

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ**

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ЛАБА ОКСАНА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК:618.36-02:618.39-038]-037-084

**ДИСЕРТАЦІЯ
ПРОГНОЗУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКА ПОРУШЕНЬ
ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ У ЖІНОК ІЗ РИЗИКОМ І
ЗАГРОЗОЮ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ**

22 Охорона здоров'я

222 Медицина

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень.

Використання ідей, результатів і текстів інших
авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Лаба О.В.

Науковий керівник:

Пирогова Віра Іванівна,

доктор медичних наук, професор

Львів – 2023

АНОТАЦІЯ

Лаба О.В. Прогнозування і профілактика порушень фетоплацентарного комплексу у жінок із ризиком і загрозою передчасних пологів. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина. – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2023.

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукового завдання сучасного акушерства, яке полягає у зниженні частоти акушерських і перинатальних ускладнень у жінок із ризиком і загрозою передчасних пологів та плацентарною дисфункцією шляхом розробки діагностично-лікувальних заходів на основі комплексного дослідження чинників ризику передчасних пологів, клініко-ехографічних, гормональних, мікробіологічних, морфологічних особливостей фетоплацентарного комплексу.

Для досягнення мети були поставлені завдання провести ретроспективний аналіз менеджменту вагітних із ризиком і загрозою передчасних пологів в умовах реальної клінічної практики; вивчити стан мікробіоти піхви, ультрасонографічні, біохімічні, гормональні особливості фетоплацентарного комплексу у вагітних із ризиком і загрозою передчасних пологів; дослідити морфологічні особливості і стан рецепторного апарату плаценти у жінок із передчасними пологами; обґрунтувати, розробити, впровадити й оцінити ефективність диференційованих профілактично-лікувальних заходів у жінок із чинниками ризику передчасних пологів.

Відповідно дизайну дослідження для досягнення мети і вирішення поставлених завдань робота виконувалась у три етапи. Перший етап передбачав ретроспективний аналіз медичної документації у 300 жінок з передчасними пологами у 22-27; 28-33 і 34-36 тижні вагітності. На другому етапі проведено проспективне дослідження із залученням 180 вагітних (основна когорта): контрольна – 30 умовно здорових вагітних; І група – 73

вагітних із загрозою передчасних пологів; II група – 77 вагітних із чинниками ризику передчасних пологів. На третьому етапі проведено обґрунтування, удосконалення, впровадження й оцінка ефективності диференційованих діагностичних і профілактично-лікувальних заходів у жінок із ризиком передчасних пологів та плацентарної недостатності.

Ведення вагітних досліджуваної когорти здійснювалось відповідно наказу МОЗ України № 417 від 15.07.2011 р. «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні». Вагітні першої група отримували загальноприйняті лікувальні заходи (токолітична терапія, профілактика РДС плода, симптоматична терапія). Пацієнтки із чинниками ризику передчасних пологів включались у дослідження на етапі планування вагітності (II-A підгрупа, 39 жінок) або з першого триместру вагітності (II-B підгрупа, 38 вагітних). Ведення вагітних II-B підгрупи здійснювалось в умовах реальної клінічної практики, II-A підгрупи – згідно удосконаленого діагностичного і лікувально-профілактичного алгоритму. Діагностичні заходи на прегравідарному етапі передбачали дослідження стану мікробіоти піхви; діагностику інфікування збудниками, що передаються статевим шляхом; визначення рівня 25 (ОН) D, пролактину, ТТГ та АТПО у сироватці крові; в період гестації – визначення рівнів β -ХГЛ, плацентарного лактогену, естріолу, прогестерону у сироватці крові в динаміці вагітності, трансвагінальну цервікометрію у 17-19 тижнів гестації; проведення тестів Actim Partus і Actim Prom. Індивідуалізовані лікувально-профілактичні заходи включали корекцію функції щитоподібної залози, лікування дисбіотичних і запальних захворювань уrogenітального тракту, хронічного ендометриту; гормональну корекцію, диференційоване призначення холекальциферолу, вітаміно-мінеральних комплексів, метаболічну терапію.

