 weeks of gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019 Jan;32(2):258-64. DOI: 10.1080/14767058.2017.1378327
190. Valensise H, Pometti F, Farsetti D, Novelli GP, Vasapollo B. Hemodynamic assessment in patients with preterm premature rupture of the membranes (pPROM). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2022 May 6;274:1-4. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2022.04.027
191. Vandenbroucke L, Doyen M, Le Lous M, Beuchée A, Loget P, Carrault G, et al. Chorioamnionitis following preterm premature rupture of membranes and fetal heart rate variability. *PLoS One.* 2017 Sep 25;12(9):e0184924. DOI: 10.1371/journal.pone.0184924
192. Varrey A, Romero R, Panaitescu B, Miller D, Chaiworapongsa T, Patwardhan M, et al. Human β -defensin-1: a natural antimicrobial peptide present in amniotic fluid that is increased in spontaneous preterm labor with intra-amniotic infection. *Am J Reprod Immunol.* 2018 Oct;80(4):e13031. DOI: 10.1111/aji.13031
193. Ville Y, Rozenberg P. Predictors of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018 Oct;52:23-32. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.05.002
194. Vitner D, Melamed N, Elhadad D, Phang M, Ram M, Asztalos E, et al. Removal vs. retention of cervical cerclage in pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes: a retrospective study. *Arch Gynecol Obstet.* 2020 Sep;302(3):603-9. DOI: 10.1007/s00404-020-05642-y
195. Vivanti AJ, Monier I, Salakos E, Elie C, Tsatsaris V, Senat MV, et al. Vitamin D and pregnancy outcomes: Overall results of the FEPED study. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2020 Oct;49(8):101883. DOI: 10.1016/j.jogoh.2020.101883
196. Wang Y, Luo H, Che G, Li Y, Gao J, Yang Q, et al. Placental protein 14 as a potential biomarker for diagnosis of preterm premature rupture of membranes. *Mol Med Rep.* 2018 Jul;18(1):113-22. DOI: 10.3892/mmr.2018.8967

197. Wilson SS, Wiens ME, Holly MK, Smith JG. Defensins at the Mucosal Surface: Latest Insights into Defensin-Virus Interactions. *J Virol*. 2016 Jun 1;90(11):5216-8. DOI: 10.1128/JVI.00904-15
198. Wu T, Shi J, Bao S, Qu Y, Mu DZ. Effect of premature rupture of membranes on maternal infections and outcome of preterm infants. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2017 Aug;19(8):861-5. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2017.08.004
199. Xu D, Lu W. Defensins: A Double-Edged Sword in Host Immunity. *Front Immunol*. 2020;11:764. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00764
200. Yadav J, Das V, Kumar N, Agrawal S, Pandey A, Agrawal A. Vaginal probiotics as an adjunct to antibiotic prophylaxis in the management of preterm premature rupture of the membranes. *J Obstet Gynaecol*. 2022 Jan;42(5):1037-42. DOI: 10.1080/01443615.2021.1993803
201. Yagur Y, Weitzner O, Ravid E, Biron-Shental T. Can we predict preterm delivery in patients with premature rupture of membranes? *Arch Gynecol Obstet*. 2019 Sep;300(3):615-21. DOI: 10.1007/s00404-019-05196-8
202. Yaseen S, Asghar S, Shahzadi I, Qayyum A. Ascertaining the Prevalence of Group B Streptococcal Infection in Patients with Preterm Premature Rupture of Membranes: A Cross-Sectional Analysis from Pakistan. *Cureus*. 2021 Feb 17;13(2):e13395. DOI: 10.7759/cureus.13395
203. Zhan F, Zhu S, Liu H, Wang Q, Zhao G. Blood routine test is a good indicator for predicting premature rupture of membranes. *J Clin Lab Anal*. 2019 Feb;33(2):e22673. DOI: 10.1002/jcla.22673
204. Zhang SE, Chen XY, Chen C, Qiu XM, Lin BC, Yang CZ. Influence of premature rupture of membranes on the early prognosis of extremely premature infants. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2021 Jan;23(1):25-30. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2009141
205. Zhou S, Mei L, Zhou W, Yang Y, Zhang X, Mu X, Quan Q, Wang Lan. Clinical Factors and Perinatal Outcomes Associated With Short Latency Period in Twin Pregnancies With Preterm Premature Rupture of Membranes Before 34

