

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ПЕТРЕНКО ЄВГЕН ВІКТОРОВИЧ

УДК 618.39-021.3-06-07-037

ДИСЕРТАЦІЯ

ПРЕДИКТОРИ СПОНТАННИХ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ

Спеціальність 222 – «Медицина»

Галузь знань 22 – «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

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

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

Дніпро – 2026

АНОТАЦІЯ

Петренко Є.В. Предиктори спонтанних передчасних пологів. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 – «Охорона здоров'я»). – Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, 2026.

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

Дисертаційна робота присвячена визначенню факторів ризику спонтанних передчасних пологів на основі вивчення патогенетичних взаємозв'язків між клініко-анамнестичними характеристиками, рівнем мелатоніну, магнію, маркерами запалення, ультразвуковими показниками стану шийки матки, порушеннями якості сну та рівнем тривожності.

Для досягнення поставленої мети у дослідження включили 87 жінок. До основної групи дослідження було залучено 57 жінок віком від 16 до 43 років (середній вік – 30,9 (7,2) року), у яких вагітність завершилася спонтанними передчасними пологами (СПП) на 24–36-му тижнях гестації (медіана – 34 [31; 35] тижні); до контрольної групи – 30 вагітних віком від 18 до 41 року (середній вік – 30,8 (5,7) року), які мали термінові пологи (медіана – 39 [39; 40] тижнів).

Критеріями включення до дослідження були наявність факторів ризику СПП у терміні гестації від 24+0 до 36+6 тижнів у разі одноплідної вагітності, відсутність показань для передчасного оперативного розродження шляхом кесаревого розтину та наявність підписаної інформованої згоди пацієнтки на участь у дослідженні.

Критеріями виключення були багатоплідна вагітність, гострі респіраторні інфекції, тяжка материнська інфекція під час госпіталізації в акушерське відділення, передлежання плаценти, наявність рубця на матці після кесаревого розтину, тяжка екстрагенітальна патологія, зокрема ожиріння II ступеня та вище, психіатричні захворювання, пухлини епіфізу,

гіпертензивні розлади під час вагітності, вроджені вади розвитку плода та інші показання до передчасного оперативного розродження, операції на шийці матки, накладений цервікальний серкляж або акушерський песарій, відмова пацієнтки від участі в дослідженні.

Відмінності, виявлені за допомогою порівняльного аналізу, між основною групою дослідження і контрольною групою дозволили окреслити клініко-анамнестичні фактори, що можуть слугувати предикторами СПП. До основних факторів ризику СПП належали наявність: передчасних пологів (ПП) в анамнезі (коефіцієнт рангової кореляції Спірмена $rs=0,23$; $p < 0,05$), чотирьох й більше вагітностей ($rs=0,24$; $p < 0,05$), трьох й більше абортів і викиднів ($rs=0,19$; $p < 0,1$), супутньої гінекологічної патології ($rs=0,25$; $p < 0,05$), зокрема лейоміоми тіла матки, а також ускладненого перебігу вагітності ($rs=0,38$; $p < 0,001$) з випадками загрози її переривання в I–II триместрах ($rs=0,33$; $p < 0,01$) та анемії у II триместрі ($rs=0,31$; $p < 0,01$). Предикторні властивості зазначених факторів щодо ПП добре узгоджуються з даними інших авторів, проте їхній зв'язок зі СПП, як вказують коефіцієнти кореляції, здебільшого є слабким і малочутливим.

Аналіз загальних показників периферичної крові в жінок досліджуваних груп показав достовірне зниження рівня еритроцитів ($p < 0,05$), гемоглобіну ($p < 0,01$), гематокриту ($p < 0,001$) і середнього об'єму еритроцитів ($p < 0,05$) у пацієнток основної групи порівняно з контрольною групою, що корелювало з вищою частотою анемії в жінок основної групи (rs від $-0,22$ до $-0,27$; $p < 0,05$). Показники середнього об'єму тромбоцитів (MPV) та ширини їхнього розподілу за об'ємом (PDW) в загальному аналізі крові, що відображають процеси синтезу і активації тромбоцитів різних розмірів, були достовірно вищими у вагітних основної групи ($p < 0,05$ і $p < 0,01$). Це узгоджується з даними інших авторів щодо підвищення зазначених показників при запальних станах і асоціації зі СПП.

Підтвердженням активації запального процесу при СПП було достовірне підвищення в сироватці крові вагітних основної групи рівнів лейкоцитів (в 1,3

раза; $p < 0,001$), С-реактивного білка (СРБ в 4,9 раза; $p < 0,001$) і швидкості осідання еритроцитів (в 1,6 раза; $p < 0,05$). Ще одним маркером системного запалення і можливим предиктором СПП виявився показник нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення, середнє значення якого у пацієток основної групи було в 1,3 раза вищим порівняно з контрольною групою ($p < 0,001$).

У жінок з терміновими пологамі рівень сироваткового магнію достовірно перевищує показники в групі СПП ($p < 0,05$). Дефіцит магнію ($< 0,66$ ммоль/л) мали 21,1 % (95% СІ: 12,5-33,3 %) вагітних основної групи, серед них 3,5 % – тяжкий дефіцит ($< 0,5$ ммоль/л), що не було визначено у жодної з жінок контрольної групи (0,0 % (95% СІ: 0,0-11,3 %), $p_{FET}=0,007$). За результатами кореляційного аналізу встановлено слабкі, але вірогідні зв'язки зниженого рівня магнію в крові жінок зі СПП із запаленням на тлі хронічного аутоімунного тиреоїдиту ($r_s = -0,26$; $p < 0,05$), а також з високими значеннями показника нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення ($r_s = -0,29$; $p < 0,05$).

Враховуючи важливу роль нормального ритму мелатонінсинтезуючої функції епіфізу на перебіг вагітності та пологів, було досліджено рівень мелатоніну в слині пацієток. З метою спростування впливу на рівень мелатоніну в слині добових і сезонних ритмів, а також пологової діяльності забір матеріалу в усіх пацієток здійснювали в проміжок часу 23:00–24:00 у день пологів. У жінок основної групи рівень мелатоніну в слині вночі був зниженим у 3,5 раза ($p < 0,001$) порівняно з контрольною групою – 3,55 пг/мл [2,02; 6,56] проти 12,53 пг/мл [10,18; 14,44].

Отримані дані щодо взаємозв'язку ризику СПП з окремими лабораторними показниками крові підтверджено й результатами кореляційного аналізу. Так, ризик СПП прямо асоціювався з підвищенням рівнів С-реактивного білка ($r_s = 0,37$, $p < 0,001$), лейкоцитів ($r_s = 0,28$, $p < 0,01$), нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення ($r_s = 0,23$, $p < 0,05$), швидкості осідання еритроцитів ($r_s = 0,23$, $p < 0,05$), середнього об'єму тромбоцитів ($r_s = 0,22$, $p < 0,05$) та ширини їхнього розподілу за об'ємом ($r_s = 0,27$, $p < 0,01$) і обернено – з рівнем мелатоніну в слині вночі ($r_s = -0,58$, $p < 0,001$) і

рівнем магнію у крові ($rs = -0,25$, $p < 0,05$). Це дає змогу розглядати зазначені показники як можливі маркери предикції СПП.

Встановлено, що найвищу діагностичну ефективність (точність) прогнозу мають рівень мелатоніну в слині у нічний час $\leq 8,8$ пг/мл (ОА=82,0 %), показники загального та біохімічного аналізів крові – СРБ $> 10,4$ мг/л (ОА=78,7 %), гематокриту $\leq 35,7$ % (ОА=75,3 %) та PDW $> 15,4$ % (ОА=73,3 %). При цьому рівень мелатоніну в слині у нічний час $\leq 8,8$ пг/мл, вимірюваний у день пологів, може використовуватися як самостійний прогностичний маркер високого ризику ініціації СПП в ранні терміни гестації.

З метою пошуку додаткових маркерів ранньої діагностики СПП у жінок з одноплідною вагітністю було досліджено прогностичний потенціал параметрів трансвагінальної ультрасонографії, а саме матково-цервікальний кут (МЦК) та довжину шийки матки (ДШМ), виміряні у терміні 18–22 тижні вагітності.

Встановлено, що показники довжини шийки матки в основній групі коливалися від 31,2 до 34,9 мм і в середньому становили 32,8 (1,1) мм. У жінок контрольної групи показники ДШМ варіювали від 32,5 до 36,2 мм і в середньому становили 34,4 (1,2) мм, що на 4,9 % перевищувало дані основної групи ($p_t < 0,001$).

Результати вимірювання МЦК у терміні гестації 18–22 тижні показали достовірні розбіжності середніх значень МЦК між групами дослідження. Так, у жінок основної групи показники МЦК коливалися від 86,9 до 128,8 град. і в середньому становили 107,2 (13,3) град., що на 15,1 % перевищувало відповідні показники у жінок контрольної групи (93,1 (11,7) град.) при $p_t < 0,001$.

Визначено, що показники співвідношення МЦК/ДШМ коливалися від 2,59 до 4,08 град./мм із середнім значенням 3,27 (0,41) град./мм у жінок основної групи і на 20,7 % перевищували середні показники контрольної групи (2,71 (0,34) град./мм) при $p_t < 0,001$.

Встановлено, що оптимальне порогове значення ДШМ становило $\leq 33,3$ мм з площею під ROC-кривою $AUC=0,832$ (95% CI 0,693–0,926) при $p < 0,001$ і показниками чутливості та специфічності критерію $Se=72,7\%$, $Sp=83,3\%$.

Пороговим значенням МЦК визначено кут $> 93,2$ град. з площею під ROC-кривою $AUC=0,799$ (95% CI 0,655–0,903) при $p < 0,001$ і показниками чутливості та специфічності критерію $Se=81,8\%$, $Sp=70,8\%$.

Найбільш чутливим для оцінки ризику СПП за даними ROC-аналізу виявився показник співвідношення МЦК/ДШМ з оптимальним пороговим значенням $> 2,66$ град./мм, площею під ROC-кривою $AUC=0,856$ (95% CI 0,721–0,942) при $p < 0,001$, показниками чутливості та специфічності критерію $Se=95,5\%$, $Sp=66,7\%$.

Встановлено зв'язок між рівнем тривожності, якістю сну у вагітних та ризиком СПП. Оцінювання якості та порушень сну за останній місяць перед пологами проводили за опитувальником Пітсбурзького індексу якості сну (PSQI). Підтверджено наявність достовірних асоціацій між СПП і такими компонентами диссомнії, як суб'єктивна оцінка якості сну (коефіцієнт кореляції $rs=0,38$, $p < 0,01$), затримка засинання ($rs=0,33$, $p < 0,01$), ефективність сну ($rs=0,41$, $p < 0,001$), частота нічного або раннього пробудження ($rs=0,35$, $p < 0,01$), раптове пробудження посеред ночі через відчуття холоду ($rs=0,35$, $p < 0,01$), біль ($rs=0,35$, $p < 0,01$) або погані сни ($rs=0,49$, $p < 0,001$), порушення денного функціонування ($rs=0,40$, $p = 0,001$), загальний індекс якості сну ($rs=0,50$, $p < 0,001$).

Для оцінки рівня тривожності у пацієнток використовували шкалу тривоги Спілбергера-Ханіна, яка передбачала визначення рівня реактивної (ситуативної) та особистісної тривожності. Ризик СПП зростав у пацієнток із підвищеним рівнем реактивної тривожності ($rs=0,36$, $p < 0,01$) та особистісної тривожності ($rs=0,35$, $p < 0,01$).

За даними ROC-аналізу найкращі предикторні характеристики щодо СПП мали загальний бал загальний індекс якості сну > 5 балів ($AUC=0,786$; $OA=72,1\%$) та реактивна тривожність > 36 балів ($AUC=0,652$; $OA=63,9\%$).

Дисертаційне дослідження проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалений локальним комітетом з біоетики Дніпровського державного медичного університету.

Усі обстеження та опитування, включаючи збір персональних даних, проводилися після отримання інформованої згоди пацієнтки.

Наукова новизна отриманих результатів. Розширено уявлення про клініко-анамнестичні фактори як можливі предиктори СПП у терміні від 24+0 до 36+6 тижнів гестації, зокрема про ускладнений перебіг вагітності з випадками загрози її переривання в I–II триместрах та анемії у II триместрі.

На основі гематологічних та біохімічних досліджень під час вагітності підтверджена провідна роль системного запалення, а також порушень тромбоцитарної та еритроцитарної ланки у патогенезі СПП.

Доповнено наукові дані щодо зниженого рівня та дефіциту магнію у вагітних з групи ризику СПП, які відображають розлади метаболічної регуляції та сприяють підвищеній нервово-м'язовій збудливості і потенційній схильності до передчасної активації скоротливої діяльності матки.

Вперше встановлено, що знижений рівень мелатоніну в слині у нічний час, виміряний у день пологів, може використовуватися як самостійний прогностичний маркер високого ризику ініціації СПП в ранні терміни гестації.

Набуло подальшого розвитку уточнення предикторної ролі показників цервікометрії, проведеної на 18–22 тижні вагітності, для визначення ризику СПП у терміні гестації від 24+0 до 36+6 тижнів. Обґрунтовано, що поєднання кількох ультразвукових параметрів стану шийки матки (МЦК, ДШМ, показників їх співвідношення), разом з клініко-анамнестичними даними може забезпечити більш високий рівень точності щодо предикції СПП.

Доведено значущу роль розладів сну як фактору ризику СПП. Вперше встановлено суттєві взаємозв'язки між компонентами якості сну перед пологами і показниками реактивної та особистісної тривожності у жінок зі СПП.

Визначено предикторні характеристики факторів ризику СПП на підставі клініко-анамнестичних даних, лабораторних маркерів крові та слини, сонографічних вимірювань стану шийки матки, показників диссомнії та підвищеної тривожності.

Теоретична та практична цінність роботи. У роботі уточнено та систематизовано сучасні уявлення про взаємозв'язок між лабораторними маркерами запалення (лейкоцитоз, підвищення нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення, швидкості осідання еритроцитів та С-реактивного білка) і ризиком СПП. Для визначення групи ризику СПП у терміні від 24+0 до 36+6 тижнів гестації рекомендовано визначати рівень мелатоніну в слині вагітних.

Додатково обґрунтовано значення ультразвукових анатомо-функціональних показників шийки матки (довжини шийки матки, матково-цервікального кута та показників їх співвідношення) як предикторів СПП. Запропоновано та впроваджено в клінічну практику рекомендацію щодо розширення показників ультразвукового скринінгу у II триместрі вагітності (у терміні 18–22 тижні), під час цервікометрії вимірювати МЦК та проводити розрахунок показника співвідношення МЦК/ДШМ як предиктора СПП.

Вперше підкреслено доцільність інтеграції психоемоційних факторів, зокрема порушень якості сну та підвищеного рівня тривожності, у єдину концепцію багатфакторного ризик-орієнтованого підходу до предикції СПП. Обґрунтована доцільність включення психометричних інструментів (опитувальника Пітсбурзького індексу якості сну та шкали тривоги Спілбергера–Ханіна) у ведення вагітних групи ризику.

Розроблений алгоритм поетапного виявлення вагітних із високим ризиком СПП, що включав визначення клініко-анамнестичних даних, порогових значень ультразвукових та лабораторних маркерів, порушень якості сну та підвищення рівня тривожності, розробку персоналізованих рекомендацій під час вагітності для попередження СПП. Запропоновано практичні підходи до корекції виявлених порушень, зокрема

немедикаментозні методи: гігієна сну, позиційна терапія та психотерапевтичні методи з доведеною ефективністю, особливо у II–III триместрах вагітності.

Ключові слова: вагітність, ускладнення вагітності, передчасні пологи, передчасний розрив плідних оболонок, магній, мелатонін, перинатальні наслідки, ультразвукова цервікометрія, матково-цервікальний кут, якість сну, порушення сну, тривожність, депресія, прогноз, фактори ризику.

ANNOTATION

Petrenko Ye.V. Predictors of spontaneous preterm birth. – Qualifying scientific work in manuscript form. Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 222 “Medicine” (22 – “Healthcare”). – Dnipro State Medical University, Dnipro, 2026.

The dissertation was carried out at the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Faculty of Postgraduate Education.

The study is devoted to identifying risk factors for spontaneous preterm birth (sPTB) based on the investigation of pathogenetic relationships between clinical and anamnestic characteristics, melatonin and magnesium levels, inflammatory markers, ultrasound parameters of the cervix, sleep quality disturbances, and anxiety levels.

To achieve the aim of the study, 87 women were included. The main study group consisted of 57 women aged 16 to 43 years (mean age - 30.9 (7.2) years), whose pregnancies ended in sPTB at 24–36 weeks of gestation (median 34 [31; 35] weeks). The control group included 30 pregnant women aged 18 to 41 years (mean age 30.8 (5.7) years) who delivered at term (median 39 [39; 40] weeks).

The criteria for inclusion in the study were the presence of risk factors for sPTB at 24+0 to 36+6 weeks of gestation in singleton pregnancies, absence of indications for medically indicated preterm cesarean delivery, and signed informed consent of the patient to participate in the study.

The exclusion criteria included multiple pregnancies, acute respiratory infections, severe maternal infection at hospital admission, placenta previa, uterine

scar after previous cesarean section, severe extragenital pathology, in particular obesity of the second degree and above, pineal gland tumors, hypertensive disorders during pregnancy, congenital fetal anomalies and other indications for preterm operative delivery, cervical surgery, cervical cerclage or obstetric pessary, and the patient's refusal to participate in the study.

The differences identified through comparative analysis between the main study group and the control group made it possible to outline clinical and anamnestic factors that may serve as predictors of spontaneous preterm birth (sPTB). The main risk factors for sPTB included a history: of preterm birth (PTB) (Spearman's rank correlation coefficient $r_s=0.23$; $p<0.05$), four or more pregnancies ($r_s=0.24$; $p<0.05$), three or more abortions and miscarriages ($r_s=0.19$; $p<0.1$), concomitant gynecological pathology ($r_s=0.25$; $p<0.05$), particularly uterine leiomyoma, as well as a complicated course of pregnancy ($r_s=0.38$; $p<0.001$), including cases of threatened miscarriage in the first and second trimesters ($r_s=0.33$; $p<0.01$) and anemia in the second trimester ($r_s=0.31$; $p<0.01$). The predictive properties of these factors regarding PTB are consistent with data from other authors; however, their association with sPTB, as indicated by correlation coefficients, is generally weak and of low sensitivity.

Analysis of general peripheral blood parameters in women from the study groups demonstrated a significant decrease in red blood count ($p<0.05$), hemoglobin ($p<0.01$), hematocrit ($p<0.001$), and mean corpuscular volume (MCV) ($p<0.05$) in patients of the main group compared to the control group, which correlated with a higher incidence of anemia in the main group (r_s from -0.22 to -0.27 ; $p<0.05$). Mean platelet volume (MPV) and platelet distribution width (PDW), reflecting platelet synthesis and activation processes, were significantly higher in pregnant women of the main group ($p<0.05$ and $p<0.01$, respectively). These findings are consistent with literature data indicating elevation of these indices in inflammatory states and their association with sPTB.

Evidence of systemic inflammatory activation in sPTB was demonstrated by a significant increase in white blood count (1.3-fold; $p<0.001$), C-reactive protein

(CRP) (4.9-fold; $p<0.001$), and erythrocyte sedimentation rate (ESR) (1.6-fold; $p<0.05$) in the main group. Another marker of systemic inflammation and a potential predictor of sPTB was the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), which was 1.3 times higher in the main group compared to the control group ($p<0.001$).

In women with term deliveries, serum magnesium levels were significantly higher than in the sPTB group ($p<0.05$). Magnesium deficiency (<0.66 mmol/L) was detected in 21.1% (95% CI: 12.5–33.3%) of pregnant women in the main group, including 3.5% with severe deficiency (<0.5 mmol/L), which was not observed in any woman in the control group (0.0% (95% CI: 0.0–11.3%), $p_{\text{FET}}=0.007$). Correlation analysis revealed weak but significant associations between reduced serum magnesium levels and sPTB with chronic autoimmune thyroiditis-associated inflammation ($r_s = -0.26$; $p<0.05$), as well as with elevated NLR values ($r_s = -0.29$; $p<0.05$).

Considering the important role of the normal rhythm of the pineal melatonin-producing function in pregnancy and labor, salivary melatonin levels were studied. To exclude the influence of circadian and seasonal rhythms as well as labor activity, sample collection in all patients was performed between 23:00–24:00 on the day of delivery. In the main group, salivary melatonin levels were reduced by 3.5-fold ($p<0.001$) compared to the control group: 3.55 pg/mL [2.02; 6.56] vs. 12.53 pg/mL (10.18; 14.44).

The obtained data regarding the association between sPTB risk and selected blood laboratory parameters were also confirmed by correlation analysis. sPTB risk was positively associated with increased CRP levels ($r_s=0.37$, $p<0.001$), leukocyte count ($r_s=0.28$, $p<0.01$), neutrophil-to-lymphocyte ratio ($r_s=0.23$, $p<0.05$), ESR ($r_s=0.23$, $p<0.05$), mean platelet volume ($r_s=0.22$, $p<0.05$), and platelet distribution width ($r_s=0.27$, $p<0.01$), and inversely associated with melatonin production ($r_s = -0.58$, $p<0.001$) and magnesium level ($r_s = -0.25$, $p<0.05$). This allows these parameters to be considered potential predictive markers of sPTB.

It has been established that the highest diagnostic effectiveness (accuracy) of the prognosis is associated with a nocturnal salivary melatonin level of ≤ 8.8 pg/ml

(accuracy = 82.0 %) and the following parameters of general and biochemical blood tests: CRP > 10.4 mg/l (accuracy = 78.7 %), haematocrit $\leq$ 35.7 % (accuracy = 75.3%) and PDW > 15.4 % (accuracy = 73.3 %). Furthermore, a nocturnal salivary melatonin level of $\leq$ 8.8 pg/ml, measured on the day of delivery, can be used as an independent prognostic marker of high risk of sPTB in early gestation.

In order to identify additional markers of early diagnosis of sPTB in women with singleton pregnancy, the prognostic potential of transvaginal ultrasonography parameters was evaluated, namely the uterocervical angle (UCA) and cervical length (CL), measured at 18–22 weeks of gestation.

It was found that cervical length in the main group ranged from 31.2 to 34.9 mm, with a mean of 32.8 (1.1) mm. In the control group, CL ranged from 32.5 to 36.2 mm, with a mean of 34.4 (1.2) mm, which was 4.9 % higher than in the main group ($p < 0.001$).

Measurements of UCA at 18–22 weeks of gestation showed significant differences between groups. In the main group, UCA ranged from 86.9° to 128.8°, with a mean of 107.2 (13.3)°, which was 15.1 % higher than in the control group (93.1 (11.7)°), $p < 0.001$.

The UCA/CL ratio ranged from 2.59 to 4.08°/mm, with a mean of 3.27 (0.41)°/mm in the main group, exceeding the control group by 20.7 % (2.71 (0.34)°/mm), $p < 0.001$.

The optimal cut-off value for cervical length was $\leq$ 33.3 mm, with an AUC of 0.832 (95% CI 0.693–0.926), $p < 0.001$, sensitivity 72.7 % and specificity 83.3 %.

The cut-off value for UCA was $> 93.2^\circ$, with an AUC of 0.799 (95% CI 0.655–0.903), $p < 0.001$, sensitivity 81.8 % and specificity 70.8 %.

The most sensitive predictor of sPTB according to ROC analysis was the UCA/CL ratio, with an optimal cut-off value $> 2.66^\circ/\text{mm}$, AUC=0.856 (95% CI 0.721–0.942), $p < 0.001$, sensitivity 95.5 % and specificity 66.7 %.

A relationship was also established between anxiety levels, sleep quality in pregnant women, and sPTB risk. Sleep quality and disturbances in the last month before delivery were assessed using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI).

Significant associations were confirmed between sPTB and subjective sleep quality ($r_s=0.38$, $p<0.01$), sleep latency ($r_s=0.33$, $p<0.01$), sleep efficiency ($r_s=0.41$, $p<0.001$), nighttime or early awakenings ($r_s=0.35$, $p<0.01$), sudden awakenings due to cold sensation ($r_s=0.35$, $p<0.01$), pain ($r_s=0.35$, $p<0.01$), or nightmares ($r_s=0.49$, $p<0.001$), impaired daytime functioning ($r_s=0.40$, $p=0.001$), and overall PSQI score ($r_s=0.50$, $p<0.001$).

Anxiety levels were assessed using the Spielberger–Hanin Anxiety Scale, which measures reactive (state) and trait anxiety. sPTB risk increased in patients with elevated reactive anxiety ($r_s=0.36$, $p<0.01$) and trait anxiety ($r_s=0.35$, $p<0.01$).

According to ROC analysis, the best predictive characteristics for sPTB were an overall PSQI score >5 points (AUC=0.786; accuracy 72.1 %) and reactive anxiety >36 points (AUC=0.652; accuracy 63.9 %).

This dissertation research was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the local bioethics committee of Dnipro State Medical University. All examinations and tests, including the collection of personal data, were performed after obtaining informed consent from the patients.

Scientific novelty. Our understanding of clinical and anamnestic factors as potential predictors of sPTB between 24+0 and 36+6 weeks' gestation has been expanded, particularly with regard to complicated pregnancies involving threatened miscarriage in the first and second trimesters and anaemia in the second trimester.

Haematological and biochemical studies conducted during pregnancy have confirmed the key role of systemic inflammation, as well as abnormalities in platelet and red blood cell function, in the pathogenesis of sPTB.

Scientific data have been supplemented regarding reduced magnesium levels and magnesium deficiency in pregnant women at risk of sPTB, which reflect disturbances in metabolic regulation and contribute to increased neuromuscular excitability and a potential tendency to premature activation of uterine contractions.

It has been established for the first time that reduced levels of melatonin in saliva at night, measured on the day of delivery, can be used as an independent prognostic marker of high risk of sPTB in early gestation.

Further clarification has been provided regarding the predictive role of cervicometry findings, performed at 18–22 weeks' gestation, in determining the risk of sPTB at a gestational age of 24+0 to 36+6 weeks. It has been demonstrated that combining several ultrasound parameters of the cervical condition (UCA, CL and their ratio), together with clinical and anamnestic data, can provide a higher level of accuracy in predicting sPTB.

The significant role of sleep disorders as a risk factor for sPTB has been demonstrated. For the first time, substantial correlations between the components of sleep quality prior to delivery and indicators of reactive and state anxiety in women with sPTB have been established.

Predictive characteristics of risk factors for sPTB have been identified based on clinical and anamnestic data, laboratory markers in blood and saliva, sonographic measurements of cervical status, and indicators of dyssomnia and elevated anxiety.

Theoretical and practical value of the study. This study clarifies and systematises current understanding of the relationship between laboratory markers of inflammation (leucocytosis, an increased neutrophil-to-lymphocyte ratio, erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein) and the risk of sPTB. To identify the high-risk group for sPTB between 24+0 and 36+6 weeks' gestation, it is recommended to measure the level of melatonin in the saliva of pregnant women.

Furthermore, the significance of ultrasonographic anatomical and functional parameters of the cervix (cervical length, uterocervical angle and their ratio) as predictors of sPTB has been substantiated. A recommendation has been proposed and implemented in clinical practice to expand the scope of ultrasound screening in the second trimester of pregnancy (at 18–22 weeks), involving the measurement of the uterocervical angle (UCA) during cervicometry and the calculation of the UCA/cervical length ratio as a predictor of sPTB.

For the first time, the value of integrating psycho-emotional factors – in particular, sleep quality disturbances and elevated anxiety levels – into a unified concept of a multifactorial, risk-oriented approach to predicting sPTB has been emphasised. The rationale for incorporating psychometric tools (the Pittsburgh Sleep Quality Index and the Spielberger–Hanin Anxiety Scale) into the management of high-risk pregnant women has been established.

An algorithm has been developed for the step-by-step identification of pregnant women at high risk of sPTB, which included the assessment of clinical and anamnestic data, threshold values for ultrasound and laboratory markers, sleep disturbances and elevated anxiety levels, and the development of personalised recommendations during pregnancy to prevent sPTB. Practical approaches to correcting the identified disorders have been proposed, in particular non-pharmacological methods: sleep hygiene, positional therapy and psychotherapeutic methods with proven efficacy, especially in the second and third trimesters of pregnancy.

Keywords: pregnancy, pregnancy complications, preterm birth, preterm premature rupture of membranes, magnesium, melatonin, perinatal outcomes, ultrasound cervicometry, uterocervical angle, sleep quality, sleep disturbances, anxiety, depression, prognosis, risk factors.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДОСЛІДЖЕННЯ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Петренко ЄВ, Дубоссарська ЮО. Сучасні погляди на етіологію, патогенез і клінічний перебіг спонтанних передчасних пологів, тактику ведення та профілактику ускладнень: огляд літератури. Український журнал «Здоров'я жінки». 2023;4(167):52–60. <https://doi.org/10.15574/HW.2023.167.52> (Особистий внесок – аналіз сучасної літератури з визначеної теми, оформлення висновків, написання статті).

2. Петренко ЄВ, Пампуха ОО. Мелатонін: роль у патогенезі передчасних пологів та вплив на перинатальні наслідки в передчасно народжених дітей: огляд літератури. Український журнал Перинатологія і педіатрія. 2023;4(96):106–113. <https://doi.org/10.15574/PP.2023.96.106>
(Особистий внесок – аналіз сучасної літератури з визначеної теми, оформлення висновків, підготовка статті до друку).
3. Петренко ЄВ, Дубоссарська ЮО. Аналіз сучасних маркерів спонтанних передчасних пологів. Український журнал «Здоров'я жінки». 2024;5(174):31–36. [https://doi.org/10.15574/HW.2024.5\(174\).3136](https://doi.org/10.15574/HW.2024.5(174).3136)
(Особистий внесок – провів підбір пацієнтів, виконав дослідження, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив отримані результати, підготував статтю до друку).
4. Петренко ЄВ, Дубоссарська ЮО. Сонографічні прогностичні маркери спонтанних передчасних пологів. Український журнал «Здоров'я жінки». 2025;3(178):34–39. [https://doi.org/10.15574/HW.2025.3\(178\).3439](https://doi.org/10.15574/HW.2025.3(178).3439)
(Особистий внесок – провів підбір пацієнтів, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив отримані результати, підготував статтю до друку).
5. Петренко ЄВ, Дубоссарська ЮО. Вплив якості сну та рівня тривожності під час вагітності на ризик передчасних пологів. Український журнал «Здоров'я жінки». 2025;4(179):73–83. [https://doi.org/10.15574/HW.2025.4\(179\).7383](https://doi.org/10.15574/HW.2025.4(179).7383)
(Особистий внесок – виконав дослідження, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив отримані результати, підготував статтю до друку).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Dubossarska Yu., Petrenko Ye. Determination of the uterocervical angle as a marker of spontaneous preterm labor. Innovations Of Modern Science And Education. Proceedings Of The 2nd International Scientific And Practical Conference. Vancouver, Canada. 29.10.2025–31.10.2025. 38-41. <https://sci->

[conf.com.ua/wp-content/uploads/2025/10/innovations-of-modern-science-and-education-29-31.10.25.pdf](https://sci-conf.com.ua/wp-content/uploads/2025/10/innovations-of-modern-science-and-education-29-31.10.25.pdf) *(Особистий внесок - автор провів підбір пацієнток, виконав дослідження, статистично опрацював та проаналізував матеріал, підготував тези до друку).*

2. Petrenko Ye., Dubossarska Yu. Transvaginal ultrasound cervical measurement for predicting preterm labour in singleton pregnancies. Innovation And Development In World Science. Proceedings Of The 1st International Scientific And Practical Conference. Zurich, Switzerland. 03.11.2025–05.11.2025. 81-88. <https://sci-conf.com.ua/wp-content/uploads/2025/11/innovation-and-development-in-world-science-3-5.11.25.pdf> *(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 Ю.О., Петренко Є.В. Спосіб неінвазивного лікування затримки відділення плаценти без кровотечі в третьому періоді пологів шляхом інтраумбілікального введення окситоцину. Реєстр № 4/9/23. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (Випуск 9). Київ, 2023. С.9-10. *(Особистий внесок дисертанта - провів дослідження, проаналізував та узагальнив результати, підготував заявку).*

ЗМІСТ

<i>АНОТАЦІЯ</i>	<i>2</i>
<i>ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ</i>	<i>20</i>
<i>ВСТУП.....</i>	<i>23</i>
<i>РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЕТІОПАТОГЕНЕЗ СПОНТАННИХ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ, ТАКТИКУ ВЕДЕННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКУ УСКЛАДНЕНЬ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)</i>	<i>33</i>
1.1. Основні питання етіології та патогенезу передчасних пологів	33
1.2. Діагностичні ознаки, маркери предикції спонтанних передчасних пологів.....	35
1.3. Значення мелатоніну в патогенетичних механізмах розвитку передчасних пологів та інших акушерських ускладнень	39
1.4. Тактика ведення передчасних пологів	42
<i>РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ</i>	<i>46</i>
2.1. Дизайн дослідження та загальна характеристика тематичних пацієнтів	46
2.2. Методи дослідження.....	49
2.2.1. Методи клінічного і лабораторного обстеження вагітних.....	49
2.2.2. Визначення рівня мелатоніну	51
2.2.3. Методи сонографічного обстеження стану шийки матки	52
2.2.4. Методи оцінки рівня тривожності та якості сну у вагітних	55
2.3. Статистичні методи обробки результатів дослідження.....	56
<i>РОЗДІЛ 3 КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНІ ТА ЛАБОРАТОРНІ МАРКЕРИ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ.....</i>	<i>58</i>
3.1. Клінічні особливості перебігу вагітності та пологів у жінок зі спонтанними передчасними пологами	58

	19
3.2. Лабораторні маркери предикції передчасних пологів.....	67
3.3. Оцінка прогностичного потенціалу клініко-анамнестичних і лабораторних маркерів передчасних пологів	77
<i>РОЗДІЛ 4 СОНОГРАФІЧНІ МАРКЕРИ ПРЕДИКЦІЇ СПОНТАННИХ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ.....</i>	<i>91</i>
4.1. Характеристика вибірок ультразвукового дослідження.....	91
4.2. Показники цервікометрії як маркери предикції спонтанних передчасних пологів	94
<i>РОЗДІЛ 5 ВПЛИВ ЯКОСТІ СНУ ТА РІВНЯ ТРИВОЖНОСТІ НА РИЗИК СПОНТАННИХ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ</i>	<i>103</i>
<i>РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ</i>	<i>119</i>
<i>ВИСНОВКИ</i>	<i>132</i>
<i>ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....</i>	<i>134</i>
<i>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....</i>	<i>135</i>
<i>ДОДАТКИ.....</i>	<i>149</i>

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФП	альфа-фетопротейн
ГЦД	гестаційний цукровий діабет
ДОР	Дніпропетровська обласна рада
ДРТ	допоміжні репродуктивні технології
ДШМ	довжина шийки матки
ЗІЯС	загальний індекс якості сну
ЗРП	затримка росту плода
ІМТ	індекс маси тіла
ІЦН	істміко-цервікальна недостатність
МОЗ	Міністерство охорони здоров'я
МЦК	матково-цервікальний кут
НДР	науково-дослідна робота
ОТ	особистісна тривожність
ПГ	простагландини
ПЕ	пreekлампсія
ПП	передчасні пологи
РДС	респіраторний дистрес-синдром
РТ	реактивна тривожність
СОАС	синдром обструктивного апное уві сні
СПП	спонтанні передчасні пологи
СРБ	С-реактивний білок
УЗД	ультразвукове дослідження
ФПО	факультет післядипломної освіти
ХГЛ	хоріонічний гонадотропін людини
ШОЕ	швидкість осідання еритроцитів
AUC	площа під ROC-кривою (англ.)
CI (95% CI)	95% довірчий інтервал (англ.)

F	критерій однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA (англ.)
Fe	залізо (англ.)
FET	двосторонній точний критерій Фішера (англ.)
fFN	фетальний фібрoneктин (англ.)
H	критерій Краскела–Уолліса (англ.)
Hb	гемоглобін (англ.)
HQ	верхній кuartиль (англ.)
Ht	гематокрит (англ.)
IGFBP-1	протеїн-1, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту (англ.)
IL	інтерлейкін (англ.)
J	індекс Юдена (англ.)
LQ	нижній кuartиль (англ.)
M	середнє арифметичне (англ.)
Max	максимальне значення (англ.)
MCH	вміст гемоглобіну в еритроцитах (англ.)
MCHC	середня концентрація гемоглобіну в еритроцитах (англ.)
MCV	середній об'єм еритроцитів (англ.)
Me	медіана (англ.)
Min	мінімальне значення (англ.)
MPV	середній об'єм тромбоцитів (англ.)
n	абсолютний показник (англ.)
NEU	нейтрофіли (англ.)
NLR	нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення (англ.)
NLR або –LR	відношення правдоподібності (шанси) негативного прогнозу (англ.)
NPV	прогностична цінність негативного результату (англ.)
OA	загальна точність тесту (англ.)
OR	відношення шансів (англ.)
p	рівень статистичної значущості (англ.)

PAMG-1	плацентарний альфа-мікроглобулін-1 (англ.)
PDW	ширина розподілу тромбоцитів за об'ємом (англ.)
PLGF	плацентарний фактор росту (англ.)
PLR	тромбоцитарно-лімфоцитарне співвідношення (англ.)
PLR або +LR	відношення правдоподібності (шанси) позитивного прогнозу (англ.)
PLT	тромбоцити (англ.)
PPV	прогностична цінність позитивного результату (англ.)
PSQI	Пітсбурзький індекс якості сну (англ.)
RBC	еритроцити (англ.)
RDW	ширина розподілу еритроцитів за об'ємом (англ.)
ROC	робоча характеристика приймача (англ.)
RR	відносний ризик (англ.)
rs	коефіцієнт рангової кореляції Спірмена (англ.)
SD	стандартне відхилення (англ.)
Se	чутливість (англ.)
sFlt-1	розчинна fms-подібна тирозинкіназа-1 (англ.)
Sp	специфічність (англ.)
t	критерій Стюдента (англ.)
TNF- α	фактор некрозу пухлин альфа (англ.)
U	критерій Манна–Уїтні (англ.)
WBC	лейкоцити (англ.)
χ^2	критерій хі-квадрат Пірсона (англ.)

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Спонтанні передчасні пологи (СПП) залишаються однією з найактуальніших проблем сучасного акушерства та перинатології, оскільки вони безпосередньо пов'язані з високими показниками перинатальної захворюваності, неонатальної смертності, інвалідизації дітей та значним медико-соціальним навантаженням на систему охорони здоров'я [15]. За визначенням ВООЗ, передчасними вважаються пологи, що відбулися до 37 тижнів вагітності; виділяють екстремально передчасні пологи – до 28 тижнів, дуже передчасні – 28–31 тиждень та помірні/пізні передчасні – 32–36 тижнів гестації. За даними ВООЗ, у 2020 році у світі народилося приблизно 13,4 млн недоношених дітей, тобто понад кожна десята дитина народжується передчасно. Частота передчасних пологів у різних країнах коливається від 4 до 16 % усіх народжень [71].

Глобальні оцінки свідчать, що проблема передчасних пологів не втрачає актуальності: систематичний аналіз [71] показав, що у 2020 році частота передчасних пологів у світі становила 9,9 % усіх народжень, тоді як у 2010 році – 9,8 %, тобто за десятиріччя не було досягнуто суттєвого зниження. Це дозволяє розглядати СПП не лише як клінічну, а й як глобальну проблему громадського здоров'я.

Особливої уваги потребує ситуація в європейському регіоні та Україні. За даними Euro-Peristat (Європейська система перинатального епідеміологічного моніторингу), у більшості країн Європи в 2015–2019 роках частота передчасних пологів знижувалася незначно, а між країнами зберігалися виражені відмінності. Огляд щодо прогнозування та профілактики передчасних пологів у Європі [109] вказує, що медіанний показник передчасних пологів у європейських країнах становить близько 6,9 %, при цьому проблема нерівномірності профілактики, скринінгу та доступу до якісної перинатальної допомоги залишається відкритою. Для України окремі аналітичні дані також вказують на зростання частки передчасних народжень з

4,5 % у 2012 році до 5,5 % у 2022 році з прогнозованим подальшим підвищенням до 2027 року.

Медична значущість СПП зумовлена тим, що недоношеність залишається провідною причиною смертності дітей віком до 5 років. За даними ВООЗ, у 2019 році ускладнення передчасного народження стали причиною приблизно 900 тисяч смертей серед дітей, а значна частина цих втрат потенційно може бути попереджена за умови своєчасної діагностики, профілактики та належної перинатальної допомоги. Водночас у дітей, які вижили після передчасного народження, часто спостерігаються довготривалі наслідки, зокрема порушення зору, слуху, когнітивного розвитку, навчання, моторики та підвищений ризик хронічних захворювань у подальшому житті.

Клінічна проблема СПП полягає також у значній гетерогенності цього стану. Передчасні пологи не є єдиною нозологічною одиницею з одним механізмом розвитку, а розглядаються як синдром, що формується під впливом різних патологічних процесів. Роботи провідних науковців [50, 60, 65, 97, 102] обґрунтували концепцію СПП як «одного синдрому з багатьма причинами», серед яких ключове значення мають інтраамніотична інфекція та запалення, порушення матково-плацентарного комплексу, перерозтягнення матки, порушення імунної толерантності між матір'ю та плодом, цервікальна недостатність, ендокринні порушення, зокрема зміни прогестеронової регуляції, а також стрес-асоційовані нейроендокринні механізми.

Саме мультифакторність СПП ускладнює створення універсального інструменту прогнозування. У клінічній практиці для оцінки ризику використовуються акушерський анамнез, трансвагінальна оцінка довжини шийки матки, визначення фетального фібронектину, окремі біохімічні та запальні маркери. Проте жоден із цих методів не забезпечує достатньої точності в усіх клінічних групах. Автори досліджень [48, 54, 112] підкреслюють, що довжина шийки матки (ДШМ) та фетальний фібронектин є важливими інструментами прогнозування СПП, однак їхня предикторна

здатність залишається обмеженою, особливо у безсимптомних пацієнток і при низькому початковому ризику.

Особливе місце серед предикторів СПП посідає трансвагінальна цервікометрія [29, 42, 66]. Скорочення ДШМ у II триместрі вагітності є одним із найбільш вивчених ультразвукових маркерів ризику передчасних пологів. Водночас сама лише ДШМ не завжди відображає складність процесів цервікального ремоделювання, запалення та біомеханічних змін шийки матки. Тому сучасні дослідження дедалі частіше спрямовані на пошук додаткових ультразвукових параметрів, включно з цервікальною еластографією, визначенням матково-цервікального кута, а також персоналізованими моделями прогнозування [39, 42, 48, 73, 80, 90, 99 103]

Важливим патогенетичним напрямком є вивчення ролі системного запалення у розвитку СПП. Запальні процеси можуть активувати продукцію цитокінів, простагландинів, матриксних металопротеїназ, сприяти дозріванню шийки матки, активації скоротливої активності міометрія та передчасному розриву плодових оболонок. Сучасні дослідження [17, 34, 40, 50, 52, 57, 61, 64, 116] демонструють зв'язок між передчасними пологами та підвищенням рівнів С-реактивного білка, лейкоцитів, нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення, системних індексів запалення та інших гематологічних маркерів. Зокрема, дослідження [63, 64] показали, що системний індекс запальної відповіді, системний імунно-запальний індекс та нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення (NLR) були вищими у жінок із передчасними пологами, а NLR виступало незалежним предиктором цього ускладнення.

