

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І
ГІНЕКОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА О.М. ЛУК'ЯНОВОЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

ЛОЗОВА ЛІЛІА АНАТОЛІЇВНА

УДК 618.3-08-035+618.5-037:618.15-008.6-071.1

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ЗАГРОЗИ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ
ПРИ ЗМІНАХ МІКРОБІОТИ НИЖНЬОГО ВІДДІЛУ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ
У ЖІНОК**

222 «Медицина»

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

Л.А. Лозова

Науковий керівник: Скрипченко Наталія Яківна, професор, доктор медичних
наук

Київ – 2023

АНОТАЦІЯ

Лозова Л.А. Оптимізація лікування загрози передчасних пологів при змінах мікробіоти нижнього відділу статевих органів у жінок.- Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 22 «Охорона здоров'я». - Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України».

У дисертації поставлена і вирішена актуальна задача сучасного акушерства. На основі проведених досліджень визначені нові ланки патогенезу передчасних пологів та реалізації утробного інфікування. За результатами аналізу показників мікробіоти нижніх відділів уrogenітального тракту, деяких показників місцевого та вродженого імунітету, стану системи мати-плацента-плід, імуногістохімічного та психологічного обстеження були визначені фактори ризику розвитку передчасних пологів, які були розподілені на групи: ті, що можуть бути модифіковані та ті, що не можуть бути модифіковані. Визначено механізми резистентності до терапії та особливості перебігу запальних реакцій в залежності від особливостей вродженого імунітету. Удосконалена технологія профілактики передчасних пологів та реалізації утробного інфікування у недоношених новонароджених.

Обстеження вагітних проводилося за допомогою загально-клінічних та спеціальних методів досліджень у відділенні для вагітних з акушерською патологією Інституту педіатрії, акушерства і гінекології академіка О.М. Лук'янової НАМН України.

Для визначення жінок, що будуть віднесені до групи високого ризику розвитку передчасних пологів проведено ретроспективний аналіз 250 історій жінок та їх новонароджених із спонтанними передчасними пологами.

Дослідження проводилися у 145 жінок з них 120 вагітних груп високого ризику розвитку передчасних пологів, які знаходилися на лікуванні й розродженні у відділенні патології вагітності й пологів ДУ „Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України”. В залежності від терапії: 52 жінки (1 група)

отримували загальноприйняте лікування і 68 жінок (2 група) – розроблений комплекс терапії. 25 жінок з доношеною вагітністю склали групу контролю.

За даними ретроспективного аналізу визначено ознаки високого ризику розвитку передчасних пологів: передчасні пологи в анамнезі; тривала загроза переривання вагітності та/або передчасних пологів в анамнезі; наявність у жінки захворювань, що передаються статевим шляхом, запальні захворювання верхніх та нижніх відділів уrogenітального тракту; герпесвірусні інфекції; загострення респіраторних інфекцій під час вагітності, ІЦН, куріння.

Найбільш значущі інфекційні агенти в реалізації інфекційно-запальних процесів, збільшували ВШ на розвиток передчасних пологів: β - Streptococcus haemolyticus – у 28 (23,3) %, Streptococcus viridans – у 43 (35,8) %, Staphylococcus aureus – у 46 (38,3) % Staphylococcus haemolyticus – у 93 (77,5) % випадках, Escherichia coli – у 78 (75,0) % випадках. Серед умовно-патогенних мікроорганізмів переважали ентеробактерії, Staphylococcus epidermidis, Klebsiella. У жінок основної групи в 70 (58,3 %) визначались асоціації 2х-3х видів мікроорганізмів. Вивчення кількісного складу мікрофлори показало у жінок з ПП (основна група) збільшення сумарної питомої ваги умовно-патогенних мікроорганізмів (lg 4,3 – lg 6,0 КУО/мл).

Грибкова інфекція (Candida) виявлялась у жінок з ПП 50,8 % в кількості більше 104/мл. Тобто у жінок основної групи відбувається пригнічення системного та місцевого імунітету.

У жінок основної групи хламідіоз був виявлений у 66 (55,0 %) вагітних ; уреapлазмоз – у 45 (37,5%) та мікоплазмоз – у 32 (26,6%) жінок. У жінок контрольної групи ці інфекції не визначались, ($p < 0,05$). У жінок основної групи сполучення герпес-вірусних інфекцій з хламідіозом або з уреapлазмозом визначено – у 20 (16,6 %), з уреapлазмозом та мікоплазмозом – у 19 (15,8 %).

У жінок групи контролю зазначені інфекції не виявлялися.

При передчасному розриві плодових оболонок у жінок не було зареєстровано випадків з нормоцинозом, переважав вагініт (44,3%) та дисбіоз (38,4%). Дослідження впливу вагінальної мікрофлори на реалізацію ВУІ у недоношених новонароджених при наявності ПРПО показало присутність у пологових шляхах

жінки *St. aureus* (ВШ 4,40, 95 % ДІ 1,14 – 17,34), *E. Coli* (ВШ 2,94, 95 % ДІ 1,05 – 8,23), *Mycoplasma genytalium* (ВШ 17,56, 95% ДІ 4,64 – 71,01), *Trichomonas vaginalis* (ВШ 15,77, 95 % ДІ 3,39 – 83,64), *Chlamydia trachomatis* (ВШ 8,34, 95 % ДІ 2,72 – 26,29), *Gardnerella vaginalis* (ВШ 5,90, 95 % ДІ 2,00 – 17,79).

Визначення високоспецифічних ранніх клініко-лабораторних критеріїв настання передчасних пологів за даними гормонального, імунологічного, генетичного, психологічного, мікробіологічного та патогістологічного обстеження дозволило розділити їх на 2 групи: ті, що не можуть бути попереджені та ті, що можуть бути модифіковані.

Наявність алеля А гену TLR9 був виявлений в 100% випадків при передчасних пологах. Генотип AA TNF α у матері є фактором розвитку передчасних пологів.

За отриманими даними досліджень зроблено висновок про фактори, які можуть бути модифікованими:

- порушення активізація імунних факторів цервікального слизу в бік протизапальної відповіді, для підвищення продукції специфічних імуноглобулінів класів IgG, IgA, IgM та sIgA, ($P < 0,05$);

- процеси децидуалізації та проліферації завдяки корекції гормонального профілю в ранні терміни, коли закладається фундамент забезпечення морфофункціональної системи мати-плацента-плід, відновлення гормональної рецептивності, яка контролюється за показниками гормональної кольпоцитології та підтверджує зміни показників місцевого імунітету;

- високі рівні особистісної та реактивної тривожності, як фактор підвищення протизапальної активності імунітету;

- налідком негативного впливу цих факторів розвивається морфологічна дезорганізації плаценти, обумовлена інфікуванням (вогнищева затримка дозрівання ворсин, редукція судинного русла, щільність міжворсинчастих просторів, поліморфно-клітинна запальна інфільтрація ворсинок плаценти, склерозування та фібриноїд ворсинок).

Аналіз мікробіологічного досліджень новонародженого, посліду та вод, для визначення механізмів реалізації утробного інфікування недоношених

новонароджених та тривалості безпечного латентного періоду показав менше мікробіологічне навантаження на біотоп у порівнянні з дослідженнями піхви та більше розповсюдження умовно-патогенної та кишкової флори. Порівняння математичних гіпотез встановило, що найбільші акушерські втрати пов'язані з гестаційним терміном новонародженого, а не з тривалістю латентного періоду.

Причинно-наслідковий зв'язок розвитку передчасних пологів полягає в наступному: генетичні особливості вродженої імунної відповіді матері і плода та психологічні передумови у жінок з обтяженим запальними захворюваннями статевих шляхів різного походження анамнезом, призводять до активації системної та локальної прозапальної відповіді, яка починається з преімплантаційного періоду з подальшим розвитком порушення плацентарного кровообігу (синдрома гіперкоагуляції і плацентарного тромбозу), запальних процесів в різних структурах плаценти, що в умовах порушення роботи рецепторів до естрогенів та прогестерону, викликають комплекс нейро-імунно-гуморальних змін з розвитком плацентарної дисфункції та активації скорочувальної активності міометрію, що призводить до передчасних пологів.

Внаслідок вищевказаного стратегія попередження ПП полягає у можливості визначення генетичної схильності до ПП і прогнозування у жінки ускладнень гестації; надання первинної профілактики або раннього персоналізованого лікування.

На тлі цього розроблена технологія первинної профілактики ПП включає прегравідарну підготовку та супровід вагітності; в комплексі лікування застосовується імунотерапія Біовеном, раціональна двокомпонентна антибактеріальна терапія, з відновленням лактофлори, застосуванням яблосекту курсами, які визначаються особливостями перебігу вагітності.

Основна задача заходів полягає у максимально можливому відтермінуванні дуже ранніх та ранніх передчасних пологів у жінок носіїв поліморфізмів, що асоціюються з розвитком ПП.

Впровадження молекулярно-генетичного дослідження дозволило персонально визначити досі невідому причину звичної втрати плода при наявності

в анамнезі більш ніж 4-6 втрат вагітності. Ефективність 93%.

Інтравагінальне використання лактобактерій зменшило частоту загрози переривання з 13,2% по 2,0%; ПП з 6,1% по 2,0%, аномалій пологової діяльності з 57,9% по 33,3% ($p=0,0001$), ПРПО з 54,4% по 30,6% ($p=0,0001$), післяпологових ускладнень жінок з 10,5% по 0,7% ($p=0,000$), новонароджених з 16,7% по 3,4% ($p=0,000$).

Впровадження раціональної профілактики та персоніфікованої патогенетичної терапії в залежності від виявлених порушень (молекулярно-генетичні, психологічні та імунологічні). Ефективність - 97 % народження здорових доношених немовлят.

Розроблено сучасний комплекс прегравідарної підготовки жінок із ПП. Ефективність 93%.

Застосування пектинових ентеросорбентів з прегравідарного періоду та з 1 триместру курсами (87 % термінових фізіологічних пологів).

Ключові слова: невиношування вагітності, передчасні пологи, мікробіота піхви, передчасний розрив плодових оболонок, репродуктивні втрати, плацентарна дисфункція, пектиноterapia, вагітність, пологи, перинатальна інфекція, стан новонароджених.

Список публікацій здобувача за темою дисертації:

1. Natalia Ya. Skripchenko, Lozova LA, Yuliia V. Nevyshna, Olena M. Pavlova, Nadiya V. Gerevich. Current aspects of delivery in healthy women in accordance with the data of retrospective analysis Wiadomości Lekarskie, VOLUME LXXIV, ISSUE 10 PART 1, OCTOBER 2021: DOI 10.36740/WLek202110118 <https://wiadlek.pl/wp-content/uploads/archive/2021/WLek2021101.pdf>

2. А. А. Живецька-Денисова, І. І. Воробйова, Н. В. Рудакова, А. Лозова, О. В. Шамаєва, С. К. Стрижак. Профілактика репродуктивних втрат, пов'язаних з внутрішньоплацентарним накопиченням радіонуклідів. Проблеми радіаційної медицини та радіології, № 28 (2023).-с.468-485.

http://radiationproblems.org.ua/28_2023/Book_NRCRM_2023_31.pdf

3. Лозова Л.А. Результати морфологічного та імуногістохімічного

дослідження послідів при передчасних пологах та передчасному розриві плодових оболонок. Буковинський медичний вісник, 2023; №4(108).- с.63-68.

<http://e-bmv.bsmu.edu.ua/article/view/296454>

4. Лозова Л.А. Результати ретроспективного аналізу передчасного розриву плодових оболонок та передчасних пологів з метою їх попередження. Актуальні питання педіатрії, акушерства і гінекології. Тернопіль.2023, №2.- с.91-96.

<https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/act-pit-pediatr/article/view/14264>

Тези доповідей та матеріали конференцій.

Результати роботи викладені на науково-практичних конференціях з міжнародною участю Інституту педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України «Актуальні питання збереження соматичного та репродуктивного здоров'я».

1. «Передчасне відходження навколоплідних вод. Особливості спостереження» (Київ, 23.04.2021);

<https://ipag-kiev.org.ua/programa-npk-aktualni-pitannya-zberezheniya-somatichnogo-ta-reproduktivnogo-zdorov-ya-zhinok-23-kvitnya-2021-roku/>

2. «Особливості спостереження за вагітними із звичним невиношуванням в сучасних умовах» (Київ, 21.04.2023).

<https://ipag-kiev.org.ua/wp-content/uploads/2023/04/Programa-NPK-21.04.2023-Podolskogo-V.V.pdf>

3. Publishing a scientific article in the IX International Scientific and Practical Conference SCIENTIFIC HORIZON IN THE CONTEXT OF SOCIAL CRISES, (Tokyo, Japan August 6-8 2021).

<https://ojs.ukrlogos.in.ua/index.php/interconf/issue/view/6-8.08.2021>

ANOTATION

L.A. Lozova Optimization of the treatment of the threat of premature birth due to changes in the microbiota of the lower part of the genital organs in women.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Philosophy in specialty 22 "Health care". - State institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine".

The thesis presents and solves the current problem of modern midwifery. On the basis of the conducted research, new links in the pathogenesis of premature birth and implementation of intrauterine infection were determined. According to the results of the analysis of indicators of the microbiota of the lower parts of the urogenital tract, some indicators of local and innate immunity, the state of the mother-placenta-fetus system, immunohistochemical and psychological examination, risk factors for the development of premature birth were determined, which were divided into groups: those that can be modified and those that cannot be modified.

The mechanisms of resistance to therapy and features of the course of inflammatory reactions depending on the features of innate immunity were determined. Improved technology for the prevention of premature births and implementation of intrauterine infection in premature newborns.

Examination of pregnant women was carried out with the help of general clinical and special research methods in the department for pregnant women with obstetric pathology of the Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the Academician OHM. Lukyanova National Academy of Sciences of Ukraine.

A retrospective analysis of 250 stories of women and their newborns with spontaneous premature birth was carried out to determine the women who will be classified as a high-risk group for the development of premature birth

Studies were conducted in 120 women with spontaneous preterm labor and premature rupture of membranes. Depending on the therapy: 52 received conventional treatment and 68 received a developed complex of therapy. Pregnant women were divided into 3 groups: 1st group - 52 women who received conventional treatment (basic). 2nd

group - 68 women who received a developed complex of therapy (Recommended). Group 3 - 25 women with a full-term pregnancy. These women made up the control group.

According to the data of the retrospective analysis, signs of a high risk of developing premature birth were identified: premature birth in the anamnesis; long-term threat of termination of pregnancy and/or premature birth in the anamnesis; the presence of sexually transmitted diseases in a woman and inflammatory diseases of the upper and lower parts of the urogenital tract; herpes virus infections and exacerbation of respiratory infections during pregnancy, ITN, smoking.

The most significant infectious agents in the implementation of infectious and inflammatory processes increased the risk of developing premature birth: β -hemolytic streptococcus - in (23.3%), green streptococcus - in (35.8%), staphylococcus aureus - in (38.3%) hemolytic staphylococcus - in n (38.3%) cases, Escherichia coli - in (65.30%) cases. Enterobacterial flora prevailed among opportunistic microorganisms (44.3%). In women of the main group (58.6%), associations of 2x - 5y types of microorganisms (including bacterial-viral associations) were determined. Fungal infection (*Candida fungi*) was detected in 50.8% of women.

In women with premature birth, lactobacilli were absent from the early stages of pregnancy and their number was not maintained after treatment for a long period.

In cases of premature rupture of membranes during premature birth, there were no cases of normocinosis in women, vaginitis (44.3%) and dysbiosis (38.4%) prevailed. The study of the influence of vaginal microflora on the implementation of VUI in premature newborns in the presence of PRPO showed the presence in the birth canal of a woman *St. aureus* (OR 4.40, 95% CI 1.14 – 17.34), *E. Coli* (OR 2.94, 95% CI 1.05 – 8.23), *Mycoplasma genyतालium* (OR 17.56, 95% CI 4.64 - 71.01), *Trichomonas vaginalis* (OR 15.77, 95% CI 3.39 - 83.64), *Chlamydia trachomatis* (OR 8.34, 95% CI 2.72 - 26.29), *Gardnerella vaginalis* (OR 5.90, 95% CI 2.00 – 17.79).

Determination of highly specific early clinical and laboratory criteria for the onset of preterm labor based on hormonal, immunological, genetic, psychological, microbiological and pathohistological examination data allowed dividing them into 2 groups: those that cannot be prevented and those that can be modified.

The presence of the A allele of the TLR9 gene was detected in 100% of cases in premature births. The AA genotype of TNF α in the mother is a factor in the development of premature birth.

According to the received research data, a conclusion was made about the factors that can be modified:

- violation of the activation of immune factors of the cervical mucus in the direction of an anti-inflammatory response, to increase the production of specific immunoglobulins of classes IgG, IgA, IgM, and sIgA, ($P < 0.05$);

- the processes of decidualization and proliferation due to the correction of the hormonal profile in the early stages, when the foundation is laid to ensure the morphofunctional system of the mother-placenta-fetus, the restoration of hormonal receptivity, which is controlled by the indicators of hormonal colpocytology and confirms the changes in the indicators of local immunity;

- high levels of personal and reactive anxiety. as a factor in increasing the anti-inflammatory activity of the immune system;

- as a result of the negative influence of these factors, morphological disorganization of the placenta develops due to infection (focal delay in villus maturation, reduction of the vascular bed, density of intervillous spaces, polymorphic cellular inflammatory infiltration of placental villi, sclerosing and fibrinoid villi).

Key words: miscarriage, premature birth, vaginal microbiota, premature rupture of membranes, reproductive losses, placental dysfunction, pectinotherapy, pregnancy, childbirth, perinatal infection, condition of newborns.

List of publications of the recipient by the topic of the dissertation:

1. Natalya Ya. Skripchenko, Lozova LA, Yulia V. Nevysna, Olena M. Pavlova, Nadiya V. Gerevich. Current aspects of delivery in healthy women in accordance with the data of retrospective analysis Wiadomości Lekarskie, VOLUME LXXIV, ISSUE 10 PART 1, OCTOBER 2021: DOI 10.36740/WLek202110118 <https://wiadlek.pl/wp-content/uploads/archive/2021/WLek2021101.pdf>

2. A. A. Zhivetska-Denisova, I. I. Vorobyova, N. V. Rudakova, L. A. Lozova, O. V. Shamaeva, S. K. Stryzhak. Prevention of reproductive losses associated with

intraplacental accumulation of radionuclides. Problems of radiation medicine, N 28 (2023).-c.468-485.

http://radiationproblems.org.ua/28_2023/Book_NRCRM_2023_31.pdf

4. Lozova L.A. Results of morphological and immunohistochemical study of litters in premature births and premature rupture of fetal membranes. Bukovyna Medical Bulletin, 2023; N 4(108): 63-68:

5. Lozova L.A. Results of a retrospective analysis of premature rupture of membranes and premature birth with the aim of their prevention. Current issues of pediatrics, obstetrics and gynecology. Ternopil, 2023; N2.-c.91-96.

<https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/act-pit-pediatr/article/view/14264>

Abstracts of reports and materials of conferences

The results of the work were presented at scientific and practical conferences with the international participation of the Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine "Actual issues of preserving somatic and reproductive health".

1. "Premature discharge of amniotic fluid. Peculiarities of observation". (Kyiv, 23.04.2021);

<https://ipag-kiev.org.ua/programa-npk-aktualni-pitannya-zberezhennya-somatichnogo-ta-reproduktivnogo-zdorov-ya-zhinok-23-kvitnya-2021-roku/>

2. "Features of observation of pregnant women with habitual miscarriage in modern conditions" (Kyiv, 21.04.2023).

<https://ipag-kiev.org.ua/wp-content/uploads/2023/04/Programa-NPK-21.04.2023-Podolskogo-V.V.pdf>

3. Publishing a scientific article in the IX International Scientific and Practical Conference SCIENTIFIC HORIZON IN THE CONTEXT OF SOCIAL CRISES, (Tokyo, Japan August 6-8 2021).

<https://ojs.ukrlogos.in.ua/index.php/interconf/issue/view/6-8.08.2021>

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	14
ВСТУП.....	15
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО РОЗВИТОК ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ.....	22
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	32
2.1. Об'єм досліджень і характеристика груп.....	32
2.2. Методи дослідження.....	32
РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ЖІНОК ЗА ДАНИМИ РЕТРОСПЕКТИВНОГО АНАЛІЗУ	40
РОЗДІЛ 4. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	56
4.1. Клінічна характеристика обстежених жінок.....	56
4.2. Стан мікробіоти нижнього відділу уrogenітального тракту у обстежених жінок.....	60
4.3. Особливості показників місцевого імунітету статевих органів у Обстежених жінок.....	64
4.4. Результати гормонального дослідження жінок за даними концентрації прогестерону, естрадіолу, пролактину, кортизолу в динаміці вагітності.....	66
4.5. Оцінка характеру змін параметрів кровотоку в судинах матки, плаценти та плода за даними доплерометрії у обстежених жінок.....	74
4.6. Молекулярно генетичні дослідження поліморфних варіантів генів G2848A TLR 9 та G308A гена TNF-альфа у обстежених жінок.....	78
4.7. Оцінка рівня тривожності у обстежених жінок з використанням тесту Спілберга-Ханіна.....	84
4.8. Морфологічні та імунногістохімічні особливості плаценти у жінок при передчасних пологах.....	85
РОЗДІЛ 5. ОБГРУНТУВАТИ СКЛАДОВІ КОМПЛЕКСУ СПОСТЕРЕЖЕННЯ	

ТА ЛІКУВАННЯ У ЖІНОК ГРУПИ ВИСОКОГО РИЗИКУ РОЗВИТКУ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ.....	104
РОЗДІЛ 6. ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ РОЗРОБЛЕНОГО КОМПЛЕКСУ ЛІКУВАННЯ У ВАГІТНИХ ГРУПП ВИСОКОГО РИЗИКУ РОЗВИТКУ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ.....	112
РОЗДІЛ 7. АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.....	121
ВИСНОВКИ.....	147
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	150
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	152
ДОДАТОК А.....	169
ДОДАТОК Б.....	170

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

абс. ч. - абсолютне число

ВУІ – внутрішньоутробне інфікування

ВШ – відношення шансів

ВШК - внутрішньошлункові крововиливи

ГРЗ – гостре респіраторне захворювання

ДІ – довірчий інтервал

ІПСШ – інфекції, що передаються статевим шляхом

ІЦН - істмико-цервікальна недостатність

КУО/мл – колонієутворюючі одиниці в 1 мілілітрі ридини

НВ – невиношування вагітності

НПР - негативний прогностичний рівень

ПВНПП – передчасне відшарування нормально розташованої плаценти

ПОЛ - перекисне окислення ліпідів

ППР - позитивний прогностичний рівень

ПРПО – передчасний розрив плодових оболонок

РДС - респіраторний дистрес синдром

УГІ - урогенітальні інфекції

уд/ хв – ударів в хвилину

УЗД - ультразвукове дослідження

ХА – хоріонамніоніт

ШВЛ – штучна вентиляція легенів

HSV2 типу - вірус протого герпесу людини 2-го типу

TORCH - інфекції - токсоплазма (Т), червоничка (R), цитомегаловірус (С), вірус простого герпесу (H)

SiPAP – режим штучної вентиляції легенів з постійним позитивним тиском

ВСТУП

Передчасні пологи (ПП) на сьогоднішній день є найактуальнішим питанням акушерства і перинатології, не дивлячись на досягнення сучасної медицини. Спонтанні передчасні пологи призводять до народження морфофункціонального незрілого новонародженого [8]. Головним критерієм нормального розвитку дитини є не тільки технологічні досягнення, а можливості новонародженого до адаптації та зрілість його структур. Тому важливим є визначення стану сучасної літератури щодо попередження передчасних пологів та ПРПО: відомо що частота ПРПО до 37 тижнів сягає до 22 % [7].

Перинатальною проблемою стають наслідки утробного інфікування новонародженого, які пов'язані із пренатальним інфікуванням плода, особливістю мікрофлори жінок та стану її імунітету [6, 12, 28, 42]. Акушерська галузь потребує оптимізації підходів до прогнозування розвитку невиношування вагітності в різні терміни в тому числі передчасні пологи [5, 11, 20]. Потребують удосконалення підходи до визначення високоспецифічних факторів прогнозу передчасних пологів, метою яких є попередження народження дітей з критично низькою масою тіла, перинатальної смертності [14, 20, 22, 43, 55]. За останні 20 років відбувся суттєвий прорив в розумінні молекулярно генетичного механізму розвитку передчасних пологів. В сучасних умовах гостро постають питання подолання антибіотикорезистентності у зв'язку з чим актуальними є визначення ролі мікробіоти нижніх відділів уrogenітального тракту у розвитку цієї акушерської патології [8, 27, 34, 73, 84-87].

В теперішній час доведено, що активність при порушенні цих механізмів регуляторних систем організму людини знаходиться під генетичним контролем. Порушення цих механізмів (поліморфізм гену) стають передумовою підвищення ризику відповідного патологічного стану, що виникає в умовах ушкоджуючих факторів навколишнього середовища.

Можливість визначення факторів вродженого імунітету у вагітної жінки з нашої точки зору дозволить знайти умови формування та причинно наслідковими

зв'язками між цими передумовами та розвитком перинатальних ускладнень. Оскільки гени не змінюються при житті, їх визначення може стати сталим фактором ризику будь-якого захворювання, зокрема ПП.

На сьогоднішній й день суперечливими підходи до підходи до очікувальної тактики при загрозі передчасних пологів із ПРПО, які зокрема базуються на визначенні ізольованих параметрів гомеостазу [38,39,41,43]. За сучасних умов інфікування під час вагітності виникають зміни вірулентності мікроорганізмів, зниження імунної реактивності жінок, зростання частоти акушерсько-гінекологічної та соматичної патології, дисбіотичних процесів статевих органів у вагітних; підвищення антибіотикорезистентності мікроорганізмів [5,8,11,27,48,70].

У той же час відсутні єдині підходи до оцінки прогностичних факторів запальних ускладнень під час вагітності та після пологів, часу, обсягу та послідовності заходів для їх попередження, особливо у вагітних високого інфекційного ризику, що визначає актуальність і медико-соціальну значимість досліджень для розробки науково обґрунтованих діагностичних і лікувально-превентивних алгоритмів профілактики передчасних пологів з урахуванням мікробіоти урогенітального тракту [11, 43,48,59, 65].

Крім того, суперечливими є підходи до очікувальної тактики при загрозі передчасних пологів із ПРПО, які зокрема базуються на визначенні ізольованих параметрів гомеостазу [7, 27, 43, 67]. Невизначеність питань профілактики ПП з урахуванням стану мікробіоти нижніх відділів репродуктивного тракту, доступних та інформативних діагностичних критеріїв можливості очікувальної лікувальної тактики з метою зменшення кількості народження морфологічно та функціонально незрілих дітей потребує подальшої розробки стратегій запобігання передчасних пологів, що і зумовило мету та завдання дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами:

Виконана науково-дослідна робота є фрагментом наукової роботи відділення впровадження та вивчення ефективності сучасних медичних технологій в акушерстві та перинатології Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України № державної реєстрації 01.21.U107572

“Розробити високоспецифічні критерії індивідуального прогнозу, профілактики і лікування передчасних пологів” (2021-2023 рр).

Мета дослідження: підвищити ефективність профілактики передчасних пологів за рахунок визначення високоспецифічних їх предикторів та розробки системи ефективної корекції мікробіоти нижніх відділів репродуктивного тракту для зменшення кількості перинатальних втрат.

Завдання дослідження:

1. Провести клініко-статистичний аналіз історій пологів матерів та новонароджених при передчасних пологах за 10 років.

2. Визначити особливості мікробіоти нижніх відділів репродуктивного тракту при загрозі передчасних пологів, найбільш значущі інфекційні агенти в реалізації інфекційно-запальних процесів при передчасних пологах.

3. Визначити клініко-лабораторні ранні достовірні критерії настання передчасних пологів у жінок груп ризику розвитку передчасних пологів за даними гормонального, імунологічного, генетичного, психологічного та патоморфологічного обстеження.

4. Визначити роль змін мікробіоти нижніх відділів репродуктивного тракту вагітних в генезі спонтанних передчасних пологів при цілому плодовому міхурі та передчасному його розриві.

5. Провести аналіз мікробіологічного досліджень новонародженого, посліду та вод для визначення механізмів реалізації утробного інфікування недоношених новонароджених та визначення безпечної тривалості латентного періоду у жінок із ПРПО.

6. На основі визначення причинно-наслідкового зв'язку із встановленням нових ланок патогенезу розробити стратегію попередження передчасних пологів.

7. Обґрунтувати складові комплексної терапії у жінок групи високого ризику розвитку передчасних пологів та при ПРПО з метою зменшення перинатальних втрат для матері та новонародженого.

8. Оцінити ефективність розробленого комплексу попередження передчасних пологів.

Об'єкт дослідження: перебіг вагітності у жінок із загрозою передчасних пологів.

Предмет дослідження: стан мікробіоти нижніх відділів репродуктивного тракту при загрозі передчасних пологів та при спонтанних передчасних пологах, ультразвукові показники, функціональний стан фетоплацентарного комплексу, генетичні предиктори передчасних пологів, місцевий імунітет.

Методи дослідження.

1. Загальноклінічне обстеження.
2. Мікробіологічні (дослідження мікробіоти нижніх відділів уrogenітального тракту жінок визначених груп), вірусологічні дослідження.
3. Визначення рН секрету піхви.
4. Інструментальні (УЗД, доплер).
5. Ендокринологічні (концентрація естрадіолу, прогестерону, пролактину, кортизолу), гормональна кольпоцитологія.
6. Імунологічні (місцевий імунітет – IgG, IgA, IgM, sIgA, C3 комплемент).
7. Молекулярно-генетичне (дослідження поліморфних варіантів генів G2848A TLR 9 та G308A гена TNF-альфа).
8. Патогістологічне дослідження посліду (CD-45, TNF-a).
9. Психологічний (опитувальник Спілберга-Ханіна)
10. Статистична обробка власних даних.

Об'єм дослідження.

На першому етапі ретроспективного обстеження проведено аналіз 250 історій пологів жінок з спонтанними передчасними пологами.

На другому етапі дослідження були проведені у 145 жінок, з них 120 вагітних груп високого ризику розвитку передчасних пологів, які знаходилися на лікуванні й розродженні у відділенні патології вагітності й пологів ДУ „Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України”.

Для визначення ефективності розробленої технології попередження передчасних пологів жінки були розподілені методом рандомізації на підгрупи наступним чином: базисна терапія – в групу увійшли 52 жінки, які отримували

терапію відносно методичних рекомендацій. До групи рекомендована терапія увійшли 68 жінок, які отримували розроблений нами комплекс прегравідарної підготовки та супроводу під час вагітності. Групу контролю склали 25 жінок із доношеною вагітністю без акушерських втрат в анамнезі.

Наукова новизна дослідження.

На основі проведених досліджень визначені нові ланки патогенезу передчасних пологів та реалізації утробного інфікування.

За результатами аналізу показників мікробіоти нижніх відділів уrogenітального тракту, деяких показників місцевого та вродженого імунітету, стану системи мати-плацента-плід, імуногістохімічного та психологічного обстеження були визначені фактори ризику розвитку передчасних пологів, які були розподілені на групи: ті, що можуть бути модифіковані та ті, що не можуть бути модифіковані.

Визначено механізми резистентності до терапії та особливості перебігу запальних реакцій в залежності від особливостей вродженого імунітету.

Удосконалена технологія профілактики передчасних пологів та реалізації утробного інфікування у недоношених новонароджених.

Практичне значення отриманих результатів.

Розроблена удосконалена технологія профілактики передчасних пологів у жінок груп високого ризику їх розвитку та попередження ранніх передчасних пологів та їх наслідків. Оптимізована очікувальна лікувальна тактика при загрозі передчасних пологів в різні терміни для зменшення кількості перинатальних втрат.

Визначені ранні та високоспецифічні критерії прогнозу наслідків вагітності на тлі генетичних, мікробіологічних, гормональних, ультразвукових змін, характеру мікробіоти нижніх відділів репродуктивного тракту вагітних із загрозою передчасних пологів.

Визначені безпечні терміни тривалості диференційованої терапії, які дозволять збільшити гестаційний вік плода та зменшити кількість запальних ускладнень.

Впроваджені доступні методи контролю за безпекою очікувальної тактики при

загрозі передчасних пологів. Удосконалення системи прогнозування ускладнень та впровадження високоефективних технологій профілактики порушень в системі мати-плацента-плід будуть сприяти скороченню числа недоношених новонароджених, що потребують високозатратних технологій постнатальної реанімації дітей з критично низькою масою тіла при народженні, тривалого забезпечення їх адаптації до позаутробного життя, заповнення неврологічного дефіциту, реабілітацію можливих порушень зору, слуху, когнітивних порушень, а також кількості інвалідізованих дітей.

Впровадження результатів досліджень в практику.

Теоретичні положення та практичні рекомендації з використання доступних діагностичних тестів впроваджені в практику родопомічних закладів, та навчальному процесі. Розроблені алгоритми імплементовані в роботу лікувальних закладів України: КНП Сумської обласної ради «Обласний клінічний перинатальний центр», КНП «Пологовий будинок» Рівненської міської ради, КНП Київської обласної ради «Київський обласний перинатальний центр», КНП «Тростянецька міська лікарня».

Особистий внесок здобувача:

Дослідження заплановані і проведені з 2019-2023 роки. Автором проведено клініко-лабораторне і функціональне обстеження 145 жінок груп високого ризику розвитку передчасних пологів в різні терміни, ретроспективний аналіз історій жінок із передчасними спонтанними пологами.

Проведено патентний пошук, вивчена література. Автор здійснював контроль за набором матеріалу. Розробив комплекс лікувальних та організаційних заходів для вагітних для забезпечення мети дослідження.

Автором систематично проводився аналіз отриманих результатів, статистична обробка, оформлення роботи, формування висновків та практичних рекомендацій.

Матеріали дисертації викладені в публікація впроваджені в родопомічних закладах відповідно до науково-практичної новизни.

Апробація роботи.

Результати роботи викладені на: науково-практичних конференціях з

міжнародною участю Інституту педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України «Актуальні питання збереження соматичного та репродуктивного здоров'я» (тема доповіді ««Передчасне відходження навколоплідних вод. Особливості спостереження» (Київ, 23.04.2021); «Особливості спостереження за вагітними із звичним невиношуванням в сучасних умовах» (Київ, 21.04.2023), Publishing a scientific article in the IX International Scientific and Practical Conference SCIENTIFIC HORIZON IN THE CONTEXT OF SOCIAL CRISES, (Tokyo, Japan, August 6-8 2021).

Публікації: наукові результати дисертації висвітлені у 4 публікаціях здобувача, серед яких: 2 статті у наукових виданнях, включених на дату опублікування до переліку наукових фахових видань України; 2 статті у періодичних наукових виданнях, проіндексованих у базах даних Web of Science Core Collection та/або Scopus.

Одержано свідоцтво про реєстрацію авторського права на науковий твір «Профілактика перинатальних втрат у жінок з передчасним розривом плодових оболонок при недоношеній вагітності» № Свідоцтва 119951 від 21 червня 2023р.

Обсяг і структура дисертації

Дисертація викладена на 169 сторінках друкованого тексту. Містить наступні розділи: вступ, огляд літератури, методи дослідження, результати власних досліджень, аналіз та узагальнення отриманих результатів, висновки, практичні рекомендації. Список використаних джерел містить вітчизняні і зарубіжні джерела, які займають 17 сторінок.

Робота має 42 таблиці, 28 рисунків.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО РОЗВИТОК ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ

Передчасні пологи в різні терміни вагітності, особливо в період народження дітей з критично низькою масою тіла, є однією з найбільш гострих проблем сучасної перинатології і акушерства.

Частота передчасних пологів за даними різних наукових шкіл знаходиться у межах від 4 до 25% [7,43,52].

В рамках цього акушерського ускладнення, станом який ускладнює перинатальні наслідки для матері і плода є передчасний розрив плодових оболонок (ПРПО). Ускладнює проблему тривалість безводного періоду при дуже ранніх передчасних пологах. Тому що виникає конфлікт між необхідністю пролонгації вагітності, з метою підвищення життєздатності новонародженого можливість розвитку висхідної інфекції, яка призводить до інфікування матері і новонародженого. Дані щодо пошуку можливості вирішення цих питань є суперечливими [20, 27,29, 38, 42, 44, 48, 50, 65, 67, 71, 80].

Однією з теорій розвитку передчасних пологів є теорія запалення. Порушення мікробіоти нижніх відділів уrogenітального тракту може викликати зміни морфофункціонального стану органів репродуктивної сфери. Внаслідок чого нормобіотичний стан змінюється на дисбіотичні процеси, які відповідно до своїх властивостей викликають різні ускладнення [58].

Фактором підвищення альтерації тканин є не тільки наявність збудника, але їх кількість, наявність асоціацій збудників та характеру імунної відповіді організму [30, 33]. Відомо що ушкодження тканин внаслідок бактеріальних ліпополісахаридів призводить до збільшення цитокінів з прозапальною активністю, якими спричиняють прозапальні цитокіни, як ІЛ – 1, ІЛ – 6 і ФНП.

Складні біохімічні реакції в подальшому призводять до активації каскаду простагландинів з розвитком передчасної пологової діяльності. Дані про участь гуморальної імунної відповіді у вагітних з невиношуванням показані в роботах різних дослідників [30, 38, 44]. Незважаючи на чисельні роботи щодо ролі

мікробних збудників в розвитку невиношування вагітності, їх роль у виникненні або його відсутності інфікування у новонароджених не з'ясована [43, 65].

Проте на думку більшості дослідників саме інфекційно-запальне ураження репродуктивної системи виникає у 40-67 % жінок [34, 39]. Персистенція вірусних або бактеріальних збудників в ендометрії, навіть у разі відсутності прямого специфічного впливу на плід викликає супутні імунні та ендокринні зрушення, що спричиняють нормальний перебіг гестації [14, 23, 24, 30].

Якщо етіологія передчасних пологів внаслідок мікробного ураження вивчається з точки зору впливу мікробних асоціацій, то патогенез переривання вагітності в різні терміни доповнюється новими дослідженнями.

Якщо гормональна прогестеронова недостатність вважалась причиною переривання вагітності та передчасних пологів [7, 12, 21], то сьогодні погляд на роль цього гормону змінився. Ключовим моментом в цьому стало визначення його ролі в забезпеченні Th2 імунної відповіді [33].

Таким чином цікавим є зсув наукових досліджень у бік гуморального ланцюга регуляції гомеостазу у вагітних в нормі і патології [12, 21]. Крім цього потребують з'ясування тригери пологової діяльності, особливості роботи рецепторного апарату гормональної регуляції та механізми ураження фетоплацентарного комплексу, що стали в основі багатьох досліджень [23, 24, 30, 40,46,47,53,72,80].

Вирішення проблеми попередження наслідків передчасних пологів є визначення факторів їх ризику та особливістю перебігу вагітності, які призводять до переривання вагітності в терміни низької життєздатності плода. Автори вважають, що перинатальні втрати є наслідком як недоношеності так і впливами, які призвели до передчасного народження дитини [1, 2, 13, 17, 25, 29,37,42].

Відомо що передчасним пологам передують ПРПО майже у кожній четвертій жінки. ПРПО має поліетіологічну природу. Для з'ясування вагомих факторів розвитку цього ускладнення проводились різноспрямовані дослідження, які встановили роль професії, психологічного стану жінки, отураційної функції шийки матки [1, 2, 25, 32], вірусних захворювань, доброякісних пухлиноподібних утворень органів малого тазу, запальних процесів, порушення обміну колагену та ін. [4, 9,11,

12, 14, 29, 35, 38, 48]. Таким чином були визначені механізми впливу цих факторів в розвитку передчасного переривання вагітності.

Незважаючи на появу нових досліджень, які роблять суттєвий вклад у вирішення проблеми виникають клінічні питання, чому дотримання клінічних протоколів надання медичної допомоги під час вагітності у жінок виявляються не ефективними та чому в деяких випадках застосування ендogenous прогестерона з лікувальною метою не завжди призводить до переключення на Th2 імунну відповідь навіть при проведенні санації вогнищ інфекцій.

Наступні дослідження щодо факторів ризику передчасних пологів [2, 4, 9, 11, 12, 14, 29, 35, 38, 48, 127] намагаються пояснити таку ситуацію і спонукають продовжувати дослідження.

Попередження передчасних пологів полягає в запобіганні загрози самовільного викидня протягом всієї вагітності і потребує контролю як гормонального стану жінки, визначення збудників інфекції, що дає змогу своєчасно корегувати порушення станів та проводити як замісну гормональну терапію, так і профілактику висхідного інфікування, щодо якого науковці мають єдину думку [5, 43].

Є багато повідомлень, що лікування антибактеріальними препаратами не завжди призводить до довготривалого ефекту як у вагітних так і не у вагітних, що викликає рецидив інфекції з її негативними наслідками. Так одним з патологічних станів під час вагітності є ПЦН, яка створює умови для пролапсу амніону в піхву і при порушених механізмах протимікробного захисту та/або властивостей мікробіоти виникають умови для ПРПО [2, 19, 25].

Існує багато досліджень, які вивчали електролітний, гормональний, ферментний склад вод [50,67]. Ці дослідження показали, що одним з фактором пошкодження амніотичної оболонки є виражений оксидантний стрес при якому утворюється перекис водню [81]. Захисні реакції організму не завжди мають достатній вплив, а тому в умовах незавершеного фагоцитозу продовжується гіперпродукція кисневих радикалів [9].

Таким чином стає зрозумілим зміни кількості нейтрофілів та макрофагів для

утворення елемінації мікробіоти. Багато робіт вказує на активацію оксидантного стресу в тканинах як плаценти, так і амніона [5, 7, 44, 60].

Звичайно наслідком активації запалення оксидантного стресу відбуваються зміни параметрів кровотоку зокрема в нижніх відділах урогенітального тракту аж до появи гематом, внаслідок відшарування хоріону в ранніх термінах та плаценти в пізніх. Дослідники вказують, що опосередкованою інфекцією, відшаруванням плаценти та іншими факторами активація простагландинів може порушувати кровообіг у спіральних артеріях за рахунок спазму судин, що веде до гіпоксії тканин та утворення РКР. Постішемічна реперфузія вимиває вільні радикали в загальний кровообіг, викликаючи тим самим оксидантний стрес [111].

Фактори оточуючого середовища, хибні звички (нікотинова залежність), порушення харчування в умовах особливостей функціонування систем 1 та 2 детоксикації, порушують процеси перикисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту (АОСЗ) з альтерацією тканин . До речі при локальних змінах захисних реакцій ушкоджуються амніотичні оболонки, що призводить до їх розриву або структурні характеристики шийки матки [76, 89] в поєднанні з підвищеним тонусом міометрію призводять до пологової діяльності.

Одним з клінічних проявів патології амніона є маловоддя (O.41.0) або багатоводдя (O.40). При цьому слід зазначити, що обидва процеси можуть призводити до ПРПО. Є відомості, що ускладнення при багатоводді пов'язані із перерозтягненням матки, а при маловодді частіше виникає слабкість пологової діяльності та травматизація народжених дітей (кефалогематоми, порушення гемоліквородинаміки [30, 77, 89]

Дослідження показують, що негативні наслідки ПРПО при недоношеній вагітності пов'язані не тільки з народженням функціонально незрілої дитини, але й з необхідністю проведення епізіотомії, післяпологовими гнійнозапальними процесами у жінки [34, 77].