За результатами ретроспективного дослідження уточнені чинники ризику надранніх і ранніх ПП: вік до 24 або старше 35 років – ВШ=3,387 (95% ДІ 1,861 – 6,166); перша вагітність – ВШ=2,491 (95% ДІ 1,247 – 4,976); загроза пізнього викидня при даній вагітності – для надранніх ПП – ВШ=2,087 (95% ДІ 1,227 –

3,550), для всіх ПП – ВШ=2, 911(95% ДІ 1,739 – 4,872); запальні захворювання – ВШ=1,674 (95% ДІ 1,053–2,660) та дисгормональна патологія репродуктивних органів в анамнезі – ВШ=1,674 (95% ДІ 1,030–2,719).

Отримані нові дані щодо перебігу і наслідків вагітності залежно від наявності чинників ризику передчасних пологів, розширено існуючі дані щодо поширеності дефіциту і нестачі вітаміну D у вагітних із загрозою передчасних пологів, уточнені аспекти патогенезу передчасних пологів та розвитку плацентарної недостатності у жінок із ризиком передчасних пологів. Доведено високий ризик спонтанних передчасних пологів за наявності дефіциту вітаміну D – ВР=4,439, 95% ДІ (1,572–12,538) NNT 1,745; запальних і дисбіотичних процесів піхви ВР=1,264, 95% ДІ 1,078–1,482, NNT 4,951, який для надранніх і ранніх пологів зростає у 5 разів – ВР=6,436, 95% ДІ 2,784 – 14,876, NNT 1,619.

Встановлено, що клінічні прояви плацентарної дисфункції виявляються у 30,6 % пацієток з передчасними пологами, а морфологічні ознаки при дослідженні плацент – у 60,4 % випадків, що свідчить про прихований перебіг плацентарної недостатності до розвитку передчасних пологів у третині випадків. Вперше проведене комплексне імуногістохімічне дослідження особливостей експресії рецепторів до судинного ендотеліального фактору росту 1 типу (VEGFR-1), вітаміну D (VDR); експресії маркерів ендотеліальних клітин (CD 34), моноцитів-макрофагів (CD 68); судинного ендотеліального фактора росту (VEGF), мезенхімальних стовбурових клітин (CD117, c-kit) в тканині плацент від передчасних пологів показало недостатність рецепторного апарату плаценти, зниження експресії маркерів, які забезпечують ангіогенез, регенеративні властивості плаценти, що зумовлює розвиток плацентарної недостатності. Доведено, що ранніми доклінічними ознаками плацентарної недостатності є зміни гормонопродукуючої функції плаценти – раннє зниження рівня β -ХГЛ, плато зростання рівня плацентарного лактогену, зниження сироваткового рівня прогестерон та естріолу.

Отримані у дисертаційній роботі дані поглиблюють та розширюють сучасні уявлення щодо зв'язку обтяженого акушерсько-гінекологічного анамнезу, ускладнень першої половини вагітності, запальних та дисбіотичних процесів піхви, дефіциту вітаміну D з розвитком плацентарної дисфункції та ризиком передчасних пологів у жінок груп ризику. На основі отриманих результатів дослідження запропоновано комплекс діагностичних і лікувально-профілактичних заходів щодо попередження передчасних пологів і зниження акушерських і перинатальних ускладнень, який впроваджено у роботу закладів охорони здоров'я м.Львова та Луцька. Доведено ефективність диференційованої прегравідарної підготовки пацієнток із чинниками ризику передчасних пологів. Оцінка запропонованих заходів згідно критеріїв ефективності показала зниження частоти загрози раннього викидня у 5,2 рази, безсимптомної бактеріурії у 2,7 рази, загрози пізнього викидня у 3,1 рази, передчасного розриву плодових оболонок у 5,4 рази; зниження частоти передчасних пологів у 6,5 рази за відсутності таких у 22-33⁺⁶ тижні; зниження частоти синдрому затримки росту плода у 3,1 рази і дистресу плода у 4,0 рази, що, відповідно, знизило частоту розродження операцією кесарева розтину у 2,1 рази та перинатальних ускладнень.

Ключові слова: передчасні пологи, плацентарна недостатність, фактори ризику, дефіцит вітаміну D, дисбіоз піхви, гормони плаценти, морфологія плаценти, імуногістохімія.

SUMMARY

Laba O.V. Prediction and prevention of disorders of the fetoplacental complex in women at risk and threat of preterm birth. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

PhD degree dissertation in the field of study 22 Healthcare, Specialty 222 Medicine. – Danylo Halytsky Lviv National Medical University of Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2023.