Не менш важливим є аналіз показників еритроцитарної ланки крові та дефіцитних станів [59]. Анемія під час вагітності асоціюється з підвищеним ризиком несприятливих перинатальних наслідків, включаючи передчасні пологи, малу масу тіла при народженні та зниження адаптаційних можливостей плода [57, 59, 61]. Мета-аналіз [61] показав достовірний зв'язок між материнською анемією та ризиком передчасних пологів, що обґрунтовує

доцільність включення показників гемоглобіну, еритроцитів, гематокриту та еритроцитарних індексів до комплексної оцінки ризику СПП.

Окремої уваги заслуговує роль магнію у підтриманні нормального перебігу вагітності. Магній бере участь у регуляції нервово-м'язової збудливості, скоротливої активності гладких м'язів, ендотеліальної функції та протизапальних механізмів [5]. Систематичні огляди і мета-аналізи [5, 108] показали, що адекватний рівень магнію або його саплементация під час вагітності можуть бути пов'язані зі зниженням частоти передчасних пологів. Це підтверджує перспективність оцінки магнієвого статусу як одного з потенційних компонентів комплексної моделі прогнозування СПП.

Сучасний підхід до СПП вимагає врахування не лише соматичних та акушерських факторів, а й психонейроендокринних механізмів. Порушення сну, хронічний стрес, тривожність і зміни циркадних ритмів можуть впливати на гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову вісь, імунну відповідь, продукцію мелатоніну та кортизолу, що потенційно може сприяти передчасній активації пологової діяльності [43, 53, 110, 113, 117, 118]. Систематичний огляд [110] показав, що коротка тривалість сну та погана якість сну під час вагітності можуть асоціюватися з підвищеним ризиком передчасних пологів.

Мелатонін є не лише регулятором сну, а й важливим компонентом циркадної та антиоксидантної регуляції під час вагітності [20, 22, 23, 41, 46, 67, 74]. Проспективне дослідження [74] показало, що у жінок із загрозою передчасних пологів спостерігалися гірші об'єктивні показники сну та порушення циркадного ритму секреції мелатоніну порівняно з жінками з неускладненим перебігом вагітності. Це обґрунтовує доцільність вивчення мелатоніну як потенційного неінвазивного маркера ризику СПП, особливо у поєднанні з оцінкою якості сну.

Психоемоційний стан вагітної також має значення для прогнозування СПП [16, 58, 117]. Мета-аналіз [117] засвідчив, що материнська тривожність під час вагітності позитивно асоціюється з підвищеним ризиком передчасних пологів і народженням дітей із малою масою тіла. Окремі дослідження [58, 74]

також вказують, що вагітність-асоційована тривожність та стрес можуть бути пов'язані саме зі СПП, що підкреслює необхідність інтеграції психоемоційних показників у комплексну оцінку ризику.

Таким чином, актуальність обраної теми визначається поєднанням кількох ключових аспектів: високою поширеністю СПП, значним внеском у перинатальну та дитячу смертність, довготривалими наслідками для здоров'я недоношених дітей, відсутністю універсального ефективного методу раннього прогнозування, а також мультифакторністю патогенезу. Особливо перспективним є комплексне дослідження клініко-анамнестичних, лабораторних, ультразвукових, нейроендокринних і психоемоційних предикторів, що може підвищити точність раннього виявлення жінок групи ризику та сприяти персоналізації профілактичних заходів.

Тож до перспективних напрямів раннього прогнозування СПП у сучасних наукових дослідженнях [5, 23, 34, 37, 39, 41, 52, 72, 77, 95, 109, 113, 118] належать визначення рівнів мелатоніну та магнію у вагітних, удосконалення стандартної трансвагінальної ультразвукової цервікометрії шляхом використання додаткових параметрів вимірювання, а також оцінювання рівня тривожності й якості сну у вагітних. Саме вивченню зазначених предикторів було присвячено дисертаційне дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в рамках науково-дослідних робіт (НДР) кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровського державного медичного університету на теми: «Діагностика та превентивне лікування акушерських та гінекологічних захворювань при екстрагенітальній патології», номер державної реєстрації 0120U101467, строки виконання 2020–2023 рр. та «Сучасні методи діагностики і лікування акушерської патології та профілактики перинатальних втрат», номер державної реєстрації 0124U000038, строки виконання 2024–2027 рр. Здобувач Петренко Є.В. є співвиконавцем зазначених НДР.

Мета дослідження: визначення факторів ризику спонтанних передчасних пологів на основі вивчення патогенетичних взаємозв'язків між клініко-анамнестичними характеристиками, рівнем мелатоніну, магнію, маркерами запалення, ультразвуковими показниками стану шийки матки, порушеннями якості сну та рівнем тривожності.

Завдання дослідження:

1. Провести аналіз особливостей перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду у жінок зі спонтанними передчасними пологами на підставі клініко-статистичного аналізу.

2. Вивчити показники загального аналізу крові, нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення, білків гострої фази запалення, магнію та рівня мелатоніну у вагітних при спонтанних передчасних пологах.

3. З'ясувати роль трансвагінальної ультразвукової цервікометрії, визначення матково-цервікального кута та показників їх співвідношення при спонтанних передчасних пологах.

4. Оцінити якість сну та рівень тривожності у вагітних та визначити їх вплив на ризик спонтанних передчасних пологів.

5. Уточнити предикторні характеристики визначених факторів ризику спонтанних передчасних пологів.

Об'єкт дослідження: Спонтанні передчасні пологи.

Предмет дослідження: Перебіг вагітності, передчасних пологів та післяпологового періоду; маркери запалення; гормон шишкоподібної залози (мелатонін); ультразвукові показники стану шийки матки; оцінка якості сну та рівня тривожності при спонтанних передчасних пологах.

Методи дослідження: бібліосемантичний аналіз; загальноклінічне обстеження; клінічні методи – для оцінки перебігу вагітності та пологів, стану плода; біохімічні – для визначення у сироватці крові феритину, С-реактивного білка, магнію; імуноферментні – для дослідження вмісту мелатоніну в слині; інструментальні – для оцінки сонографічних показників стану шийки матки, терміну вагітності та стану плода; математико-статистичні – для статистичної

обробки отриманих результатів, визначення основних закономірностей і предикторних характеристик.

Наукова новизна отриманих результатів. Розширено уявлення про клініко-анамнестичні фактори як можливі предиктори СПП у терміні від 24+0 до 36+6 тижнів гестації, зокрема про ускладнений перебіг вагітності з випадками загрози її переривання в I–II триместрах та анемії у II триместрі.

На основі гематологічних та біохімічних досліджень під час вагітності підтверджена провідна роль системного запалення, а також порушень тромбоцитарної та еритроцитарної ланки у патогенезі СПП.

Доповнено наукові дані щодо зниженого рівня та дефіциту магнію у вагітних з групи ризику СПП, які відображають розлади метаболічної регуляції та сприяють підвищеній нервово-м'язовій збудливості і потенційній схильності до передчасної активації скоротливої діяльності матки.

Вперше встановлено, що знижений рівень мелатоніну в слині у нічний час, виміряний у день пологів, може використовуватися як самостійний прогностичний маркер високого ризику ініціації СПП в ранні терміни гестації.

Набуло подальшого розвитку уточнення предикторної ролі показників цервікометрії, проведеної на 18–22 тижні вагітності, для визначення ризику СПП у терміні гестації від 24+0 до 36+6 тижнів. Обґрунтовано, що поєднання кількох ультразвукових параметрів стану шийки матки (МЦК, ДШМ, показників їх співвідношення), разом з клініко-анамнестичними даними може забезпечити більш високий рівень точності щодо предикції СПП.

Доведено значущу роль розладів сну як фактору ризику СПП. Вперше встановлено суттєві взаємозв'язки між компонентами якості сну перед пологами і показниками реактивної та особистісної тривожності у жінок зі СПП.

Визначено предикторні характеристики факторів ризику СПП на підставі клініко-анамнестичних даних, лабораторних маркерів крові та слини, сонографічних вимірювань стану шийки матки, показників диссомнії та підвищеної тривожності.

Теоретична та практична цінність роботи. У роботі уточнено та систематизовано сучасні уявлення про взаємозв'язок між лабораторними маркерами запалення (лейкоцитоз, підвищення нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення, швидкості осідання еритроцитів та С-реактивного білка) і ризиком СПП. Для визначення групи ризику СПП у терміні від 24+0 до 36+6 тижнів гестації рекомендовано визначати рівень мелатоніну в слині вагітних.

Додатково обґрунтовано значення ультразвукових анатомо-функціональних показників шийки матки (довжини шийки матки, матково-цервікального кута та показників їх співвідношення) як предикторів СПП. Запропоновано та впроваджено в клінічну практику рекомендацію щодо розширення показників ультразвукового скринінгу у II триместрі вагітності (у терміні 18–22 тижні), під час цервікометрії вимірювати МЦК та проводити розрахунок показника співвідношення МЦК/ДШМ як предиктора СПП.

Вперше підкреслено доцільність інтеграції психоемоційних факторів, зокрема порушень якості сну та підвищеного рівня тривожності, у єдину концепцію багатфакторного ризик-орієнтованого підходу до предикції СПП. Обґрунтована доцільність включення психометричних інструментів (Пітсбурзький індекс якості сну та шкала тривоги Спілбергера–Ханіна) у ведення вагітних групи ризику.

Розроблений алгоритм поетапного виявлення вагітних із високим ризиком СПП, що включав визначення клініко-анамнестичних даних, порогових значень ультразвукових та лабораторних маркерів, порушень якості сну та підвищення рівня тривожності, розробку персоналізованих рекомендацій під час вагітності для попередження СПП. Запропоновано практичні підходи до корекції виявлених порушень, зокрема немедикаментозні методи: гігієна сну, позиційна терапія та психотерапевтичні методи з доведеною ефективністю, особливо у II–III триместрах вагітності.

Результати дослідження впроваджено у навчально-педагогічний процес у Дніпровському державному медичному університеті та у надання акушерської медичної допомоги закладів охорони здоров'я: Комунального

неприбуткового товариства «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» Дніпропетровської обласної ради, Комунального підприємства «Криворізька міська лікарня № 1» Криворізької міської ради та Комунального неприбуткового підприємства «Консультативно-діагностичний центр» Сєверодонецької міської ради.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею здобувача. Сумісно з науковим керівником, д.мед.н., професором Дубоссарською Ю.О. обрано тему дисертації, сформульовано мету і завдання дослідження. Самостійно проведено патентно-інформаційний пошук та аналіз наукової літератури за темою. Здобувачем самостійно розроблена карта дослідження, проведено відбір та ведення вагітних, розродження та ведення післяпологового періоду, сформовано групи дослідження. Особисто на основі отриманих результатів створено базу даних, проведено її статистичний аналіз та інтерпретацію отриманих результатів. Самостійно написано розділи дисертаційної роботи, а також статті та тези доповідей за результатами дослідження, підготовлено усні 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: Innovations Of Modern Science And Education. Proceedings Of The 2nd International Scientific And Practical Conference, Vancouver, Canada, 29.10.2025–31.10.2025 (публікація тез доповіді); Innovation And Development In World Science. Proceedings Of The 1st International Scientific And Practical Conference, Zurich, Switzerland, 03.11.2025–05.11.2025 (публікація тез доповіді); усна доповідь «Вагітність, яка закінчується передчасними пологами: що нового?» на всеукраїнському науково-практичному майстер-класі «Вагітність високого ризику» 05.07.2025 року, м. Київ; усна доповідь «Спонтанні передчасні пологи: як допомогти та як не нашкодити?» на науково-практичній конференції «Ведення вагітності та пологів: сучасні клінічні підходи» 09.05.2026 року, м. Дніпро.

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи надруковано 7 наукових праць, з яких 5 статей у співавторстві – у наукових журналах, які були включені на дату опублікування статей до Переліку наукових фахових видань України, проіндексовані у наукометричній базі даних Scopus та віднесені до квартилю Q4 відповідно до класифікації SCImago Journal and Country Rank або Journal Citation Reports згідно з рейтингом у 2024-2025 роках; а також 2 тези доповідей у співавторстві в матеріалах науково-практичних конференцій.

Обсяг та структура дисертаційної роботи. Дисертацію викладено на 167 сторінках друкованого тексту. Основна частина складається з анотацій українською та англійською мовами, списку наукових праць, опублікованих здобувачем за темою дисертації, вступу, огляду літератури, характеристики обстежених пацієнток та методів дослідження, чотирьох розділів результатів власних досліджень, узагальнення та обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та двох додатків. Список використаної літератури містить 118 джерел, з яких 13 – кирилицею та 105 – латиницею. Дисертаційна робота включає 21 таблицю та 27 рисунків.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЕТІОПАТОГЕНЕЗ СПОНТАННИХ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ, ТАКТИКУ ВЕДЕННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКУ УСКЛАДНЕНЬ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Основні питання етіології та патогенезу передчасних пологів

Щорічно з 15 мільйонів передчасних пологів (ПП) понад 84 % припадає на термін вагітності 32–36 тижнів. Лише близько 5 % потрапляють у категорію надзвичайно передчасних пологів (<28 тижнів вагітності), а 10 % відбуваються на 28–32 тижні гестації [29, 83, 109]. На шість країн – Індію, Китай, Нігерію, Пакистан, Індонезію та США – припадає 50 % (~7,4 мільйонів) передчасно народжених дітей від загальної кількості у світі [88, 109]. Середній рівень ПП у країнах з низьким рівнем доходу становить близько 12 % порівняно з 9,4 % та 9,3 % у країнах із середнім та високим рівнем доходу відповідно [93]. В структурі основних причин ПП виділяють: ятрогенні, спонтанні передчасні пологи (СПП) та внаслідок дотермінового передчасного розриву плідних оболонок [77, 79, 93, 109].

В Україні передчасними вважають пологи, що відбулися у терміні вагітності з 22 тижнів до 36 тижнів і 6 днів [1, 12, 37].

До факторів ризику розвитку передчасних пологів належать: ПП в анамнезі; перенесені втручання на шийці матки (біопсія, конізація); багаторазові дилатації та кюретажі; аномалії розвитку матки; вік вагітної менше 17 або більше 35 років; низький соціально-економічний статус; індекс маси тіла (ІМТ) <19 кг/м² або маса тіла до вагітності <50 кг; тривала робота (>80 годин на тиждень); тяжка фізична праця (робота позмінно, робота стоячи більше 8 годин на добу); багатоплідна вагітність; вроджені вади розвитку плода; внутрішньоутробна інфекція; багато- або маловоддя; використання допоміжних репродуктивних технологій; екстрагенітальні захворювання матері (артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, апендицит, пієлонефрит, пневмонія); істміко-цервікальна недостатність (ІЦН); кровотеча в I та II

триместрах вагітності; вживання матір'ю психоактивних речовин (кокаїн, героїн), зловживання алкоголем та куріння [27, 52, 56, 63, 71, 83, 87, 91, 93, 98].

Якість сну та рівень тривожності у вагітних жінок є важливими предикторами акушерських ускладнень, у тому числі СПП. У сучасних умовах зростання психоемоційного навантаження на жінок репродуктивного віку вивчення їх впливу на перебіг вагітності, зокрема ризик СПП, є надзвичайно актуальним [16, 53, 58, 69, 70, 85, 110, 113, 117, 118].

З'являється дедалі більше робіт, які доводять суттєвий вплив порушення сну під час вагітності на ризик СПП, і цей вплив зростає залежно від форм порушень сну. Найбільший вплив був пов'язаний з безсонням та апное уві сні [43, 85]. Так, одне з найбільших обсерваційних досліджень, проведене в США, в якому брали участь близько 3 мільйонів жінок у період з 2007 по 2012 роки, встановило, що серед вагітних з діагностованим порушенням сну СПП траплялися в 14,6 %; водночас у групі жінок з безсонням цей ризик був підвищений на 30 % порівняно із загальнопопуляційним рівнем (відношення шансів (OR) 1,3; довірчий інтервал (CI) 1,0–1,7; $p=0,023$; 14,1 %), а в групі з апное уві сні – підвищений на 50 % (OR 1,5; CI 1,2–1,8; $p=0,001$; 15,5 %) [43]. Водночас наявні дослідження продемонстрували тісний зв'язок рівня тривожності на антенатальному етапі з перинатальними ускладненнями, у тому числі з ризиком виникнення СПП [113, 118]. Тож одне із завдань роботи полягало у вивченні якості сну та рівня тривожності під час вагітності та їхнього впливу на перебіг вагітності.

Патолофізіологія передчасних пологів включає щонайменше чотири основних патогенетичних механізми. Вивченими ланками цього процесу є: передчасна активація материнської або фетальної гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, запалення або інфекція, децидуальний крововилив та патологічне перерозтягнення матки [23, 34, 52, 71, 84, 88, 92, 107].

Внутрішньоутробні інфекції є попередниками СПП, оскільки існує велика низка досліджень [12, 17, 50, 64, 65, 77, 79, 97, 102, 116], які довели, що інфекція та запальна реакція виявляються при значній частині СПП.

Інтраамніотичні інфекції значною мірою сприяють цьому явищу, частіше виникають на більш ранніх термінах вагітності [26, 79, 97]. Загроза, спричинена інвазією бактеріальних, паразитарних і вірусних збудників протягом вагітності, може створити значні несприятливі наслідки для матері та плода. Це затримка росту плода, вроджені аномалії, перинатальна та неонатальна смертність, а також СПП із пов'язаними з ними неонатальними ускладненнями [26, 40, 50, 51, 77, 114]. Масштаб їхнього впливу стає очевидним при аналізі досліджень, які вказують, що інфекції виявляються приблизно у 25–40 % випадків СПП [50, 102]. Тож у дисертації досліджено окремі маркери запалення як предиктори СПП, а саме: гематологічні показники в загальному аналізі крові, рівень феритину, С-реактивного білка в сироватці крові.

1.2. Діагностичні ознаки, маркери предикції спонтанних передчасних пологів

Діагноз передчасних пологів базується на визначенні наявності регулярних маткових скорочень, які обов'язково супроводжуються структурними змінами шийки матки. Кровотеча з піхви та/або розрив плідних оболонок лише підвищують діагностичну точність [27, 56, 93, 107].

Для підтвердження початку передчасних пологів доцільно користуватися такими специфічними критеріями:

- скорочення матки (≥ 4 кожні 20 хвилин або ≥ 8 за 1 годину)

плюс

- відкриття шийки матки ≥ 3 см *або*
- довжина шийки матки < 20 мм під час виконання трансвагінального

ультразвукового дослідження (УЗД) *або*

- довжина шийки матки від 20 до 30 мм під час виконання трансвагінального УЗД і позитивний тест на фетальний фібрoneктин [27, 92].

Вагітні з підозрою на ПП також можуть скаржитись на виділення з піхви, біль у спині та спастичний біль внизу живота (подібний до менструального).

У більшості країн світу виявлення початку передчасних пологів ґрунтується лише на клінічних суб'єктивних даних, що призводить до підвищення як випадків госпіталізації та обсягу витрат, так і кількості непотрібних і потенційно шкідливих втручань, таких як тривале застосування токолітичних засобів і глюкокортикостероїдів [27].

Оскільки СПП пов'язані з важкими ускладненнями для плода та новонародженого, важлива рання предикція настання СПП з метою ранньої корекції запальної відповіді або окислювального стресу, які є ключовими ланками у патогенезі СПП. Проте досі немає адекватного діагностичного інструменту для ранньої пренатальної діагностики СПП. Вимірювання довжини шийки матки, бактеріологічне дослідження амніотичної рідини, С-реактивний білок (СРБ), рівень прозапальних цитокінів, виявлення у вагінальних виділеннях фетального фібронектину, фосфорильованого протеїну-1, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту, плацентарного альфа-мікроглобуліну-1 є рекомендованими методами для прогнозування очікуваних СПП [27, 34, 52, 71, 88].

Однак не всі маркери, що існують на сьогодні, є ранніми предикторами, а тому дослідницький пошук нових чутливих, неінвазивних, недорогих та легкодоступних маркерів ПП залишається актуальним питанням для науковців.

Найбільш вивченим біохімічним маркером прогнозування/виключення СПП є фетальний фібронектин (fFN), який є ізоформою фібронектину з унікальною ділянкою III-CS. Він є основним глікопротеїном позаклітинного хоріодецидуального матриксу, який знаходиться в амніотичній рідині та переважно на межі хоріонічної (плодової) та децидуальної (материнської) тканин [34, 52, 71, 73, 83, 88, 92, 107]. Для визначення вмісту fFN у цервіко-вагінальному секреті застосовують метод імуноферментного аналізу. У сироватці крові та амніотичній рідині концентрація fFN є високою протягом

вагітності, а виявлення його лабораторно у цервікальному секреті у разі нормального перебігу вагітності можливе до 22 тижнів або після 37 тижнів вагітності. Водночас у терміні від 22 до 37 тижнів вагітності підвищення концентрації fFN у вагінальному секреті понад 50 нг/мл пов'язано із підвищеним ризиком ПП протягом найближчих 7 діб [52, 71, 73].

Високу діагностичну значимість має визначення фосфорильованого протеїну-1, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту (ph IGFBP-1), який виробляється плацентарними децидуальними клітинами і визначається у цервікальному слизі. Для якісного визначення цього білка матеріал з піхви беруть за допомогою гінекологічного дзеркала у термін між 22-м та 36-м тижнями вагітності, через 5 хвилин отримують результат за допомогою експрес-проби з імпрегнованим субстратом на основі імунохроматографії [71, 83, 88].

Альтернативним тестом до ph IGFBP-1 щодо прогнозування СПП є ще один глікопротеїд, який продукується децидуальною оболонкою і знаходиться у високих концентраціях в амніотичній рідині, а саме плацентарний альфа-1 мікроглобулін (РАМГ-1). Для його виявлення вагінальний мазок з піхви беруть без використання гінекологічного дзеркала у вагітних у терміні від 20 до 37 тижнів гестації. Результат також отримують вже через 5 хвилин за допомогою імунологічного експрес-тесту з імпрегнованим субстратом [71, 83, 88].

У пошуках більш доступних і діагностично точних маркерів прогнозування СПП досліджувались інші потенційні біохімічні маркери. У мета-аналізі 77 досліджень [88] різноманітних біохімічних маркерів предикції СПП найпоширенішими біомаркерами, ідентифікованими та проаналізованими, були ті, які вимірювали під час скринінгів першого та другого триместру на анеуплоїдію, включаючи плазменний протеїн А, пов'язаний з вагітністю (РАРР-А), хоріонічний гонадотропін людини (ХГЛ), альфа-фетопропротеїн (АФП) і естріол.

Останнім часом багато гематологічних маркерів згадуються як діагностичні та прогностичні фактори при певних типах захворювань, включаючи акушерську патологію [57, 59, 61, 63, 64, 116].

Ширина розподілу еритроцитів за об'ємом (RDW) у загальному аналізі крові є мірою невідповідності величини циркулюючих еритроцитів, що відображає варіабельність розмірів клітин. Показник RDW використовувався в основному в диференційній діагностиці мікроцитарної анемії, але нещодавно був запропонований як предиктивний і прогностичний параметр при різних патологіях у дорослих пацієнтів. RDW збільшується у разі неефективного синтезу або посиленого пошкодження еритроцитів у разі запальних або інфекційних станів [63].

Середній розмір тромбоцитів (MPV) є надійним індикатором розміру тромбоцитів, що відображає їх функцію та активацію. Збільшення MPV асоційовано з продукцією молодих і великих тромбоцитів при запаленні. Великі тромбоцити мають більш щільні гранули, ніж малі, є більш метаболічно та ферментативно активними і мають більш високий метаболізм [63]. Враховуючи той факт, що внутрішньоутробна інфекція є однією з найпоширеніших причин розвитку передчасних пологів, дослідження важливості цього маркера у прогнозуванні СПП стало актуальним питанням.

Недавні дослідження серед вагітних показали, що маркери крові, що відображають системне запалення, ймовірно, є прогностичними факторами гестаційного цукрового діабету (ГЦД), прееклампсії та ПП [52, 87, 91].

У наукових дослідженнях [57, 61] висловлена гіпотеза щодо можливості використання рівня феритину як прогностичного маркера СПП. Зв'язок між рівнем заліза (Fe) у матері та ризиком ПП невизначений. Є дані, що як низький, так і підвищений рівень Fe пов'язані з ризиком ПП. У той час як деякі рандомізовані дослідження щодо дієтичних добавок Fe під час вагітності повідомили про зниження частоти ПП, останні Кокранівські та систематичні огляди не виявили значної ефективності використання дієтичних добавок Fe на ризик ПП [52, 57, 59, 61]. Навпаки, існують кілька обсерваційних

досліджень, які виявили асоціацію між підвищеним феритином сироватки крові як біомаркеру запасів Fe у другому триместрі вагітності та підвищеним ризиком СПП (OR= 1,10–15) [61].

Одним із найчастіше застосовуваних інструментів, які використовуються сьогодні для прогнозування СПП, є трансвагінальне вимірювання довжини шийки матки, але ізольовано цей метод може не виявити дві третини жінок, які згодом матимуть СПП [29, 54, 66, 100, 112].

Перспективним у контексті предикції ПП вважається вивчення такого сонографічного параметра, як вимірювання матково-цервікального кута [18, 19, 39, 73, 80, 99, 100].

1.3. Значення мелатоніну в патогенетичних механізмах розвитку передчасних пологів та інших акушерських ускладнень

Мелатонін (5-метокси-N-ацетилтриптамін) є нейрогормоном, що походить від амінокислоти триптофану і секретується епіфізом, має сильні антиоксидантні властивості, здатний поглинати вільні радикали та стимулювати кілька антиоксидантних ферментів, включаючи глутатіон, глутатіонредуктазу, пероксидазу і супероксиддисмутазу [20]. Він також бере участь у становленні біологічних ритмів, ендокринній регуляції, підтримці сну, формуванні імунної відповіді, має протизапальні та антиапоптотичні властивості [21].

Змінна робота під час вагітності пов'язана з високим ризиком спонтанного аборту, ПП, затримки росту плода та/або малого плода для гестаційного віку [21, 22, 23, 28, 51, 68, 81, 89, 115].

У дослідженні [115] автори дійшли висновку, що нічні робочі зміни та постійний вплив штучного освітлення у нічний час можуть стати фактором ризику передчасних пологів і, відповідно, несприятливих наслідків для здоров'я новонароджених. І навпаки, прийом мелатоніну під час вагітності

значно збільшував тривалість вагітності та масу тіла дітей при народженні [115].

Дослідники [86] повідомили, що мелатонін здатний долати плацентарний бар'єр, що вказує на те, що материнський мелатонін здатний впливати на внутрішні ритми плода. Порушення циркадних ритмів продукції мелатоніну матері може призвести до СПП [86].

Високий рівень мелатоніну в плазмі на пізніх термінах вагітності сприяє збереженню вагітності шляхом стимулювання вироблення прогестерону та інгібування синтезу простагландинів (ПГ) [41].

Мелатонін важливий для нормального розвитку і функціонування плаценти, ця функція стає можливою завдяки експресії рецепторів мелатоніну плацентою на ранніх термінах вагітності та синтезу мелатоніну у тканинах плаценти. Мелатонін взаємодіє з рецепторами, щоб зменшити окислювальне пошкодження плаценти [20, 21, 22]. Така роль мелатоніну у функціонуванні плаценти зумовила необхідність дослідження участі цього нейрогормону у плацентоасоційованих ускладненнях вагітності, таких як прееклампсія (ПЕ) та затримка росту плода (ЗРП), які самі по собі є також факторами ризику передчасних пологів.

Експериментальні дані [20, 21, 22] підтверджують роль мелатоніну в забезпеченні адекватної плацентарної перфузії, запобіганні пошкодженню судин, запаленню та місцевому окислювальному стресу. При ПЕ знижується експресія мелатонінсинтезуючих ферментів, рівень мелатоніну та кількість рецепторів мелатоніну у плаценті. Мелатонін знижує рівень прозапальних цитокінів у тканинах при ПЕ, і його можна вважати корисним у якості природного ад'юванта для лікування ПЕ. Також мелатонін знижує секрецію антиангіогенної розчинної fms-подібної тирозинкінази-1 (sFlt-1), яка асоціюється з патогенетичними ланками розвитку ПЕ [22]. Встановлено, що додавання мелатоніну до основної терапії продовжує вагітність і знижує дозування антигіпертензивних препаратів, припускаючи, що, ймовірно, відбудеться нова та багатообіцяюча зміна підходів до терапії ПЕ [106].

Виявлено, що при ЗРП значно знижується концентрація мелатоніну в крові матері, що призводить до посилення запальної відповіді та підвищення рівня прозапальних цитокінів, що суттєво впливає на перебіг ЗРП [20]. Деякими експериментальними моделями встановлено, що інфекція матері та запалення є ключовими факторами ПП, приблизно 40 % усіх ПП припадає на матерів, які мають внутрішньоутробне інфікування [86].

У дослідженні «випадок-контроль» [20] було досліджено, чи відрізняється рівень мелатоніну, цитокінів і плацентарного фактора росту (PLGF) у пуповинній крові після народження у випадку ЗРП порівняно з плодами без цього ускладнення. У дослідженні взяли участь 14 жінок, вагітність яких ускладнилася ЗРП. Контрольну групу склали 13 жінок, які мали неускладнений перебіг вагітності. Зрештою було підтверджено, що рівні мелатоніну та PLGF у пуповинній крові у вагітних із ЗРП значно знижені порівняно з пацієнтками з неускладненою вагітністю. Ймовірно, це викликано зміненим синтезом мелатоніну плацентою. Необхідні більші дослідження, щоб підтвердити цю кореляцію та можливість застосування мелатоніну як нового маркера функції плаценти.

Рівень мелатоніну в крові значно знижується при плацентарній дисфункції та ЗРП. Посилення прозапального імунітету, що проявляється у підвищенні рівнів фактору некрозу пухлин альфа (TNF- α), інтерлейкінів IL-1- β та IL-6, також спостерігається у разі ЗРП. Підвищення сироваткової концентрації протизапальних цитокінів, таких як IL-4 та IL-10, можна пояснити активацією компенсаторних механізмів, які знижують ризик ПП. Рецептори мелатоніну 1A і 1B значно менше експресуються в плацентарній тканині в тому випадку, якщо вагітність ускладнена плацентарною дисфункцією та ЗРП [21].

Науково обґрунтовано патогенетичну роль низького рівня мелатоніну у розвитку ГЦД та асоційованих з ним ускладнень вагітності та розвитку плода. При ГЦД зниження рівня мелатоніну збільшує транспорт глюкози до ембріонів, що в результаті може підвищити окиснення клітин шляхом

зменшення поглинання вільних радикалів. Такий окислювальний стрес може бути прямим наслідком гіперглікемії, що призводить до діабетичної ембріопатії [67, 91].

Огляд наукових досліджень [67] показав, що рецептор мелатоніну 1В, ймовірно, бере участь у регуляції гомеостазу глюкози під час вагітності, а також, що зниження рівня мелатоніну корелює з підвищеним ризиком порушень вуглеводного обміну, а введення екзогенного мелатоніну навпаки знижує цей ризик.

Таким чином, неінвазивне визначення рівнів мелатоніну в слині вночі і дослідження його впливу на ризик СПП було одним з завдань нашого дослідження.

1.4. Тактика ведення передчасних пологів

Лікувальна тактика при СПП включає токолітичну терапію з метою зупинення скоротливої діяльності матки до 48 годин для переведення жінки у спеціалізований заклад охорони здоров'я, що надає перинатальну допомогу III рівня, та застосування глюкокортикостероїдів для профілактики респіраторного дистрес-синдрому (РДС) новонародженого у терміні 24-34 тижні вагітності, а у разі прогресування передчасних пологів у терміні до 32 тижнів вагітності – застосування магнезіальної нейропротекції плода [15, 30, 31, 47, 49, 55, 56, 78, 82, 93, 101, 111].

Токोलітична терапія проводиться в терміні з 24 до 34 тижнів вагітності. Як терапію першої лінії для зупинення маткової скоротливої активності рекомендують індометацин та ніфедипін [49, 71, 83, 93, 101, 108].

Для пригнічення пологової діяльності використовують такі дози індометацину: 50–100 мг – як навантажувальну дозу (перорально або ректально) з переходом на підтримувальну дозу – 25 мг перорально кожні 4–6 год [71, 93]. Протипоказаннями до його використання є наявність у матері тромбоцитарної дисфункції, коагулопатії, печінкової, ниркової недостатності,

пептичної виразки або бронхіальної астми. Крім того, рекомендовано уникати використання індометацину в терміні гестації більше 32 тижнів, а курс лікування не повинен перевищувати 72 години через ризик передчасного звуження або закриття боталової протоки і виникнення маловоддя [93, 101].

Як токолітичну терапію першої лінії у терміні гестації 32–34 тижні вагітності пропонують ніфедипін, починаючи з навантажувальної дози 20–30 мг ніфедипіну перорально з переходом на підтримувальну дозу – по 10–20 мг перорально кожні 3–8 годин, максимальна доза ніфедипіну становить 180 мг / добу. Тривалість лікування не повинна перевищувати 48 годин. Ніфедипін має такі побічні ефекти як запаморочення, почервоніння обличчя, гіпотензія, тахікардія тощо [15, 44, 49, 77, 93, 101].

У разі, якщо препарат першої лінії не пригнічує скорочення матки, рекомендовано припинити його введення і розпочати терапію лікарськими засобами другої лінії. У терміні вагітності 24–34 тижнів до таких препаратів належить тербуталін (агоніст β 2-адренорецепторів). Використовують наступний режим введення тербуталіну: 0,25 мг підшкірно кожні 20–30 хвилин, до 4 доз або до моменту досягнення ефективного токолізу, в подальшому вводять підтримуючу дозу 0,25 мг кожні 3–4 години протягом наступних 48 годин. У разі використання тербуталіну можливий розвиток наступних побічних ефектів: тахікардія, гіпотензія, тремор, серцебиття, задишка, дискомфорт за грудниною, набряк легень, гіпокаліємія та гіперглікемія [49, 71, 93, 101].

Рекомендовано уникати одночасного використання декількох токолітиків через підвищений ризик виникнення побічних ефектів і відсутність доказової бази кращої ефективності комбінацій лікарських засобів [93, 108].

Існують рекомендації щодо використання блокаторів окситоцинових рецепторів для попередження передчасних пологів, але дані щодо їх ефективності як токолітичного агента суперечливі [14, 44, 49]. Одним із зареєстрованих в Україні блокаторів окситоцинових рецепторів в якості

токолітичного препарату є атосібан. Відсутність системного впливу на матір та плід, зокрема небезпечних побічних реакцій, вирізняють антагоністи рецепторів окситоцину серед інших токолітичних препаратів. Безпека для матері та плода дає можливість використовувати цей токолітичний засіб на догоспітальному етапі під час транспортування до спеціалізованого акушерського закладу охорони здоров'я [14, 49, 101]. Мета-аналіз 2014 року рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних досліджень, які порівнювали дію антагоністів окситоцинових рецепторів (атосібан, барусібан) з плацебо для пригнічення СПП, довів, що використання цих препаратів не зменшує ризику СПП протягом наступних 48 годин після початку лікування (відносний ризик (RR) 1,05; 95 % CI: 0,15–7,43; два дослідження, 152 жінки) [44]. Враховуючи суперечливі висновки цього мета-аналізу, доцільність використання препарату атосібан потребує подальших досліджень. Водночас дослідження щодо застосування сульфату магнію та донаторів оксиду азоту (нітрогліцерину) не підтвердили ефективності цих засобів як препаратів для гострого токолізу [30, 38, 49, 101].

Доведено, що ліжковий режим, підвищена гідратація, седативні препарати, призначення антибактеріальних лікарських засобів неефективні для попередження передчасних пологів [49, 62, 71, 108].

Триває доклінічна розробка та клінічні випробовування нових токолітичних препаратів, таких як інгібітори хемокінів широкого спектру дії, таргетні препарати до α -рецепторів простагландинів F2 (PG F2 α), антагоністи рецепторів інтерлейкіну 1 (IL-1) та системи наноносіїв як спосіб введення токолітиків [7, 26, 52, 63, 92].

Застосування токолітичної терапії дозволяє виграти час для проведення антенатального курсу глюкокортикостероїдів, застосування яких знижує у новонароджених кількість випадків РДС, внутрішньошлуночкових крововиливів, некротизуючого ентероколіту, сепсису та неонатальної смерті приблизно на 50 % [7, 31, 32, 33, 45, 47, 75, 78, 94].

Відповідно до більшості рекомендацій, курс антенатальних глюкокортикостероїдів у терміні гестації від 23+0 до 33+6 тижнів проводять усім вагітним, які мають високий ризик передчасних пологів протягом наступних 7 днів [7, 31, 33, 45, 78, 94]. Цей курс включає введення бетаметазону у дозі 12 мг внутрішньом'язово кожні 24 години, усього 2 дози або дексаметазону по 6 мг внутрішньом'язово через кожні 12 годин, разом – 4 дози. Наявні суперечливі дані, що бетаметазон має перевагу над дексаметазоном [45, 94].

У разі прогресування СПП, коли народження дитини стає неминучим протягом наступних 24 годин, з метою нейропротекції плода рекомендовано проводити магнезіальну терапію у терміні від 24 до 32 тижнів вагітності [7, 30, 35, 55, 111]. Найбільшу перевагу малюки отримують у разі призначення сульфату магнію до терміну 30+0 тижнів вагітності [30, 35, 111]. Рекомендовано вводити навантажувальну дозу 4 г сухої речовини сульфату магнію протягом 20 хвилин внутрішньовенно з переходом на підтримувальну дозу 1 г/год. Введення препарату припиняють після народження дитини або після 24 годин магнезіальної терапії у разі, якщо пологи не відбулись [30, 55].

Таким чином, наявні значні прогалини щодо вивчення клінічних, лабораторних та інструментальних предикторів спонтанних передчасних пологів обґрунтували актуальність дисертаційного дослідження.

Матеріали цього розділу відображені у статтях [7, 8]

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Дизайн дослідження та загальна характеристика тематичних пацієнтів

Дисертаційне дослідження виконано на клінічній базі кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Дніпровського державного медичного університету в акушерських відділеннях Комунального підприємства «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» Дніпропетровської обласної ради, м. Дніпро, у період з 2022 по 2025 роки. Нині заклад охорони здоров'я має назву Комунальне неприбуткове товариство «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» Дніпропетровської обласної ради.

За дизайном дослідження було проспективним, відкритим, моноцентровим, порівняльним клінічним дослідженням.

На початковому етапі дослідження було залучено 68 вагітних зі спонтанними передчасними пологами, з яких 11 жінок у подальшому були виключені із дослідження згідно з відповідними критеріями добору пацієнтів (багатоплідна вагітність – 4 жінки, відмова від участі у дослідженні – 7). У підсумку основну групу дослідження склали 57 жінок віком від 16 до 43 років (середній вік (М (SD) – 30,9 (7,2) року), в яких вагітність завершилася СПП на 24–36-му тижнях гестації (медіана – 34 [31; 35] тижні).

Критеріями включення до дослідження були наявність факторів ризику СПП у терміні гестації від 24+0 до 36+6 тижнів у разі одноплідної вагітності, відсутність показань для передчасного оперативного розродження шляхом кесаревого розтину та наявність підписаної інформованої згоди пацієнтки на участь у дослідженні.

Критеріями виключення були багатоплідна вагітність, гострі респіраторні інфекції, тяжка материнська інфекція під час госпіталізації в

акушерське відділення, передлежання плаценти, наявність рубця на матці після кесаревого розтину, тяжка екстрагенітальна патологія, зокрема ожиріння II ступеня та вище, психіатричні захворювання, пухлини епіфізу, гіпертензивні розлади під час вагітності, вроджені вади розвитку плода та інші показання до передчасного оперативного розродження, накладений цервікальний серкляж або акушерський песарій, операції на шийці матки, відмова пацієнтки від участі в дослідженні.

Для проведення порівняльного аналізу було сформовано контрольну групу, до якої увійшли 30 вагітних віком від 18 до 41 року (середній вік – 30,8 (5,7) року), які мали термінові пологи (медіана – 39 [39; 40] тижнів).

Відповідно до мети і завдань дисертаційної роботи, окремі дослідження проводилися у частини пацієнток із загальних вибірок. Зокрема, для аналізу показників трансвагінальної ультрасонографії (ДШМ, МЦК та розрахунку показників їх співвідношення) як предикторів передчасних пологів дослідження у терміни 18–22 тижні вагітності проводили у 22 пацієнток зі СПП (основна група) і 24 вагітних жінок, які мали термінові пологи (контрольна група). Вивчення показників якості сну та рівня тривожності у вагітних за останній місяць перед пологами для оцінки їх впливу на ризик СПП проводили серед 31 жінки основної групи і 30 пацієнток групи контролю. Усі виділені групи були статистично порівнянними ($p > 0,05$) із загальними вибірками за віком пацієнток, термінами гестації та основними показниками акушерського, гінекологічного і соматичного анамнезу, перебігу поточної вагітності і пологів (див. розділи 4, 5), що дозволило узагальнити висновки для всього дослідженого контингенту.

Дизайн дослідження наведено на рис. 2.1.

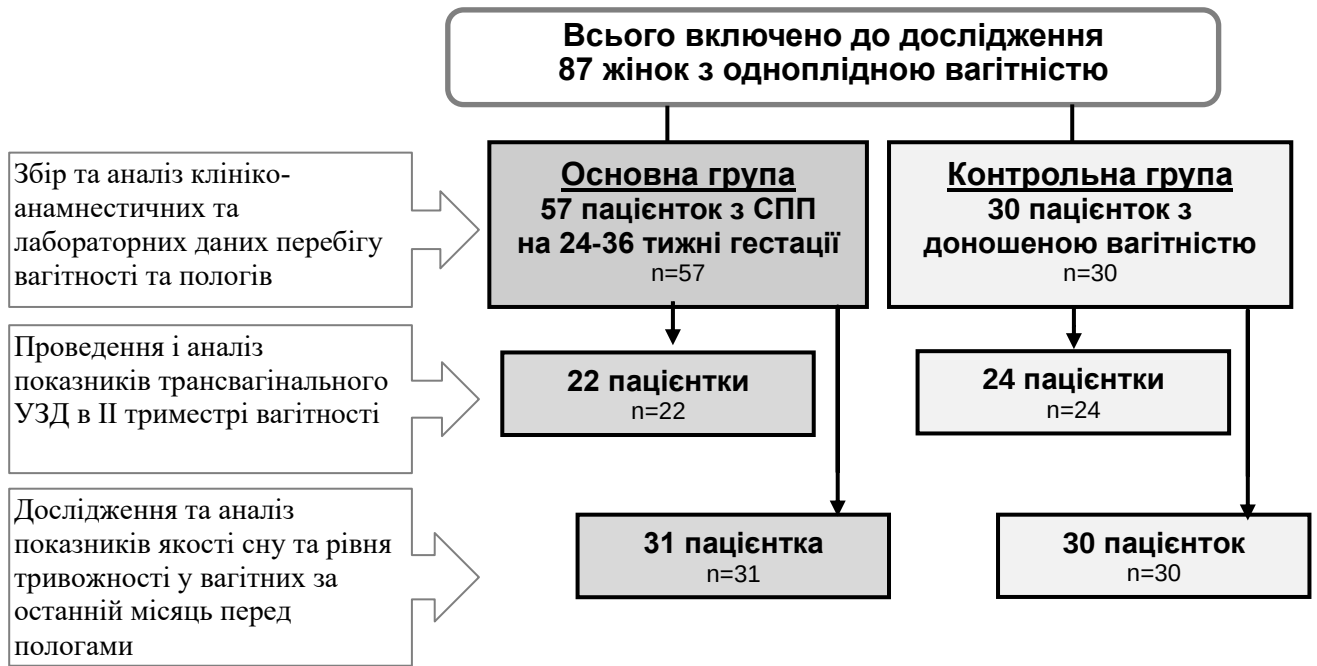


Рис. 2.1 Дизайн дослідження

Характеристика пацієток основної і контрольної груп за віком і термінами гестації на момент пологів наведена у табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Порівняльна характеристика пацієток основної і контрольної груп за віком і термінами гестації на момент пологів

Показник	Основна група (n=57)	Контрольна група (n=30)	Різниця між групами (p _{критерій})
Вік, роки, n (%):			
- 18-24	12 (21,1 %)	4 (13,3 %)	$p_{\chi^2}=0,38$
- 25-29	11 (19,3 %)	8 (26,7 %)	$p_{\chi^2}=0,43$
- 30-34	10 (17,5 %)	8 (26,7 %)	$p_{\chi^2}=0,32$
- 35 і старше	24 (42,1 %)	10 (33,3 %)	$p_{\chi^2}=0,43$
- середній, M (SD)	30,9 (7,2)	30,8 (5,7)	$p_t=0,99$
Термін гестації на момент пологів, тижні, Me [LQ; HQ]	34 [31; 35]	39 [39; 40]	$p_U<0,001 *$

Обидві групи були статистично порівняними за віком пацієнток, серед яких більшість склали вагітні віком 35 років і старше – 24 (42,1 %) жінки в основній групі та 10 (33,3 %) у контрольній групі ($p > 0,05$).