- Weeks: A Retrospective Study. *Frontiers in Medicine*. 2022; 9:1-8. DOI:10.3389/fmed.2022.839240.
206. Zhou S, Yang Y, Zhang X, Mu X, Quan Q, Zhong Q, et al. Perinatal outcomes of twin pregnancies with preterm premature rupture of the membranes at 24-34 weeks' gestation. *Sci Rep*. 2021 Dec 3;11(1):23419. DOI: 10.1038/s41598-021-02884-x
207. Zhu J, Ma C, Luan X, Li J, Peng F, Huang L. Inflammasome components and ADAMTS4 in premature rupture of membranes. *Mol Med Rep*. 2021 Feb;23(2):101. DOI: 10.3892/mmr.2020.11740

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Дубоссарська З. М., Дубоссарська Ю. О., Пузій Є. О. Диференційована тактика ведення вагітності у жінок з передчасним розривом плодових оболонок. *Здоровье женщины*. 2020. 1 (147): 42-51. DOI: 10.15574/HW.2020.147.42
2. Dubossarska Yu. O., Puzii Ye. O. Clinical, anamnestic and laboratory predictors of preterm premature rupture of membranes in pregnant women. *Azerbaijan Medical Journal*. 2021. 4: 12-18. DOI: 10.34921/amj.2021.4.002
3. Dubossarska Yu. O., Puziy Ye. O. Histological features of infectious and inflammatory state of the placenta in women with preterm premature rupture of membranes depending on the duration of the interval between membrane rupture and delivery and other factors. *Bulletin of problems biology and medicine*. 2022. 3 (166): 168-173. DOI: 10.29254/2077-4214-2022-3-166-168-173.
4. Дубоссарська Ю. О., Пузій Є. О. Перинатальні наслідки при передчасному розриві плодових оболонок до 36 тижнів вагітності. *Український журнал. Перинатологія і педіатрія*. 2022. 3 (91): 22-28. DOI: 10.15574/PP.2022.91.22
5. Пузій Є. О., Дубоссарська Ю. О. Значення експресії антимікробних пептидів і вмісту вітаміну 25(OH)D як прогностичних маркерів перинатальних втрат при передчасному розриві плодових оболонок до 36 тижнів вагітності. *Український журнал Здоров'я жінки*. 2022. 6 (163): 4-13. DOI: 10.15574/HW.2022.163.4

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

1. Дубоссарська З. М., Пузій Є. О. Некоторые актуальные вопросы преждевременного излития околоплодных вод при преждевременных родах. Медичні аспекти здоров'я жінки. 2018.7-8: 5-7.
2. Дубоссарська Ю. О., Пузій Є. О. Спосіб прогнозування передчасного розриву плодових оболонок. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (випуск 8). Київ. 2022. Реєстр. № 3/8/22. 6-7.

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Дубоссарська Ю. О., Пузій Є. О., Сафонова Ю. О. Перебіг вагітності та перинатальні наслідки при передчасному розриві плодових оболонок. Науково-практична конференція з міжнародною участю “Актуальні питання репродуктивної медицини в Україні”. (28-29 березня 2019 року). м. Дніпро: Дніпропетровська державна медична академія Міністерства охорони здоров'я України. (форма участі – постерна доповідь).
2. Дубоссарська Ю. О., Пузій Є. О. Значення β -дефензину у жінок при акушерській патології. Новини і перспективи медичної науки: збірник матеріалів XXI наукової медичної конференції студентів та молодих учених. (5-23 квітня 2021 року). м. Дніпро: Дніпровський державний медичний університет. С. 9-10. (форма участі – публікація тез).
3. Дубоссарська Ю. О., Пузій Є. О. Значення дефіциту вітаміну D у жінок при акушерській патології. Науково-практична конференція “Актуальні питання репродуктивного здоров'я в Україні”. (8-9 квітня 2021 року). м. Дніпро: Дніпровський державний медичний університет. (форма участі – постерна доповідь).
4. Дубоссарська Ю. О., Пузій Є. О., Усенко Т. В. Особливості стану посліду при передчасному розриві плодових оболонок в залежності від тривалості безводного проміжку. Scientific progress: innovations, achievements and prospects (November 6-8, 2022). Proceedings of the 2nd International scientific and practical conference. MDPC Publishing. Munich, Germany. 2022. P. 79-83. (форма участі – публікація тез).
5. Пузій Є. О., Дубоссарська Ю. О. Вміст вітаміну 25 (ОН) D та експресія антимікробних пептидів як прогностичні маркери перинатальних втрат при передчасному розриві плодових оболонок до 36 тижнів вагітності. Науково-практична конференція “Актуальні питання репродуктивної

медицини в Україні”. (29-30 червня 2023 року). м. Дніпро: Дніпровський державний медичний університет. (форма участі – постерна доповідь).