The dissertation provides a theoretical generalization and a new solution to the scientific task of modern obstetrics, which consists in reducing the frequency of

obstetric and perinatal complications in women with a risk and threat of premature birth and placental dysfunction by developing diagnostic and therapeutic measures based on a comprehensive study of the risk factors of premature birth, clinical echographic, hormonal, microbiological, morphological features of the fetoplacental complex.

To achieve the goal, the tasks were set to conduct a retrospective analysis of the management of pregnant women with the risk and threat of premature birth in the conditions of real clinical practice; to study the state of vaginal microbiota, ultrasonographic, biochemical, hormonal features of the fetoplacental complex in pregnant women at risk and threat of premature birth; to investigate morphological features and the state of the receptor apparatus of the placenta in women with premature birth; justify, develop, implement and evaluate the effectiveness of differentiated preventive and therapeutic measures in women with risk factors for premature birth. According to the design of the study, the work was carried out in three stages to achieve the goal and solve the tasks. The first stage involved a retrospective analysis of medical records of 300 women with premature births at gestational ages of 22-27; 28-33 and 34-36 weeks.

At the second stage, a prospective study was conducted involving 180 pregnant women (main cohort): control – 30 conditionally healthy pregnant women; Group I – 73 pregnant women at risk of premature birth; Group II – 77 pregnant women with risk factors for premature birth. At the third stage, justification, improvement, implementation and evaluation of the effectiveness of differentiated diagnostic and preventive and therapeutic measures in women at risk of premature birth and placental insufficiency were carried out. The management of pregnant women of the studied cohort was carried out in accordance with the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 417 of 07.15.2011 "On the organization of outpatient obstetric and gynecological care in Ukraine". Pregnant women of the first group received generally accepted medical measures (tocolytic therapy, prevention of RDS of the fetus, symptomatic therapy).

Patients with risk factors for premature birth were included in the study at the stage of pregnancy planning (II-A subgroup, 39 women) or from the first trimester of pregnancy (II-B subgroup, 38 pregnant women). Management of pregnant women of the II-B subgroup was carried out in the conditions of real clinical practice, of the II-A subgroup - according to the improved diagnostic and treatment-prophylactic algorithm. Diagnostic measures at the pre-gravid stage included the study of the condition of the vaginal microbiota; diagnosis of infection with sexually transmitted pathogens; determination of the level of 25 (OH) D, prolactin, TSH and ATP in blood serum; during pregnancy – determination of the levels of β -hCG, placental lactogen, estriol, progesterone in blood serum in the dynamics of pregnancy, transvaginal cervicometry at 17-19 weeks of gestation; carrying out Actim Partus and Actim Prom tests.

Individualized treatment and prevention measures included correction of thyroid gland function, treatment of dysbiotic and inflammatory diseases of the urogenital tract, chronic endometritis; hormonal correction, differentiated use of cholecalciferol, vitamin-mineral complexes, metabolic therapy.

According to the results of a retrospective study, the risk factors of preterm and early preterm births were specified: age under 24 or over 35 years old OR=3.387 (95% CI 1.861 - 6.166); the first pregnancy OR = 2.491 (95% CI 1.247 - 4.976); the threat of late miscarriage in this pregnancy – for very early preterm births OR = 2.087 (95% CI 1.227 – 3.550), for all premature births OR = 2.911 (95% CI 1.739 – 4.872); inflammatory diseases – OR=1.674 (95% CI 1.053–2.660) and history of dyshormonal pathology of reproductive organs – OR=1.674 (95% CI 1.030–2.719).

New data were obtained on the course and consequences of pregnancy depending on the presence of risk factors for premature birth, existing data on the prevalence of deficiency and lack of vitamin D in pregnant women at risk of premature birth were expanded, aspects of the pathogenesis of premature birth and the development of placental insufficiency in women at risk of premature birth were clarified. A high risk of spontaneous preterm birth in the presence of vitamin D deficiency has been proven - RR=4.439, 95% CI (1.572–12.538) NNT 1.745;

inflammatory and dysbiotic processes of the vagina RR=1.264, 95% CI 1.078–1.482, NNT 4.951, which for preterm and early births increases 5 times – RR=6.436, 95% CI 2.784–14.876, NNT 1.619.