Термін гестації на момент розродження у жінок основної групи у середньому становив 34 [31; 35] тижні, з них термін від 24 до 27 тижнів (надто ранні ПП) був у 8 (14,0 %) жінок, з 28 по 33 тиждень (ранні ПП) – у 18 (31,6%), з 34 по 36 тиждень (пізні ПП) – у 31 (54,4 %) (рис. 2.2).

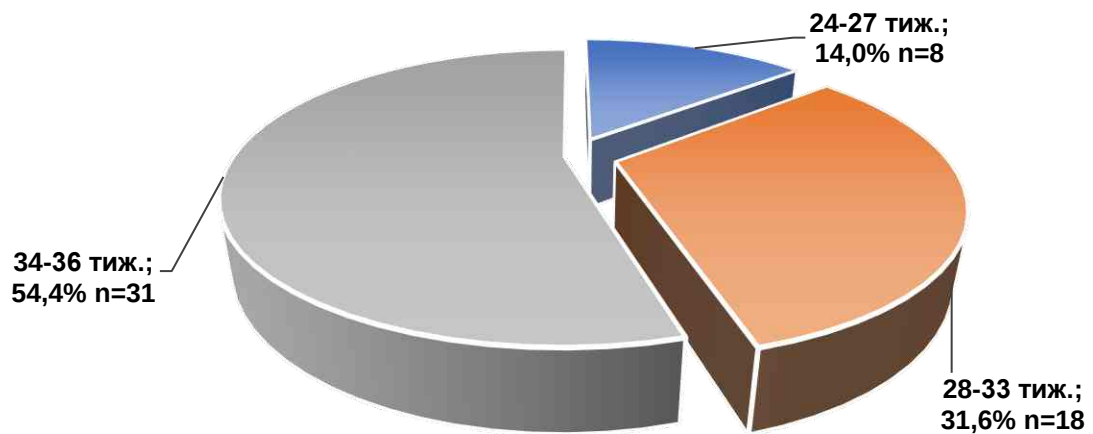


Рис. 2.2. Розподіл вагітних основної групи за терміном гестації на момент пологів

Дисертаційне дослідження проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалений локальним комітетом з біоетики Дніпровського державного медичного університету. На проведення досліджень отримана інформована згода пацієнток.

2.2. Методи дослідження

2.2.1. Методи клінічного і лабораторного обстеження вагітних

На амбулаторному етапі вагітні обох груп проходили спостереження, обстеження та профілактичні заходи щодо акушерських і перинатальних ускладнень відповідно до чинних нормативних документів Міністерства

охорони здоров'я України, зокрема наказу МОЗ України від 15.07.2011 року № 417 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні» та стандартів медичної допомоги «Нормальна вагітність», затверджених наказом МОЗ України від 09.08.2022 року № 1437 [2]. Після госпіталізації до акушерського стаціонару і встановлення діагнозу СПП ведення пацієнток здійснювали згідно з клінічним протоколом «Передчасні пологи», затвердженим наказом МОЗ України від 03.11.2008 року № 624 [1], з урахуванням положень міжнародних рекомендацій [15, 93]. У кожної пацієнтки детально аналізували скарги, соматичний та акушерсько-гінекологічний анамнез, особливості перебігу поточної і попередніх вагітностей, пологів та післяпологового періоду, а також результати клініко-лабораторних та інструментальних досліджень за медичною документацією: форма № 113/о Обмінна карта пологового будинку, пологового відділення лікарні.

Під час госпіталізації вагітних зі СПП до акушерського стаціонару первинне обстеження передбачало уточнення гестаційного віку, проведення зовнішнього та внутрішнього акушерського дослідження, аускультатию серцебиття плода і клінічну оцінку наявності пологової діяльності. Діагностику СПП здійснювали з урахуванням скарг на переймоподібний біль унизу живота та в ділянці крижів, появу слизово-кров'янистих або водянистих виділень із піхви у разі відходження навколоплідних вод, наявність перейм, динамічних змін шийки матки – її вкорочення та згладжування, поступового просування передлеглої частини плода відносно площини входу в малий таз за даними зовнішнього або внутрішнього акушерського обстеження.

Загальноклінічне лабораторне обстеження включало клінічний аналіз крові, біохімічне дослідження крові, зокрема визначення рівнів феритину, С-реактивного білка та магнію. Рівень мелатоніну визначали неінвазивним методом у слині. Після госпіталізації дослідження крові виконували у лабораторії закладу охорони здоров'я із застосуванням автоматичних гематологічних аналізаторів MICROCC-20 Plus (HTI, США), Mindray BC-3200

(Китай) та біохімічних аналізаторів Chemray 240 (США), Biochem FC-360 (НТІ, США). Визначення феритину, С-реактивного білка, магнію у крові та мелатоніну в слині проводили на базі сертифікованих лабораторій «ДІЛА».

2.2.2. Визначення рівня мелатоніну

Визначення мелатоніну в слині проведено на базі сертифікованих лабораторій «ДІЛА». З метою спростування впливу на рівень мелатоніну в слині добових і сезонних ритмів, а також пологової діяльності забір матеріалу в усіх пацієнток здійснювали в проміжок часу 23:00–24:00 у день пологів. Для збору слини використовували контейнери Sarstedt - Salivette з вказанням часу збору слини. Дослідження проведено методом твердофазного імуноферментного аналізу на сертифікованому імунохемілюмінесцентному аналізаторі Maglumi 800 Snibe.

Стандартними правилами підготовки до дослідження були наступні кроки: збір слини проводився в діапазоні 23:00–24:00, було виключено прийом будь-яких препаратів, які впливають на рівень мелатоніну; куріння обмежували принаймні за 1 годину до забору зразка, а прийом будь-якої їжі – за 30 хвилин до проведення обстеження; за 5 хвилин до забору слини ротову порожнину полоскали холодною водою. Наступним кроком було проведення забору слини за відповідною методикою: після зняття синьої кришки контейнера, не торкаючись тампона пальцями, нахиляючи контейнер таким чином, щоб тампон опинився у роті, рясно просочували слиною тампон, м'яко пожовуючи не менше двох хвилин. Після просочування тампона слиною повертали його назад у внутрішній контейнер, не торкаючись тампона руками, та поміщали внутрішній контейнер у зовнішній. Закривали кришкою, проводили необхідне маркування контейнера із зазначенням часу забору матеріалу. Матеріал у контейнері зберігали у темному прохолодному місці, транспортували із запобіганням переохолодженню/перегріванню наступного

ранку у відділення лабораторії «ДІЛА». Кроки проведення збору слини наведені на рисунку 2.3.



Рис. 2.3. Методика збору слини для дослідження мелатоніну у контейнери Sarstedt - Salivette

Процедура аналізу відповідає основному принципу конкурентного імуноферментного аналізу, згідно з яким існує конкуренція між біотинільованим і небіотинільованим антигеном за фіксовану кількість сайтів зв'язування антитіл. Кількість біотинільованого антигену, зв'язаного з антитілом, обернено пропорційна концентрації аналіту в зразку. Кількісне визначення невідомих досягається шляхом порівняння ферментативної активності невідомих із кривою відповіді, отриманою за допомогою відомих стандартів.

Референтні межі концентрації мелатоніну для практично здорових осіб, розраховані як 2,5-й і 97,5-й процентиль вимірюваної популяції, становлять 0,0-8,0 пг/мл вдень з 5:00 по 20:59 і 10,4-58,0 пг/мл вночі з 21:00 по 4:59 для здорових жінок і чоловіків.

2.2.3. Методи сонографічного обстеження стану шийки матки

Досліджено показники трансвагінального УЗД стану шийки матки для цервікометрії і визначення матково-цервікального кута. Трансвагінальне УЗД проводили на декількох апаратах GemisLogiQ-5 PRO оснащений модулем E-Cervix™, General Electric, США; Philips Hd-11 XE, Нідерланди; Philips EPIQ 7,

Нідерланди з використанням внутрішньопорожнинних датчиків частотою 3–13 МГц у терміни 18–22 тижні вагітності.

Методика цервікометрії при трансвагінальному УЗД виконувалась сертифікованими за програмою Cervical Length Education and Review лікарями з ультразвукової діагностики відповідно до методології Фонду медицини плода (FMF) та включала наступні кроки: після спорожнення сечового міхура вагітна займала літотомічне положення з розведенням ніг, трансвагінально вводили ультразвуковий вагінальний датчик у переднє склепіння піхви без надмірного натискання на шийку матки та отримували сагітальний зріз шийки матки, причому шийка матки займала 50–75 % екрана апарата з чіткою візуалізацією цервікального каналу, внутрішнього та зовнішнього вічка шийки матки з обов'язковою візуалізацією щонайменше 3 см передньої стінки міометрія. Враховуючи динамічні зміни шийки матки, отримували три лінійні вимірювання між внутрішнім і зовнішнім вічками, реєстрували найкоротший технічно правильний результат.

Опис методики та особливості проведення дослідження стану шийки матки у вагітних представлені в табл. 2.2.

Таблиця 2.2

**Методика оцінки довжини шийки матки (цервікометрії)
за допомогою трансвагінального УЗД [29]**

Етап обстеження	Рекомендації
Підготовка	Порожній сечовий міхур вагітної
Положення пацієнтки	Напівлежаче або літотомічне положення з розведеними ногами
Вибір датчика	Високочастотний трансвагінальний датчик, покритий одноразовим чохлом та змащений гелем з обох сторін (застереження: видалити бульбашки повітря)
Введення	Розмістити датчик у передньому склепінні піхви з орієнтацією вздовж поздовжньої осі для отримання сагітального зрізу. Може знадобитися легкий тиск для кращої ідентифікації структур

Етап обстеження	Рекомендації
Необхідні структури	Нижня межа сечового міхура, зовнішнє вічко, ендоцервікальний канал та слизова оболонка, внутрішнє вічко (обмежене краєм слизової оболонки)
Мінімізація тиску	Переконалися, що обидві губи шийки матки мають однакову товщину, зберігаючи всі необхідні структури в кадрі
Збільшення	Шийка матки повинна займати 50–75 % екрана
Вимірювання	Встановити каліпери між функціональним внутрішнім вічком та зовнішнім вічком, отримуючи пряму лінію між ними
Повторення	Виконати три окремих вимірювання та вибрати найкоротше технічно правильне вимірювання
Тривалість	Виділити достатньо часу для отримання трьох технічно правильних вимірювань ДШМ, щоб мати змогу спостерігати за динамічними змінами шийки матки з часом
Опис додаткових знахідок	V-подібне розширення (воронка – funneling), осад в навколоплідних водах (debris), «сладж» (sludge), відшарування оболонок, предлежання судин (vasa previa), низьке прикріплення плаценти, спектр патологічної інвазії плаценти.
Уникнення помилок	Повний сечовий міхур або надмірний тиск датчика можуть штучно подовжити шийку матки. Потовщений нижній сегмент або скорочення матки можуть імітувати воронку – funneling: належним чином ідентифікуйте слизову оболонку шийки матки. Уникайте помилкового сприйняття цервікального слизу за воронку – funneling шляхом окреслення ходу оболонок на рівні внутрішнього вічка.

Методика вимірювання матково-цервікального кута включала спорожнення сечового міхура; у літотомічному положенні вагітної візуалізували передню стінку матки, внутрішнє та зовнішнє вічко шийки матки, а також перешийок. Проводили дві лінії, які перетинались: перша лінія

з'єднувала внутрішнє і зовнішнє вічко шийки матки або замкнуту частину шийки матки у разі наявності воронки до зовнішнього вічка, друга лінія проводилась від внутрішнього вічка шийки матки або внутрішнього краю замкненої частини шийки матки за наявності воронки у напрямку нижнього сегмента матки на відстані 3 см від внутрішнього вічка шийки матки. Кут, утворений на рівні внутрішнього вічка, був показником МЦК. Для забезпечення точності виконували три вимірювання; серед технічно коректних результатів для аналізу обирали найбільш тупий кут [10].

У подальшому проведено розрахунок показника співвідношення матково-цервікального кута в градусах до довжини шийки матки в міліметрах.

2.2.4. Методи оцінки рівня тривожності та якості сну у вагітних

Оцінювання якості та порушень сну за останній місяць перед пологами проводили за опитувальником Пітсбурзького індексу якості сну (PSQI) [6]. Опитувальник складається з 4-х питань, що стосуються з'ясування часу та обставин, які впливають на сон респондента, і 20 питань, на які пропонується чотири варіанти відповіді. Питання опитувальника утворюють 7 окремих шкал (компонентів): 1 – суб'єктивна якість сну; 2 – латентність (затримка) сну; 3 – тривалість сну; 4 – звична ефективність сну (відношення часу безпосереднього сну до часу проведеного в ліжку); 5 – порушення сну; 6 – використання снодійних препаратів; 7 – порушення денного функціонування. Кожен компонент оцінюється за 4-х бальною системою від 0 до 3, де «0» / «1» вказують на відсутність/ незначні проблеми, а оцінка «3» – на серйозні порушення сну. Загальний індекс якості сну (ЗІЯС) поєднує всі 7 компонентів, варіює від 0 – мінімальний бал (найкраща якість сну) до 21 – максимальний бал (найгірша якість сну). Показник ЗІЯС менше 5 балів асоціюється з доброю якістю сну, а $\text{ЗІЯС} \geq 5$ балів вказує на значне порушення сну.

Для оцінки рівня тривожності у пацієнток використовували шкалу тривоги Спілбергера-Ханіна [6], яка передбачала визначення рівня реактивної

(ситуативної) тривожності (РТ) як тенденції пацієнтки сприймати досить широке коло ситуацій як загрозу для себе, та рівня особистісної тривожності (ОТ) як стійкої характеристики, спрямованої на відповідне (загрозливе для себе) сприйняття ситуацій і подій. Загальний сумарний показник за кожною шкалою може становити від 20 до 80 балів. Згідно з методикою, визначення РТ і ОТ проводиться окремо. Рівень тривожності до 30 балів оцінюють як низький, від 30 до 45 балів – як помірний, від 46 балів і вище – як високий.

2.3. Статистичні методи обробки результатів дослідження

Для статистичної обробки даних дослідження використовували пакети програм Statistica v. 6.1 (Statsoft Inc., США, № AGAR909E415822FA) і MedCalc® v. 23.2.6, 23.4.9 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium, <https://www.medcalc.org>, 2025-2026) з використанням описових та аналітичних статистичних методів [13]. Залежно від закону розподілу кількісних змінних (перевірка гіпотези проводилась за критерієм Шапіро-Уїлка) середні величини наводили у вигляді середнього арифметичного зі стандартним відхиленням (М (SD)) або медіани (Me) з нижнім і верхнім квантилями [LQ; HQ]. Порівняння статистичних характеристик нормально розподілених даних у незалежних групах проводили за критерієм Стюдента (t) та однофакторним дисперсійним аналізом ANOVA (F), в інших випадках застосовували критерій Манна-Уїтні (U) та непараметричний дисперсійний аналіз Краскела-Уоліса (KW-H) [3]. Характеристики категоріальних змінних включали абсолютний (n) і відносний показник у відсотках з 95 % довірчим інтервалом, обчисленим за методом Вілсона [24, 25], а порівняння між групами проводили за критеріями Хі-квадрат Пірсона (χ^2) та двостороннім точним критерієм Фішера (FET). Для оцінки взаємозв'язку між ознаками виконували кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена (rs), а також за допомогою бінарної логістичної регресії обчислено показники відношення шансів (OR) з 95 % довірчим інтервалом (95 % CI). Коефіцієнт кореляції | rs |

$< 0,3$ свідчив про слабкий кореляційний зв'язок, у діапазоні $0,3 \leq |rs| < 0,7$ – зв'язок середньої сили, $|rs| \geq 0,7$ – про сильний кореляційний зв'язок [3]. Для оцінки прогностичної цінності показників, що мають предикторну цінність для ризику СПП, проводився ROC-аналіз з розрахунком площі під ROC-кривою (AUC) з 95 % довірчим інтервалом (95 % CI), дискримінаційного критерію (cut-off point) значень показника за індексом Юдена (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 [82]. Додатково для дискримінаційного критерію було обчислено інші показники діагностичної (прогностичної) ефективності: прогностична цінність позитивного (Positive Predictive Value – PPV) та негативного результату (Negative Predictive Value – NPV), відношення правдоподібності (шанси) позитивного (Positive Likelihood Ratio – PLR або +LR) та негативного прогнозів (Negative Likelihood Ratio – NLR або –LR), загальна точність тесту (Overall Accuracy – OA).

Статистично значущим в усіх тестах прийнято рівень $p \leq 0,05$, за $0,05 < p < 0,1$ відзначено тенденцію.

Матеріали цього розділу відображені у публікаціях [7, 8, 9].

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНІ ТА ЛАБОРАТОРНІ МАРКЕРИ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ

3.1. Клінічні особливості перебігу вагітності та пологів у жінок зі спонтанними передчасними пологами

Для визначення прогностичних маркерів спонтанних передчасних пологів та розвитку ускладнень вагітності і пологів проведено порівняльний аналіз клініко-анамнестичних і лабораторних показників в основній ($n=57$) і контрольній ($n=30$) групах вагітних жінок (див. розділ 2).

Встановлено, що в обох групах частка першовагітних жінок становила близько 40 % (45,6 % (95 % CI: 33,4-58,4 %) у групі зі СПП і 40,0 % (95 % CI: 24,6-57,7 %) у групі з терміновими пологами). І хоча за паритетом вагітностей у середньому групи не різнилися ($Me=2$; $p > 0,05$), в основній групі було більше жінок, які мали чотири й більше вагітностей в анамнезі – 26,3 % (CI: 16,6-39,0 %) жінок проти 6,7 % (CI: 1,8-21,3 %) пацієнток контрольної групи ($p < 0,05$) (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Порівняння клініко-анамнестичних характеристик пацієнток груп дослідження

Показник		Основна група ($n=57$)	Контрольна група ($n=30$)	Різниця між групами (p -критерій)
<i>Акушерський анамнез</i>				
Вагітність	з використанням ДРТ	4 (7,0 %)	2 (6,7 %)	$p_{\chi^2}=0,95$
	паритет	2 [1; 4]	2 [1; 3]	$p_U=0,80$
	перша	26 (45,6 %)	12 (40,0 %)	$p_{\chi^2}=0,62$

Показник		Основна група (n=57)	Контрольна група (n=30)	Різниця між групами ($p_{\text{критерій}}$)
	чотири й більше вагітностей	15 (26,3 %)	2 (6,7 %)	$p_{\chi^2}=0,028^*$
Пологи	паритет	1 [1; 2]	1 [1; 2]	$p_U=0,52$
	перші	30 (52,6 %)	17 (56,7 %)	$p_{\chi^2}=0,72$
Переривання та невиношування вагітності в	усього	20 (35,1 %)	11 (36,7 %)	$p_{\chi^2}=0,88$
	медичні аборти	16 (28,1 %)	6 (20,0 %)	$p_{\chi^2}=0,41$
	мимовільні викидні	13 (22,8 %)	5 (16,7 %)	$p_{\chi^2}=0,50$
	три й більше абортів або викиднів	9 (15,8 %)	1 (3,3 %)	$p_{\chi^2}=0,083^{**}$
Ектопічна вагітність		2 (3,5 %)	0 (0 %)	$p_{FET}=0,54$
Термінові пологи в анамнезі		19 (33,3 %)	13 (43,3 %)	$p_{\chi^2}=0,36$
Передчасні пологи в анамнезі		8 (14,0 %)	0 (0 %)	$p_{FET}=0,047^*$
Супутні гінекологічні захворювання	усього	9 (15,8 %)	0 (0 %)	$p_{FET}=0,025^*$
	лейоміома тіла матки	7 (12,3 %)	0 (0 %)	$p_{FET}=0,090^{**}$
	ендометріоз, патологія шийки матки	2 (3,5 %)	0 (0 %)	$p_{FET}=0,54$
Соматичний статус				
Екстрагенітальна патологія	усього	18 (31,6 %)	6 (20,0 %)	$p_{\chi^2}=0,25$
	серцево-судинної системи	4 (7,0 %)	1 (3,3 %)	$p_{\chi^2}=0,48$
	травного тракту	7 (12,3 %)	1 (3,3 %)	$p_{\chi^2}=0,17$

Показник		Основна група (n=57)	Контрольна група (n=30)	Різниця між групами ($p_{\text{критерій}}$)
	ожиріння I ступеня	3 (5,3 %)	1 (3,3 %)	$p_{\chi^2}=0,68$
	сечовидільної системи	6 (10,5 %)	3 (10,0 %)	$p_{\chi^2}=0,94$
	щитоподібної залози	7 (12,3 %)	2 (6,7 %)	$p_{\chi^2}=0,41$

Примітки: Дані представлені як n (%) або Me [LQ; HQ]; * – достовірні відмінності між групами ($p < 0,05$); ** – тенденція ($p < 0,1$).

Вагітність напустила природним шляхом у понад 90 % жінок обох груп; на використання допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) вказали 7,0 % (CI: 2,8-16,7 %) пацієнток основної групи і 6,7 % (CI: 1,8-21,3 %) жінок групи контролю ($p > 0,05$).

За даними порівняльного аналізу (табл. 3.1), не виявлено статистично значущої різниці в паритеті пологів, частоті термінових пологів, кількості медичних абортів і викиднів в анамнезі між досліджуваними групами ($p > 0,05$). Водночас встановлено достовірні відмінності за частотою ПП, які мали в минулому 14,0 % (CI: 7,3-25,3 %) жінок основної групи і жодна з пацієнток контрольної групи (0,0 % (CI: 0,0-11,3 %), $p < 0,05$). Також виявлено вищий відсоток жінок в основній групі, які мали в анамнезі від 3 штучних абортів і викиднів – 15,8 % (CI: 8,5-27,4 %) пацієнток проти 3,3 % (CI: 0,6-16,7 %) жінок контрольної групи ($p < 0,1$).

Поточна вагітність жінок, які мали передчасні пологи в минулому (n=8), частіше супроводжувалась істміко-цервікальною недостатністю (ІЦН) (коефіцієнт кореляції Спірмена $r_s=0,23$; $p < 0,1$) і більш ранніми строками гестації ($r_s = -0,26$; $p < 0,05$). Зокрема, середній термін гестації у жінок з ПП в анамнезі становив 31 [29; 33] тиждень проти 34 [31; 36] тижнів без такого

ускладнення ($p_U = 0,050$), а ПЦН мали 2 із 8 (25,0 %) і 3 із 49 (6,1 %) жінок відповідно ($p_{\chi^2} = 0,08$).

Обтяжений гінекологічний анамнез відзначався у 15,8 % (CI: 8,5-27,4 %) жінок основної групи, зокрема лейоміома тіла матки спостерігалась найчастіше – у 12,3% (CI: 6,1-23,2 %) пацієнток, патологія шийки матки та ендометріоз – по одному випадку (1,8 % (CI: 0,3-9,3 %)). У пацієнток контрольної групи не зафіксовано супутньої гінекологічної патології ($p < 0,05$).

Близько третини (31,6 % (CI: 21,0-44,5 %)) вагітних основної групи і кожна п'ята (20,0 % (CI: 9,5-37,3 %)) пацієнтка контрольної групи мали соматичну патологію ($p > 0,05$ між групами), серед якої найчастіше реєструвалися захворювання сечовидільної системи (переважно пієлонефрит) – у 10,5 % (CI: 4,9-21,1 %) і 10,0 % (CI: 3,5-25,6 %) вагітних відповідно, патологія щитоподібної залози (переважно хронічний аутоімунний тиреоїдит) – у 12,3 % (CI: 6,1-23,2 %) і 6,7 % (CI: 1,8-21,3 %) пацієнток відповідно, захворювання травного тракту (хронічний гастрит, холецистит) – у 12,3 % (CI: 6,1-23,2 %) і 3,3 % (CI: 0,6-16,7 %) жінок відповідно (табл. 3.1). У контрольній групі було по одному випадку (3,3 % (CI: 0,6-16,7 %)) ожиріння I ступеня та гіпертонічної хвороби, в основній групі ожиріння відзначалося в 5,3 % (CI: 1,8-14,4 %) пацієнток, гіпертонічна хвороба – у 7,0 % (CI: 2,8-16,7 %).

За результатами аналізу перебігу гестаційного періоду встановлено, що загальна частота ускладненої вагітності в жінок із ПП була вдвічі вищою порівняно з контрольною групою – 75,4 % (CI: 62,9-84,8 %) проти 36,7 % (CI: 21,9-54,5 %) випадків, відповідно ($p < 0,001$). Майже у чверті (26,3 % (CI: 16,6-39,0 %)) пацієнток основної групи вагітність супроводжувалася загрозою переривання в I–II триместрах гестації, тоді як у контрольній групі подібних ускладнень не було ($p < 0,01$) (табл. 3.2). Залізодефіцитна або неуточнена анемія (переважно легкого ступеня) також частіше спостерігалася у вагітних основної групи, особливо протягом II триместру

вагітності (29,8 % (CI: 19,5-42,7 %) проти 3,3 % (CI: 0,6-16,7 %); $p < 0,01$) і зберіглася на момент госпіталізації для розродження в чверті пацієнток (24,6 % (CI: 15,2-37,1 %) проти 10,0 % (CI: 3,5-25,6 %, $p_{\chi^2} = 0,104$).

Таблиця 3.2

Порівняння перебігу вагітності у пацієнток груп дослідження

Показник	Основна група (n=57)	Контрольна група (n=30)	Різниця між групами ($p_{\text{критерій}}$)
Ускладнення вагітності (усього)	43 (75,4 %)	11 (36,7 %)	$p_{\chi^2} < 0,001^*$
Блювання вагітних	10 (17,5 %)	2 (6,7 %)	$p_{\chi^2} = 0,16$
Загроза переривання вагітності в I–II триместрі	15 (26,3 %)	0 (0 %)	$p_{\text{FET}} = 0,002^*$
Анемія (усього)	25 (43,9 %)	8 (26,7 %)	$p_{\chi^2} = 0,12$
- у т. ч. у II триместрі	17 (29,8 %)	1 (3,3 %)	$p_{\chi^2} = 0,004^*$
Істміко-цервікальна недостатність	5 (8,8 %)	0 (0 %)	$p_{\text{FET}} = 0,16$
Передчасне відшарування плаценти	1 (1,8 %)	0 (0 %)	$p_{\text{FET}} = 1,0$
Перенесені гострі респіраторні інфекції	18 (31,6 %)	14 (46,7 %)	$p_{\chi^2} = 0,17$
Безсимптомна бактеріурія	8 (14,0 %)	1 (3,3 %)	$p_{\chi^2} = 0,12$
Бактеріальний вагіноз	9 (15,8 %)	2 (6,7 %)	$p_{\chi^2} = 0,22$

Примітки: Дані представлені як n (%); * – достовірні відмінності між групами ($p < 0,05$).

Встановлено пряму кореляцію помірної сили між загрозою переривання вагітності в I-II триместрах гестації та віком пацієнток із ПП ($r_s = 0,33$; $p < 0,05$), паритетом вагітностей ($r_s = 0,43$; $p < 0,001$), а також

кількістю штучних абортів та викиднів в анамнезі ($r_s=0,47$; $p < 0,001$), що свідчить про зростання ризиків СПП за наявності таких ознак. Зокрема, середній вік жінок, вагітність яких супроводжувалася загрозою переривання в I–II триместрах гестації, становив 34,9 (5,0) років, медіана числа вагітностей – 4 [2; 6], медіана кількості перенесених медичних абортів і викиднів – 2 [0; 3]. В підгрупі жінок без таких ускладнень поточної вагітності відповідні характеристики становили: середній вік – 29,3 (7,4) років ($p_t= 0,009$), паритет вагітностей – 1 [1; 2] ($p_U= 0,001$), середня кількість медичних абортів і викиднів в анамнезі – 0 [0; 0] ($p_U < 0,001$).

Не зареєстровано достовірних розбіжностей між досліджуваними групами за частотою перенесених протягом гестаційного періоду респіраторних і гінекологічних інфекцій ($p > 0,05$), хоча відсоток пацієнток із бактеріальним вагінозом та безсимптомною бактеріурією був у 2–4 рази вищим в основній групі. Зокрема, безсимптомна бактеріурія діагностована у 14,0 % (CI: 7,3-25,3 %) вагітних із СПП і 3,3 % (CI: 0,6-16,7 %) вагітних контрольної групи ($p_{\chi^2}=0,12$).

У групі ПП виявлено тазове передлежання плода у 8 (14,0 % (CI: 7,3-25,3 %)) випадках, тоді як у вагітних контрольної групи таких випадків не було ($p_{FET} = 0,047$). Подібне розташування плода у вагітних основної групи здебільшого асоціювалося з більш старшим віком жінки ($r_s=0,36$; $p < 0,01$), паритетом вагітностей ($r_s=0,34$; $p < 0,01$) і пологів ($r_s=0,28$; $p < 0,05$), а також з кількістю медичних абортів та викиднів в анамнезі ($r_s=0,35$; $p < 0,01$). При цьому достовірної кореляції тазового передлежання плода з термінами гестації не встановлено ($r_s= - 0,19$; $p = 0,16$).

Випадки істміко-цервікальної недостатності (ІЦН) зафіксовано у 8,8 % (CI: 3,8; 18,9 %) пацієнток основної групи та встановлена їхня відсутність у жінок групи контролю ($p_{\chi^2}= 0,16$).

Термін вагітності при пологах у жінок основної групи становив у середньому 34 [31; 35] тижні, з них майже половина випадків відбулися у терміни до 33 тижнів (45,6 % (CI: 33,4; 58,4 %)) (див. рис. 2.2). Ранні терміни

асоціювалися з наявністю передчасних пологів у жінок в минулому ($rs = -0,26$; $p < 0,05$), паритетом пологів ($rs = -0,33$; $p < 0,05$) та наявністю ІЦН ($rs = -0,41$; $p < 0,01$).

У 24–34 тижні вагітності 18 (31,6 % (CI: 21,0-44,5 %)) жінок основної групи отримували профілактику РДС новонароджених глюкокортикостероїдами дексаметазоном або бетаметазоном у сумарній дозі 24 мг. У 20 (35,1 % (CI: 24,0-48,1 %)) випадках проводили токоліз ніфедипіном, 21 (36,8 % (CI: 25,5-49,8 %)) вагітна отримала антибактеріальну терапію у разі передчасного розриву плідних оболонок.

Вагінальні пологи відбулися у 87,7 % (CI: 76,8-93,9 %) жінок основної і у 96,7 % (CI: 83,3-99,4 %) жінок контрольної групи; відповідно у 12,3 % (CI: 6,1-23,2 %) і 3,3 % (CI: 0,6-16,7 %) випадках проведено оперативне розродження шляхом кесаревого розтину ($p > 0,05$ між групами дослідження) (табл. 3.3). Показаннями до кесаревого розтину в жінок із ПП були: тазове передлежання плода (5 із 7 (71,4 %) випадків), вторинна слабкість пологової діяльності, яка не піддавалася медикаментозній корекції, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти – по 1 (14,3 %) випадку.

Достовірних відмінностей між загальною частотою ускладнень пологів і післяпологового періоду, які спостерігалися в 11 (19,3 % (CI: 11,1-31,3 %)) жінок основної групи та 2 (6,7 % (CI: 1,8-21,3 %)) пацієнток у контрольній групі, не виявлено ($p_{\chi^2} = 0,12$). Проте найчастішим ускладненням СПП була затримка посліду – 11 (19,3 % (CI: 11,1-31,3 %)) випадків, чого не було в пацієнток контрольної групи ($p < 0,05$) (табл. 3.3). Крім того, крововтрата в жінок основної групи була вищою порівняно з контрольною – відповідно 250 [200; 300] мл проти 200 [200; 250] мл ($p < 0,05$).

Таблиця 3.3

Порівняння перебігу пологів у пацієнок груп дослідження

Показник	Основна група (n=57)	Контрольна група (n=30)	Різниця між групами (p-критерій)
<i>Метод розродження та перебіг пологів</i>			
Вагінальні пологи	50 (87,7 %)	29 (96,7 %)	$p_{\chi^2}=0,17$
Кесарів розтин	7 (12,3 %)	1 (3,3 %)	$p_{\chi^2}=0,17$
Тривалість безводного проміжку понад 48 годин	11 (19,3 %)	0 (0 %)	$p_{FET}=\mathbf{0,014^*}$
Дистрес плода в пологах	0 (0 %)	2 (6,7 %)	$p_{FET}=0,12$
Затримка частин посліду	11 (19,3 %)	0 (0 %)	$p_{FET}=\mathbf{0,014^*}$
Крововтрата при спонтанних пологах, мл	250 [200; 300]	200 [200; 250]	$p_U=\mathbf{0,013^*}$

Примітки: Дані представлені як n (%) або Me [LQ; HQ]; * – достовірні відмінності між групами ($p < 0,05$).

Підсумовуючи результати порівняльного аналізу клініко-анамнестичних характеристик вагітних із ПП і терміновими пологами, можна виділити значущі фактори, які достовірно відрізняються від контрольної групи за частотою реєстрації цих ознак у жінок основної групи (рис. 3.1), тобто асоціюються зі СПП і можуть виступати їхніми прогностичними маркерами.

Зокрема, до основних факторів ризику СПП належать наявність: ПП в анамнезі ($rs=0,23$; $p < 0,05$), від 4 вагітностей ($rs=0,24$; $p < 0,05$), від 3 абортів і викиднів ($rs=0,19$; $p < 0,1$), супутньої гінекологічної патології ($rs=0,25$; $p < 0,05$), зокрема лейоміоми тіла матки, а також ускладненого перебігу вагітності ($rs=0,38$; $p < 0,001$) з випадками загрози її переривання в І–ІІ

триместрах ($rs=0,33$; $p < 0,01$) та анемії у II триместрі ($rs=0,31$; $p < 0,01$) (рис. 3.2).

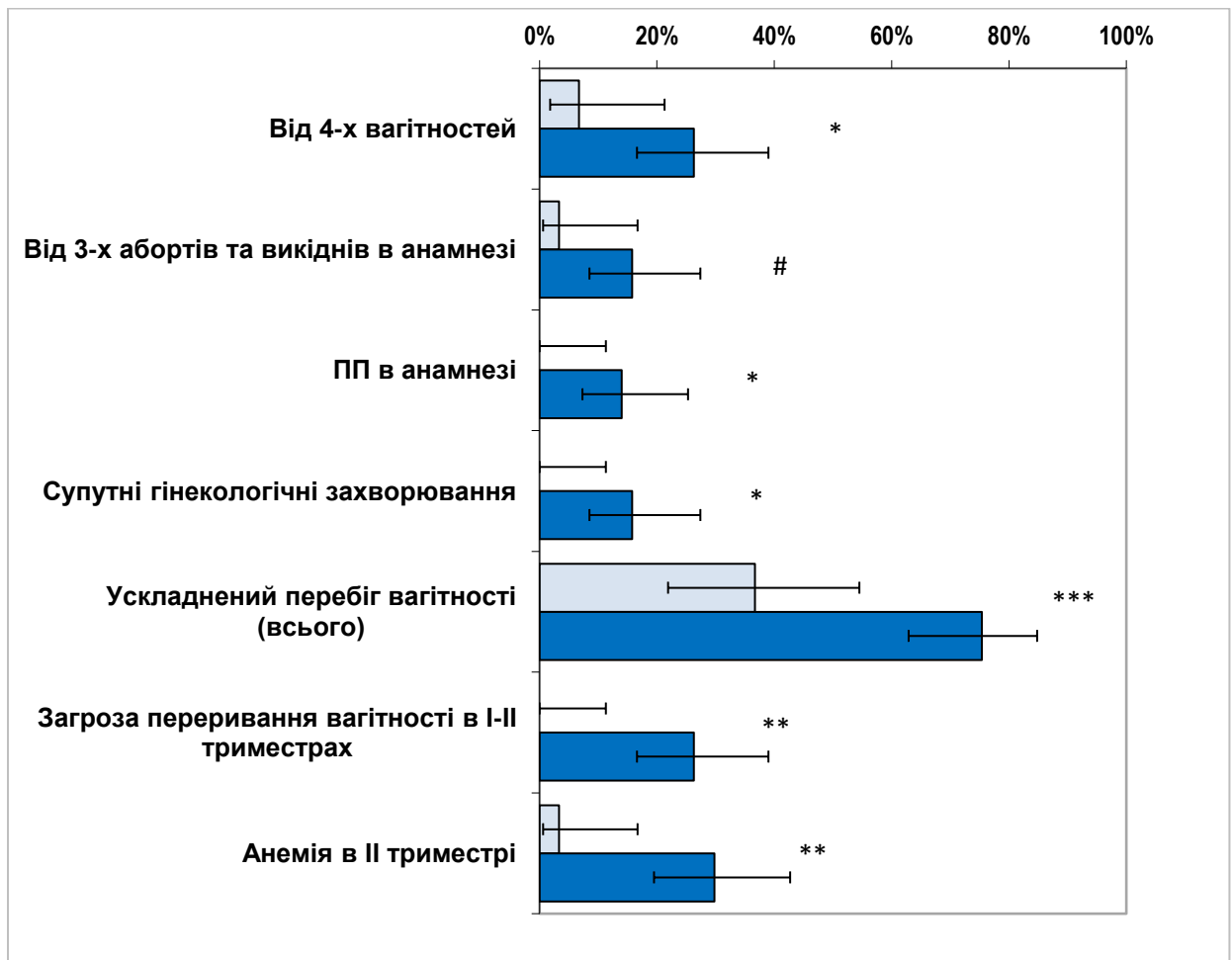


Рис. 3.1. Порівняльна частота значущих показників анамнезу і перебігу поточної вагітності у пацієнток груп дослідження

Примітки: Зображено відносний показник з 95% СІ; достовірні відмінності між групами: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; # – $p < 0,1$.



Рис. 3.2. Кореляційні взаємозв'язки СПП з окремими показниками анамнезу та перебігу поточної вагітності

Примітка. Вказано коефіцієнти рангової кореляції Спірмена (r_s) та їхня статистична значимість (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$, # – $p < 0,1$).

Треба відзначити, що предикторні властивості зазначених факторів щодо ПП добре узгоджуються з даними інших авторів [7], проте їхній зв'язок із ПП, як вказують коефіцієнти кореляції, здебільшого є слабким.

3.2. Лабораторні маркери предикції передчасних пологів

Продовжуючи пошук нових прогностичних маркерів СПП, звернуто увагу на дані наукових досліджень останніх років щодо інформативності окремих показників загального і біохімічного аналізу крові для ранньої діагностики СПП [52]. Результати аналізу показників загально-клінічного та біохімічного дослідження сироватки крові наведено в табл. 3.4.

Аналіз загальних показників периферичної крові в жінок досліджуваних груп показав достовірне зниження рівня еритроцитів ($p < 0,05$), гемоглобіну ($p < 0,01$), гематокриту ($p < 0,001$) і середнього об'єму еритроцитів ($p < 0,05$) у пацієнток основної групи порівняно з контрольною групою, що корелювало з вищою частотою анемії в жінок основної групи: $r_s = -0,22$; $p < 0,05$; $r_s = -0,55$;

$p < 0,001$; $r_s = -0,48$; $p < 0,001$; $r_s = -0,27$; $p < 0,05$ відповідно. Водночас показник ширини розподілу еритроцитів за об'ємом (RDW) у загальному аналізі крові, який відображає варіабельність розмірів клітин, а його збільшення свідчить про неефективний синтез або підвищене пошкодження еритроцитів при запальних станах, не мав статистично значущої різниці між групами ($p > 0,05$).

Таблиця 3.4

Порівняння середніх значень основних показників загально-клінічного та біохімічного аналізу крові у пацієнток груп дослідження

Показник	Референтний інтервал	Основна група (n=57/ n ₁ =31)	Контрольна група (n=30)	Різниця між групами (p _{критерій})
<i>Загальний аналіз крові</i>				
Еритроцити (RBC), Т/л	3,8-5,75	3,75 (0,37)	3,95 (0,32)	$p_t=0,014^*$
Гемоглобін (Hb), г/л	120-156	112,8 (9,9)	119,3 (10,5)	$p_t=0,006^*$
Гематокрит (Ht), %	35,5-45,5	33,2 (2,6)	35,4 (2,7)	$p_t=0,001^*$
Середній об'єм еритроцитів (MCV), фл	80-99	86,7 (7,2)	89,5 (3,7)	$p_t=0,020^*$
Ширина розподілу еритроцитів за об'ємом (RDW), %	11,5-14,7	13,4 (1,6)	13,0 (1,8)	$p_t=0,32$
Середня концентрація гемоглобіну в еритроцитах (MCHC), г/л	315-360	336,8 (10,8)	335,4 (13,6)	$p_t=0,60$
Вміст гемоглобіну в еритроцитах (MCH), пг	27-33,5	29,6 (2,4)	29,5 (2,6)	$p_t=0,85$
Тромбоцити (PLT), Г/л	166-389	219,5 (62,6)	208,8 (57,9)	$p_t=0,44$
Середній об'єм тромбоцитів (MPV), фл	5,9-9,9	9,51 (1,43)	8,94 (0,78)	$p_t=0,020^*$

Показник	Референтний інтервал	Основна група (n=57/ n ₁ =31)	Контрольна група (n=30)	Різниця між групами (p _{критерій})
Ширина розподілу тромбоцитів за об'ємом (PDW), %	15,7-18	16,1 (1,1)	15,1 (1,7)	$p_t=0,009^*$
Лейкоцити (WBC), Г/л	3,9-10,2	12,47 (5,05)	9,71 (1,96)	$p_t=0,001^*$
Загальні нейтрофіли (NEU), %	40-70	76,8 (9,4)	77,7 (7,9)	$p_t=0,68$
Паличкоядерні лейкоцити, %	0-5	4,0 [2,0; 7,0]	4,5 [2,0; 8,0]	$p_U=0,68$
Лімфоцити (LYM), %	20-44	17,9 (9,1)	16,8 (7,2)	$p_t=0,58$
Нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення (NLR)	1,69-3,35	4,82 [3,03; 8,63]	3,84 [2,96; 4,62]	$p_U=0,023^*$
Моноцити (MO), %	2-9,5	4,46 (1,95)	4,83 (1,98)	$p_t=0,41$
Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ, ESR), мм/год	< 20	29,5 [20,0; 40,5]	18,5 [12,0; 34,0]	$p_U=0,037^*$
<i>Біохімічний аналіз крові</i>				
С-реактивний білок, мг/л	< 10	36,8 [4,8; 70,1]	7,5 [4,6; 9,4]	$p_U=0,004^*$
Феритин, нг/мл	23,9-336,2	34,2 [20,6; 56,0]	36,7 [26,4; 48,8]	$p_U=0,73$
Магній, ммоль/л	0,66-1,07	0,76 (0,14)	0,83 (0,12)	$p_t=0,026^*$

Примітки: Дані наведено як М (SD) або Ме [LQ; HQ]; n – загальне число спостережень в групі, n₁ – число спостережень для показників С-реактивний

білок та феритин; * – достовірні відмінності між групами ($p < 0,05$); референтні показники вказані за даними лабораторії «ДІЛА»

Натомість показники середнього об'єму тромбоцитів (MPV) та ширини їхнього розподілу за об'ємом (PDW), що відображають процеси синтезу і активації тромбоцитів різних розмірів, були достовірно вищими у вагітних основної групи ($p < 0,05$ і $p < 0,01$ відповідно). Це узгоджується з даними інших авторів щодо підвищення зазначених показників при запальних станах і асоціації з ризиком ПП [57]. Нами встановлено негативну кореляцію між рівнем MPV в крові вагітних основної групи і продукцією тромбоцитів ($r_s = -0,29$; $p < 0,05$), а також з рівнем феритину ($r_s = -0,49$; $p < 0,01$) та середньою концентрацією гемоглобіну в еритроцитах (MCHC) ($r_s = -0,26$; $p < 0,05$), що може вказувати на взаємозв'язок між дефіцитом заліза у вагітних із ПП та інтенсивністю тромбоцитопоезу.