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ


ЗАТВЕРДЖУЮ
 Проректор з наукової роботи
 Дніпровського державного
 медичного університету,
 Професор Олександр Гудар'ян

06 _____ 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Спосіб прогнозування перинатальних втрат при передчасному розриві плодових оболонок»
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** кафедра акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровського державного медичного університету (49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9) Пузій Є. О.
3. **Джерела інформації:**
 - Пузій Є.О., Дубоссарська Ю.О. «Спосіб прогнозування передчасного розриву плодових оболонок». Перелік наукової (науково-технічної продукції) призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (Випуск 8). Реєстр. № 3/8/22. Київ, 2022. 6-7.
 - Пузій Є.О., Дубоссарська Ю.О. (2022) Значення експресії антимікробних пептидів і вмісту вітаміну 25(OH)D як прогностичних маркерів перинатальних втрат при передчасному розриві плодових оболонок до 36 тижнів вагітності. *Ukrainian Journal Health of Woman*. 2022. 6(163): 4-13; doi 10.15574/UW.2022.163.4
4. **Де впроваджено:** кафедра акушерства, гінекології та перинатології ФПО.
5. **Термін впровадження:** 01.09.2022-30.06.2023.
6. **Форма впровадження:** у навчально-педагогічній процес.
7. **Ефективність впровадження:** результати наукового дослідження використовуються при проведенні лекцій, семінарів та практичних занять для лікарів-інтернів зі спеціальності «Акушерство та гінекологія» та лікарів-слухачів циклів тематичного удосконалення та заходів безперервного професійного розвитку, що дозволило поєднати розуміння факторів, які впливають на перинатальні наслідки при передчасному розриві плодових оболонок.
8. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Відповідальна за впровадження,
завідувачка кафедри акушерства,
гінекології та перинатології ФПО



Юліанна ДУБОССАРСЬКА



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Спосіб прогнозування перинатальних втрат при передчасному розриві плодових оболонок»
2. **Автор впровадження:** Пузіт С. О., аспірант кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФіО Дніпровського державного медичного університету, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9.
3. **Джерела інформації:**
 - Пузіт С.О., Дубоссарська Ю.О. «Спосіб прогнозування передчасного розриву плодових оболонок». Перелік наукової (науково-технічної присудки) призначеної для впровадження досягнення медичної науки у сферу охорони здоров'я (Випуск 8). Регстр. № 3/8/22. Київ, 2022. 6-7.
 - Пузіт С.О., Дубоссарська Ю.О. (2022) Значення експресії антимікробних пептидів і вмісту вітаміну 25(OH)D як прогностичних маркерів перинатальних втрат при передчасному розриві плодових оболонок до 36 тижнів вагітності. Ukrainian Journal Health of Woman. 2022. 6(163): 4-13; doi 10.15574/UW.2022.163.4
4. **Де і коли впроваджено:** у акушерському відділенні з ліжками патології вагітних КНУ «Павлоградська міська лікарня № 1» ПМР.
5. **Результат впровадження:** вирішено важливе науково-практичне завдання, яке полягає у розробці моделей багатовисхідної логістичної регресії, які дають змогу на індивідуальному рівні оцінити ймовірність перинатальних втрат при передчасному розриві плодових оболонок до 36 тижнів вагітності на підставі визначення методом імуноферментного аналізу рівня вітаміну 25(OH)D та експресії антимікробних пептидів (β-дефенсинів 2) у крові матері з високими показниками діагностичної ефективності: чутливість (62,5–75,0%), специфічність (100%), точність прогнозу (97,3–98,2%).
6. **Ефективність впровадження:** результати наукового дослідження впроваджені в клінічну практику в акушерському відділенні з ліжками патології вагітних КНУ «Павлоградська міська клінічна лікарня № 1» ПМР. Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, які наведені у джерелах інформації.
7. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Зав. медичного директора
і акушерсько-гінекологічного підрозділу:


Куценко Н.О.