It was established that clinical manifestations of placental dysfunction are detected in 30.6% of patients with premature birth, and morphological signs during examination of placentas in 60.4% of cases, which indicates the hidden course of placental insufficiency before the development of premature birth in a third of cases. For the first time, a comprehensive immunohistochemical study of the features of the expression of receptors for vascular endothelial growth factor type 1 (VEGFR-1), vitamin D (VDR); expression of markers of endothelial cells (CD 34), monocytes-macrophages (CD 68); of vascular endothelial growth factor (VEGF), mesenchymal stem cells (CD117, c-kit) in the tissue of placentas from premature births showed insufficiency of the receptor apparatus of the placenta, a decrease in the expression of markers that ensure angiogenesis, regenerative properties of the placenta, which causes the development of placental insufficiency.

It has been proven that the early preclinical signs of placental insufficiency are changes in the hormone-producing function of the placenta - an early decrease in the level of β -hCG, a plateau in the increase in the level of placental lactogen, and a decrease in the serum level of progesterone and estriol. The data obtained in the dissertation work deepens and expands current ideas about the relationship between a difficult obstetric and gynecological history, complications of the first half of pregnancy, inflammatory and dysbiotic processes of the vagina, vitamin D deficiency with the development of placental dysfunction and the risk of premature birth in women of risk groups. Based on the results of the study, a complex of diagnostic and treatment-prophylactic measures to prevent premature births and reduce obstetric and perinatal complications was proposed, which was implemented in the work of health care institutions in the cities of Lviv and Lutsk. The effectiveness of differentiated pre-gravid preparation of patients with risk factors for premature birth has been proven. The evaluation of the proposed measures according to the efficiency criteria showed a decrease in the frequency of the threat of early

miscarriage by 5.2 times, asymptomatic bacteriuria by 2.7 times, the threat of late miscarriage by 3.1 times, premature rupture of the membranes by 5.4 times; decrease in the frequency of premature births by 6.5 times in the absence of such at 22-33+6 weeks; reducing the frequency of fetal growth retardation syndrome by 3.1 times and fetal distress by 4.0 times, which, accordingly, reduced the frequency of cesarean delivery by 2.1 times and perinatal complications.

Key words: premature birth, placental insufficiency, risk factors, vitamin D deficiency, vaginal dysbiosis, placental hormones, placental morphology, immunohistochemistry.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Лаба ОВ. Профілактика порушень фетоплацентарного комплексу у жінок із ризиком і загрозою передчасних пологів (Огляд літератури). Здоров'я жінки. 2020; 5-6(151-152):99-102. <http://dx.doi.org/10.15574/hw.2020.151-152.99>
2. Лаба ОВ. Дисфункція плаценти у жінок із ризиком і загрозою передчасних пологів. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022; 4(59): 48-51. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2022.262791>
3. Лаба ОВ, Пирогова ВІ. Дослідження стану мікробіоти піхви у жінок із ризиком і загрозою передчасних пологів. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022; 5(60): 39-44. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.5.2022.265477> (Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка статті до друку).
4. Пирогова ВІ, Лаба ОВ. Оцінка ефективності корекції дисбіозу піхви з використанням вагінального пребіотичного комплексу у жінок із чинниками ризику спонтанних передчасних пологів. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022; 6(61): 44-49. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.6.2022.267684> (Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, аналіз результатів дослідження, підготовка статті до друку).

5. Лаба ОВ, Пирогова ВІ. Оцінка D-статусу у жінок групи ризику передчасних пологів. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики. 2022; 4(2): 23-29. <http://doi.org/10.52705/2788-6190-2022-04-3> *(Здобувачем проведено обстеження пацієнток, узагальнення та аналіз результатів дослідження, підготовка статті до друку)*.
6. Laba O, Pyrohova V. Study of the State of the Vaginal Microbiota in Women with Risk and Threat of Preterm Birth. Acta Scientific Women's Health. 2023; 5(1): 12-18. doi:10.31080/aswh.2022.05.0455 *(Здобувачем проведено узагальнення та аналіз результатів дослідження, підготовка статті до друку)*.
7. Куновський ВВ, Лаба ОВ, Біль ІА, винахідники; ,патентовласник. Спосіб лікування та профілактики акушерських та перинатальних ускладнень у жінок з групи ризику (запальні захворювання статевих органів в анамнезі). Патент Україна № 145500. 2020 груд.10. <https://base.uipv.org/searchINV/search.php?action=viewdetails&IdClaim=273014> *(Здобувачем проведено узагальнення та аналіз результатів дослідження, оформлення патенту)*.
8. Лаба ОВ. Перинатальні наслідки у вагітних жінок з запальними захворюваннями репродуктивних органів в анамнезі. 8th International conference Science and society; 2018 Nov. 9; Hamilton, Canada. 2018, 264-269.
9. Лаба ОВ. Роль імуногістохімічних методів дослідження в верифікації акушерської патології. Тези. Збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції “YOUNG SCIENCE 2.0”; 2020 Лют.19; Київ. 2020, с.35-36.
10. Pyrohova Vira, Laba Oksana. Placental dysfunction and premature labor – issues of priority and interconnection. European Gynecology and Obstetrics. 2021; 3, Suppl.1: 181. *(Здобувачем проведено узагальнення та аналіз результатів дослідження, підготовка до друку)*.
11. Лаба ОВ. Перебіг вагітності і пологів у жінок з запальними захворюваннями статевих органів в анамнезі. Матеріали 87 наук.-практ. конф.