Показник варіабельності розміру тромбоцитів в крові вагітних основної групи (PDW) обернено корелював з термінами гестації ($r_s = -0,29$; $p < 0,05$). Максимальний рівень PDW був зафіксований серед жінок з дуже ранніми ПП (16,7 (0,9) %), мінімальний – з пізніми ПП (15,7 (1,0) %, $p_F = 0,024$) (рис. 3.3).

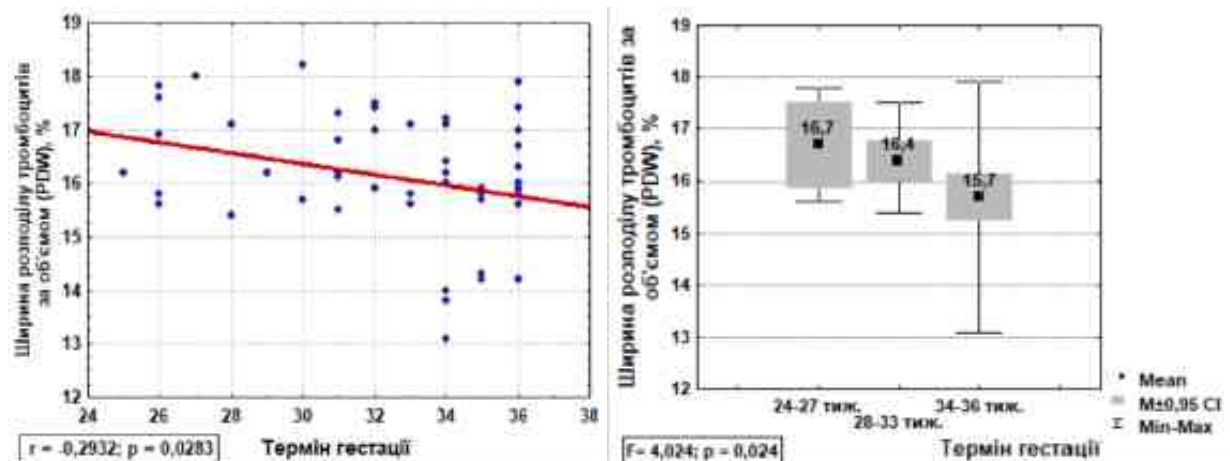


Рис. 3.3. Кореляційний зв'язок та середні значення (М, 95% CI) показника варіабельності розміру тромбоцитів (PDW) в крові залежно від термінів гестації у жінок основної групи

Достовірні асоціації високих значень PDW встановлені також з показником варіабельності середнього об'єму еритроцитів (RDW) ($r_s = 0,58$; p

$< 0,001$), з відносною кількістю нейтрофілів ($rs=0,26$; $p < 0,05$), особливо сегментоядерних форм ($rs=0,35$; $p < 0,01$), та з відповідним зниженням відносної кількості лімфоцитів ($rs = -0,33$; $p < 0,05$).

Підтвердженням активації запального процесу при ПП були достовірно підвищені в сироватці крові жінок основної групи рівні лейкоцитів (в 1,3 раза; $p < 0,001$), С-реактивного білка (в 4,9 раза; $p < 0,001$) і швидкості осідання еритроцитів (в 1,6 раза; $p < 0,05$) (табл. 3.4). Ще одним маркером системного запалення і можливим предиктором ПП виявився показник нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення (NLR), середнє значення якого в пацієнток основної групи було в 1,3 раза вищим порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).

Підвищена швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) у вагітних основної групи здебільшого відзначалася за наявності лейоміоми тіла матки ($rs=0,27$; $p < 0,05$), бактеріального вагінозу ($rs=0,26$; $p < 0,05$), ожиріння ($rs=0,28$; $p < 0,05$); а збільшення показника NLR – при супутніх захворюваннях сечовидільної системи ($rs=0,26$; $p < 0,05$). Лейкоцитоз часто поєднувався з анемією у вагітних зі СПП під час госпіталізації ($rs = -0,29$; $p < 0,05$), високим рівнем С-реактивного білка ($rs=0,40$; $p < 0,05$) та зростанням середнього об'єму тромбоцитів ($rs=0,26$; $p < 0,05$).

Рівень СРБ в крові жінок зі СПП коливався в межах від 1,2 до 133,2 мг/л і становив у середньому 36,8 [4,8; 70,1] мг/л. Встановлено достовірні асоціації цього показника як з іншими маркерами запального процесу – лейкоцитами ($rs=0,40$; $p < 0,05$), паличкоядерними нейтрофілами ($rs=0,37$; $p < 0,05$), ШОЕ ($rs=0,36$; $p < 0,05$), так й з низкою показників анамнезу і перебігу поточної вагітності – гестаційним терміном ($rs = -0,58$; $p < 0,001$), загрозою переривання вагітності у I-II триместрах ($rs=0,69$; $p < 0,001$), паритетом вагітностей ($rs=0,37$; $p < 0,05$), кількістю перенесених медичних абортів та викиднів в анамнезі ($rs=0,49$; $p < 0,01$).

При дуже ранніх термінах СПП (24-27 тижнів) рівень СРБ коливався від 1,8 до 133,2 мг/л з медіаною 87,4 [50,5; 107,2] мг/л, при ранніх СПП (28-33

тижні) діапазон коливань становив 4,8 – 100,4 мг/л з медіаною 40,0 [11,7; 64,0] мг/л, а при пізніх СПП (34-36 тижнів) високі значення СРБ відзначалися відносно рідко (в 2 із 14 спостережень – 14,3 %), а медіана становила 6,0 [4,0; 12,0] мг/л ($p_H=0,016$) (рис. 3.4).

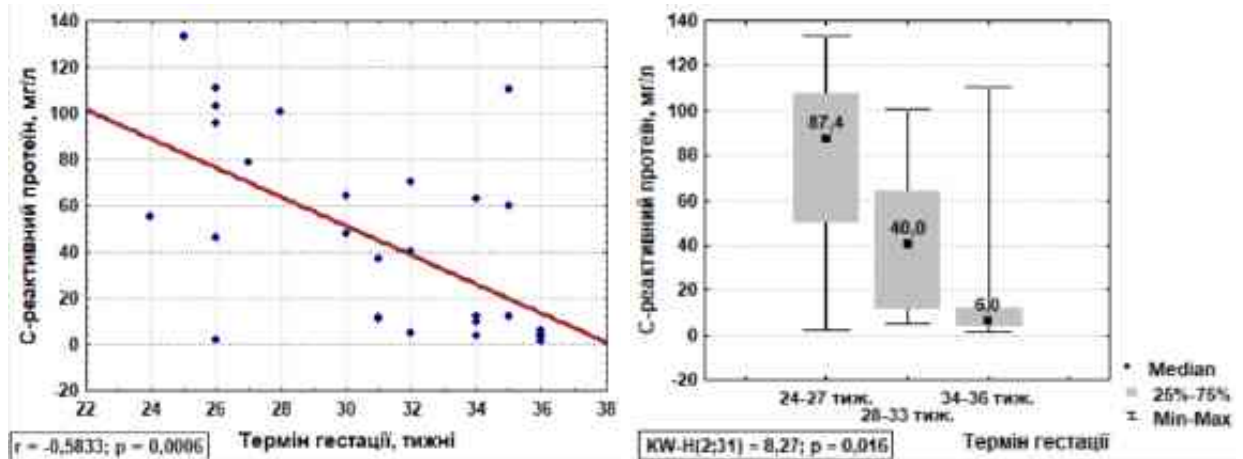


Рис. 3.4. Кореляційний зв'язок та середні значення (Me [LQ; HQ]) СРБ в крові залежно від термінів гестації у жінок основної групи

Дослідження рівня феритину в крові вагітних жінок не виявило статистично значущих розбіжностей між групами ($p > 0,05$). Це не відповідає результатам досліджень низки авторів [57, 61], які виявили достовірну асоціацію між підвищеним рівнем сироваткового феритину на ранніх термінах вагітності (у II триместрі) і ризиком СПП, що ймовірно можна пояснити більш пізніми строками його вимірювання в нашому дослідженні.

Водночас встановлено, що при передчасних пологах рівень феритину обернено корелював з термінами гестації ($r_s = -0,37$; $p < 0,05$), тобто був вищим на ранніх строках вагітності. Так, при дуже ранніх термінах СПП рівень феритину в крові коливався від 21 до 80,3 нг/мл з медіаною 47,5 [35,7; 64,1] нг/мл, при ранніх СПП діапазон коливань становив 15,5–70 нг/мл з медіаною 34,2 [24,9; 64,4] нг/мл, а при пізніх СПП показник варіював від 9,8 до 70 нг/мл і медіаною 24,4 [15,4; 38,4] нг/мл ($p_H=0,083$) (рис. 3.5).

Виявлено також позитивний зв'язок між рівнем сироваткового феритину у жінок зі СПП та підвищенням вмістом СРБ ($r_s=0,35$; $p < 0,05$), що

узгоджується з даними інших авторів, що феритин є реагентом гострої фази, і він збільшується за наявності системного запалення [34].

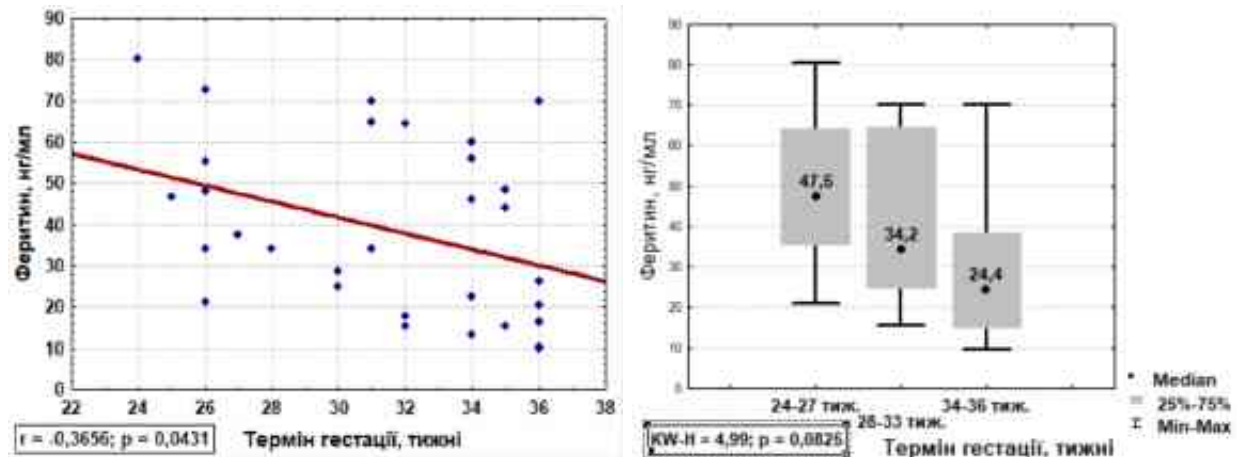


Рис. 3.5. Кореляційний зв'язок та середні значення (Me [LQ; HQ]) феритину в крові залежно від термінів гестації у жінок основної групи

Важлива роль під час вагітності належить мікроелементу магнію, дефіцит якого у вагітних підвищує ризик порушення процесу імплантації, ранніх і пізніх викиднів, тривалої загрози переривання вагітності і передчасних пологів [5]. Рівень магнію в крові вагітних основної групи коливався від 0,42 до 1,1 ммоль/л і в середньому дорівнював 0,76 (0,14) ммоль/л. У жінок з терміновими пологами рівень сироваткового магнію варіювався від 0,67 до 1,06 ммоль/л, в середньому – 0,83 (0,12) ммоль/л, що достовірно перевищувало показники в групі СПП ($p < 0,05$) (рис. 3.6). Дефіцит магнію ($< 0,66$ ммоль/л) мали 12 (21,1 % (CI: 12,5-33,3 %) вагітних основної групи, серед них 2 випадки (3,5 %) – тяжкого дефіциту ($< 0,5$ ммоль/л), і жодна з жінок контрольної групи (0,0 % (CI: 0,0-11,3 %), $p_{FET}=0,007$).

За результатами кореляційного аналізу встановлено слабкі, але вірогідні зв'язки зниженого рівня магнію в крові жінок зі СПП із запаленням на тлі хронічного аутоімунного тиреоїдиту ($rs = -0,26$; $p < 0,05$), а також з високими значеннями показника нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення ($rs = -0,29$; $p < 0,05$).

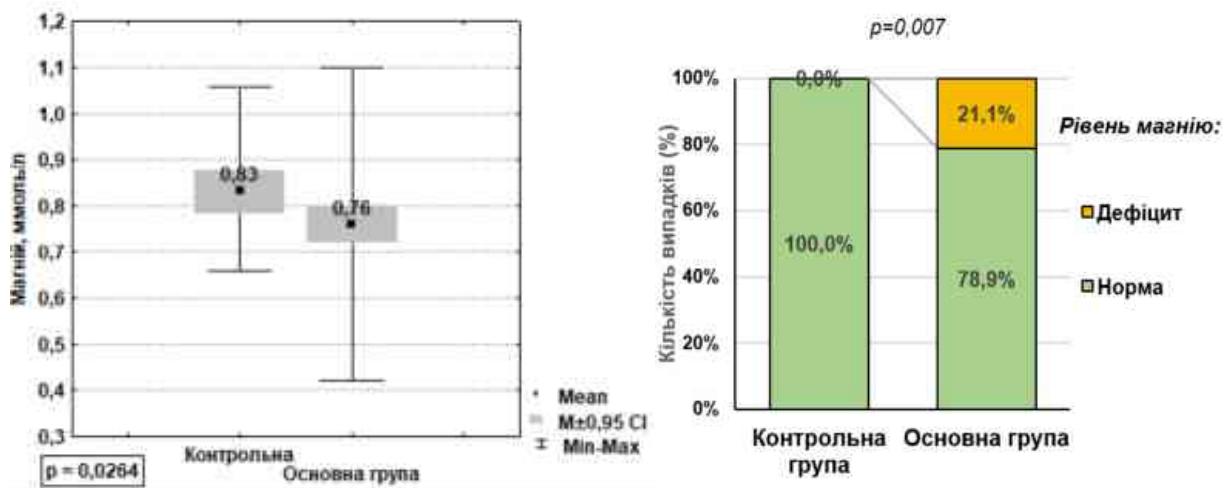


Рис. 3.6. Середні значення (M, 95 % CI) та порівняння з нормою вмісту магнію в крові пацієнток груп дослідження

Враховуючи важливу роль нормального ритму мелатонінсинтезуючої функції епіфізу в перебігу вагітності, нами досліджено рівень мелатоніну в слині пацієнток в нічний час (табл. 3.5). У жінок основної групи він коливався від 0,85 до 13,88 пг/мл і був зниженим порівняно з нормою ($< 10,4$ пг/мл) в абсолютній більшості пацієнток – у 27 із 31 жінок (87,1 % CI: 71,1-94,9 %). В контрольній групі, навпаки, рівень мелатоніну в слині у більшості пацієнток знаходився в межах норми (73,3 %) і лише у 8 із 30 жінок (26,7 % (CI: 14,2-44,4 %) був зниженим ($p_{\chi^2} < 0,001$ між групами). Загалом, середній рівень мелатоніну в слині жінок з недоношеною вагітністю був у 3,5 раза ($p < 0,001$) нижче за такий показник при нормальній доношеній вагітності – 12,53 [10,18; 14,44] пг/мл проти 3,55 [2,02; 6,56] пг/мл (рис. 3.7).

Таблиця 3.5

**Порівняння середніх значень мелатоніну в слині
у пацієнток груп дослідження**

Показник	Референтний інтервал	Основна група (n=57)	Контрольна група (n=30)	Різниця між групами (p-критерій)
Мінімум – максимум, пг/мл	10,4-58,0 вночі	0,85 - 13,88	1,95 - 46,84	–
Середній, пг/мл, Me (LQ; HQ)		3,55 [2,02; 6,56]	12,53 [10,18; 14,44]	$p_U < 0,001^*$

Примітка. * – достовірні відмінності між групами ($p < 0,05$).

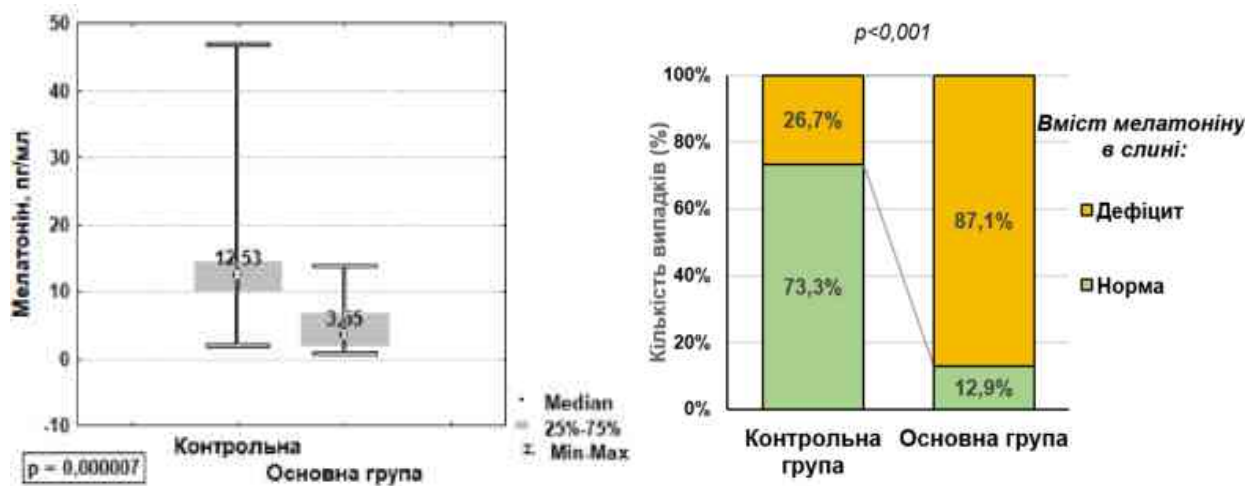


Рис. 3.7. Середні значення (Me [LQ; HQ]) та порівняння з нормою вмісту мелатоніну в слині пацієнток груп дослідження

Нами не виявлено статистично значимих кореляцій рівня мелатоніну в слині у жінок основної групи з термінами гестації ($r_s = -0,04$; $p > 0,05$). Водночас встановлено зворотний зв'язок середньої сили вмісту мелатоніну в слині з рівнем сироваткового феритину ($r_s = -0,40$; $p < 0,05$) та прямий зв'язок – з клінічними індексами формених елементів крові: середнім об'ємом еритроцитів (MCV) ($r_s = 0,41$; $p < 0,05$), середнім об'ємом тромбоцитів (MPV) ($r_s = 0,60$; $p < 0,001$) та показником варіабельності розміру тромбоцитів (PDW) ($r_s = 0,45$; $p < 0,05$).

Підсумовуючи результати порівняльного аналізу лабораторних показників у вагітних із СПП і терміновими пологам, можна виділити значущі фактори, які достовірно відрізняються між групами і корелюють з ризиком СПП (рис. 3.8).

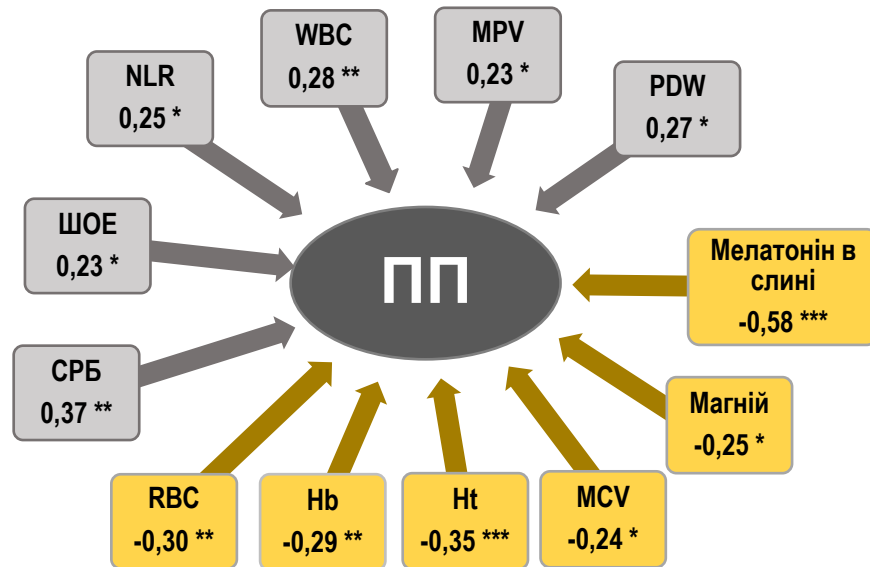


Рис. 3.8. Кореляційні взаємозв'язки СПП з окремими лабораторними показниками

Примітка. Вказані коефіцієнти рангової кореляції Спірмена (rs) та їхня статистична значимість (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$).

Так, ризик СПП прямо асоціювався з підвищенням рівнів СРБ ($rs=0,37$, $p < 0,01$), лейкоцитів (WBC) ($rs=0,28$, $p < 0,01$), нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення (NLR) ($rs=0,25$, $p < 0,05$), швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) ($rs=0,23$, $p < 0,05$), середнього об'єму тромбоцитів (MPV) ($rs=0,23$, $p < 0,05$) та ширини їх нього розподілу за об'ємом (PDW) ($rs=0,27$, $p < 0,01$) і обернено – з показниками «червоної» крові: рівнями еритроцитів (RBC) ($rs=-0,30$; $p < 0,01$), гемоглобіну (Hb) ($rs=-0,29$; $p < 0,01$), гематокриту (Ht) ($rs=-0,35$; $p < 0,01$), середнього об'єму еритроцитів (MCV) ($rs=-0,24$; $p < 0,05$); з рівнем мелатоніну в слині вночі ($rs=-0,58$, $p < 0,001$) і рівнем магнію у крові ($rs=-0,25$, $p < 0,05$).

Це дає змогу розглядати зазначені показники як можливі маркери предикції ПП і є метою подальших досліджень.

3.3. Оцінка прогностичного потенціалу клініко-анамнестичних і лабораторних маркерів передчасних пологів

Для подальшої оцінки прогностичної цінності та дискримінаційної здатності виділених (за результатами порівняльного і кореляційного аналізів) клініко-анамнестичних та лабораторних показників перебігу вагітності як предикторів ПП, використано метод побудови та аналізу логістичних регресійних моделей та процедуру ROC-аналізу (Receiver Operationg Characteristic analysis) (див. розділ 2).

Результати ROC-аналізу клініко-анамнестичних маркерів предикції ПП (табл. 3.6) показали, що показники акушерського і гінекологічного анамнезу мають слабку (незадовільну) прогностичну здатність щодо передбачення ПП (площа під ROC-кривою в межах 0,5–0,6) з низкими показниками чутливості (Se від 14,0 % до 26,3 %) та високою специфічністю (Sp від 93,3 % до 100 %). Прогностичні характеристики показників ускладненого перебігу поточної вагітності (загрози переривання вагітності у I-II триместрах та анемії у II триместрі) відповідають середнім оцінкам (AUC в межах 0,6–0,7), але також є малочутливими (Se 26,3 % і 29,8 %, відповідно) та високоспецифічними (Sp 100 % і 96,7 %).

Таблиця 3.6

Оцінка прогностичної цінності клініко-анамнестичних маркерів предикції передчасних пологів (за даними ROC-аналізу)

Показник	AUC (95% CI)	p (AUC)	J	Критерій	Se (95% CI), %	Sp (95% CI), %
ПП в анамнезі	0,570 (0,460–0,676)	0,003	0,140	так	14,0 (6,3-25,8)	100 (88,4-100)
Кількість вагітностей	0,598 (0,488–0,702)	0,009	0,196	> 3	26,3 (15,5-39,7)	93,3 (77,9-99,2)
Кількість абортів і викиднів в анамнезі	0,562	0,035	0,125	> 2	15,8 (7,5-27,9)	96,7 (82,8-99,9)

Показник	AUC (95% CI)	p (AUC)	J	Крите- рій	Se (95% CI), %	Sp (95% CI), %
	(0,452– 0,668)					
Супутня гінекологічна патологія (зокрема лейоміома тіла матки)	0,579 (0,468– 0,684)	0,001	0,158	є	15,8 (7,5-27,9)	100 (88,4-100)
Ускладнений перебіг поточної вагітності (усього)	0,694 (0,586– 0,788)	<0,001	0,388	так	75,4 (62,2-85,9)	63,3 (43,9-80,1)
Загроза переривання вагітності у I-II триместрі	0,632 (0,521– 0,733)	<0,001	0,263	так	26,3 (15,5-39,7)	100 (88,4-100)
Анемія у II триместрі	0,632 (0,522– 0,733)	<0,001	0,265	так	29,8 (18,4-43,4)	96,7 (82,8-99,9)

Примітки: AUC – середня площа під ROC-кривою; 95% CI – 95% довірчий інтервал; J – індекс Юдена; Se, Sp – показники чутливості і специфічності критерію.

Аналіз показників діагностичної ефективності виділених клініко-анамнестичних факторів для прогнозування спонтанних ПП показав високу цінність позитивного результату прогнозу (PPV від 79,6 % до 100 %), тобто наявність цих чинників ризику у вагітної дозволяє з досить високою ймовірністю (79,6–100 %) підтвердити ризик ПП (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

**Показники діагностичної ефективності клініко-анамнестичних маркерів
предикції передчасних пологів (за даними ROC- аналізу)**

Показник	Критерій	PPV (95% CI), %	NPV (95% CI), %	+LR (95% CI)	–LR (95% CI)	OA (95% CI), %
ПП в анамнезі	так	100 (63,1-100)	38,0 (35,5-40,5)	–	0,86 (0,77–0,96)	43,7 (33,1-54,7)
Кількість вагітностей	> 3	88,2 (64,7-96,8)	40,0 (35,7-44,4)	3,95 (0,97-16,13)	0,79 (0,66–0,95)	49,4 (38,5-60,4)
Кількість абортів і викиднів в анамнезі	> 2	90,0 (54,5-98,5)	37,7 (34,6-40,8)	4,74 (0,63-35,6)	0,87 (0,76–0,99)	43,7 (33,1-54,7)
Супутня гінекологічна патологія (зокрема лейоміома тіла матки)	є	100 (66,4-100)	38,5 (35,8-41,2)	–	0,84 (0,75–0,94)	44,8 (34,1-55,9)
Ускладнений перебіг поточної вагітності (усього)	так	79,6 (70,5-86,5)	57,6 (44,4-69,8)	2,06 (1,26-3,37)	0,39 (0,23–0,66)	71,3 (60,6-80,5)
Загроза переривання вагітності у I-II триместрі	так	100 (78,2-100)	41,7 (38,0-45,5)	–	0,74 (0,63–0,86)	51,7 (40,8-62,6)
Анемія у II триместрі	так	94,4 (70,4-99,2)	42,0 (37,7-46,5)	8,95 (1,25-64,0)	0,73 (0,61–0,87)	52,9 (41,9-63,7)

Примітки: PPV – прогностична цінність позитивного результату; NPV – прогностична цінність негативного результату; +LR – відношення правдоподібності (шанси) позитивного результату; –LR – відношення правдоподібності негативного результату; OA – загальна точність тесту; « – » – неможливість обчислення показника.

Водночас, показники негативної прогностичної цінності (NPV) були досить низькими (від 37,7 % до 57,6 %), що свідчить про підвищену ймовірність отримати хибнонегативні результати прогнозу (від 42,4 % до 62,3 %), тобто не передбачити ризик ПП у вагітних, які не мають даного чинника. Показники відношення правдоподібності для негативного прогнозу ($-LR$), які показують наскільки шанси ПП знижуються, якщо вказаний чинник відсутній, також відповідали критеріям мінімальної діагностичної цінності ($-LR$ від 0,5 до 1) для більшості предикторів. В цілому показники загальної точності прогнозування ПП за окремими клініко-анамнестичними показниками коливалися від 43,7 % до 71,3 %. Найкращі предикторні характеристики мав загальний показник ускладненого перебігу поточної вагітності ($AUC=0,694$ (95% CI 0,586–0,788) при $p < 0,001$; $Se=75,4$ %; $Sp=63,3$ %; $OA=71,3$ %), але його вплив на точність прогнозу ПП є середнім.

Таким чином, отримані результати кореляційного і ROC-аналізів показали статистично значущу предикторну роль окремих показників анамнезу і перебігу гестаційного періоду для визначення ризику спонтанних ПП у терміні гестації від 24+0 до 36+6 тижнів (від $p < 0,05$ до $p < 0,001$). Усі визначені предиктори, що відповідають дискримінаційним критеріям, можуть свідчити про високий ризик настання спонтанних ПП у вагітної ($PPV > 50\%$), в той час як при невиконанні умов критерію ризик ПП залишається невизначеним, оскільки зберігається висока частота хибнонегативних результатів (від 42,4 % до 62,3 %). Для підвищення точності прогнозу доцільно клініко-анамнестичні чинники розглядати в комбінації з іншими маркерами предикції ПП, зокрема лабораторними.

Враховуючи встановлений достовірний зв'язок між ризиком передчасних пологів та окремими лабораторними показниками периферичної крові та слини (див. рис. 3.8), наступним етапом чинного дослідження була оцінка прогностичної цінності цих маркерів предикції ПП.

За результатами ROC-аналізу встановлено, що більшість лабораторних предикторів мали середню якість прогнозування ПП (AUC в межах 0,6–0,7)

(табл. 3.8, рис. 3.9). Варто зазначити, що на відміну від вищеописаних клініко-анамнестичних маркерів, лабораторні показники периферичної крові та слини були більш чутливими щодо виявлення пацієнток з ризиком ПП (Se для більшості показників перевищував 50 %), забезпечуючи при цьому вищу загальну оцінку точності прогнозу (ОА коливався від 57,5 % до 82,0 %) (табл. 3.9).

Таблиця 3.8

**Оцінка прогностичної цінності лабораторних маркерів предикції
передчасних пологів (за даними ROC-аналізу)**

Показник	AUC (95% CI)	p (AUC)	J	Крите- рій	Se (95% CI), %	Sp (95% CI), %
Еритроцити (RBC), Т/л	0,680 (0,571– 0,777)	0,002	0,325	<3,79	62,5 (48,5-75,1)	70,0 (50,6-85,3)
Гемоглобін (Hb), г/л	0,674 (0,565– 0,771)	0,005	0,318	≤114	51,8 (38,0-65,3)	80,0 (61,4-92,3)
Гематокрит (Ht), %	0,713 (0,604– 0,806)	<0,001	0,392	≤35,7	87,5 (75,9-94,8)	51,7 (32,5-70,6)
Середній об'єм еритроцитів (MCV), фл	0,625 (0,514– 0,727)	0,039	0,300	≤87,6	50,0 (36,3-63,7)	80,0 (61,4-92,3)
Середній об'єм тромбоцитів (MPV), фл	0,620 (0,509– 0,723)	0,061	0,226	>8,4	89,3 (78,1-96,0)	33,3 (17,3-52,8)
Ширина розподі- лу тромбоцитів	0,664 (0,554– 0,762)	0,013	0,357	>15,4	85,7 (73,8-93,6)	50,0 (31,3-68,7)

Показник	AUC (95% CI)	p (AUC)	J	Крите- рій	Se (95% CI), %	Sp (95% CI), %
за об'ємом (PDW), %						
Лейкоцити (WBC), Г/л	0,672 (0,563– 0,770)	0,003	0,458	>10,2	62,5 (48,5-75,1)	83,3 (65,3-94,4)
Нейтрофільно- лімфоцитарне співвідношення (NLR), ум. од.	0,649 (0,539–0,748)	0,010	0,354	>5,13	42,1 (29,1-55,9)	93,3 (77,9-99,2)
Швидкість осі- дання еритроцитів (ШОЕ), мм/год	0,637 (0,526– 0,738)	0,043	0,343	>24	64,3 (50,4-76,6)	70,0 (50,6-85,3)
С-реактивний білок, мг/л	0,713 (0,583– 0,822)	0,004	0,578	>10,4	64,5 (45,4-80,8)	93,3 (77,9-99,2)
Магній, ммоль/л	0,651 (0,541– 0,750)	0,012	0,240	≤0,73	47,4 (34,0-61,0)	76,7 (57,7-90,1)
Мелатонін (слина), пг/мл (в нічний час)	0,834 (0,717– 0,917)	<0,001	0,638	≤8,8	87,1 (70,2-96,4)	76,7 (57,7-90,1)

Примітки: див. табл. 3.6.

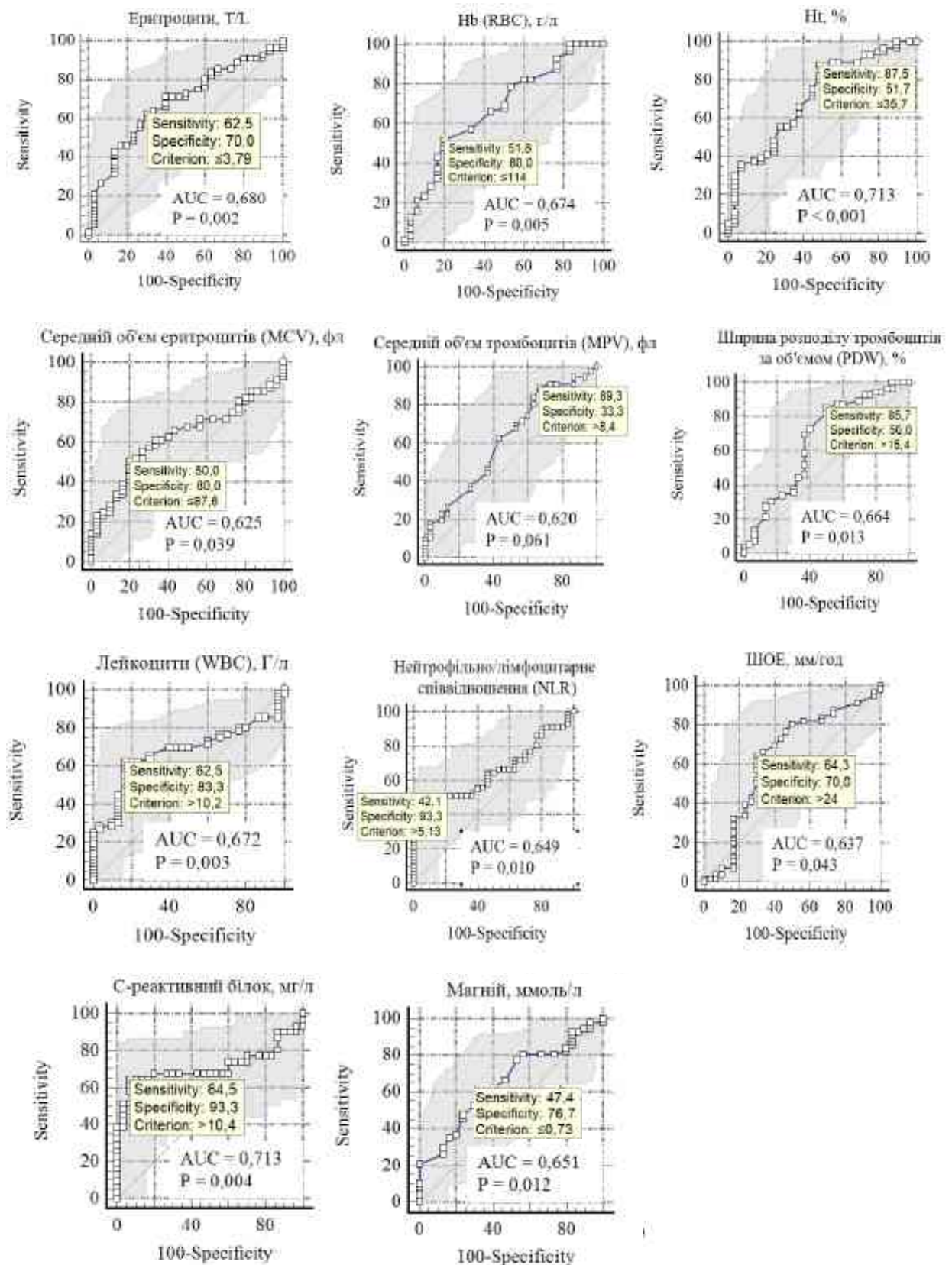


Рис. 3.9. ROC-криві та статистичні характеристики оцінки предикторної цінності лабораторних показників крові та слини щодо ризику передчасних пологів

Таблиця 3.9

**Показники діагностичної ефективності лабораторних маркерів
предикції передчасних пологів (за даними ROC-аналізу)**

Показник	Крите- рій	PPV (95% CI), %	NPV (95% CI), %	+LR (95% CI)	-LR (95% CI)	OA (95% CI), %
Еритроцити (RBC), Т/л	<3,79	79,5 (68,5- 87,4)	50,0 (39,9- 60,1)	2,08 (1,16- 3,73)	0,54 (0,36– 0,81)	65,1 (54,1- 75,1)
Гемоглобін (Hb), г/л	≤114	82,9 (69,4- 91,2)	47,1 (39,1- 55,2)	2,59 (1,21- 5,53)	0,60 (0,44– 0,83)	61,6 (50,5- 71,9)
Гематокрит (Ht), %	≤35,7	77,8 (70,3- 83,8)	68,2 (49,6- 82,3)	1,81 (1,23- 2,68)	0,24 (0,11– 0,53)	75,3 (64,7- 84,0)
Середній об'єм еритроцитів (MCV), фл	≤87,6	82,4 (68,5- 90,9)	46,2 (38,4- 54,1)	2,5 (1,17- 5,36)	0,63 (0,46– 0,86)	60,5 (49,3- 70,8)
Середній об'єм тромбоцитів (MPV), фл	>8,4	71,4 (65,6- 76,6)	62,5 (40,2- 80,5)	1,34 (1,02- 1,75)	0,32 (0,13– 0,80)	69,8 (58,9- 79,2)
Ширина розподілу тромбоцитів за об'ємом (PDW), %	>15,4	76,2 (68,8- 82,3)	65,2 (47,4- 79,6)	1,71 (1,18- 2,49)	0,29 (0,14– 0,60)	73,3 (62,6- 82,2)
Лейкоцити (WBC), Г/л	>10,2	87,5 (75,4- 94,1)	54,3 (45,0- 63,4)	3,75 (1,64- 8,56)	0,45 (0,31– 0,65)	69,8 (58,9- 79,2)
Нейтрофільно- лімфоцитарне співвідношення (NLR)	>5,13	92,3 (75,2- 97,9)	45,9 (40,0- 51,9)	6,32 (1,6- 24,93)	0,62 (0,49– 0,79)	59,8 (48,7- 70,1)
Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), мм/год	>24	80,0 (69,1- 87,7)	51,2 (40,8- 61,6)	2,14 (1,20- 3,83)	0,51 (0,33– 0,78)	66,3 (55,3- 76,1)
С-реактивний білок, мг/л	>10,4	90,9 (71,9- 97,5)	71,8 (61,1- 80,5)	9,68 (2,47- 37,9)	0,38 (0,23– 0,62)	78,7 (66,3- 88,1)

Показник	Критерій	PPV (95% CI), %	NPV (95% CI), %	+LR (95% CI)	-LR (95% CI)	OA (95% CI), %
Магній, ммоль/л	$\leq 0,73$	79,4 (65,6- 88,6)	43,4 (35,9- 51,2)	2,03 (1,0- 4,11)	0,69 (0,50- 0,94)	57,5 (46,4- 68,0)
Мелатонін (слина), пг/мл (в нічний час)	$\leq 8,8$	79,4 (66,5- 88,2)	85,2 (69,3- 93,6)	3,73 (1,92- 7,24)	0,17 (0,07- 0,43)	82,0 (70,0- 90,6)

Примітки: див. табл. 3.7.

Серед показників загального аналізу крові найкращі предикторні характеристики мав рівень гематокриту $\leq 35,7$ %: площа під ROC-кривою становила 0,713 (95% CI 0,604–0,806) при $p < 0,001$, що відповідало критеріям доброї дискримінаційної здатності щодо прогнозування ризику СПП з показниками чутливості $Se=87,5$ % та специфічності $Sp=51,7$ %. При таких значеннях гематокриту в крові вагітної жінки ризик (шанси) ПП в 7,5 раза вище, ніж у пацієток з рівнем $Ht > 35,7$ % ($p < 0,001$) (табл. 3.10). Загальна діагностична ефективність $Ht \leq 35,7$ % для прогнозування спонтанних ПП становила $OA=75,3$ % з середніми показниками прогностичної цінності позитивного ($PPV=77,8$ %; $+LR=1,81$) та негативного ($NPV=68,2$ %; $-LR=0,24$) результату (табл. 3.9).