Для попередження пологової травми недоношеного плода розродження шляхом операції кесаревого розтину у 7 разів частіше [16, 27, 38, 85]. Проте вибір метода розродження залежить від терміну вагітності, стану матері, стану утробного

плода [38, 105] та його передлежання, наявності багатоплідної вагітності [30].

Також продовжуються дискусії щодо активної або очікувальної тактики при ПРПО у випадках коли спонтанна пологова діяльність не починається [28, 39,67].

Також суперечливими є дані щодо збільшення ризику запальних процесів в системі мати-плацента–плід при тактиці відтермінованого розродження [4, 18, 45].

За результатами досліджень [78, 67] очікувальна тактика неможлива при тазовому передлежанні плода.

Механізми розвитку перейм у жінок з недоношеною вагітністю в багатьох випадках пов'язані із наслідками ІЦН, такі пологи як правило стрімкі, а безводний період короткий [2].

При недоношеній вагітності, яка ускладнилася ПРПО розвиток спонтанної пологової діяльності має зворотну залежність від терміну вагітності. Так, у межах 24 годин при очікувальній масі плоду 500-1000 грамів спонтанні пологи починаються лише у 25% жінок [4, 43].

За даними літератури при різних методах розродження вагітних жінок із ПРПО і недоношеною вагітністю спостерігаються відмінності у показниках перинатальної захворюваності новонароджених: при самовільному початку пологів зростає частота розвитку синдрому дихальних розладів та вроджених інфекцій, а при індукції пологів окситоцином зростає частота народження дітей із первинною асфіксією, гіпоксично-ішемічним ураженням центральної нервової системи (ЦНС), ВШК та тяжкими формами кон'югаційної жовтяниці [14, 22, 55, 58, 70]. У таких випадках лікарям доводиться вибирати для розродження жінок в терміни дуже ранніх та ранніх ПП дослідники пов'язують із зменшенням ускладнень, пов'язаних з остаточною морфофункціональною перебудовою організму матері [9, 38].

Дослідники сходяться на одній думці щодо необхідності проведення профілактики РДС. Щодо токолітичної терапії, її тривалості, впливу на фетоплацентарний комплекс та скорочувальної активності матки відомості різняться [52, 68].

Ретроспективний аналіз літератури показав зміну парадигми щодо

застосування токолітичних засобів [11, 68].

Згідно із клінічної настанови тактика при загрозі ПП у жінок з ПРПО полягає в наступному.

Для вибору тактики ведення недоношеної вагітності важливим є встановлення самого факту ПРПО: це застосування діагностичних тестів, заснованих на визначенні високоспецифічних моноклональних антитіл, що зв'язуються з інсуліноподібним фактором роста та викликані IGFBP-1 внаслідок мікрошкоджень амніотичної оболонки [81]. Також оцінюють кількість навколоплодових вод за результатами узд [69].

Визначення амніотичного індексу стає фактором прогнозу як тактики ведення вагітності, так і прогнозування післяпологових ускладнень такі як реалізація утробного інфікування новонародженого, гіпокічно-ішемічні ураження нервової системи у дитини порушення пологової діяльності ендометрит післяпологовий [46].

Всі дослідники єдині в необхідності подальшого використання засобів корекції ПЦН. В деяких дослідженнях показано що тривалість безводного періоду при ПРПО сприяє дозріванню сурфактанта [4, 9, 33].

Очікувальній тактиці надають перевагу чим меншим є термін гестації. При збільшенні терміну безводного проміжку пришвидшується дозрівання сурфактанту легенів плода та знижується частота хвороби гіалінових мембран [26, 29, 47, 130].

Є дослідження, в яких посилаються на можливість склеювання оболонок, припиняється підтікання вод, накопичується амніотична рідина, та пролонгації вагітності у 2 – 3% жінок [81].

Це спонукало до таких досліджень, в яких в амніотичну порожнину вводились спеціальні розчини [81] проте достовірної користі їх використання для попередження перинатальних втрат матері і плода поки немає.

Найбільша увага як дослідників, так і практичних лікарів прикута до причини, яка спочатку сприяла цьому ускладненню а в подальшому підтримує місцевий запальний процес в системі мати плацента плід [7, 9, 13].

Реакція організму вагітної, її систем гуморальної і вродженої імунної відповіді

та інших визначає розвиток субклінічних або клінічно виражених симптомів хоріонамніониту [9]. Його наявність або відсутність буде визначати акушерську тактику не дивлячись на гестаційних вік утробної дитини [6].

Чим більша запальна активність в цій системі, тим більша швидкість пологів [34]. Тому питання про вплив тривалого ПРПО на постнатальні наслідки є питанням широкої наукової дискусії що буде сприяти активізації пошуків відповіді на це питання. Є дослідження щодо відсутності прямого зв'язку між тривалим безводним періодом та кількістю анте інтранатальної смертності проте показано на що вона залежить від терміну гестації [9].

Також суперечливими є питання профілактики РДС у плода. Є прихильники одноразового курсу введення бетаметазону [5, 9], так і повторного застосування якщо перший курс був застосований більш 4 тижня при загрозі ПП [36, 87].

Антибактеріальну терапію під час вагітності при ЗПП пов'язують з наявністю ПРПО. При цьому їх призначення при різних акушерських ситуаціях в нашій країні призначають згідно клінічних настанов та протоколів до препаратів вибору першої лінії призначають ампіцилін, еритроміцин, за декількома схемами або за результатом бактеріологічного дослідження з визначенням чутливості до препаратів

Залишаються актуальними дослідження щодо розробки технології діагностики профілактики та лікування передчасного переривання вагітності в різні терміни у жінок з невиношуванням вагітності та пошук високоспецифічних критеріїв індивідуального прогнозу, профілактики та лікування ПП. Важливим компонентом цієї системи є визначення факторів, що дозволяють прогнозувати виникнення ПП та їх наслідків для матері і плода.

Проте існуюча оцінка прогнозу, яка проводиться в 1 триместрі вагітності за нашою у думкою переглядатись впродовж вагітності з урахуванням результатів лабораторного обстеження. Відомі фактори ризику які визначають з ранні терміни не у всіх випадках є специфічними та мають різну чутливість. Слід відзначити що ПП при першій вагітності виникають у 5%.

Проте у цих жінок не було факторів ризику розвитку дострокового переривання вагітності. Достовірно відомо що із збільшенням кількості

перинатальних втрат в анамнезі завмерла, самовільний викидень, ПП та ізольована від паритету рецидивуюча загроза переривання під час вагітності є факторами підвищення відношення шансів на розвиток ПП [29, 66].

Оцінка стану плода у жінок при ЗПП визначає лікувальну тактику спрямовану на покращення функції плаценти кровотоку реалогічних властивостей крові жінки, забезпечення ендотеліальними протекторами [23]. Оцінка стану плода при відходженні вод має принципове значення для визначення термінів розродження [7, 66]. Звичайно при розвитку дистресу плода та або плацентарної дисфункції акушерська тактика спрямована на термінове оперативне розродження.

Лабораторні можливості сьогодення дозволяють визначати стан Т та В клітинної ланки імунітету, інтерлейкіни в крові та цервікальному слизу, прокальцитонін, кількісний с-реактивний білок, фібрoneктин, гормони крові та інше. Аналіз їх змін відображений в наукових дослідженнях [33].

За цими даними механізм структурних змін шийки матки пов'язаний наприкінці із збільшенням рівня запальної відповіді, що визначається певними рівнями прозапальних цитокінів (інтерлейкінів 1, 2.6, 8 типу ФНО, інтерферону) та протизапальних цитокінів (інтерлейкінів 4, 10 типу та трансформуючого фактору росту бета), регуляторів клітинного та гуморального імунітету [33, 61].

Регулювання процесів локального запалення відбувається за участю гормональних нервових та імунних чинників зокрема індивідуальних властивостей людини. Відомі дослідження впливу нервово психічного стану жінки, її особистісних реакцій на стрес на особливості перебігу вагітності та розвиток її ускладнень. Доведена роль психологічної корекції у жінок з обтяженим різними станами (екстрагенітальні стани, вплив соціальних чинників та ін.) в комплексній терапії загрозливих станів у вагітних. Дуже важливим є той факт, що в останні роки в Україні кількість негативних психічних впливів на вагітних збільшилась за тривалість та інтенсивністю (тривала пандемія пов'язана з SARS COV 2, тривалою військовою агресією РФ в Україні). Ці фактори та особливості роботи систем підтримання адаптації спричиняють дисбаланс в нейроімуногормональній регуляції функцій організму в умовах єдиної морфофункціональної системи мати-

плацента –плід- навколишнє середовище.

Гормональна терапія у жінок з обтяженим акушерським анамнезом (звичний викидень, антенатальна загибель плода, плацентарна дисфункція) є фактором вагатого впливу в попередженні акушерських втрат. Ендогенні гормони розпізнаються специфічними рецепторами в організмі жінки як біоідентичні. Вважається, що організм жінки на такі сполуки відповідає реакціями, які схожі на реакції впливу власних ендогенних гормонів.

Проте існують дослідження які доказують що гормонотерапія не може бути вдалою при порушенні роботи рецепторів, зокрема до прогестерону, естрадіолу тощо [9]. В дослід цих авторів показана роль генетичних чинників у жінок української нації, їх вклад у порушення рівноваги між Th1 Th2 імунною відповіддю.

Важливим фактором підтримання необхідної для поперед ПП екосистеми є збалансована імунна відповідь, недостатність якої спричиняє персистенцію збудника. Ще одна група факторів ризику розвитку порушення рівноваги між про та протизапальними факторами є асоціація з деякими генними поліморфізмами.

В дослідженнях вітчизняних авторів показана роль визначення генів асоційованих з перинатальними втратами. За допомогою багатофакторного аналізу встановлено, що найбільш частим сполученням генів у жінок з невиношуванням є наступні комбінації:

- гетерозигота поліморфного варіанту (-351A/G) гену ESR1 або поліморфного варіанту (-397 C/T) гену ESR1 + гетерозигота поліморфного варіанту -1082G/A гену IL-10, поліморфного варіанту C79G гену ADRB2+ гомозигота гену (варіанту A313G гену GSTP1 та гомозигота поліморфного варіанту C677T гену MTHFR + обтяжений запальними захворюваннями гінекологічний анамнез;

- ESR1, поліморфного варіанту 4a/4b гену eNOS, поліморфного варіанту I/D гену ACE, поліморфного варіанту C781T гену IL-8, поліморфного варіанту (-592C/A) гену IL-10, поліморфного варіанту -1082G/A гену IL-10, поліморфного варіанту C79G гену ADRB2, поліморфного варіанту (-174G/C) гену IL-6 + високий рівень сприйняття стресу [3, 146, 147].

До сфері наукових інтересів проблеми передчасного переривання вагітності належить визначення особливостей розповсюдження генів вродженої імунної відповіді.

При діагностиці стану плода, плаценти, кількості навколоплодових вод важливе значення має узд дослідження та доплерометрія. Багато наукових досліджень констатують, що багатоводдя є ознакою інфікування та в деяких випадках пов'язано з аномаліями розвитку плода. Проте відомі факти, коли передчасні пологи розвивались у жінок з маловоддям при відсутності ПРПО. Такі стани потребують вивчення та пошуку предикторів таких механізмів розвитку пологів [77].

Оскільки впровадження наукових розробок в світі є важливим фактором розвитку практичної медицини, документи, що регламентують роботу практичних лікарів (настанови та протоколи) потребують оновлення. На теперішній час відома дискусія щодо удосконалення технологій лікування та попередження передчасних пологів у порівнянні з існуючим законодавчим документом .

Висновки до розділу 1.

Таким чином, підсумовуючи дані літератури можна визначити, що питання попередження передчасних пологів первинної профілактики ускладнень вагітності, котрі призводять до передчасного її переривання в різні терміни, патогенетичне обґрунтування протизапальної в тому числі антебактеріальної терапії, визначення доцільності тривалого збереження вагітності при ПРПО, яка виникла до 37 тижня гестації є актуальною проблемою сучасного акушерства. Визначення нових факторів ризику та передумов розвитку ПП допоможе профілактиці цього ускладнення. Важливим фактором підтримання необхідної для поперед ПП екосистеми є збалансована імунна відповідь, недостатність якої спричиняє персистенцію збудника.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Об'єм досліджень і характеристика груп

Обстеження вагітних проводилося за допомогою загально-клінічних та спеціальних методів досліджень у відділенні для вагітних з акушерською патологією Інституту педіатрії, акушерства і гінекології академіка О.М. Лук'янової НАМН України.

Для визначення жінок, що будуть віднесені до групи високого ризику розвитку передчасних пологів проведено ретроспективний аналіз 250 історій жінок та їх новонароджених із спонтанними передчасними пологами.

Дослідження проводилися у 145 жінок, з них 120 вагітних груп високого ризику розвитку передчасних пологів, які знаходилися на лікуванні й розродженні у відділенні патології вагітності й пологів ДУ „Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України”. В залежності від терапії: 52 жінки (1 група) отримували загальноприйняте лікування і 68 жінок (2 група) – розроблений комплекс терапії. 25 жінок з доношеною вагітністю склали групу контролю.

Загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи проводились відповідно по існуючих протоколів МОЗ України.

2.2. Методи дослідження

При виконанні роботи проводили:

1. Загальноклінічне обстеження.
2. Мікробіологічні (склад мікробіоти нижніх відділів уrogenітального тракту), вірусологічні дослідження.
3. Визначення рН секрету піхви .
4. Інструментальні (УЗД, доплер).
5. Ендокринологічні (концентрація естрадіолу, прогестерону, пролактину,

кортизолу), гормональна кольпоцитологія.

6. Імунологічні (місцевий імунітет – IgG, IgA, IgM, sIgA, C3 комплемент).
7. Молекулярно-генетичні (дослідження поліморфних варіантів генів G2848A TLR 9 та G308A TNF-альфа).
8. Патогістологічне дослідження плаценти.
9. Психологічний (опитувальник Спілберга-Ханіна)
10. Статистична обробка власних даних.

Гормони крові (естрадіол, прогестерон, кортизол, пролактин) визначались радіоімунологічним методом за допомогою діагностичних наборів “ХОБ”, “ІБОХ”, “АНБ” (Білорусія) та імуоферментним методом за допомогою наборів “Стерон Е3 -1,25”, “Стерон Р-1,25”, “Стерон пл.-1,25”, кортизолу в крові – радіоімунним методом (Лічильник Гамма -12).

Фарбування піхвових мазків для гормонального кольпоцитологічного дослідження – метод Шорра (мікроскоп Біолам).

Більшість авторів указують на прогестеронову недостатність при невиношуванні вагітності в різні терміни. Але є роботи про нормальний та підвищений рівень прогестерону у таких жінок [].

Ступінь обсіменіння статевих шляхів вивчено методом секреторного висіву на поживні бактеріальні середовища: кров’яний агар, агар Сабура, жовточно-сольовий агар, середовище Ендо, середовище MPS для лактобацил фірми “Becton Diskinson”.

Концентрацію імуноглобулінів у цервікальному слизові (sIgA, IgG, IgA, IgM) визначали методом радіальної імунодифузії в гелі по Mancini з використанням специфічних антисироваток до окремих класів імуноглобулінів.

В останні роки з’явилися роботи про роль екзогенних чинників, в тому числі вірусів в розвитку імунологічних порушень в організмі вагітних та їх вплив на процес фізіологічної загибелі клітин (апоптоз). Саме порушення апоптозу відіграє значну роль в патогенезі лейоміом. Гени вірусів є інгібіторами апоптозу.

Оцінку стану плаценти амніотичної порожнини та утробного плода шийки матки використано графічні та доплерографічні показники, які отримані на

ультразвуковому апараті «SIEMENS ACUSON X300 Premium Edition», Німеччина.

Допплерометричні дослідження кровообігу проводились у судинах матки. Досліджували швидкість кровотоку, індекс резистентності (ІР) і систоло-діастолічне відношення (СДВ), артеріях пуповини, середньо-мозковій артерії плода.

Морфологічне дослідження плаценти включало органометрію (вивчення її маси, розмірів, плацентарно-плодовий коефіцієнт), макроскопію (моно-біхоріальна, колір, наявність гематом, інфарктів, варикозу, кіст, ділянок кальцинозу, пухлин стану пуповини і плодових оболонок. Шматочки плаценти з периферичних і центральних відділів фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну і заливали парафіном. Серійні зрізи фарбували гематоксиліном-еозином, ставили ШК-реакцію. За допомогою світлового мікроскопа «Цейс» і стереометричної сітки при збільшенні $\times 160$ і $\times 320$ визначали фракційний склад плаценти: хоріальної пластини (ХП); базальної пластини (БП); міжворсинчатого простору (МВПР); материнського фібриноїду (МФ); строми ворсин (СВ); плодового фібриноїду (ПФ); судинного русла усіх ворсин (СРВ); епітелію синцитію; синцитію-капілярних мембран (СКМ); периферичного трофобласта (ПТБ) і об'єму патологічних ділянок, що враховується в єдиному показнику (ПАТ). Абсолютні параметри термінальних ворсин і судин одержували за допомогою виміральної лінійки, відкаліброваної на окулярі-мікрометрі й об'єкт-мікрометрі для кожного збільшення. Морфометрію здійснювали за А.П.Міловановим [].

Для дослідження точкових нуклеотидних поліморфізмів (SNP) генів TLR використовувалися зразки ДНК, виділеної з ядер клітин периферичної крові. Забір біологічного матеріалу для проведення лабораторних досліджень проводився в період відсутності гострих і ремісії хронічних соматичних захворювань більше 1 місяця, а також за умови виключення прийому медикаментів і прийняття лікувальних процедур. Ідентифікація поліморфних алелей генів здійснювалася методом алельспецифічної полімеразної ланцюгової реакції з наступною електрофоретичною детекцією в агарозному гелі.

Генотипування промоторних ділянок проводилось за наступними

поліморфним маркерами: G2848A - для TLR9; G308A для TNF α . Дослідження проведено у ДЗ «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗУ» з використанням термоцикл ера Flex Cycler № BYQ 602101D-1760.

Психоемоційний стан вивчався за допомогою анкетування, тест Спілберга-Ханіна (модифікація 1976 року - шкала визначення реактивної та особистісної тривожності).

Отримані дані оброблені методом варіаційної статистики з використанням критеріїв Стюдента та Фішера [143] з використанням програмного забезпечення Microsoft Excel 7,0 на IBM – PC – сумісна ЕОМ (Intel Pentium 4 Celeron 1,7 GHz)..

t-критерій Стюдента визначають за формулою:

$$t = \frac{|M_1 - M_2|}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}, \quad (2.1)$$

де M_1 та M_2 - середнє арифметичне значення у виборках,
 m_1 і m_2 – середні похибки.

Принцип методу кутового перетворення Фішера полягає в заміні проценту P , вираженого в долях одиниці, величиною, розподіл якої близький до нормального:

$$\varphi = 2 \arcsin \sqrt{p}. \quad (2.2)$$

де p – відсоток, виражений в частках одиниці.

Знаючи різницю двох величин в порівнюваних виборках і об'єми виборок визначають аргумент, що відповідає нормальному розподілу u_p , по якому, використовуючи спеціальні таблиці, визначається статистична значимість різниці p .

$$u_p = (\varphi_1 - \varphi_2) \cdot \sqrt{\frac{n_1 \cdot n_2}{n_1 + n_2}}, \quad (2.3)$$

де n_1, n_2 – обсяги вибірок дослідження.

Значимість відмінностей при порівнянні груп оцінювалася непараметричним U-критерієм Манна-Уїтні, достовірність відмінності частот зустрічальності оцінювали за допомогою критерію χ^2 при рівні значущості $p < 0,05$. Статистичний

аналіз результатів молекулярно-генетичних досліджень включав оцінку частоти розподілу алелів генів, генотипів і їх комбінацій, аналіз таблиць сполученості. Частоту алелів генів і генотипів обчислювали методом прямого підрахунку. Статистичну оцінку проводили за показником OR (odds ratio - відношення шансів) з обчисленням 95% довірчого інтервалу для OR (95% CI).

Для вирішення завдань при патгістологічному дослідженні були використані наступні методи.

1. Органометричний - включає вимірювання маси плаценти її розмірів (максимальний та мінімальний діаметр, максимальну та мінімальну товщину), діаметр та товщину пупкового канатика, а також плацентарно-плодовий коефіцієнт (ППК).

2. Макроскопічний – вивчався за 32 стигмами. Це цілісність тканин плаценти, її реконструкція, форма материнської, плодової поверхні, пупочний канатик.

При огляді плодової поверхні відмічався колір, наявність гематом, валику, обідку, варикозного розширення судин, кіст вогнищевих ущільнень пухлин, набряку та травматичних ушкоджень. При огляді плідних оболонок увагу звертали на їх товщину, колір, а також наявність включень.

При вивченні пуповини оцінювали її товщину, поперечний розріз, прикріплення, наявність набряку, тромбозу судин, справжніх та несправжніх вузлів, гематом, ушкоджень, варикозного розширення судин.

При огляді материнської поверхні визначали цілісність децидуальної тканини, форму, розміри плаценти, наявність допоміжних часточок, їх кількість та розміри, виразність та глибину борозн, виразність та глибина зон з нетиповим забарвленням і щільністю та кількість свіжих та старих згортків крові; при огляді плодової поверхні плаценти звертали увагу на форму та контури, кількість основних судин хоріона, забарвлення амніону, місце прикріплення пуповини, ділянки пошкодження, відшарування, присутність ободка на плаценті. Відмічалась також наявність утворень, які деформують поверхню, а саме кіст та пухлин; плодових оболонок, відмічали їх товщину, забарвлення, включення (кров, меконій) та набряк; при огляді пуповини, звертали увагу на зміни кольору поверхні, довжину і

товщину; набряк сполучної тканини, присутність справжніх та несправжніх вузлів, гематом, травматичних ушкоджень.

3. Загальногістологічний - проводили по стандартній схемі. З фіксованої в нейтральному формаліні тканини плаценти через всю товщу вирізали 6 шматочків (2 - з краю; 2 - з парацентральної частини, 2 - з центральної зони плаценти). Матеріал обробляли в парафіновій заливці, зрізи фарбували гематоксилін-еозином та пікрофуксином по Ван-Гізон:

а) забарвлення гематоксилін-еозином;

б) забарвлення пікрофуксином по ван-Гізон - дана методика дозволяє виявити сполучну тканину;

4) Імуногістохімічний метод. Це метод полімерної детекції виявлення антигенів за допомогою системи детекції UltraVisionQuanto Пероксидаза полімер і DAB плюс хромоген.

Використовувалися реагенти фірми Thermo scientific.

Проводилися наступні імуногістохімічні дослідження: CD-56 (натуральних кілерів); загальнолейкоцитарного фактору CD-45; мезенхімального фактору віментин; ендотеліального фактору CD-31 та канцер-ембріонального антигена (CEA). Нормальними кілерами – NK-клітинами. Найбільш важливими функціями NK – клітин є цитолітична активність по відношенню до клітин- мішеней та секреція хемоксинів та цитокинів, які грають важливу роль у регуляції імуногенеза. Додатково до цитотоксичної функції NK – клітини здатні секритувати значну кількість хемокинів і цитокинів, що ставить ці клітини до ряду важливих регуляторів як вродженого так і адаптивного імунітету. Основним обов'язком клітин нормальних кілерів є виявлення і знешкодження власних клітин організму, де виникли якісь порушення. Нормальні кілери вбивають інфіковані вірусами клітини, а також клітини пухлини. Дисбаланс експресії NK – клітин призводить до порушення імплантації та безплід'ю, звичному не виношуванню, затримці внутрішньоутробного розвитку плода; являється важливим етіопатогенетичним фактором розвитку ендометріоїдного захворювання та пре еклампсії.

Віментин – це один із білків проміжних філаментів, які є головними

структурними білками клітини. Тільки віментин представлений в мезенхімальних клітинах під час раннього ембріонального розвитку і, як правило, як тільки клітина диференціює, заміщується типовими специфічними проміжними філаментами. CD31 – глікопротеїн, який належить до молекул клітинної адгезії сімейства імуноглобулінів, відомих також як молекула адгезії PECAM-1 (ендотеліальна молекула адгезії тромбоцитів), представлена на тромбоцитах, гранулоцитах і клітинах ендотелія.

Протокол забарвлення:

Всі етапи процедури проводяться при кімнатній температурі.

1. Депарафінізувати та зневоднити зріз тканини.
2. Промити буфером.
3. Провести високотемпературне демаскування антигена в цитратному буфері pH 6,0.
4. Промити буфером.
5. Для зменшення неспецифічного фонового забарвлення із-за ендогенної пероксидази, інкубують скло в Hydrogen Peroxide Block на протязі 10 хв.
6. Промити буфером.
7. Нанести реагент UltraVblock для блокування неспецифічних реакцій фонового забарвлення і інкубувати на протязі 5 хв.
8. Промити буфером.
9. Нанести первинні антитіла фірми ThermoScientific та інкубувати 30 хв.
10. Промити буфером.
11. Нанести Primary Antibody Amplifier Quanto і інкубувати на протязі 10хв.
12. Промити буфером.
13. Нанести HRP Polymer Quanto і інкубувати на протязі 10 хв.
14. Промити буфером.
15. Додати 1 краплю DAB Chromogen Quanto до 1 мл DAB Substrate Quanto, перемішати і нанести на зріз, інкубувати на протязі 5 хв., в залежності від потрібного ступеня забарвлення.
16. Промити дистильованою водою 4 рази.

17. Провести контрастне забарвлення та заключити в бальзам.

Розповсюдженість та інтенсивність реакції оцінювали напівкількісним методом в балах, від 0 до 3 балів:

а) розповсюдженість:

- 1) 0 – немає забарвлення;
- 2) 1 – менше 10% позитивно забарвлених клітин;
- 3) 2 – більше 10% і менше 50% позитивно забарвлених клітин;
- 4) 3- гомогенне забарвлення більше 50% клітин;

б) інтенсивності реакції:

- 1) 0 – немає видимого забарвлення;
- 2) 1 – слабке забарвлення;
- 3) 2 – помірне забарвлення;
- 4) 3 – виразне забарвлення.

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ЖІНОК ЗА ДАНИМИ РЕТРОСПЕКТИВНОГО АНАЛІЗУ

Дослідження були проведені у 250 жінок з передчасними пологами, які знаходились у відділенні для вагітних з акушерською патологією ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (ретроспективне дослідження за 2010-2019 р.р.). Вони склали основну групу. Контрольну групу склали 25 жінок, з пологами в 37-38 тижнів через природні статеві шляхи без невиношування в анамнезі.

Для визначення впливу віку жінок на виникнення передчасних пологів було проведено аналіз їх частоти в досліджуваних групах (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Структура обстежених жінок за віком, абс.ч., (%)

Група жінок	n	Розподіл обстежених жінок за віком, роки					
		До 20	21-25	26-30	31-35	36-40	більше 41
Основна	250	0	10 (4,0)*	40 (16,0)*	95 (38,0)*	75 (30,0)*	30 (12,0)*
Контрольна	25	2 (8,0)	5 (20,0)	8 (32,0)	7 (28,0)	3 (12,0)	0
<i>Примітка: достовірності різниці показників між групами, (p<0,01).</i>							

Як видно з табл. 3.1, питома вага жінок після 30 років була 80,0 %, в контрольній 40,0 %, (p<0,01). Тобто загалом у групі жінок з ПП в порівнянні з контрольною групою переважали жінки більш старшого репродуктивного віку. Це було обумовлено в основному бажанням жінки з репродуктивними втратами в анамнезі народити дитину.

Розподіл обстежених жінок за соціальним статусом представлено в табл.3.2.

Різниці в соціальному статусі між групами обстежених жінок статистичної відмінності не виявлено (p>0,05).

Таблиця 3.2

Розподіл обстежених жінок за соціальним статусом, абс.ч. (%)

Група Жінок	n	Соціальний статус				
		Службовці	Робітниці	Домо господарки	Медичні працівники	Військово службовці
Основна	250	127 (50,8)	21 (8,4)	45 (30)	21 (8,4)	9 (3,6)
Контрольна	25	13 (52)	5 (20)	5 (20)	1 (4)	1 (4)

Примітка: відсутність достовірності різниці показників між групами, ($p > 0,05$).

Розподіл обстежених жінок за сімейним статусом представлено в табл.3.3.

Таблиця 3.3

Розподіл обстежених жінок за сімейним статусом, абс.ч.(%)

Група жінок	n	Сімейний статус		
		Шлюб zareєстрований	Шлюб не zareєстрований	Одинока
Основна	250	203 (81,2)	46 (18,4)	1 (0,4)
Контрольна	25	18 (72,0)	7 (28,0)	0

Примітка: відсутність достовірності різниці показників між групами, ($p > 0,05$).

Статистично значущих відмінностей в сімейному статусі обстежених жінок основної та контрольної групи отримано не було, ($p > 0,05$).

Розподіл обстежених жінок в залежності від групи крові представлений в табл. 3.4.

Таблиця 3.4

Розподіл обстежених жінок за групами крові, абс.ч. (%)

Група жінок	n	Група крові			
		O (I)	A (II)	B (III)	AB (IV)
Основна	250	50 (20,0)	100 (40,0)	70 (28,0)	30 (12,0)
Контрольна	25	5 (20,0)	8 (32,0)	10 (40,0)	2 (8,0)

Примітка: відсутність достовірності різниці показників між групами, ($p > 0,05$).

Статистично значущих відмінностей груп крові обстежених пацієнток

отримано не було, ($p>0,05$).

Резус – негативних серед обстежених основної групи було жінок було 55 (22%) жінки, в контрольній — 50 (20%) ($p>0,05$). З них антитіла за системою резус-фактору не діагностовано у жодної з жінок ($p>0,05$), що відповідає критеріям включення жінок до дослідження, в групу включали спонтанні передчасні пологи, не пов'язані із необхідність дострокового розродження.

Становлення менструальної функції у обстежених жінок представлено в табл.3.5

Таблиця 3.5

Розподіл обстежених жінок за становленням менструальної функції, абс.ч.,%

Група жінок	n	Становлення менструальної функції, роки		
		<12 років	12 -15 років	>15
Основна	250	15 (10,0)*	99 (74,0)	35 (16,0)
Контрольна	25	6 (24,0)	17 (68,0)	2 (8,0)

Примітка: достовірність різниці показників між групами, ($p,<0,05$).

Аналіз цих даних показав, що в основній групі питома вага жінок з менархе до 12 років була статистично меншою та спостерігалась тенденція до збільшення питомої ваги жінок з встановленням менструальної функції більше 15 років.

Розподіл обстежених жінок за початком статевого життя представлено в табл.3.6.

Таблиця 3.6

Розподіл обстежених жінок за початком статевого життя, абс.ч.(%)

Група жінок	n	Початок статевого життя, роки				
		<15 років	16-20 років	21-25 років	26-30 років	>30 років
Основна	250	12 (4,8)*	175 (70,0)*	34 (13,6)*	16 (6,4)	13 (5,2)*
Контрольна	25	0	12 (48)	6 (24)	1 (4)	6 (24)

*Примітка: * - достовірність різниці показників між групами ($p<0,05$).*

Початок статевого життя між групами обстежених жінок показав, що серед

вагітних основної групи переважали жінки із більш раннім початком статевого життя, що за даними соціологічних досліджень та кількості шлюбів свідчить про більшу кількість статевих партнерів у цих жінок, ($p < 0,05$), що являється фактором ризику інфікування.

Початок статевого життя між групами обстежених жінок показав, що серед вагітних основної групи переважали жінки із більш раннім початком статевого життя, що за даними соціологічних досліджень та кількості шлюбів свідчить про більшу кількість статевих партнерів у цих жінок, ($p < 0,05$), що являється фактором ризику інфікування.

Дані про перенесені інфекції в анамнезі у обстежених жінок представлені в табл. 3.7.

Таблиця 3.7

Дані про перенесені інфекції обстежених жінок, абс.ч (%)

Захворювання	Групи обстежених жінок	
	Основна (n= 250)	Контрольна (n= 25)
Епідемічний паротит	27 (10,8)*	2 (8)
Вітряна віспа	117 (46,8)	15(60)
Кір	9 (3,6)*	4 (16)
Краснуха	48 (19,2)*	3 (12)
Скарлатина	3(1,2)	0
ГРВІ	169(67,6)*	12 (48)
Грип	75 (30,0)*	8 (32)
Ангіна	15 (6,0)	3 (12)
Герпес	179(71,6)*	10(40)
Цитомегаловірус	162(64,8)*	5(20)
Ебштейн-Барр вірус	15 (6,0)	0
Хвороба Боткіна	3 (1,2)	0

*Примітка: * - достовірність різниці показників між групами ($p < 0,05$).*

В порівнянні з контрольною групою маємо достовірну різницю показників інфекційної захворюваності в основній групі, ($p < 0,05$). У них переважали вірусні інфекції, а саме епідемічний паротит, вітряна віспа, краснуха, ГРВІ,

цитомегаловірусна інфекція, Ебштейн-Барр вірусна інфекція. Всі ці інфекції знижують захисні можливості організму жінки.

Дані про наявність екстрагенітальних захворювань в анамнезі у обстежених жінок представлені в табл. 3.8.

Таблиця 3.8

Дані про екстрагенітальні захворювання в анамнезі у обстежених жінок,
абс.ч (%)

Захворювання	Групи обстежених жінок	
	Основна (n= 250)	Контрольна (n= 25)
Хронічний гастрит	18 (7,2)	1 (4)
Хронічний пієлонефрит	48 (19,2)*	0
Жовчокам'яна хвороба	4 (1,6)	0
Хронічний холецистит	19 (7,6)*	0
Соматоформна вегетативна дисфункція	92 (36,8)*	2 (8)
Захворювання щитоподібної залози	39 (26)*	1(4)
Хронічний бронхіт	21 (8,4)*	0
Хронічна пневмонія	4 (1,6)	0
Хронічний панкреатит	26 (10,4)*	0
Хронічний тонзиліт	35 (14,0)*	1 (4)
Варикозна хвороба	49 (19,6)*	2 (8)
Ожиріння	44 (17,6)	0
Вроджена тромбофілія	20 (8,0)	1(4)
Фіброзно-кістозна хвороба молочних залоз	57 (22,8)*	2(8)

*Примітка: * - достовірність різниці показників між групами (p<0,05).*

Як видно із результатів табл.3.8 у жінок основної групи достовірно вищою була захворюваність пов'язана із запальними процесами різної локалізації, метаболічними розладами, які спричиняють порушення імунної відповіді в

організмі жінок.

У жінок основної групи екстрагенітальна захворюваність перевищувала аналогічну в контрольній групі у 4,2 рази. Високий показник у жінок основної групи з захворюваннями щитоподібної залози та фіброзно-кістозною хворобою молочних залоз, свідчить про наявність у них гормональних розладів, ($p < 0,05$).

Дані про перенесені гінекологічні захворювання в анамнезі у обстежених жінок представлені в табл. 3.9.

Таблиця 3.9

Дані про перенесені гінекологічні захворювання в анамнезі у обстежених жінок, абс.ч (%)

Захворювання	Основна (n= 250)	Контрольна (n= 25)
Дисплазія шийки матки	60 (24)*	2 (8)
Хронічний аднексит	54 (21,6)*	1 (4)
Ендометріоз	84 (33,6)*	0
Кіста яєчників	29 (11,6)*	0
Полікістоз яєчників	41 (16,4)*	0
Порушення менструального циклу	81 (32,4)*	0
Неплідність	41 (16,4)*	0
Гіперплазія ендометрію, поліп ендометрію	17 (6,8)	0
Кольпіт	96 (38,4)*	2 (8)
Уреаплазмова інфекція	31 (12,4)*	1 (4)
Хламідійна інфекція	25(10)*	0
Мікоплазмова інфекція	17 (6,8)	0
Папіломавірусна інфекція	41 (16,4)*	1(4)

*Примітка: * - достовірність різниці показників між групами ($p < 0,05$).*

Слід зазначити про достовірно вищу різницю в показниках гінекологічної захворюваності між основною та контрольною групами, а саме переважання захворювань, що пов'язані із гормональним дисбалансом, порушенням

рецептивності ендометрію та запальних захворювань урогенітальної сфери, ($p < 0,05$).

Дані про перенесені оперативні втручання на статевій сфері в анамнезі у обстежених жінок представлені в табл. 3.10.

Операції у обстежених жінок основної групи свідчать про обтяжений гінекологічний анамнез внаслідок станів, які пов'язані із запальними та дисгормональними процесами були у 152 (60,8%), та були відсутні в групі контролю, ($p > 0,05$).

Таблиця 3.10

Дані про перенесені оперативні втручання на статевій сфері в анамнезі у обстежених жінок, абс.ч (%)

Вид оперативного втручання	Основна (n= 250)	Контрольна (n= 25)
Роздільно-діагностичне вишкрібання	26 (10,4)*	0
Емболізація маткових артерій	6 (2,4)	0
Консервативна міомектомія:	15 (6)	0
Гістероскопія	15 (6)	0
Лапароскопія з приводу непліддя	6 (2,4)	0
Резекція яєчника, кістектомія	15 (6)	0
Тубектомія з приводу позаматкової вагітності	7 (2,8)	0
Малоінвазивні втручання на шийці матки	62 (24,8)*	2(8)
<i>Примітка: * - достовірність різниці показників між групами ($p < 0,05$).</i>		

Дані стосовно обтяженого акушерського анамнезу у обстежених жінок представлено в табл. 3.11.

Обтяжений акушерський анамнез мали загалом усі жінки основної групи, як за рахунок передчасних пологів в анамнезі, так і за рахунок втрат вагітності в різні терміни гестації, навіть при першій вагітності ($p < 0,05$).

Також має місце тенденція до росту питомої ваги жінок з штучним абортom.

Таблиця 3.11

Обтяжений акушерський анамнез у обстежених жінок, абс.ч.,%

Група жінок	n	Акушерський анамнез у обстежених жінок				
		Штучні аборти	Самовільні викидні	Завмерлі вагітності	Позаматкова вагітність	Звичне невиношування
Основна	250	52 (20,8)*	43 (17,2)*	39 (15,6)*	6 (2,4)	69 (27,6)*
Контроль	25	3 (12,0)	0	0	0	0

*Примітка: * - достовірність різниці між групами ($p < 0,05$).*

Таким чином, клінічна характеристика обстежених жінок показала, що у жінок основної групи в порівнянні з групою контролю, був обтяжений як акушерсько-гінекологічний, так і соматичний анамнез.

Крім того, найбільша кількість інфекційних захворювань (епідемічний паротит, вітряна віспа, краснуха, ГРВІ, цитомегаловірусна, Ебштейн-Барр вірусна інфекція), екстрагенітальних захворювань (соматоформна вегетативна дисфункція, захворювання щитоподібної залози, фіброзно-кістозна хвороба молочних залоз), а також гінекологічна захворюваність (ендометріоз, порушення менструального циклу, кольпіт), були у жінок основної групи, вагітність яких завершилась передчасними пологамі. Такі процеси спричиняють збільшення прозапальної активності, які передують заплідненню та імплантації у цієї групи жінок.

У жінок з основної групи проведено визначення співвідношення наявності інфікування та його відсутності у нижніх відділах уrogenітального тракту.

За результатами аналізу мікробіологічних досліджень нами було встановлено, що у жінок з передчасними пологамі достовірно більшою була когорта з наявністю бактеріальних асоціацій ($p < 0,05$) (табл. 3.12).

Дослідження мікробіоти показало розбіжності видової специфічності в групах. У жінок основної групи переважали асоціації умовнопатогенних збудників кишкової групи, грибкова інфекція. та відсутністю лактофлори.

У вагітних контрольної групи інфікування відбувалось епідермальним стрептококом негемолітичного та незначною кількістю грибів роду *Candida*.

Таблиця 3.12

Оцінка наявності інфікування нижніх відділів уrogenітального тракту у обстежених жінок (абс. ч., %)

Показник	Значення показника в досліджуваних групах (n)	
	Основна (n=250)	Контрольна (n=25)
Відсутність бактеріального інфікування	63 (25,2) *	20 (80,0)
Бактеріальні асоціації	187 (74,8) *	5 (20,0)
<i>Примітка: * - достовірність різниці між групами (p<0,05).</i>		

Мікробіота у жінок з передчасними пологами в нижніх відділах уrogenітального тракту мала таку особливість: у цих вагітних у 149 (59,6%) не було встановлено достатньої кількості лактобактерій, у решти вона взагалі була відсутня. Наслідком стає лужна реакція рН, в умовах якої кількість мікробіоти зростає. Такий стан може бути чинником прискорення виникнення висхідної інфекції.

Було вивчено прогностичну значущість даних бактеріологічного дослідження піхвового вмісту. За допомогою ПЛР досліджено роль окремих збудників уrogenітальних інфекцій у реалізації внутрішньоутробного інфікування при передчасних пологах та ПРПО. Аналіз результатів дослідження впливу вагінальної мікрофлори на ризик реалізації ВУІ у недоношених новонароджених при вагітності, ускладненій ПРПО, представлено на рис.3.1.

Аналіз присутності упологових шляхах жінок, у яких відбулись передчасні пологи показав, що на реалізацію утробного інфікування найменший вплив мали *St. Epidermidis* (ВШ 0,31, 95 % ДІ 0,08 – 0,91), найбільший - β -*Streptococcus haemolyticus*, *St. Aureus*, *E. Coli*, ентерофлора у високих концентраціях достовірно підвищує ризик вродженої інфекції у недоношеної дитини від 2-х до 5-и разів та виправдовує застосування антибактеріальної терапії.

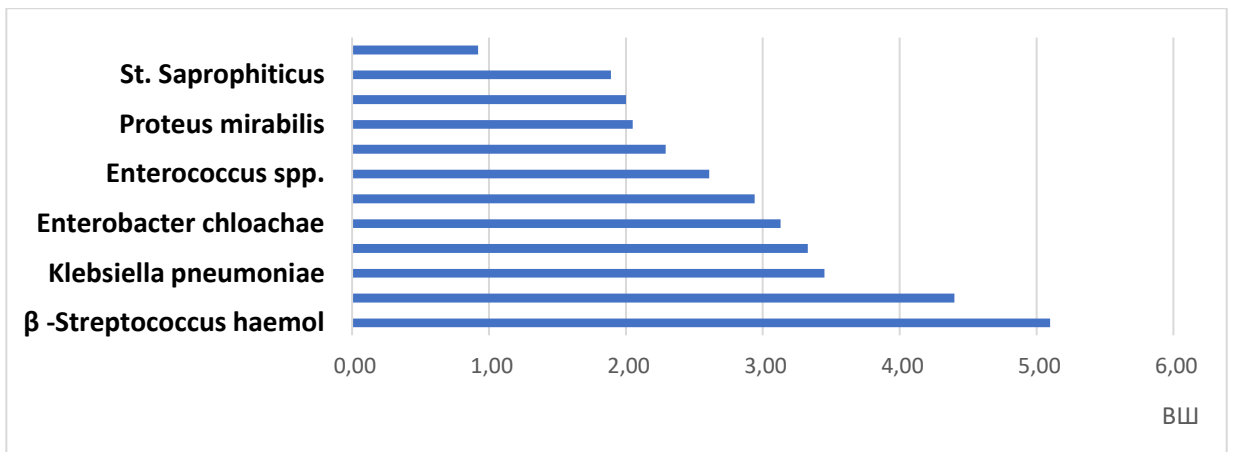


Рис.3.1. Оцінка відношення шансів (ВШ) впливу вагінальної мікрофлори на реалізацію ВУІ у недоношених новонароджених.