студентів та молодих вчених з міжнародною участю Інновації в медицині; 2018 Бер. 22-23; Івано-Франківськ. 2018, с.91.

12. Лаба ОВ. Запальні захворювання статевих органів у жінок в анамнезі та ризик виникнення перинатальних ускладнень. Матеріали XXIII міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених; 2019 Квіт.16; Тернопіль. 2019, с.121.

13. Місюра АГ, Лаба ОВ. Предиктори передчасних пологів: оптимізація ведення вагітності. Тези наук.–практ. конф. Проблеми репродуктивного здоров'я сім'ї; 2019 Квіт.11; Львів. 2019, с.59-60. *(Здобувачем проведено узагальнення та аналіз результатів дослідження).*

14. Лаба ОВ. Оцінка ризику передчасних пологів у жінок з гінекологічними захворюваннями в анамнезі. Матеріали XXII міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених; 2022 Квіт. 13-15; Тернопіль. 2022, с.76.

15. Лаба ОВ. Гінекологічні захворювання в анамнезі, як передумови ризиків передчасних пологів. Тези. Збірник тез матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю YOUNG SCIENCE 4.0 (для молодих вчених); 2022 Трав. 30; Київ. 2022, с.39-40.DOI: 10.5281/zenodo.6814380

ЗМІСТ

Перелік скорочень, умовних позначень, символів, одиниць і термінів...	14
ВСТУП.....	16
РОЗДІЛ 1 АНАЛІЗ СУЧАСНОГО СТАНУ ПРОБЛЕМИ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ І ПЛАЦЕНТАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ...	23
1.1. Епідеміологія, етіологія та клінічні особливості спонтанних передчасних пологів.....	23
1.2. Етіопатогенетичні аспекти та перинатальні наслідки плацентарної недостатності	32
1.3. Діагностичні і лікувальні технології попередження плацентарної дисфункція та передчасних пологів.....	42
Висновки до розділу 1	52
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	54
2.1. Дизайн дослідження.....	54
2.2. Методи дослідження.....	60
РОЗДІЛ 3. РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ МЕНЕДЖМЕНТУ ВАГІТНИХ ІЗ РИЗИКОМ І ЗАГРОЗОЮ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ В УМОВАХ РЕАЛЬНОЇ КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ.....	67
Висновки до розділу 3	78
РОЗДІЛ 4. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВАГІТНИХ ОСНОВНОЇ КОГОРТИ	80
4.1. Клінічна характеристика пацієнток основної когорти	80
4.2. Дослідження D-статусу вагітних основної когорти.....	89
4.3. Стан мікробіоти піхви у вагітних із ризиком і загрозою передчасних пологів.....	92
Висновки до розділу 4	98
РОЗДІЛ 5. ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ, КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНІ ТА МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО	

КОМПЛЕКСУ У ВАГІТНИХ ІЗ РИЗИКОМ І ЗАГРОЗОЮ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ.....	100
5.1. Аналіз перебігу і наслідків даної вагітності у пацієнок основної когорти в умовах реальної клінічної практики.....	100
Висновки до підрозділу 5.1	108
5.2. Аналіз наслідків даної вагітності у пацієнок основної когорти з порушеннями стану мікробіоти піхви.....	109
Висновки до підрозділу 5.2	111
5.3. Стан фетоплацентарного комплексу у вагітних основної когорти...	112
Висновки до підрозділу 5.3	124
5.4. Морфологічні та імуногістохімічні особливості плацент у жінок із передчасними пологами і плацентарною недостатністю.....	126
Висновки до підрозділу 5.4	139
РОЗДІЛ 6. ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАПРОПОНОВАНИХ ДІАГНОСТИЧНИХ І ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ ДЛЯ ВАГІТНИХ ІЗ ЧИННИКАМИ РИЗИКУ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ І ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ.....	141
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	149
ВИСНОВКИ.....	165
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	169
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	170
ДОДАТОК А.....	205
ДОДАТОК Б.....	208

**ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ, УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ,
ОДИНИЦЬ І ТЕРМІНІВ**

АА	–	Артифіційний аборт
АВ	–	Аеробний вагініт
АМК	–	Аномальні маткові кровотечі
А-ТПО	–	Антитіла до тиропероксидази
БВ	–	Бактеріальний вагіноз
ВІЛ	–	Вірус імунодефіциту людини
ВООЗ	–	Всесвітня Організація Охорони Здоров'я
ВР	–	Відносний ризик
ВШ	–	Відношення шансів
ДІ	–	Довірчий інтервал
ДРТ	–	Допоміжні репродуктивні технології
Е	–	Естріол
ЗРП	–	Затримка росту плода
ЗЗОМТ	–	Запальні захворювання органів малого тазу
ІМТ	–	Індекс маси тіла
ІПСШ	–	Інфекції, що передаються статевим шляхом
ІЦН		Істміко-цервікальна недостатність
КТГ	–	Кардіотографія
МОЗ	–	Міністерство охорони здоров'я
МЦ	–	Менструальний цикл
НВ	–	Невиношування вагітності
ОС	–	Окислювальний стрес
П	–	Прогестерон
ПВНРП		Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти
ПЛ	–	Плацентарний лактоген
ПЛР	–	Полімеразна ланцюгова реакція

ПН	–	Плацентарні недостатність
ПП	–	Передчасні пологи
ПРПО	–	Передчасний розрив плодових оболонок
СЗРП	–	Синдром затримки росту плода
СПКЯ		Синдром полікістозних яєчників
РНС	–	Рання неонатальна смертність
РПГ		Ретроплацентарна гематома
РХГ	–	Ретрохоріальна гематома
ТП	–	Термінові пологи
ТТГ	–	Тиреотропний гормон
УЗД	–	Ультразвукове дослідження
ФПК	–	Фетоплацентарний комплекс
ЦВР	–	Цервіковагінальна рідина
ЩЗ	–	Щитоподібна залоза
IGFBP-1	–	Інсуліноподібний фактор росту-1
IL	–	Інтерлейкін
Me	–	Медіана
VEGF	–	Vascular Endothelial Growth Factor – Судинний ендотеліальний фактор росту

ВСТУП

Актуальність теми. Передчасні пологи, незважаючи на значні досягнення перинатальної медицини в останні десятиліття, залишаються актуальною світовою та національною медико-соціальною проблемою, оскільки є провідною причиною перинатальної захворюваності та смертності [10, 80, 100, 107, 140, 205, 293]. Частота передчасних пологів у розвинених країнах світу коливається від 5 до 15 %, однак, за даними ВООЗ, у світі в останні 20 років спостерігається хоч і невеликий, але щорічний приріст та збільшення частоти ПП [50, 83, 122, 170, 242, 258, 289].

Дані останніх років свідчать, що плацентарна недостатність може бути однією з причин передчасних пологів [60, 67, 214, 243]. Однак, незважаючи на те, що проблема дисфункції плаценти перебуває у фокусі уваги фахівців, на даний час дослідження не дають чіткого розуміння щодо своєчасної діагностики та профілактики плацентарної недостатності [246]. Частота діагностованої плацентарної недостатності у практичній медицині становить 29–40% випадків, а згідно з даними рандомізованих досліджень, складає до 78–91% випадків залежно від терміну гестації вагітності, що свідчить про незадовільну діагностику патології в реальній клінічній практиці [215, 272].