Таблиця 3.10

Показники відношення шансів для лабораторних маркерів предикції передчасних пологів (за даними бінарного логістичного регресійного аналізу)

Показник	OR (95% CI)	p (OR)
Еритроцити (RBC), Т/л	3,9 (1,5-10,1)	0,005
Гемоглобін (Hb), г/л	4,3 (1,5-12,1)	0,006
Гематокрит (Ht), %	7,5 (2,6-22,0)	<0,001
Середній об'єм еритроцитів (MCV), фл	4,0 (1,4-11,3)	0,009

Показник	OR (95% CI)	p (OR)
Середній об'єм тромбоцитів (MPV), фл	4,2 (1,3-13,0)	0,014
Ширина розподілу тромбоцитів за об'ємом (PDW), %	6,0 (2,1-16,9)	<0,001
Лейкоцити (WBC), Г/л	8,3 (2,8-25,1)	<0,001
Нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення (NLR)	10,2 (2,2-46,9)	0,003
Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), мм/год	4,2 (1,6-10,9)	0,003
С-реактивний білок, мг/л	25,5 (5,1-127,6)	<0,001
Магній, ммоль/л	2,96 (1,1-8,0)	0,032
Мелатонін (слина), пг/мл (в нічний час)	22,2 (5,8-85,4)	<0,001

Оптимальними дискримінаційними критеріями (пороговими значеннями) для інших гематологічних предикторів СПП за індексом Юдена встановлено: для RBC < 3,79 Т/л (Se=62,5 %; Sp=70,0 %), для Hb ≤ 114 г/л (Se=51,8 %; Sp=80,0 %), для MCV ≤ 87,6 фл (Se=50,0 %; Sp=80,0 %), для MPV > 8,4 фл (Se=89,3 %; Sp=33,3 %), для PDW > 15,4 % (Se=85,7 %; Sp=50,0 %), для WBC > 10,2 Г/л (Se=62,5 %; Sp=83,3 %), для NLR > 5,13 ум. од. (Se=42,1 %; Sp=93,3 %), для ШОЕ > 24 мм/год (Se=64,3 %; Sp= 70,0 %) (табл. 3.8, рис. 3.9). При цьому варто відмітити, що показники клітинного складу еритроцитів та лейкоцитів, як предиктори СПП, здебільшого мають середню чутливість (Se від 42,1 % до 64,3 %) та відносно високу специфічність (Sp від 70,0 % до 93,3 %), в той час як показники тромбоцитопоезу (MPV > 8,4 фл та PDW > 15,4 %), навпроти, виявилися високочутливими (Se – 89,3 % і 85,7 %, відповідно) та слабкоспецифічними (Sp – 33,3 % і 50,0 %).

Результати ROC-аналізу показали, що серед маркерів системного запалення у вагітних найкращі предикторні характеристики для прогнозування ризику СПП має рівень С-реактивного білку > 10,4 мг/л: площа

під ROC-кривою відповідала критеріям доброї дискримінаційної здатності ($AUC=0,713$ (95% CI 0,583–0,822) при $p = 0,004$), з показниками чутливості $Se=64,5\%$ та специфічності $Sp=93,3\%$. Показник відношення шансів показує, що ризик ініціації СПП в терміни гестації від 24+0 до 36+6 тижнів у вагітних з рівнем СРБ $> 10,4$ мг/л в 25,5 рази вище ($OR=25,5$; $p < 0,001$), ніж у пацієнток з рівнем СРБ $\leq 10,4$ мг/л ($p < 0,001$) (табл. 3.10). Загальна діагностична ефективність СРБ $> 10,4$ мг/л для прогнозування СПП становила $OA=78,7\%$ з високим значенням прогностичної цінності позитивного результату ($PPV=90,9\%$; $+LR=9,68$) і помірним показником негативного результату прогнозу ($NPV=71,8\%$; $-LR=0,38$) (табл. 3.8, 3.9).

Оцінка діагностичної цінності рівня магнію в периферичній крові вагітних, як предиктора СПП, показала середню якість дискримінації ($AUC=0,651$ (95% CI 0,541–0,750) при $p = 0,012$) з оптимальним пороговим значенням показника $\leq 0,73$ ммоль/л, при якому чутливість методу дорівнювала 47,4 %, а специфічність – 76,7 % (табл. 3.8, рис. 3.9). Тобто зниження рівня магнію в крові вагітної від 0,73 ммоль/л і нижче вірогідно асоціюється з підвищеним ризиком СПП ($PPV=79,4\%$; $+LR=2,03$; $OR=2,96$). Водночас, низька чутливість методу і, відповідно, низький показник негативної прогностичної цінності ($NPV=43,4\%$; $-LR=0,69$) свідчать про доцільність врахування інших маркерів при оцінці ризику СПП, особливо при рівнях магнію $> 0,73$ ммоль/л.

Як було описано вище, найтіснішу асоціацію з ризиком СПП виявлено для рівня мелатоніну в слині вагітних у нічний час ($rs = -0,58$, $p < 0,001$). Результати ROC-аналізу підтвердили його високу діагностичну значимість для прогнозування ризику СПП: площа під ROC-кривою відповідала критеріям дуже доброї дискримінаційної здатності ($AUC=0,834$ (95% CI 0,717–0,917) при $p < 0,001$) з найкращими предикторними характеристиками для рівня мелатоніну в слині $\leq 8,8$ пг/мл ($Se=87,1\%$ та $Sp=76,7\%$). При такому рівні мелатоніну в слині у день пологів вночі шанси ініціації СПП в терміни гестації від 24+0 до 36+6 тижнів у 22,2 рази вище, ніж у вагітних з рівнем

мелатоніну $> 8,8$ пг/мл. Загальна діагностична ефективність цього показника для прогнозування СПП становила $OA=82,0$ % з відносно високими значеннями прогностичної цінності позитивного ($PPV=79,4$ %; $+LR=3,73$) і негативного результату прогнозу ($NPV=85,2$ %; $-LR=0,17$) (табл. 3.8–3.10).

Отже, отримані результати кореляційного, ROC і логістичного регресійного аналізу також показали статистично значущу (при $p < 0,05–0,001$) предикторну роль окремих гематологічних та біохімічних показників крові та слини для визначення ризику СПП у терміні гестації від 24+0 до 36+6 тижнів.

Встановлено, що найвищу діагностичну ефективність (точність) прогнозу мають рівень мелатоніну в слині у нічний час $\leq 8,8$ пг/мл ($OA=82,0$ %) та показники загального та біохімічного аналізів крові – $CRP > 10,4$ мг/л ($OA=78,7$ %), гематокриту $\leq 35,7$ % ($OA=75,3$ %) та $PDW > 15,4$ % ($OA=73,3$ %). При цьому рівень мелатоніну в слині у нічний час $\leq 8,8$ пг/мл, вимірюваний у день пологів, може використовуватися як самостійний прогностичний маркер високого ризику ініціації СПП в ранні терміни гестації.

Прогностичні характеристики показника мелатоніну можна покращити при врахуванні інших маркерів предикції СПП (табл. 3.11). Зокрема, якщо на момент проведення дослідження у пацієток виявлено низький рівень мелатоніну в слині ($\leq 8,8$ пг/мл) та гематокриту крові ($\leq 35,7$ %) на тлі підвищеного рівня С-реактивного білку ($> 10,4$ мг/л), то ймовірність розвитку СПП (PPV) зростає до 93,5 %, чутливість тесту – до 96,7 %, а загальна точність прогнозу (OA) – до 95,0 %.

Таблиця 3.11

**Показники ефективності прогнозування ризику передчасних пологів за
рівнем мелатоніну в слині у комбінації з іншими предикторами**

Комбінації факторів					Se (95% CI), %	Sp (95% CI), %	PPV (95% CI), %	NPV (95% CI), %	OA (95% CI), %
Мелатонін в слині $\leq 8,8$ пг/мл	Ускл. пере- біг вагіт- ності	Ht $\leq$ 35,7 %	CPB $>$ 10,4 мг/л	PDW $>$ 15,4 %					
	+	-	-	-	87,1 (70,2- 96,4)	76,7 (57,7- 90,1)	79,4 (66,5- 88,2)	85,2 (69,3- 93,6)	82,0 (70,0- 90,6)
	-	+	-	-	76,7 (57,7- 90,1)	96,5 (82,2- 99,9)	95,8 (76,8- 99,4)	80,0 (67,6- 88,5)	86,4 (75,0- 94,0)
	-	-	+	-	100 (88,8- 100)	73,3 (54,1- 87,7)	79,5 (68,2- 87,5)	100 (84,6- 100)	86,9 (75,8- 94,2)
	-	-	-	+	76,7 (57,7- 90,1)	90,0 (73,5- 97,9)	88,5 (72,0- 95,8)	79,4 (66,6- 88,2)	83,3 (71,5- 91,7)
	+	-	+	-	100 (88,8- 100)	73,3 (54,1- 87,7)	79,5 (68,2- 87,5)	100 (84,6- 100)	86,9 (75,8- 94,2)
	-	+	+	-	96,7 (82,8- 99,9)	93,3 (77,9- 99,2)	93,5 (79,1- 98,2)	96,6 (80,3- 99,5)	95,0 (86,1- 99,0)
	-	+	+	+	96,7 (82,8- 99,9)	93,3 (77,9- 99,2)	93,5 (79,1- 98,2)	96,6 (80,3- 99,5)	95,0 (86,1- 99,0)

Однак, як й у випадках із клініко-анамнестичними маркерами предикції ПП, жоден з гематологічних показників не може забезпечити високі показники чутливості та специфічності, а тому для підвищення точності прогнозу доцільно їх розглядати в комбінації з іншими маркерами.

Висновки до розділу 3

Передчасні пологи (ПП) є серйозною проблемою сучасного акушерства, яка потребує комплексного підходу до предикції, профілактики, визначення вибору методу та термінів розродження для покращення перинатальних наслідків.

СПП достовірно ($p < 0,05$ vs $p < 0,001$) частіше зустрічаються за наявності таких клініко-анамнестичних факторів ризику як наявність: ПП в анамнезі, від 4 вагітностей, від 3 абортів і викиднів, супутньої гінекологічної патології, зокрема лейоміоми тіла матки, а також ускладненого перебігу вагітності з випадками загрози її переривання в I–II триместрах та анемії у II триместрі. Для підвищення точності прогнозу доцільно клініко-анамнестичні чинники розглядати в комбінації з іншими маркерами предикції ПП, зокрема лабораторними.

При вивченні лабораторних показників встановлено, що найвищу діагностичну ефективність (точність) прогнозу СПП мали рівень мелатоніну в слині у нічний час $\leq 8,8$ пг/мл, показники загального та біохімічного аналізів крові – СРБ $> 10,4$ мг/л, гематокриту $\leq 35,7$ % та ширина розподілу тромбоцитів за об'ємом (PDW) $> 15,4$ %. При цьому рівень мелатоніну в слині у нічний час $\leq 8,8$ пг/мл, виміряний у день пологів, може використовуватися як самостійний прогностичний маркер високого ризику ініціації СПП в ранні терміни гестації.

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

Матеріали даного розділу відображені у публікаціях [7].

РОЗДІЛ 4

СОНОГРАФІЧНІ МАРКЕРИ ПРЕДИКЦІЇ СПОНТАННИХ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ

4.1. Характеристика вибірок ультразвукового дослідження

З метою пошуку додаткових маркерів ранньої діагностики СПП у жінок з одноплідною вагітністю і спираючись на дані наукових досліджень останніх років [18, 19, 29, 39, 48, 54, 66, 71, 73, 80, 99, 100, 103, 112], ми дослідили прогностичний потенціал параметрів трансвагінальної ультразвукової діагностики (матково-цервікального кута (МЦК), довжини шийки матки (ДШМ) та показників їх співвідношення), виміряних у терміни 18–22 тижні гестації під час другого УЗД для детальної оцінки анатомічної будови плода, виключення більш пізніх вад розвитку і контролю за перебігом вагітності, яке є обов'язковим критерієм якості медичної допомоги відповідно до стандартів медичної допомоги «Нормальна вагітність», затверджених наказом МОЗ України від 09.08.2022 року № 1437.

Для дослідження сонографічних маркерів СПП до вибірки з основної групи було включено 22 жінки віком від 16 до 43 років (середній вік – 32,5 (6,9) років), в яких вагітність завершилася ПП на 24–36 тижні гестації (медіана – 32 [30; 35] тижні). Вибірку з контрольної групи склали 24 пацієнтки віком від 18 до 38 років (середній вік – 30,4 (5,8) років), які мали термінові пологи (медіана – 39 [38,5; 40] тижнів). Обидві групи дослідження були статистично співставними за віком пацієнток, серед яких більшість склали жінки у віці 35 років і старше – 45,5 % в основній і 33,3 % в контрольній групі ($p > 0,05$).

Досліджено акушерський, гінекологічний та соматичний анамнез пацієнток, перебіг поточної вагітності та показники трансвагінального УЗД для цервікометрії і визначення МЦК. Трансвагінальне УЗД проводили на декількох апаратах GemisLogiQ-5 PRO, General Electric, США; Philips Hd-11 XE, Нідерланди; Philips EPIQ 7, Нідерланди з використанням

внутрішньопорожнинних датчиків частотою 3-13 МГц у терміни 18–22 тижні вагітності.

Окремі вибірки пацієнток основної (n=22) і контрольної (n=24) груп, яким проводилося дослідження параметрів трансвагінального УЗД, були репрезентативними і відповідали загальним групам дослідження (n=57 і n=30) за основними, передусім прогностично значущими, клініко-анамнестичними показниками жінок ($p > 0,05$) (табл. 4.1), що дозволило узагальнити висновки для всього дослідженого контингенту.

Таблиця 4.1

Порівняльна характеристика загальних і спеціальних вибірок дослідження

Показник	Основна група			Контрольна група		
	Загальна (n=57)	Вибірка для УЗД (n=22)	p*	Загальна (n=30)	Вибірка для УЗД (n=24)	p*
<i>Загальні і клініко-анамнестичні характеристики</i>						
Вік, роки, M (SD)	30,9 (7,2)	32,5 (6,9)	0,37	30,8 (5,7)	30,4 (5,8)	0,80
Вік 35 і старше, n (%)	24 (42,1%)	10 (45,5%)	0,79	10 (33,3%)	8 (33,3%)	1,0
Термін гестації на момент пологів тижні, Me [LQ; HQ]	34 [31; 35]	32 [30; 35]	0,30	39 [39; 40]	39 [38,5; 40]	1,0
Вагітність перша, n (%)	26 (45,6%)	9 (40,9%)	0,71	12 (40,0%)	9 (37,5%)	0,85
Від 4-х вагітностей, n (%)	15 (26,3%)	5 (22,7%)	0,74	2 (6,7%)	1 (4,2%)	0,69
Вагітність з використанням ДРТ, n (%)	4 (7,0%)	4 (18,2%)	0,14	2 (6,7%)	0 (0%)	0,22
Від 3-х абортів і викиднів в анамнезі, n (%)	9 (15,8%)	3 (13,6%)	0,81	1 (3,3%)	1 (4,2%)	0,87
Паритет пологів, Me [LQ; HQ]	1 [1; 2]	2 [1; 2]	0,45	1 [1; 2]	1 [1; 2]	1,0

Показник	Основна група			Контрольна група		
	Загальна (n=57)	Вибірка для УЗД (n=22)	p*	Загальна (n=30)	Вибірка для УЗД (n=24)	p*
Передчасні пологи в анамнезі, n (%)	8 (14,0%)	4 (18,2%)	0,65	0 (0%)	0 (0%)	–
Наявність супутніх гінекологічних захворювань, зокрема лейоміоми тіла матки, n (%)	9 (15,8%)	3 (13,6%)	0,81	0 (0%)	0 (0%)	–
Наявність екстрагенітальної патології, n (%)	18 (31,6%)	8 (36,4%)	0,68	6 (20,0%)	5 (20,8%)	0,94
Ускладнений перебіг вагітності (усього), n (%)	43 (75,4%)	14 (63,6%)	0,29	11 (36,7%)	8 (33,3%)	0,80
Загроза переривання вагітності в I-II триместрі, n (%)	15 (26,3%)	4 (18,2%)	0,45	0 (0%)	0 (0%)	–
Анемія у II триместрі, n (%)	17 (29,8%)	6 (27,3%)	0,82	1 (3,3%)	1 (4,2%)	0,87
ІЦН, n (%)	5 (8,8%)	2 (9,1%)	0,96	0 (0%)	0 (0%)	–

Примітка. * – значущість відмінностей між загальною і спеціальною для УЗД вибірками з основної та контрольної груп

Подібно до загальних груп, виділені для УЗД вибірки з основної та контрольної груп статистично відрізнялись за основними маркерами предикції СПП, а саме: наявністю в анамнезі передчасних пологів ($p < 0,05$), від 4-х вагітностей ($p < 0,1$), супутньої гінекологічної патології, зокрема лейоміоми тіла матки ($p < 0,1$), а також за частотою ускладненого перебігу гестаційного періоду ($p < 0,05$) з випадками загрозового невиношування в I–II триместрі вагітності ($p < 0,05$) та залізодефіцитної або неуточненої анемії у II триместрі ($p < 0,05$) (рис. 5.1).

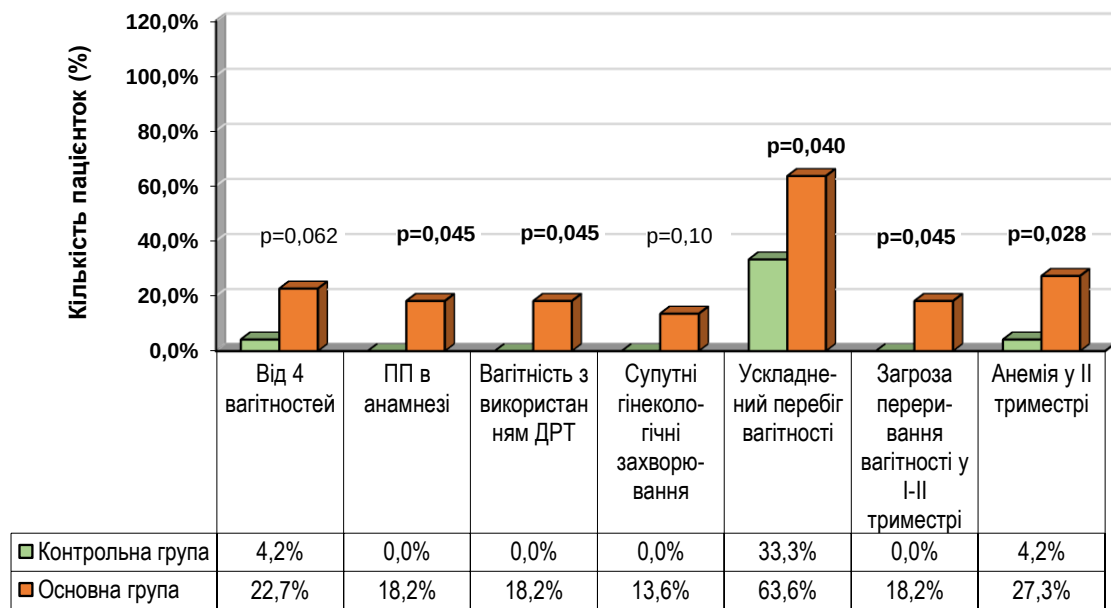


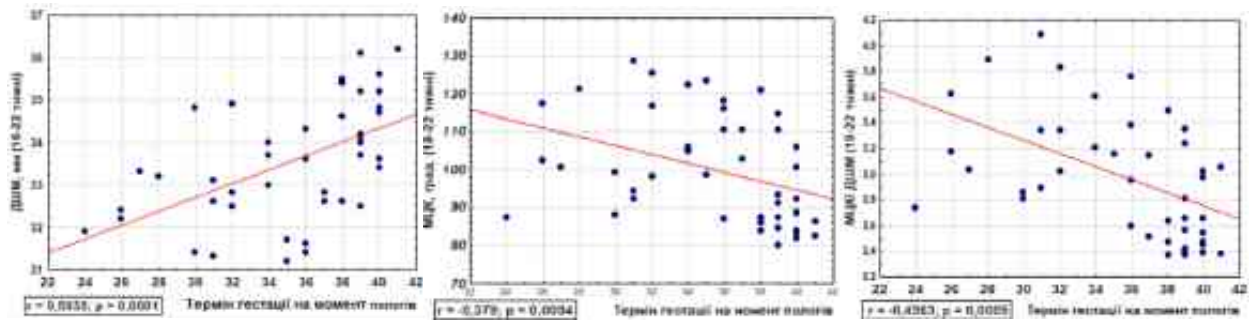
Рис. 4.1. Порівняння клініко-анамнестичних даних у пацієнток з вибірок основної та контрольної груп для трансвагінального УЗД

4.2. Показники цервікометрії як маркери предикції спонтанних передчасних пологів

За результатами УЗД, проведеного у терміні 18–22 тижні вагітності, встановлено, що ДШМ у вагітних обох груп варіювала в діапазоні від 31,2 мм до 36,2 мм із середнім значенням 33,6 (1,4) мм. При цьому показник прямо корелював з гестаційним терміном на момент пологів – $rs=0,59$; $p < 0,001$ (рис. 4.2 А).

В основній групі ДШМ коливалася від 31,2 до 34,9 мм і в середньому становила 32,8 (1,1) мм. У жінок контрольної групи, показники ДШМ варіювали від 32,5 до 36,2 мм, в середньому склали 34,4 (1,2) мм, що на 4,9 % перевищувало дані основної групи ($p < 0,001$) (табл. 4.2). При цьому не виявлено достовірних відмінностей між довжиною ДШМ в основній групі у терміні до 32 тижнів (32,6 (1,0) мм) та до 37 тижнів (32,9 (1,2) мм) при $p = 0,588$, що свідчить про відсутність значущої кореляції між ДШМ і термінами гестації на момент пологів ($rs=0,12$; $p = 0,59$) та дозволяє розглядати цей маркер як предиктор СПП у терміні < 37 тижнів (рис. 4.3). На відміну від

основної групи, у вагітних контрольної групи визначено прямий зв'язок між величиною ДШМ і термінами гестації під час пологів ($r_s=0,43$; $p < 0,05$).



А)

Б)

В)

Рис. 4.2 Кореляційні зв'язки показників трансвагінальної ультрасонографії, виміряних в терміни 18–22 тижні вагітності, залежно від термінів гестації на момент пологів

Таблиця 4.2

Показники трансвагінальної ультрасонографії пацієнток груп дослідження, виміряних у терміни 18–22 тижні вагітності

Показник	Основна група (n=22)		Контрольна група (n=24)		Різниця між групами ($p_{\text{критерій}}$)
	Min - Max	M (SD)	Min - Max	M (SD)	
Довжина шийки матки, мм	31,2 - 34,9	32,8 (1,1)	32,5 - 36,2	34,4 (1,2)	$p_t < 0,001$
Матково- цервікальний кут, град.	86,9 - 128,8	107,2 (13,3)	79,9 - 120,8	93,1 (11,7)	$p_t < 0,001$
Співвідношення МЦК/ ДШМ	2,59 - 4,08	3,27 (0,41)	2,37 - 3,49	2,71 (0,34)	$p_t < 0,001$

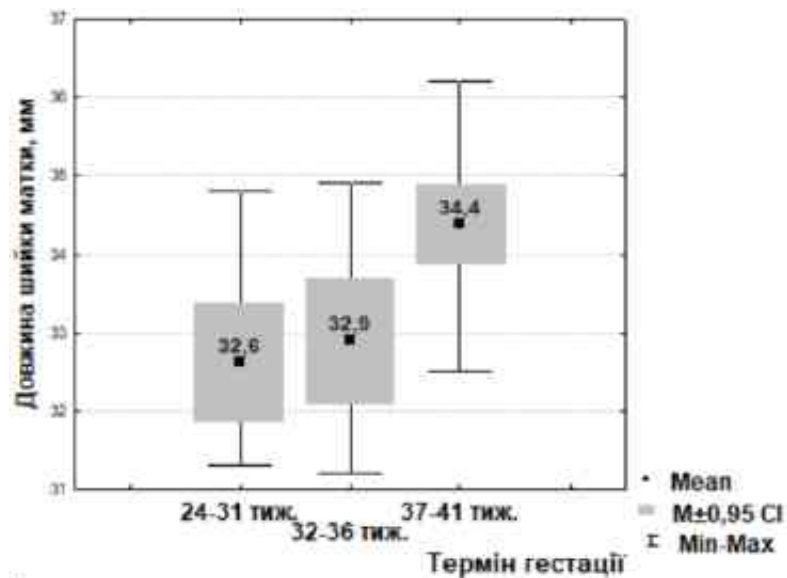


Рис. 4.3. Середні значення (М, 95% CI) показників ДШМ, виміряних у терміні 18–22 тижні вагітності, залежно від термінів гестації на момент пологів

Результати вимірювання МЦК у терміні гестації 18–22 тижні показали значну варіабельність показників у досліджених вагітних в межах 79,9–128,8 град. із середнім значенням 99,8 (14,3) град., які обернено асоціювалися з терміном вагітності жінки на момент пологів – $rs = -0,38$; $p < 0,01$ (рис. 4.2 Б).

За даними порівняльного аналізу встановлено достовірні розбіжності у середніх значеннях МЦК між групами дослідження. Так, у жінок основної групи показники МЦК коливалися від 86,9 до 128,8 град. і в середньому становили 107,2 (13,3) град., що на 15,1 % перевищували відповідні показники у жінок контрольної групи (93,1 (11,7) град.) при $p < 0,001$ (табл. 4.2). При цьому в жінок основної групи з передчасними пологами у терміні до 32 тижнів середній показник МЦК дорівнював 99,8 (9,6) град., тоді як при розвитку СПП у терміні від 32 до 37 тижнів він зростав до 113,4 (13,1) град. ($p = 0,013$) (рис. 4.4).

За результатами кореляційного аналізу даних УЗД встановлено, що збільшення МЦК у вагітних основної групи прямо асоціювалося з термінами гестації ($rs = 0,49$; $p < 0,05$) та обернено – з віком жінки ($rs = -0,45$; $p < 0,05$) та ускладненим перебігом поточної вагітності ($rs = -0,52$; $p < 0,05$). Останнє

можна пояснити тим, що ускладнений перебіг вагітності найчастіше призводить до ініціації СПП внаслідок прогресування акушерських ускладнень (див. розділ 3), і отже МЦК у терміні 18–22 тижні гестації може бути меншим, ніж в пізніші терміни. У вагітних контрольної групи вищі показники МЦК в терміні 18–22 тижні здебільшого асоціювалися з паритетом вагітностей ($r_s=0,40$; $p < 0,05$) та пологів ($r_s=0,41$; $p < 0,05$).

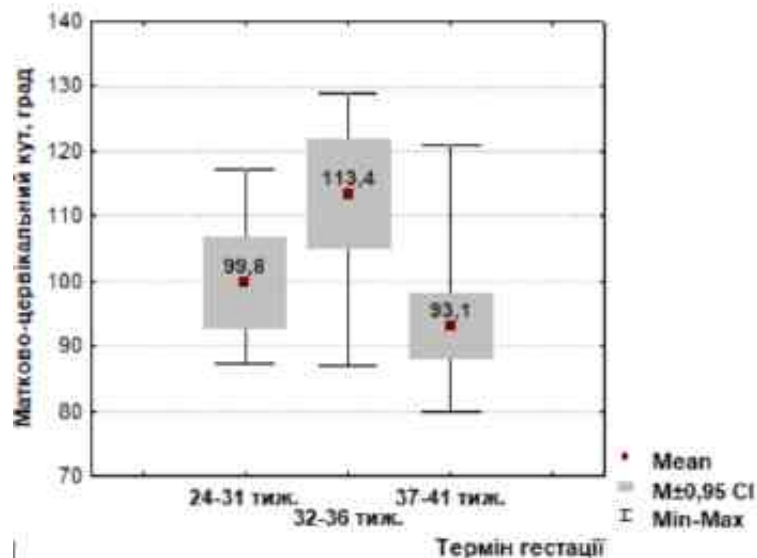


Рис. 4.4. Середні значення (М, 95% CI) показників матково-цервікального кута, виміряних у терміні 18–22 тижні вагітності, залежно від термінів гестації на момент пологів

Отже, обидва показники трансвагінальної ультрасонографії, проведеної у II триместрі вагітності, достовірно асоціюються зі СПП у терміні гестації до 37 тижнів: коефіцієнти кореляції дорівнюють $r_s = -0,57$, $p < 0,001$ для ДШМ і $r_s = 0,48$, $p < 0,001$ для МЦК. Це свідчить про необхідність врахування обох показників для прогнозування СПП.

Враховуючи різноспрямованість, широку варіабельність та залежність показників ДШМ і МЦК від термінів гестації, в тому числі при доношеній вагітності, нами досліджено предикторну роль показника співвідношення МЦК/ДШМ для прогнозування СПП. Для обох вибірок з основної та контрольної груп визначено, що показники співвідношення МЦК/ДШМ у

вагітних обох груп коливалися в межах 2,37-4,08 град. / мм, складаючи в середньому – 2,98 (0,47) град. / мм, які також достовірно корелювали з гестаційним терміном на момент розродження – $r_s = -0,50$; $p < 0,001$ (рис. 4.2 В).

Порівняльний аналіз показників співвідношення МЦК/ДШМ між групами дослідження показав їх варіацію від 2,59 до 4,08 град. / мм з середнім значенням 3,27 (0,41) град. / мм у жінок основної групи, яке на 20,7 % перевищувало середні показники в контрольній групі (2,71 (0,34) град. / мм) при $p_t < 0,001$ (табл. 4.2). Також відзначено зростання показників цього співвідношення при СПП у терміни гестації від 32 до 37 тижнів порівняно з ранніми термінами несприятливого прогнозу (< 32 тижнів) – з 3,06 (0,27) град. / мм до 3,46 (0,42) град. / мм ($p_t = 0,019$) (рис. 4.5). Тісний зв'язок показників співвідношення МЦК/ДШМ зі СПП підтверджений й даними кореляційного аналізу – $r_s = 0,60$, $p < 0,001$.

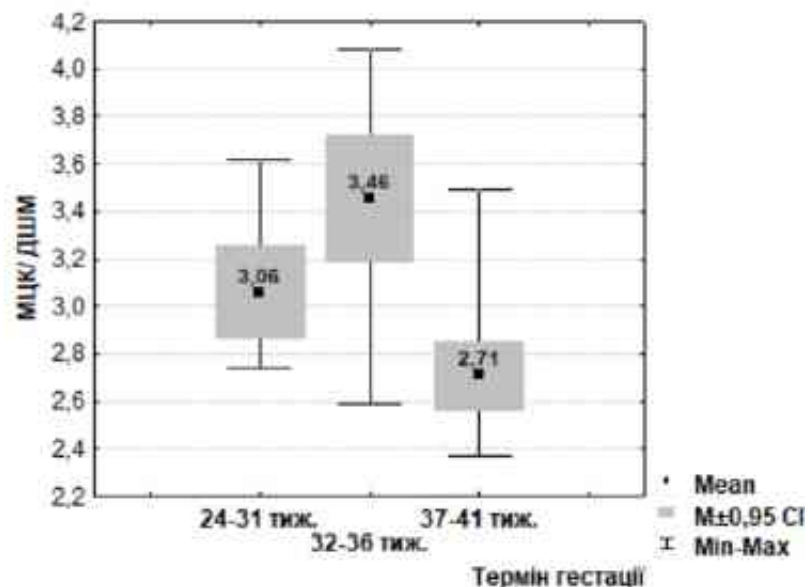


Рис. 4.5. Середні значення (М, 95% CI) показників співвідношення МЦК/ДШМ, виміряних у терміни 18–22 тижні вагітності, залежно від термінів гестації на момент пологів

Кореляційні зв'язки між показниками співвідношення МЦК/ДШМ та окремими показниками анамнезу і перебігу вагітності у пацієток основної

групи були подібними до показників МЦК: прямі асоціації з термінами гестації ($r_s=0,50$; $p < 0,05$) та обернені – з віком жінки ($r_s= - 0,51$; $p < 0,05$) та ускладненим перебігом вагітності ($r_s= - 0,55$; $p < 0,01$). У вагітних контрольної групи вищі показники МЦК/ДШМ в терміни 18–22 тижні також достовірно асоціювалися з паритетом вагітностей ($r_s=0,44$; $p < 0,05$) та пологів ($r_s=0,46$; $p < 0,05$).

З метою оцінки прогностичної здатності і визначення критичних (порогових) рівнів досліджених ультразвукографічних показників, вимірюваних у II триместрі вагітності, передбачати СПП виконували ROC-аналіз. Встановлено, що оптимальне порогове значення ДШМ склало $\leq 33,3$ мм з площею під ROC-кривою $AUC=0,832$ (95% CI 0,693–0,926) при $p < 0,001$, і показниками чутливості та специфічності критерію $Se=72,7\%$, $Sp=83,3\%$ (рис. 4.6 А).

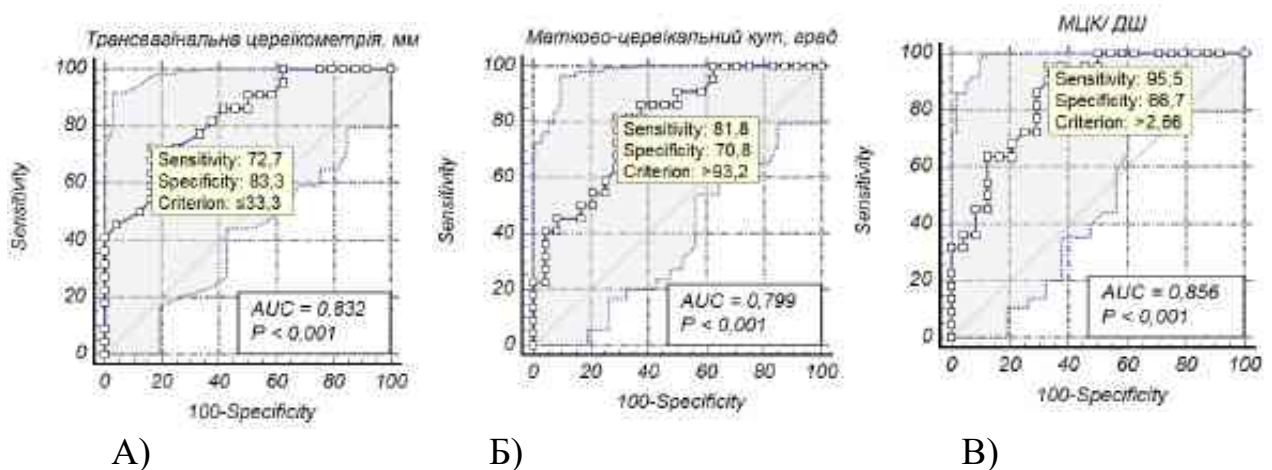


Рис. 4.6. ROC-криві визначення оптимальної величини показників трансвагінальної ультразвукографії для прогнозування СПП

При таких значеннях ДШМ в терміни 18–22 тижні вагітності ризик (шанси) ПП в 13,3 раза ((OR=13,3 (95% CI 3,2–55,5)) вищий, ніж у пацієток з рівнем ДШМ $> 33,3$ мм ($p < 0,001$). Загальна діагностична ефективність ДШМ $\leq 33,3$ мм для прогнозування спонтанних ПП становила ОА=78,3 % з відносно високими показниками прогностичної цінності позитивного (PPV=80,0 %) та негативного (NPV=76,9 %) результату (табл. 4.3).

Пороговим значенням МЦК визначено кут $> 93,2$ град. з площею під ROC-кривою $AUC=0,799$ (95% CI 0,655–0,903) при $p < 0,001$, і показниками чутливості та специфічності критерію $Se=81,8$ %, $Sp=70,8$ % (рис. 4.6 Б). Показник відношення шансів показує, що ризик ініціації СПП в терміни гестації від 24+0 до 36+6 тижнів у вагітних з МЦК $> 93,2$ град. в 10,9 рази вище ($OR=10,9$ (95% CI 2,7-44,1))), ніж у пацієнток з рівнем МЦК $\leq 93,2$ град. ($p < 0,001$). Точність прогнозу СПП за вищезазначеною величиною МЦК становить $OA=76,1$ % з помірною позитивною ($PPV=72,0$ %) і відносно високою негативною ($NPV=81,0$ %) прогностичною цінністю результатів тесту (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

**Показники діагностичної ефективності ультрасонографічних маркерів
предикції передчасних пологів (за даними ROC-аналізу)**

Показник	Критерій	Se (95 % CI), %	Sp (95 % CI), %	PPV (95 % CI), %	NPV (95 % CI), %	OA (95 % CI), %
Довжина шийки матки, мм	$\leq 33,3$	72,7 (49,8- 89,3)	83,3 (62,6- 95,3)	80,0 (61,2- 91,0)	76,9 (62,2- 87,1)	78,3 (63,6- 89,1)
Матково- цервікальний кут, град.	$> 93,2$	81,8 (59,7- 94,8)	70,8 (48,9- 87,4)	72,0 (57,2- 83,2)	81,0 (62,8- 91,4)	76,1 (61,2- 87,4)
Співвідношення МЦК/ДШМ, град. / мм	$> 2,66$	95,5 (77,2- 99,9)	66,7 (44,7- 84,4)	72,4 (59,7- 82,3)	94,1 (69,8- 99,1)	80,4 (66,1- 90,6)

Найбільш чутливим до оцінки ризику СПП за даними ROC-аналізу виявився показник співвідношення МЦК/ДШМ з оптимальним пороговим значенням $> 2,66$ град. / мм, площею під ROC-кривою $AUC=0,856$ (95% CI 0,721–0,942) при $p < 0,001$, показниками чутливості та специфічності критерію $Se=95,5$ %, $Sp=66,7$ % (рис. 4.6 В). При рівні співвідношення МЦК/ ДШМ $> 2,66$ град. / мм (за даними УЗД) шанси ініціації ПП в період від 24+0 до 36+6 тижнів вагітності також суттєво підвищуються ($OR=42,0$ (95% CI 4,8-370,9), p

$< 0,001$), ймовірність такої події (PPV) становить 72,4 %, ймовірність хибнонегативного результату для прогнозу СПП менше 6 % ($100\text{-NPV} = 5,9$), а загальна точність тесту складає $\text{OA} = 80,4$ %.

Таким чином, отримані результати порівняльного, кореляційного і ROC-аналізів показали статистично значущу предикторну роль показників цервікометрії, проведеної на 18–22 тижні вагітності, для визначення ризику СПП у терміні гестації від 24+0 до 36+6 тижнів (від $p < 0,05$ до $p < 0,001$). Усі визначені предиктори, що відповідають дискримінаційним критеріям ($\text{ДШМ} \leq 33,3$ мм, $\text{МЦК} > 93,2$ град., співвідношення $\text{МЦК/ДШМ} > 2,66$ град. / мм) можуть свідчити про високий ризик настання СПП у вагітної ($\text{PPV} > 70\%$). Порівняння ROC-кривих для кожного предиктора показало, що найкращі прогностичні характеристики мають показники ДШМ і співвідношення МЦК/ДШМ, які співставні між собою за величиною AUC (рис. 4.7) і забезпечують вищу загальну точність прогнозу (78,3 % і 80,4 % відповідно).

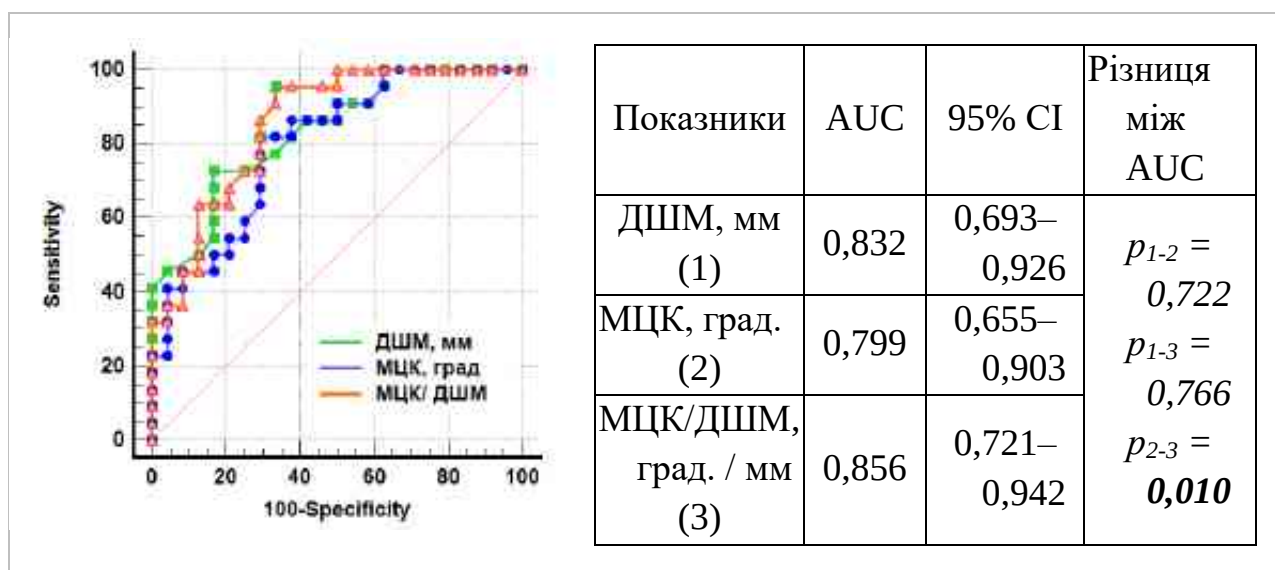


Рис. 4.7. Порівняння ROC-кривих показників цервікометрії, виміряних у II триместрі вагітності, для прогнозування СПП.

Варто відмітити, що при вимірюванні ДШМ та МЦК зберігається відносно високий відсоток отримання хибнонегативних результатів, тобто недооцінки ризику СПП у вагітної при невиконанні умов дискримінаційних

критеріїв (23,1 % і 19 % відповідно), оскільки передчасний початок пологової діяльності може визначатися як показниками цервікометрії, так й характеристиками жінки (вік, соціальні і психоемоціональні фактори, тощо), клініко-анамнестичних даних, перебігу поточної вагітності. Це свідчить про доцільність поєднання кількох параметрів стану шийки матки, разом із клінічною інформацією, що може забезпечити більш високий рівень точності у прогнозуванні результатів пологів.

Висновки до розділу 4

Ризик СПП прямо асоціювався з вкороченням довжини шийки матки ($r_s = -0,57$, $p < 0,001$), збільшенням МЦК ($r_s = 0,48$, $p < 0,001$) та показників співвідношення МЦК/ДШМ ($r_s = 0,60$, $p < 0,001$) за даними трансвагінального УЗД в терміні 18–22 тижні вагітності. Це дозволяє розглядати зазначені показники як можливі маркери предикції передчасних пологів.

Таким чином, за результатами нашого дослідження можна зробити висновок, що поєднання кількох ультразвукових параметрів стану шийки матки (МЦК, ДШМ, показників їх співвідношення), разом з клініко-анамнестичною інформацією може забезпечити більш високий рівень точності в прогнозуванні ризику СПП. Встановлені ультрасонографічні особливості можуть стати основою для створення алгоритмів ранньої діагностики та прогнозування передчасних пологів.

Матеріали даного розділу відображені у статті [10], а також у тезах доповідей.

РОЗДІЛ 5

ВПЛИВ ЯКОСТІ СНУ ТА РІВНЯ ТРИВОЖНОСТІ НА РИЗИК СПОНТАННИХ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ

Якість сну та рівень тривожності у вагітних жінок є важливими предикторами акушерських ускладнень. У сучасних умовах зростання психоемоційного навантаження на жінок репродуктивного віку, вивчення їх впливу на перебіг вагітності, зокрема ризик передчасних пологів, є надзвичайно актуальним [16, 58, 77, 85, 110, 117, 118].

У дослідження якості сну та рівня тривожності включили 61 пацієнтку віком від 16 до 43 років (середній вік – 31,0 (6,4) років). З них вибірку з основної групи склала 31 жінка, у яких вагітність завершилася ПП на 24–36 тижні гестації (медіана – 32 [27; 35] тижні). Контрольну групу склали 30 пацієнток віком від 18 до 41 років (середній вік – 30,8 (5,7) років), які мали термінові пологи (медіана – 39 [39; 40] тижнів).

Оцінювання якості та порушень сну за останній місяць перед пологами проводили за опитувальником Пітсбурзького індексу якості сну (PSQI) [6].