Нами досліджено вплив окремих збудників урогенітальних інфекцій на ризик народження дітей з вродженою інфекцією при недоношеній вагітності.

Результати аналізу представлено на рис. 3.2.

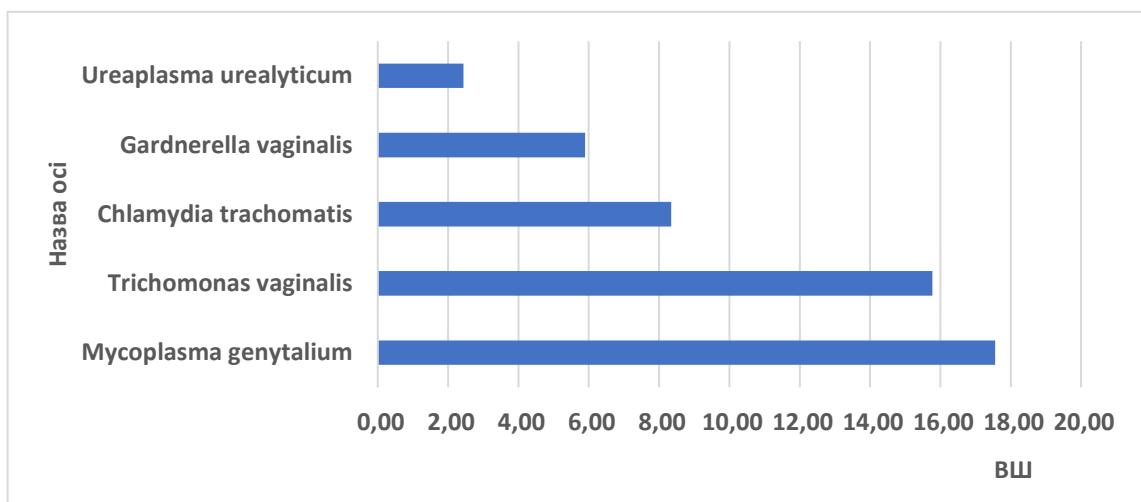


Рис. 3.2. Шанси та ризик реалізації вродженої пневмонії в залежності від спектра мікрофлорипологових шляхів при передчасних пологах.

Таким чином, присутність упологових шляхах вагітних маркерів урогенітальної інфекції, а саме, Mycoplasma genyतालium, Trichomonas vaginalis, Chlamydia trachomatis, Gardnerella vaginalis, достовірно підвищує ризик народження дитини з вродженою інфекцією при недоношеній вагітності та патогенетично обґрунтовує запропонований нами метод профілактики передчасних пологів з додатковим використанням антибіотиків, місцевою санацією піхви. Цей факт можна пояснити тим, що у вагітних з урогенітальною

інфекцією має місце імунодефіцит та, відповідно, висока вірогідність переходу до плода існуючих в організмі матері збудників інфекцій.

В літературі мають місце вказівки на те, що всі представники класу Mollicutes (хламідії, мікоплазми, уреоплазми) при хронічному варіанті інфекції, змінюючи структуру плазматичної мембрани клітини-хазяїна, здатні стимулювати вироблення аутоантитіл проти власних тканин і клітин, у тому числі тканин плаценти і навколоплодових оболонок, порушуючи тим самим їх бар'єрну функцію та сприяючи інфікуванню плода .

Результати оцінки паритету у обстежених жінок показав, що в контрольній групі переважали першороділлі 19 (76,0%). В основній жінки мали в анамнезі як мінімум одні передчасні спонтанні пологи, що свідчить про те, що всі вони складають групу високого ризику розвитку невиношування в різні терміни.

Проведений нами аналіз за даними ретроспективного дослідження щодо ускладнень, які реєструвались під час гестації можна зазначити, що у жінок основної групи реєструвались сполучення нозологій в різні терміни, що потребували тривалого та повторного стаціонарного лікування (табл. 3.13).

Таблиця 3.13

Частота ускладнень під час вагітності за даними архіву ретроспективного аналізу (абс. ч.,%)

Показник	Значення показника в групах (n)	
	Основна (n=250)	Контрольна (n=25)
Загроза переривання в I триместр	120 (48,0) *	2 (8,0)
Загроза переривання в II триместр	117 (46,8) *	1 (4,0)
Загроза передчасних пологів	203 (81,2)*	-
Істміко-цервікальна недостатність	97 (38,8)*	-
Плацентарна дисфункція	179 (71,6)*	3 (12,0)
Полігідрамніон	70 (28)*	2 (8,1)
Олігогідрамніон	60 (24)*	1 (4,0)
Анемія	25 (10,0)	3 (12,0)

Примітка: * - достовірність різниці між групами ($p < 0,05$).

Для жінок основної групи було характерним поєднання кількох ускладнень вагітності. Звертає увагу ускладнений перебіг з ранніх термінів гестації, коли відбувається формування майбутньої плаценти, тобто ендометріальна дисфункція лежить в основі ускладнень гестації, зокрема передчасних пологів. Слід підкреслити, що у 161 (64,4%) жінок основної групи загроза переривання в різні терміни вагітності.

Розподіл жінок за наслідками передчасних пологів в різні терміни надано в табл. 3.14.

Таблиця 3.14

Розподіл жінок за наслідками передчасних пологів у різні терміни вагітності за деякими клініко-параклінічними показниками (абс. чис., %)

Термін вагітності, тижні	Кількість жінок з передчасними пологами	Народились живими	Лікування у ВРІТН	Померли	Виписані додому з дитиною
22 – 27	27 (10,8)	2(7,4) *#°	2 (100) *	1 (50,0)*#°	1 (50,0) *#°
28 – 31	31 (12,4)	24 (77,4) #°	24 (77,4) #	3 (12,5) °	21 (87,5)
32 - 34	52 (20,8)	52 (100)	52 (100) °	7 (13,5) °	45(86,5)
35-36	140(56,0)	138 (98,6)	31 (22,1)	1 (0,7)	137(97,9)

*Примітка: *- достовірність різниці з терміном 28-31 тиж(p> 0,05);
- достовірність різниці з терміном 32-34 тиж(p> 0,05);
° - достовірність різниці з терміном 35-36 тиж(p> 0,05).*

Найбільші акушерські втрати пов'язані з гестаційним терміном новонародженого. Тобто сам факт передчасних пологів, а не тривалість латентного періоду є фактором розвитку постнатальних ускладнень. Тому основна задача акушерів гінекологів полягає в ефективній профілактиці ранніх передчасних пологів чи у максимально можливому відтермінуванні пологів.

Слід відзначити значну кількість реєстрації дистреса плода у жінок основної групи 79 (31,6) у порівнянні з жінками групи контролю, у яких в жодному випадку він не реєструвався, (p< 0,05). Передчасний вилив навколоплодових вод виявлений

в терміни до 37 тижнів був у 68 (27,2) жінок основної групи та не реєструвався в групі контролю.

Усього обстежених жінок основної групи народилось 250 новонароджених – 116 хлопчиків і 134 дівчаток.

Оцінка новонароджених за шкалою Апгар показала: в групі жінок групи контролю – (8+0,65) балів на першій хвилині, а у жінок основної групи (3,7+1,92) бали, ($p < 0,05$).

Розподіл жінок з передчасними пологами у різні терміни вагітності за наявністю ускладнень у новонародженого надано у табл.3.15.

Таблиця 3.15

Розподіл новонароджених за наявністю деяких ускладнень (абс. чис., %)

Термін вагітності, тижні	n	Пневмонія	РДС	Внутрішньо-шлуночковий крововилив
22 – 27	2	2(100)	2 (100)	1 (50)
28 – 31	24	24(100)	9 (37,5) *	4 (16,7)*
32 – 34	52	-	1 (1,9) *	3 (5,7)*
35 – 36	138	-	-	-

*Примітка: * - достовірність різниці між групами ($p < 0,05$).*

Гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС та респіраторний дистрес синдром мали 100 % немовлят, народжених передчасно до 29–30 тижнів вагітності; внутрішньоутробне інфікування у вигляді вродженої двосторонньої пневмонії, риниту, кон'юнктивіту, омфаліту – (79,81%) новонароджених; внутрішньо-шлуночковий крововилив II-III ступеня мали (41,3 %) малюків основної групи.

Нами проведено аналіз ролі деяких факторів які збільшують вигогідність розвитку утробного інфікування при ПРПО (табл.3.16).

Були визначені основні маркери прогнозування реалізації утробного інфікування при передчасних пологах з використанням статистично значущих предикторів. Як показують отримані дані, тривалість безводного періоду найменшим чином впливає на розвиток реалізації утробного інфікування при

передчасних пологах.

Таблиця 3.16

Коефіцієнт збільшення реалізації утробного інфікування при ПРПО

Показник (фактор ризику)	Розрахунковий індекс
Гіперагрегаційний стан	6,2
Бактеріальний вагіноз	3,9
Носії ПСШ	2,08
Звичне невиношування	1,99
Герпес-вірусні інфікування	1,68
Загроза переривання вагітності	1,08
Тривалість безводного періоду, (хв)	0,05

Так, розрахунковий індекс впливу втрати вагітності в анамнезі (навіть 1-ї) збільшує ймовірність цієї події майже у 2 рази у порівнянні з тривалим латентним періодом за умов очікувальної тактики.

Також нами була визначена прогностична цінність сполучення деяких непараметричних факторів у визначенні ризику розвитку передчасних пологів у різні терміни (табл.3.17).

Таблиця 3.17

Оцінка прогнозу збільшення ризику ПП при наявності значущих факторів

Фактор		Індекс збільшення
Бактеріально-вірусні асоціації +	Гіперагрегаційний стан	6,98
	Рецидивуюча загроза переривання	4,96
	Звичне невиношування	2,97
	Прогестеронова недостатність	2,34
	Відсутність лактофлори	2,04
	Вірусна інфекція в період вагітності в любом терміні	1,98

Висновки до розділу 3.

Дослідження 250 історій пологів жінок (за даними ретроспективного дослідження) у яких відбулись передчасні пологи та 25 історій жінок, що народили вчасно та не мали репродуктивних втрат в анамнезі показали наступне: деякі анамнестичні фактори та їх сполучення допомагають віднести їх до таких, що можуть підвищити частоту настання в майбутньому передчасних пологів. Серед них – саме передчасні пологи в анамнезі в будь-якому терміні, навіть при першій вагітності; втрати вагітності в анамнезі – 157 (62,8%); з них звичне невиношування вагітності - 69 (27,6%); наявність бактеріальних асоціацій – 187 (74,8%); відсутність лактофлори з 1 триместру 149 (59,6%), вірусна інфекція під час вагітності, прогестеронова недостатність за даними гормональної кольпоцитології – 100%, з ранні термінів вагітності, гіперагрегаційні стани .

Для жінок основної групи було характерним поєднання кількох ускладнень вагітності. Звертає увагу ускладнений перебіг з ранніх термінів гестації, коли відбувається формування майбутньої плаценти, тобто ендометріальна дисфункція лежить в основі ускладнень гестації, зокрема передчасних пологів. Слід підкреслити, що у 161 (64,4%) жінок основної групи загроза переривання в різні терміни вагітності.

Найбільші акушерські втрати були пов'язані з гестаційним терміном при народженні новонародженого. Тобто сам факт передчасних пологів, а не тривалість латентного періоду є фактором розвитку постнатальних ускладнень. Тому основна задача акушерів гінекологів полягає в ефективній профілактиці ранніх передчасних пологів чи у максимально можливому відтермінуванні пологів.

Гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС та респіраторний дистрес синдром мали 100 % немовлят, народжених передчасно до 29–30 тижнів вагітності; внутрішньоутробне інфікування у вигляді вродженої двосторонньої пневмонії, риниту, кон'юнктивіту, омфаліту – (79,81%) новонароджених; внутрішньо-шлуночковий крововилив II-III ступеня мали (41,3 %) малюків основної групи.

Викладені у розділі результати були викладені у наступних публікаціях:

1. Natalia Ya. Skripchenko, Lozova LA, Yuliia V. Nevyshna, Olena M. Pavlova,

Nadiya V. Gerevich. Current aspects of delivery in healthy women in accordance with the data of retrospective analysis Wiadomości Lekarskie, VOLUME LXXIV, ISSUE 10 PART 1, OCTOBER 2021: DOI 10.36740/WLek202110118

<https://wiadlek.pl/wp-content/uploads/archive/2021/WLek2021101.pdf>

2. Лозова Л.А. Результати ретроспективного аналізу передчасного розриву плодових оболонок та передчасних пологів з метою їх попередження. Актуальні питання педіатрії, акушерства і гінекології, 2023 №2:- с.91-96, Тернопіль.

<https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/act-pit-pediatr/article/view/14264>

РОЗДІЛ 4

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

4.1. Клінічна характеристика обстежених жінок

Для досягнення поставленої мети проведено динамічне проспективне клініко-параклінічне обстеження 145 жінок з них 120 вагітних (основна група) груп високого ризику розвитку передчасних пологів, які знаходилися на лікуванні й розродженні у відділенні патології вагітності й пологів ДУ „Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України”.

Контрольну групу склали 25 жінок із нормальним перебігом вагітності та строковими пологами. Розподіл жінок груп високого ризику передчасних пологів за віком показав, що у жінок основної групи він становив $(29,5 \pm 0,8)$ років, та в групі контролю $(26,9 \pm 0,44)$ років, що пов'язано із більшою кількістю в анамнезі перинатальних втрат. За соціальним статусом жінки не мали розбіжностей в групах: 202 (80,8)% жінок основної та 20 (8,0)% контрольної груп були заміжні.

Аналіз частоти інфекційних захворювань в анамнезі демонструють дані діаграми на рис.4.1.

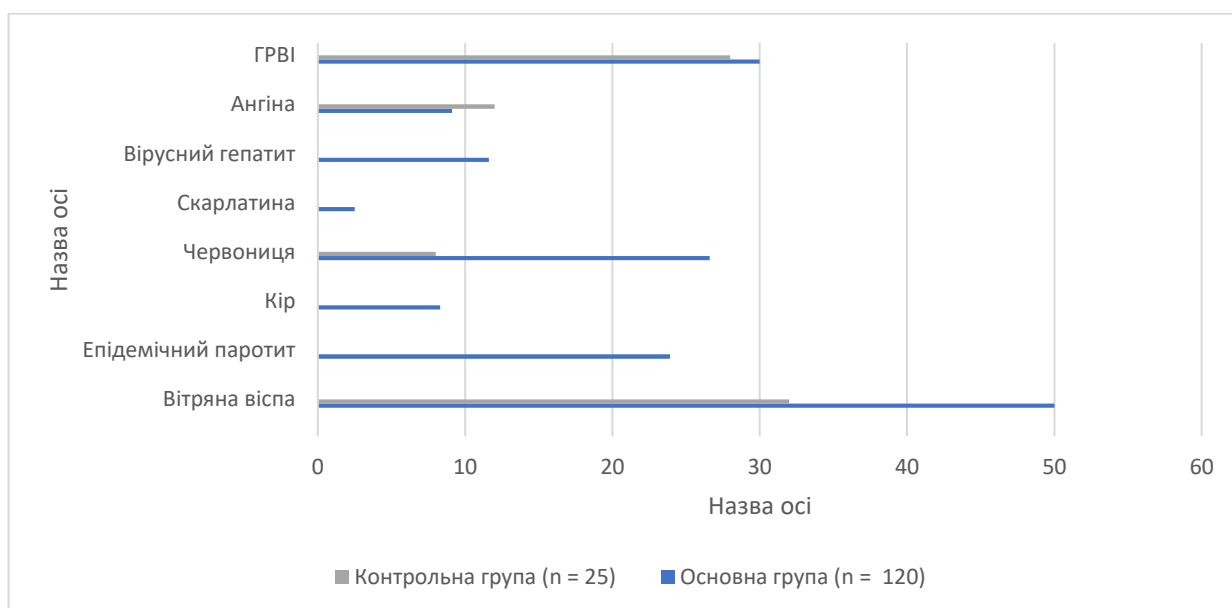
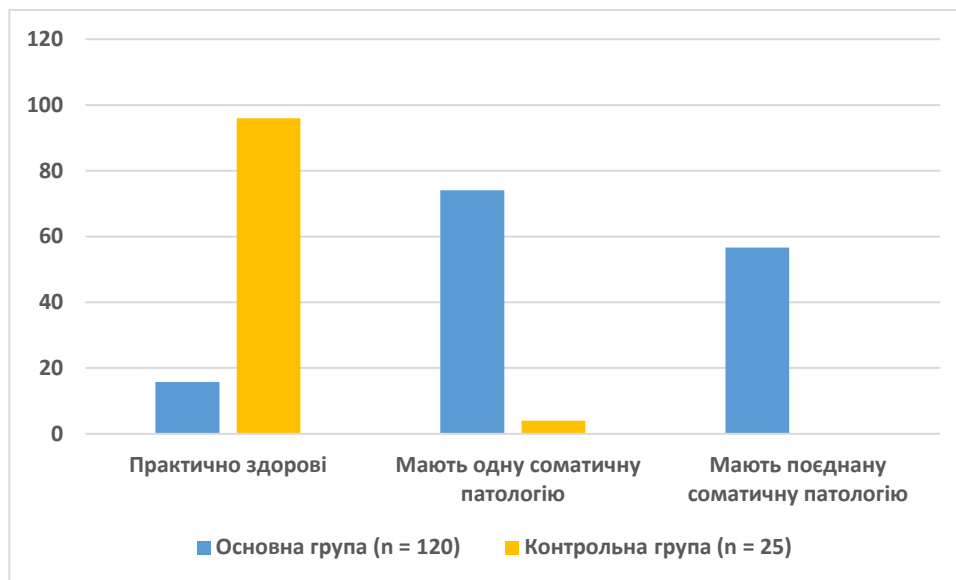


Рис.4.1. Частота інфекційних захворювань.

*Примітка: * - достовірність різниці між групами ($p < 0,05$).*

Частота перенесених інфекційних захворювань в анамнезі у обстежених вагітних (абс. ч., %) (рис.4.1) показала більше інфекційне навантаження на жінок з передчасними пологами.

Частота соматичних захворювань у жінок обстежених груп надана на рис. 4.2.



*Примітка: * - достовірність різниці між групами ($p < 0,05$).*

Рис.4.2. Частота соматичних захворювань.

Переважає кількість захворювань, які виявлені у жінок мають запальну природу. Це збільшує прозапальний характер імунних реакцій в організмі.

Порівняння віку менархе у обстежених груп жінок надано на рис.4.3.

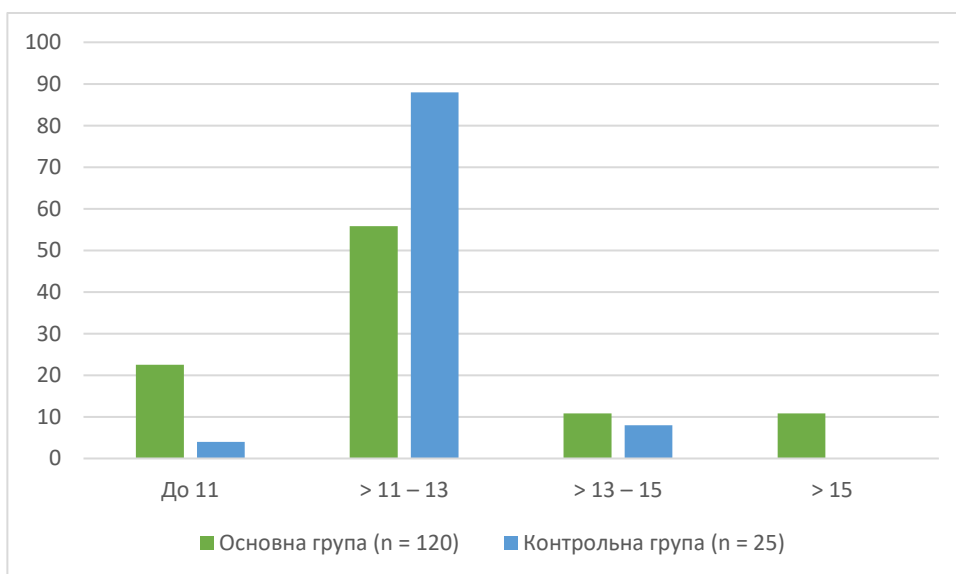


Рис.4.3. Частота менархе у обстежених жінок.

Серед жінок групи контролю були відсутні пацієнтки з пізнім менарху. Наявність у жінок основної групи з раннім та пізнім початком менархе (майже 40%) свідчить про порушення у них процесів стероїдогенезу.

Оцінка частоти гінекологічної патології у обстежених жінок (рис.4.4) свідчить, що у жінок основної групи вона була майже в 90% випадків, а в третині - переважно сполученою (представлена дисгормональними та запальними захворюваннями).

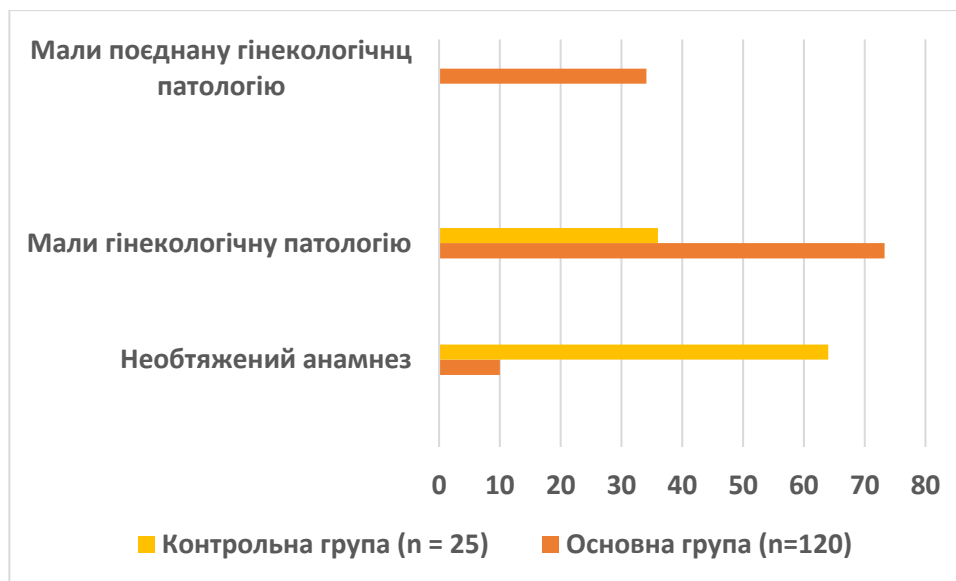


Рис.4.4. Частота гінекологічної патології у обстежених жінок.

Серед гінекологічних захворювань запальні процеси нижніх відділів уrogenітального тракту визначались у 79 (86,8)% жінок основної групи та у 3 (6,0) контрольної; захворювання шийки матки у 66 (72,5) % та 4 (16,0)% відповідно; ПСШ 39 (42,9) % та 2 (4,0)% відповідно. Гінекологічні операції перенесла майже кожна п'ята жінка основної групи та жодна контрольної.

Ускладнення теперішньої вагітності (рис.4.5) свідчать, що жінки групи ризику розвитку передчасних пологів мали рецидивуючу загрозу переривання (51,6%), інфікування нижніх відділів уrogenітального тракту (97,5%), порушення коагуляції (20,0%) та плацентарну дисфункцію (48,3%), на відміну від жінок групи контролю, $p < 0,05$. Жінки групи контролю не мали такі ускладнення, як загроза пізнього викидню, серкляж, маловоддя, СЗРП, АФС, вагініт, гестаційний пієлонефрит, безсимптомна бактеріурія.

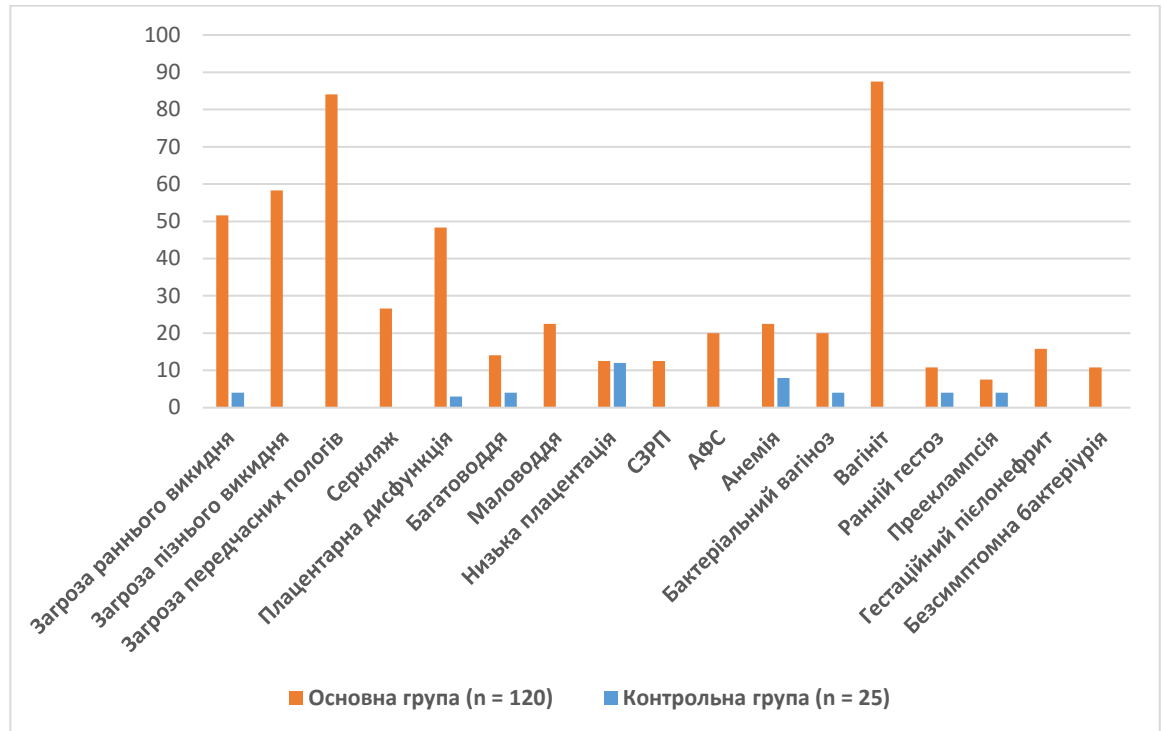


Рис.4.5. Ускладнення вагітності у жінок основної групи.

Куріння до вагітності 40 (33,3)%, під час вагітності в відмічене у 24 (19,1)% вагітних основної групи та у 4 (8,0 %) жінок контрольної групи ($p < 0,05$).

Дані розділу свідчать, що жінки групи високого ризику розвитку ПП потребують стаціонарного лікування впродовж вагітності, гормональної, протимікробної, гемореологічної та імунної терапії. Частота перенесених інфекційних захворювань в анамнезі у обстежених вагітних показала більше інфекційне навантаження на жінок з передчасними пологам.

Переважає кількість захворювань, які виявлені у жінок мають запальну природу. Це збільшує прозапальний характер імунних реакцій в організмі.

Серед жінок групи контролю були відсутні пацієнтки з пізнім менархе. Наявність у жінок основної групи з раннім та пізнім початком менархе (майже 40%) свідчить про порушення у них процесів стероїдогенезу. Серед гінекологічних захворювань запальні процеси нижніх відділів уrogenітального тракту визначались у 79 (86,8)% жінок основної групи та у 3 (6,0) контрольної; захворювання шийки матки у 66 (72,5) % та 4 (16,0)% відповідно; ПСШ 39 (42,9) % та 2 (4,0)%

відповідно. Гінекологічні операції перенесла майже кожна п'ята жінка основної групи та жодна контрольної.

Ускладнення теперішньої вагітності свідчать, що жінки групи ризику розвитку передчасних пологів мали рецидивуючу загрозу переривання, інфікування нижніх відділів уrogenітального тракту, порушення коагуляції та плацентарну дисфункцію, на відміну від жінок групи контролю.

4.2. Стан мікробіоти нижнього відділу уrogenітального тракту у обстежених жінок

Оцінка мікробіологічного стану слизової піхви обстежених жінок проводилась за визначенням кислотно-лужного стану вмісту піхви (рис.4.6).



Рис.4.6. Показники кислотно-лужного стану вмісту піхви у обстежених жінок.

Отримані дані свідчать про наявність в організмі жінок основної групи умов до підтримання розвитку та персистенції мікрофлори, що не відбувається в групі контролю.

Проведена оцінка стану мікрофлори (патогенної, умовно-патогенної та нормальної мікрофлори) у обстежених вагітних з невиношуванням (основна група)

(табл.4.1).

У жінок контрольної і основної групи виявлено широкий видовий спектр мікроорганізмів.

Таблиця 4.1

Показники мікробіоценозу статевих шляхів у обстежених жінок абс.ч, (%)

Мікроорганізми в нижніх відділах уrogenітального тракту	Кількість вагітних (n) в групах	
	Основна (n=120)	Контроль (n=25)
Lactobacillus	5 (4,1)*	19 (76,0)
Staphylococcus epidermidis	62 (51,6)*	10 (40,0)
Enterobacteriaceae	51 (42,5)*	0
Staphylococcus aureus	46 (38,3)*	0
Streptococcus viridans	43 (35,8)*	0
Candida	61 (50,8)*	4 (16,0)
Escherichia coli	78 (65,0*)	0
Staphylococcus haemolyticus	93 (77,5)*	3 (12,0)
Leptothrix	5 (4,1)	0
Staphylococcus saprophyticus	34 (28,3)*	5 (20,0)
Proteus	7 (5,8)	0
Corynebacteriaceae	9 (7,5)	2 (8,0)
Klebsiella	20 (16,6)*	1 (4,0)
β- Streptococcus haemolyticus	28 (23,3)*	1 (4,0)
Gardnerella vaginalis	17 (14,1)*	2 (8,0)
<i>Примітка. - * Вірогідність різниці відносно показників у жінок контрольної групи, P < 0,05</i>		

Серед патогенної мікрофлори у жінок з ПП найчастіше виявлялися: β-Streptococcus haemolyticus – у 28 (23,3) %, Streptococcus viridans – у 43 (35,8) %, Staphylococcus aureus – у 46 (38,3) % Staphylococcus haemolyticus– у 93 (77,5) %

випадках, *Escherichia coli* – у 78 (75,0) % випадках. Серед умовно-патогенних мікроорганізмів переважали ентеробактерії, *Staphylococcus epidermidis*, *Klebsiella*. У жінок основної групи в 70 (58,3 %) визначались асоціації 2х-3х видів мікроорганізмів. Вивчення кількісного складу мікрофлори показало у жінок з ПП (основна група) збільшення сумарної питомої ваги умовно-патогенних мікроорганізмів ($\lg 4,3$ – $\lg 6,0$ КУО/мл).

Грибкова інфекція (*Candida*) виявлялась у жінок з ПП 50,8 % в кількості більше 10^4 /мл. Тобто у жінок основної групи відбувається пригнічення системного та місцевого імунітету.

У жінок основної групи хламідіоз був виявлений у 66 (55,0 %) вагітних ; уреоплазмоз – у 45 (37,5%) та мікоплазмоз – у 32 (26,6%) жінок. У жінок контрольної групи ці інфекції не визначались, ($p < 0,05$). У жінок основної групи групи сполучення герпес- вірусних інфекцій з хламідіозом або з уреоплазмозом визначено – у 20 (16,6 %), з уреоплазмозом та мікоплазмозом – у 19 (15,8 %).

У жінок групи контролю зазначені інфекції не виявлялися.

Таблиця 4.2

Результати обстеження на наявність TORCH-інфекцій

Група жінок	n	Розподіл жінок за видом TORCH-інфекції						
		токсо-плазмоз	герпес людини 1 типу	герпес людини 2 типу	цитомегалія	хламідіоз	уреоплазмоз	мікоплазмоз
Основна	120	90 (75,0)*	62 (51,6)*	82 (68,3)*	75 (62,5)*	66 (55,0)	45 (37,5)	32 (26,6)
Контроль	25	7 (28,0)	10 (40,0)	0	6 (24,0)	–	–	–

*Примітка. * – Достовірність різниці відносно здорових вагітних, $p < 0,05$.*

Результати дослідження ІG G показали, що хронічний процес, викликаний вірусом герпесу I типу у жінок основної групи виявлений у 62 (51,6 %) та у 10 (40,0

%) вагітних групи контролю ($p < 0,05$); хронічна герпесвірусна інфекція II типу була діагностована у 82 (68,3 %) жінок з ПП, у здорових вагітних групи контролю вона не виявлялась.

У 92 (76,6 %) вагітних I-ї групи виявлені бактеріально-вірусні асоціації, що також свідчить про наявність порушень в стані імунної системи у цих жінок.

Бактеріоскопічне та бактеріологічне дослідження виділень із піхви свідчило про суттєве порушення місцевого мікробіоценозу у вагітних жінок з групи високого ризику розвитку ПП. У цих пацієнток відмічено зниження чисельності лактобактерій, ($p < 0,05$). При цьому, у більшості вагітних основної групи лактобацили взагалі не виявлялися або відмічалось різке зниження їх кількості – до $lg 2,2$ КУО/мл. Лише у 10 (17,4 %) жінок основної групи кількісний склад нормальної мікрофлори піхви був в межах від $lg 3,2$ КУО/мл $lg 4,8$ КУО/мл.

Вкрай низький вміст лактобацил ($lg 3,4$ КУО/мл) у жінок основної групи свідчить про необхідність відтворення умов для запобігання розмноження мікробіоти.

В склад мікробіоти 61 (50,8)% вагітних основної групи входили гриби роду *Candida*. Звертає увагу їх висока концентрація ($lg 6,0$ КУО/мл) та асоціації з *S. aureus*, *S. Epidermalis haemolyticus*, *S. faecalis*, *E. coli* *Klebsiella spp*.

В групі контролю асоціації представлені 2 видами мікрофлори з незначною контамінацією статевих шляхів, у жінок основної групи вдвічі більше.

Оцінка мікробіоти за кількістю збудників та значенням КУО/мл показало найбільші їх значення в II триместрі вагітності.

Показники мікробіоценозу посліду у вагітних з груп ризику (табл.4.3) показали менше мікробіологічне навантаження на біотоп у порівнянні з дослідженнями піхви, проте значний відсоток умовно-патогенної флори та кишкової флори. Крім представлених в таблиці мікроорганізми інші не визначались. Дані розділу свідчать про необхідність відповідних лікувальних заходів під час вагітності.

Таблиця 4.3

Показники мікробіоценозу посліду у вагітних основної групи
абс.ч, (%)

Мікроорганізм	Досліджуваний біотоп (n=47)				
	Материнська частина плаценти	Плодова частина плаценти	Води	Пуповина	Ротова порожнина новонародженого
Нема росту	36 (76,59)	43 (91,4)	15 (31,9)	15 (31,9)	15 (31,9)
<i>St.saprophyticus</i>	3 (6,38)	3 (6,38)	0	3 (6,38)	0
<i>St. epidermidis</i>	9 (19,1)	9 (19,1)	0	15(31,9)	17 (36,1)
<i>E.coli</i>	0	0	0	0	3 (6,38)
<i>Klebsiella</i>	0	0	3(6,38)	3 (6,38)	6 (12,8)
<i>Enter. faecalis</i>	0	0	1 (2,1)	0	

Оцінка мікробіологічного стану слизової піхви обстежених жінок проводилась за визначенням кислотно-лужного стану вмісту піхви та показало, що у жінок основної групи рівень рН, у 83% жінок був більшим ніж 4,5. Отримані дані свідчать про наявність в організмі жінок основної групи умов до підтримання розвитку та персистенції мікрофлори. У 92 (76,6 %) вагітних основної групи виявлені бактеріально-вірусні асоціації, що також свідчить про наявність порушень в стані імунної системи у цих жінок.

4.3. Особливості показників місцевого імунітету статевих шляхів у обстежених жінок

Визначення показників імунітету, зокрема імунітету слизових оболонок статевих шляхів у вагітних жінок основної групи, враховуючи порушення рецепторів до гормонів є важливим для розуміння патогенезу цього акушерського ускладнення.

В першому триместрі у жінок основної групи лізоцим, як головний фактор неспецифічного імунітету виявлений у концентрації $(0,022 \pm 0,003)$ г/л. В другому

триместрі його концентрація була $(0,052 \pm 0,009)$ г/л, в третьому - $(0,038 \pm 0,009)$ г/л. Всі показники мали відмінності у порівнянні з показниками групи контролю.

Дослідження цервікального слизу цих жінок із порушеннями стану мікробіоти встановили; середнє значення концентрації sIgA складає відповідно за триместрами $(0,36 \pm 0,08)$ г/л, $(0,42 \pm 0,05)$ г/л та $(1,29 \pm 0,41)$ г/л. Середнє значення концентрації IgA складає $(0,28 \pm 0,06)$ г/л в 1 триместрі та $(0,25 \pm 0,04)$ г/л у другому триместраї. Найбільшою вона була у другому триместрі - $(0,32 \pm 0,12)$ г/л, проте не досягала значення у жінок контрольної групи, ($p < 0,05$) у яких вона була стабільною в динаміці вагітності на рівні $(0,86 \pm 0,09)$ г/л. Концентрація специфічного IgG - $(1,37 \pm 0,25)$ г/л визначена в 1 триместрі у жінок основної групи статистично не змінювалась у жінок в динаміці вагітності та не відрізнялась від показників у жінок групи контролю.

Слід відмітити, що sIgA виявлено у всіх інфікованих жінок, IgA – 67 (55,8 %), IgG – 66 (55,0 %). Дані табл.4.4 демонструють про зниження всіх складових місцевого імунітету статевих шляхів у порівнянні з жінками групи контролю.

Таким чином, проведення санації статевих шляхів при місцевих запальних захворюваннях у жінок на етапі прегравідарної підготовки буде сприяти нормалізації факторів місцевого імунітету.

Слід підкреслити, що у жінок контрольної групи в динаміці за триместрами досліджувані показники не змінюються. Тобто у жінок основної групи не забезпечується захит слизових оболонок від патогенних мікроорганізмів. У жінок групи контролю відбувається значна активізація імунних факторів цервікального слизу в бік протизапальної відповіді, яка підтримується з ранніх термінів вагітності.

Таким чином, інфекційний чинник може як ініціювати передчасне переривання вагітності, так і включитись у процес після початку формування зазначеного ускладнення гестаційного процесу за рахунок інших чинників. Отримані результати дозволяють зрозуміти природу тривалих або рецидивуючих запальних захворювань нижнього відділу уrogenітального тракту.

Таблиця 4.4

Дослідження цервікального слизу жінок із порушеннями стану мікробіоти

№ п/п	Група жінок	Кількість жінок	Триместр вагітності	sIgA (г/л)	Ig G (г/л)	Ig A (г/л)	Лізоцим(г/л)
1	Основна	120	I	(0,36±0,08)*#	(1,37±0,25)	(0,28±0,06)*	(0,022±0,003)*
2			II	(0,42±0,05)** °	(2,14±0,34)	(0,32±0,12)**	(0,052±0,009)**
3			III	(1,29±0,41)# °	(2,18±0,83)	(0,25±0,04)***	(0,038±0,009)***
4	Контроль	25	I	(1,62±0,12)*	(1,62±0,32)	(0,81±0,09)*	(0,16±0,02)*
5			II	(1,69±0,22)**	(1,68±0,42)	(0,86±0,09)**	(0,17±0,03)**
6			III	(1,69±0,12)	(1,64±0,34)	(0,84±0,09)***	(0,16±0,02)***
<p>Примітка: * позначена відмінність між рядками 1-4, ($p < 0,01$); ** позначена відмінність між рядками 2-5, ($p < 0,05$); *** позначена відмінність між рядками 3-6, ($p < 0,01$); # позначена відмінність між рядками 1-3, ($p < 0,05$); ° позначена відмінність між рядками 2-3, ($p < 0,05$).</p>							

Таким чином, проведення санації статевих шляхів при місцевих запальних захворюваннях у жінок на етапі прегравідарної підготовки буде сприяти нормалізації факторів місцевого імунітету.

4.4. Результати гормонального дослідження обстежених жінок за даними концентрації прогестерона, естрадіола, пролактину, кортизола в динаміці вагітності

Успішний перебіг вагітності забезпечується достатньою гормональною

підтримкою, яка забезпечує необхідну перебудову ендометрію, розвиток трофобласта та подальше забезпечення плаценти впродовж всієї тривалості гестації. Гормональні системи забезпечують процеси децидуалізації, проліферації тощо, тому важливим є гормональний профіль саме в ранні терміни, коли закладається фундамент забезпечення морфофункціональної системи мати-плацента-плід.

Дослідження вмісту естрадіолу у крові вагітних 1-ї групи (основна) показали, що в групах він не відрізнявся (табл.4.5), натомість вміст прогестерону був нижче в основній групі, що визначало значення співвідношення.

Співвідношення прогестерон/естрадіол було вірогідно зменшеним у всіх жінок основної групи, що обумовлено зменшенням концентрації прогестерону у крові, а коливання цього співвідношення – коливаннями вмісту естрадіолу.

Таблиця 4.5

Вміст естрадіолу та прогестерону у крові обстежених вагітних в 1 триместрі,
($M \pm m$)

Група обстежених	n	Естрадіол, нмоль/л	Прогестерон, нмоль/л	Співвідношення П/Е
Основна	120	$5,9 \pm 0,24$	$30,21 \pm 1,27^*$	$5,1^*$
Контрольна	25	$6,1 \pm 0,46$	$45,81 \pm 1,01$	7,5

*Примітка: *-позначена достовірність різниці відносно групи контролю, $p < 0,001$.*

Відомо, що в перші місяці гестаційного періоду, коли ще немає сформованої плаценти, ХГ здійснює роль інгібітора та протектора складних гормональних процесів, які забезпечують правильний розвиток вагітності.

Проведені дослідження підтвердили, що при фізіологічному перебігу вагітності (контрольна група) вміст ХГ у крові швидко збільшується з 4-5 тижнів і досягає піка у 7-8 тижнів. Після 12 тижнів концентрація гормону поступово зменшується (табл.4.5). На цьому припиняється провідна роль жовтого тіла в біосинтезі прогестерону, відбувається «лютео-плацентарна зміна» і основним джерелом біосинтезу прогестерону стає плацента.

У вагітних основної групи (табл.4.6), динаміка вмісту ХГ у крові була вірогідно меншою, ніж у контролі.

Таблиця 4.6

Вміст ХГ у крові обстежених вагітних основної групи в I триместрі, ($M \pm m$),
мМО/мл

Група обстежених	n	Термін вагітності, тижні			
		5 – 6	7 – 8	9 – 10	11 – 12
Основна	120	81,64 \pm 4,15	117,3 \pm 5,83	116,78 \pm 5,46	72,78 \pm 3,44
Контрольна	25	131,48 \pm 10,83	269,42 \pm 14,73	165,1 \pm 15,04	112,64 \pm 9,0
p		<0,001	<0,001	<0,01	<0,001

Пік гормону був від 7 до 10 тижнів, але він не досягав показників у здорових і був розтягнутий, все ж таки утворював плато. А далі вміст ХГ знову зменшувався і складав лише 64,7 % від показника у контролі.