«Затверджую»

Генеральний директор
КП «Регіональний медичний центр
родинного здоров'я»
Дніпропетровської обласної ради,
Професор, д. мед. н. Олексій ВЛАСОВ



№ 17/н 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Назва пропозиції для впровадження:** «Спосіб прогнозування перинатальних втрат при передчасному розриві плодових оболонок»
- Автор впровадження:** Пузій С. О., аспірант кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровського державного медичного університету, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9.
- Джерела інформації:**
 - Пузій С.О., Дубоссарська Ю.О. «Спосіб прогнозування передчасного розриву плодових оболонок». Перелік наукової (науково-технічної продукції) призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (Випуск 8). Регстр. № 3/В/22. Київ, 2022. 6-7.
 - Пузій С.О., Дубоссарська Ю.О. (2022) Значення експресії антимікробних пептидів і вмісту вітаміну 25(OH)D як протистотичних маркерів перинатальних втрат при передчасному розриві плодових оболонок до 36 тижнів вагітності. Ukrainian Journal Health of Woman. 2022. 6(163): 4-13; doi 10.15574/HW.2022.163.4
- Де і коли впроваджено:** у відділенні патології вагітних КП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» ДОР.
- Результат впровадження:** вирішено важливе науково-практичне завдання, яке полягає у розробці моделей багатофакторної логістичної регресії, які дають змогу на індивідуальному рівні оцінити ймовірність перинатальних втрат при передчасному розриві плодових оболонок до 36 тижнів вагітності на підставі визначення методом імуноферментного аналізу рівня вітаміну 25(OH)D та експресії антимікробних пептидів (β -дефензін 2) у крові матері з високими показниками діагностичної ефективності: чутливість (62,5–75,0%), специфічність (100%), точність прогнозу (97,3–98,2%).
- Ефективність впровадження:** результати наукового дослідження впроваджені в клінічну практику в відділенні патології вагітних КП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» ДОР. Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, які наведені у джерелах інформації.
- Зауваження та пропозиції:** не вносилася.

Відповідальний за впровадження,

Завідувач відділення патології вагітних

Олександр СУЩЕНКО

«Затверджую»

В. о. директора

КНП «Криворізький міський клінічний

пологовий будинок № 1»

Криворізької міської ради,

Васильєва Л. А.



2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Спосіб прогнозування перинатальних втрат при передчасному розриві плодових оболонок»
2. Автор впровадження: Пузій Є. О., аспірант кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровського державного медичного університету, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9.
3. Джерела інформації:
 - Пузій Є.О., Дубоссарська Ю.О. «Спосіб прогнозування передчасного розриву плодових оболонок». Перелік наукової (науково-технічної продукції) призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (Випуск 8). Реєстр. № 3/8/22. Київ, 2022. 6-7.
 - Пузій Є.О., Дубоссарська Ю.О. (2022) Значення експресії антимікробних пептидів і вмісту вітаміну 25(OH)D як прогностичних маркерів перинатальних втрат при передчасному розриві плодових оболонок до 36 тижнів вагітності. Ukrainian Journal Health of Woman. 2022. 6(163): 4-13; doi 10.15574/NW.2022.163.4
4. Де і коли впроваджено: у акушерському відділенні з ліжками патології вагітних КНП «Криворізький міський клінічний пологовий будинок № 1» КМР.
5. Результат впровадження: вирішено важливе науково-практичне завдання, яке полягає у розробці моделей багатофакторної логістичної регресії, які дають змогу на індивідуальному рівні оцінити ймовірність перинатальних втрат при передчасному розриві плодових оболонок до 36 тижнів вагітності на підставі визначення методом імуноферментного аналізу рівня вітаміну 25(OH)D та експресії антимікробних пептидів (β-дефензінів 2) у крові матері з високими показниками діагностичної ефективності: чутливість (62,5–75,0%), специфічність (100%), точність прогнозу (97,3–98,2%).
6. Ефективність впровадження: результати наукового дослідження впроваджені в клінічну практику у відділенні патології вагітних КНП «Криворізький міський клінічний пологовий будинок № 1» КМР. Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, які наведені у джерелах інформації.
7. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження,
Завідувачка відділення патології вагітних

Барабан О. В.