Для оцінки рівня тривожності у пацієнток використовували шкалу тривоги Спілбергера-Ханіна, яка передбачає визначення рівня реактивної (ситуативної) тривожності (РТ) як емоційного стану в конкретний момент, що характеризується напруженням, занепокоєнням, та рівня особистісної тривожності (ОТ) як стійкої характеристики, спрямованої на відповідне (загрозливе для себе) сприйняття ситуацій, подій [6].

Дослідження якості та порушень сну в пацієнток обох груп за опитувальником PSQI показало, що в останній місяць перед пологами жінки зазвичай лягали спати в період між 20:00 і 24:00 годинами, з медіаною 22:00 (22:00; 23:00) год. в основній групі і 22:00 (21:30; 23:00) год. у контрольній групі ($p_U=0,604$). Групи також не відрізнялися за часом пробудження з медіанним часом 6:00 (5:00; 8:30) в основній групі і 7:00 (6:00; 8:00) в групі контролю ($p_U=0,424$). Проте, швидко засинали протягом 0–15 хвилин понад

третини вагітних контрольної групи (36,7 % (CI: 21,9-54,5 %)) і лише 9,7 % (CI: 3,3-24,9 %) жінок основної групи ($p_{\chi^2}=0,012$) (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

**Часові характеристики сну в останній місяць перед пологам
у пацієнток груп дослідження**

Характеристика	Основна група (n=31)	Контрольна група (n=30)	Різниця між групами (p _{критерій})
Час відходу до сну, години:			
- мінімум - максимум	20:00 – 24:00	20:00 – 24:00	p _U =0,604
- середній, Me [LQ; HQ]	22:00 (22:00; 23:00)	22:00 (21:30; 23:00)	
Час пробудження, години:			
- мінімум - максимум	2:00 – 10:00	3:00 – 11:00	p _U =0,424
- середній, Me [LQ; HQ]	6:00 (5:00; 8:30)	7:00 (6:00; 8:00)	
Час на засинання, хвилини:			
- від 0 до 15, n (%)	3 (9,7 %)	11 (36,7 %)	p _{χ²} = 0,012*
- від 15 до 30, n (%)	15 (48,4 %)	13 (43,3 %)	p _{χ²} =0,692
- понад 30 хвилин, n (%)	13 (41,9 %)	6 (20,0 %)	p _{χ²} =0,064

Примітка. * – достовірні відмінності між групами ($p < 0,05$).

Докладний аналіз показників якості сну у вагітних в III триместрі виявив суттєві розбіжності між групами як за компонентами суб'єктивної оцінки якості сну, затримки та ефективності сну, окремих причин нічного або раннього пробудження, порушення денного функціонування, так й за загальним індексом якості сну (табл. 5.2).

**Порівняльна характеристика компонентів диссомнії
за опитувальником PSQI у пацієнток груп дослідження**

Компонент	Бал – оцінка	Основна група (n= 31)	Контрольна група (n=30)	Різниця між групами (p-критерій)
Компонент 1 – суб’єктивна якість сну	0 – дуже висока	1 (3,2 %)	5 (16,7 %)	$p_{\chi^2}=0,006^*$
	1 – досить висока	16 (51,6 %)	21 (70,0 %)	
	2 – доволі низька	14 (45,2 %)	4 (13,3 %)	$p_{\chi^2}=0,006^*$
	середній бал	1 (1; 2)	1 (1; 1)	$p_U=0,003^*$
Компонент 2 – латентність (затримка) сну	0 – немає проблем	1 (3,2 %)	6 (20,0 %)	$p_{\chi^2}=0,006^*$
	1 – незначні проблеми	12 (38,7 %)	17 (56,7 %)	
	2 – значні проблеми	16 (51,6 %)	6 (20,0 %)	$p_{\chi^2}=0,006^*$
	3- дуже значні проблеми	2 (6,5 %)	1 (3,3 %)	
	середній бал	2 (1; 2)	1 (1; 1)	$p_U=0,010^*$
Компонент 3 – тривалість сну	0 – понад 7 годин	14 (45,2 %)	16 (53,3 %)	$p_{\chi^2}=0,195$
	1 – від 6 до 7 годин	5 (16,1 %)	7 (23,3 %)	
	2 – від 5 до 6 годин	8 (25,8 %)	7 (23,3 %)	$p_{\chi^2}=0,823$
	3- менше 5 годин	4 (12,9 %)	0 (0,0 %)	$p_{\chi^2}=0,042^*$
	середній бал	1 (0; 2)	0 (0; 1)	$p_U=0,234$
Компонент 4 – звична ефективність сну	0 – понад 85 %	12 (38,7 %)	23 (76,7 %)	$p_{\chi^2}=0,003^*$
	1 – 75-84 %	14 (45,2 %)	7 (23,3 %)	$p_{\chi^2}=0,073$
	2 – 65-74 %	5 (16,1 %)	0 (0,0 %)	$p_{\chi^2}=0,022^*$
	середній бал	1 (0; 1)	0 (0; 0)	$p_U=0,001^*$
Компонент 5 – порушення сну	0 – жодного разу за місяць	1 (3,2 %)	4 (13,3 %)	$p_{\chi^2}=0,108$

Компонент	Бал – оцінка	Основна група (n= 31)	Контрольна група (n=30)	Різниця між групами (p-критерій)
	1 – менше ніж 1 раз на тиждень	22 (71,0 %)	23 (76,7 %)	$p_{\chi^2}=0,108$
	2 – 1-2 рази на тиждень	7 (22,6 %)	3 (10,0 %)	
	3 – 3 і більше разів на тиждень	1 (3,2 %)	0 (0,0 %)	
	середній бал	1 (1; 2)	1 (1; 1)	$p_U=0,070$
Компонент 6 – застосування снодійних	0 – жодного разу за місяць	28 (90,3 %)	30 (100,0 %)	$p_{\chi^2}=0,081$
	1 – менше ніж 1 раз на тиждень	3 (9,7 %)	0 (0,0 %)	
	середній бал	0 (0; 0)	0 (0; 0)	$p_U=0,083$
Компонент 7 – порушення денного функціонування	0 – не було проблем	8 (25,8 %)	19 (63,3 %)	$p_{\chi^2}=\mathbf{0,003^*}$
	1 – незначна проблема	20 (64,5 %)	11 (36,7 %)	$p_{\chi^2}=\mathbf{0,003^*}$
	2 – значна проблема	3 (9,7 %)	0 (0,0 %)	$p_{\chi^2}=0,081$
	середній бал	1 (0; 1)	0 (0; 1)	$p_U=\mathbf{0,002^*}$
Загальний індекс якості сну	добра якість сну (< 5 балів)	7 (22,6 %)	20 (66,7 %)	$p_{\chi^2}<\mathbf{0,001^*}$
	значні порушення сну (≥ 5 балів)	24 (77,4 %)	10 (33,3 %)	
	середній бал	7 (5; 8)	4 (3; 5)	$p_U<\mathbf{0,001^*}$

Примітки: Дані представлені як n (%) або Me [LQ; HQ]; * – достовірні відмінності між групами ($p < 0,05$).

Як видно з даних таблиці 5.2, у 26 (86,7 % (CI: 70,3-94,7 %)) жінок контрольної групи за суб'єктивним відчуттям протягом місяця перед пологами був дуже/ досить добрий сон (0/ 1 бал), в той час як близько половини жінок основної групи (14 – 45,2 % (CI: 29,2-62,2 %)) оцінили якість свого сну у цей період як доволі низьку. Розбіжності між групами за ступенем вираженості цього компонента достовірні з $p < 0,01$ ($p_U=0,003$).

Значні проблеми зі сном у більшості пацієток основної групи (18–58,1% (CI: 40,8-73,6 %)) були пов'язані з поганим/ дуже поганим засинанням (компонент 2). В контрольній групі на таку причину вказали в 2,5 раза менше пацієток – 7 (23,3 % (CI: 11,8-40,9 %)) ($p_{\chi^2}=0,006$).

Близько половини жінок обох груп – 45,2 % (CI: 29,2-62,2 %) в основній і 53,3 % (CI: 36,1-69,8 %) в контрольній групах – мали нормальну тривалість сну (понад 7 годин), ще 16,1 % (CI: 7,1-32,6 %) і 23,3 % (CI: 11,8-40,9 %) пацієток відповідно спали по 6-7 годин щоночі. Критично низьку тривалість сну (менше 5 годин) відзначили тільки 4 (12,9 % (CI: 5,1-28,9 %)) жінки основної групи ($p_{\chi^2}=0,042$). Незважаючи на відсутність достовірних відмінностей між досліджуваними групами за ступенем вираженості порушень цього компонента сну в цілому ($p_U=0,234$), ефективність сну (компонент 4) була нижчою у жінок основної групи. Так, понад 85 % часу безпосередньо у стані сну (висока ефективність) проводили 76,7 % (CI: 59,1-88,2 %) пацієток контрольної групи і тільки 38,7 % (CI: 23,7-56,2 %) жінок основної групи ($p_{\chi^2}=0,003$), а в 5 (16,1 % (CI: 7,1-32,6 %)) випадках в основній групі ефективність сну була меншою за 75 % ($p_{\chi^2}=0,022$). Розбіжності між групами за ступенем вираженості цих порушень достовірні з $p_U=0,001$.

Компонент 5, який узагальнює причини порушення сну, демонструє тенденцію до більшої частоти значних порушень сну (2-3 бали) в основній групі порівняно з контрольною – 8 (25,8 % (CI: 13,7-43,2 %)) проти 3 (10,0 % (CI: 3,5-25,6 %)) випадків ($p_{\chi^2}=0,108$). Детальний аналіз окремих причин показав достовірні розбіжності між групами за частотою пробудження посеред

ночі або під ранок ($p_{\chi^2}=0,004$), пробудження через відчуття холоду ($p_{\chi^2}=0,05$), болю ($p_{\chi^2}=0,042$), погані сни ($p_{\chi^2}=0,002$) (рис. 5.1).

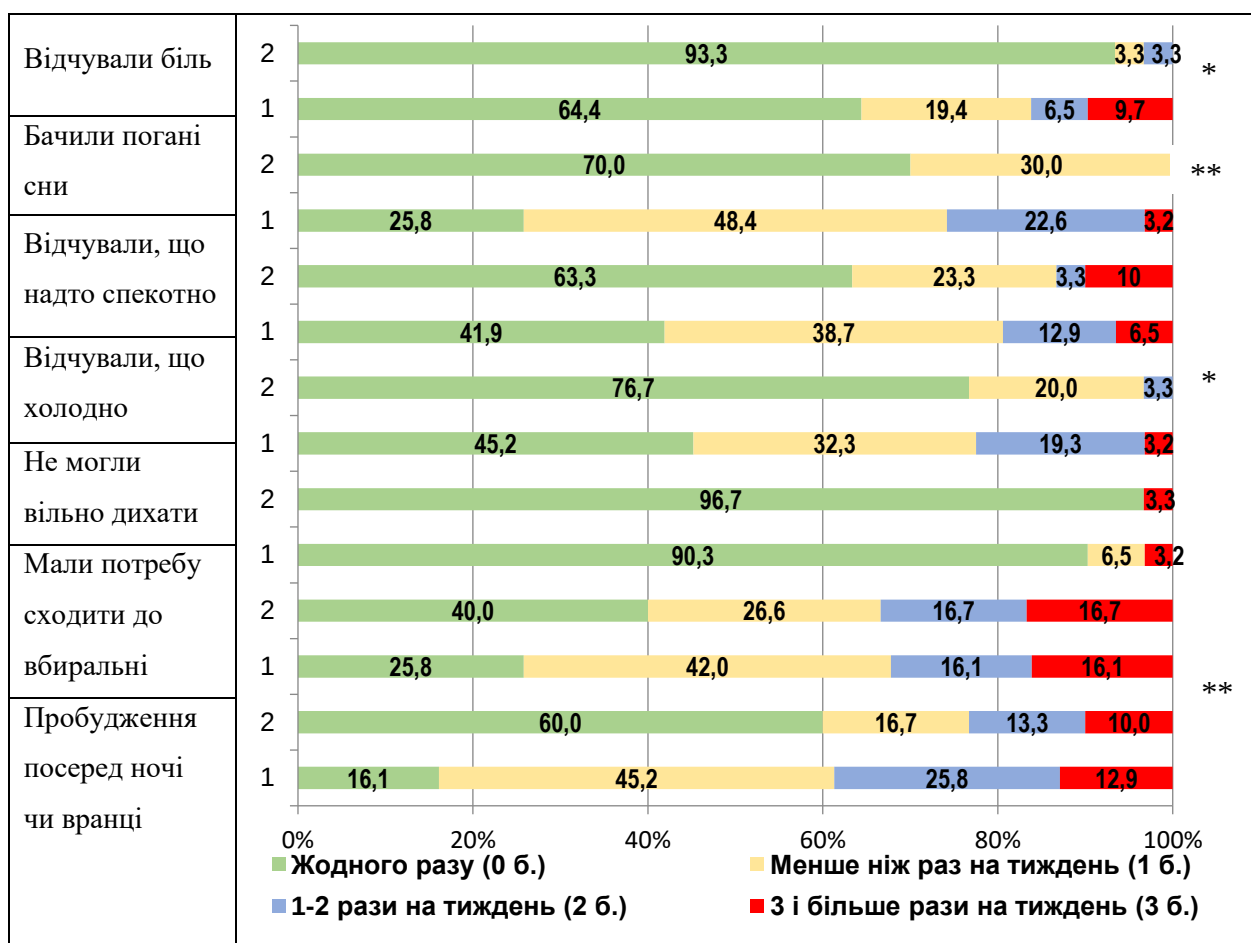


Рис. 5.1. Порівняння частоти окремих причин порушень сну у пацієнток досліджуваних груп протягом місяця перед пологами

Примітки: 1 – основна група, 2 – контрольна група; достовірні розбіжності між групами: * – $p \leq 0,05$, ** – $p < 0,01$ за критерієм χ^2

Застосування снодійних препаратів рослинного походження (компонент б) для поліпшення сну не частіше одного разу на тиждень відмітили 3 (9,7 % (CI: 3,3-24,9 %)) пацієнтки основної групи, у контрольній групі таких випадків не зафіксовано ($p_{\chi^2}=0,081$).

Сьомий компонент порушення денного функціонування відображає вплив «якості сну» на повсякденну діяльність (вживання їжі, соціальну діяльність, настрій тощо). За даними опитування встановлено, що 19 (63,3 %

(CI: 45,5-78,1 %) пацієнток контрольної групи не мали проблем з денним функціонуванням, тоді як серед жінок основної групи було лише 8 (25,8 % (CI: 13,7-43,2 %)) таких випадків ($p_{\chi^2}=0,003$). При цьому в 3 (9,7 % (CI: 3,3-24,9 %)) випадках жінки основної групи відмічали значний вплив проблем зі сном на повсякденну діяльність ($p_{\chi^2}=0,081$). Розбіжності між групами за ступенем вираженості цих порушень достовірні з $p_U=0,002$.

У підсумку, ЗІЯС у контрольній групі становив 4 (3; 5) бали і в більшості випадків (20 – 66,7 % (CI: 48,8-80,8 %)) оцінювався як «добра якість сну». Проте в основній групі жінок він був достовірно ($p_U < 0,001$) вищим і становив 7 (5; 8) балів. Отже, протягом місяця напередодні пологів 77,4 % (CI: 60,2-88,6 %) жінок зі СПП мали значні порушення сну (між групами $p_{\chi^2} < 0,001$) (рис. 5.2).

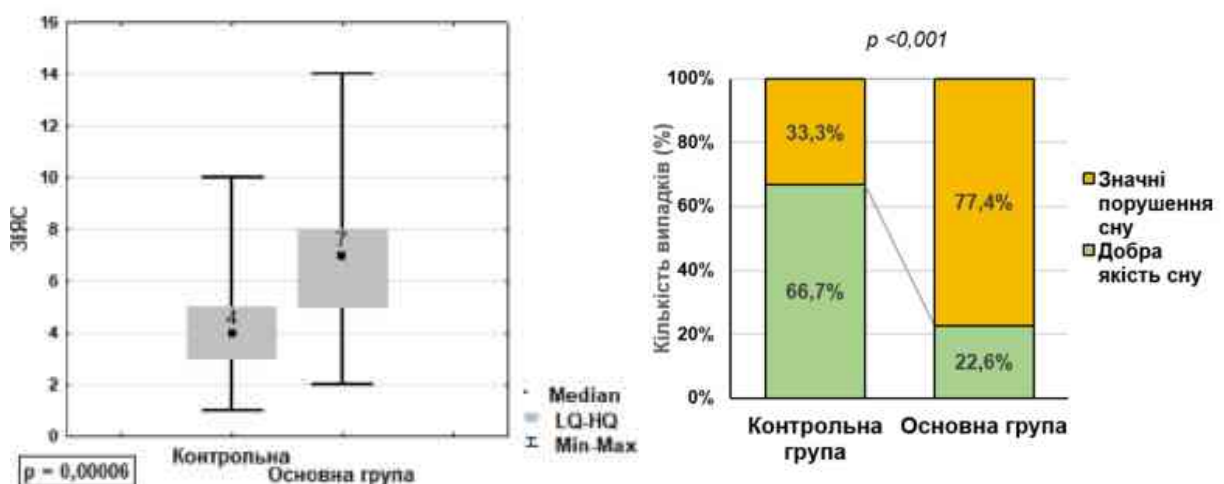


Рис. 5.2. Середні значення (Me [LQ; HQ]) ЗІЯС та структура якості сну протягом місяця напередодні пологів у пацієнток груп дослідження

За додатковою інформацією про поведінку вагітної жінки під час сну, отриманою від родичів/ партнерів, синдрому обструктивного апное уві сні (СОАС) та «неспокійних ніг» достовірно частіше відзначались у жінок основної групи порівняно з контрольною: 10 (33,3 % (CI: 19,2-51,2 %)) проти 1 (3,4 % (CI: 0,6-17,2 %)) випадків СОАС ($p_{\chi^2}=0,003$) і 17 (56,7 % (CI: 39,2-72,6 %)) проти 5 (17,2 % (CI: 7,6-34,5 %)) випадків «неспокійних ніг» ($p_{\chi^2}=0,002$).

Епізоди дезорієнтації вагітної в період сну мали місце у 5 (16,7 % (СІ: 7,3-33,6 %)) жінок основної групи, тоді як в контрольній групі таких випадків не зафіксовано ($p_{\chi^2}=0,022$).

Враховуючи дані про те, що проблемам зі сном може сприяти тривога, пов'язана з вагітністю [72], нами досліджено рівень тривожності (РТ та ОТ) за допомогою шкали тривоги Спілбергера-Ханіна.

Встановлено достовірні відмінності між досліджуваними групами за вираженістю показників тривожності (табл. 5.3, рис. 5.3). Зокрема, рівень РТ (ситуативної) у пацієток основної групи коливався від 25 до 50 балів і в середньому становив 36,7 (5,7) балів, в той час як в групі контролю цей показник варіював від 24 до 44 балів з середнім рівнем 33,8 (4,9) балів ($p_t=0,036$). Низький рівень РТ (до 30 балів) мали чверть (26,7 % (СІ: 14,2-44,4 %)) пацієток контрольної групи і лише 6,5 % (СІ: 1,8-20,7 %) жінок основної групи ($p_{\chi^2}=0,033$). В 4 (12,9 % (СІ: 5,1-28,9 %)) випадках в основній групі зафіксований високий рівень РТ (46 балів і вище).

Таблиця 5.3

**Виразеність показників реактивної і особистісної тривожності
у пацієток груп дослідження**

Вид тривожності	Рівень тривожності	Основна група (n= 31)	Контрольна група (n=30)	Різниця між групами (p-критерій)
РТ (ситуативна)	низький	2 (6,5 %)	8 (26,7 %)	$p_{\chi^2}=0,033^*$
	помірний	25 (80,6 %)	22 (73,3 %)	$p_{\chi^2}=0,497$
	високий	4 (12,9 %)	0 (0,0 %)	$p_{\chi^2}=0,042^*$
	мінімум-максимум, бал	25 - 50	24 - 44	
	середній бал	36,7 (5,7)	33,8 (4,9)	$p_t=0,036^*$
ОТ	низький	2 (6,5 %)	9 (30,0 %)	$p_{\chi^2}=0,017^*$
	помірний	24 (77,4 %)	20 (66,7 %)	$p_{\chi^2}=0,349$
	високий	5 (16,1 %)	1 (3,3 %)	$p_{\chi^2}=0,093$

Вид тривожності	Рівень тривожності	Основна група (n= 31)	Контрольна група (n=30)	Різниця між групами (p-критерій)
	мінімум-максимум, бал	27 - 60	24 - 54	
	середній бал	37,2 (7,8)	34,8 (6,3)	$p_t=0,201$

Примітки: Дані представлені як n (%) або M (SD); * – достовірні відмінності між групами ($p < 0,05$).

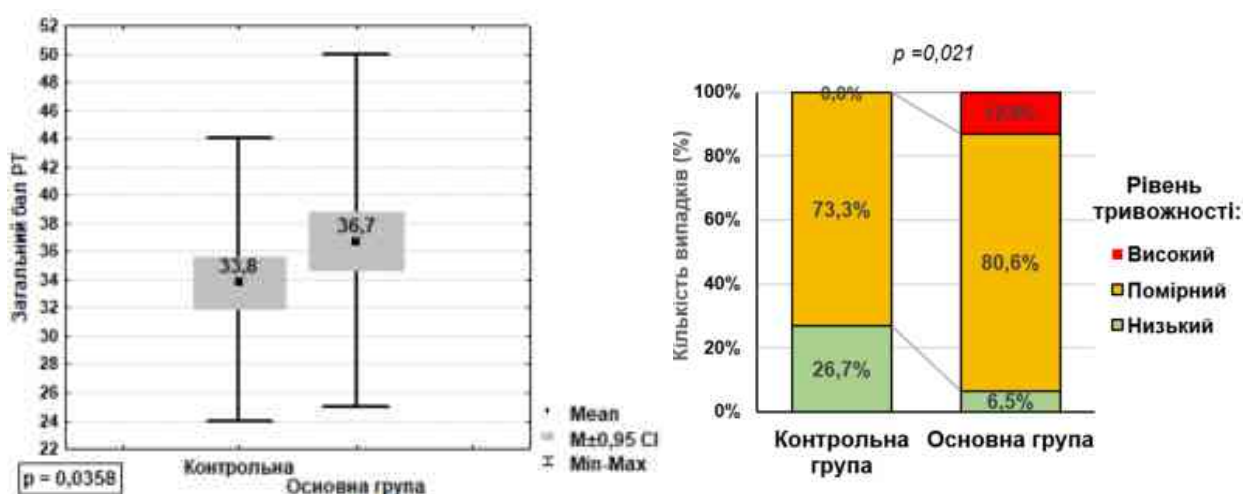


Рис. 5.3. Середні значення (M, 95% CI) та структура вираженості рівня реактивної тривожності у пацієток груп дослідження

Такі ж тенденції відмічені при аналізі показників ОТ, під якою розуміється психологічна схильність пацієнтів до тривожного сприйняття різних життєвих ситуацій, пов'язаних із високим психоемоційним напруженням. Зокрема, низький рівень ОТ (до 30 балів) мали 30,0 % (CI: 16,7-47,9 %) пацієток контрольної групи і лише 6,5 % (CI: 1,8-20,7 %) жінок основної групи ($p_{\chi^2}=0,017$), проте високий рівень ОТ спостерігали в 1 пацієтки (3,3 % (CI: 0,6-16,7 %)) контрольної групи і 5 (16,1 % (CI: 7,1-32,6 %)) жінок основної групи ($p_{\chi^2}=0,093$) (табл. 5.3). Бальна оцінка рівня ОТ коливалася від 24 до 54 балів в групі контролю із середнім значенням 34,8 (6,3) балів, і була меншою ніж в основній групі – коливання від 27 до 60 балів, в середньому – 37,2 (7,8) балів ($p_t=0,201$) (рис. 5.4).

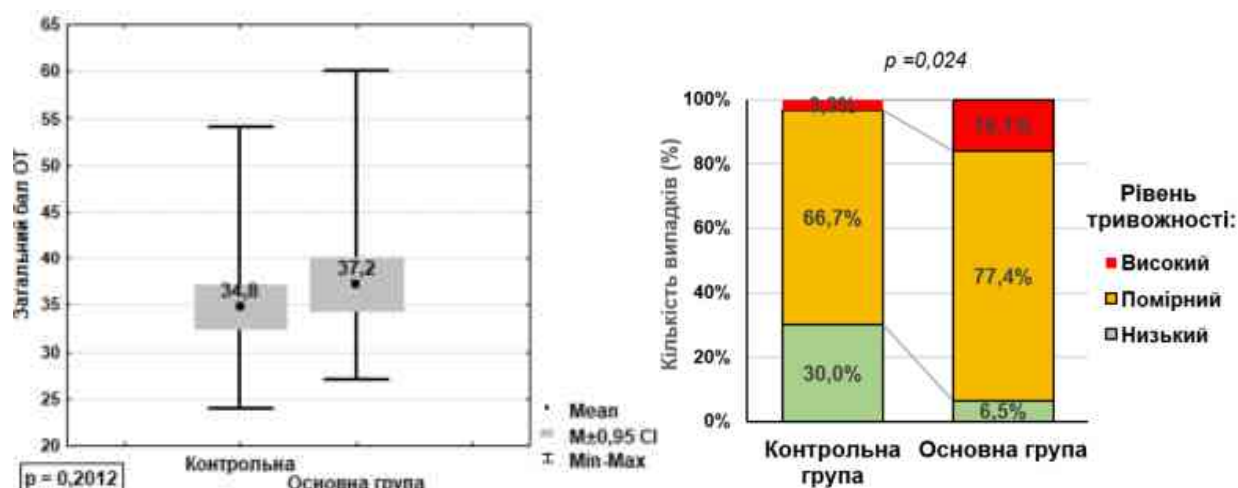


Рис. 5.4. Середні значення (M, 95% CI) та структура вираженості рівня особистісної тривожності у пацієнток груп дослідження

Для визначення наявності і вираженості взаємозв'язку між показниками якості сну перед пологами та рівнів тривожності у жінок проведено кореляційний аналіз (рис. 5.5) та оцінено їх вплив (шанси) на розвиток спонтанних ПП. По-перше підтверджено результати порівняльних аналізів, описаних вище, про наявність достовірних асоціацій між СПП і такими компонентами диссомнії як: суб'єктивна оцінка якості сну (коефіцієнт кореляції $rs=0,38$, $p < 0,01$), затримка засинання ($rs=0,33$, $p < 0,01$), ефективність сну ($rs=0,41$, $p < 0,001$), частота нічного або раннього пробудження ($rs=0,35$, $p < 0,01$), раптове пробудження посеред ночі через відчуття холоду ($rs=0,35$, $p < 0,01$), болю ($rs=0,35$, $p < 0,01$) або погані сни ($rs=0,49$, $p < 0,001$), порушення денного функціонування ($rs=0,40$, $p = 0,001$), ЗІЯС ($rs=0,50$, $p < 0,001$). Ймовірність СПП достовірно асоціювалася з порушеннями сну через СОАС ($rs=0,38$, $p < 0,01$), синдром «неспокійних ніг» ($rs=0,39$, $p < 0,01$) та дезорієнтацію в період сну ($rs=0,30$, $p < 0,05$). Ризик СПП зростав у пацієнток з підвищеними рівнями РТ ($rs=0,36$, $p < 0,01$) та ОТ ($rs=0,35$, $p < 0,01$).

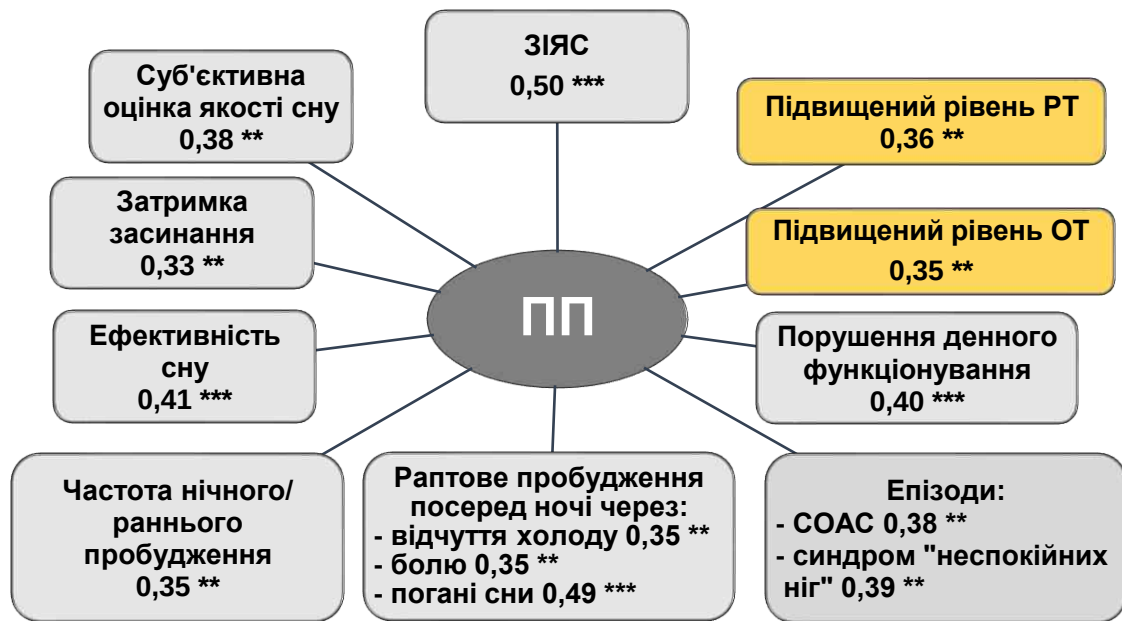


Рис. 5.5. Достовірні кореляційні взаємозв'язки між виникненням спонтанних ПП та окремими компонентами якості сну перед пологами та рівнями тривожності

Примітка. Вказано коефіцієнти рангової кореляції Спірмена (rs) та їх статистичну значущість (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$).

Показники відношення шансів показують, що ризик ініціації ПП в терміні гестації від 24+0 до 36+6 тижнів у вагітних зростає в 5,35 раза (OR=5,35; 95% CI: 1,51-19,03) при низькій якості сну протягом III триместру, в 4,6 раза (OR=4,55; CI: 1,50-13,76) – при проблемах із засинанням, в 5,2 раза (OR=5,2; CI: 1,71-15,83) – при низькій ефективності сну, в 7,8 раза (OR=7,8; CI: 2,34-26,0) – при порушеннях сну, пов'язаних з частим прокиданням вночі або під ранок, в 14 разів (OR=14,0; CI: 1,66-118,3) і 6,3 рази (OR=6,28; CI: 1,88-20,93) – за наявності епізодів тривалої затримки дихання під час сну (СОАС) і синдрому «неспокійних ніг» відповідно, в 5 разів (OR=4,97; CI: 1,66-14,84) – якщо проблеми зі сном впливають на повсякденну діяльність, в 6,9 раза (OR=6,86; CI: 2,21-21,3) – за наявності значних порушень сну в цілому (рис. 5.6).

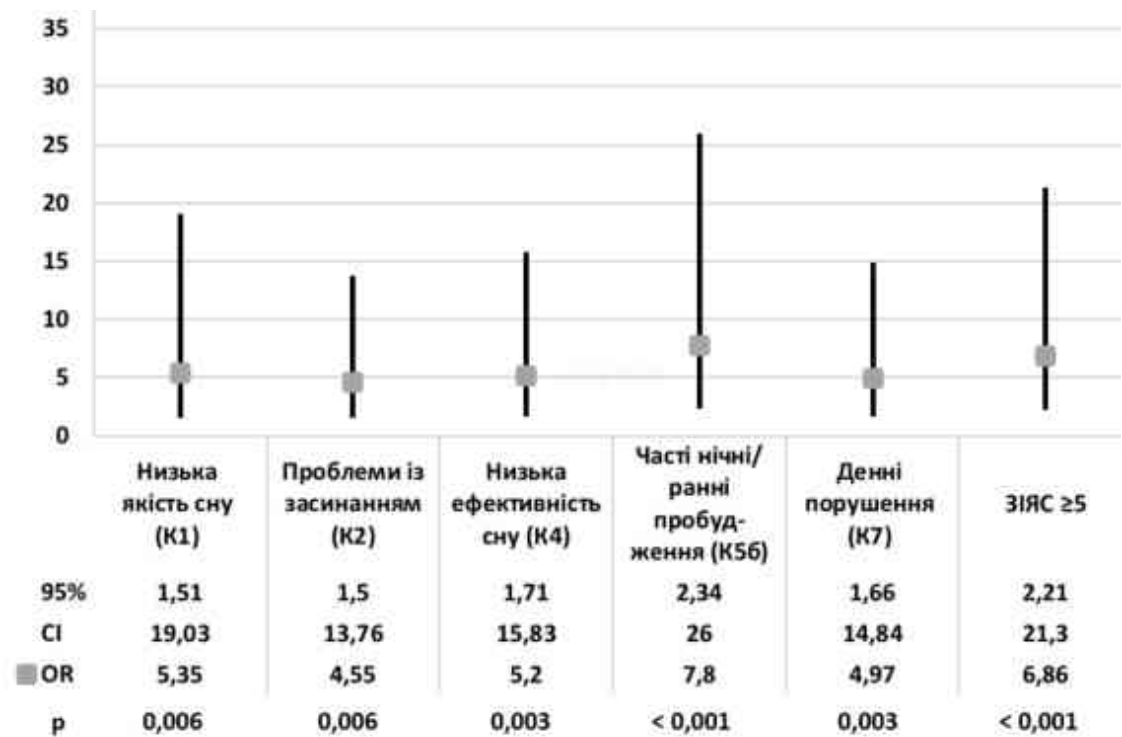


Рис. 5.6. Показники відношення шансів ініціації спонтанних передчасних пологів залежно від ключових компонентів якості сну за останній місяць перед пологами

Серед інших факторів, пов'язаних з порушенням сну перед пологами та тривожністю жінки, достовірні кореляції встановлені в парах: підвищений ЗІЯС і молодший вік жінки ($r_s = -0,25$, $p < 0,05$); паритет вагітностей і коротший час засинання ($r_s = -0,36$, $p < 0,01$) та сну ($r_s = -0,30$, $p < 0,05$); паритет пологів і порушення сну через вимушене пробудження посеред ночі/під ранок ($r_s = 0,25$, $p < 0,05$), а також знижений рівень РТ ($r_s = -0,31$, $p < 0,05$); тривалий час у ліжку ($r_s = 0,35$, $p < 0,01$) та якісний сон ($r_s = 0,29$, $p < 0,05$); загроза невиношування вагітності у II-III триместрі і розлади сну через СОАС ($r_s = 0,29$, $p < 0,05$); низький рівень мелатоніну в слині і низька якість сну за суб'єктивним відчуттям жінки ($r_s = 0,30$, $p < 0,05$), а також підвищений рівень РТ ($r_s = -0,25$, $p < 0,05$) та ОТ ($r_s = -0,26$, $p < 0,05$).

Варто зазначити, що в контрольній групі пацієнток виявлено незначну кількість вірогідних кореляційних зв'язків між вищезазначеними показниками, які здебільшого свідчать про загальні закономірності

покращення показників якості сну у жінок з нормальним перебігом вагітностей і пологів в анамнезі – кореляція між ЗІЯС та паритетом вагітностей і пологів є зворотною (тобто індекс менше) і дорівнює $r_s = -0,36, p < 0,05$ і $r_s = -0,43, p < 0,05$ відповідно. Слабкий, але прямий взаємозв'язок відзначено також між ЗІЯС і рівнем РТ – $r_s = 0,35, p < 0,05$, тобто при погіршенні якості сну рівень РТ має тенденцію до зростання і навпаки.

На відміну від контрольної групи, у жінок основної групи було встановлено суттєві взаємозв'язки між компонентами якості сну за останній місяць перед пологами і показниками РТ та ОТ (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Кореляційні взаємозв'язки між показниками ступеня вираженості порушень якості сну за останній місяць перед пологами та рівнями РТ та ОТ в жінок основної групи

Показники PSQI	Показники тривожності (шкала тривоги Спілбергера-Ханіна)	
	РТ	ОТ
Компонент 1 – суб'єктивна якість сну	0,55 ***	0,14
Компонент 2 – латентність (затримка) сну	0,56 ***	0,21
Компонент 3 – тривалість сну	0,46 **	– 0,02
Компонент 4 – звична ефективність сну	0,36 *	0,03
Компонент 5 – порушення сну	0,16	0,26
- пробудження посеред ночі чи вранці	0,19	0,35 *
- пробудження через проблеми з диханням	0,20	0,40 *
- пробудження через потребу сходити до вбиральні	0,05	0,35 *

Показники PSQI	Показники тривожності (шкала тривоги Спілбергера-Ханіна)	
	РТ	ОТ
Епізоди СОАС	0,15	0,43 *
Епізоди синдрому «неспокійних ніг» під час сну	0,26	0,39 *
Компонент 6 – застосування снодійних	0,36 *	0,04
Компонент 7 – порушення денного функціонування	0,46 **	0,40 *
Загальна оцінка якості сну	0,63 ***	0,17

Примітка. Вказано коефіцієнти рангової кореляції Спірмена (r_s) та їх статистичну значущість (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$; в інших випадках – $p > 0,05$).

За даними таблиці 5.4, найбільше вірогідних прямих зв'язків (здебільшого середньої сили) з порушенням якості сну у жінок основної групи мав підвищений рівень РТ. Особливо тісний зв'язок реєструвався із загальними оцінками якості сну (ЗІЯС – $r_s=0,63$, $p < 0,001$), в тому числі з суб'єктивною якістю сну (компонент 1 – $r_s=0,55$, $p < 0,001$) та з проблемами засинання (компонент 2 – $r_s=0,56$, $p < 0,001$). ОТ здебільшого асоціюється з окремими причинами раптового пробудження посеред ночі чи рано вранці. Причому показники тривожності у жінок основної групи тісно корелювали між собою ($r_s=0,58$, $p < 0,001$), на відміну від жінок контрольної групи, де цей зв'язок був слабким і недостовірним – $r_s=0,26$, $p > 0,05$.

З метою оцінки прогностичної здатності і визначення порогових рівнів досліджених загальних показників якості сну (ЗІЯС), реактивної та особистісної тривожності передбачати СПП виконували ROC-аналіз.

Встановлено оптимальний пороговий бал для ЗІЯС > 5 з площею під ROC-кривою $AUC=0,786$ (95% CI 0,662–0,881) при $p < 0,001$, і показниками чутливості та специфічності критерію $Se=64,5\%$, $Sp=80,0\%$ (рис. 5.7 А). Загальна діагностична ефективність ЗІЯС > 5 балів для прогнозування спонтанних ПП становила $OA=72,1\%$ з середніми показниками прогностичної цінності позитивного ($PPV=76,9\%$) та негативного ($NPV=68,6\%$) результату (табл. 5.5).

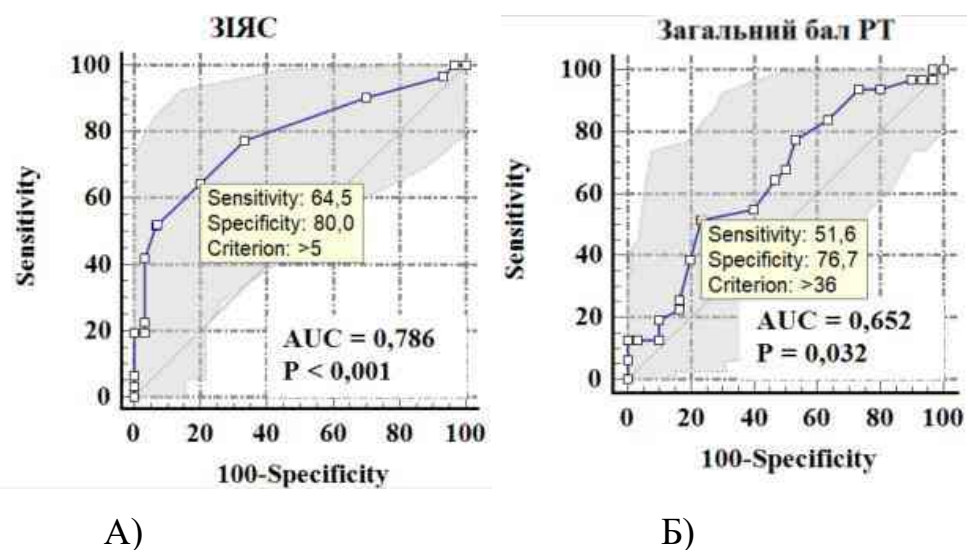


Рис. 5.7. ROC-криві визначення оптимальної величини показників якості сну та рівня реактивної (ситуаційної) тривожності для прогнозування СПП

Таблиця 5.5

Діагностична ефективність показників якості сну та рівня тривожності як предикторів передчасних пологів (за даними ROC-аналізу)

Показник	Критерій	Se (95 % CI), %	Sp (95 % CI), %	PPV (95 % CI), %	NPV (95 % CI), %	OA (95 % CI), %
ЗІЯС, бал	> 5	64,5 (45,4- 80,8)	80,0 (61,4- 92,3)	76,9 (60,9- 87,7)	68,6 (56,8- 78,4)	72,1 (59,2- 82,9)
Рівень РТ, бал	> 36	51,6 (33,1- 69,8)	76,7 (57,7- 90,1)	69,6 (52,3- 82,6)	60,6 (50,4- 69,9)	63,9 (50,6- 75,8)

Пороговим значенням рівня РТ визначено > 36 балів з площею під ROC-кривою $AUC=0,652$ (95% CI 0,519–0,770) при $p=0,032$, і показниками чутливості та специфічності критерію $Se=51,6\%$, $Sp=76,7\%$ (рис. 5.7 Б). Точність прогнозу СПП за вищезазначеною величиною РТ становить $OA=63,9\%$ з середньою позитивною ($PPV=69,6\%$) і негативною ($NPV=60,6\%$) прогностичною цінністю результатів тесту (табл. 5.5).

Висновки до розділу 5

Таким чином, у дослідженні підтверджено, що у пацієнток, які народили передчасно, достовірно частіше за останній місяць перед пологами виявляються порушення сну та підвищений рівень тривожності порівняно з жінками, що мали термінові пологи [11]. Суттєві розбіжності між групами зафіксовано як за компонентами суб'єктивної оцінки якості сну, затримки та ефективності сну, окремих причин нічного або раннього пробудження, порушення денного функціонування, так й за загальним індексом якості сну. Значні порушення сну ($3IACS \geq 5$ балів) виявлено у $77,4\%$ жінок основної групи проти $33,3\%$ у контрольній групі, що свідчить про значущу роль розладів сну як фактору ризику СПП.

Встановлено достовірні відмінності між досліджуваними групами за вираженістю показників тривожності. Показники РТ і ОТ були достовірно вищими в основній групі, ніж в групі контролю, що вказує на психоемоційну нестабільність як вагомий чинник передчасного завершення вагітності. На відміну від контрольної групи, у жінок основної групи було встановлено суттєві взаємозв'язки між компонентами якості сну за останній місяць перед пологами і показниками РТ та ОТ. Результати дослідження підкреслюють необхідність впровадження рутинного скринінгу порушень сну та рівня тривожності під час антенатального спостереження, що сприятиме ранньому виявленню груп ризику, зниженню частоти СПП та інших акушерських ускладнень [53].

Матеріали даного розділу відображені у публікаціях [9].