Проведені дослідження показали, що прогестеронова недостатність, ймовірно мала місце при настанні вагітності у жінок основної групи і сприяла порушенню децидуалізації ендометрія та формування і функціонування синцитіотрофобласту. Рівень ХГ у них з самих ранніх термінів вагітності знаходиться за межами нормальних величин, що відображає наявність деструктивних процесів в екстраембріональних структурах в момент формування плаценти, що було встановлено при УЗД.

Пролактин відносять до компонентів ендокринного контролю метаболічного гомеостазу при вагітності. Вважаючи його вагомий вплив як на ріст і формування плода так і на контроль скоротливої діяльності матки, нами було вивчено його вміст у обстежених жінок на протязі вагітності.

Вивчення динаміки вмісту пролактину при фізіологічній вагітності виявлено його підвищення в крові з ранніх термінів. Якщо середні показники до вагітності склали (8,7 \pm 1,02) нг/мл, то вже в I-му триместрі його концентрація підвищувалась до (23,7 \pm 2,7) нг/мл ($p < 0,05$).

У вагітних I групи спостерігалось значне збільшення його концентрації у

порівнянні з таким у здорових жінок (табл.4.7).

Таблиця 4.7

Вміст пролактину у крові обстежених вагітних, (M±m)

Група обстежених	n	Пролактин, нг/мл
Основна	120	75,5 ± 3,3*
Контрольна	25	23,7 ± 2,7
<i>Примітка: * - позначена достовірність різниці відносно групи контролю, p<0,001.</i>		

Збільшення вмісту пролактину на тлі зменшення плацентарного лактогену у цих жінок можна розцінити як компенсаторну реакцію організму вагітної, спрямовану на збереження вагітності, а в подальшому – як боротьбу з гіпоксією. З іншого боку, збільшення вмісту пролактину сприяє підвищенню тонуусу міометрія, що формує симптоми загрози переривання вагітності і може обумовити самовільний аборт уже в ранні терміни вагітності.

Дослідження вмісту кортизолу у I триместрі у вагітних контрольної групи показало (табл.4.8), що його вміст у жінок з груп високого ризику розвитку ПП підвищувався відносно показника у здорових вагітних.

Таблиця 4.8

Вміст кортизолу в крові обстежених жінок в I триместрі вагітності, (M±m)

Група обстежених	n	Кортизол, нмоль/л
Основна	120	387,4±27,23*
Контрольна	25	267,4±38,6
<i>Примітка. * - різниця достовірна відносно показників у здорових жінок, p <0,001.</i>		

Стрес, який супроводжується сильним психічним напруженням, змінює стан центральної нервової системи і порушує гормональний гомеостаз. Відповідно на стрес є підвищення синтезу глюкокортикоїдних гормонів, що підтверджується

достовірним збільшенням концентрації кортизолу у жінок основної групи в першому триместрі. Внаслідок цього зменшується концентрація прогестерону, що було показано вище.

Прогестерон здійснює інгібторний контроль за секрецією пролактину, про що свідчить слабкий зворотно кореляційний зв'язок ($r=-0,31$). Відома важлива роль пролактину в процесі імплантації плідного яйця та підтримки функції жовтого тіла в першому триместрі вагітності. Вивчення кореляційного зв'язку пролактину з естрадіолом виявило високу пряму кореляційну їх залежність ($r=0,68$): пролактин приймає участь в стимуляції продукції естрогенів жовтим тілом вагітності.

Зважаючи на різноманітність гормональних взаємовідносин, які розвиваються з ранніх термінів при загрозі переривання вагітності, рекомендовано комплексну гормональну терапію на підставі детального комплексного обстеження кожної конкретної жінки.

Динаміка вмісту гормонів фетоплацентарного комплексу в динаміці вагітності при загрозі переривання вагітності у обстежених жінок 1-ї групи свідчить про зниження гормонопродукуючої функції фетоплацентарного комплексу.

Аналізуючи показники вмісту прогестерону в II триместрі видно, що найнижчі концентрації прогестерону були в основній групі вагітних (табл. 4.9).

Таблиця 4.9

Вміст естрадіолу, прогестерону та плацентарного лактогену в сироватці крові у жінок 1-ї групи у II та III триместрах вагітності, ($M \pm m$), нмоль/л

Група обстежених	n	Термін вагітності	Естрадіол	Прогестерон	Плацентарний лактоген
Контрольна	25	II трим.	$28,1 \pm 2,4$	$139,6 \pm 5,7$	$149,6 \pm 12,2$
		III трим.	$(98,7 \pm 6,9)\#$	$(285,8 \pm 7,9)\#$	$(212,4 \pm 12,8)\#$
Основна	120	II трим.	$25,5 \pm 2,3$	$(87,4 \pm 6,8)^*$	$(171,4 \pm 7,0)^*$
		III трим.	$(54,4 \pm 4,9)^*\#$	$(156,6 \pm 13,8)^*\#$	$(154,2 \pm 7,6)^*\#$

Примітки: * - різниця вірогідна відносно показників у вагітних контрольної групи ($p < 0,05$); # - різниця вірогідна відносно показників у другому триместрі ($p < 0,05$).

У III триместрі вміст прогестерону залишався нижче нормальних показників ($p < 0,05$).

Оцінюючи динаміку плацентарного лактогену в крові вагітних основної групи видно, що у II триместрі його рівень починає підвищуватись і перебільшував цей показник у здорових вагітних: $(171,4 \pm 7,0)$ нмоль/л при $(149,6 \pm 12,2)$ нмоль/л в контролі ($p < 0,05$). У III триместрі вміст плацентарного лактогену знижувався до $(154,2 \pm 7,6)$ нмоль/л відносно $(212,4 \pm 12,8)$ нмоль/л у контрольній групі ($p < 0,05$).

Динаміка вмісту плацентарного лактогену у цій групі вагітних також має свої особливості. Зниження концентрації зареєстровано в II-му триместрі. В III триместрі вагітності вміст плацентарного лактогену залишався зниженим відносно такому у вагітних контрольній групі.

У жінок основної спостерігалось підвищення виробки як ХГ так і пролактину, що відповідало реактивно-проліферативним процесам в плаценті, які відбуваються в умовах недостатньої виробки стероїдних гормонів.

Вміст ХГ відповідає показникам у здорових жінок (табл.4.10).

Таблиця 4.10

Вміст пролактину в крові обстежених жінок у II та III триместрах вагітності,
($M \pm m$), нг/мл

Група обстежених	n	Концентрація пролактину	
		II триместр	III триместр
Контрольна	25	$51,41 \pm 4,4$	$164,8 \pm 9,7$
Основна	120	$(227,5 \pm 10,2)^*$	$(206,1 \pm 6,5)^* \#$
Примітки: * - різниця вірогідна відносно показників у вагітних груп контролю ($p < 0,05$); # - різниця вірогідна відносно показників у другому триместрі ($p < 0,05$).			

Дослідження показують що глюкокортикоїди визначають рівень адаптаційних реакцій, які розвиваються в організмі матері і плода і відіграють важливу роль в антенатальному розвитку останнього. Особливого значення набуває дослідження цієї системи у вагітних з підвищеним ризиком передчасних пологів та розвитку

плацентарної недостатності.

Таблиця 4.11

ХГ у жінок 1-ї групи у II та III триместрах вагітності, ($M \pm m$), нмоль/л

Група обстежених	n	ХГЛ	
		II триместр	III триместр
Контрольна	25	22,72 ± 1,65	20,33 ± 2,09
Основна	120	(28,6 ± 1,17)*	(29,42 ± 1,41)*
p		<0,01	<0,001

Результати проведених досліджень представлені в табл.4.12.

Так, вміст кортизолу у здорових вагітних у II триместрі вагітності статистично достовірно підвищувався відносно показників у здорових невагітних та у вагітних у I триместрі ($p < 0,05$).

Зростання секреції кортизолу, на нашу думку, спрямовано на підтримку нормальних фізіологічних процесів під час вагітності. Зростання вмісту кортизолу під час вагітності деякі дослідники пов'язують з підвищенням синтезу естрогенів, що уповільнює метаболізм кортизолу. Вміст кортизолу у III триместрі вагітності у здорових жінок складав ($622,4 \pm 12,3$) нмоль/л, що вірогідно більше, ніж у II триместрі.

Як видно з табл.4.12, вміст кортизолу у всіх жінок 1-ї групи в II триместрі вагітності залишався підвищеним відносно такого у здорових вагітних. Таке підвищення розцінено нами як стрес-реакція, яка розвивається у цих жінок упродовж вагітності. Таким чином, хронічний стрес, який продовжує діяти під час вагітності за рахунок підвищення вимог до організму вагітної, може призводити до порушення функціональної системи мати-плацента-плід.

У жінок основної групи підвищення вмісту кортизолу може бути розцінено як адаптативна реакція, спрямована на збереження синтезу естрогенів в умовах їх дефіциту, бо добре відомо про здібність кортизолу активізувати 17- α -гидроксилазу плаценти, яка приймає участь у синтезі естрогенів.

Таблиця 4.12

Вміст кортизолу в крові у обстежених жінок в II та III триместрах вагітності,
($M \pm m$), нмоль/л

Група обстежених	n	Кортизол	
		II триместр	III триместр
Контрольна	25	461,8 \pm 10,2	622,4 \pm 12,3
Основна	120	582,4 \pm 13,6*	736,3 \pm 10,4*
<i>Примітка. * - різниця достовірна відносно показників у здорових вагітних ($p < 0,05$).</i>			

У жінок основної групи вміст кортизолу підвищувався відносно показників II-го триместру у здорових вагітних ($p < 0,05$). Можна припустити, що підвищення вмісту кортизолу є відповіддю на стрес з боку організму вагітної і свідчить про порушення адаптаційних реакцій в організмі вагітної і плода в умовах фетоплацентарної недостатності і розвитку гіпоксії при довготривалому стресорному навантаженні.

Гормональна регуляція під час вагітності дозозалежна, тобто, фізіологічний вплив гормонів та нейромедіаторів опосередковується шляхом активації або пригнічення тих чи інших їхніх рецепторів. Вже доведено, що надмірні концентрації естрогенів блокують рецептори до прогестерону, а фізіологічні рівні активують їх. Порушення фізіологічного перебігу вагітності може відбуватися і при нормальному вмісті тих чи інших гормонів за рахунок блокади їх дії на клітини на рівні рецепторного апарату за рахунок надмірного вмісту, або дефіциту інших. Відомо виражений токолітичний вплив прогестерону на м'язи матки. Тому, в даному випадку, підвищений вміст естрогенів абсолютний чи відносний може порушувати цей ефект шляхом блокади його рецепторів, що може викликати передчасне переривання вагітності.

Проведені експериментальні роботи показали, що частина продукованого плацентою прогестерону поступає в кровотік матері, де здійснює свій токолітичний ефект на матку, а інша частина поступає до плода, де конвертується в кортизол та

дегідроепіандростерон (ДГЕА), який є попередником для синтезу естрогенів в плаценті, що підтверджують наші результати про залежність вивільнення естріолу від вмісту прогестерону.

Проведені дослідження показали, що прогестеронова недостатність мала місце при настанні вагітності у жінок майже всіх жінок основної групи і сприяла порушенню децидуалізації ендометрія та формування і функціонування синцитіотрофобласту.

4.5. Оцінка характеру змін параметрів кровотоку в судинах матки, плаценти та плода за даними доплерометрії у обстежених жінок

З метою оцінки плацентарного, маткового та плодового кровообігу у вагітних з ПП ми використовували криві швидкостей кровотоку в судинах фетоплацентарного комплексу. При аналізі доплерографії використовували два методи оцінки кровотоку – кількісний та якісний. Кількісна характеристика свідчать про швидкість кровотоку крізь судини за одиницю часу, якісна відображає периферичний тонус судин.

Оцінку показників кровообігу проводили в системах середньомозкової артерії (СМА), аорті плода, артерії пуповини, вені пуповини, артерії плаценти, артерії стінки матки, венозному протоці.

Серед обстежених 1 групи 44,4 % жінок не мали патологічних змін при вимірюванні показників кровотоку при доплерографії. У більшості (55,6 %) мали місце патологічні зміни кровотоку. У 16,6 % в СМА, у 11,1 % в артеріях пуповини, та в 11,1 % в маткових артеріях. Найбільш часто (50 %) реєструвалось порушення швидкості кровоплину у венозному протоці (підвищена швидкість руху), що свідчить про порушення утилізації кисню в МПК та наявність фетоплацентарної дисфункції. При цьому деструктивні зміни в плаценті за даними ультразвукового дослідження реєструвались у 72,2 % спостережень. Порушення кровотоку в 1 судинному басейні відмічалось у 32,3 % досліджень, та по 11,1 % в двох та в трьох судинах.

У вагітних групи контролю деструктивні зміни плаценти без судинного компоненту відмічались лише у 4 (16)% ультразвукових досліджень, в решті випадків структурність плаценти не була порушеною. У вагітних цієї групи кількість досліджень, в яких не відмічалось порушень показників кровотоку в жодній досліджуваній судині було. У 56,25 % спостерігалось підвищення швидкості кровотоку у венозному протоці, по 12,5 % у СМА, артерії та вені пуповини.

Оцінку показників кровообігу проводили в системах середньомозкової артерії (СМА), аорті плода, артерії пуповини, вені пуповини, артерії плаценти, артерії стінки матки, венозному протоці.

Серед обстежених основної групи лише 16,6 % жінки не мали патологічних змін при вимірюванні показників кровотоку при доплерографії (табл. 4.13).

У всіх обстежених ми порівняли значення пульсаційного та резистентних індексів в обох групах з показниками, що зареєстровані у здорових жінок з фізіологічним перебігом вагітності (за даними відділення діагностики стану утробного плода).

Таблиця 4.13

Характер патологічних змін фето-плацентарного комплексу у обстежених жінок за даними ультразвукової доплерографії в 3 триместрі (абс.ч. %)

Група жінок	n	Без патології	Деструкція плаценти	Порушення кровотоку в матковій артерії	Порушення кровотоку в венозному протоці
1 група	120	16 (13,3 %)*	74 (61,6)*	50 (41,6 %)	62 (51,6 %)
Контроль	25	21 (84 %)	4 (16)	0	0

Як свідчать дані табл.4.14 у обстежених першої групи має місце достовірне підвищення ПІ в системі маткових артерій. Це пов'язано із наявністю в цій групі жінок із рецидивуючою загрозою переривання вагітності та, як наслідок,

гіпертонусом міометрію. Інші показники були подібними в першій та контрольній групах.

Таблиця 4.14

Порівняльна оцінка пульсаційного індексу (PI) у обстежених вагітних

Група жінок	N	Значення PI у різних судинах				
		СМА	Аорта плода	Артерія пуповини	Артерії плаценти	Артерія стінки матки
1 група	120	1,616±0,03	2,209±0,06	1,044±0,32	0,385±0,11	0,858±0,21*
Контроль	25	1,425±0,26	1,701±0,28	0,87±0,01	0,237±0,013	0,317±0,014

*Примітка: * позначена достовірність різниці (p<0,05)*

Аналіз показників індексу резистентності (IR) дозволив встановити достовірне його підвищення в системі СМА плода, артеріях стінки матки та плаценти (табл. 4.15).

Таблиця 4.15

Порівняльна оцінка індексу резистентності (IR) у обстежених вагітних

Група жінок	N	Значення IR у різних судинах				
		СМА	Аорта плода	Артерія пуповини	Артерії плаценти	Артерія стінки матки
Основна	120	0,75±0,12*	0,82±0,11	0,65±0,09	0,31±0,14*	0,51±0,01*
Контроль	25	0,37±0,19	0,81±0,02	0,57±0,03	0,28±0,01	0,30±0,02

*Примітка: * - позначена достовірність різниці (p<0,05)*

СМА є оптимальною судиною для доплерометричних вимірювань головного мозку плода. Згідно даних [8] зростання притоку крові у мозок при ПД є

компенсаторною реакцією кровообігу (“brain-spraing phenomenon”). Це дає можливість оптимально розподілити кровоток між життєво важливими органами утробного плода. Оцінка індексів резистентності в системі СМА визначає прогноз його життєздатності. Зниження кровотоку в СМА свідчить про недостатній кровоплин в стволових структурах мозку.

В наших дослідженнях зростання пульсативних характеристик кровообігу не спостерігалось, відбувалось лише підвищення резистентності судин цього басейну. У зв'язку з отриманими результатами ми додатково розраховували церебро-плацентарне співвідношення – співвідношення ІР в середньомозковій артерії до ІР в артерії пуповини. При неускладненій вагітності воно більше 1. У вагітних 1 групи групи він був 1,3.

Вивчення кількісних параметрів кровотоку – об'єму кровотоку в мл/л у вені пуповини показало, що у жінок 1 групи відбувається достовірне зменшення його до $(306,1 \pm 6,6)$ мл/л ($p < 0,05$). При фізіологічному перебігу вагітності резистентність артерій пуповини зменшується, а об'ємний кровоток у вені пуповини збільшується. У обстежених вагітних ця залежність має зворотній характер.

Абсолютні значення максимальної швидкості кровотоку у венозному протоці обстежених 1 групи в 1,98 рази перевищують показники у жінок групи контролю. Розширення судин міжворсинчасного простору при загрозі переривання вагітності реєструється у 2 рази частіше, ніж у жінок групи контролю.

Таким чином, більш суттєві зміни показників кровотоку в судинах матки, плаценти та у плода відбуваються при наявності герпесвірусної інфекції або бактеріально-вірусних асоціаціях у жінок із загрозою переривання вагітності – в групах високого ризику ПП (1 група).

Наведені вище дані, які вказують на виразну гормональну дисфункцію ФПК та розвиток хронічного утробного страждання плода у вагітних з 1 групи.

Проведений аналіз кривих швидкості кровотоку дозволив виявити більш значні порушення плодово-плацентарного кровообігу загалом в групі вагітних з ПП.

Зміни мозгового кровотоку є відображенням переважного кровопостачання

мозку в умовах гіпоксії або іншого ушкоджуючого фактора. Гіперперфузія мозку на фоні порушеної судинної проникливості може розглядатися як одна з причин церебральних ушкоджень у дітей в перинатальному періоді. При цьому деструктивні зміни в плаценті реєструвались у $\frac{3}{4}$ спостережень. Порушення кровотоку в двох та в трьох судинах було лише у кожній 9 жінки. При наявності загрози ПП відбувалось порушення показників кровотоку в матковій артерії за рахунок гіпертонусу міометрію.

Таким чином, динамічний процес адаптації плаценти, спрямований на підтримання гомеостазу фето-плацентарної системи у відповідності з потребами плода відбувається за рахунок не тільки гормональної функції плаценти.

У більшості (55,6 %) мали місце патологічні зміни кровотоку. У 16,6 % в СМА, у 11,1 % в артеріях пуповини, та в 11,1 % в маткових артеріях. Найбільш часто (50 %) реєструвалось порушення швидкості кровоплину у венозному протоці (підвищена швидкість руху), що свідчить про порушення утилізації кисню в МПК та наявність плацентарної дисфункції. При цьому деструктивні зміни в плаценті за даними ультразвукового дослідження реєструвались у 72,2 % спостережень. Порушення кровотоку в 1 судинному басейні відмічалось у 32,3 % досліджень, та по 11,1 % в двох та в трьох судинах.

4.6. Молекулярно генетичні дослідження поліморфних варіантів генів G2848A TLR 9 та G308A гена TNF-альфа у обстежених жінок

Toll-like (TLR) відіграють ключову роль у забезпеченні вродженого імунітета, розпізнають специфічні структури мікроорганізмів, завдяки чому активується імунна відповідь. Під час вагітності важливим є забезпечення протидії патогенам, щоб не дати змогу проникнути в матку.

Проведені дослідження показали що TLR відіграють вагомую роль в патогенезі викиднів і передчасних пологів [3, 146, 147]

TLR є проміжним ланцюгом між вродженою і адаптивною ланками імунної системи. Вони стимулюють прозапальну цитокінову відповідь та ініціюють

хронізацію запального процесу. Так, TLR9 розпізнають структури деяких вірусів, гіпометильовані ділянки подвійної дезоксирибо-нуклеїнової кислоти бактерій і вірусів.

З огляду на важливу роль TLRs в реалізації вродженого імунної відповіді, можна припустити, що від особливостей поліморфізмів генів залежить розвиток імунних реакцій прозапальної дії та збільшення активності впливу відповідних цитокінів на розвиток інфекційних і запальних захворювань. Їх поліморфізм може призводити до порушення розпізнавання інфекційних агентів, що призводить до дисбалансу функціонування системи вродженого імунітету. В нормі ця система запускає масивний пул реакцій, що призводить до індукції цитокінів прозапальної дії, інтерферонів, предикторів Th2 клітинних реакцій з розвитком адаптивної імунної відповіді.

Метою проведених досліджень було вивчити роль функціонального поліморфізму G2848A в гені TLR9 у розвитку передчасних пологів жінок української популяції, зважаючи на те, що передчасне переривання вагітності в різні терміни є системна запальна відповідь організму жінки.

Нами проведений аналіз зразків ДНК від 39 (1 група) та 20 жінок з фізіологічним перебігом вагітності (контрольна група) у жінок української нації.

Встановлено роль поліморфного варіанта гена TLR-9 (G2848A) на перебіг вагітності: у жінок групи контролю гомозиготний G/G поліморфізм склав 77 %, G/A - 15 %, A/A – 8 %. У вагітних 1 групи G/G – не було в жодному випадку, G/A – у 24 (61,5 %), а у A/A – у 15 (38,5%).

Отримані данні дослідження розподілу алельних варіантів поліморфізму гена TLR-9 G2848A показали, що у жінок груп ризику переважають гетерозиготні та гомозиготні варіанти генотипу: G/A (67%) та A/A (39%), відповідно у жінок групи контролю 15% і 8%, тобто пов'язані з алелем A.

Визначення роль генотипів у обстежених жінок на показник відносного ризику (ВШ) розвитку загрози передчасних пологів показало, що генотип G/G дорівнює – 0,30, у носіїв генотипу G/A – 2,20, а для A/A – 2.7 (табл. 4.16, 4.17). Тобто гомозиготний варіант G/G є протективним щодо запальної активності.

Як видно з табл.4.16, носіїв мутантного алеля А серед жінок 1 групи було вдвічі більше, ніж в контрольній. Мутантні гетерозиготи зустрічались, також частіше серед жінок 1 групи (35,6 %), ніж серед здорових вагітних (11,0 %).

Таблиця 4.16

Мультипликативна модель наслідування алельного поліморфізму гену TLR-9

Алель	1 група	Контроль	χ^2	р	ВШ	
	n = 39	n = 20			значення	95 % CI
G	0.526	0.730	10.24	0.001	0.41	0.24 – 0.71
A	0.474	0.270			2.44	1.42 – 4.20

Таблиця 4.17

Загальна модель наслідування генотипів гену TLR-9

Генотип	1 група	Контроль	χ^2	р	ВШ	
	n = 39	n = 20			Значення	95 % CI
Генотип G/G	0.308	0.600	9.64	0.008	0.30	1.13 – 0.65
Генотип G/A	0.436	0.280			2.12	1.01 – 4.77
Генотип A/A	0.256	0.140			2.42	0.85 – 5.28

Таким чином, можливо зробити висновок що алель А гена TLR-9 (G2848A) збільшує ризик розвитку передчасного переривання вагітності та передчасних пологів.

Аналіз отриманих результатів показав, що відносний ризик (OR) розвитку передчасного переривання вагітності у носіїв алелі G складає 0,41 (95 % CI 0,24-0,71), а при алелі А він збільшується і складає 2,44 (95% CI 1,42-4,20) і у носіїв генотипів G/A і A/A – OR складає відповідно – 2,20 і 2,12.

Отже носійство мутантного алелля як в гомо- так і в гетерозиготному стані може приводити до передчасного переривання вагітності

Алель А поліморфного маркера TLR-9 (G2848G) сприяє підвищенню транскрипційної активності генів і, як наслідок, приводить до збільшення продукції

цитокінів і хемокінів.

Ймовірно універсальна фізіологічна дія рецепторів в умовах патологічного процесу обумовлена генетично детермінованою конфірмаційною зміною TLR-рецепторів, або зміною передачі сигналу від нього в клітину.

У підсумку можливо припустити, що цитокиновий дисбаланс який запускає запальний процес з розвитком ендотіальної дисфункції займає провідне місце серед факторів ризику передчасного переривання вагітності.

TNF α володіє найширшим спектром біологічної активності, стимулює імунну систему в багатьох її ланках, змінює експресію багатьох цитокінів і ростових факторів. TNF α є цитокіном, який продукується моноцитами і макрофагами. Він діє як мультипотентний модулятор імунної відповіді.

Володіючи здатністю індукувати апоптоз, TNF α викликає також генералізацію в клітинній мембрані активних форм кисню, супероксиду радикалів, а також оксиду азоту. TNF α впливає на ендотелій, посилюючи експресію на ньому молекул адгезії, активує макрофаги, нейтрофіли, посилює секрецію простагландинів, надає хемотаксичну дію на різні клітини і обумовлює синтез білків гострої фази запалення. У незалежно проведених дослідженнях аналізу SNP поліморфізму в позиції G308A виявлена корекція з рівнем транскрипційної активності промотора гена TNF α , отже з рівнем продукції фактору некрозу пухлин. Причому показано підвищення транскрипційної активності промотора TNF α (G308A) A алелем в дослідженнях *in vivo*, та і *in vitro* за рахунок зміни здатності зв'язування з факторами транскрипції.

Наведений аналіз алельних поліморфізмів гену TNF α в позиції (G308A) показав, що у вагітних з невиношуванням підвищено носійство алелю A, яке становить 0,115 відносно 0,085 такого у жінок контрольної групи. Гетерозіготне носійство G/A становить 0,231 відносно 0,170 у контролі.

Відносний ризик розвитку невиношування у жінок-носіїв алелі G становить 0,71 – тобто він є протективним і сприяє фізіологічному перебігу вагітності. У носіїв алелю A ризик (OR) розвитку передчасного переривання вагітності становить 1,40, що у два рази вище, ніж у носіїв алеля G.

Генотип G/G є протективним і сприяє фізіологічному перебігу вагітності (OR=0,98), генотип G/A підвищує ризик розвитку невиношування у 1,5 разі (OR=1,66). Носії генотипу AA являються групою ризику щодо розвитку загрози передчасного переривання вагітності. Відносний ризик склав 2,54.

Відомо, що певний рівень TNF α є необхідним для нормального розвитку вагітності, тому що він обмежує процеси синтезу ДНК клітинами трофобласту, які експресують рецептори до TNF α .

Однак, надмірна продукція TNF α призводить до порушення мікроциркуляції і гіпоксії тканин, що негативно впливає на перебіг вагітності. В результаті відбувається прогресивне зниження матково-плацентарного кровообігу і порушення метаболічної, трофічної і гормональної функції плаценти, розвитку симптомів загрози передчасного переривання вагітності.

Порівняльна оцінка розподілу алелей та генотипів досліджуємого гена показало значне підвищення частоти алеля A і генотипу G/A у жінок з репродуктивними втратами у порівнянні з аналогічними показниками групи контролю. Крім того, була виявлена позитивна асоціація генотипів AA (OR=3,54); G/A (OR=1,46) поліморфізма (G308A) гена TNF α з ПП. Наявність даних генотипів підвищує відносний ризик передчасного переривання вагітності.

Таким чином, носії високоекспресивного алеля A гену TNF α (G308A) та генотипу G/A являються групою ризику передчасного переривання вагітності.

З метою визначення статистичної достовірності отриманих даних використано методи, що можуть одночасно поєднати різні показники у однієї досліджуваної в групах. Для аналізу розбіжностей між показниками кількості алелів у жінок основної групи та у жінок групи контролю були висунуті статистичні гіпотези:

а) нульова гіпотеза: розподіл несприятливих варіантів алельного поліморфізму всіх досліджуваних генів (показники) в групі жінок з невиношуванням вагітності та в контрольній групі відрізняються від рівномірного;

б) альтернативна гіпотеза: розподіл несприятливих варіантів алельного поліморфізму в групі жінок з невиношуванням вагітності та в контрольній групі (показники) не відрізняються від рівномірного.

Використання критерію Спірмена показало, що критичне значення показника становило 0,60, а емпіричне – 0,47. Тобто, r критичне $>$ r емпіричного. Таким чином альтернативна гіпотеза відкидається. Приймається нульова гіпотеза, відмінність результатів сполучення алельних поліморфізмів генів між жінками основної та контрольної групи ($p < 0,05$).

В дослідженнях було доведено, що за сукупністю генетичних ознак можна прогнозувати високі ризики невиношування вагітності, ранніх втрат вагітності, тяжких ускладнень другої половини гестації. Крім того, поліморфний характер невиношування вагітності дозволив встановити, що існуюча система лікування жінок із гінекологічними розладами, що передують бажаній вагітності не в змозі за допомогою курсових доз гормональної, токолітичної та метаболічної терапії забезпечити нормальний перебіг вагітності та пологів. Терапія, що розпочата з кінця 1 триместру може бути неефективною для нормального закінчення вагітності, що підтверджується результатами клінічної характеристики наслідків вагітності та пологів у жінок з невиношуванням групи порівняння. Це робить актуальним створення диференційованої персоналізованої терапії жінок із чисельними акушерськими втратами.

В клінічних протоколах зазначено, що роль інфекційного фактора в структурі чинників невиношування вагітності не зовсім з'ясована. Отримані дані розкривають механізми реалізації впливів інфекційного генезу в розвитку невиношування. Цей механізм пов'язаний із генетично зумовленою активацією запальної відповіді. Тому, у носії хибних гомозигот генів прозапальної відповіді є передумовою розвитку інфікування під час вагітності із розвитком невиношування або реалізації утробного інфікування плода. Це пояснює наявність невдалих спроб лікування жінок.

Таким чином, генетичне прогнозування маніфестації запальної відповіді при наявності інфікування потребує призначення корекцій клітинної та гуморальної ланок імунітету.

Враховуючи важливу роль TLRs в реалізації вродженого імунної відповіді, показано, що особливості поліморфізмів гену, які спричиняють участь у передачі

відповідного сигналу сприяють розвитку інфекційних і запальних захворювань.

4.7. Оцінка рівня тривожності у обстежених жінок з використанням тесту Спілберга-Ханіна

У жінок з невиношуванням вагітності вивчено показники тестів Спілберга-Ханіна (табл. 4.18).

Оскільки перебування в стані стресу супроводжується зростанням рівня тривожності були застосовані шкали особистісної (ОТ) та реактивної тривожності (РТ).

Обидві шкали містять по 20 тверджень, які характеризують наявність або відсутність тривоги. За бальним підрахунком обчислювали різницю між сумою балів відносно тверджень, що характеризують наявність тривоги, та сумою балів відносно тверджень про відсутність тривоги. До отриманої різниці додається число 50. Результат 20-34 балів оцінювали як низький рівень тривожності, 35-45 балів – середній, а 46 балів і вище – як високий ступінь тривожності Жінки I групи обстежувались в термінах від 6 до 20 тижнів, жінки II групи - під час проведення прегравідарного консультування.

З представлених даних видно, що при тестуванні пацієток з невиношуванням виявлено тривожно-невротичні розлади, про що свідчить високий рівень особистісної тривоги (ОТ) ($32,12 \pm 1,54$), у здорових жінок він ледве перевищував 19 балів.

Таблиця 4.18

Показники тесту Спілберга у обстежених жінок до та після надання психологічної підтримки, M+m, у балах

Показник тесту	n	Основна група	Контрольна група
Особистісна тривожність	120	$(32,12 \pm 1,54)^*$	$19,34 \pm 0,3$
Ситуативна тривожність	25	$(48,65 \pm 1,55)^*$	$19,43 \pm 0,09$
<i>Примітка. - * Вірогідність стосовно контрольної групи, $p < 0,05$</i>			

При I ступені (18-20 балів) виявляється незначна напруга, що суб'єктивно не сприймається. При II ступені (20-40 балів) відбувається мобілізація психічної діяльності й максимальна компенсаторна напруга. III ступінь (вище 40 балів) пов'язана з дезорганізацією діяльності функціональних систем організму, які напружують перебіг біохімічних, гормональних та імунологічних процесів. Такі жінки мали більше 3 вагітностей з передчасним її завершенням та втратою плода або новонародженого.

Тривожно-депресивні невротичні розлади сприяли розвитку внутрішньої напруженості, тривоги, зниженню настрою, песимістичній оцінці перспектив. Значний дискомфорт у жінок 1 групи підтверджувався високим показником ситуативної тривоги (СТ) (до надання психологічної підтримки) – $(48,65 \pm 1,55)$ балів, при показнику у контрольній групі – $(19,43 \pm 0,09)$ балів.

Висновки.

Дослідження показників тривожності у жінок із групи ризику передчасних пологів показав наявність у жінок основної групи внутрішньої напруженості, тривоги, зниження настрою, песимістичні оцінку перспектив, що підтверджується високим показником ситуативної тривоги – $(48,65 \pm 1,55)$ балів, при показнику у контрольній групі – $(19,43 \pm 0,09)$ балів.

4.8. Морфологічні особливості плаценти у жінок при передчасних пологах

Морфологічні та імунногістохімічні особливості плацент жінок з передчасними пологами в 23-29 тижнів вагітності.

В групі спостережень було відмічено наявність запальної інфільтрації (лімфоцити з поодинокими плазмоцидами), яка локалізувалась, здебільшого в децидуальній оболонці (рис.4.7), частині ворсинок і в міжворсинчастому просторі.

В структурах плацентарного бар'єру відмічено зміни характерні для запального процесу: розлади кровообігу зі стазами та повнокров'ям судин, крововиливами у міжворсинчастий простір та в тканину децидуальної оболонки, набряк строми частини ворсин, дистрофічні зміни в синцитії і цитотрофобласті,

збільшенням обсягу міжворсинчастого фібриноїду з вогнищами ворсин, які повністю замуrowані у фібриноїд (рис.4.8, 4.9).

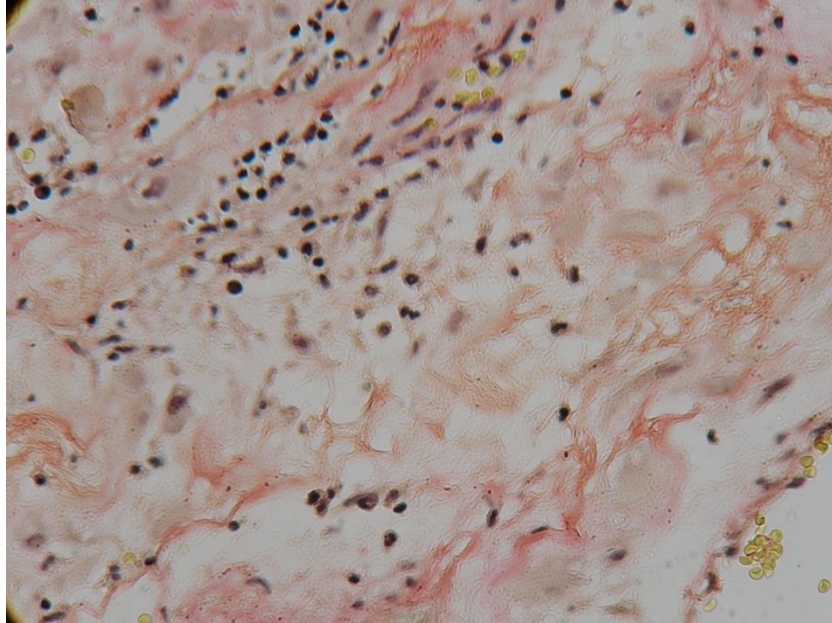


Рис.4.7. Плацента жінки (28 тижнів вагітності). Децидуальна оболонка. Вогнища запальної інфільтрації та набряку. Забарвлення гематоксилін-еозином. Мікрофотографія. Ок.10; об. 20.

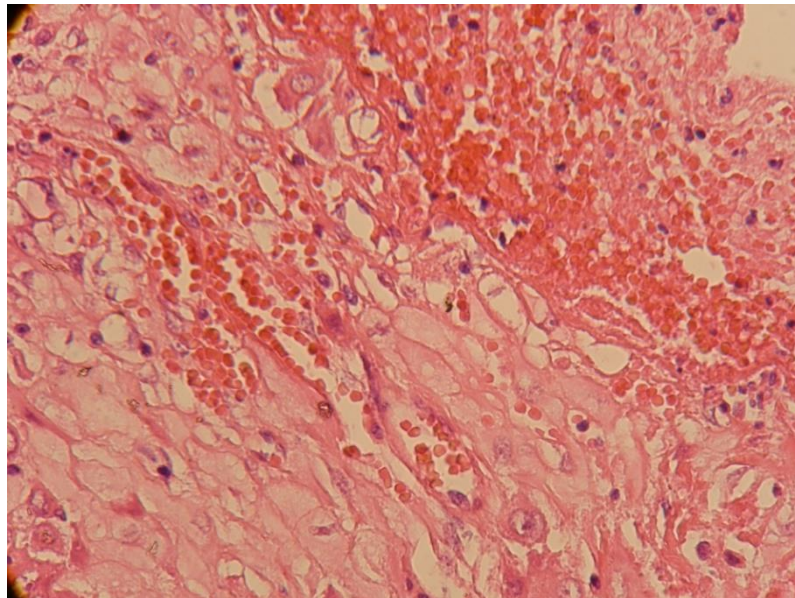


Рис.4.8. Плацента жінки (23 тижні вагітності). Децидуальна оболонка. Вогнище крововиливу і повнокров'я судин. Забарвлення гематоксилін-еозином. Мікрофотографія. Ок.10; об. 20.

Для визначення особливостей запальних процесів в структурах плаценти використовували імунногістохімічний маркер запалення загального лейкоцитарного антигену (CD45) та прозапальний цитокін фактор некрозу пухлин (TNF- α).

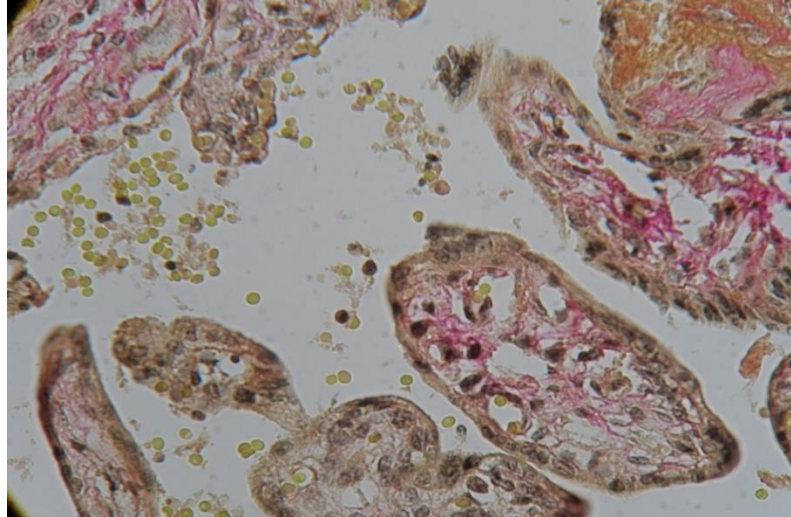


Рис.4.9. Плацента жінки (23 тижні вагітності). набряк стромы і дистрофічні зміни в синцитії і цитотрофобласті ворсин. Збарвлення гематоксилін-еозином.

Мікрофотографія. Ок.10; об. 20.

Аналіз отриманих даних імунногістохімічного дослідження CD45 показав (табл. 4.19), що найбільш виразною експресія CD45 була в децидуальній оболонці, у вигляді невеликих вогнищ, які склались з CD45 позитивних клітин (рис.4.10), менш виразною реакція була в міжворсинчастому просторі і в стромі частини ворсин.

Натомість експресія прозапального цитокіну TNF- α була слабо позитивною, або негативною в поодиноких структурах плаценти (рис. 4.11, 4.12). Поряд із змінами, яка характерні для запальних процесів, в 2 випадках цієї групи, відмічені ворсини, які відповідають термінальним спеціалізованим ворсинам (в нормі термінальні спеціалізовані ворсини характерні для 32 тижня вагітності), які мають справжні синцитіокапілярні мембрани, тобто відмічається плацентарна дисфункція з порушенням дозрівання ворсин, по типу передчасного дозрівання ворсин.

Таблиця 4.19

Особливості експресії іммуногістохімічного маркера запального процесу CD45 в структурах плаценти при невиношуванні вагітності в різні терміни гестації, у відсотках

Група в терміні гестації	Структура плаценти							
	Децидуальна оболонка	Міжворсинчастий простір	Ворсини хоріона					
			стволові		проміжні		Термінальні	
			судини	стром а	в судинах	в стромі	в судинах	в стромі
23-29 тиж вагітності	5-15	2	1	1	2	2	0	0
30-34 тиж вагітності	15-40	0-1	2	1	2	2	0-1	0-1
35-38 тиж вагітності	40-50	2-5	2	1-2	3	3	1-2	1-2
39-40 тиж вагітності	20-40	2-5	2	1-2	3	3	2	2

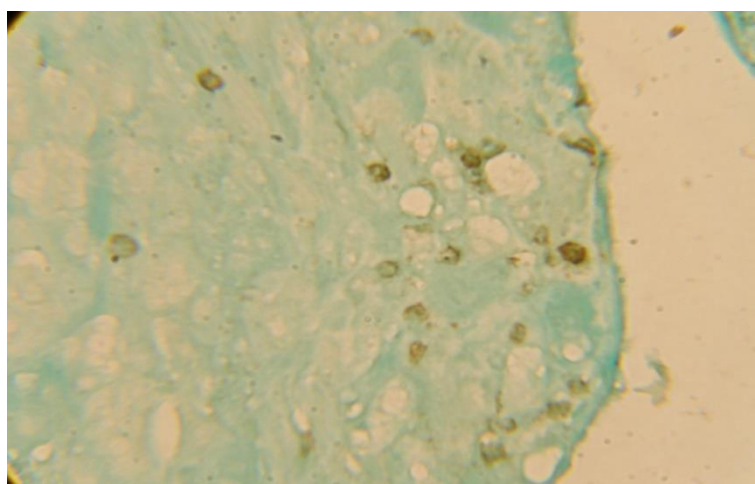


Рис. 4.10. Плацента жінки (28 тижнів вагітності). Нерівномірна, помірна експресія МКАТ CD45 в децидуальній оболонці. Непрямий стрептавідін-

пероксидазний метод виявлення інтенсивності і розповсюдженості з МКАТ до CD45 (імуногістохімічне дослідження). Мікрофотографія. Ок.10; Об.40.