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Передчасні пологи є мультифакторним патологічним процесом, у якому ключову роль відіграє взаємодія запальних, гематологічних, ендокринних та структурно-цервікальних механізмів. Сукупність виявлених змін свідчить про системний характер порушень, що передують передчасній ініціації пологової діяльності у терміні від 22+0 до 36+6 тижнів гестації [50, 60, 65, 97, 102].

Метою дисертаційної роботи було визначення факторів ризику СПП на основі вивчення патогенетичних взаємозв'язків між клініко-анамнестичними характеристиками, рівнем мелатоніну, магнію, маркерами запалення, ультразвуковими показниками стану шийки матки, порушеннями якості сну та рівнем тривожності.

Для досягнення поставленої мети у дисертаційне дослідження включили 87 жінок. До основної групи дослідження залучили 57 жінок віком 16–43 роки, у яких вагітність завершилася СПП у терміні 24–36 тижнів; до контрольної групи – 30 вагітних віком 18–41 рік, які мали термінові пологи.

На початковому етапі дослідження у всіх вагітних вивчали клініко-анамнестичні дані, особливо акушерсько-гінекологічний анамнез, перебіг поточної вагітності та наявність супутньої патології. Наступні етапи дослідження, зокрема визначення сонографічних характеристик стану шийки матки в терміні 18–22 тижні гестації, оцінка якості сну та рівня тривожності за останній місяць перед пологами виконувались на вибірках пацієнток з основної та контрольної груп, які були співставними до загальної вибірки за віком пацієнток, термінами гестації та основними показниками акушерсько-гінекологічного і соматичного анамнезу, перебігу поточної вагітності і пологів, що дозволило узагальнити висновки для всього дослідженого контингенту.

Критерії відбору пацієнток та дизайн дисертаційного дослідження представлені у підрозділі 2.1. Слід звернути увагу, що були детально

проаналізовані можливі показання для передчасного оперативного розродження шляхом кесаревого розтину, супутні екстрагенітальні та гінекологічні захворювання, ускладнення перебігу вагітності, які могли вплинути на результати проведених лабораторних, сонографічних та психологічних досліджень, також враховані особисті вподобання пацієнток щодо участі у дослідженні шляхом оформлення інформованої згоди.

Відмінності, виявлені за допомогою порівняльного аналізу, між основною групою дослідження і контрольною групою дозволили окреслити клініко-анамнестичні фактори, що можуть слугувати предикторами СПП.

До основних факторів ризику СПП належали наявність: в анамнезі ПП ($p < 0,05$), 4 та більше вагітностей ($p < 0,05$), 3 та більше абортів і викиднів ($p < 0,1$), супутньої гінекологічної патології ($p < 0,05$), зокрема лейоміоми тіла матки, а також ускладнений перебіг вагітності ($p < 0,001$) з випадками загрози її переривання в I–II триместрах ($p < 0,01$) та анемії у II триместрі ($p < 0,01$). Предикторні властивості зазначених факторів щодо ПП добре узгоджуються з даними інших авторів [27, 88], проте їхній зв'язок зі СПП за коефіцієнтами кореляції здебільшого є слабким і малочутливим.

Аналіз загальних показників периферичної крові в жінок досліджуваних груп показав достовірне зниження рівня еритроцитів ($p < 0,05$), Hb ($p < 0,01$), Ht ($p < 0,001$) і MCV ($p < 0,05$) у пацієнток основної групи порівняно з контрольною групою, що корелювало з вищою частотою анемії в жінок основної групи ($p < 0,05$). Водночас, показник RDW у загальному аналізі крові, який відображає варіабельність розмірів еритроцитів, а його збільшення свідчить про неефективний синтез або підвищене пошкодження еритроцитів при запальних станах, не мав статистично значущої різниці між групами ($p > 0,05$). Натомість показники середнього об'єму тромбоцитів (MPV) та ширини їхнього розподілу за об'ємом в загальному аналізі крові, що відображають процеси синтезу і активації тромбоцитів різних розмірів, були достовірно вищими у вагітних основної групи ($p < 0,05$ і $p < 0,01$). Це узгоджується з даними

інших дослідників [34, 52, 59, 63] щодо підвищення зазначених показників при запальних станах і асоціації зі СПП.

Підтвердженням активації запального процесу при СПП було достовірне підвищення в сироватці крові вагітних основної групи рівнів лейкоцитів (в 1,3 раза; $p < 0,001$), С-реактивного білка (в 4,9 раза; $p < 0,001$) і ШОЕ (в 1,6 раза; $p < 0,05$). Ще одним маркером системного запалення і можливим предиктором СПП виявився показник NLR, середнє значення якого у пацієнток основної групи було в 1,3 раза вищим порівняно з контрольною групою ($p < 0,001$).

В дослідженні [63] проведено ретроспективне обстеження 138 пацієнток, яких розділили на три групи: ранні ПП (до 34 тижнів, група I, $n = 39$), пізні ПП (пологи між 34 і 37 тижнями, група II, $n = 59$) і контрольна група (пологи після 37 тижнів, група III, $n = 40$). Всі три групи порівнювали щодо демографічних, акушерських та лабораторних результатів, MPV та співвідношення рівня нейтрофілів до лімфоцитів. NLR був вищим, а рівень MPV був нижчий у групі ПП порівняно з групою контролю ($p < 0,05$). Причому, показник NLR був вищим у групі ранніх ПП (<34 тижнів) порівняно з групою пізніх ПП (34–37 тижнів), тоді як MPV був нижчим, і різниця була статистично значущою ($p < 0,05$).

Отже, NLR та MPV можуть бути вирішальними як маркери прозапального процесу у пацієнтів, які народжують до 37 тижнів. Причому, передчасно народжені діти мають високий ризик госпіталізації до відділення догляду за новонародженими при високих показниках NLR та низькому MPV при вагітності [63]. У дослідженні [63] було встановлено, що підвищення кількості нейтрофілів (NEU), середнього об'єму тромбоцитів (MPV), RDW та NLR достовірно асоціюється з розвитком передчасних пологів. Найбільш значущими предикторами були MPV (OR=1,410–1,411) та RDW (OR=1,612), що вказує на провідну роль тромбоцитарної активації та еритроцитарної гетерогенності як відображення системного запалення та оксидативного стресу.

В іншому дослідженні [64] основну групу склали вагітні жінки, які мали терміни вагітності менше 37 тижня. До контрольної групи включили вагітних у терміні гестації понад 37 тижнів. Пацієток зі СПП, які брали участь у досліджуваній групі, розподілили на дві підгрупи ранніх і пізніх передчасних пологів. Результати дослідження були наступними: кількість нейтрофілів (NEU), MPV, RDW і NLR були значно вищими в групі жінок з ПП, ніж у жінок, які народили в термін ($OR=1,411$, $p = 0,006$; $OR=1,410$, $p < 0,001$; $OR=1,612$, $p = 0,002$; $OR=1,294$, $p = 0,035$, відповідно). У багатофакторному регресійному аналізі найсильнішою прогностичною змінною була MPV. Крім того, авторами виявлена значуща кореляція між MPV та підвищенням RDW та потребою в госпіталізації дітей, які народилися передчасно в терміні між 34 та 37 тижнями гестації, до відділення інтенсивної терапії новонароджених. Отже, підвищені рівні RDW і MPV були незалежними предикторами передчасних пологів, збільшення RDW і MPV було вищим у жінок з високим ризиком СПП, ніж у осіб з терміновими пологами. MPV мав найвищу площу під ROC-кривою для прогнозування СПП, а $RDW > 14,5 \%$ і $MPV > 9,6$ фл мали найвищу чутливість і специфічність. Автори показали, що одночасне використання RDW і MPV з існуючими маркерами для підвищення можливостей ідентифікації ПП може бути сильнішим, ніж використання будь-якого окремого показника [62].

Водночас у дослідженні [64] було продемонстровано більш складну динаміку MPV та NLR: NLR було підвищеним у жінок із СПП, особливо у випадках ранніх передчасних пологів (< 34 тижнів), тоді як MPV у цій когорті, навпаки, знижувався. Така розбіжність може відображати стадійність запального процесу: ранні СПП асоціюються з вираженою імунною активацією (підвищення NLR), тоді як зміни тромбоцитарної ланки (MPV) можуть залежати від виснаження компенсаторних механізмів або тривалості запалення. Таким чином, комбінація NLR та MPV може розглядатися не лише як діагностичний, але й як стратифікаційний інструмент, що дозволяє диференціювати ранні та пізні форми СПП та прогнозувати неонатальні

наслідки, включно з необхідністю інтенсивної терапії новонароджених. Особливо важливим є те, що за даними ROC-аналізу RDW продемонструвала загальну точність тесту, що дозволяє розглядати її як один із найбільш чутливих лабораторних маркерів ризику СПП. Порогові значення RDW $>14,5\%$ та MPV $>9,6$ фл мали оптимальне співвідношення чутливості та специфічності, що підкреслює їх клінічну значущість для стратифікації ризику.

Дослідження рівня феритину в крові вагітних жінок у нашому дослідженні не виявило статистично значущих розбіжностей між групами ($p > 0,05$). Це не відповідає результатам досліджень низки авторів [57, 61], які виявили достовірну асоціацію між підвищеним рівнем сироваткового феритину на ранніх термінах вагітності (у II триместрі) і ризиком СПП, що ймовірно можна пояснити більш пізніми строками його вимірювання в нашому дослідженні.

Водночас встановлено, що при ГПП рівень феритину обернено корелював з термінами гестації ($p < 0,05$), тобто був вищим на ранніх строках вагітності. Виявлено також позитивний зв'язок між рівнем сироваткового феритину у жінок зі СПП та підвищеним вмістом СРБ ($p < 0,05$), що узгоджується з даними інших авторів [34], що феритин є реагентом гострої фази, і він збільшується за наявності системного запалення.

Окремий інтерес становлять результати досліджень [57, 61], які демонструють асоціацію між підвищеним рівнем сироваткового феритину та ризиком СПП. У великому когортному дослідженні [61], що включало 2245 вагітних, встановлено, що підвищений феритин на ранніх термінах вагітності асоціюється з підвищеним ризиком СПП, починаючи з 34 тижня гестації.

У дослідженні [57] було підтверджено, що середній рівень феритину був достовірно вищим у всіх групах передчасних пологів порівняно з доношеною вагітністю. Особливо важливо, що найвищі значення феритину спостерігались у випадках передчасного розриву плідних оболонок та тривалого безводного періоду (>12 годин), що свідчить про тісний зв'язок між феритином, інфекційно-запальними процесами та дестабілізацією амніотичних оболонок.

У дослідженні [61], що включало 2245 жінок виявлено, що підвищений рівень сироваткового феритину на ранніх термінах вагітності асоціюється з підвищеним ризиком СПП з 34 тижня вагітності. Користь раннього вимірювання рівня феритину під час вагітності для виявлення жінок із ризиком СПП вимагає подальших досліджень.

Інше дослідження [57] порівнювало рівень феритину серед основної групи зі 150 жінок з ПП (50 випадків у кожній із підгруп у термінах 24-30, 30-34 та 34-37 тижнів вагітності) та 150 жінок контрольної групи із терміновими пологами. Середній рівень феритину в усіх групах ПП був значно вищим, ніж у групі з доношеною вагітністю, але не було різниці між підгрупами основної групи з ПП. При ПП рівень феритину був значно вищим у випадках передчасного розриву плідних оболонок (ПРПО) або з тривалим безводним проміжком (довше 12 годин). Крім того, у пацієток з ПРПО або з тривалим безводним проміжком рівні феритину були значно вищими при ПП, ніж при термінових пологах. Рівень феритину 37,5 нг/мл визнано оптимальним пороговим значенням для передчасних пологів у порівнянні з пологами в термін, а його чутливість, специфічність і діагностична точність становили 78,7 %, 68,7 % і 73,6 % відповідно. Отже, результати цих досліджень показали, що рівень феритину в сироватці крові можна використовувати для визначення пацієток групи ризику ПП [57, 61, 62].

За результатами нашого дослідження, у жінок з терміновими пологами рівень сироваткового магнію достовірно перевищує показники в групі СПП ($p < 0,05$). Дефіцит магнію ($< 0,66$ ммоль/л) мали 21,1 % вагітних основної групи, серед них 3,5 % – тяжкий дефіцит ($< 0,5$ ммоль/л), що не було визначено у жодної з жінок контрольної групи ($p_{FET}=0,007$). За результатами кореляційного аналізу встановлено слабкі, але вірогідні зв'язки зниженого рівня магнію в крові жінок зі СПП із запаленням на тлі хронічного аутоімунного тиреоїдиту ($p < 0,05$), а також з високими значеннями показника нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення ($p < 0,05$).

За даними систематичного огляду [95] середня концентрація магнію у сироватці крові жінок коливалася від 0,59 ммоль/л до 0,95 ммоль/л під час вагітності, від 0,54 ммоль/л до 0,86 ммоль/л перед або під час пологів та від 0,54 ммоль/л до 0,90 ммоль/л після розродження. Діапазони концентрацій магнію, про які повідомлялося у здорових вагітних жінок без використання добавок магнію, відрізняються від нормального референтного інтервалу, що відображає адекватний статус магнію (0,75–0,95 ммоль/л) для здорових дорослих [95]. Зміни статусу магнію у вагітних жінок можуть впливати на метаболізм глюкози, артеріальний тиск та скоротливу реакцію м'язів матки. Таким чином, зниження рівня магнію у матері було пов'язане зі збільшенням частоти гестаційного діабету і може сприяти як передчасним пологам, так і преєклампсії [95].

Враховуючи важливу роль нормального ритму мелатонінсинтезуючої функції епіфізу на перебіг вагітності та пологів, було досліджено рівень мелатоніну в слині пацієнток. З метою спростування впливу на рівень мелатоніну в слині добових і сезонних ритмів, а також пологової діяльності забір матеріалу в усіх пацієнток здійснювали в проміжок часу 23:00–24:00 у день пологів. У жінок основної групи рівень мелатоніну в слині вночі був зниженим у 3,5 рази ($p < 0,001$) порівняно з контрольною групою.

У доступній нам науковій літературі не було знайдено аналогічних досліджень інших авторів щодо визначення рівня мелатоніну в слині вночі у разі СПП, що обумовлює наукову новизну нашого дослідження.

Отримані дані щодо взаємозв'язку ризику СПП з окремими лабораторними показниками крові підтверджено й результатами кореляційного аналізу. Так, ризик СПП прямо асоціювався з підвищенням рівнів С-реактивного білка ($rs=0,37$, $p < 0,001$), лейкоцитів ($rs=0,28$, $p < 0,01$), нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення ($rs=0,23$, $p < 0,05$), швидкості осідання еритроцитів ($rs=0,23$, $p < 0,05$), середнього об'єму тромбоцитів ($rs=0,22$, $p < 0,05$) та ширини їхнього розподілу за об'ємом ($rs=0,27$, $p < 0,01$) і обернено – з рівнем мелатоніну в слині вночі ($rs= - 0,58$, $p < 0,001$) і

рівнем магнію у крові ($r_s = -0,25$, $p < 0,05$). Це дає змогу розглядати зазначені показники як можливі маркери предикції СПП.

Значну діагностичну цінність у прогнозуванні СПП мають структурні параметри шийки матки, що підтверджено як власними результатами, так і даними інших авторів [18, 39, 100, 104]. З метою пошуку додаткових маркерів ранньої діагностики СПП у жінок з одноплідною вагітністю було досліджено прогностичний потенціал параметрів трансвагінальної ультрасонографії, а саме матково-цервікальний кут (МЦК) та довжину шийки матки (ДШМ), виміряні у терміні 18–22 тижні вагітності.

Встановлено, що показники довжини шийки матки в основній групі коливалися від 31,2 до 34,9 мм і в середньому становили 32,8 (1,1) мм. У жінок контрольної групи показники ДШМ варіювали від 32,5 до 36,2 мм і в середньому становили 34,4 (1,2) мм, що на 4,9 % перевищувало дані основної групи ($p_t < 0,001$).

Результати вимірювання МЦК у терміні гестації 18–22 тижні показали достовірні розбіжності середніх значень МЦК між групами дослідження. Так, у жінок основної групи показники МЦК коливалися від 86,9 до 128,8 град. і в середньому становили 107,2 (13,3) град., що на 15,1 % перевищувало відповідні показники у жінок контрольної групи (93,1 (11,7) град.) при $p_t < 0,001$.

Визначено, що показники співвідношення МЦК/ДШМ коливалися від 2,59 до 4,08 град./мм із середнім значенням 3,27 (0,41) град./мм у жінок основної групи і на 20,7 % перевищували середні показники контрольної групи (2,71 (0,34) град./мм) при $p_t < 0,001$.

Встановлено, що оптимальне порогове значення ДШМ становило $\leq 33,3$ мм з площею під ROC-кривою $AUC=0,832$ (95% CI 0,693–0,926) при $p < 0,001$ і показниками чутливості та специфічності критерію $Se=72,7\%$, $Sp=83,3\%$.

Пороговим значенням МЦК визначено кут $> 93,2$ град. з площею під ROC-кривою $AUC=0,799$ (95% CI 0,655–0,903) при $p < 0,001$ і показниками чутливості та специфічності критерію $Se=81,8\%$, $Sp=70,8\%$. Таким чином,

МЦК можна розглядати як універсальний ультразвуковий маркер ремоделювання шийки матки, який відображає не лише механічні, але й біологічні процеси дозрівання пологового каналу.

Найбільш чутливим для оцінки ризику СПП за даними ROC-аналізу виявився показник співвідношення МЦК/ДШМ з оптимальним пороговим значенням $> 2,66$ град./мм, площею під ROC-кривою $AUC=0,856$ (95% CI 0,721–0,942) при $p < 0,001$, показниками чутливості та специфічності критерію $Se=95,5\%$, $Sp=66,7\%$.

У дослідженні [39] на когорті з 972 жінок встановлено, що матково-цервікальний кут є незалежним предиктором СПП. МЦК 95 град. асоціювався з ризиком пологів до 37 тижнів, а МЦК 105 град. – із ризиком ПП до 34 тижнів. При цьому чутливість досягала 80–81 %, що свідчить про високу діагностичну цінність цього параметра. Водночас ДШМ < 25 мм, хоча і залишається класичним маркером, демонструє нижчу чутливість (62–63 %), що підкреслює перевагу комплексного підходу із включенням МЦК як більш раннього і чутливого показника ремоделювання шийково-маткового сегмента.

Подібні результати були отримані у дослідженні багатоплідної вагітності [18], де МЦК > 95 град. та > 105 град. асоціювався зі значно вищим ризиком СПП (< 37 тижнів). Важливо, що в цій групі МЦК продемонстрував кращу прогностичну цінність порівняно з ДШМ, що особливо актуально для багатоплідних вагітностей, де традиційні маркери мають обмежену інформативність.

Ретроспективне когортне дослідження [39] щодо проведення трансвагінального УЗД для скринінгу ДШМ включало 972 жінок з одноплідною вагітністю у терміни $16+0/7 - 23+6/7$ тижнів. Було виміряно МЦК між передньою стінкою матки і цервікальним каналом. Рівень СПП в цій когорті становив 9,6 % для ПП у терміні < 37 тижнів і 4,5 % у терміні < 34 тижнів. МЦК 95 град. пов'язаний зі СПП < 37 тижнів з чутливістю 80 % ($p < 0,001$; CI 0,70–0,81). МЦК 105 град. прогнозував СПП < 34 тижнів з чутливістю 81 %, $p < 0,001$; CI 0,72–0,86). За довжиною шийки матки < 25 мм

автори достовірно прогнозували СПП <37 тижнів ($p < 0,001$; Se 62 %) і <34 тижнів ($p < 0,001$; Se 63 %). Ці дані демонструють, що МЦК є корисним, новим трансвагінальним ультразвуковим маркером, який можна використовувати як скринінговий інструмент СПП.

Подібне дослідження було проведено для визначення доцільності вимірювання МЦК у випадку двійні. У ретроспективному дослідженні [19], яке включало 137 жінок з багатоплідною вагітністю, з них – 118 (86,1 %) дихоріальні діамніотичні і 19 (13,9 %) – монохоріальні діамніотичні двійні. Медіана гестаційного віку становила 18,0 тижнів, а середня ДШМ склала 37 мм. У цьому дослідженні 7,3 % жінок мали ДШМ <25 мм. 52,6 % жінок мали СПП у терміні <37 тижнів і 19,0 % – у терміні <32 тижнів. Медіана МЦК становила 124 град. МЦК > 95 град. і > 105 град. були пов'язані з підвищеним ризиком СПП у терміні <37 тижнів (55,9 % проти 31,6 %, $p = 0,05$ і 58,3 % проти 35,3 %, $p = 0,02$ відповідно). Тобто можна констатувати, що МЦК >95 град. і >105 град. асоціюється з підвищеним ризиком СПП у терміні <37 тижнів у жінок з багатоплідною вагітністю, а вимірювання МЦК перевищує діагностичну точність ДШМ в цій групі вагітних, тож його можна використовувати як інструмент прогнозування СПП при багатоплідній вагітності [18, 19].

Встановлено зв'язок між рівнем тривожності, якістю сну у вагітних та ризиком СПП. Оцінювання якості та порушень сну за останній місяць перед пологами проводили за опитувальником Пітсбурзького індексу якості сну (PSQI). Підтверджено наявність достовірних асоціацій між СПП і такими компонентами диссомнії, як суб'єктивна оцінка якості сну ($p < 0,01$), затримка засинання ($p < 0,01$), ефективність сну ($p < 0,001$), частота нічного або раннього пробудження ($p < 0,01$), раптове пробудження посеред ночі через відчуття холоду ($p < 0,01$), біль ($p < 0,01$) або погані сни ($p < 0,001$), порушення денного функціонування ($p = 0,001$), загальний індекс якості сну ($p < 0,001$).

Для оцінки рівня тривожності у пацієнток використовували шкалу тривоги Спілбергера-Ханіна, яка передбачала визначення рівня реактивної

(ситуативної) та особистісної тривожності. Ризик СПП зростав у пацієнок із підвищеним рівнем реактивної тривожності ($p < 0,01$) та особистісної тривожності ($p < 0,01$).

За даними ROC-аналізу найкращі предикторні характеристики щодо СПП мали загальний бал загальний індекс якості сну > 5 балів ($AUC=0,786$; $OA=72,1\%$) та реактивна тривожність > 36 балів ($AUC=0,652$; $OA=63,9\%$).

Отримані дані щодо взаємозв'язку між зменшеною тривалістю та якістю сну під час вагітності та СПП співпадають з результатами дослідження інших авторів [16, 58, 70, 72, 85]. У дослідженні ($n=1082$) щодо зв'язку тривалості та якості сну під час одноплідної вагітності зі СПП та МГВ встановлено, що учасниці з короткою тривалістю сну протягом III триместру частіше повідомляли про ПП ($OR\ 2,16$, $95\%\ CI: 1,26-4,81$) та МГВ ($OR\ 2,67$, $95\%\ CI: 1,18-6,54$). Учасниці з поганою якістю сну протягом III триместру мали високий ризик СПП ($OR\ 2,26$, $95\%\ CI: 1,29-5,84$) та МГВ ($OR\ 2,08$, $95\%\ CI: 1,19-5,38$). Автори [53] зробили висновок, що характеристики сну слід оцінювати під час антенатального обстеження, щоб зменшити несприятливі наслідки для матері та плода.

На підставі результатів дослідження був розроблений алгоритм поетапного виявлення вагітних із високим ризиком СПП, що включав визначення клініко-анамнестичних даних, порогових значень ультразвукових та лабораторних маркерів, порушень якості сну та підвищення рівня тривожності, розробку персоналізованих рекомендацій під час вагітності для попередження СПП.

Для жінок групи ризику СПП запропоновано практичні підходи до корекції виявлених порушень, зокрема немедикаментозні методи: гігієна сну, позиційна терапія та психотерапевтичні методи з доведеною ефективністю, особливо у II–III триместрах вагітності (рис. 6.1).

Рекомендації з гігієни сну для вагітних включали комфортну температуру, тишу та затемнене освітлення в спальні, заборону на використання гаджетів перед сном, зменшення споживання рідини наприкінці

дня для запобігання ніктурії, дієту у разі печії та гастроєзофагеального рефлюксу, самомасаж за наявності м'язового болю чи болю у попереку, використання зручного матраца та подушок.

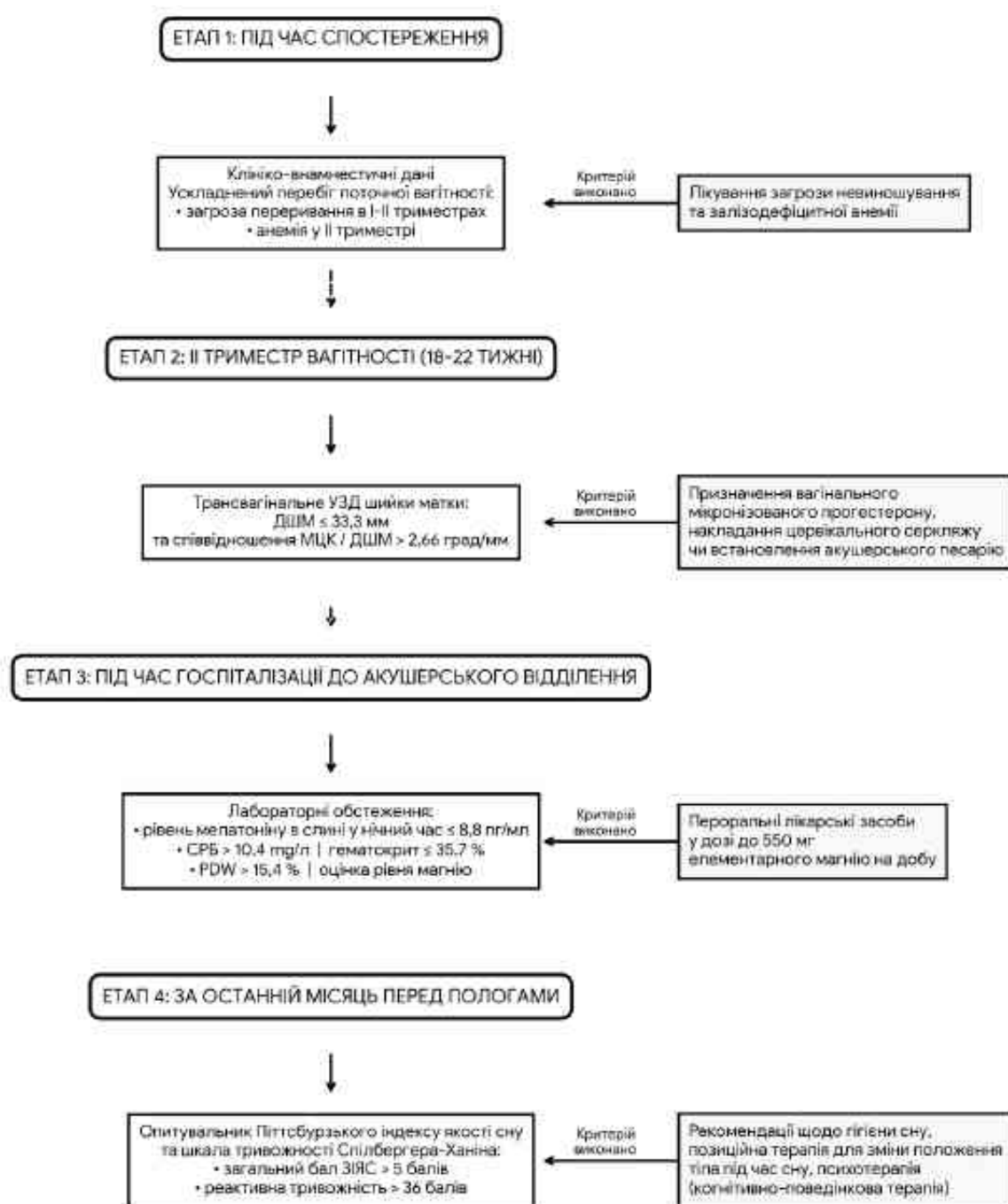


Рис. 6.1. Алгоритм предикції СПП та корекції виявлених порушень

Таким чином, проведене дисертаційне дослідження дозволило науково обґрунтувати доцільність комплексного підходу до визначення предикторів СПП, який включав аналіз клініко-анамнестичних даних, лабораторних

маркерів системного запалення та гематологічних змін, рівнів магнію й мелатоніну, сонографічних характеристик шийки матки, якості сну та рівня тривожності у вагітних. Запропонований підхід може сприяти ранньому виявленню жінок групи високого ризику СПП, персоналізації профілактичних заходів, своєчасній корекції виявлених порушень і потенційному зниженню частоти несприятливих перинатальних наслідків.

ВИСНОВКИ

Завдяки проведенню дисертаційного дослідження виконано актуальне наукове завдання в акушерстві та перинатології щодо визначення факторів ризику СПП на основі вивчення патогенетичних взаємозв'язків між клініко-анамнестичними характеристиками, рівнем мелатоніну, магнію, маркерами запалення, ультразвуковими показниками стану шийки матки, порушеннями якості сну, рівнем тривожності, зроблено висновки та сформульовано практичні рекомендації:

1. Серед основних клініко-анамнестичних факторів ризику СПП визначені наявність ПП в анамнезі ($rs=0,23$; $p < 0,05$), від 4 вагітностей ($rs=0,24$; $p < 0,05$), від 3 абортів і викиднів ($rs=0,19$; $p < 0,1$), супутньої гінекологічної патології ($rs=0,25$; $p < 0,05$), зокрема лейоміоми тіла матки, а також ускладнений перебіг вагітності ($rs=0,38$; $p < 0,001$) з випадками загрози її переривання в I–II триместрах ($rs=0,33$; $p < 0,01$) та анемії у II триместрі ($rs=0,31$; $p < 0,01$).
2. За лабораторними показниками ризик СПП прямо асоціювався з підвищенням рівнів С-реактивного білка ($rs=0,37$, $p < 0,01$), лейкоцитів ($rs=0,28$, $p < 0,01$), нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення ($rs=0,25$, $p < 0,05$), швидкості осідання еритроцитів ($rs=0,23$, $p < 0,05$), середнього об'єму тромбоцитів ($rs=0,23$, $p < 0,05$) та ширини їхнього розподілу за об'ємом ($rs=0,27$, $p < 0,01$) та обернено – з показниками загального аналізу крові: рівнями еритроцитів ($rs = -0,30$; $p < 0,01$), гемоглобіну ($rs = -0,29$; $p < 0,01$), гематокриту ($rs = -0,35$; $p < 0,01$), середнього об'єму еритроцитів ($rs = -0,24$; $p < 0,05$); з рівнем мелатоніну в слині у нічний час ($rs = -0,58$, $p < 0,001$) і магнію у крові ($rs = -0,25$, $p < 0,05$).

3. За даними трансвагінального УЗД в терміні 18–22 тижні вагітності ризик СПП прямо асоціювався з вкороченням довжини шийки матки ($r_s = -0,57, p < 0,001$), збільшенням МЦК ($r_s = 0,48, p < 0,001$) та показника співвідношення МЦК/ДШМ ($r_s = 0,60, p < 0,001$).

4. Підтверджена наявність достовірних асоціацій між СПП і такими компонентами диссомнії як: суб'єктивна оцінка якості сну ($r_s = 0,38, p < 0,01$), затримка засинання ($r_s = 0,33, p < 0,01$), ефективність сну ($r_s = 0,41, p < 0,001$), частота нічного або раннього пробудження ($r_s = 0,35, p < 0,01$), раптове пробудження посеред ночі через відчуття холоду ($r_s = 0,35, p < 0,01$), болю ($r_s = 0,35, p < 0,01$) або погані сни ($r_s = 0,49, p < 0,001$), порушення денного функціонування ($r_s = 0,40, p = 0,001$), ЗІЯС ($r_s = 0,50, p < 0,001$). Ризик СПП зростав у пацієток з підвищеними рівнями реактивної ($r_s = 0,36, p < 0,01$) та особистісної тривожності ($r_s = 0,35, p < 0,01$).

5. За даними ROC-аналізу найкращі предикторні характеристики щодо СПП мали: загальний показник ускладненого перебігу поточної вагітності ($AUC = 0,694$; $OA = 71,3\%$), лабораторні маркери: рівень мелатоніну в слині у нічний час $\leq 8,8$ пг/мл ($AUC = 0,834$; $OA = 82,0\%$), СРБ $> 10,4$ мг/л ($AUC = 0,713$; $OA = 78,7\%$), гематокрит $\leq 35,7\%$ ($AUC = 0,713$; $OA = 75,3\%$), ширина розподілу тромбоцитів за об'ємом (PDW) $> 15,4\%$ ($AUC = 0,664$; $OA = 73,3\%$); сонографічні дані стану шийки матки у терміні 18–22 тижні гестації: ДШМ $\leq 33,3$ мм ($AUC = 0,832$; $OA = 78,3\%$) та співвідношення МЦК/ДШМ $> 2,66$ град./мм ($AUC = 0,856$; $OA = 80,4\%$); показники якості сну та рівня тривожності за останній місяць до пологів: загальний бал ЗІЯС > 5 балів ($AUC = 0,786$; $OA = 72,1\%$) та реактивна тривожність > 36 балів ($AUC = 0,652$; $OA = 63,9\%$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У разі ознак передчасних пологів порогове значення мелатоніну в слині у нічний час $\leq 8,8$ пг/мл використовувати як самостійний прогностичний маркер високого ризику.
2. У групі ризику СПП під час ультразвукового скринінгу вагітних II триместру у терміні 18–22 тижні здійснювати вимірювання довжини шийки матки, матково-цервікального кута з обчисленням показників їх співвідношення для подальших рекомендацій щодо призначення вагінального мікронізованого прогестерону, накладання цервікального серкляжу чи встановлення акушерського песарію.
3. У разі виявлення дефіциту магнію у крові у групі ризику СПП призначати пероральні лікарські засоби у дозі до 550 мг елементарного магнію на добу до розродження відповідно до добової потреби вагітних жінок у мінеральних речовинах, оскільки дефіцит магнію може бути пов'язаний із підвищенням скоротливої активності міометрія та потенційним впливом на магнієвий статус новонародженого.
4. У пацієток з наявністю факторів ризику СПП впровадити в акушерську практику оцінювання порушень сну за опитувальником Пітсбурзького індексу якості сну та визначення рівня тривожності за шкалою тривоги Спілбергера-Ханіна. Для профілактики акушерських ускладнень у разі диссомнії, високих рівнів реактивної та особистісної тривожності застосовувати під час вагітності, особливо у II та III триместрі, рекомендації щодо гігієни сну, позиційну терапію для зміни положення тіла під час сну та методи психотерапії з доведеною ефективністю, зокрема когнітивно-поведінкову терапію.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. 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».
2. Наказ МОЗ України від 15.07.2011 року № 417. Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні.
3. Грузєва ТС, Лехан ВМ, Огнєв ВА, Галієнко ЛІ, Крячкова ЛВ, Паламар БІ, та ін. Біостатистика. За ред. ТС Грузєвої. Вінниця: Нова Книга; 2020. 384 с.
4. Деменіна НК, Іщенко ГІ. Сучасна діагностика та лікування передчасного розриву плодових оболонок: огляд літератури. Перинатология и педиатрия. 2017;2(70):48–52. <https://doi.org/10.15574/PP.2017.70.48>.
5. Нагорна ВФ, Куліш ТА. Магній: функції, наслідки дефіциту у вагітних, можливості профілактики. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2024;(2):28–31.
6. Практична психосоматика: діагностичні шкали: навчальний посібник. За заг. ред. ОО Чабана, ОО Хаустової. 2-ге вид., випр. і допов. Київ: Видавничий дім Медкнига; 2019. 112 с.
7. Петренко ЄВ, Дубоссарська ЮО. Сучасні погляди на етіологію, патогенез і клінічний перебіг спонтанних передчасних пологів, тактику ведення та профілактику ускладнень: огляд літератури. Український журнал «Здоров'я жінки». 2023;4(167):52–60. <https://doi.org/10.15574/HW.2023.167.52>
8. Петренко ЄВ, Пампуха ОО. Мелатонін: роль у патогенезі передчасних пологів та вплив на перинатальні наслідки в передчасно народжених дітей: огляд літератури. Український журнал Перинатологія і педіатрія. 2023;4(96):106–113. <https://doi.org/10.15574/PP.2023.96.106>

9. Петренко ЄВ, Дубоссарська ЮО. Аналіз сучасних маркерів спонтанних передчасних пологів. Український журнал «Здоров'я жінки». 2024;5(174):31–36. [https://doi.org/10.15574/HW.2024.5\(174\).3136](https://doi.org/10.15574/HW.2024.5(174).3136)

10. Петренко ЄВ, Дубоссарська ЮО. Сонографічні прогностичні маркери спонтанних передчасних пологів. Український журнал «Здоров'я жінки». 2025;3(178):34–39. [https://doi.org/10.15574/HW.2025.3\(178\).34-39](https://doi.org/10.15574/HW.2025.3(178).34-39)

11. Петренко ЄВ, Дубоссарська ЮО. Вплив якості сну та рівня тривожності під час вагітності на ризик передчасних пологів. Український журнал «Здоров'я жінки». 2025;4(179): 73-83. [https://doi.org/10.15574/HW.2025.4\(179\).7383](https://doi.org/10.15574/HW.2025.4(179).7383)

12. Пузій ЄО. Профілактика бактеріально-асоційованих перинатальних ускладнень при передчасному розриві плодових оболонок [дисертація на здобуття ступеня доктора філософії]. Дніпро: Дніпровський державний медичний університет; 2023. 172 с. <https://repo.dma.dp.ua/8714/>

13. Фетісов ВС. Пакет статистичного аналізу STATISTICA: навчальний посібник. Ніжин: НДУ ім. М. Гоголя; 2018. 114 с. <http://lib.ndu.edu.ua/dspace/handle/123456789/32>

14. Ali AA, Sayed AK, El Sherif L, et al. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of atosiban versus nifedipine for inhibition of preterm labor. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;145(2):139–148. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12793>

15. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins – Obstetrics. Practice Bulletin No. 171: Management of Preterm Labor. *Obstet Gynecol.* 2016;128(4):e155–e164. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001711>

16. Arvanitidou O, Kosmas I, Michalopoulos CK, et al. The Impact of Stress and Depression on the Outcome of Human Gestation. *Cureus.* 2023;15(11):e48700. <https://doi.org/10.7759/cureus.48700>

17. Beltrami S, Rizzo S, Schiuma G, et al. Gestational Viral Infections: Role of Host Immune System. *Microorganisms*. 2023;11(7):1637. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11071637>
18. Benito Vielba M, De Bonrosto Torralba C, Espiau Romera A, et al. Uterocervical angle as a predictor of spontaneous preterm birth in twin pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(10):1878–1885. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1771553>
19. Benito Vielba M, De Bonrosto Torralba C, Álvarez Sarrado L, et al. Uterocervical angle at 20 weeks: A promising predictor of spontaneous preterm birth in twin pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;260:131–136. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.03.025>
20. Berbets AM, Barbe AM, Andriiets OA, et al. Melatonin Levels Decrease in the Umbilical Cord in Case of Intrauterine Growth Restriction. *J Med Life*. 2020;13(4):548–553. <https://doi.org/10.25122/jml-2020-0128>
21. Berbets AM, Davydenko IS, Barbe AM, et al. Melatonin 1A and 1B Receptors' Expression Decreases in the Placenta of Women with Fetal Growth Restriction. *Reprod Sci*. 2021;28(1):197–206. <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00285-5>
22. Berbets A, Koval H, Barbe A, et al. Melatonin decreases and cytokines increase in women with placental insufficiency. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;34(3):373–378. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1608432>
23. Biran V, Decobert F, Bednarek N, et al. Melatonin Levels in Preterm and Term Infants and Their Mothers. *Int J Mol Sci*. 2019;20(9):2077. <https://doi.org/10.3390/ijms20092077>
24. Bland M. *An Introduction to Medical Statistics*. 4th ed. Oxford University Press; 2015.
25. Brown LD, Cai TT, DasGupta A. Interval Estimation for a Binomial Proportion. *Stat Sci*. 2001;16(2):101–133. <https://doi.org/10.1214/ss/1009213286>

26. Burd I, Balakrishnan B, Kannan S. Models of fetal brain injury, intrauterine inflammation, and preterm birth. *Am J Reprod Immunol*. 2012;67(4):287–294. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2012.01110.x>
27. Chao TT, Bloom SL, Mitchell JS, et al. The diagnosis and natural history of false preterm labor. *Obstet Gynecol*. 2011;118:1301. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e318236e7db>
28. Chuffa LGA, Lupi LA, Cuciello MS, Silveira HS, Reiter RJ, Seiva FRF. Melatonin promotes uterine and placental health: potential molecular mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2019;21(1):300. <https://doi.org/10.3390/ijms21010300>
29. Coutinho CM, Sotiriadis A, Odibo A, Khalil A, D'Antonio F, Feltovich H, et al. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in the prediction of spontaneous preterm birth. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2022;60:435–456. <https://doi.org/10.1002/uog.26020>
30. Crowther CA, Brown J, McKinlay CJ, Middleton P. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(8):CD001060. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001060.pub2>
31. Crowther CA, Middleton PF, Voysey M, et al. Effects of repeat prenatal corticosteroids given to women at risk of preterm birth: an individual participant data meta-analysis. *PLoS Med*. 2019;16:e1002771. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002771>
32. Da Costa Y, Ramanathan V, Oliveira JA, Brito J, Yousif A. Repeat versus single course of antenatal corticosteroid in management of preterm premature rupture of membranes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Perinatol*. 2026;43(7):925–932. <https://doi.org/10.1055/a-2708-5314>
33. Deshmukh M, Patole S. Antenatal corticosteroids in impending preterm deliveries before 25 weeks' gestation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018;103:F173. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-313840>
34. Dhok A, Ambad R, Kalambe M, Nakade M. Biomarkers for prediction of preterm delivery: a hospital-based study. *J Datta Meghe Inst Med Sci Univ*. 2020;15:16–20. https://doi.org/10.4103/jdmimsu.jdmimsu_33_20

35. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S. Antenatal magnesium sulfate and neurologic outcome in preterm infants: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2009;113:1327. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181a60495>

36. Dubossarska YuO, Puziy YeO. Perinatal outcomes of preterm premature rupture of membranes before 36 weeks of pregnancy. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*. 2022;3(91):22–28. <https://doi.org/10.15574/PP.2022.91.22>

37. Dubossarska ZM, Puziy YeO. Some topical issues of premature amniorrhea in preterm labor. *Medychni aspekty zdorovia zhinky*. 2018;7–8(120–121):5–7. http://repo.dma.dp.ua/4628/1/mazg18_78_57_a7c83cf8ee2a65cb38e0fa8c69f64a9c.pdf

38. Duckitt K, Thornton S, O'Donovan OP, Dowswell T. Nitric oxide donors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(5):CD002860. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002860.pub2>

39. Dziadosz M, Bennett TA, Dolin C, et al. Uterocervical angle: a novel ultrasound screening tool to predict spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(3):376.e1–376.e7. doi:10.1016/j.ajog.2016.03.033

40. Falsaperla R, Lombardo F, Filasco F, Romano C, Saporito MAN, Puglisi F, et al. Oxidative stress in preterm infants: overview of current evidence and future prospects. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020;13(7):145. <https://doi.org/10.3390/ph13070145>

41. Fantasia I, Bussolaro S, Stampalija T, Rolnik DL. The role of melatonin in pregnancies complicated by placental insufficiency: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2022;278:22–28. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2022.08.029>

42. Lafi F, Reichman O, Gdansk E, Urman M, Sela HY, Boldes R. Association between elastogram of uterine cervix to preterm delivery among pregnant women at risk for preterm labor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;234:e132–e181. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.08.459>

43. Felder JN, Baer RJ, Rand L, Jelliffe-Pawlowski LL, Prather AA. Sleep disorder diagnosis during pregnancy and risk of preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2017;130(3):573–581. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002132>
44. Flenady V, Reinebrant HE, Liley HG, et al. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(3):CD004452. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004452.pub3>
45. Garite TJ, Kurtzman J, Maurel K, et al. Impact of a rescue course of antenatal corticosteroids: a multicenter randomized placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200:248.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.01.021>
46. Genario R, Morello E, Bueno AA, Santos HO. The usefulness of melatonin in the field of obstetrics and gynecology. *Pharmacol Res.* 2019;147:104337. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104337>
47. Gentle SJ, Carlo WA, Tan S, et al. Association of antenatal corticosteroids and magnesium sulfate therapy with neurodevelopmental outcome in extremely preterm children. *Obstet Gynecol.* 2020;135:1377. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003882>
48. Giorno A, Mari S, Rispoli EM, Cipullo LM, Manzo L, Saccone G, et al. Utero-cervical angle to predict the risk of spontaneous preterm birth: a review of literature. *Minerva Obstet Gynecol.* 2024;76(4):370–375. <https://doi.org/10.23736/S2724-606X.24.05433-2>
49. Haas DM, Imperiale TF, Kirkpatrick PR, Klein RW, Zollinger TW, Golichowski AM. Tocolytic therapy: a meta-analysis and decision analysis. *Obstet Gynecol.* 2009;113(3):585–594. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e318199924a>
50. Habelrih T, Augustin TL, Mauffette-Whyte F, Ferri B, Sawaya K, Côté F, et al. Inflammatory mechanisms of preterm labor and emerging anti-inflammatory interventions. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2024;78:50–63. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2024.07.007>
51. Henderson R, Kim S, Lee E. Use of melatonin as adjunctive therapy in neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med.* 2018;39:131–136. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2018.06.002>

52. Hornaday KK, Wood EM, Slater DM. Is there a maternal blood biomarker that can predict spontaneous preterm birth prior to labour onset? A systematic review. *PLoS One*. 2022; 17(4):e0265853.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0265853>

53. Huang L, Chen H, Yao F, Sun Z, Yan S, Lai Y, et al. Association between sleep during pregnancy and birth outcomes: a prospective cohort study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2025;23(1):18. <https://doi.org/10.1186/s12958-025-01350-x>

54. Hughes K, Ford H, Thangaratinam S, Brennecke S, Mol BW, Wang R. Diagnosis or prognosis? An umbrella review of mid-trimester cervical length and spontaneous preterm birth. *BJOG*. 2023;130(8):866–879.