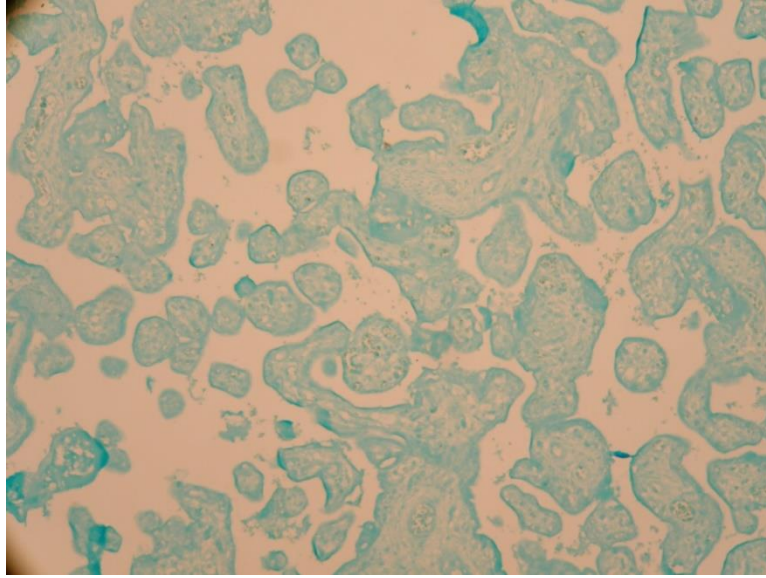


Рис.4.11. Плацента жінки (23 тижні вагітності). Відсутність експресії прозапального цитокіну TNF-а в структурах плаценти. Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення інтенсивності і розповсюдженості з МКАТ до TNF-а (імуногістохімічне дослідження). Мікрофотографія. Ок.10; Об.10.

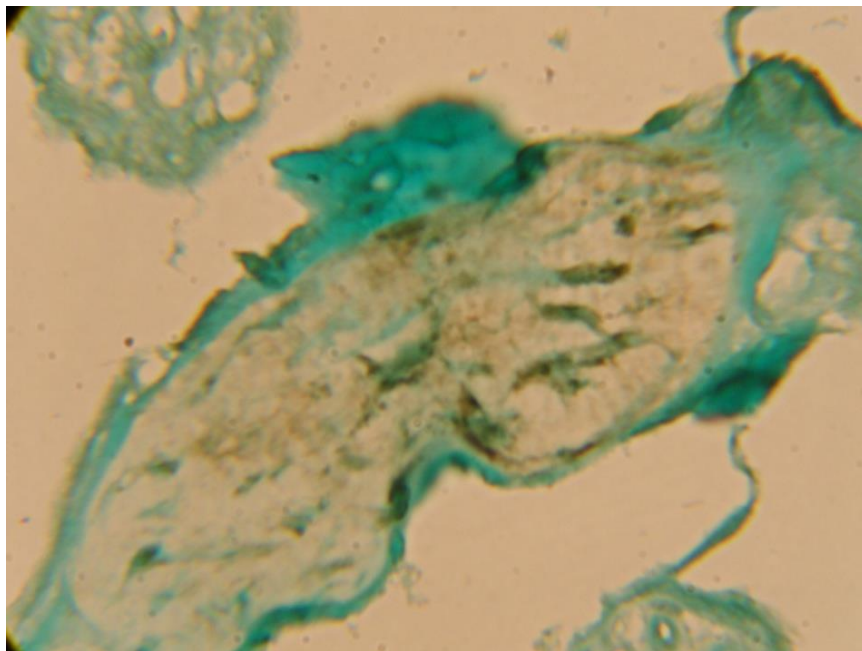


Рис.4.12. Плацента жінки (23 тижня вагітності). Помірна експресія прозапального цитокіну TNF-а в ворсині. Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення інтенсивності і розповсюдженості з МКАТ до TNF-а

(імуногістохімічне дослідження). Мікрофотографія. Ок.10; Об.40.

Морфологічні та імуногістохімічні особливості плацент жінок з невиношуванням вагітності в 30-34 тижні вагітності.

В основній групі (30-34 тижня вагітності) спостережень, у порівнянні з першою, відмічено наростання запальних змін, особливо в децидуальній оболонці і в стовбурових і проміжних ворсинах, що підтверджується при імуногістохімічному дослідженні маркера запалення CD45, яке вказує на більш розповсюджені запальні зміни в децидуальній оболонці (рис.4.13) та в стромі проміжних ворсин.

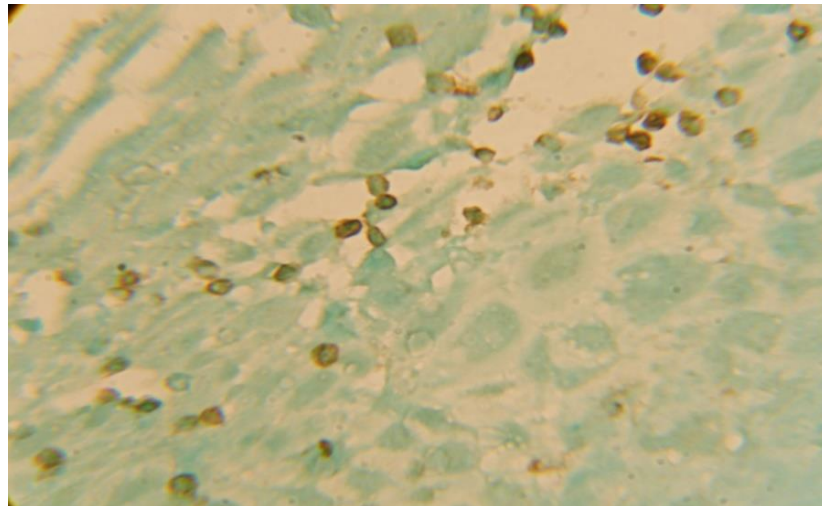


Рис.4.13. Плацента жінки (30 тижнів вагітності). Розповсюджена, помірна експресія МКАТ CD45 в децидуальній оболонці. Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення інтенсивності і розповсюдженості з МКАТ до CD45 (імуногістохімічне дослідження). Мікрофотографія. Ок.10; Об.40.

При імуногістохімічному дослідженні особливостей прозапального цитокіну TNF-а в цій групі, було відмічено слабо позитивну експресію в частині ворсин (рис.4.14, 4.15).

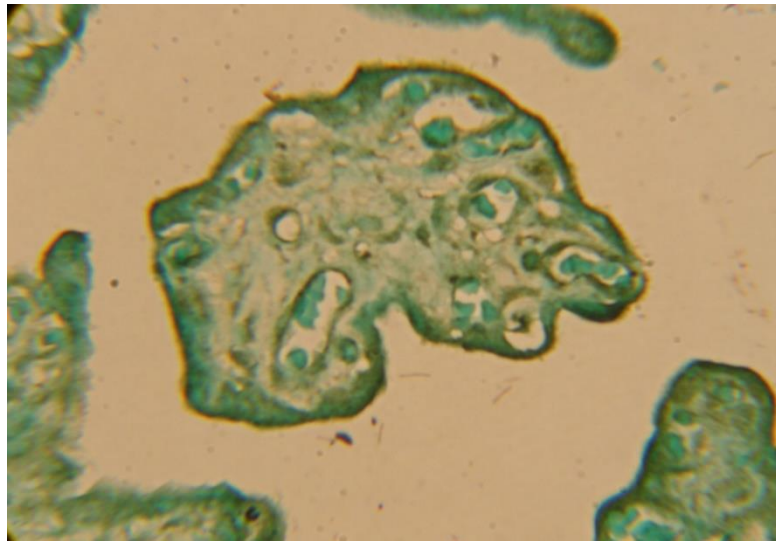


Рис.4.14. Плацента жінки (30 тижнів вагітності). Слабо позитивна експресія прозапального цитокіну TNF-а в проміжній ворсині. Непрямий стрептавідін-пероксидазний метод виявлення інтенсивності і розповсюдженості з МКАТ до TNF-а (імуногістохімічне дослідження). Мікрофотографія. Ок.10; Об.40.

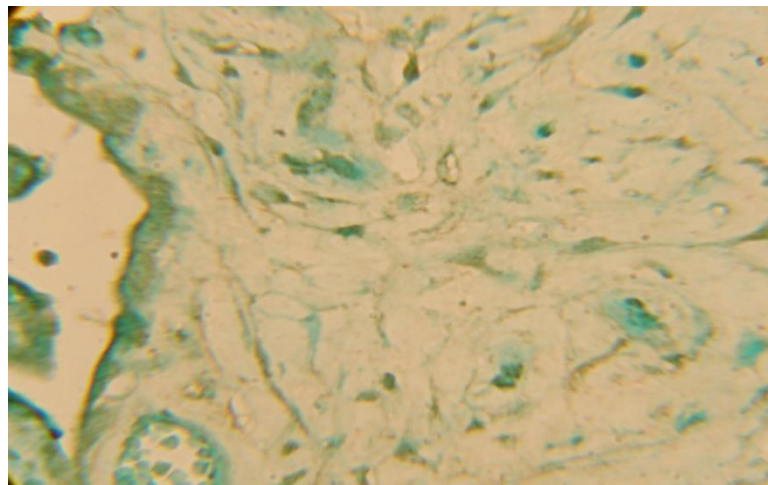


Рис.4.15. Плацента жінки (30 тижнів вагітності). Слабо позитивна експресія прозапального цитокіну TNF-а в стовбуровій ворсині. Непрямий стрептавідін-пероксидазний метод виявлення інтенсивності і розповсюдженості з МКАТ до TNF-а (імуногістохімічне дослідження). Мікрофотографія. Ок.10; Об.20.

Слід також відмітити, що в цій групі дослідження відмічались більш виразні зміни колагенізації і фіброзу строми зі зменшенням фетальних судин,

проліферацією фібробластів строми, а також збільшення міжворсинчастого фібриноїду (рис.4.16).

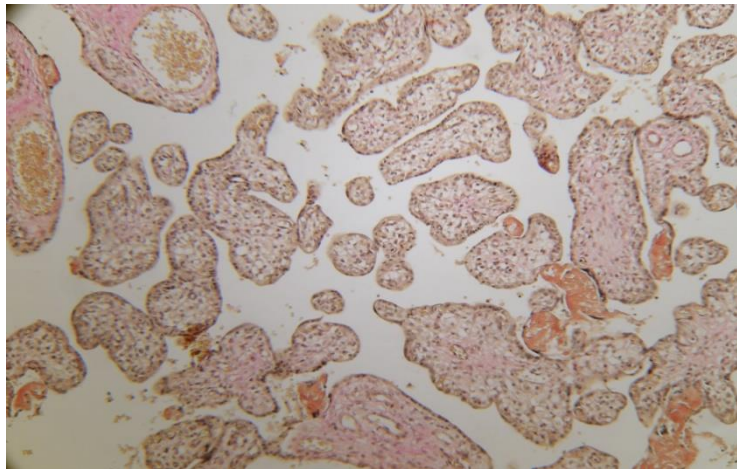


Рис.4.16. Плацента жінки (30 тижнів вагітності). Проліферація фібробластів в стромі і зменшення фетальних судин. Забарвлення гематоксилін-еозином.

Мікрофотографія. Ок.10; об. 10.

Морфологічні та імуногістохімічні особливості плацент жінок з невиношуванням вагітності в 35-38 тижнів вагітності

В групі спостережень у терміні гестації 35-38 тижнів зміни запального характеру були більш виразними і носили більш розповсюджений характер ніж у попередніх групах дослідження. Вогнища запальної інфільтрації відмічались в децидуальній оболонці (рис. 4.17), в міжворсинчастому просторі і в стромі ворсин (рис.4.18, 4.19). При цьому відмічались дистрофічні зміни в синцитії і цитотрофобласті, деструкція строми ворсин, виразне повнокров'я судин всіх типів ворсин, вогнища крововиливі в міжворсинчастий простір, особливо під децидуальною оболонкою, а також збільшення фібриноїдних мас з ділянками ворсин, які повністю біли замуrowані у фібриноїд.

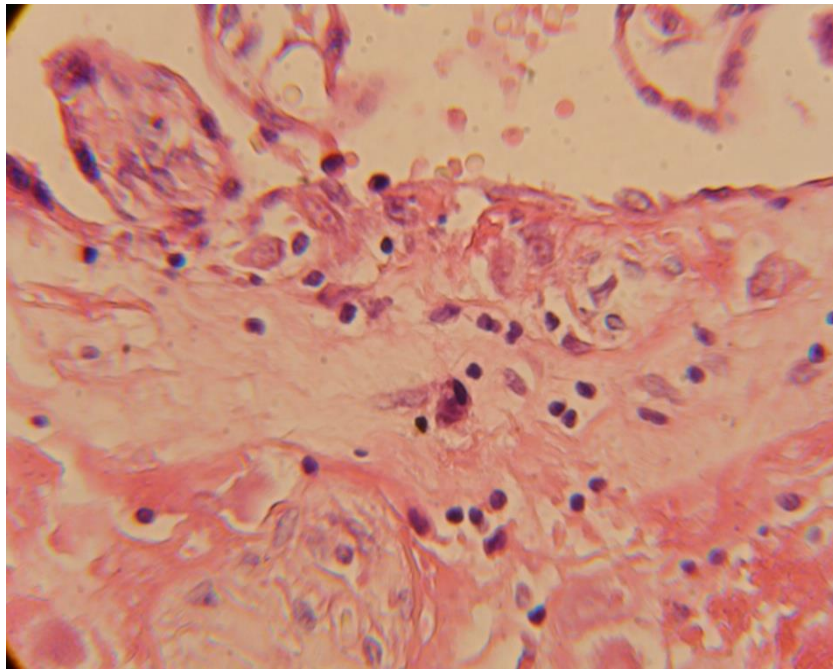


Рис. 4.17. Плацента жінки (35 тижнів вагітності). Вогнище запальної інфільтрації в децидуальній оболонці, яке переходить на міжворсинчастий простір. Зabarвлення гематоксилін-еозином. Мікрофотографія. Ок.10; об. 20.

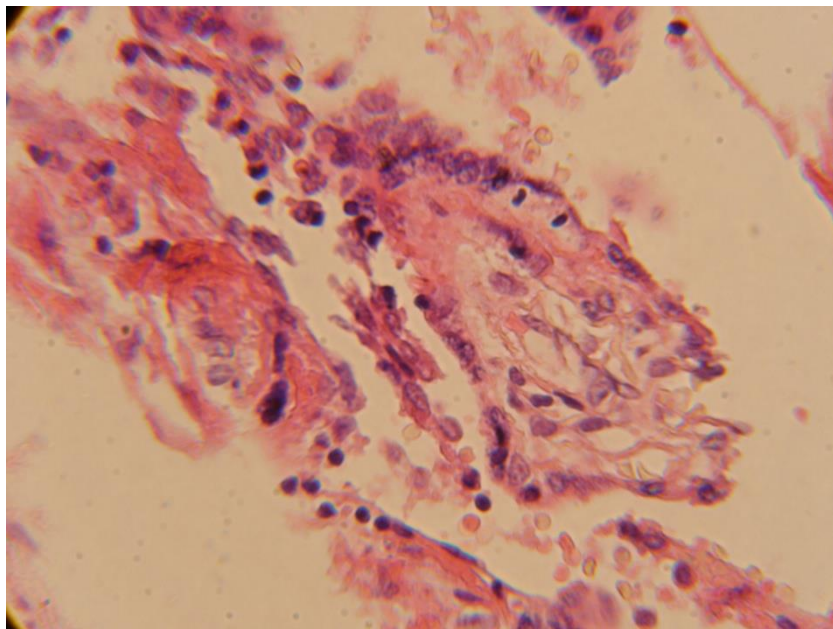


Рис.4.18. Плацента жінки (35 тижнів вагітності). Вогнище запальної інфільтрації в між ворсинчастому просторі. Зabarвлення гематоксилін-еозином. Мікрофотографія. Ок.10; об. 20.

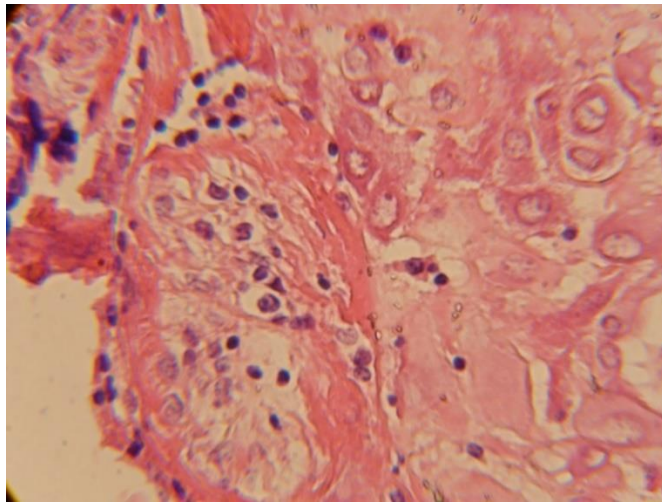


Рис. 4.19. Плацента жінки (35 тижнів вагітності). Вогнище запальної інфільтрації в стромі ворсин оточених фібриноїдом, деструкція стромі ворсин. Забарвлення гематоксилін-еозином. Мікрофотографія. Ок.10; об. 40.

Аналіз імуногістохімічного дослідження особливостей експресії CD45 виявив позитивну експресію запального маркера в децидуальній оболонці, міжворсинчастому просторі і в стромі частини ворсин, більш розповсюджену і виразну ніж в попередніх групах дослідження (рис. 4.20).

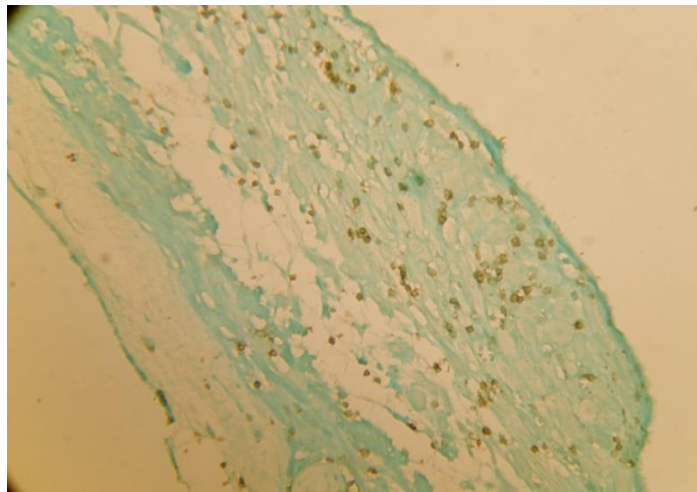


Рис.4.20. Плацента жінки (35 тижнів вагітності). Розповсюджена, виразна експресія МКАТ CD45 в децидуальній оболонці. Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення інтенсивності і розповсюдженості з МКАТ до CD45 (імуногістохімічне дослідження). Мікрофотографія. Ок.10; Об.20.

При імуногістохімічному дослідженні прозапального цитокіну відмічено

слабо позитивну експресію переважно в децидуальній оболонці, що не відрізнялось від результатів в попередніх групах дослідження (рис.4.21).

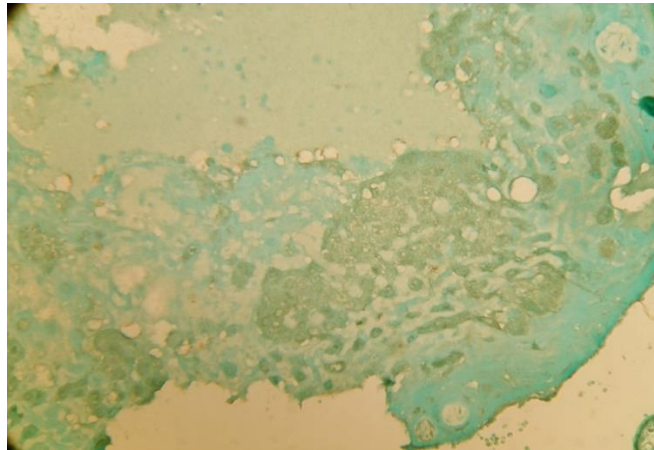


Рис. 4.21. Плацента жінки (35 тижнів вагітності). Слабо позитивна експресія прозапального цитокіну TNF-а в децидуальній оболонці. Непрямий стрептавідін-пероксидазний метод виявлення інтенсивності і розповсюдженості з МКАТ до TNF-а (імуногістохімічне дослідження). Мікрофотографія. Ок.10; Об.20.

Морфологічні та імуногістохімічні особливості плацент жінок з невиношуванням вагітності в 39-40 тижнів вагітності.

Аналіз результатів досліджень в 39-40 тижеів показав, що виявлені морфологічні та імуногістохімічні зміни майже не відрізнялись від попередньої групи досліджень (рис.4.22, 4.23).

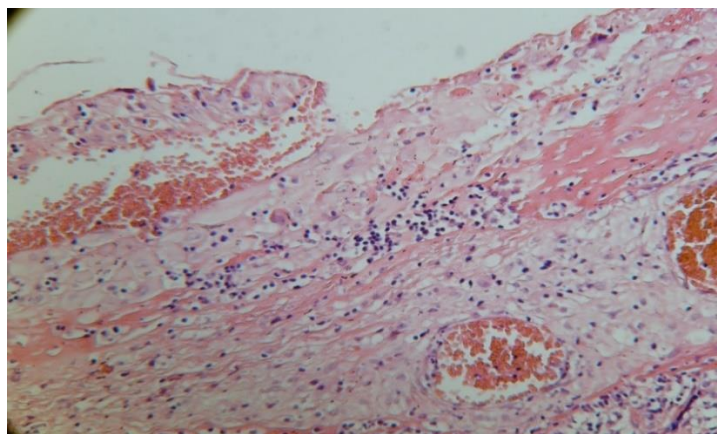


Рис.4.22. Плацента жінки групи контролю (39-40 тижнів вагітності). Вогнище запальної інфільтрації в децидуальній оболонці, повнокров'я судин, вогнище крововиливу. Забарвлення гематоксилін-еозином. Мікрофотографія.

Ок.10; об. 10.

Однак слід відмітити, що експресія прозапального цитокіну TNF-а була більш виразною ніж в попередніх групах дослідження (рис.4.24).

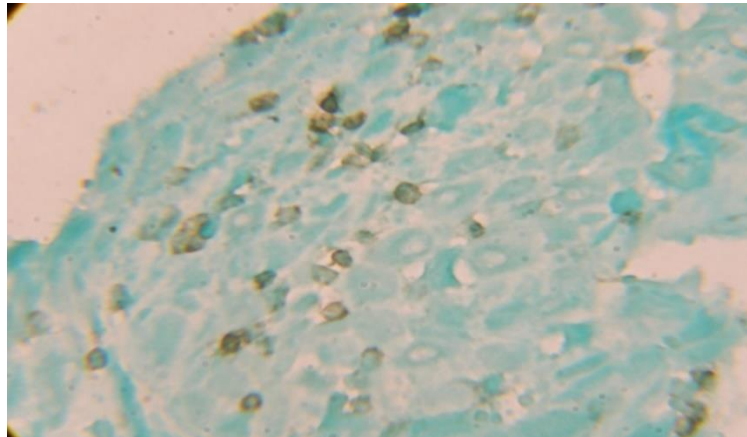


Рис.4.23. Плацента жінки контрольної групи (39-40 тижнів вагітності). Розповсюджена, виразна експресія МКАТ CD45 в децидуальній оболонці. Непрямий стрептавідін-пероксидазний метод виявлення інтенсивності і розповсюдженості з МКАТ до CD45 (імуногістохімічне дослідження).
Мікрофотографія. Ок.10; Об.20.

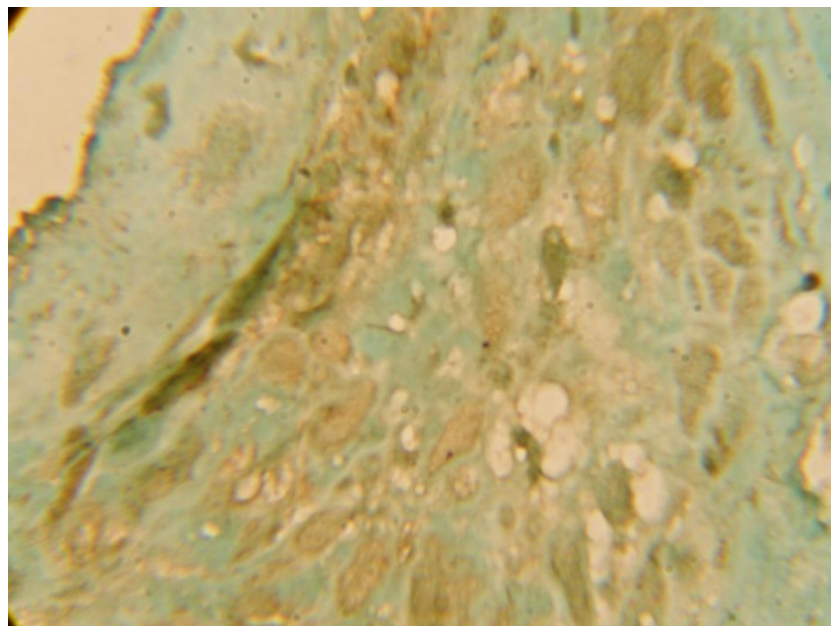


Рис.4.24. Плацента жінки групи контролю (39-40 тижнів вагітності). Позитивна, помірна експресія прозапального цитокіну TNF-а в децидуальній оболонці. Непрямий стрептавідін-пероксидазний метод виявлення інтенсивності і розповсюдженості з МКАТ до TNF-а (імуногістохімічне дослідження).
Мікрофотографія. Ок.10; Об.40.

Морфологічний субстрат запального компонента в плацентах від жінок з невиношуванням вагітності залежав від терміну вагітності.

В ранні терміни вагітності (23-29 тижнів) в структурах плацентарного бар'єру відмічено зміни характерні для запального процесу: розлади кровообігу зі стазами та повнокров'ям судин, крововиливами у міжворсинчастий простір та в тканину децидуальної оболонки, набряк строми частини ворсин, дистрофічні зміни в синцитії і цитотрофобласті, збільшенням обсягу міжворсинчастого фібриноїду з вогнищами ворсин, які повністю замуrowані у фібриноїд. При цьому, експресія CD45 була більш виразною в децидуальній оболонці на фоні слабо позитивної експресії фактора некрозу пухлин.

В підгрупі досліджень (термін гестації 30-34 тижня вагітності), поряд із змінами запального характеру, відмічались більш виразні зміни колагенізації і фіброзу строми зі зменшенням фетальних судин, проліферацією фібробластів строми, а також збільшення міжворсинчастого фібриноїду, на фоні більш виразної експресії CD45 та слабо позитивної експресії фактору некрозу пухлин не тільки в децидуальній оболонці, а і в стромі частини ворсин.

В підгрупі дослідження (35-38 тижнів вагітності) зміни запального характеру були більш виразними і носили більш розповсюджений характер ніж у попередніх групах дослідження. Вогнища запальної інфільтрації відмічались в децидуальній оболонці, в міжворсинчастому просторі і в стромі ворсин на фоні дистрофічних змін в синцитії і цитотрофобласті, деструкції строми ворсин, виразного повнокров'я судин всіх типів ворсин, вогнищ крововиливів в міжворсинчастий простір, особливо під децидуальною оболонкою, а також позитивної експресії запального маркера CD45 в децидуальній оболонці, міжворсинчастому просторі і в стромі частини ворсин, більш розповсюдженої і виразної ніж в попередніх групах дослідження.

Морфологічні та імунногістохімічні зміни в контрольній групі (39-40 тижнів вагітності) майже не відрізнялись від 3 групи досліджень. Однак слід відмітити, що експресія прозапального цитокіну TNF-а була більш виразною ніж в попередніх групах дослідження.

Таким чином, виражені морфологічні зміни в плаценті запального характеру є достовірним та найбільш точним критерієм вродженої інфекції, але, на жаль, цей метод може бути використаний тільки після пологів, оскільки пренатальна біопсія плаценти з наступним гістологічним дослідженням з метою діагностики ВУІ плода є дуже трудомістким та не може використовуватися у повсякденній практиці.

Патогістологічний аналіз заклочень плацент при передчасних пологах показав, що запальні реакції у плаценті є частиною патогенетичних механізмів, що призводять до передчасних пологів, а не наслідком висхідного інфікування в плаценті при тривалому латентному періоді. Встановлено, що після 22-х тижнів вагітності лімфоцитарна інфільтрація має материнське походження, що підтверджується появою лейкоцитів виключно в децидуальних клітинах. Вона збільшує свою інтенсивність та поширює розповсюдженість із збільшенням терміну вагітності.

Таким чином, у разі передчасного розриву навколоплодових оболонок тривалість пролонгування недоношеної вагітності повинна залежати від терміну гестації на момент ПРПО, клінічного стану матері та плода, появи активації запальних реакцій у матері та у плода.

Висновки до розділу 4.

Частота перенесених інфекційних захворювань в анамнезі у обстежених вагітних показала більше інфекційне навантаження на жінок з передчасними пологами та наявність у них декількох перенесених захворювань.

Переважає кількість соматичних захворювань, які виявлені у жінок мають запальну природу. Це збільшує прозапальну спрямованість імунних реакцій в організмі. Оцінка частоти гінекологічної патології у обстежених жінок свідчить, що у жінок основної групи вона була майже в 90% випадків, а в третині - сполученою (представлена дисгормональними та запальними захворюваннями).

Показники кислотно-лужного стану вмісту піхви у обстежених свідчать про наявність в організмі жінок основної групи умов до підтримання розвитку та персистенції мікрофлори, що не відбувається в групі контролю.

Серед патогенної мікрофлори у жінок з ПП найчастіше виявлялися: β -

гемолітичний стрептокок – у 23,3 %, зеленкуватий стрептокок – у 35,8 %, золотистий стафілокок – у 38,3 % гемолітичний стафілокок – у 38,3 % випадках, кишкова паличка – у 65,30% випадках. Серед умовно-патогенних мікроорганізмів переважали ентеробактерії, епідермальний стафілокок, клебсієла. У жінок основної групи в (58,6 %) визначались асоціації 2х-3х видів мікроорганізмів. Вивчення кількісного складу мікрофлори показало у жінок з ПП (основна група) збільшення сумарної питомої ваги умовно-патогенних мікроорганізмів ($\lg 4,3 - \lg 6,0$ КУО/мл).

Грибкова інфекція (грибів роду Кандіда) виявлялась у жінок з ПП 50,8 % в кількості більше 104/мл. Тобто у жінок основної групи відбувається пригнічення системного та місцевого імунітету.

Результати дослідження ІG G показали, що хронічний процес, викликаний вірусом герпесу I типу у жінок основної групи виявлений у 62(51,6 %) та у 5 (20,0 %) вагітних групи контролю ($p < 0,05$); хронічна герпесвірусна інфекція II типу був діагностований у 82 (68,3 %) жінок з ПП, у здорових вагітних 2-ї групи він не виявлявся.

У пацієнток основної групи відмічено зниження чисельності лактобактерій, ($p < 0,05$). При цьому, у більшості вагітних з невиношуванням лактобацили взагалі не виявлялися або відмічалось різке зниження їх кількості – до $\lg 2,2$ КУО/мл. Лише у 5 (8,7 %) жінок з невиношуванням 1-ої групи кількісний склад нормальної мікрофлори піхви був в межах від $\lg 3,2$ КУО/мл $\lg 4,8$ КУО/мл.

Вкрай низький вміст лактобацил ($\lg 3,4$ КУО/мл) у жінок основної групи свідчить про необхідність відтворення умов для запобігання розмноження мікробіоти.

Оцінка мікробіоти за кількістю збудників та значенням КУО/мл показала найбільшу їх контамінацію в II триместрі вагітності.

Показники мікробіоценозу посліду у вагітних основної групи показало, що мікрофлора була представлена лише стаіф сапрофітним,стаф епідермальним, кишковою паличкою та клебсієлою. При чому в материнській та плодовій частині плаценти, а також в пуповині Ст сапрофітний визначався в 6,25% , у водах та

ротовій порожнині новонародженого був відсутній. Ст епідермальний в плаценті визначався в 18,75 % випадків, пуповині - 31,25 %, в ротовій порожнині новонародженого 37,5%. Кишкова паличка була виявлена лише в навколоплодових водах та ротовій порожнині новонародженого в 6,25%, клебсієла не визначалась в плаценті та була виявлена в 6,25% випадків у водах та пуповині та в 12,6% випадків в ротовій порожнині. У жінок контрольної групи вищевказані біотопи були вільними від мікрофлори.

Визначення показників імунітету на слизових оболонкахпологових шляхів у вагітних жінок основної групи та наявність у них порушення роботи рецепторів до гормонів (що виявлено за даними гормональної кольпоцитології) є важливим для розуміння патогенезу ПП.

Вивчення імунологічних властивостей слизу з шийки матки у обстежених вагітних жінок з фізіологічним перебігом вагітності відбувається значна активізація імунних факторів цервікального слизу в бік протизапальної відповіді. Це відображається підвищенням продукції специфічних імуноглобулінів класів IgG, IgA, IgM, та sIgA, ($P < 0,05$).

Лізоцим, як головний фактор неспецифічного імунітету виявлений у концентрації $(0,022 \pm 0,003)$ г/л. Дослідження цервікального слизу жінок із порушеннями стану мікробіоти встановили наступне: середнє значення концентрації sIgA складає $(0,36 \pm 0,08)$ г/л, середнє значення концентрації IgA складає $(0,28 \pm 0,006)$ г/л, а концентрація специфічного IgG - $(1,37 \pm 0,25)$ г/л. Концентрація IgM у цервікальному слизу визначалась частіше у інфікованих обстежених – 16 (53,3%), його середній рівень склав $(0,12 \pm 0,04)$ г/л. Слід відмітити, що sIgA виявлено у всіх інфікованих жінок, IgA – 17 (56,7 %), IgG - 16(63,3 %). Отримані результати дозволяють зрозуміти природу рецидиву запальних захворювань нижнього відділу урогенітального тракту.

Показники мікробіоценозу посліду у вагітних основної групи показало, що мікрофлора була представлена лише стаіф сапрофітним,стаф епідермальним, кишковою паличкою та клебсієлою. При чому в материнській та плодовій частині плаценти, а також в пуповині Ст сапрофітний визначався в 6,25% , у водах та

ротовій порожнині новонародженого був відсутній. Ст епідермальний в плаценті визначався в 18,75 % випадків, пуповині - 31,25 %, в ротовій порожнині новонародженого 37,5%. Кишкова паличка була виявлена лише в навколоплодових водах та ротовій порожнині новонародженого в 6,25%, клібсієла не визначалась в плаценті та була виявлена в 6,25% випадків у водах та пуповині та в 12,6% випадків в ротовій порожнині. У жінок контрольної групи вищевказані біотопи були вільними від мікрофлори.

Визначення показників імунітету на слизових оболонках пологових шляхів у вагітних жінок основної групи та наявність у них порушення роботи рецепторів до гормонів (що виявлено за даними гормональної кольпоцитології) є важливим для розуміння патогенезу ПП.

Дослідження показників тривожності у жінок із групи ризику передчасних пологів показав наявність у жінок основної групи внутрішньої напруженості, тривоги, зниження настрою, песимистичні оцінку перспектив, що підтверджується високим показником ситуативної тривоги – (48,65+1,55) балів, при показнику у контрольній групі – (19,43+0,09) балів.

Концентрація прогестерону в крові у всіх триместрах була в середньому нижче показників у жінок контрольної групи ($p < 0,05$), проте звертає увагу наявність у всіх жінок основної групи прогестеронової недостатності за даними гормональної кольпоцитології із збільшенням індексів еозинфілії і каріопікнозу вище 70%.

Оцінку показників кровообігу проводили в системах середньомозкової артерії (СМА), аорті плода, артерії пуповини, вені пуповини, артерії плаценти, артерії стінки матки, венозному протоці.

Серед обстежених основної групи 44,4 % жінок не мали патологічних змін при вимірюванні показників кровотоку при доплерографії. У більшості (55,6 %) мали місце патологічні зміни кровотоку. У 16,6 % в СМА, у 11,1 % в артеріях пуповини, та в 11,1 % в маткових артеріях. Найбільш часто (50 %) реєструвалось порушення швидкості кровоплину у венозному протоці (підвищена швидкість руху), що свідчить про порушення утилізації кисню в МПК та наявність

фетоплацентарної дисфункції. При цьому деструктивні зміни в плаценті за даними ультразвукового дослідження реєструвались у 72,2 % спостережень. Порушення кровотоку в 1 судинному басейні відмічалось у 32,3 % досліджень, та по 11,1 % в двох та в трьох судинах.

Патогістологічний аналіз заключень плацент при передчасних пологах показав, що запальні реакції у плаценті є частиною патогенетичних механізмів, що призводять до передчасних пологів, а не наслідком висхідного інфікування в плаценті при тривалому латентному періоді. Встановлено, що після 22-х тижнів вагітності лімфоцитарна інфільтрація має материнське походження, що підтверджується появою лейкоцитів виключно в децидуальних клітинах. Вона збільшує свою інтенсивність та поширює розповсюдженість із збільшенням терміну вагітності.

Таким чином, у разі передчасного розриву навколоплодових оболонок тривалість пролонгування недоношеної вагітності повинна залежати від терміну гестації на момент ПРПО, клінічного стану матері та плода, появи активації запальних реакцій у матері та у плода

Морфологічними проявами дезорганізації плаценти при передчасних пологах, патогенетично обумовлених інфікуванням матері та плода, є вогнищева затримка дозрівання ворсин, редукція судинного русла, щільність міжворсинчастих просторів, поліморфно-клітинна запальна інфільтрація ворсинок плаценти, склерозування та фібриноїд ворсинок.

Морфологічними ознаками фетоплацентарної недостатності при неінфекційних факторах-причинах невиношування вагітності є: ранні зміни в судинах децидуальної оболонки у вигляді спазму, облітерації просвіту спіральних артерій, зменшення об'єму судинного русла, обсягу хоріонального епітелію та периферичного трофобласту.

Викладені у розділі результати були викладені у наступних публікаціях:

1. А. А. Живецька-Денисова, І. І. Воробйова, Н. В. Рудакова, Л.А.Лозова, О. В. Шамаєва, С. К. Стрижак. Профілактика репродуктивних втрат, пов'язаних з внутрішньоплацентарним накопиченням радіонуклідів. Проблеми радіаційної

медицини та радіології, № 28 (2023).-с.468-485.

http://radiationproblems.org.ua/28_2023/Book_NRCRM_2023_31.pdf

2. Лозова Л.А. Результати морфологічного та імуногістохімічного дослідження послідів при передчасних пологах та передчасному розриві плодових оболонок. Буковинський медичний вісник, 2023, №4(108). – с. 63-68. <http://e-bmv.bsmu.edu.ua/article/view/296454>

РОЗДІЛ 5

ОБГРУНТУВАТИ СКЛАДОВІ КОМПЛЕКСУ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЛІКУВАННЯ У ЖІНОК ГРУПИ ВИСОКОГО РИЗИКУ РОЗВИТКУ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ

Причинно-наслідковий зв'язок розвитку передчасних пологів полягає в наступному: генетичні особливості вродженої імунної відповіді матері і плода та психологічні передумови у жінок з обтяженим запальними захворюваннями статевих шляхів різного походження анамнезом, призводять до активації системної та локальної прозапальної відповіді яка починається з преімплантаційного періоду з подальшим розвитком порушення плацентарного кровообігу (синдрому гіперкоагуляції і плацентарного тромбозу), запальних процесів в різних структурах плаценти, що в умовах порушення роботи рецепторів до естрогенів та прогестерону, викликають комплекс нейро-імунно-гуморальних змін з розвитком плацентарної дисфункції та активації скорочувальної активності міометрію, що призводить до передчасних пологів.

У зв'язку з чим було розроблено алгоритм поетапного прегравідарного консультування жінок з невиношуванням вагітності з урахуванням новітніх поглядів на його патогенез.

Розроблений комплекс відрізняється тим, що для відношення жінок до групи високого ризику розвитку передчасних пологів в різні терміни в комплекс обстеження вводиться визначення поліморфних варіантів генів G2848A TLR 9 та G308A гена TNF-альфа. У таких жінок дослідження рН піхви, мікроскопії вагінальних мазків, бактеріологічного дослідження з піхви з антибіотикограмою, контроль СРБ, гормональна кольпоцитологія проводяться в динаміці з ранніх термінів гестації з метою діагностики а також ефективності проведеного комплексу для запобігання рецидиву запальних реакцій. Це необхідно у зв'язку з тим, що носії цих генних поліморфізмів мають властивість, навіть при наявності умовно-патогенної мікрофлори, завжди відповідати активацією прозапальної відповіді в усіх структурах морфо-функціональної системи мати-плацента-плід.

Оскільки генетичні фактори у матері і плода не можна усунути важливим фактором попередження перинатальних втрат стає ретельна діагностика та патогенетичне лікування.

Особливостями розробленого лікувального комплексу стає прегравідарне лікування для усунення ендометріальної недостатності та можливості нормалізації рівноваги між про- та протизапальними процесами до завершення органогенезу.

Лікування вагітних з 1 триместру відрізняється тим, що до базисної терапії в комплекс додають імунотерапію Біовеном, Яблопект антиоксидантний, психотерапію, оптимальні за тривалістю місцеву санацію піхви та застосування лактобактерій.

Алгоритм містить 2 етапи:

а) 1-й етап:

- 1) аналіз можливих причин невиношування (самовільний викидень, передчасні пологи);
- 2) рання реабілітація ендометрія після пологів за результатами патогістологічного дослідження;
- 3) інтервал до наступної вагітності 6-12 місяців.

б) етап (обстеження):

- 1) оцінка факторів ризику;
- Клініко-лабораторне дослідження подружжя наступні:
- 2) загальноклінічне обстеження;
 - 3) оцінка інфекційного статусу: обстеження на уrogenітальні інфекції: мікроскопія вагінальних мазків, ПЦР-діагностика уrogenітальних інфекцій, бактеріологічний посів із визначенням чутливості до антибіотиків в різних біотопах (вагіна, сеча), TORCH-комплекс;
 - 4) визначення генетичних поліморфізмів спадкових тромбофілій: мутація FV Leiden G1691A, мутація MTHFR C677T, поліморфізм 1565 T/C гена Gr-1a;
 - 5) визначення генетичних поліморфізмів генів TLR 9, TNF альфа;
 - 6) визначення генетичних поліморфізмів генів інтерлейкнів;

7) визначення антитіл IgM та IgG до фосфоліпідів, вовчаночний антикоагулянт та їх кофакторів (β 2-глікопротеїн-1, протромбін);

8) розширене дослідження системи гемостазу: коагулограма. При наявності більше 3 втрат вагітності або патологічних кровотеч, ретрохоріальних гематом, післяпологових кровотеч, пізнього гестозу, затримка утробного розвитку плода (ЗУРП) - тромбоеластограма, рівень гомоцистеїну; агрегаційна активність тромбоцитів з аденозіндифосфатом (АДФ 10), система антизгортання крові (АТ-III), консультація гематолога з призначенням лікування;

9) ультразвукове дослідження органів малого тазу, доплерометрія кровотоку в маткових артеріях для діагностики стану ендометрію та виявлення недостатності лютеїнової фази циклу (в динаміці менструального циклу), діагностика пухлиноподібних захворювань матки та додатків;

10) оцінка імунного статусу (гуморальний та клітинний імунітет):

- а) імунограма;
- б) за наявності звичного невиношування – консультація медичного психолога;
- в) консультація та обстеження чоловіка андрологом;
- г) за результатами комплексу досліджень надання консультації щодо індивідуальної програми прегравідарної підготовки для подружжя.

д) після лікування оцінка репродуктивного потенціалу та дозвіл на вагітність.

Зетап (лікування):

а) терапія запальних уrogenітальних процесів (ерадикація патогенної та умовно-патогенної мікрофлори) з урахуванням чутливості до антибактеріальних та імунних препаратів, відновлення нормального біоценозу піхви;

б) імунологічна корекція в залежності від виявленого імунного розладу:

в) забезпечення рецептивної активності ендометрію (корекція 1 фази циклу в залежності від морфо-функціональних характеристик ендометрію;

д) корекція 2 фази циклу на протязі 3-6 циклів препаратом дідрогестерон;

е) терапія порушень системи згортання крові.

л) лікування чоловіка у андролога до відновлення фертильності та елімінації патогенної та умовно-патогенної флори.

Алгоритм ведення наступної вагітності.

Було розроблено алгоритм ведення наступної вагітності:

- а) раннє звернення для постановки на облік до лікаря;
- б) визначення концентрації в крові ХГЛ (в динаміці), прогестерону (в динаміці), естрадіолу, пролактину, кортизолу, гормональної кольпоцитології для формування лікувального гормонального протоколу та корекції виявлених змін;
- в) ультразвукове дослідження (ехографія ембріона/плода з метою оцінки екстраембріональних структур, визначення товщини та структури хоріона, діаметра жовточного міхура та жовтого тіла яєчника, ЧСС плода (браді- або тахікардія), оцінка маткового кровотоку в 5-6тижнів для прогнозування пізніх ускладнень вагітності;
- г) раннє розширене дослідження системи гемостазу та рання терапія при наявності ознак гіперкоагуляції в сполученні із порушенням частоти серцевого ритму плода, розширене дослідження системи гемостазу в 11-13 та 17-19 тижнів гестації. При наявності змін коагуляції обстеження 1 раз на 10 днів для оцінки ефективності лікування обраними дозами препаратів;
- д) ультразвукова оцінка патології прикріплення пуповини та патології розвитку пуповини в 17-19 тижнів, контроль гемостазіограм при виявленій патології та проведення курсів метаболічної терапії;
- е) оцінка мікробіоценозу піхви (при необхідності сечовидільної системи) в динаміці вагітності 1 раз в 4-6 тижнів з шотижневою оцінкою рН вагінального вмісту, проведення мікроскопії;
- є) додаткове ультразвукове дослідження в 25-26 тижнів гестації з метою оцінки розвитку плода (ранні ознаки ЗУРП, патології плаценти) у жінок груп ризику;
- ж) при наявності більше 3 втрат вагітності в минулому та при наявності гематоми в ранні терміни вагітності (ретрохоріальна, ретроамніальна), навіть при 1 вагітності – консультація гематолога, який визначає тривалість лікування та терміни контрольного обстеження;
- з) оцінка психофізичного профілю плода за УЗД після 27 тижнів (рухлива та

мімічна діяльність плода, відповідність фетометрії терміну гестації), УЗ-оцінка відповідності ступеня зрілості плаценти терміну гестації (оцінка кровотоку в центральних та периферичних ділянках плаценти);

и) антибактеріальна терапія з урахуванням чутливості до антибіотиків мікробіоти.

к) біовен-моно при наявності обтяженого предчесним переривання вагітності анамнезом наявності змін в імунограмі прозапального типу підвищення рівня ЦК та НК клітин вводять внутрішньовенно крапельно по 50 мл один раз на три чотири тижні до 34 тижнів;

л) медико-психологічне консультування (на початку вагітності та перед термінами втрати вагітності або антенатальної загибелі плода в анамнезі);

- «Яблопект антиоксидантний» - ефективний засіб з підтвердженою радіопротективною дією. Пектинова композиція, до складу якої входить натуральний яблучний пектин, екстракт шипшини, кропиви, м'яти, ехінацеї, стевії, регулює окисно-відновлювальні процеси в організмі, здійснює антиоксидантний захист, стимулює фагоцитарну активність, підвищує резистентність до інфекцій, покращує функцію печінки; за рахунок високих адсорбційних властивостей сприяє детоксикації, у тому числі зв'язуванню і виведенню радіонуклідів та патологічних імунних комплексів; відновлює цілісність пошкоджених клітин та тканинних структур, аутофлору кишківника, здійснює загальну зміцнюючу дію за рахунок сприяння синтезу необхідних мікро- та макроелементів. З метою запобігання репродуктивним втратам внаслідок внутрішнього опромінення доцільно включити «Яблопект антиоксидантний» у комплекс патогенетичної терапії НВ за схемою: 1 шипуча таблетка три рази на день протягом 4 тижнів; курс лікування повторюють 2-3 рази впродовж вагітності.

м) базисна терапія відповідно до протоколів;

н) госпіталізація в стаціонар при наявності загрози переривання, в подальшому - в залежності від акушерської патології та в терміни напередодні переривання вагітності в минулому;

п) госпіталізація в 36-37 тижнів для обстеження та перинатального консилиуму

щодо питань лікування, вибору терміну розродження та методу розродження.

Метою заходів у вагітних з передчасним відходженням навколоплодових вод при недоношеній вагітності є пролонгація вагітності для попередження респіраторних і неврологічних порушень у новонароджених та профілактика запальних захворювань матері і дитини.

Диференційованої терапії при передчасних пологах в залежності від терміну вагітності з можливістю зменшити кількість перинатальних втрат для матері та новонароденого.

Профілактика інфікування плода.

Антибактеріальні лікарські засоби (група цефалоспоринів, або інші, що не мають протипоказань до застосування при вагітності та з урахуванням чутливості виділених мікроорганізмів). Антибактеріальний лікарський засіб призначити відразу після злиття навколоплідних вод або безпосередньо при надходженні пацієнтки до стаціонару. До отримання результатів мікробіологічного дослідження емпірично призначити антибіотик широкого спектра дії. При отриманні результатів бактеріологічного дослідження здійснити корекцію антибактеріальної терапії. Тривалість курсу введення антибіотика - за клінічними та лабораторними ознаками запальних реакцій Скасують антибіотик при нормальній температурі тіла протягом 2 діб, нормальних показниках лабораторних досліджень, нормальній інволюції матки.

Постійна санація піхви до розродження.

Ефективність рекомендованого комплексу лікувально-профілактичних заходів підтверджена зниженням частоти невиношування вагітності в різні терміни на 87 %. Коефіцієнти ефективності терапії наступні: (- 11,4 %) передчасних пологів з мінімальним терміном 34 тижні; (- 5,5 %) завмерлих вагітностей у I триместрі; (- 6,8 %) переривань у II триместрі; на 15,2 % зменшилась частота затримки утробного зросту плода. Усі діти народилися живими. При цьому, на 22,5 % зменшилась кількість дітей, народжених в асфіксії важкого ступеня, та на 35,3 % - в асфіксії середнього ступеня.

Висновки до розділу 5.

Причинно-наслідковий зв'язок розвитку передчасних пологів полягає в наступному: генетичні особливості вродженої імунної відповіді матері і плода та психологічні передумови у жінок з обтяженим запальними захворюваннями статевих шляхів різного походження анамнезом, призводять до активації системної та локальної прозапальної відповіді яка починається з преімплантаційного періоду з подальшим розвитком порушення плацентарного кровообігу (синдрому гіперкоагуляції і плацентарного тромбозу), запальних процесів в різних структурах плоценти, що в умовах порушення роботи рецепторів до естрогенів та прогестерону, викликають комплекс нейро-імунно-гуморальних змін з розвитком плацентарної дисфункції та активації скорочувальної активності міометрію, що призводить до передчасних пологів.

У зв'язку з чим було розроблено алгоритм поетапного прегравідарного консультування жінок з невиношуванням вагітності з урахуванням новітніх поглядів на його патогенез.

Розроблений комплекс відрізняється тим, що для відношення жінок до групи високого ризику розвитку передчасних пологів в різні терміни в комплекс обстеження вводиться визначення поліморфних варіантів генів G2848A TLR 9 та G308A гена TNF-альфа. У таких жінок дослідження рН піхви, мікроскопії вагінальних мазків, бактеріологічного дослідження з піхви з антибіотикограмою, контроль СРБ, гормональна кольпоцитологія проводяться в динаміці з ранніх термінів гестації з метою діагностики а також ефективності проведеного комплексу для запобігання рецидиву запальних реакцій. Це необхідно у зв'язку з тим, що носії цих генних поліморфізмів мають властивість, навіть при наявності умовно-патогенної мікрофлори, завжди відповідати активацією прозапальної відповіді в усіх структурах морфо-функціональної системи мати-плацента-плід. Оскільки генетичні фактори у матері і плода не можна усунути важливим фактором попередження перинатальних втрат стає ретельна діагностика та патогенетичне лікування.

Особливостями розробленого лікувального комплексу стає прегравідарне

лікування для усунення ендометріальної недостатності та можливості нормалізації рівноваги між про- та протизапальними процесами до завершення органогенезу.

Лікування вагітних з 1 триместру відрізняється тим, що до базисної терапії в комплекс додають імунотерапію Біовеном, Яблпект антиоксидантний, психотерапію, оптимальні за тривалістю місцеву санацію піхви та застосування лактобактерій.

РОЗДІЛ 6
ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ РОЗРОБЛЕНОГО КОМПЛЕКСУ
ЛІКУВАННЯ У ВАГІТНИХ ГРУП ВИСОКОГО РИЗИКУ РОЗВИТКУ
ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ

Для оцінки ефективності запропонованого лікувально-профілактичного комплексу вагітних груп високого ризику розвитку передчасних пологів залежно від отриманої терапії заздалегідь були розподілені методом рандомізації на групи: I група – 52 вагітних, які отримували загальноприйнятий базовий курс лікування відповідно до рекомендацій - Клінічний протокол з акушерської допомоги «Передчасні пологи» Додаток до наказу МОЗ №624 від 03-11-2008 [159]. В II групу увійшли 68 вагітних, яким призначали запропонований удосконалений комплекс. Контрольну групу становили 25 жінок із фізіологічними пологами

Рекомендована терапія починалась із прегравідарного періоду і містила корекцію за фазами менструального циклу з відновленням морфо-функціонального стану репродуктивної системи, лікування запальних процесів органів малого тазу з відновленням мікробіоти нижніх відділів уrogenітального тракту. Обов'язковим компонентом є відновлення лактофлори з метою підвищення місцевих протизапальних реакцій. Враховуючи визначений у жінок з передчасними пологами поліморфізм гену TLR 9 та TNF-альфа - імунотерапія біовеном в прегравідарному циклі. Для активації захисних, детоксикаційних, антиоксидантних функцій, відновлення мікробіоти кишківника та видалення з організму токсинів різного походження (сполуки тяжких металів, радіонукліди, патологічні імунні комплекси) стимуляції фагоцитарної активності, що призводить до прискорення відновлення аутофлори призначали яблочний пектин. В комплексі прегравідарного консультування була обов'язковою психологічна терапія.

Відомості про перебіг вагітності в жінок обстежуваних груп наведено в табл. 6.1.

Таблиця 6.1

Перебіг вагітності у жінок досліджуваних груп залежно від отриманої терапії (абс. ч., %)

Показник	Значення показника в групах (n)		
	1 група (n =52)	2 група (n=68)	Контроль (n =25)
Загроза ПП	46 (88,4) [°]	41 (60,3) ^{*°}	0
Плацентарна дисфункція	16 (30,7) [°]	11 (16,1) [*]	2 (8,0)
Низька плацентажія	6 (11,5)	5 (7,3)	3 (12,0)
СЗРП	5 (9,6)	4 (5,8)	0
Прееклампсія	4 (7,6)	3 (4,4)	1 (4,0)
Багатоводдя	8 (13,7)	5 (7,3)	1 (4,0)
Маловоддя	12 (23,0) [°]	8 (11,7) ^{°*}	0
Анемія	10 (19,2) [°]	5 (7,3) [*]	4 (16,0)
Вагініт	34 (65,3)	18 (26,4) ^{°*}	0
Бактеріальний вагіноз	7 (13,4)	5 (7,3) [*]	1 (4,0)
Бессимптомна бактеріурія	5 (9,6)	2 (2,9) [*]	0
Гестаційний пієлонефрит	7 (13,4)	5 (7,3) [*]	0
<i>Примітка: * -достовірність різниці у порівнянні контролю, $p < 0,05$; ° -достовірність різниці з групою контролю, $p < 0,05$.</i>			

Як видно із даних табл.6.1 у жінок, що отримували рекомендовану терапію визначалось достовірне зменшення загрози передчасних пологів, інфікування урогенітальної системи, плацентарної дисфункції. Звертає увагу зменшення частоти анемії та прееклампсії, що відбувається внаслідок зменшення оксидативного стресу та зменшення ендотеліальної дисфункції.

Лікування вагітних груп ризику розвитку передчасних пологів показало різницю між частотою в структурі терміну пологів (рис.6.1).

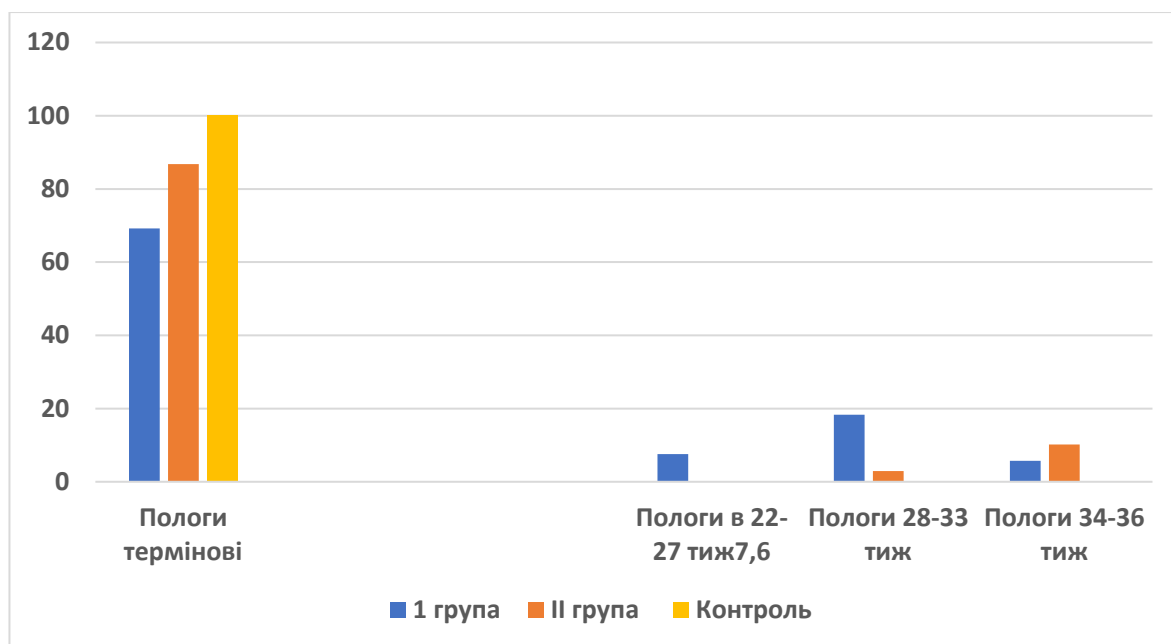


Рис.6.1. Розподіл за терміном настання пологів у обстежених жінок.

Як свідчать отримані данні, кількість жінок, що доносили вагітність до терміну пологів становила в групі рекомендованої терапії 59 (86,8)%, а в групі базисної терапії – 36 (69,2)%, ($p < 0,5$). Рекомендована технологія, яка включала прегравідарну підготовку та супровід з ранніх термінів (6-8 тижнів) надала можливість повністю попередити дуже ранні передчасні пологи та зменшити ранні передчасні пологи ($p < 0,5$). Тобто у жінок носіїв хибних алелів генів TLR-9 та TNF альфа стало можливим збільшити гестаційний вік та більшу морфофункціональну зрілість плода.

Розподіл маси тіла при народженні в дослідницьких групах надано в табл.6.2.

Оцінка маси тіла при народженні свідчить про збільшення гестаційного терміну при розродженні у жінок з рекомендованою терапією.

Стан гормонального гомеостазу в організмі досліджуваних вагітних на тлі запропонованої терапії.

Метаболічні порушення обміну прогестерону в фето-плацентарній системі є важливою ланкою патогенезу невиношування вагітності та затримки розвитку плода. Тому для того, щоб більш повно охарактеризувати функціональний стан

фето-плацентарного комплексу, ми визначали рівень прогестерону в сироватці крові в динаміці вагітності.

Таблиця 6.2

Розподіл маси тіла при народженні в дослідницьких групах абс,ч %

Показник	Значення показника в групах (n)		
	1 група (n =52)	2 група (n=68)	Контроль (n =25)
520,0-1000,0	4 (7,6)*	0	0
1001,0-1500,0	8 (15,3)*	2 (2,9)	0
1500,1-2000,0	3 (5,7)*	2 (2,9)	0
2000,1-2500,0	25(48,0)*	12 (17,6)	0
2501,0-3000,0	7 (13,5)	20 (29,4)	9 (36,0)
3501,0-4000,0	5 (9,6)*	32 (47,05)	15 (60,0)
Понад 4000,0	0	0	1 (4)

Кількість новонароджених, які мали масу тіла при народженні більше 2000 г була у 64 жінок (94,1%) , а у жінок 1 групи – (71,1 %), $p < 0,05$.

Дані про зміни вмісту прогестерону в сироватці крові при фізіологічній вагітності та при загрозі викидня подані в табл.6.3.

Таблиця 6.3

Вміст прогестерону (нмоль/л) в крові у обстежених жінок у динаміці вагітності

Групи обстежених вагітних (n) за терміном лікування	Значення показника за терміном вагітності, (тиж.)			
	до 12	13-24	25-36	Пологи
Здорові (25)	84,6±8,9	139,06±5,7	283,76±9,26	351,8±19,1
Вагітні з невиношуванням, n=64 у тому числі: - до лікування	(57,5±5,03)*	(93,4±4,87)*	(157,5±11,72)*	-
- після лікування	88,42±9,97	126,69±11,0	238,85±12,4	367,5±32,47
<i>Примітка. * – Вірогідність у здорових жінок та вагітних з невиношуванням до лікування $p < 0,01$.</i>				

Як видно з табл.6.3, у здорових жінок під час фізіологічного перебігу вагітності рівень прогестерону в крові поступово зростав по мірі збільшення строку вагітності.

У жінок, що страждали невиношуванням вагітності, рівень прогестерону в крові був вірогідно нижчий, ніж у здорових вагітних. Під впливом патогенетичної терапії, яка проводилася жінкам з невиношуванням вагітності, рівень прогестерону в крові достовірно підвищувався до норми.

Одним з показників функціонального стану фето-плацентарного комплексу є рівень естрадіолу в сироватці крові в динаміці вагітності.

Дані про вміст естрадіолу в крові жінок з невиношуванням вагітності та здорових вагітних подані в табл.6.4.

Таблиця 6.4

Концентрація естрадіолу (нмоль/л) в крові у обстежених жінок в динаміці вагітності

Групи обстежених вагітних (n) за терміном лікування	Значення показника за терміном вагітності, (тиж.)			
	до 12	13-24	25-36	пологи
Здорові (25)	22,2±1,9	36,9±3,8	56,9±9,4	65,0±11,5
Вагітні з невиношуванням, n=64 у тому числі: - до лікування	39,2±2,04*	28,72±2,1*	35,61±3,94*	-
- після лікування	20,29±2,09	38,8±1,56*	44,03±2,84	1,47±4,87
<i>Примітка. * – Вірогідність різниці у здорових жінок та вагітних з невиношуванням, p<0,01.</i>				

Як видно з табл.6.4, у здорових жінок перебіг вагітності проходить на тлі прогресивного зростання концентрації гормону: від (22,2±1,9) нмоль/л в термінах до 12 тижнів і до (56,9±9,4) нмоль/л в 25-36 тижнів.

У жінок, які страждали невиношуванням вагітності, рівень естрадіолу також поступово підвищувався із збільшенням строку вагітності, але ж загальна кількість

гормону в крові в різні терміни мала різні співвідношення з показниками при фізіологічному перебігу вагітності.

Так, в першому триместрі вагітності середній рівень естрадіолу в крові дорівнював $38,58 \pm 2,64$ нмоль/л, що значно перевищувало норму ($22,2 \pm 1,9$) нмоль/л, $p < 0,001$. Під впливом проведеної патогенетичної терапії рівень естрадіолу в крові жінок достовірно знижувався до нормальних показників.

У другому триместрі вагітності рівень естрадіолу у жінок I групи наближався до показників у здорових. Під впливом лікування вміст естрадіолу в крові жінок майже не змінився і складав в середньому ($20,29 \pm 2,09$) нмоль/л.

В третьому триместрі вагітності концентрація естрадіолу був достовірно нижчий норми, але після проведеної терапії досягав нормальних значень. Під час пологів вміст естрадіолу в крові жінок з невиношуванням знаходився в межах норми і дорівнював в середньому ($58,47 \pm 4,65$) нмоль/л.

Ефективність рекомендованої терапії демонструється динамікою складових теста Спілберга-Хініна. Під впливом психологічної допомоги у жінок групи рекомендованої терапії зменшується ОТ і найбільш суттєво СТ, ($p < 0,05$).

Таблиця 6.5

Концентрація кортизолу та пролактину в крові вагітних у 23 – 24 тижні вагітності до та після лікування ($M \pm m$)

Показник	Значення показника в групах обстежених (n)				
	I група (n = 52)		II група (n = 68)		Контрольна група (n = 25)
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
Кортизол	$207,75 \pm 6,74$ *	$203,00 \pm 6,53$ *	$211,45 \pm 7,69$ *	$181,94 \pm 8,14$ *• \approx	$121,0 \pm 3,93$
Пролактин	$282,71 \pm 5,65$ *	$301,39 \pm 5,82$ * ×	$277,61 \pm 6,82$ *	$134,40 \pm 5,94$ *• \approx	$114,29 \pm 3,19$

*Примітки: * – статистично достовірні відмінності I та II групи порівняно з групою контролю ($p < 0,05$); • – статистично достовірні відмінності II групи порівняно з I після лікування ($p < 0,05$); \approx – статистично достовірні відмінності II групи до та після лікування ($p < 0,05$); × – статистично достовірні відмінності I групи до та після лікування ($p < 0,05$).*

Таблиця 6.6

Концентрація кортизолу та пролактину в крові вагітних у 33 – 34 тижні вагітності до та після лікування ($M \pm m$)

Показник	Значення показника в групах обстежених (n)				
	I група (n = 52)		II група (n = 68)		Контрольна група (n = 25)
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
Кортизол	297,89±6,19 *	289,22±9,04 *	306,48±7,50 *	210,88±5,48 *•≈	158,84±6,85
Пролактин	320,01±12,59 *	302,55±6,00 *	309,86±12,2 5 *	265,51±11,93 *•≈	230,81±3,20

*Примітки: * – статистично достовірні відмінності I та II групи порівняно з групою контролю ($p < 0,05$); • – статистично достовірні відмінності II групи порівняно з I після лікування ($p < 0,05$); ≈ – статистично достовірні відмінності II групи до та після лікування ($p < 0,05$).*

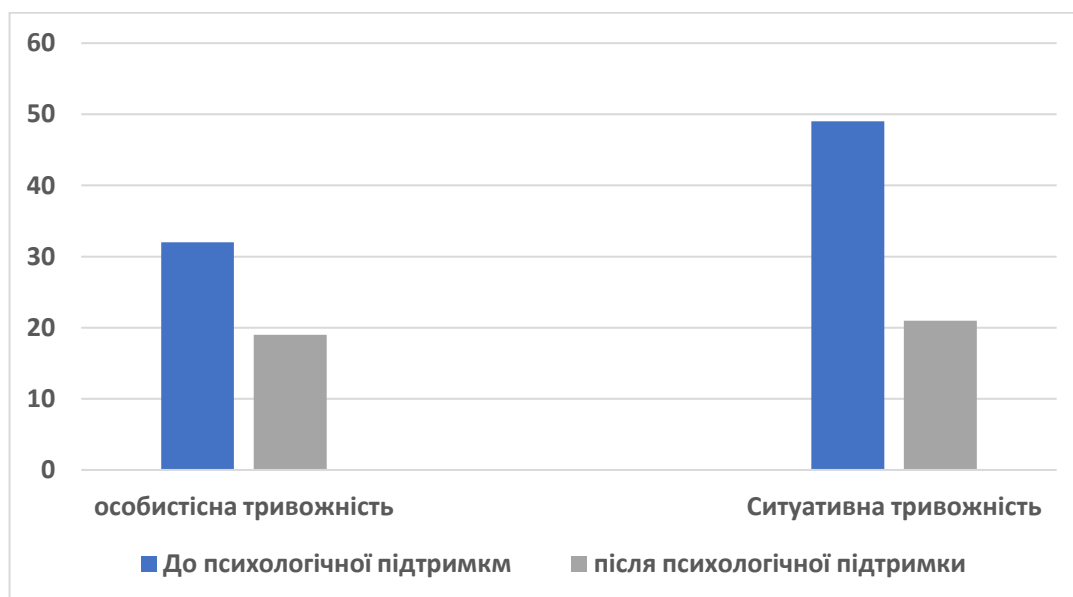


Рис.6.2. Розподіл за тривожністю обстежених жінок.

Висновки до розділу 6.

Рекомендований комплекс профілактики ПП починається із прегравідарного періоду і містить корекцію за фазами менструального циклу з відновленням морфо-функціонального стану репродуктивної системи, лікування запальних процесів органів малого тазу з відновленням нормальної мікробіоти нижніх відділів уrogenітального тракту. Обов'язковим компонентом є відновлення лактофлори у достатній кількості з метою підвищення місцевих протизапальних реакцій. Враховуючи визначений у жінок з передчасними пологами поліморфізм гену TLR 9 та TNF-альфа - імунотерапія біовеном з прегравідарного циклу. Для активації захисних, детоксикаційних, антиоксидантних функцій, відновлення мікробіоти кишківника та видалення з організму токсинів різного походження (сполуки тяжких металів, радіонукліди, патологічні імунні комплекси) стимуляції фагоцитарної активності, що призводить до прискорення відновлення аутофлори призначали яблучний пектин. В комплексі прегравідарного консультування була обов'язковою психологічна терапія.

Ефективність розробленого комплексу підтверджується наступним. Рецидиви загрози переривання вагітності були зменшені у 1,5 рази, плацентарна дисфункція в 1,9 рази, СЗРП та прееклампсія майже в 2 рази, багатоводдя в 1,7 рази, маловоддя в 1,6 разів, анемія в 2,6 разів, вагінит в 2,5 рази, бактеріальний вагіноз в 1,8, безсимптомна бактеріурія в 1,9, гестаційний пієлонефрит в 1,8. Як свідчать отримані данні, кількість жінок, що доносили вагітність до терміну строкових пологів становила в групі рекомендованої терапії 59 (86,8)%, а в групі базисної терапії – 36 (69,2)%, ($p < 0,5$). Рекомендована технологія, яка включала прегравідарну підготовку та супровід з ранніх термінів (6-8 тижнів) надала можливість повністю попередити дуже ранні передчасні пологи та зменшити ранні передчасні пологи ($p < 0,5$). Тобто у жінок носіїв хибних алелів генів TLR-9 та TNF альфа стало можливим збільшити гестаційний вік та більшу морфофункціональну зрілість плода.

Під впливом комплексної терапії з використанням психологічної допомоги до і під час вагітності достовірно зменшується особистісна тривожність та особливо

ситуативна тривожність аж до рівня групи контролю.

Передчасні пологи у жінок рекомендованої терапії відбулися у 8 (11,7%), що 2,3 рази менше, ніж у жінок, що отримували базисну 27,0%, ($p < 0,05$).

Достовірно зменшились ускладнення у новонароджених у жінок з рекомендованим комплексом лікування. Асфіксія тяжкого ступеня зменшилась на 40%, помірного в 2,5 рази, ГІУ в 2,1 рази, синдром пригнічення в 1,7 рази, синдром збудження не спостерігався. Кількість новонароджених з вродженою пневмонією та ателектазами в легенях в 2,75 рази, ВШК 1 ст. - в 4,5 рази, 2 ст. - майже на 50%, третього - в 4 рази. Респіраторний дистрес синдром новонародженого в 3 рази.

За рахунок розробленого лікування були попереджені дуже ранніх передчасні пологи.

Зниження передчасних пологів після 28 тижнів вагітності з 6,8 до 2,5 %. Кількість пологів в 31-32 тижні збільшилась на 6,1 %, в 35-36 тижнів на 18,2 %.

Зниження частоти пізніх ускладнень вагітності (плацентарна дисфункція, анемія, прееклампсія, дистрес плода, інфікування утробного плода) у жінок з загрозою передчасних пологів на 30 %.

Зниження перинатальної патології та захворюваності новонароджених на 20 %. Зниженні перинатальної смертності з 23,9 до 3,4 %.

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Відомо, що кожна десята вагітність завершується передчасно, а прямі репродуктивні втрати щороку становлять 36-40 тисяч ненароджених бажаних дітей. Зокрема не зменшується кількість передчасних пологів, а навіть має тенденцію до зростання за рахунок інфекційного чинника, значних гормональних порушень, кількості багатоплідних вагітностей та широкого впровадження допоміжних репродуктивних технологій.

Понад 30-40 % випадків перинатальної патології та смертності пов'язані або зумовлені передчасними пологами. З кожним роком зростає кількість дітей з екстремально малою (меншою за 1000 г) масою тіла при народженні. Смертність в цій категорії дітей є у 33 рази вищою, ніж серед доношених.

Актуальність проблеми визначається не тільки її впливом на народжуваність, перинатальну та ранню дитячу смертність, а також й на розвиток і стан здоров'я нащадків. Значних економічних витрат потребує виходжування недоношених немовлят; високою залишається їх відносна кількість серед інвалідів дитинства та хворих з наявністю хронічної патології.

Успішна імплантація - запорука формування здорової плаценти та, як наслідок, здорового майбутнього покоління. Преморбідний фон, на якому настала вагітність, може стати пусковим механізмом розвитку акушерських та перинатальних ускладнень. Показники репродуктивного здоров'я є загально визнаним індикатором екологічного фону людини. Деякі фактори навколишнього середовища здатні змінювати геном не лише соматичних клітин, але й статевих, проникаючи у генофонд нащадків. Відсутність в організмі вагітної стійкої еволюційної резистентності до ксенобіотиків сприяє розвитку функціональних і органічних порушень у системі мати-плацента-плід-новонароджений. Вдале завершення вагітності в значній мірі залежить від належного функціонування цієї гестаційної морфо-функціональної системи, в якій генетична програма плода розвивається в умовах генетичної програми матері.

Сучасна акушерська галузь в Україні потребує власних ґрунтовних досліджень, які зможуть сформувавши нормативну систему заходів, щодо попередження передчасних пологів, покращання якості надання медичної допомоги на преґравідарному етапі та під час ваґітності. В умовах різкого зниження народжуваності, збереження кожної бажаної ваґітності та народження здорової дитини є однією з основних задач медичної служби. Таким чином, поглиблене вивчення патогенезу ППІ стане підґрунтям для вдосконалення діагностики та розробки нових ефективних технологій лікування та профілактики ускладнень ваґітності та неонатального періоду, а також передумовою охорони громадського здоров'я в цілому.

Суттєву роль в імунних взаємовідносинах і коагуляційних властивостях гестаційного процесу відіграють цитокіни, які виробляються переважно активованими клітинами імунної системи, позбавлені специфічності щодо антигенів і є медіаторами міжсистемних взаємодій та міжклітинних комунікацій при імунній відповіді, гемопоезі, запаленні. Цитокіни, з одного боку, є індукторами прокоагулянтної активності у матково-плацентарному басейні, а з другого - розвивають та змінюють перебіг гемостатичних реакцій на всіх етапах, включаючи продукцію антикоагулянтів. Прозапальні цитокіни (TNF- α) знижують тривалість життя клітин ендотелію, зупиняють проліферацію апоптоз цих клітин, що призводить до порушення мікроциркуляції в тканині плаценти. Внаслідок таких змін розвивається плацентарна недостатність, починаючи з раннього ембріонального періоду. Особливістю останнього є обмеження фармакологічного впливу внаслідок процесів органогенезу. Проте в цей період формуються материнсько-плацентарні відносини.

Плацента є органом біологічного моніторингу, дзеркалом ваґітності, предиктором здоров'я дитини. До цих факторів відносяться усі структури, які приймають участь у взаємовідносинах між організмом матері, плацентарним бар'єром і плодом. Порушення процесів апоптозу, проліферації в цитотрофобласті, синцитіотрофобласті, стромальних і ендотеліальних клітинах ворсинчастого хоріона, децидуальній та плодовій оболонках, позаворсинчастому трофобласті

призводять до змін плацентарно-плодових взаємовідносин, а в подальшому - до формування патології.

Таким чином, визначення маркерів ПП дозволить прогнозувати наслідки вагітності та розробити новітні, патогенетично обґрунтовані, технології їх діагностики та профілактики.

Відомо, що механізм переривання вагітності пов'язаний не тільки з рівнем прогестерону, але й з тими змінами, що відбуваються в ендометрії в результаті порушення процесів секреторної трансформації, зумовленою недостатністю продукції або неадекватністю реакції органа-мішені на прогестерон. В ендометрії спостерігається накопичення надмірної кількості прозапальних цитокінів. При фізіологічному перебігу вагітності, починаючи з ранніх термінів, відбувається збільшення продукції агентів, які визначають розвиток імунної відповіді Th-2-опосередкованим шляхом. Так, прогестерон сприяє створенню супресорної домінантності вагітності.

Деякі поліморфізми генів цитокінів впливають на рівень їх продукції і пов'язані зі схильністю до формування різних патологічних станів під час вагітності, зокрема ПП.

В теперішній час особлива увага приділяється системі Toll-подібних рецепторів (TLR) - рецепторів вродженого імунітету в генезі передчасного переривання вагітності. TLR - є зв'язуючою ланкою між вродженою та адаптивною імунною системою. Висока експресія TLR під час вагітності виявлена в цервікальному каналі, трофобласті, плаценті, навколоплодових оболонках, міометрії, де вони рахуються високоспеціалізованим бар'єром, який захищає плід, що розвивається, від інфекції. TLR відповідають за розпізнання компонентів клітинної стінки бактерій, активацію каскаду прозапальних цитокінів, формування колонізаційної резистентності. Кожний конкретний TLR відіграє важливу роль в швидкому розпізнанні специфічних мікробних компонентів, включаючи бактерії, гриби, віруси. TLR9 упізнає ДНК бактерій та одноланцюгові рибонуклеїнові кислоти деяких вірусів, у тому числі - вірусу простого герпесу.

При проникненні крізь цервікальний канал, інфекційний агент призводить до

активації Toll-подібних рецепторів (TLR) - молекул, які входять до складу клітинної мембрани лейкоцитів. В результаті відбувається активація усіх функцій, пов'язаних з розвитком фагоцитозу, синтезом низькомолекулярних медіаторів запалення і групи прозапальних цитокинів. Водночас відбувається викид матриксних металопротеїназ, здатних оказувати літичний ефект як на мікроорганізми, так і на сполучнотканинну волокнину. Результатом цих процесів на органному рівні можуть бути структурні зміни шийки матки, передчасний вилив навколоплодових вод. Крім того, бактерії продукують фосфоліпази, які сприяють звільненню з ліпідів клітинних мембран арахідонової кислоти, яка під впливом циклооксигеназ послідовно перетворюється в простагландин, тромбоксан A₂, простагландини (F₂, E₂). Останні, в свою чергу, впливають на гладкі м'язеві клітки шийки і тіла матки, сприяють созріванню шийки матки, підсилюють скоротливу активність матки, викликають спазм судин і локальну ішемію тканин, що обумовлює загрозу та ймовірний розвиток передчасних пологів.

Поліморфізм TLR передбачає, що з одного гену може скопіюватися декілька структурно відмінних копій одного й того ж білка. Це може порушити ідентифікацію інфекційних агентів, розбалансувати функціонування системи вродженого імунітету і, як результат - підвищення чутливості до інфекцій та розвиток хронічних запальних процесів.

Таким чином, вивчення прозапальних та генетичних предикторів вродженого імунітету у розвитку передчасного переривання вагітності, буде сприяти виявленню причин розвитку передчасного переривання вагітності та розробки патогенетично обґрунтованої терапії з метою зменшення перинатальних втрат.

Мета дослідження: підвищити ефективність профілактики передчасних пологів за рахунок визначення високоспецифічних їх предикторів та розробки системи ефективної корекції мікробіоти нижніх відділів репродуктивного тракту для зменшення кількості перинатальних втрат.

Завдання дослідження:

1. Провести клініко-статистичний аналіз історій пологів матерів та новонароджених при передчасних пологах за 10 років.

2. Визначити особливості мікробіоти нижніх відділів репродуктивного тракту при загрозі передчасних пологів, найбільш значущі інфекційні агенти в реалізації інфекційно-запальних процесів при передчасних пологах.

3. Визначити клініко-лабораторні ранні достовірні критерії настання передчасних пологів у жінок груп ризику розвитку передчасних пологів за даними гормонального, імунологічного, генетичного, психологічного та патоморфологічного обстеження.

4. Визначити роль змін мікробіоти нижніх відділів репродуктивного тракту вагітних в генезі спонтанних передчасних пологів при цілому плодовому міхурі та передчасному його розриві.

5. Провести аналіз мікробіологічного дослідження новонародженого, посліду та вод для визначення механізмів реалізації утробного інфікування недоношених новонароджених та визначення безпечної тривалості латентного періоду у жінок із ПРПО.

6. На основі визначення причинно-наслідкового зв'язку із встановленням нових ланок патогенезу розробити стратегію попередження передчасних пологів.

7. Обґрунтувати складові комплексної терапії у жінок групи високого ризику розвитку передчасних пологів та при ПРПО з метою зменшення перинатальних втрат для матері та новонародженого.

8. Оцінити ефективність розробленого комплексу попередження передчасних пологів.

Обстеження вагітних проводилося за допомогою загально-клінічних та спеціальних методів досліджень у відділенні для вагітних з акушерською патологією Інституту педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України.

Для визначення жінок, що будуть віднесені до групи високого ризику розвитку передчасних пологів проведено ретроспективний аналіз 250 історій жінок та їх новонароджених із спонтанними передчасними пологами.

Дослідження на другому етапі проводилися у 145 жінок групи високого ризику ПП з спонтанними передчасними пологами та передчасним розривом

плодових оболонок в анамнезі. Вагітні були розподілені на підгрупи: 1 група - 52 жінки, що отримували загальноприйняте лікування (Базисна терапія). 68 жінок, що отримували розроблений комплекс терапії (Рекомендована терапія). Контрольна група - 25 жінок з доношеною вагітністю без репродуктивних втрат в анамнезі.

Загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи проводились відповідно по існуючих протоколів МОЗ України.

При оцінці математичної компоненти діагностичної цінності запропонованих тестів в нашому дослідженні при ПП отримано наступні дані.

В порівнянні з контрольною групою маємо достовірну різницю показників інфекційної захворюваності в основній групі, ($p < 0,05$). У них переважали вірусні інфекції: епідемічний паротит 27 (10,8%), вітряна віспа 117(46,8%), краснуха 48 (19,2%) , ГРВІ 169 (67,6)%, грип 75(30,0%), ангіна 15(6,0%) цитомегаловірусна інфекція 162 (64,8)%, Ебштейн-Барр вірусна інфекція 15(6,0%), герпесвірусна інфекція 179 (71,6%). Всі ці інфекції знижують захисні можливості організму жінки та не мали такої розповсюженості у жінок групи контролю.

Операції на статевих органах у обстежених жінок основної групи свідчать про обтяжений гінекологічний анамнез внаслідок станів, які пов'язані із запальними та дисгормональними процесами були у 152 (60,8%): пов'язані з патологією ендометрію 41 (16,4%), з запальними процесами 7 (2,8%), доброякісними пухлинними утвореннями органів малого тазу 21(8,4%), резекції яєчника 15 (6,0)% та були відсутні в групі контролю, ($p < 0,05$).

Як видно із результатів досліджень у жінок основної групи достовірно вищою була екстрагенітальна захворюваність пов'язана із запальними процесами різної локалізації 171 (68,4%), гормональними розладами 83 (33,2%), які спричиняють порушення імунної відповіді в організмі жінок. У жінок основної групи екстрагенітальна захворюваність перевищувала аналогічну в контрольній групі у 4,2 рази та була сполученою. Високий показник у жінок основної групи з захворюваннями щитоподібної залози та фіброзно-кістозною хворобою молочних залоз, свідчить про наявність у них гормональних розладів, ($p < 0,05$).

Початок статевого життя між групами обстежених жінок показав, що серед вагітних основної групи переважали жінки із більш раннім початком статевого життя: менше 15 років 7 (4,7%), від 16 до 20 -168 (67,2%), ($p < 0,05$). Відомо за даними соціологічних досліджень ранній початок статевого життя та більша кількість статевих партнерів у цих жінок, являється фактором ризику інфікування.

Слід зазначити про достовірно вищу різницю в показниках гінекологічної захворюваності між основною групою-2.5 захворювання на 1 жінку та 0,03 захворювання на 1 жінку контрольної групи. У жінок основної групи переважали захворювання, що пов'язані із гормональним дисбалансом 206 (82,4%), порушенням рецептивності ендометрію 101(40,4%) та запальних захворювань урогенітальної сфери у всіх жінок, навіть у поєднанні, неплідність 41 (16,4%), ($p < 0,05$).

Обтяжений акушерський анамнез мали загалом усі жінки основної групи, як за рахунок передчасних пологів в анамнезі 84 (33,6%), так і за рахунок: самовільних викидней 43(17,2%), завмерлих вагітностей 39(15,6), звичного невиношування 69 (26,7%) втрат вагітності в різні терміни гестації, навіть при першій вагітності, ($p < 0,05$). Також має місце тенденція до росту питомої ваги жінок з штучним абортom 52(20,8%). В групі контролю були присутні лише 3 (12.0%) з штучними абортами, але вони не мали втрат вагітності.

За результатами аналізу мікробіологічних досліджень нами було встановлено, що у жінок з передчасними пологами достовірно більшою була когорта з наявністю бактеріальних асоціацій 187(74,8%) ,проти 5 (20,0%) в групі контролю.

Мікробіота у жінок з передчасними пологами в нижніх відділах урогенітального тракту мала таку особливість: у 149 (59,6%) не було встановлено достатньої кількості лактобактерій $lg 3,4$ КУО/мл, у решти вона взагалі була відсутня. Наслідком такого складу мікробіоти стає лужна реакція рН у 201 (80,4%) обстежених , що сприяє збільшенню кількості патогенів. Такий стан може бути фактором сприяння розвитку висхідної інфекції.

За допомогою ПЛР досліджено роль окремих збудників урогенітальних інфекцій у реалізації внутрішньоутробного інфікування при передчасних пологах

та ПРПО. Аналіз результатів дослідження впливу вагінальної мікрофлори на ризик реалізації ВУІ у недоношених новонароджених, при ПРПО показав, що зокрема *St. Aureus* підвищують ці шанси в 4,4 рази, *Klebsiella pneumoniae* в 3,45 рази, *Enterobacter cloacae*-3,13 рази, *Proteus vulgaris* -3,33 рази, *Proteus vulgaris* – 3,3рази, *St.saprofiticus* – 1,79 рази, *St.epidermsdss* в 2,29 рази.

Аналіз присутності у пологових шляхах жінок, у яких відбулись передчасні пологи показав, що на реалізацію утробного інфікування найменший вплив мали *St. Epidermidis* (ВШ 0,31, 95 % ДІ 0,08 – 0,91), найбільший - β -*Streptococcus haemol*, *St. Aureus*, *E. Coli*, ентерофлора у високих концентраціях достовірно підвищує ризик вродженої інфекції у недоношеної дитини від 2-х до 5-и разів та виправдовує застосування антибактеріальної терапії.