<https://doi.org/10.1111/1471-0528.17443>

55. Hyagriv NS, Himes KP. Neuroprotective effects of in utero exposure to magnesium sulfate. *UpToDate*. Available from:

<https://www.uptodate.com/contents/neuroprotective-effects-of-in-utero-exposure-to-magnesium-sulfate> Accessed January 9, 2021.

56. Iams JD. Prediction and early detection of preterm labor. *Obstet Gynecol*. 2003;101:402. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(02\)02505-x](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(02)02505-x)

57. Jahedbozorgan T, Yaghmaei M, Naserieh M. Comparison of serum ferritin levels in pregnant women with preterm and term deliveries. *Immunopathol Persa*. 2020;6(2):e25. <https://doi.org/10.34172/ipp.2020.25>

58. Janssen LE, Gieskes AA, Kok M, de Groot CJM, Oudijk MA, de Boer MA. Stress-reducing interventions in pregnancy for the prevention of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2023;44(1):2281238. <https://doi.org/10.1080/0167482X.2023.2281238>

59. Juul SE, Comstock BA, Wadhawan R, Mayock DE, Courtney SE, Robinson T, et al. A randomized trial of erythropoietin for neuroprotection in preterm infants. *N Engl J Med*. 2020;382(3):233–243. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1907423>

60. Kelly R, Holzman C, Senagore P, et al. Placental vascular pathology findings and pathways to preterm delivery. *Am J Epidemiol*. 2009;170:148. <https://doi.org/10.1093/aje/kwp131>

61. Khambalia AZ, Collins CE, Roberts CL, et al. High maternal serum ferritin in early pregnancy and risk of spontaneous preterm birth. *Br J Nutr*. 2015;114(3):455–461. <https://doi.org/10.1017/S0007114515001932>
62. Kovacevich GJ, Gaich SA, Lavin JP, et al. The prevalence of thromboembolic events among women with extended bed rest prescribed as part of the treatment for premature labor or preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182:1089. <https://doi.org/10.1067/mob.2000.105405>
63. Kurban Y, Alan Y, Alan M, et al. A new marker in preterm labor: RDW and MPV. *Obstet Gynecol Int J*. 2020;11(6):366–372. <https://doi.org/10.15406/ogij.2020.11.00538>
64. Kurban Y, Alan Y, Uyar İ, Atak Z, Aydemir Ö, Öktem A. Investigation of neutrophil/lymphocyte ratio and mean platelet volume in patients diagnosed with preterm labor. *Paediatr Respir Rev*. 2021;40:39–43. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2020.05.008>
65. Kurian NK, Modi D. Mechanisms of group B Streptococcus-mediated preterm birth: lessons learnt from animal models. *Reprod Fertil*. 2022;3(3):R109–R120. <https://doi.org/10.1530/RAF-21-0105>
66. Kuusela P, Jacobsson B, Hagberg H, Fadl H, Lindgren P, Wesström J, et al. Second-trimester transvaginal ultrasound measurement of cervical length for prediction of preterm birth: a blinded prospective multicentre diagnostic accuracy study. *BJOG*. 2021;128(2):195–206. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16519>
67. Laste G, Silva AAD, Gheno BR, Rychcik PM. Relationship between melatonin and high-risk pregnancy: a review of investigations published between the years 2010 and 2020. *Chronobiol Int*. 2021;38(2):168–181. <https://doi.org/10.1080/07420528.2020.1863975>
68. Lee JY, Song H, Dash O, Park M, Shin NE, McLane MW, et al. Administration of melatonin for prevention of preterm birth and fetal brain injury associated with premature birth in a mouse model. *Am J Reprod Immunol*. 2019;82(3):e13151. <https://doi.org/10.1111/aji.13151>

69. Li R, Zhang J, Gao Y, Zhang Y, Lan X, Dong H, et al. Duration and quality of sleep during pregnancy are associated with preterm birth and small for gestational age: a prospective study. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021;155(3):505–511. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13584>
70. Li Z, Cui S, Wang H, Xiong W, Han Y, Dai W, et al. Associations of maternal sleep trajectories during pregnancy and adverse perinatal outcomes: a prospective cohort study. *Sleep Med.* 2024;117:71–78. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2024.03.005>
71. Lockwood C. Preterm labor: clinical findings, diagnostic evaluation, and initial treatment. *UpToDate* [Internet]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/preterm-labor-clinical-findings-diagnostic-evaluation-andinitial-treatment> Accessed January 8, 2021.
72. Lu Q, Zhang X, Wang Y, Li J, Xu Y, Song X, et al. Sleep disturbances during pregnancy and adverse maternal and fetal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2021;58:101436. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2021.101436>
73. Lynch TA, Szlachetka K, Seligman NS. Second trimester uterocervical angle and spontaneous preterm birth in twins. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(18):3125–3131. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1569615>
74. McCarthy R, Jungheim ES, Fay JC, Bates K, Herzog ED, England SK. Riding the rhythm of melatonin through pregnancy to deliver on time. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:616. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00616>
75. McEvoy C, Schilling D, Peters D, et al. Respiratory compliance in preterm infants after a single rescue course of antenatal steroids: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202:544.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.01.038>
76. Meers JM, Nowakowski S. Sleep during pregnancy. *Curr Psychiatry Rep.* 2022;24(8):353–357. <https://doi.org/10.1007/s11920-022-01343-2>

77. Megli CJ, Coyne CB. Infections at the maternal-fetal interface: an overview of pathogenesis and defence. *Nat Rev Microbiol.* 2022;20(2):67–82. <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00610-y>

78. Men-Jean Lee, Guinn D. Antenatal corticosteroid therapy for reduction of neonatal respiratory morbidity and mortality from preterm delivery. *UpToDate* [Internet]. Available from: www.uptodate.com/contents/antenatalcorticosteroid-therapy-for-reduction-ofneonatal-respiratory-morbidity-and-mortality-from-preterm-delivery Accessed January 8, 2021.

79. Miller FA, Sacco A, David AL, Boyle AK. Interventions for infection and inflammation-induced preterm birth: a preclinical systematic review. *Reprod Sci.* 2023;30(2):361–379. <https://doi.org/10.1007/s43032-022-00934-x>

80. Movahedi M, Goharian M, Rasti S, Zarean E, Tarrahi MJ, Shahshahan Z. The uterocervical angle-cervical length ratio: a promising predictor of preterm birth? *Int J Gynaecol Obstet.* 2024;165(3):1122–1129. <https://doi.org/10.1002/ijgo.15361>

81. Nagasawa Y, Nanami M, Kuragano T, Ishihara M. Melatonin and gestational hypertension. *Hypertens Res.* 2021;44(11):1540–1542. <https://doi.org/10.1038/s41440-021-00722-1>

82. Nahm FS. Receiver operating characteristic curve: overview and practical use for clinicians. *Korean J Anesthesiol* [Internet]. 2022;75(1):25–36. Available from: <http://dx.doi.org/10.4097/kja.21209>

83. Nitochko KO, Manasova HS, Shpak IV, Zhelezov DM. Peredchasni polohy: prohnozuvannia, profilaktyka ta shliakhy pokrashchennia perynatalnykh naslidkiv. 2023:14–17.

84. Njue A, Coyne C, Margulis AV, Wang D, Marks MA, Russell K, et al. The role of congenital cytomegalovirus infection in adverse birth outcomes: a review of the potential mechanisms. *Viruses.* 2020;13(1):20. <https://doi.org/10.3390/v13010020>

85. Okun ML, Schetter CD, Glynn LM. Poor sleep quality is associated with preterm birth. *Sleep.* 2011;34(11):1493–1498. <https://doi.org/10.5665/sleep.1384>

86. Olcese JM. Melatonin and female reproduction: an expanding universe. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:85. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00085>
87. Oros D, Strunk M, Breton P, et al. Altered gene expression in human placenta after suspected preterm labour. *Placenta*. 2017;55:21–28. doi:10.1016/j.placenta.2017.04.025
88. Palacio M, Kuhnert M, Berger R, Larios CL, Marcellin L. Meta-analysis of studies on biochemical marker tests for the diagnosis of premature rupture of membranes: comparison of performance indexes. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014;14:183. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-14-183>
89. Paprocka J, Kijonka M, Rzepka B, Sokół M. Melatonin in hypoxic-ischemic brain injury in term and preterm babies. *Int J Endocrinol*. 2019;2019:9626715. <https://doi.org/10.1155/2019/9626715>
90. Patberg ET, Wells M, Vahanian SA, et al. Use of cervical elastography at 18 to 22 weeks' gestation in the prediction of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;225:525.e1–525.e9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.05.017>
91. □ Patel R, Parmar N, Pramanik Palit S, Rathwa N, Ramachandran AV, Begum R. Diabetes mellitus and melatonin: where are we? *Biochimie*. 2022;202:2–14. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2022.01.001>
92. Poggi C, Dani C. Sepsis and oxidative stress in the newborn: from pathogenesis to novel therapeutic targets. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:9390140. <https://doi.org/10.1155/2018/9390140>
93. Practice bulletin no. 171: management of preterm labor. *Obstet Gynecol*. 2016;128(4):e155–e164. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001711>
94. 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):CD004454. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004454.pub3>
95. Rigo J, Pieltain C, Christmann V, Bonsante F, Moltu SJ, Iacobelli S, Marret S. Serum Magnesium Levels in Preterm Infants Are Higher Than Adult Levels: A

- Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 2017;9(10): 1125.
<https://doi.org/10.3390/nu9101125>
96. Robertson NJ, Martinello K, Lingam I, Avdic-Belltheus A, Meehan C, Alonso-Alconada D, et al. Melatonin as an adjunct to therapeutic hypothermia in a piglet model of neonatal encephalopathy: a translational study. *Neurobiol Dis*. 2019;121:240–251. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.10.004>
97. Romero R, Gomez-Lopez N, Winters AD, Jung E, Shaman M, Bieda J, et al. Evidence that intra-amniotic infections are often the result of an ascending invasion: a molecular microbiological study. *J Perinat Med*. 2019;47(9):915–931. <https://doi.org/10.1515/jpm-2019-0297>
98. Sampah MES, Hackam DJ. Dysregulated mucosal immunity and associated pathogenesis in preterm neonates. *Front Immunol*. 2020;11:899. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00899>
99. Sawaddisan R, Kor-Anantakul O, Pruksanusak N, Geater A. Uterocervical angle measurement for preterm birth prediction in singleton pregnant women with no history of preterm birth and normal cervical length: a prospective cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;252:30–35. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.06.020>
100. Sawaddisan R, Kor-Anantakul O, Pruksanusak N, Geater A. Distribution of uterocervical angles in the second trimester of pregnant women at low risk for preterm delivery. *Obstet Gynaecol*. 2021;41(1):77–82. <https://doi.org/10.1080/01443615.2020.1718622>
101. Simhan HN, Caritis S. Inhibition of acute preterm labor. *UpToDate* [Internet]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/inhibitionof-acute-preterm-labor> Accessed January 8, 2021.
102. Terzic M, Aimagambetova G, Terzic S, Radunovic M, Bapayeva G, Laganà AS. Periodontal pathogens and preterm birth: current knowledge and further interventions. *Pathogens*. 2021;10(6):730. <https://doi.org/10.3390/pathogens10060730>

103. Troia L, Libretti A, Savasta F, Surico D, Remorgida V. The predictive role of uterocervical angle in labor outcomes: a narrative review. *Minerva Obstet Gynecol.* 2025;77(2):119–127. <https://doi.org/10.23736/S2724-606X.24.05572-6>
104. Tumanova L, Kolomiiets O. The anterior uterocervical angle as a new ultrasound marker of preterm labor in pregnant women with a history of endocrine and combined infertility. *Reprod Endocrinol.* 2021;(60):34–38. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2021.60.34-38>
105. Verteramo R, Pierdomenico M, Greco P, Milano C. The role of melatonin in pregnancy and the health benefits for the newborn. *Biomedicines.* 2022;10(12):3252. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10123252>
106. Vine T, Brown GM, Frey BN. Melatonin use during pregnancy and lactation: a scoping review of human studies. *Rev Bras Psiquiatr.* 2022;44(3):342–348. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2021-2156>
107. Vogel I, Thorsen P, Curry A, Sandager P, Uldbjerg N. Biomarkers for the prediction of preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005;84(6):516–525. <https://doi.org/10.1111/j.0001-6349.2005.00771.x>
108. Vogel JP, Nardin JM, Dowswell T, et al. Combination of tocolytic agents for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(7):CD006169. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006169.pub2>
109. Walani SR. Global burden of preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020;150(1):31–33. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13195>
110. Wang XJ, Li XT, Chen N, Huang L, Huang SX, Chen TT, Liu GH, Hu RF. Mental health, sleep quality, and hormonal circadian rhythms in pregnant women with threatened preterm labor: a prospective observational study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2023;23(1):501. <https://doi.org/10.1186/s12884-023-05801-4>
111. Wolf HT, Huusom LD, Henriksen TB, et al. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection at imminent risk for preterm delivery: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BJOG.* 2020;127:1180. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16238>

112. Wu Q, Zang R, Zhang Y. Predictive values of cervix length measurement based on transvaginal ultrasonography. *Technol Health Care*. 2024;32(6):3815–3827. <https://doi.org/10.3233/THC-240079>
113. Yang Z, Zhu Z, Wang C, Zhang F, Zeng H. Association between adverse perinatal outcomes and sleep disturbances during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(1):166–174. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1711727>
114. Yates N, Gunn AJ, Bennet L, Dhillon SK, Davidson JO. Preventing brain injury in the preterm infant: current controversies and potential therapies. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4):1671. <https://doi.org/10.3390/ijms22041671>
115. Yong W, Ma H, Na M, Gao T, Zhang Y, Hao L, et al. Roles of melatonin in the field of reproductive medicine. *Biomed Pharmacother*. 2021;144:112001. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112001>
116. Yurtçu E, Özkul H, Tokgöz VY, Keyif B. Comparison of first and third trimester complete blood count parameters for prediction of preterm birth. *JGON*. 2023;20(3):1833–1839. <https://doi.org/10.38136/jgon.1316779>
117. Zhang M, Zhou N, Chen X, Li Q, Zhang C, Tang Y, et al. Mental health concerns during pregnancy associated with the risk of preterm birth: a retrospective cohort study. *J Affect Disord*. 2025;368:143–150. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.09.044>
118. Zhang X, Song YF, Xu YL, Zeng L, Wang Y. Association between sleep status in the first trimester and preterm birth. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2024;59(5):368–374. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112141-20231016-00150>

ДОДАТКИ

Додаток 1

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ
ДОСЛІДЖЕННЯ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Петренко ЄВ, Дубоссарська ЮО. Сучасні погляди на етіологію, патогенез і клінічний перебіг спонтанних передчасних пологів, тактику ведення та профілактику ускладнень: огляд літератури. Український журнал «Здоров'я жінки». 2023;4(167):52–60.
<https://doi.org/10.15574/HW.2023.167.52>
(Особистий внесок – аналіз сучасної літератури з визначеної теми, оформлення висновків, написання статті).
2. Петренко ЄВ, Пампуха ОО. Мелатонін: роль у патогенезі передчасних пологів та вплив на перинатальні наслідки в передчасно народжених дітей: огляд літератури. Український журнал Перинатологія і педіатрія. 2023;4(96):106–113.
<https://doi.org/10.15574/PP.2023.96.106>
(Особистий внесок – аналіз сучасної літератури з визначеної теми, оформлення висновків, підготовка статті до друку).
3. Петренко ЄВ, Дубоссарська ЮО. Аналіз сучасних маркерів спонтанних передчасних пологів. Український журнал «Здоров'я жінки». 2024;5(174):31–36.
[https://doi.org/10.15574/HW.2024.5\(174\).3136](https://doi.org/10.15574/HW.2024.5(174).3136)
(Особистий внесок – провів підбір пацієнтів, виконав дослідження, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив отримані результати, підготував статтю до друку).
4. Петренко ЄВ, Дубоссарська ЮО. Сонографічні прогностичні маркери спонтанних передчасних пологів. Український журнал «Здоров'я жінки». 2025;3(178):34–39.
[https://doi.org/10.15574/HW.2025.3\(178\).3439](https://doi.org/10.15574/HW.2025.3(178).3439)

(Особистий внесок – провів підбір пацієнтів, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив отримані результати, підготував статтю до друку).

5. Петренко ЄВ, Дубоссарська ЮО. Вплив якості сну та рівня тривожності під час вагітності на ризик передчасних пологів. Український журнал «Здоров'я жінки». 2025;4(179):73–83. [https://doi.org/10.15574/HW.2025.4\(179\).7383](https://doi.org/10.15574/HW.2025.4(179).7383)
(Особистий внесок – виконав дослідження, статистично опрацював, проаналізував та узагальнив отримані результати, підготував статтю до друку).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Dubossarska Yu., Petrenko Ye. Determination of the uterocervical angle as a marker of spontaneous preterm labor. Innovations Of Modern Science And Education. Proceedings Of The 2nd International Scientific And Practical Conference. Vancouver, Canada. 29.10.2025–31.10.2025. 38-41. <https://sci-conf.com.ua/wp-content/uploads/2025/10/innovations-of-modern-science-and-education-29-31.10.25.pdf> *(Особистий внесок - автор провів підбір пацієнток, виконав дослідження, статистично опрацював та проаналізував матеріал, підготував тези до друку).*
2. Petrenko Ye., Dubossarska Yu. Transvaginal ultrasound cervical measurement for predicting preterm labour in singleton pregnancies. Innovation And Development In World Science. Proceedings Of The 1st International Scientific And Practical Conference. Zurich, Switzerland. 03.11.2025–05.11.2025. 81-88. <https://sci-conf.com.ua/wp-content/uploads/2025/11/innovation-and-development-in-world-science-3-5.11.25.pdf> *(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 Ю.О., Петренко Є.В. Спосіб неінвазивного лікування затримки відділення плаценти без кровотечі в третьому періоді пологів шляхом інтраумбілікального введення окситоцину. Реєстр № 4/9/23. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (Випуск 9). Київ, 2023. С.9-10. *(Особистий внесок дисертанта - провів дослідження, проаналізував та узагальнив результати, підготував заявку).*

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Тези доповіді. Dubossarska Yu., Petrenko Ye. Determination of the uterocervical angle as a marker of spontaneous preterm labor. Innovations Of Modern Science And Education. Proceedings Of The 2nd International Scientific And Practical Conference. Vancouver, Canada. 29.10.2025–31.10.2025. 38-41. <https://sci-conf.com.ua/wp-content/uploads/2025/10/innovations-of-modern-science-and-education-29-31.10.25.pdf>
2. Тези доповіді. Petrenko Ye., Dubossarska Yu. Transvaginal ultrasound cervical measurement for predicting preterm labour in singleton pregnancies. Innovation And Development In World Science. Proceedings Of The 1st International Scientific And Practical Conference. Zurich, Switzerland. 03.11.2025–05.11.2025. 81-88. <https://sci-conf.com.ua/wp-content/uploads/2025/11/innovation-and-development-in-world-science-3-5.11.25.pdf>
3. Усна доповідь Петренко Є.В. «Вагітність, яка закінчується передчасними пологами: що нового?» Всеукраїнський науково-практичний майстер-клас «Вагітність високого ризику» 05.07.2025 року, м. Київ.

4. Усна доповідь Петренко Є.В. «Спонтанні передчасні пологи: як допомогти та як не нашкодити?» Науково-практична конференція «Ведення вагітності та пологів: сучасні клінічні підходи» 09.05.2026 року, м. Дніпро.

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

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



2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: **«Спосіб прогнозування передчасних пологів за допомогою сонографічних прогностичних маркерів».**
2. Автор впровадження: Петренко Є.В., асистент кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровського державного медичного університету, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9.
3. Джерела інформації: Петренко Є.В., Дубоссарська Ю.О. Сонографічні прогностичні маркери спонтанних передчасних пологів. Український журнал «Здоров'я жінки». 2025;3(178):34-39.
4. Де і коли впроваджено: акушерське відділення та відділення патології вагітних КНТ «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» Дніпропетровської обласної ради.
5. Результат впровадження: впровадження ультразвукового вимірювання матково-цервікального кута разом з трансвагінальною цервікометрією і оцінкою їх співвідношення у терміні 18-22 тижні в поєднанні з клініко-анамнестичною інформацією забезпечило більш високий рівень точності в прогнозуванні ризику спонтанних передчасних пологів.
6. Ефективність впровадження: підвищення точності прогнозування передчасних пологів і оптимізація лікувальних алгоритмів. Враховуючи невисоку собівартість даного методу, економічний ефект досягнуто за рахунок відсутності значних витрат на впровадження та вплинуло на зниження випадків необґрунтованих госпіталізацій в спеціалізовані лікувальні заклади і необґрунтоване лікування загрози передчасних пологів.
7. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальна за впровадження,
Завідувачка акушерським відділенням

 Зоя ШЕВЧЕНКО

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



« 01 » 04 2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Оцінки якості сну та його корекція під час вагітності, як спосіб прогнозування та попередження спонтанних передчасних пологів».
2. **Автор впровадження:** Петренко Є.В., асистент кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровського державного медичного університету, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9.
3. **Джерела інформації:** Петренко Є.В., Дубоссарська Ю.О. Вплив якості сну та рівня тривожності під час вагітності на ризик передчасних пологів. Український журнал «Здоров'я жінки», 2025;4(179):73-83.
4. **Де і коли впроваджено:** акушерське відділення та відділення патології вагітних КНТ «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» Дніпропетровської обласної ради.
5. **Результат впровадження:** впровадження Пітсбурзького індексу якості сну (PSQI) під час вагітності та своєчасна корекція діагностованих порушень сну може забезпечити зниження ризику спонтанних передчасних пологів.
6. **Ефективність впровадження:** покращення ментального здоров'я вагітної, роділі та породіллі та зниження перинатальних ускладнень, асоційованих зі спонтанними передчасними пологами. Враховуючи невисоку собівартість даного методу, економічний ефект досягається за рахунок зниження частоти спонтанних передчасних пологів та відповідне покращення перинатальних наслідків.
7. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Відповідальна за впровадження,
 Завідувачка акушерським відділенням

 Зоя ШЕВЧЕНКО

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



«07» 08 2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Оцінка рівня тривожності у вагітних та корекція виявлених порушень, як спосіб прогнозування та профілактики спонтанних передчасних пологів».
2. **Автор впровадження:** Петренко С.В., асистент кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровського державного медичного університету, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9.
3. **Джерела інформації:** Петренко С.В., Дубоссарська Ю.О. Вплив якості сну та рівня тривожності під час вагітності на ризик передчасних пологів. Український журнал «Здоров'я жінки». 2025;4(179):73-83.
4. **Де і коли впроваджено:** акушерське відділення та відділення патології вагітних КНТ «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» Дніпропетровської обласної ради
5. **Результат впровадження:** впровадження оцінки рівня тривожності під час вагітності за допомогою шкали тривоги Спілбергера - Ханіна та своєчасна корекція діагностованих порушень може забезпечити зниження ризику спонтанних передчасних пологів та відповідних перинатальних наслідків.
6. **Ефективність впровадження:** покращення ментального здоров'я вагітної, роділі та породіллі та зниження перинатальних ускладнень, асоційованих зі спонтанними передчасними пологами. Враховуючи невисоку собівартість даного методу, економічний ефект досягається за рахунок зниження частоти спонтанних передчасних пологів та відповідне покращення перинатальних наслідків.
7. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Відповідальна за впровадження,
 Завідувачка акушерським відділенням

 Зоя ШЕВЧЕНКО

«Затверджую»

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



« 04 » 2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Спосіб прогнозування спонтанних передчасних пологів за допомогою гематологічних маркерів запалення».
2. **Автор впровадження:** Петренко Є.В., асистент кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровського державного медичного університету, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9.
3. **Джерела інформації:** Петренко ЄВ, Дубоссарська ЮО. Аналіз сучасних маркерів спонтанних передчасних пологів. Український журнал «Здоров'я жінки» 2024;5(174):31-36.
4. **Де і коли впроваджено:** акушерське відділення та відділення патології вагітних КНТ «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» Дніпропетровської обласної ради.
5. **Результат впровадження:** впровадження оцінки рівнів С-реактивного білку, лейкоцитів, нейтрофільно/лімфоцитарного співвідношення, швидкості осідання еритроцитів, середнього об'єму тромбоцитів та їх розподілу в групі вагітних з ризиком спонтанних передчасних пологів у термінах 22 – 36 тижнів в поєднанні з клініко-анамнестичною інформацією може забезпечити більш високий рівень точності в прогнозуванні ризику спонтанних передчасних пологів.
6. **Ефективність впровадження:** підвищення точності прогнозування передчасних пологів і оптимізація лікувальних алгоритмів. Відсутність значних витрат на впровадження. Оптимізує діагностику і своєчасне лікування передчасних пологів та впливає на зниження випадків необгрунтованого лікування.
7. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Відповідає за впровадження,
Завідувачка акушерським відділенням

 Зоя ШЕВЧЕНКО

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



«09» 04 2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Спосіб прогнозування спонтанних передчасних пологів за допомогою визначення рівня мелатоніну в слині».
2. **Автор впровадження:** Петренко Є.В., асистент кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровського державного медичного університету, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9.
3. **Джерела інформації:** Петренко Є.В., Пампуха О.О. Мелатонін: роль у патогенезі передчасних пологів та вплив на перинатальні наслідки в передчасно народжених дітей (огляд літератури). Український журнал Перинатологія і педіатрія. 2023. 4(96):106 – 113.
4. **Де і коли впроваджено:** акушерське відділення та відділення патології вагітних КНТ «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» Дніпропетровської обласної ради.
5. **Результат впровадження:** впровадження оцінки рівня мелатоніну в слині в групі вагітних з ризиком спонтанних передчасних пологів у терміну 22-36 тижнів в поєднанні з клініко-анамнестичною інформацією забезпечує більш високий рівень точності в прогнозуванні ризику спонтанних передчасних пологів.
6. **Ефективність впровадження:** підвищення точності прогнозування передчасних пологів і оптимізація лікувальних алгоритмів. Відсутність значних витрат на впровадження. Оптимізує діагностику і своєчасне лікування передчасних пологів та впливає на зниження випадків необґрунтованого лікування.
7. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Відповідальна за впровадження,
 Завідувачка акушерським відділенням

 Зоя ШЕВЧЕНКО

«Затверджую»
 В.о. генерального директора
 КНП «Консультативно-
 діагностичний центр»
 Северодонецької міської ради
 Юлія ТРОЦЬКА
 2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Оцінки якості сну та його корекція під час вагітності, як спосіб прогнозування та попередження спонтанних передчасних пологів».
2. **Автор впровадження:** Петренко С.В., асистент кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровського державного медичного університету, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9.
3. **Джерела інформації:** Петренко С.В., Дубоссарська Ю.О. Вплив якості сну та рівня тривожності під час вагітності на ризик передчасних пологів. Український журнал «Здоров'я жінки». 2025;4(179):73-83.
4. **Де і коли впроваджено:** КНП «Консультативно-діагностичний центр» Северодонецької міської ради
5. **Результат впровадження:** впровадження Пітсбурзького індексу якості сну (PSQI) під час вагітності та своєчасна корекція діагностованих порушень сну може забезпечити зниження ризику спонтанних передчасних пологів.
6. **Ефективність впровадження:** покращення ментального здоров'я вагітної, роділі та породіллі та зниження перинатальних ускладнень, асоційованих зі спонтанними передчасними пологами. Враховуючи невисоку собівартість даного методу, економічний ефект досягається за рахунок зниження частоти спонтанних передчасних пологів та відповідне покращення перинатальних наслідків.
7. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження,
 В.о. генерального директора

 Юлія ТРОЦЬКА

«Затверджую»
В.о. Генерального директора
КНП «Консультативно-
діагностичний центр»
Северодонецької міської ради
Юлія ТРОЦІЙ



2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Оцінка рівня тривожності у вагітних та корекція виявлених порушень, як спосіб прогнозування та профілактики спонтанних передчасних пологів».
2. **Автор впровадження:** Петренко С.В., асистент кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровського державного медичного університету, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9.
3. **Джерела інформації:** Петренко С.В., Дубоєсарська Ю.О. Вплив якості сну та рівня тривожності під час вагітності на ризик передчасних пологів. Український журнал «Здоров'я жінки». 2025;4(179):73-83.
4. **Де і коли впроваджено:** КНП «Консультативно-діагностичний центр» Северодонецької міської ради
5. **Результат впровадження:** впровадження оцінки рівня тривожності під час вагітності за допомогою шкали тривоги Спілбергера - Ханіна та своєчасна корекція діагностованих порушень може забезпечити зниження ризику спонтанних передчасних пологів та відповідних перинатальних наслідків.
6. **Ефективність впровадження:** покращення ментального здоров'я вагітної, роділі та породіллі та зниження перинатальних ускладнень, асоційованих зі спонтанними передчасними пологами. Враховуючи невисоку собівартість даного методу, економічний ефект досягається за рахунок зниження частоти спонтанних передчасних пологів та відповідне покращення перинатальних наслідків.
7. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження,
В.о. генерального директора

 Юлія ТРОЦІЙ

«Затверджую»
 В.о. Генерального директора
 КНП «Консультативно-
 діагностичний центр»
 Сєвєродонецької міської ради
 Юлія ТРОЦЬКА
 «20» 2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Спосіб прогнозування спонтанних передчасних пологів за допомогою гематологічних маркерів запалення».
2. **Автор впровадження:** Петренко С.В., асистент кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровського державного медичного університету, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9.
3. **Джерела інформації:** Петренко С.В., Дубоссарська Ю.О. Аналіз сучасних маркерів спонтанних передчасних пологів. Український журнал «Здоров'я жінки». 2024; 5(174):31-36.
4. **Де і коли впроваджено:** КНП «Консультативно-діагностичний центр» Сєвєродонецької міської ради.
5. **Результат впровадження:** впровадження оцінки рівнів С-реактивного білку, лейкоцитів, нейтрофільно/лімфоцитарного співвідношення, швидкості осідання еритроцитів, середнього об'єму тромбоцитів та їх розподілу в групі вагітних з ризиком спонтанних передчасних пологів у термінах 22 – 36 тижнів в поєднанні з клініко-анамнестичною інформацією може забезпечити більш високий рівень точності в прогнозуванні ризику спонтанних передчасних пологів.
6. **Ефективність впровадження:** підвищення точності прогнозування передчасних пологів і оптимізація лікувальних алгоритмів. Відсутність значних витрат на впровадження. Оптимізує діагностику і своєчасне лікування передчасних пологів та впливає на зниження випадків необґрунтованого лікування.
7. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження,
 В.о. генерального директора

 Юлія ТРОЦЬКА

«Затверджую»
 В.о. Генерального директора
 КНП «Консультативно-
 діагностичний центр»
 Сєвєродонецької міської ради
 Юлія Троцька



2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Спосіб прогнозування спонтанних передчасних пологів за допомогою визначення рівня мелатоніну в слині».
2. **Автор впровадження:** Петренко С.В., асистент кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровського державного медичного університету, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9.
3. **Джерела інформації:** Петренко С.В., Пампуха О.О. Мелатонін: роль у патогенезі передчасних пологів та вплив на перинатальні наслідки в передчасно народжених дітей (огляд літератури). Український журнал Перинатології і неонатології, 2023, 4(96):106 – 113.
4. **Де і коли впроваджено:** КНП «Консультативно-діагностичний центр» Сєвєродонецької міської ради
5. **Результат впровадження:** впровадження оцінки рівня мелатоніну в слині в групі вагітних з ризиком спонтанних передчасних пологів у терміні 22-36 тижнів в поєднанні з клініко-анамнестичною інформацією забезпечує більш високий рівень точності в прогнозуванні ризику спонтанних передчасних пологів.
6. **Ефективність впровадження:** підвищення точності прогнозування передчасних пологів і оптимізація лікувальних алгоритмів. Відсутність значних витрат на впровадження. Оптимізує діагностику і своєчасне лікування передчасних пологів та впливає на зниження випадків необґрунтованого лікування.
7. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження,
 В.о. генерального директора

 Юлія ТРОЦЬКА



«Затверджую»

Заступник медичного директора
КП «Криворізька міська лікарня №1»
Криворізької міської ради
Олег САНСВ

19 грудня 2025 р

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Спосіб прогнозування спонтанних передчасних пологів за допомогою визначення рівня мелатоніну в слині».
2. **Автор впровадження:** Петренко С.В., асистент кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровського державного медичного університету, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9.
3. **Джерела інформації:** Петренко С.В., Пампуха О.О. Мелатонін: роль у патогенезі передчасних пологів та вплив на перинатальні наслідки в передчасно народжених дітей (огляд літератури). Український журнал Перинатологія і педіатрія. 2023. 4(96):106 – 113.
4. **Де і коли впроваджено:** акушерське відділення КП «Криворізька міська лікарня №1» КМР.
5. **Результат впровадження:** впровадження оцінки рівня мелатоніну в слині в групі вагітних з ризиком спонтанних передчасних пологів у терміну 22 - 36 тижнів в поєднанні з клініко-анамнестичною інформацією забезпечує більш високий рівень точності в прогнозуванні ризику спонтанних передчасних пологів.
6. **Ефективність впровадження:** підвищення точності прогнозування передчасних пологів і оптимізація лікувальних алгоритмів. Відсутність значних витрат на впровадження. Оптимізує діагностику і своєчасне лікування передчасних пологів та впливає на зниження випадків необґрунтованого лікування.
7. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Відповідальна за впровадження,
завідувачка пологового відділення

Наталія КУЧЕР



«Затверджую»

Заступник медичного директора
Кіпіворізька міська лікарня №1
Кіпіворізької міської ради

20 грудня 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Оцінки якості сну та його корекція під час вагітності, як спосіб прогнозування та попередження спонтанних передчасних пологів».
2. **Автор впровадження:** Петренко Є.В., асистент кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровського державного медичного університету, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9.
3. **Джерела інформації:** Петренко Є.В., Дубоссарська Ю.О. Вплив якості сну та рівня тривожності під час вагітності на ризик передчасних пологів. Український журнал «Здоров'я жінки».2025;4(179):73-83.
4. **Де і коли впроваджено:** акушерське відділення КП «Кіпіворізька міська лікарня №1» КМР
5. **Результат впровадження:** впровадження Пітсбурзького індексу якості сну (PSQI) під час вагітності та своєчасна корекція діагностованих порушень сну може забезпечити зниження ризику спонтанних передчасних пологів.
6. **Ефективність впровадження:** покращення ментального здоров'я вагітної, роділі та породіллі та зниження перинатальних ускладнень, асоційованих зі спонтанними передчасними пологами. Враховуючи невисоку собівартість даного методу, економічний ефект досягається за рахунок зниження частоти спонтанних передчасних пологів та відповідне покращення перинатальних наслідків.
7. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Відповідальна за впровадження,
завідувачка пологового відділення

Наталія КУЧЕР



«Затверджую»

Заступник медичного директора
КП «Криворізька міська лікарня №1»
Криворізької міської ради
Олег ПАНІСВ

20 грудня 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Оцінка рівня тривожності у вагітних та корекція виявлених порушень, як спосіб прогнозування та профілактики спонтанних передчасних пологів».
2. **Автор впровадження:** Петренко С.В., асистент кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровського державного медичного університету, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9.
3. **Джерела інформації:** Петренко С.В., Дубоссарська Ю.О. Вплив якості сну та рівня тривожності під час вагітності на ризик передчасних пологів. Український журнал «Здоров'я жінки». 2025;4(179):73-83.
4. **Де і коли впроваджено:** акушерське відділення КП «Криворізька міська лікарня №1» КМР.
5. **Результат впровадження:** впровадження оцінки рівня тривожності під час вагітності за допомогою шкали тривоги Спілбергера - Ханіна та своєчасна корекція діагностованих порушень може забезпечити зниження ризику спонтанних передчасних пологів та відповідних перинатальних наслідків.
6. **Ефективність впровадження:** покращення ментального здоров'я вагітної, роділі та породіллі та зниження перинатальних ускладнень, асоційованих зі спонтанними передчасними пологами. Враховуючи невисоку собівартість даного методу, економічний ефект досягається за рахунок зниження частоти спонтанних передчасних пологів та відповідне покращення перипатальних наслідків.
7. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Відповідальна за впровадження,
завідувачка пологового відділення

Наталія КУЧЕР



«Затверджую»

Заступник медичного директора
КП «Криворізька міська лікарня №1»
Криворізької міської ради
Олег ГАНСВ

20 грудня 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Спосіб прогнозування передчасних пологів за допомогою сонографічних прогностичних маркерів».
2. **Автор впровадження:** Петренко С.В., асистент кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровського державного медичного університету, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9.
3. **Джерела інформації:** Петренко С.В., Дубоссарська Ю.О. Сонографічні прогностичні маркери спонтанних передчасних пологів. Український журнал «Здоров'я жінки». 2025;3(178):34-39.
4. **Де і коли впроваджено:** акушерське відділення КП «Криворізька міська лікарня №1» КМР.
5. **Результат впровадження:** впровадження ультразвукового вимірювання матково-цервікального кута разом з трансвагінальною цервікометрією і оцінкою їх співвідношення у терміні 18-22 тижні в поєднанні з клініко-анамнестичною інформацією забезпечило більш високий рівень точності в прогнозуванні ризику спонтанних передчасних пологів.
6. **Ефективність впровадження:** підвищення точності прогнозування передчасних пологів і оптимізація лікувальних алгоритмів. Враховуючи невисоку собівартість даного методу, економічний ефект досягнуто за рахунок відсутності значних витрат на впровадження та вплинуло на зниження випадків необґрунтованих госпіталізацій в спеціалізовані лікувальні заклади і необґрунтоване лікування загрози передчасних пологів.
7. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Відповідальна за впровадження,
завідувачка пологового відділення

Наталія КУЧЕР



«Затверджую»

Заступник медичного директора
КП «Криворізька міська лікарня №1»
Криворізької міської ради
Олег ГАНЕВ

19 грудня 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Спосіб прогнозування спонтанних передчасних пологів за допомогою гематологічних маркерів запалення».
2. **Автор впровадження:** Петренко Є.В., асистент кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровського державного медичного університету, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9.
3. **Джерела інформації:** Петренко ЄВ, Дубоссарська ЮО. Аналіз сучасних маркерів спонтанних передчасних пологів. Український журнал «Здоров'я жінки».2024;5(174):31-36.
4. **Де і коли впроваджено:** акушерське відділення КП «Криворізька міська лікарня №1» КМР.
5. **Результат впровадження:** впровадження оцінки рівнів С-реактивного білку, лейкоцитів, нейтрофільно/лімфоцитарного співвідношення, швидкості осідання еритроцитів, середнього об'єму тромбоцитів та їх розподілу в групі вагітних з ризиком спонтанних передчасних пологів у термінах 22 – 36 тижнів в поєднанні з клініко-анамнестичною інформацією може забезпечити більш високий рівень точності в прогнозуванні ризику спонтанних передчасних пологів.
6. **Ефективність впровадження:** підвищення точності прогнозування передчасних пологів і оптимізація лікувальних алгоритмів. Відсутність значних витрат на впровадження. Оптимізує діагностику і своєчасне лікування передчасних пологів та впливає на зниження випадків необґрунтованого лікування.
7. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Відповідальна за впровадження,
завідувачка пологового відділення

Наталія КУЧЕР

«Затверджую»
 В.о. Генерального директора
 КНП «Консультативно-
 діагностичний центр»
 Северодонецької міської ради
 Юлія ТРОЦЬКА
 2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: **«Спосіб прогнозування передчасних пологів за допомогою сонографічних прогностичних маркерів».**
2. Автор впровадження: Петренко С.В., асистент кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровського державного медичного університету, 49044, м. Дніпро, вул. В.Вернадського, 9.
3. Джерела інформації: Петренко С.В., Дубоссарська Ю.О. Сонографічні прогностичні маркери спонтанних передчасних пологів. Український журнал «Здоров'я жінки». 2025;3(178):34-39.
4. Де і коли впроваджено: КНП «Консультативно-діагностичний центр» Северодонецької міської ради
5. Результат впровадження: впровадження ультразвукового вимірювання матково-цервікального кута разом з трансвагінальною цервікометрією і оцінкою їх співвідношення у терміні 18 – 22 тижні вагітності в поєднанні з клініко-анамнестичною інформацією забезпечило більш високий рівень точності в прогнозуванні ризику спонтанних передчасних пологів.
6. Ефективність впровадження: підвищення точності прогнозування передчасних пологів і оптимізація лікувальних алгоритмів. Враховуючи невисоку собівартість даного методу, економічний ефект досягнуто за рахунок відсутності значних витрат на впровадження та вплинуло на зниження випадків необґрунтованих госпіталізацій в спеціалізовані лікувальні заклади і необґрунтоване лікування загрози передчасних пологів.
7. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження,
 В.о. генерального директора

 Юлія ТРОЦЬКА