Нами досліджено вплив окремих збудників уrogenітальних інфекцій на ризик народження недоношених дітей з вродженою інфекцією: присутність у пологових шляхах вагітних маркерів уrogenітальної інфекції в асоціаціях, а саме з *Mycoplasma genyतालium* (ВШ 17,56), *Trichomonas vaginalis* (ВШ 15,77), *Chlamydia trachomatis* (ВШ 8.34), *Gardnerella vaginalis* (ВШ5,9) достовірно підвищує ризик народження дитини з вродженою інфекцією при недоношеній вагітності та патогенетично обґрунтовує запропонований нами метод профілактики передчасних пологів з додатковим використанням антибіотиків, місцевою санацією піхви. Цей факт можна пояснити тим, що у вагітних з уrogenітальною інфекцією має місце імунодефіцит та, відповідно, висока вірогідність переходу до плода існуючих в організмі матері збудників інфекцій.

Для жінок основної групи було характерним поєднання кількох ускладнень вагітності - загроза переривання в 1 триместрі - 120 (48.0%), загроза переривання в 2 триместрі - 117 (46,8%), загроза передчасних пологів з 22 тижнів вагітності - 203 (81,2%), плацентарна дисфункція -179 (71,6%), багатоводдя-70 (28,0%), аловоддя-60 (24,0%), анемія- 25 (10,0%). Відповідно у жінок контрольної групи таких ускладнень були представлені анемією- 3 (12.0%) та загрозою переривання в ранні терміни -3 (12,0%) ($p < 0,05$).

Звертає увагу ускладнений перебіг з ранніх термінів гестації, коли

відбувається формування майбутньої плаценти, тобто ендометріальна дисфункція лежить в основі ускладнень гестації, зокрема передчасних пологів. Слід підкреслити, що у 161 (64,4%) жінок основної групи загроза переривання в різні терміни вагітності.

Гормональна характеристика жінок із ПП характеризується наявністю у всіх жінок основної групи прогестеронової недостатності за даними гормональної кольпоцитології з ранніх термінів, незалежно від концентрації гормону в крові. Це свідчить про порушення роботи рецепторів цього гормону.

Перинатальні наслідки для плода показали наявність тяжких станів, які були пов'язані із терміном гестації при народженні: в 22-27 тиж гестації народилось 27 новонароджених (10,8%), з них народились живими -2 (7,4%); в 28-31 тиждень народилась 31 (12,4%) дитина, з них живі 7 (22,5%); в 32-34 тиж народилось 52 (20,8%) новонароджених, всі діти народились живими. В 35-36 тиж народилось 140 (56,0%) дітей з них живими 138 (98,6%). Питома кількість дітей що лікувались у ВРІТ була в терміни 22- 34 тижня. Виписано додому : 1 (3,7%) дитина з народжених в 22-27 тиж; 21 дитина з народжених в 28-31 тиждень (67,7%), 45(86,5%) з народжених в 32-34 тиж та 137 (97,9%) з народжених в 35-36 тижнів.

Найбільші акушерські втрати пов'язані з гестаційним терміном новонародженого. Тобто сам факт передчасних пологів, а не тривалість латентного періоду є фактором розвитку постнатальних ускладнень. Тому основна задача акушерів гінекологів полягає в ефективній профілактиці ранніх передчасних пологів чи у максимально можливому відтермінуванні пологів.

Слід відзначити значну кількість реєстрації дистреса плода у жінок основної групи 79 (31,6%) у порівнянні з жінками групи контролю, у яких в жодному випадку він не реєструвався, ($p < 0,05$). Передчасний вилив навколоплодових вод виявлений в терміни до 37 тижнів був у 68 (27,2) жінок основної групи та не реєструвався в групі контролю.

На практиці кожний діагностичний фактор не використовувався ізольовано. Для збільшення ефективності діагностики рекомендоване призначення комбінації зазначених вище тестів. Так найбільший вплив на розвиток ПП мали наступні

сполучення факторів бактеріально вірусні асоціації +рецидивуюча загроза переривання вагітності збільшують ризик ПП в 4,96 разів, відповідно з загостренням вірусної інфекції під час вагітності в 1.98 разів. Така асоціація в поєднанні із звичним невиношуванням вагітності в 2,97 разів; разом з відсутністю лактофлори в 2,04 разів; разом з гіперагрегаційними станами в 6,98 разів , а разом з прогест недост в 2,34 рази.

Для досягнення поставленої мети проведено динамічне проспективне клініко-параклінічне обстеження 145 жінок з них 120 (основна група) вагітних груп високого ризику розвитку передчасних пологів та з передчасними пологами в анамнезі, які знаходилися на лікуванні й розродженні у відділенні патології вагітності й пологів ДУ „Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України”. Контрольну групу склали 25 жінок із нормальним перебігом вагітності та строковими пологами.

Розподіл жінок груп високого ризику передчасних пологів за віком показав, що у жінок основної групи він становив $(29,5 \pm 0,8)$ років, та в групі контролю $(26,9 \pm 0,44)$ років, що пов'язано із більшою кількістю в анамнезі перинатальних втрат.

За соціальним статусом жінки не мали розбіжностей в групах. 202 (80,8)% жінок основної та 20 (80,0)% контрольної груп були заміжні.

Аналіз частоти інфекційних захворювань в анамнезі демонструють наступне. Частота перенесених інфекційних захворювань в анамнезі у обстежених вагітних основної групи показала більше інфекційне навантаження на жінок з передчасними пологами за рахунок вітряної віспи до 50%, епідпаротиту 24%, краснухи 29%, ГРВІ 31 %.

Оцінка мікробіологічного стану слизової піхви обстежених жінок проводилась за визначенням кислотно-лужного стану вмісту піхви . Отримані дані свідчать про наявність в організмі жінок основної групи умов до підтримання розвитку та персистенції мікрофлори за умови значень $pH \geq 4,5$ у 86% жінок, що в групі контролю реєструється лише в 16% випадків в першому триместрі, ($p < 0,05$).

Проведена оцінка стану мікрофлори (патогенної, умовно-патогенної та

нормальної мікрофлори) у обстежених вагітних з групи ризику розвитку ПП. У жінок контрольної і основної групи виявлено широкий видовий спектр мікроорганізмів. Серед патогенної мікрофлори у жінок з ПП найчастіше виявлялися: β - Streptococcus haemolyticus – у 28 (23,3) %, Streptococcus viridans – у 43 (35,8) %, Staphylococcus aureus – у 46 (38,3) % Staphylococcus haemolyticus – у 93 (77,5) % випадках, Escherichia coli – у 78 (75,0) % випадках. Серед умовно-патогенних мікроорганізмів переважали ентеробактерії, Staphylococcus epidermidis, Klebsiella. У жінок основної групи в 70 (58,3 %) визначались асоціації 2х-3х видів мікроорганізмів. Вивчення кількісного складу мікрофлори показало у жінок з ПП (основна група) збільшення сумарної питомої ваги умовно-патогенних мікроорганізмів ($\lg 4,3$ – $\lg 6,0$ КУО/мл).

Грибкова інфекція (Candida) виявлялась у жінок з ПП 50,8 % в кількості більше 104/мл. Тобто у жінок основної групи відбувається пригнічення системного та місцевого імунітету.

У жінок основної групи хламідіоз був виявлений у 66 (55,0 %) вагітних ; уреоплазмоз – у 45 (37,5%) та мікоплазмоз – у 32 (26,6%) жінок. У жінок контрольної групи ці інфекції не визначались, ($p < 0,05$). У жінок основної групи групи сполучення герпес- вірусних інфекцій з хламідіозом або з уреоплазмозом визначено – у 20 (16,6 %), з уреоплазмозом та мікоплазмозом – у 19 (15,8 %).

У жінок групи контролю зазначені інфекції не виявлялися.

Слід відмітити, що всі жінки з невиношуванням до настання теперішньої вагітності були обстежені на наявність TORCH-інфекцій.

У жінок із ПП до настання вагітності були діагностовані ПСШ 32 (26,6)% 1-ї групи. Всім інфікованим жінкам в свій час була проведена відповідна антибактеріальна терапія. У жінок групи контролю зазначені інфекції не виявлялися.

Результати дослідження ІG G показали, що хронічний процес, викликаний вірусом герпесу I типу у жінок основної групи виявлений у 62 (51,6 %) та у 5 (20,0 %) вагітних групи контролю ($p < 0,05$); хронічна герпесвірусна інфекція II типу був діагностований у 82 (68,3 %) жінок з ПП, у здорових вагітних групи контролю він

не виявлявся.

В склад мікробіоти 61 (50,8)% вагітних основної групи входили гриби роду *Candida*. Звертає увагу їх висока концентрація (lg 6,0 КУО/мл) та асоціації з *S. aureus*, *S. Epidermalis* гемолітичний, *S. faecalis*, *E. coli* гемолітичний, *E. coli* гемолітичний, *Klebsiella* spp.

В групі контролю асоціації представлені 2 видами мікрофлори з незначною контамінацією статевих шляхів, у жінок основної групи вдвічі більше.

Оцінка мікробіоти за кількістю збудників та значенням КУО/мл показала найбільші їх значення в II триместрі вагітності.

Показники мікробіоценозу посліду у вагітних з групи ризику передчасних пологів показали, що мікрофлора була представлена лише *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli* та *Klebsiella*. При чому в материнській та плодовій частині плаценти, а також в пуповині *Staphylococcus saprophyticus* визначався в 6,25%, у водах та ротовій порожнині новонародженого був відсутній. *Staphylococcus epidermidis* в плаценті визначався в 18,75 % випадків, пуповині-31,25%, в ротовій порожнині новонародженого 37,5%. *Escherichia coli* була виявлена лише в навуколоплових водах та ротовій порожнині новонародженого в 6,25%, *Klebsiella* не визначалась в плаценті та була виявлена в 6,25% випадків у водах, пуповині та в 12,6% випадків в ротовій порожнині. У жінок контрольної групи вищевказані біотопи були вільними від мікрофлори.

Визначення показників імунітету слизових оболонок пологових шляхів у вагітних жінок основної групи враховуючи порушення рецепторів до гормонів є важливим для розуміння патогенезу цього акушерського ускладнення.

Вивчення імунологічних властивостей слизу з шийки матки у обстежених вагітних жінок з фізіологічним перебігом вагітності відбувається значна активізація імунних факторів цервікального слизу в бік протизапальної відповіді. Це відображається підвищенням продукції специфічних імуноглобулінів класів IgG, IgA, IgM, та sIgA, ($P < 0,05$).

Лізоцим, як головний фактор неспецифічного імунітету виявлений у концентрації $(0,022 \pm 0,003)$ г/л. Дослідження цервікального слизу жінок із

порушеннями стану мікробіоти встановили; середнє значення концентрації sIgA складає відповідно за триместрами $(0,36 \pm 0,08)$ г/л, $(0,42 \pm 0,05)$ г/л, $(1,29 \pm 0,41)$ г/л. Середнє значення концентрації IgA складає $(0,28 \pm 0,06)$ г/л в 1 триместрі та $(0,25 \pm 0,04)$ г/л у 2 триместрі, а концентрація специфічного IgG - $(1,37 \pm 0,25)$ г/л. Слід відмітити, що sIgA виявлено у всіх інфікованих жінок, IgA – 67 (55,8 %), IgG – 66 (55,0 %). В динаміці вагітності в жодному випадку всі досліджувані показники місцевого імунітету в цервікальному слизі обстежених жінок основної групи не досягали відповідних значень у контролі. Таким чином, інфекційний чинник може як ініціювати передчасне переривання вагітності, так і включитись у процес після початку формування зазначеного ускладнення гестаційного процесу за рахунок інших чинників. Отримані результати дозволяють зрозуміти природу тривалих або рецидивуючих запальних захворювань нижнього відділу уrogenітального тракту. Таким чином, проведення санації статевих шляхів при місцевих запальних захворюваннях у жінок на етапі прегравідарної підготовки буде сприяти нормалізації факторів місцевого імунітету.

Пролактин відносять до компонентів ендокринного контролю метаболічного гомеостазу при вагітності. Вважаючи його вагомий вплив як на ріст і формування плода так і на контроль скоротливої діяльності матки, нами було вивчено його вміст у обстежених жінок на протязі вагітності.

Вивчення динаміки вмісту пролактину при фізіологічній вагітності виявлено його підвищення в крові з ранніх термінів. Якщо середні показники до вагітності складали $(8,7 \pm 1,02)$ нг/мл, то вже в I-му триместрі його концентрація підвищувалась до $(23,7 \pm 2,7)$ нг/мл ($p < 0,05$).

У вагітних 1 групи спостерігалось значне збільшення його концентрації у порівнянні з таким у здорових жінок .

Збільшення вмісту пролактину на тлі зменшення плацентарного лактогену у цих жінок можна розцінити як компенсаторну реакцію організму вагітної, спрямовану на збереження вагітності, а в подальшому – як боротьбу з гіпоксією. З іншого боку, збільшення вмісту пролактину сприяє підвищенню тонуусу міометрія, що формує симптоми загрози переривання вагітності і може обумовити

самовільний аборт уже в ранні терміни вагітності.

Концентрація прогестерону в крові у всіх триместрах була в середньому нижче показників у жінок контрольного групи р менше 0,05 проте звертає увагу наявність у всіх жінок основної групи прогестеронової недостатності за даними гормонкоцитології із збільшенням індексів еозинфілії і каріопікнозу вище 70%.

Оцінка характеру змін параметрів кровотоку в судинах матки, плаценти та плода за даними доплерометрії у обстежених жінок.

З метою оцінки плацентарного, маткового та плодового кровообігу у вагітних з ПП ми використовували криві швидкостей кровотоку в судинах фетоплацентарного комплексу. При аналізі доплерографії використовували два методи оцінки кровотоку – кількісний та якісний. Кількісна характеристика свідчать про швидкість кровотоку крізь судини за одиницю часу Якісна відображає периферичний тонус судин.

Оцінку показників кровообігу проводили в системах середньомозкової артерії (СМА), аорті плода, артерії пуповини, вені пуповини, артерії плаценти, артерії стінки матки, венозному протоці.

Серед обстежених основної групи 44,4 % жінок не мали патологічних змін при вимірюванні показників кровотоку при доплерографії. У більшості (55,6 %) мали місце патологічні зміни кровотоку. У 16,6 % в СМА, у 11,1 % в артеріях пуповини, та в 11,1 % в маткових артеріях. Найбільш часто (50 %) реєструвалось порушення швидкості кровоплину у венозному протоці (підвищена швидкість руху), що свідчить про порушення утилізації кисню в МПК та наявність фетоплацентарної дисфункції. При цьому деструктивні зміни в плаценті за даними ультразвукового дослідження реєструвались у 72,2 % спостережень. Порушення кровотоку в 1 судинному басейні відмічалось у 32,3 % досліджень, та по 11,1 % в двох та в трьох судинах.

У вагітних групи контролю деструктивні зміни плаценти без судинного компоненту відмічались лише у 4 (16)% ультразвукових досліджень, в решті випадків структурність плаценти не була порушеною. У вагітних цієї групи кількість досліджень, в яких не відмічалось порушень показників кровотоку в

жодній досліджуваній судині було.

У всіх обстежених ми порівняли значення пульсаційного та резистентних індексів в обох групах з показниками, що зареєстровані у здорових жінок з фізіологічним перебігом вагітності (за даними відділення діагностики стану утробного плода).

Як свідчать дані у обстежених основної групи має місце достовірне підвищення ПП в системі маткових артерій. Це пов'язано із наявністю в цій групі жінок із рецидивуючою загрозою переривання вагітності, та як наслідок, гіпертонусом міометрію. Проведений аналіз кривих швидкості кровотоку дозволив виявити більш значні порушення плодово-плацентарного кровообігу загалом в групі вагітних з ПП

Зміни мозгового кровотоку є відображенням переважного кровопостачання мозку в умовах гіпоксії або іншого ушкоджуючого фактора. Гіпоперфузія мозку на фоні порушеної судинної проникливості може розглядатися як одна з причин церебральних ушкоджень у дітей в перинатальному періоді. При цьому деструктивні зміни в плаценті реєструвались у $\frac{3}{4}$ спостережень. Порушення кровотоку в двох та в трьох судинах було лише у кожної 9 жінки. При наявності загрози ПП відбувалось порушення показників кровотоку в матковій артерії за рахунок гіпертонусу міометрію.

Динамічний процес адаптації плаценти, спрямований на підтримання гомеостазу фето-плацентарної системи у відповідності з потребами плода відбувається за рахунок не тільки гормональної функції плаценти.

За результатами аналізу анкети Спілберга Ханіна представлених даних видно, що при тестуванні пацієнток з невиношуванням виявлено тривожно-невротичні розлади, про що свідчить високий рівень особистісної тривоги (ОТ) (32,12+1,54), у здорових жінок він ледве перевищував 19 балів.

При I ступені (18-20 балів) виявляється незначна напруга, що суб'єктивно не сприймається. При II ступені (20-40 балів) відбувається мобілізація психічної діяльності й максимальна компенсаторна напруга. III ступінь (вище 40 балів) пов'язана з дезорганізацією діяльності функціональних систем організму, які

напружують перебіг біохімічних, гормональних та імунологічних процесів. Такі жінки мали більше 3 вагітностей з передчасним її завершенням та втратою плода або новонародженого.

Тривожно-депресивні невротичні розлади сприяли розвитку внутрішньої напруженості, тривоги, зниженню настрою, песимістичній оцінці перспектив. Значний дискомфорт у жінок основної групи підтверджувався високим показником ситуативної тривоги (СТ) (до надання психологічної підтримки) – (48,65+1,55) балів, при показнику у контрольній групі – (19,43+0,09) балів.

За даними нашого дослідження безводний проміжок більше 168 годин не є значущим критерієм у прогнозуванні реалізації внутрішньоутробного інфікування ($r = 0,03 \pm 0,01$) та смертності новонароджених.

Достовірними прогностичними критеріями внутрішньоутробного інфікування при недоношеній вагітності та ПРПО є термін вагітності та мікробіота нижніх відділів уrogenітального тракту до настання вагітності та в 1 триместрі, стан місцевого імунітету впродовж гестації.

Таким чином, у разі передчасного розриву навколоплодових оболонок тривалість пролонгування недоношеної вагітності повинна залежати від терміну гестації на момент ПРПО, клінічного стану матері та плода, появи активації запальних реакцій у матері та у плода.

Таким чином, дитяча захворюваність та смертність при недоношеній вагітності, ускладненій ПРПО, залежала від гестаційного віку плода на момент вилиття навколоплодових вод, значно зменшуючись при збільшенні терміну гестації.

У жінок основної групи найбільш розповсюдженою є умовно патогенна мікрофлора.

Відновлення мікробіоти піхви є ефективним, якщо проводиться з ранніх термінів вагітності.

Співвідношення компонентів мікробіоти піхви визначає перебіг та наслідки вагітності. Найбільшу ступінь тісноти між показниками мають інфекційний уrogenітальний анамнез, порушення менструального циклу та репродуктивний

анамнез.

На фоні використання препаратів лактобактерій відбувається збільшення кількості випадків нормоценозу.

У жінок з дисбіозом корекція вагінальної мікрофлори призводила до зменшення кількості передчасних пологів в 3,01 рази, післяпологових ускладнень в 15 разів, неврологічних ускладнень у новонароджених і 1,6 разів.

Лактобактерії можна використовувати для оцінки ризику ускладнень в системі мати-плацента-плід та у новонародженого.

Причинно-наслідковий зв'язок полягає в наступному; відомий феномен продукції бактеріоцинів лактобактеріями при нормоценозі активує протизапальні реакції та процеси заміщення УПМФ.

Відсутність лактобактерій в 1 триместрі мало кореляційну залежність з рН піхви напередодні пологів, що підтверджує зниження локальної імунної відповіді ($R = -0,420$).

Як відомо розвиток інфекційних ускладнень є однією із причин передчасного переривання вагітності. Таким чином відсутність адекватної відповіді на інфекцію в цьому випадку може бути наслідком шенетичних передумов, що викликають порушену відповідь на ЛПС та інші структури мікробних факторів.

Встановлено роль поліморфного варіанта гена TLR-9 (G2848A) на перебіг вагітності: у жінок групи контролю гомозиготний G/G поліморфізм склав 77 %, G/A - 15 %, A/A – 8 %. У вагітних 1 групи G/G – не було в жодному випадку, G/A – у 24 (61,5 %), а у A/A – у 15 (38,5%).

Отримані данні дослідження розподілу алельних варіантів поліморфізму гена TLR-9 G2848A показали, що у жінок груп ризику переважають гетерозиготні та гомозиготні варіанти генотипу: G/A (67%) та A/A (39%), відповідно у жінок групи контролю 15% і 8%, тобто пов'язані з алелем A.

Аналіз отриманих результатів показав, що відносний ризик (OR) розвитку передчасного переривання вагітності у носіїв алелі G складає 0,41 (95 % CI 0,24-0,71), а при алелі A він збільшується і складає 2,44 (95% CI 1,42-4,20) і у носіїв генотипів G/A і A/A – OR складає відповідно – 2,20 і 2,12.

Отже носійство мутантного алелля як в гомо- так і в гетерозиготному стані може приводити до передчасного переривання вагітності

Алель А поліморфного маркера TLR-9 (G2848G) сприяє підвищенню транскрипційної активності генів і, як наслідок, приводить до збільшення продукції цитокінів і хемокінів.

Носіїв мутантного алеля А серед жінок основної групи (0,474) було вдвічі більше, ніж в контрольній (0,270).

Таким чином, можливо зробити висновок що алель А гена TLR-9 (G2848A) збільшує ризик розвитку невиношування вагітності.

Ймовірно універсальна фізіологічна дія рецепторів в умовах патологічного процесу обумовлена генетично детермінованою конфірмаційною зміною TLR-рецепторів, або зміною передачі сигналу від нього в клітину.

У підсумку можливо припустити, що цитокиновий дисбаланс який запускає запальний процес з розвитком ендотіальної дисфункції займає провідне місце серед факторів ризику передчасного переривання вагітності.

TNF α володіє найширшим спектром біологічної активності, стимулює імунну систему в багатьох її ланках, змінює експресію багатьох цитокінів і ростових факторів. TNF α є цитокіном, який продукується моноцитами і макрофагами. Він діє як мультипотентний модулятор імунної відповіді.

Володіючи здатністю індукувати апоптоз, TNF α викликає також генералізацію в клітинній мембрані активних форм кисню, супероксиду радикалів, а також оксиду азоту. TNF α впливає на ендотелій, посилюючи експресію на ньому молекул адгезії, активує макрофаги, нейтрофіли, посилює секрецію простагландинів, надає хемотаксичну дію на різні клітини і обумовлює синтез білків гострої фази запалення. У незалежно проведених дослідженнях аналізу SNP поліморфізму в позиції G308A виявлена корекція з рівнем транскрипційної активності промотора гена TNF α , отже з рівнем продукції фактору некрозу пухлин.

Відносний ризик розвитку невиношування у жінок-носіїв алелі G становить 0,71 – тобто він є протективним і сприяє фізіологічному перебігу вагітності. У носіїв алелю А ризик (OR) розвитку передчасного переривання вагітності

становить 1,40, що у два рази вище, ніж у носіїв алеля G.

Генотип G/G є протективним і сприяє фізіологічному перебігу вагітності (OR=0,98), генотип G/A підвищує ризик розвитку невиношування у 1,5 разі (OR=1,66). Носії генотипу AA являються групою ризику щодо розвитку загрози передчасного переривання вагітності. Відносний ризик склав 2,54.

Відомо, що певний рівень TNF α є необхідним для нормального розвитку вагітності, тому що він обмежує процеси синтезу ДНК клітинами трофобласту, які експресують рецептори до TNF α .

Однак, надмірна продукція TNF α призводить до порушення мікроциркуляції і гіпоксії тканин, що негативно впливає на перебіг вагітності. В результаті відбувається прогресивне зниження матково-плацентарного кровообігу і порушення метаболічної, трофічної і гормональної функції плаценти, розвитку симптомів загрози передчасного переривання вагітності.

Порівняльна оцінка розподілу алелей та генотипів досліджуємого гена показало значне підвищення частоти алеля A і генотипу G/A у жінок з репродуктивними втратами у порівнянні з аналогічними показниками групи контролю. Крім того, була виявлена позитивна асоціація генотипів AA (OR=3,54); G/A (OR=1,46) поліморфізма (G308A) гена TNF α з ПП. Наявність даних генотипів підвищує відносний ризик передчасного переривання вагітності.

Таким чином, носії високоекспресивного алеля A гену TNF α (G308A) та генотипу G/A являються групою ризику передчасного переривання вагітності.

З метою визначення статистичної достовірності отриманих даних використано методи, що можуть одночасно поєднати різні показники у однієї досліджуваної в групах. Для аналізу розбіжностей між показниками кількості алелів у жінок основної групи та у жінок групи контролю були висунуті статистичні гіпотези:

а) нульова гіпотеза: розподіл несприятливих варіантів алельного поліморфізму всіх досліджуваних генів (показники) в групі жінок з невиношуванням вагітності та в контрольній групі відрізняються від рівномірного;

б) альтернативна гіпотеза: розподіл несприятливих варіантів алельного

поліморфізму в групі жінок з невиношуванням вагітності та в контрольній групі (показники) не відрізняються від рівномірного.

Використання критерію Спірмена показало, що критичне значення показника становило 0,60, а емпіричне – 0,47. Тобто, r критичне $>$ r емпіричного. Таким чином альтернативна гіпотеза відкидається. Приймається нульова гіпотеза, відмінність результатів сполучення алельних поліморфізмів генів між жінками основної та контрольної групи ($p < 0,05$).

В дослідженнях було доведено, що за сукупністю генетичних ознак можна прогнозувати високі ризики невиношування вагітності, ранніх втрат вагітності, тяжких ускладнень другої половини гестації. Крім того, поліморфний характер невиношування вагітності дозволив встановити, що існуюча система лікування жінок із гінекологічними розладами, що передують бажаній вагітності не в змозі за допомогою курсових доз гормональної, токолітичної та метаболічної терапії забезпечити нормальний перебіг вагітності та пологів. Терапія, що розпочата з кінця I триместру може бути неефективною для нормального закінчення вагітності, що підтверджується результатами клінічної характеристики наслідків вагітності та пологів у жінок з невиношуванням групи порівняння. Це робить актуальним створення диференційованої персоніфікованої терапії жінок із чисельними акушерськими втратами.

Таким чином, виражені морфологічні зміни в плаценті запального характеру є достовірним та найбільш точним критерієм вродженої інфекції, але, на жаль, цей метод може бути використаний тільки після пологів, оскільки пренатальна біопсія плаценти з наступним гістологічним дослідженням з метою діагностики ВУІ плода є дуже трудомістким та не може використовуватися у повсякденній практиці.

Патогістологічний аналіз заключень плацент при передчасних пологах показав, що запальні реакції у плаценті є частиною патогенетичних механізмів, що призводять до передчасних пологів, а не наслідком висхідного інфікування в плаценті при тривалому латентному періоді. Встановлено, що після 22-х тижнів вагітності лімфоцитарна інфільтрація має материнське походження, що підтверджується появою лейкоцитів виключно в децидуальних клітинах. Вона

збільшує свою інтенсивність та поширює розповсюдженість із збільшенням терміну вагітності.

Морфологічний субстрат запального компоненту в плацентах від жінок з ПП залежав від терміну вагітності.

В ранні терміни вагітності (23-29 тижнів) в структурах плацентарного бар'єру присутні зміни характерні для запального процесу: розлади кровообігу зі стазами та повнокров'ям судин, крововиливами у міжворсинчастий простір та в тканину децидуальної оболонки, набряк строми частини ворсин, дистрофічні зміни в синцитії і цитотрофобласті, збільшенням обсягу міжворсинчастого фібриноїду з вогнищами ворсин, які повністю замуrowані у фібриноїд. При цьому, експресія CD45 була більш виразною в децидуальній оболонці на фоні слабо позитивної експресії фактора некрозу пухлин.

В терміні гестації 30-34 тижня вагітності, поряд із змінами запального характеру, відмічались більш виразні зміни колагенізації і фіброзу строми зі зменшенням фетальних судин, проліферацією фібробластів строми, а також збільшення міжворсинчастого фібриноїду, на фоні більш виразної експресії CD45 та слабо позитивної експресії фактору некрозу пухлин не тільки в децидуальній оболонці, а і в стромі частини ворсин.

В дослідженнях в терміні 35-36 тижнів вагітності зміни запального характеру були більш виразними і носили більш розповсюджений характер ніж у попередніх групах дослідження. Вогнища запальної інфільтрації відмічались в децидуальній оболонці, в міжворсинчастому просторі і в стромі ворсин на фоні дистрофічних змін в синцитії і цитотрофобласті, деструкції строми ворсин, виразного повнокров'я судин всіх типів ворсин, вогнищ крововиливів в міжворсинчастий простір, особливо під децидуальною оболонкою, а також позитивної експресії запального маркеру CD45 в децидуальній оболонці, міжворсинчастому просторі і в стромі частини ворсин, більш розповсюдженої і виразної ніж в попередніх групах дослідження.

Таким чином, виражені морфологічні зміни в плаценті запального характеру є достовірним та найбільш точним критерієм вродженої інфекції, але, на жаль, цей

метод може бути використаний тільки після пологів, оскільки пренатальна біопсія плаценти з наступним гістологічним дослідженням з метою діагностики ВУІ плода є дуже трудомістким та не може використовуватися у повсякденній практиці.

Патогістологічний аналіз заклочень плацент при передчасних пологах показав, що запальні реакції у плаценті є частиною патогенетичних механізмів, що призводять до передчасних пологів, а не наслідком висхідного інфікування в плаценті при тривалому латентному періоді. Встановлено, що після 22-х тижнів вагітності лімфоцитарна інфільтрація має материнське походження, що підтверджується появою лейкоцитів виключно в децидуальних клітинах. Вона збільшує свою інтенсивність та поширює розповсюдженість із збільшенням терміну вагітності.

Таким чином, у разі передчасного розриву навколоплодових оболонок тривалість пролонгування недоношеної вагітності повинна залежати від терміну гестації на момент ПРПО, клінічного стану матері та плода, появи активації запальних реакцій у матері та у плода.

Морфологічними проявами дезорганізації плаценти при передчасних пологах, патогенетично обумовлених інфікуванням матері та плода, є вогнищева затримка дозрівання ворсин, редукція судинного русла, щільність міжворсинчастих просторів, поліморфно-клітинна запальна інфільтрація ворсинок плацент, склерозування та фібриноїд ворсинок.

Збільшення експресії НК-клітин (CD56): в децидуальній оболонці-лейкоцитарні, вогнища до 20-30 %; в хоріальній оболонці; в плідних оболонках - вогнищево до 10-20 % клітин; у ворсинах - 1-5 % лейкоцитів, яке пов'язане з порушенням секреції кількості хемокинів та прозапальних цитокинів. виявлено плодово-плацентарні судинні процеси: затримка дозрівання ворсин з наявністю незрілих аваскулярних середніх і стовбурових ворсин хоріона з порушенням перфузії та зниженням експресії імуногістохімічного маркера CD-31 в ендотелії судин.

Причинно-наслідковий зв'язок розвитку передчасних пологів полягає в наступному: генетичні особливості вродженої імунної відповіді матері і плода та

психологічні передумови у жінок з обтяженим запальними захворюваннями статевих шляхів різного походження анамнезом, призводять до активації системної та локальної прозапальної відповіді яка починається з преімплантаційного періоду з подальшим розвитком порушення плацентарного кровообігу (синдрому гіперкоагуляції і плацентарного тромбозу), запальних процесів в різних структурах плоценти, що в умовах порушення роботи рецепторів до естрогенів та прогестерону, викликають комплекс нейро-імунно-гуморальних змін з розвитком плацентарної дисфункції та активації скорочувальної активності міометрію, що призводить до передчасних пологів.

У зв'язку з чим було розроблено алгоритм поетапного прегравідарного консультування жінок з невиношуванням вагітності з урахуванням новітніх поглядів на його патогенез.

Розроблений комплекс відрізняється тим, що для відношення жінок до групи високого ризику розвитку передчасних пологів в різні терміни в комплекс обстеження вводиться визначення поліморфних варіантів генів G2848A TLR 9 та G308A гена TNF-альфа. У таких жінок дослідження рН піхви, мікроскопії вагінальних мазків, бактеріологічного дослідження з піхви з антибіотикограмою, контроль СРБ, гормональна кольпоцитологія проводяться в динаміці з ранніх термінів гестації з метою діагностики а також ефективності проведеного комплексу для запобігання рецидиву запальних реакцій. Це необхідно у зв'язку з тим, що носії цих генних поліморфізмів мають властивість, навіть при наявності умовно-патогенної мікрофлори, завжди відповідати активацією прозапальної відповіді в усіх структурах морфо-функціональної системи мати-плацента-плід. Оскільки генетичні фактори у матері і плода не можна усунути важливим фактором попередження перинатальних втрат стає ретельна діагностика та патогенетичне лікування.

Особливостями розробленого лікувального комплексу стає прегравідарне лікування для усунення ендометріальної недостатності та можливості нормалізації рівноваги між про- та протизапальними процесами до завершення органогенезу.

Для оцінки ефективності запропонованого лікувально-профілактичного

комплексу вагітних груп високого ризику розвитку передчасних пологів залежно від отриманої терапії заздалегідь були розподілені методом рандомізації на групи: I група – 52 вагітних, які отримували загальноприйнятий базовий курс лікування відповідно до рекомендацій - Клінічний протокол з акушерської допомоги «Передчасні пологи» Додаток до наказу МОЗ №624 від 03-11-2008 [159]. В II групу увійшли 68 вагітних, яким призначали запропонований удосконалений комплекс. Контрольну групу становили 25 жінок із фізіологічними пологами

Рекомендована терапія починалась із прегравідарного періоду і містила корекцію за фазами менструального циклу з відновленням морфо-функціонального стану репродуктивної системи, лікування запальних процесів органів малого тазу з відновленням мікробіоти нижніх відділів уrogenітального тракту. Обов'язковим компонентом є відновлення лактофлори з метою підвищення місцевих протизапальних реакцій. Враховуючи визначений у жінок з передчасними пологами поліморфізм гену TLR 9 та TNF-альфа. - імунотерапія біовеном в прегравідарному циклі. Для активації захисних, детоксикаційних, антиоксидантних функцій, відновлення мікробіоти кишківника та видалення з організму токсинів різного походження (сполуки тяжких металів, радіонукліди, патологічні імунні комплекси) стимуляції фагоцитарної активності, що призводить до прискорення відновлення аутофлори призначали яблочний пектин. В комплексі прегравідарного консультування була обов'язковою психологічна терапія.

Лікування вагітних з I триместру відрізняється тим, що до базисної терапії в комплекс додають імунотерапію Біовеном, Яблпект антиоксидантний, психотерапію, оптимальні за тривалістю місцеву санацію піхви та застосування лактобактерій.

Ефективність складових комплексу пояснюється їх наступними впливами пробіотиків:

Імунні: активують локальні макрофаги, підвищуючи презентацію антигену В-лімфоцитів та місцеву і системну продукцію секреторного імуноглобуліну А; модулюють цитокиновий профіль.

Неімунні: конкурують за поживні речовини з патогенами; змінюють рН в піхві, що створює несприятливі умови для розвитку патогенів; виробляють бактеріоцини, що пригнічують патогени; нейтралізують супероксидні радикали; стимулюють епітеліальну продукцію муцину; конкурують із патогенами за адгезію.

Яблопек регулює окисно-відновлювальні процеси, здійснює антиоксидантний захист, стимулює фагоцитарну активність, підвищує резистентність до інфекцій, покращує функцію печінки, за рахунок високих адсорбційних властивостей (з доведеною ефективністю) сприяє детоксикації, у тому числі зв'язуванню і виведенню радіонуклідів та патологічних імунних комплексів, відновлює аутофлору і цілісність пошкоджених клітин та тканинних структур.

Біовен препарат є нативним імуноглобуліном G, зберігає всі біологічні властивості: активацію комплементу, ефекторну і опсоно-фагоцитарну функції, володіє специфічною активністю проти різних збудників — вірусів і бактерій.

Важливість психологічного консультування у жінок з невиношуванням пов'язана з наступними факторами. Деякі, з одного боку особистісні характеристики, відносяться до індивідуальних генетичних ознак, з другого - система регуляції гомеостазу має особистісну природу. Тобто зміни одних станів викликають зміни других. Це відбувається таким чином: нейрони і лімфоцити мають однакові рецептори для кортикотропного, вазопресину та β-ендорфіну.

Так імунна система і ЦНС передають інформацію одне одному.

Ефективність розробленого комплексу можна підтвердити наступними даними.

Рецидивуюча загроза переривання вагітності була зменшена у 1.5 рази, плацентарна дисфункція в 1,9 рази, СЗРП, преєклампсія майже в 2 рази, багатоводдя в 1,7 рази, маловоддя 1,6 разів, анемія в 2,6 разів, вагінит в 2.5, баквагіноз 1.8, безсимптомна бактеріурія 1,9, гестаційний пієлонефрит 1,8. Тобто достовірно була зменшена як загроза пп так і інфекційні ускладнення вагітності. Як свідчать отримані данні, кількість жінок, що доносили вагітність до терміну пологів становила в групі рекомендованої терапії 59 (86,8)%, а в групі базисної

терапії – 36 (69,2)%, ($p < 0,5$). Рекомендована технологія, яка включала прегравідарну підготовку та супровід з ранніх термінів (6-8 тижнів) надала можливість повністю попередити дуже ранні передчасні пологи та зменшити ранні передчасні пологи ($p < 0,5$). Тобто у жінок носіїв хибних алелів генів TLR-9 та TNF альфа стало можливим збільшити гестаційний вік та більшу морфофункціональну зрілість плода.

Під впливом комплексної терапії з використанням псих додпомого до і під час вагітності достовірно зменшується особистісна тривожність та особливо ситуативна тривожність аж до рівня групи контролю.

Передчасні пологи у жінок рекомендованої терапії відбулися у 8 (11,7%), що 2,3 рази менше ніж у жінок, що отримували базисну 27,0%, $p < 0.05$.

Достовірно зменшились ускладнення у новонароджених у жінок з рекомендованим комплексом лікування. Асфіксія тяжкого ступеня зменшилась на 40%, помірною в 2.5 рази, ГІУ в 2.1 рази, синдром пригнічення в 1.7 рази, синдром збудження не спостерігався. Кількість новонароджених з вродж пнев та ателектазами в легенях в 2,75 рази, ВШК 1 ст- в 4.5 рази, 2 ст- майже на 50%, третього- в 4 рази. Респір дистрес синдром в 3 рази.

За рахунок розробленого лікування були попереджені дуже ранні передчасні пологи.

Зниження передчасних пологів після 28 тижнів вагітності з 6,8 до 2,5 %. Кількість пологів в 31-32 тижні збільшилась на 6,1 %, в 35-36 тижнів на 18,2 %.

Зниження частоти пізніх ускладнень вагітності (плацентарна дисфункція, анемія, прееклампсія, дистрес плода, інфікування утробного плода) у жінок з загрозою передчасних пологів на 30 %.

Зниження перинатальної патології та захворюваності новонароджених на 20 %.

Зниженні перинатальної смертності з 23,9 до 3,4 %.

ВИСНОВКИ

1. Аналіз історій жінок з передчасними пологами дозволив визначити фактори ризику їх розвитку: загроза передчасних пологів (48%), передчасні пологи в анамнезі (81,2%), наявність у жінки під час вагітності запальних захворювань статевих органів, викликаних інфекціями, що передаються статевим шляхом (28%), перенесені під час вагітності респіраторні інфекції (67.6 %), істміко-цервікальна недостатність (38%).

2. Дослідження стану мікробіоценозу урогенітальних органів вагітних жінок при передчасних пологах показали наявність високого ступеню мікробного обсіменіння. При цьому виявлені мікроорганізми в двух- та трьохкомпонентних асоціаціях. Найбільш частим мікроорганізмом, що входили в склад асоціацій були: *Staphylococcus aureus* – у 38,3 % випадках, *Staphylococcus haemolyticus* – у 38,3 % випадках, *E.colli* – у 65,30%, гриб роду *Candida* - у 50,8 % випадках та представники інфекцій, що передаються статевим шляхом: хламідії (54%), уреаплазма (37,9%), вірус генітального герпесу (87,1%). Такі зміни мікробіоценозу свідчать не тільки про наявність запального процесу на рівні статевих органів жінки, але й є загрозою для внутрішньоутробного стану плода і новонародженого.

3. Зважаючи на високі показники мікробного інфікування нижніх відділів репродуктивного тракту вагітних, були проведені дослідження щодо визначення особливостей мікробіоти навколоплідних вод, пуповини, плаценти та ротової порожнини новонародженого. Спостерігали достатньо високі показники умовно-патогенної мікрофлори у вигляді *Staphylococcus epidermidis* в плаценті (18,75%), пуповині (31,25%), ротовій порожнині (37,5%) та клебсієли (12,6), що може бути загрозливим для ВУІ.

4. Вивчення особливостей місцевого імунітету у жінок з передчасними пологами показало зниження неспецифічного імунітету, яке супроводжується зменшенням показника лізоциму в цервікальному слизі ($0,13 \pm 0,02$ г/л). Відбуваються зміни в показниках імуноглобулінів G ($0,13 \pm 0,02$ г/л) та імуноглобуліну А ($0,11 \pm 0,02$ г/л), що може свідчити про наявність запальних змін в

органах вагітних жінок.

5. Результати гормонального дослідження показали, що у жінок з передчасними пологами вагітність не забезпечується достатньою гормональною підтримкою. Це виражається в зменшенні співвідношення прогестерон-естрадіол. Вміст прогестерону був значно знижений в II та III триместрах вагітності (відповідно $87,4 \pm 6.8$ та $156,6 \pm 13,8$ нмоль/л.)

6. Оцінка характеру змін в судинах матки, плаценти та плода за даними доплерографії у вагітних з передчасними пологами показала наявність суттєвих змін показників кровотоку в судинах матки (особливо в матковій артерії ($0,858 \pm$), що може відбуватись за рахунок гіпертонусу міометрія. Патологічні зміни кровотоку спостерігались в артерії пуповини (індекс резистентності $0,721 \pm 0.05$, пульсаційний індекс $1,13 \pm 0.038$). Зміни кровотоку відбувались і в церебральних судинах плода та реєструвались в 2-3 судинах у кожної 9 жінки з передчасними пологами. Порушення мозкового кровотоку може бути показником гіпоксичного стану плода та в подальшому бути однією з причин церебральних ушкоджень у дітей в перинатальному періоді.

7. Молекулярно-генетичне дослідження поліморфних варіантів генів G2848A TLR 9 та G308A гена TNF α показали наявність алелі A гену TLR9 в 100% випадків при передчасних пологах. Відносний ризик (OR) загрози передчасних пологів у носіїв генотипу G/G дорівнює 0,308, у носіїв генотипу G/A -2.20, а для AA-2,7. Крім того була виявлена позитивна асоціація генотипів A/A (OR=3,54), G/A (OR=1,46), поліморфізма (G308A) гена TNF α . Отримані дані розкривають механізм розвитку передчасних пологів через реалізацію впливу інфекційних чинників.

8. Дослідження психоемоційного стану у жінок з передчасними пологами показало наявність у них високого рівня особистісної та ситуативної тривожності, що переважає групу контролю майже в 2,52 рази. Такі зміни супроводжувались тривожно-депресивними невротичними розладами, сприяли розвитку внутрішньої напруженості, тривоги, зниження настрою, песимістичній оцінці перспектив, що може призводити до негативних наслідків з наступними гормональними та імунними розладами.

9. В плаценті жінок після передчасних пологів спостерігалась активація запальних реакцій. Лейкоцитарна інфільтрація в плаценті охоплювала всі структурні компоненти (більше 70 %), а локальне запалення є ключовим механізмом настання пологової діяльності. Відмічалось збільшення експресії NK-клітин (CD56): в децидуальній оболонці- лейкоцитарні вогнища до 20-30 %; в хоріальній оболонці та плідних оболонках - вогнищево до 10-20 %, клітин ворсинах - 1-5 % лейкоцитів.

10. Розроблений комплекс заходів направлений на спостереження вагітних, лікування та профілактику передчасних пологів показав свою високу ефективність, його впровадження: дозволили знизити передчасні пологи після 28 тижнів вагітності з 6,8 до 2,5 %, а кількість пологів в 31-32 тижні збільшилась на 6,1 %, в 35-36 тижнів на 18,2 %. Також знизилась частота пізніх ускладнень вагітності (плацентарна дисфункція, анемія, прееклампсія, дистрес плода, інфікування утробного плода) у жінок з загрозою передчасних пологів на 30 %.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для підвищення ефективності попередження передчасних пологів жінкам груп високого їх ризику додається обов'язкове прегравідарне лікування з метою усунення впливу шкідливих звичок, порушення гормональної регуляції менструального циклу, лікування запальних процесів органів малого тазу та нижніх відділів уrogenітального тракту, відновлення вагінальної лактофлори, корекції преморбідного фону, пектинова профілактика для підвищення резистентності до інфекцій, імунотерапія, психотерапія. Метою етапу є забезпечення умов імплантації, органогенезу та плацентації.

2. У жінок груп ризику розвитку ПП в прегравідарному періоді показано розширення спектра клінічного обстеження - генетичне дослідження ТЛР-9, ТНФ-альфа (G308A).

3. Вторинна профілактика - протягом вагітності (базисна терапія проводиться згідно до існуючих клінічних протоколів). Рекомендована частота визначення рН піхви 1 раз в 7-10 днів, починаючи з першого триместру, мікроскопія вагінальних виділень проводиться 1 раз на тиждень, гормональна кольпоцитологія, бакпосів вагінальних виділень при патологічних змінах рН вагінального вмісту.

4. Препарат яблпект в комплексі лікування призначається по 1 розчинній таблетці 3 рази на добу курсом 4 тижня. Курс терапії починається в прегравідарному періоді та проводиться тричі під час вагітності. Ефект досягається доведеними властивостями препарату підвищувати резистентність організму за рахунок стимуляції фагоцитарної активності, елімінації патологічних імунних комплексів, відновлення аутофлори та структури ушкоджених тканин, антиоксидантної активності.

5. Для корекції імунологічних змін Біовен 10% 50 мл, в/в у циклі запліднення і в динаміці вагітності з першого триместру до 36 тижнів при клініко-лабораторних ознаках загрози переривання вагітності та активації прозапальних процесів.

6. Психотерапія в прегравідарному періоді та впродовж вагітності для зниження впливу неадаптивних форм поведінки на забезпечення нейрогуморального гомеостазу та підвищення резистентності організму.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Антонюк М.І., Дола О.Л., Ємець Н.О. Аналіз медико-соціального статусу жінок, у яких відбулися передчасні пологи. *Здоровье женщины*, 2013 - irbis-nbuv.gov.ua
2. Скурятіна Н.Г. Аналіз перебігу вагітності і пологів у жінок із патологією шийки матки. *Акушерство. Гінекологія. Генетика*, 2016 - irbis-nbuv.gov.ua
3. Liubomyrska K.S., Kamyshnyi O.M., Krut Y.Y. Асоціація однонуклеотидного поліморфізму імунорегуляторних генів із передчасним розривом плодових оболонок при недоношеній вагітності. *Патологія*, 2018 - pat.zsmu.edu.ua
4. Федченко О.О. Біофізичні та біохімічні зміни в плодових оболонках при несвоєчасному їх розриві у вагітних і родільє - irbis-nbuv.gov.ua
5. Венцківська, І. Б., Подольський, В. В., Біла, В. В., & Загородня О. С. (2014). Передчасні пологи - патогенез, прогнозування та профілактика (методичні вказівки). К. (затверджено МОЗ України 3.11.2014 - 11.14/239.14).
6. Венцківська І. Б., Загородня О. С., Венцківський К. О. Протизапальні препарати в лікуванні загрози передчасних пологів. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, 2012; 1: 145-147.
7. Венцківська І.Б. Передчасні пологи – патогенез, прогнозування та профілактика (методичні вказівки) / Венцківська І.Б., Подольський В.В., Біла В.В., Загородня О.С. – К., 2014. – 22 с. (затверджено МОЗ України 3.11.2014 – 11.14/239.14).
8. Знаменська Т. К. Вплив застосування пробіотиків на ефективність виходжування недоношених новонароджених від матерів з бактеріально-вірусними мікст-інфекціями / Т. К. Знаменська, О. О. Лошак, Л. В. Язикова, О. О. Язиков, Т. В. Петрицюк // *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. - 2013. - Т. 3, № 3. - С. 138-140.: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Nkhp_m_2013_3_3_24.
9. Жабченко І. А., Корнієць Н. Г., Тертична-Телюк С. В. Гормонально-метаболичні особливості фетоплацентарного комплексу у вагітних-переміщених осіб / *Запорізький медичний журнал*. 2020. № 1. С. 79-85. <https://doi.org/>

10.14739/2310-1210.2020.1.194541.

10. Власова О.В., Безруков Л.О. Діагностична цінність серологічних маркерів неонатального сепсису в умовах хронічного контакту з малими дозами сполук важких металів. Імунологія та алергологія: наука і практика. 2019 - irbis-nbuv.gov.ua

11. Чайка В.К., Говоруха І.Т. Діагностичні та лікувальні можливості щодо запобігання передчасним пологам у жінок після вилікуваного безпліддя. Здоров'я жінки, 2014 - irbis-nbuv.gov.ua

12. Голяновський О.В., Рубінштейн А.М. Ефективність комбінованого застосування сублінгвальної та вагінальної форм мікронізованого прогестерону в терапії загрози передчасних пологів. Здоров'я жінки, 2015 - irbis-nbuv.gov.ua

13. Живецька-Денисова А. А., Воробйова І. І., Рудакова Н. В., Лозова Л. А., Шамаєва О. В., Стрижак С. К. Профілактика репродуктивних втрат, пов'язаних з внутрішньо-плацентарним накопиченням радіонуклідів. Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2023; 28.

14. Бойко В.І., Бутенко О.І. Затримка розвитку плода при недоношеній вагітності: діагностика та профілактика перинатальної патології. Здоров'я жінки. 2017 - irbis-nbuv.gov.ua

15. Геряк С.М. Збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю "Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику. 2017 - repository.tdmu.edu.ua

16. Вдовиченко Ю. П., Бабкіна Т.М., Волик Н. К., Марченко А. М. Значення оцінки імпульсної доплерометрії судин матково-фетоплацентарного комплексу при плацентарній дисфункції. Здоров'я жінки. 2013; 9: 87-90.

17. Кудін С. Ф., Савонова О. В., Козерук Ю. В. Інфекційні хвороби, які набули соціального значення : тексти лекцій : навч.-метод. посіб. для студентів і викладачів вищих педагогіч. навч. закладів. Чернігів: Чернігівський національний педагогічний університет імені Т.Г. Шевченка, 2017. 80 с.

erpub.chnpu.edu.ua:8080/jspui/handle/123456789/142

18. Вознюк А.В. Комбіноване застосування акушерського песарію та вагінальної форми мікронізованого прогестерону для профілактики передчасних

пологів у жінок із вагітністю двійнею та сонографічно вкороченою шийкою матки. *Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe (East European Scientific Journal)*# 2018;3(31).

19. Маланчук Л.М., Маланчин І.М., Маланчук С.Л. Коротка шийка матки— предиктор передчасних пологів. *Здоровье женщины*. 2016 - irbis-nbuv.gov.ua

20. Коровай С.В., Порван А.П., Печерська А.І. Метод визначення загрози передчасних пологів на ранніх стадіях вагітності. Системи обробки інформації. – 2016; 1: 157-160. - irbis-nbuv.gov.ua

21. Воробйова І. І., Толкач С. М., Ткаченко В. Б., Живецька-Денисова А.А. Мікронізований прогестерон у профілактиці і лікуванні невиношування вагітності. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2019; 9. (3): 3-11.

22. Безруков Л.О., Власова О.В. Можливості верифікації неонатального сепсису. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2018; 17(3): 69-77.- irbis-nbuv.gov.ua

23. Пучков А.В., Круть Ю.Я. Морфологічні зміни плаценти у вагітних з передчасним розривом плодових оболонок при передчасних пологах. *Здоровье женщины*, 2013. - irbis-nbuv.gov.ua

24. Задорожна ТД, Скрипченко Н.Я., Лозова Л.А. Морфологічні та імуногістохімічні особливості плацент у жінок з невиношуванням. *Scientific Collection Interconf, №69, August, 2021. Publishing a scientific article in the IX International Scientific and Practical Conference scientific horizon in the context of social crises. August 6-8 2021 Tokyo, Japan*

25. Цвігун М.В. Невиношування вагітності—один із наслідків перенесених оперативних втручань на шийці матки у жінок репродуктивного віку. *Здоровье женщины*, 2014. - irbis-nbuv.gov.ua

26. Пирогова В.І. Сміх З.В. Непрогресуюче відшарування нормально розташованої плаценти за недоношеної вагітності: аспекти діагностично-лікувальної тактики. *Репродуктивна ендокринологія*, 2014 - Citeseer

27. Щурук Н.В., Пирогова В.І. Обґрунтування лікувальної тактики на преконцепційному етапі у пацієнток з патологічними вагінальними виділеннями та

обтяженим невиношуванням. Здоровье женщины, 2016. - irbis-nbuv.gov.ua

28. Malanchuk O.B., Lakatosh V.P., Kostenko O.U. Особенности состояния микробиоценоза влагалища у беременных в сроке 22–28 недель беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных. Здоровье женщины, 2016 - journals.uran.ua

29. Седзюх І.М., Дяк К.В., Сем А.В. Особливості загрози передчасних пологів у першородящих та повторнородящих. Медичний форум, 2017 - medicinelviv.org.ua

30. Поладич І.В., Венцківський Б.М. Особливості імуногістохімічних змін експресії прогестеронових рецепторів плацентарних структур, при передчасних пологах у жінок з багатопліддям. Український науково-медичний молодіжний журнал.2016 - irbis-nbuv.gov.ua

31. Маркевич В.В. Особливості перебігу вагітності і пологів у першороділей різних вікових груп. Здоровье женщины, 2016 - irbis-nbuv.gov.ua

32. Мазур Ю.Ю. Особливості перебігу та профілактика рецидивування ектопії шийки матки в умовах порушень мікробіоти піхви та папіломавірусного інфікування. 2018 - dspace.vntnu.edu.ua

33. Геряк С.М., Жиляєв М.М. Особливості продукції інтерлейкінів при своєчасних та ускладнених (антенатальна загибель плода) передчасних пологах. Вісник наукових досліджень, 2013 - irbis-nbuv.gov.ua

34. Маланчук О.Б., Лакатош В.П., Костенко О.Ю. Особливості стану микробиоценозу піхви у вагітних у терміні 22–28 тиж вагітності, ускладненої передчасним розривом плодових оболонок. Здоровье женщины, 2016. - irbis-nbuv.gov.ua

35. Коньков Д.Г., Старовер А.В. Особливості терапії безсимптомної бактеріурії у вагітних, які мали в анамнезі передчасні пологи. 2018 - dspace.vntnu.edu.ua

36. Живецька-Денисова А. А., Воробйова І. І., Скрипченко Н. Я. Особливості формування функціональної системи «мати-плацента-плід» під впливом малих доз радіації. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2022. XII, 4 (46): 21-30. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XII.4.46.2022.4>.

37. Холодов Б. І. Оцінка впливу замісної гормоно-терапії гіпотиреозу на стан вагітності та виношування плоду. Master's thesis, Сумський державний університет, 2016. <http://essuir.sumdu.edu.ua/handle/123456789/45085>.

38. Лазуренко В.В., Пасієшвілі Н.М., Вдовиченко Ю.П. Патогенетичне обґрунтування системної профілактики і терапії інфекційно-запальних уражень плода жінок, які страждають на материнсько-плодову інфекцію. Світ медицини та біології. 2019; 2(68). - repo.knmu.edu.ua

39. Геряк С.М., Петренко Н.В., Добрянська В.Ю. Патогенетичні підходи до лікування передчасних пологів на тлі хронічного вогнища інфекції. Здоровье женщины. 2017 - irbis-nbuv.gov.ua

40. Громова А.М., Громова О.Л., Мітюніна Н.І. Патоморфологічні особливості плаценти та оболонки при передчасному вилитті навколоплідних вод. Вісник проблем біології і медицини. 2016; 2 (2): 78–81. - irbis-nbuv.gov.ua

41. Круть Ю.Я., Пучков В.А., Любомирська К.С. Передчасний розрив плодових оболонок при недоношеній вагітності. Здоровье женщины, 2014 - irbis-nbuv.gov.ua

42. Венцківська І.В., Страшко І.В., Венцівський К.О. Передчасний розрив плодових оболонок: нові генетичні чинники та можливий патогенез їхньої реалізації. Здоровье женщины. 2017 - irbis-nbuv.gov.ua

43. Лакатош В.П., Наритник Т.Т., Біла В.В. Передчасні пологи: протиріччя і сучасні реалії. Здоровье женщины. 2014 - irbis-nbuv.gov.ua

44. Венцківська І.Б., Біла В.В., Подольський В.В., Загородня О.С. Передчасні пологи – патогенез, прогнозування та профілактика. Методичні рекомендації. Київ, 2016. – 30 с.

45. Резніченко Г.І., Резніченко Н.Ю., Потєбня В.Ю. Перспективи лікування загрози передчасних пологів із застосуванням сублінгвальної форми мікронізованого прогестерону. Здоровье женщины, 2016 - irbis-nbuv.gov.ua

46. Живецька-Денисова А. А., Воробйова І. І., Ткаченко В. Б. Плацента як дзеркало вагітності. Здоровье женщины. 2019; 3: 101-106. <https://doi.org/10.15574/HW.2019.139.101>.

47. Живецька-Денисова А. А., Воробйова І. І., Скрипченко Н. Я., Толкач С. М., Раздайбедін С. М. Плацентарні маркери невиношування вагітності. Патологія. 2021; Т18. 3 (53): 328-339. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2021.3.232302> .

48. Жук С.І., Ус І.В., Бикова О.Г., Пехньо Н.В. Порівняльна характеристика різних методів лабораторної діагностики передчасних пологів. Здоров'є жінчини, 2015 - irbis-nbuv.gov.ua

49. Пирогова В. І., Шурпяк С. О., Фейта Ю. Р., Малачинська М. Й. Порівняльне дослідження ефективності топічної терапії комбінованими препаратами змішаних вагінітів, асоційованих з цервіцитами. Здоров'є жінчини. 2018; 6: 42-49. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdzh_2018_6_9

50. Дяк К.В., Юзько О.М. Причинні фактори передчасних пологів (Новий погляд на проблему). Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина, 2017 - irbis-nbuv.gov.ua

51. Булавенко О.В., Вознюк А.В. Прогнозування ризику виникнення передчасних пологів у жінок із багатоплідною вагітністю в популяційній когорті Вінницької області в залежності від вихідного стану здоров'я та перебігу вагітності. *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2017; 28: 123-126.

52. Голяновський О.В., Стецюк К.В. Профілактика і терапія загрози передчасних пологів у вагітних з передлежанням плаценти. Вісник Вінницького національного медичного університету, 2017 - irbis-nbuv.gov.ua

53. Римарчук М.І. Профілактика плацентарної дисфункції у жінок з локальним непрогресуючим відшаруванням нормально розміщеної плаценти. Галицький лікарський вісник, 2015 - irbis-nbuv.gov.ua

54. Агабабов Р. М. Профілактика та лікування плацентарної дисфункції у вагітних з інфекцією нижнього відділу сечовивідних шляхів : автореф. дис. канд. мед.наук : 14.01.01 / Р. М. Агабабов; Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. - Київ, 2017. - 23 с.

55. Ніточко К.О. Прогнозування, профілактика та шляхи зниження внутрішньоутробного інфікування при недоношеній вагітності та передчасному розриві навколоплодових оболонок: автореферат дисертації на здобуття наукового

ступеня кандидата медичних наук.

<http://repo.odmu.edu.ua:80/xmlui/handle/123456789/484>

56. Корчинська О.О., Бисага Н.Ю. Профілактика передчасних пологів у жінок із доброякісною патологією шийки матки в анамнезі. 2017 - dspace.uzhnu.edu.ua

57. Николюк Я.Я., Дяк К.В., Семеняк А.В. Психоемоційний стан у жінок як фактор ризику можливих передчасних пологів. Медичний форум, 2017 - medicinelviv.org.ua

58. Костюк О.О., Шунько Є.Є., Краснова Ю.Ю. Ранній неонатальний сепсис. Основні напрямки діагностики та лікування. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2014;Т.4 (3): 110-105.
http://nbuv.gov.ua/UJRN/Nkhpm_2014_4_3_22

59. Лозова Л.А. Результати ретроспективного аналізу передчасного розриву плодових оболонок та передчасних пологів з метою їх попередження. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. Тернопіль. 2023; 2: 91-96.

<https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/act-pit-pediatr/article/view/14264>

60. Лозова Л.А. Результати морфологічного та імуногістохімічного дослідження послідів при передчасних пологах та передчасному розриві плодових оболонок. Буковинський медичний вісник. 2023; 4(108): с.63-68.

<http://e-bmv.bsmu.edu.ua/article/view/296454>

61. Любомирська К. С., Камишний О. М., Круть Ю. Я. Роль рецепторів вродженого імунітету в патогенезі асоційованого з передчасними пологами передчасного розриву плодових оболонок. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2019; 1: 101-109.

http://nbuv.gov.ua/UJRN/appatg_2019_1_20

62. Коваль Г.Д., Гнатко О.П. Роль патерн-розпізнавальних рецепторів у патології слизових жінок. Акушерство. Гінекологія. Генетика. 2019; Т.5 (1) - ir.librarynmu.com

63. Романенко, Т. Г., Кротік, О. І. Клінічна ефективність профілактики акушерських та перинатальних ускладнень на тлі істміко-цервікальної недостатності. Здоров'я жінчини. 2015; 98(2), 59-61.

64. Жуков В.І., Висоцька О.В., Порван А.П., Коровай С.В. Спосіб визначення кінця вагітності у пацієнтів з ранніми передчасними пологами : пат. на винахід 114128 Україна. ХНУРЕ. – 2017 - openarchive.nure.ua

65. Висоцька О.В. Спосіб визначення пізніх передчасних пологів у вагітних. 2016. <http://openarchive.nure.ua/handle/document/3036>

66. Голяновський О.В., Слободян Ю.В. Сучасна профілактика та терапія загрози передчасних пологів. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2016 - irbis-nbuv.gov.ua

67. Сучасний погляд на проблему передчасних пологів (Огляд літератури) / І. Воробйова, Т. С. Наквасюк, В. Б. Ткаченко, С. М. Толкач, А. А. Живецька-Денисова, Н. В. Рудакова. Слово про здоров'я. Акушерство. 2019; 22 (4): 38-41.

68. Дрозд О.О., Орчаков В.О. Сучасний погляд на токолітичну терапію при передчасних пологах. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2015 - aagu.com.ua

69. Воробей Л.І. Сучасні аспекти діагностики патології вагітності і організації медичної допомоги вагітним з обтяженим акушерським анамнезом. Семейная медицина, 2017 - irbis-nbuv.gov.ua

70. Добрянський Д.О. Сучасні підходи до діагностики і лікування сепсису в новонароджених. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина, 2013 - irbis-nbuv.gov.ua

71. Жабченко І.А., Олешко В.Ф., Корнієць Н.Г. Сучасні підходи до менеджменту екстремально ранніх передчасних пологів. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2017; 1: 53-58. http://nbuv.gov.ua/UJRN/znpraagu_2017_1_12

72. Бакун О.В., Цуманець І.О. Сучасні погляди на етіопатогенез передчасного розриву плодових оболонок при недоношеній вагітності. Медичний форум, 2015 - researchgate.net

73. Лакуста Н. М. Транслокація мікрофлори і її популяційний рівень при передчасному розриві плодових оболонок у вагітних жінок та попередження гнійно-запальних ускладнень у породіль і новонароджених: Автореф. дис... канд.

мед. наук : 14.01.01. — Вінниця, 2000. - irbis-nbuv.gov.ua

74. Лакуста Н. М., Завадовська І. Г. Зміни необмеженого тканинного протеолізу у вагітних жінок при передчасному розриві плодових оболонок та урогенітальній інфекції. Вісник наукових досліджень. 2002; 3: 6-7. http://nbuv.gov.ua/UJRN/vndt_2002_3_2

75. Нечай О.С., Гнатів П.С., Хоботна І.М. Трансформація довкілля і репродукційне здоров'я людини. Український журнал медицини, біології та спорту, 2018. - irbis-nbuv.gov.ua

76. Boychuk A.V., Boyko V.I., Behosh V.M. Ультразвукові критерії стану шийки матки в діагностиці загрози передчасних пологів при багатоплідній вагітності. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2015 - ojs.tdmu.edu.ua

77. Марченко Н.Є. Чинники ризику загрози передчасних пологів у II триместрі вагітності. Здоров'я жінки, 2013. - irbis-nbuv.gov.ua

78. Загородня О. С., Біла В. В., Леуш С. Ст.. Чому не зменшується кількість передчасних пологів? З турботою про жінку. 2013; 2: 43-45.

79. Aagaard K., Ma J., Antony K.M., Ganu R., Petrosino J., Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. Sci. Transl. Med. 2014; 6: 237ra65. <https://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.3008599>.

80. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance / C. J. Kim, R. Romero, P. Chaemsathong [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2015; 213(4): 29 – 52.

81. Amniotic fluid volume at presentation with early preterm prelabor rupture of membranes and association with severe neonatal respiratory morbidity / E. Weiner, J. Barrett, A. Zaltz [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2019. – № 54 (6). – 767– 773.

82. Kukuruza I.L., Titarenko N.V. Analysis of maternal mortality from sepsis in the Vinnytsia region. Ways to improve the diagnosis and treatment from the standpoint of evidence-based medicine / Emergency Medicine (Ukraine), 2017.

<https://doi.org/10.22141/2224-0586.3.82.2017.102321>

83. Analysis of cases of premature rupture of membranes and preterm births to identify effective management measures to prevent them. Nataliia Y. Skrypchenko, Liliia

- A. Lozova , *Wiadomosci Lekarskie*, 2023; 12 (Scopus) <https://wiadlek.pl/12-2023/>
84. Antibiotic prophylaxis during the second and third trimester to reduce adverse pregnancy outcomes and morbidity / J.Thinkhamrop // *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1 :CD002250.
85. Antibiotic prophylaxis for operative vaginal delivery / T Liabsuetrakul [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;10:CD004455. 211.
86. Antibiotic prophylaxis for third- and fourth-degree perineal tear during vaginal birth / Buppasiri [et al.] P. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;10:CD005125.
87. Antibiotic regimens for postpartum endometritis / AD Mackeen, RE Packard, E Ota [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2:CD00106.
88. Areia, A. L. The role of innate immunity in spontaneous preterm labor: A systematic review / A. L. Areia, P. Moura, A. Mota-Pinto // *J. Reprod. Immunol.* – 2019. – № 136. – P. 102–616.
89. Berghella, V., Tolosa, J. E., & Khulman, K. (2017). Cervical ultrasonography compared with manual examination as a predictor of preterm delivery. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 177(4), 723-730.
90. Brown, R. G., Al-Memar, M. & Marchesi J. R. (2019). Establishment of vaginal microbiota composition in early pregnancy and its association with subsequent preterm prelabor rupture of the fetal membranes. *Transl. Res.* 207, 30–43.
91. Carrapato, M. R. G., Pereira, T. & Silva M. (2018). Late preterms: are they all the same? *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 29. – P. 1-6. doi: 10.1080/14767058.2018.1527897.
92. Caselli E, Soffritti I, D'Accolti M, Piva I, Greco P, Bonaccorsi G. *Atopobium vaginae* and *Porphyromonas somerae* induce proinflammatory cytokines expression in endometrial cells: a possible implication for endometrial cancer? *Cancer Manag Res*. 2019 Sep 23; 11: 8571–5. <https://dx.doi.org/10.2147/CMAR.S217362>.
93. Cesarean section does not affect neonatal outcomes of pregnancies complicated with preterm premature rupture of membranes./Jiang HL, Lu C, Wang XX, Wang X, Zhang WY.// *Chin Med J (Engl)*. 2020 Jan 5;133(1):25-32. Cicinelli E., Matteo M., Tinelli R., Lepera A., Alfonso R., Indraccolo U. et al. Prevalence of chronic endometritis

in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Hum. Reprod.* 2015; 30(2): 323–30. <https://dx.doi.org/10.1093/humrep/deu292>.

94. Cicinelli E., Matteo M., Tinelli R., Pinto V., Marinaccio M., Indraccolo U. et al. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment. *Reprod. Sci.* 2014; 21(5): 640–7. <https://dx.doi.org/10.1177/1933719113508817>.

95. Chen C., Song X.L., Wei W.X., Zhong H.Z., Dai J.J., Lan Z. et al. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. *Nat. Commun.* 2017; 8(1): 875. <https://dx.doi.org/10.1038/s41467-017-00901-0>.

96. Cobo, T., Jacobsson, B. & Kacerovsky M. (2017). Systemic and Local Inflammatory Response in Women with Preterm Prelabor Rupture of Membranes. *PLoS One.* 12, 10. 95–905.

97. Combined toll-like receptor 3/7/9 deficiency on host cells results in T-cell-dependent control of tumour growth / Johanna C. Klein, Katrin Moses, Gennadiy Zelinskyy, Simon Sody et al. // *Nat. Commun.* — 2017. — Vol. 8. — P. 14600..

98. Decreased proinflammatory cytokines in cervicovaginal fluid, as measured in midgestation, are associated with preterm delivery / Kalinka J., Sobala W., Wasiela M. // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2015. – V. 54, № 2. – P. 70-76

99. Distinct roles of ligand affinity and cytoskeletal anchorage in 137 alphallbeta3 (GP IIb/IIIa)-mediated cell aggregation and adhesion / Peter K., Ahrens I., Schwarz M. // *Platelets.* – 2014. – V. 15, № 7. – P. 427-438.

100. Dodd, J. M., & Crowther, C. A. (2015). Evidence-based care of women with a multiple pregnancy. *Best Pract Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, 19(1), 131-153.

101. Doyle R.M., Harris K., Kamiza S., Harjunmaa U., Ashorn U., Nkhoma M. et al. Bacterial communities found in placental tissues are associated with severe chorioamnionitis and adverse birth outcomes. *PLoS One.* 2017; 12(7): e0180167. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0180167>.

102. Effect of different antibiotic use strategies on infection in neonates with premature rupture of membranes and high-risk factors for neonatal infection / X. G. He,

F. D. Xu, J. F. Li [et al.] // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* – 2020. – №22 (4). – P. 310–315.

103. Ehsanipoor, R. Prelabor Rupture of Membranes. *ACOG Practice Bulletin, Number 217 Practice Guideline* / R. Ehsanipoor, C. M. Pettker *Obstet Gynecol.* – 2020. – № 135(3). – P. 80-97.

104. Establishment of vaginal microbiota composition in early pregnancy and its association with subsequent preterm prelabor rupture of the fetal membranes / R. G. Brown, M. Al-Memar, J. R. Marchesi [et al.] // *Transl. Res.* – 2019. – Vol. 207. – P. 30-43.

105. Evidence that intra-amniotic infections are often the result of an ascending invasion a molecular microbiological study / R. Romero, N. Gomez-Lopez, A. D. Winters [et al.] // *J Perinat Med.* – 2019. – № 47 (9). – P. 915-931.

106. Fang R.L., Chen L.X., Shu W.S., Yao S.Z., Wang S.W., Chen Y.Q. Barcoded sequencing reveals diverse intrauterine microbiomes in patients suffering with endometrial polyps. *Am. J. Transl. Res.* 2016; 8(3): 1581–92.

107. Fetal growth restriction due to placental disease / F. Baschat, K. Hecher // *Semin Perinatol.* – 2014. – Vol. 28. – P. 67.

108. Franasiak J.M., Werner M.D., Juneau C.R., Tao X., Landis J., Zhan Y. et al. Endometrial microbiome at the time of embryo transfer: next-generation sequencing of the 16S ribosomal subunit. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2016; 33(1): 129–36. <https://dx.doi.org/10.1007/s10815-015-0614-z>.

109. Gomez-Arango L.F., Barrett H.L., McIntyre H.D., Callaway L.K., Morrison M., Nitert M.D. Contributions of the maternal oral and gut microbiome to placental microbial colonization in overweight and obese pregnant women. *Sci. Rep.* 2017; 7(1): 2860. <https://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-03066-4>.

110. Gorbenko N.I. The effect of quercetin on oxidative stress markers and mitochondrial permeability transition in the heart of rats with type 2 diabetes / Gorbenko N.I., Borikov O.Yu., Ivanova O.V. et al. // *Ukr. Biochem. J.* – 2019. – № 91(5). – P. 46 – 54.

111. Gorbenko, N.I., Borikov, O.Yu. & Ivanova, O.V. (2019). The effect of

quercetin on oxidative stress markers and mitochondrial permeability transition in the heart of rats with type 2 diabetes. *Ukr. Biochem. J.* 91(5), 46–54.

112. Goya, M., de la Calle, M., Pratcorona, L., Merced, C., Rod?, C., Mu?oz, B., ... Cabero, L. (2016). Cervical pessary to prevent preterm birth in women with twin gestation and sonographic short cervix: a multicenter randomized controlled trial (PECEPTwins). *American J. of Obstetrics and Gynecology*, 214(2), 145-152.

113. Hamer D, Darmstadt D, Carlin J. Etiology of bacteremia in young infants in six countries. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34(1):1-8.

114. He, X. G., Xu, F. D. & Li J. F. (2020). Effect of different antibiotic use strategies on infection in neonates with premature rupture of membranes and high-risk factors for neonatal infection. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 22 (4). 310-315. doi: 10.7499 / j. issn.1008-8830.1910170.

115. Heath, V. C., Southall, T. R., Souka, A. P., Elisseou, A., & Nicolaides, K. H. (2018). Cervical length at 23 weeks of gestation: prediction of spontaneous preterm delivery. *Ultrasound. Obstet. Gynecol.*, 12, 312-317.

116. Impact of thyroid autoimmunity on ovarian reserve, pregnancy outcome, and offspring health in euthyroid women following in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. / Ke H, Hu J, Zhao L, Ding L, Jiao X, Qin Y. //Thyroid. 2020 Jan 13. doi: 10.1089/thy.2018.0657.

117. Is older maternal age a risk factor for preterm birth and fetal growth restriction? A systematic review / Newburn-Cook C.V., Onyskiw J.E. // Health Care Women Int. – 2015. – V. 26, № 9. – P. 852-875.

118. Jeon S.J., Cunha F., Vieira-Neto A., Bicalho R.C., Lima S., Bicalho M.L. et al. Blood as a route of transmission of uterine pathogens from the gut to the uterus in cows. *Microbiome.* 2017; 5 (1): 109. <https://dx.doi.org/10.1186/s40168-017-0328-9>.

119. Khan K.N., Fujishita A., Masumoto H., Muto H., Kitajima M., Masuzaki H. et al. Molecular detection of intrauterine microbial colonization in women with endometriosis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2016; 199: 69–75.<https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.01.040>.

120. Kim, C. J., Romero, R. & Chaemsaihong P. (2015). Acute chorioamnionitis

and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance *Am J Obstet Gynecol.* № 213(4), 29-52. doi.org/10.1016/j.ajog.2015.08.040.

121. Lactobacillus iners-dominated vaginal microbiota in pregnancy. / Mls J, Stráník J, Kacerovský M. // *Ceska Gynekol.* 2019 Winter;84(6):463-467.

122. Late preterms: are they all the same? / M. R. G. Carrapato, T. Pereira, C. Silva [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2018. – № 29. – P. 1-6.

123. Lewi, L., Lewi, P., Diemert, A., Jani, J., Gucciardo, L., Van Mieghem, T. ... Deprest, J. (2018). The role of ultrasound examination in the first trimester and at 16 weeks' gestation to predict fetal complications in monochorionic diamniotic twin pregnancies. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 199(5), 493.

124. Miles S.M., Hardy B.L., Merrell D.S. Investigation of the microbiota of the reproductive tract in women undergoing a total hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy. *Fertil. Steril.* 2017; 107(3): 813–20. e1. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.11.028>.

125. Mitchell C.M., Haick A., Nkwopara E., Garcia R., Rendi M., Agnew K. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015; 212(5): 611. e1–9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2014.11.043>.

126. Moreno I., Codoñer F.M., Vilella F., Valbuena D., Martinez-Blanch J.F., Jimenez-Almazán J. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016; 215(6): 684–703. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2016.09.075>.

127. J. Mycoplasma genitalium can modulate the local immune response in patients with endometriosis. *Fertil. Steril.* 2018; 109(3): 549-60. e4. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.11.009>. Campos G.B., Marques L.M., Rezende I.S., Barbosa M.S., Abrão M.S., Timenetsky

128. Nicolaidis, K. H., Syngelaki, A., Poon, L. C., de Paco, Matallana, C., Plasencia, W., Molina, F. S., Picciarelli, G. ... Conturso, R. (2016). Cervical pessary placement for prevention of preterm birth in unselected twin pregnancies: a randomized controlled trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 214, 3-5.

129. Nitric oxide donors: effects on fetoplacental blood flow / C. Kahler, E. Schleussner, A. Moller // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2014. – Vol. 15, № 115. – P. 10–14.

130. Patterns of bcl-2 expression in the placenta / Kim C.J., Choe Y.J., Yoon B.H. // *Pathol. Res. Pract.* – 2015. – № 191. – P. 1239–1244.

131. Pelzer E.S., Willner D., Buttini M., Hafner L.M., Theodoropoulos C., Huygens F. The fallopian tube microbiome: Implications for reproductive health. *Oncotarget*. 2018; 9(30): 21541–51. <https://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.25059>.

132. Prediction of mortality in premature neonates. An updated systematic review./ Del Río R, Thió M, Bosio M, Figueras J, Iriando M. // *An Pediatr (Barc)*. 2020 Jan 8. pii: S1695-4033(19)30377-7.

133. Race, genes and preterm delivery / K Fiscella. // *J. Natl. Med. Assoc.* – 2015. – V. 97, № 11. – P. 1516–1526.

134. Renaud S.J.. Activated Macrophages Inhibit Human Cytotrophoblast Invasiveness In Vitro / Renaud S.J., Postovit L., Macdonald-Goodfellow S.K. // *Biol. Reprod.* – 2015. – № 73. – P. 237–243.

135. Role of cytokines in preterm labor and birth / Park J.S., Park C.W., Lockwood C.J. // *Minerva Ginecol.* – 2015. – V. 57, № 4. – P. 349–366.

136. Romero, R., Gomez-Lopez, N. & Winters, A. D. (2019). Evidence that intra-amniotic infections are often the result of an ascending invasion a molecular microbiological study. *J. Perinat Med.* 47 (9). 915–931. doi: 10.1515 / jpm-2019-0297.

137. Sanschagrin S., Yergeau E. Next-generation sequencing of 6S ribosomal RNA gene amplicons. *J. Vis. Exp.* 2014; 90: e51709.

138. Sfakianaki A. K. Mechanisms of progesterone action in inhibiting prematurity / A.K. Sfakianaki, E.R. Norwitz // *J. Matern. Fetal Neonat* Romero, D. Vidyadhari [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* - July 2011. - Vol. 38, Is. 1. - P 18-31.

139. Sim, W. H. Maternal and neonatal outcomes following expectant management of preterm prelabor rupture of membranes before viability / W. H. Sim, H. Ng, P. Sheehan // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2020. – P. 33 (4). – P. 533- 541.

140. Sonographic detection of abnormal fetal growth patterns / Hadlock F.P., Deter

R.L., Harrist R.B. // Clin. Obstet. Gynec. – 2014. – V. 27, №2. – P. 342–351.

141. Stillbirth and subsequent pregnancy outcome - a cohort from a large tertiary referral hospital./Pekkola M, Tikkanen M, Gissler M, Paavonen J, Stefanovic V.// J Perinat Med. 2020 Jan 11. pii: /j/jpme.ahead-of-print/jpm-2019-0425

142. Systemic and Local Inflammatory Response in Women with Preterm Prelabor Rupture of Membranes / T. Cobo, B. Jacobsson, M. Kacerovsky [et al.] // PLoS One. – 2017. – Vol. 12, № 10. – P. 95–905.

143. Tao X., Franasiak J.M., Zhan Y., Scott R.T. III, Rajchel J., Bedard J. et al. Characterizing the endometrial microbiome by analyzing the ultra-low bacteria from embryo transfer catheter tips in IVF cycles: next generation sequencing (NGS) analysis of the 16S ribosomal gene. Hum. Microb. J. 2017; 3: 15–21. <https://dx.doi.org/10.1016/j.humic.2017.01.004>.

144. Therapeutic potential of toll-like receptors in treatment of gynecological cancers / R. Moradi-Marjaneh, S.M. Hassanian, M. Hasanzadeh, M. Rezayi, M. Maftouh // IUBMB Life. — 2019.

145. The Clinical Usefulness of Predictive Models for Preterm Birth with Potential Benefits: A Korean Preterm collaboratE Network (KOPEN) Registry-Linked Data-Based Cohort Study. / Lee KJ, Yoo J, Kim YH, Kim SH, Kim SC, Kim YH, Kwak DW, Kil K, Park MH, Park H // Korean Preterm collaboratE Network (KOPEN) Working Group. Int J Med Sci. 2020 Jan 1;17(1):1-12.

146. Toll like receptors as a novel therapeutic target for natural products against chronic diseases / A. Narayanankutty // Curr. Drug Targets. — 2019, Feb. 2

147. Toll-like receptors pathway in common variable immune deficiency (CVID) and X-linked agammaglobulinemia (XLA) // P. Tavasolian, L. Sharifi, A. Aghamohammadi. et al.// Eur. Cytokine Netw. - 2018, Nov. 1. - Vol. 29 (4). - P. 153-158

148. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data / R. Romero, K. Nicolaides, A. Conde-Agudelo [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. - 2012. - Vol. 206, № 2. - P. 124

149. Verstraelen H., Vilchez-Vargas R., Desimpel F., Jauregui R., Vankeirsbilck

N., Weyers S. et al. Characterisation of the human uterine microbiome in non-pregnant women through deep sequencing of the V1-2 region of the 16S rRNA gene. PeerJ. 2016; 4: e1602. <https://dx.doi.org/10.7717/peerj.1602>.

150. Vitale S. G. Cellular and biochemical mechanisms, risk factors and management of preterm birth: state of the art / S. G. Vitale, I. Marilli, A. M. Rapisarda et al. // *Minerva Ginecol.* – 2014. – № 66(6). – P. 589 – 595.

151. Vitale, S. G., Marilli, I. & Rapisarda, A. M. (2014). Cellular and biochemical mechanisms, risk factors and management of preterm birth: state of the art. *Minerva Ginecol.* 66(6), 589 – 595.

152. Walther-António M.R., Chen J., Multinu F., Hokenstad A., Distad T.J., Cheek E.H. et al. Potential contribution of the uterine microbiome in the development of endometrial cancer. *Genome Med.* 2016; 8(1): 122. <https://dx.doi.org/10.1186/s13073-016-0368-y>.

153. Weiner, E., Barrett, J. & Zaltz A. (2019). Amniotic fluid volume at presentation with early preterm prelabor rupture of membranes and association with severe neonatal respiratory morbidity. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 54 (6), 767– 773. doi: 10.1002 / uog.20257.

154. Zaura E., Nicu E.A., Krom B.P., Keijser B.J. Acquiring and maintaining a normal oral microbiome: current perspective. *Fron. Cel. Infect Microbiol.* 2014; 4: 85. <https://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2014.00085>.

155. Zhou B., Sun C., Huang J., Xia M., Guo E., Li N. et al. The biodiversity composition of microbiome in ovarian carcinoma patients. *Sci. Rep.* 2019; 9(1): 1691. <https://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-38031-2>.

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Natalia Ya. Skripchenko, Lozova LA, Yuliia V. Nevyshna, Olena M. Pavlova, Nadiya V. Gerevich. Current aspects of delivery in healthy women in accordance with the data of retrospective analysis Wiadomości Lekarskie, VOLUME LXXIV, ISSUE 10 PART 1, OCTOBER 2021: DOI 10.36740/WLek202110118 <https://wiadlek.pl/wp-content/uploads/archive/2021/WLek2021101.pdf>

2. А. А. Живецька-Денисова, І. І. Воробйова, Н. В. Рудакова, А. Лозова, О. В. Шамаєва, С. К. Стрижак. Профілактика репродуктивних втрат, пов'язаних з внутрішньоплацентарним накопиченням радіонуклідів. Проблеми радіаційної медицини та радіології, № 28, (2023).-с.468-485.

http://radiationproblems.org.ua/28_2023/Book_NRCRM_2023_31.pdf

3. Лозова Л.А. Результати морфологічного та імуногістохімічного дослідження послідів при передчасних пологах та передчасному розриві плодових оболонок. Буковинський медичний вісник, 2023, №4(108).-с.63-68.

<http://e-bmv.bsmu.edu.ua/article/view/296454>

4. Лозова Л.А. Результати ретроспективного аналізу передчасного розриву плодових оболонок та передчасних пологів з метою їх попередження. Актуальні питання педіатрії, акушерства і гінекології, 2023 №2:- с.91-96, Тернопіль

<https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/act-pit-pediatr/article/view/14264>

ДОДАТОК Б

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Результати роботи викладені на науково-практичних конференціях з міжнародною участю Інституту педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України «Актуальні питання збереження соматичного та репродуктивного здоров'я».

1. «Передчасне відходження навколоплідних вод. Особливості спостереження» (Київ, 23.04.2021);
<https://ipag-kiev.org.ua/programa-npk-aktualni-pitannya-zberezheniya-somatichnogo-ta-reproduktivnogo-zdorov-ya-zhinok-23-kvitnya-2021-roku/>
2. «Особливості спостереження за вагітними із звичним невиношуванням в сучасних умовах» (Київ, 21.04.2023).
<https://ipag-kiev.org.ua/wp-content/uploads/2023/04/Programa-NPK-21.04.2023-Podolskogo-V.V.pdf>
3. Publishing a scientific article in the IX International Scientific and Practical Conference SCIENTIFIC HORIZON IN THE CONTEXT OF SOCIAL CRISES, (Tokyo, Japan August 6-8 2021).
<https://ojs.ukrlogos.in.ua/index.php/interconf/issue/view/6-8.08.2021>