Сучасні дослідження вказують на недостатність доказових методів прогнозування і ранньої діагностики плацентарної недостатності і спонтанних передчасних пологів, що призводить до необґрунтованих госпіталізацій та медикалізації вагітних, однак не забезпечує зниження їх частоти [50, 70, 99, 274, 288]. Залишаються недостатньо вивченими питання визначення ризику ПП у жінок із запальними і дисбіотичними процесами нижніх відділів генітального тракту, дефіцитом вітаміну D, плацентарною недостатністю [22, 28, 106, 128, 141, 169, 241, 287]. Недосліджений вплив прегравідарної підготовки щодо попередження плацентарної недостатності і пов'язаних з нею спонтанних передчасних пологів [239, 285]. Існує необхідність удосконалення діагностично-лікувальних заходів з індивідуалізацією прогнозування та

профілактики плацентарної недостатності у жінок груп ризику передчасних пологів для зменшення частоти акушерської і перинатальної патології, що визначає актуальність обраного наукового напрямку, мету і завдання нашого дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами. Дисертаційна робота виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького, є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Розробка системи індивідуально-групового супроводу жінок з гінекологічною та акушерською патологією і коморбідними станами для реабілітації репродуктивного здоров'я і збереження якості життя у різні вікові періоди» (№ державної реєстрації 0117U001075, терміни виконання 2017-2019 рр.) та «Вивчення впливу патогенетичних чинників порушень репродуктивної системи на розвиток акушерської та гінекологічної патології, наукове обґрунтування удосконалення методів їх корекції, профілактики і лікування» (№ державної реєстрації 0120U002140, терміни виконання 2020-2024 рр.)

Автор є співвиконавцем зазначених науково-дослідних робіт.

Мета дослідження – зниження частоти акушерських і перинатальних ускладнень у жінок із ризиком і загрозою передчасних пологів та плацентарною дисфункцією шляхом розробки діагностично-лікувальних заходів на основі комплексного дослідження чинників ризику передчасних пологів, клініко-ехографічних, гормональних, мікробіологічних, морфологічних особливостей фетоплацентарного комплексу.

Для досягнення мети були поставлені наступні **завдання дослідження**:

1. Провести ретроспективний аналіз менеджменту вагітних із ризиком і загрозою передчасних пологів в умовах реальної клінічної практики.
2. Вивчити стан мікробіоти піхви у вагітних із ризиком і загрозою передчасних пологів.

3. Вивчити ультрасонографічні, біохімічні, гормональні особливості фетоплацентарного комплексу у вагітних із ризиком і загрозою передчасних пологів.

4. Дослідити морфологічні особливості і стан рецепторного апарату плаценти у жінок із передчасними пологами.

5. Обґрунтувати, удосконалити, впровадити й оцінити ефективність диференційованих профілактично-лікувальних заходів для зниження частоти акушерських і перинатальних ускладнень у жінок із чинниками ризику передчасних пологів та плацентарної недостатності.

Об'єкт дослідження: стан фетоплацентарного комплексу у вагітних із ризиком і загрозою передчасних пологів.

Предмет дослідження: чинники ризику передчасних пологів, ультрасонографічні, гормональні характеристики фетоплацентарного комплексу, мікробіота піхви, дефіцит вітаміну D, морфологія плаценти, імуногістохімічні маркери плацентарної недостатності, прогнозування і профілактика передчасних пологів.

Методи дослідження: клінічні, ультрасонографічні, апаратні, біохімічні, імунохемілюмінісцентні, молекулярно-біологічні, морфологічні, імуногістохімічні, математико-статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів.

Автором представлені нові аспекти патогенезу передчасних пологів та розвитку плацентарної недостатності у жінок із ризиком передчасних пологів. Отримані нові дані щодо перебігу і наслідків вагітності залежно від наявності чинників ризику розвитку передчасних пологів. Встановлено, що ризик надранніх і ранніх ПП складає вік до 24 або старше 35 років – ВШ=3,387 (95% ДІ 1,861 – 6,166); перша вагітність – ВШ=2,491 (95% ДІ 1,247 – 4,976); загроза пізнього викидня при даній вагітності – для надранніх ПП – ВШ=2,087 (95% ДІ 1,227 – 3,550), для всіх ПП – ВШ=2,911 (95% ДІ 1,739 – 4,872); запальні захворювання – ВШ=1,674 (95% ДІ 1,053–2,660) та дисгормональна патологія

репродуктивних органів в анамнезі – ВШ=1,674 (95% ДІ 1,030–2,719); плацентарна недостатність – ВШ=2,398 (95% ДІ 1,460– 3,941).

Розширено існуючі дані щодо поширеності дефіциту і нестачі вітаміну D у вагітних із загрозою передчасних пологів. Доведено високий ризик спонтанних передчасних пологів всіх термінів гестації за наявності дефіциту вітаміну D – ВР=4,439, 95 % ДІ (1,572–12,538) NNT 1,745; запальних і дисбіотичних процесів піхви ВР=1,264, 95 % ДІ 1,078–1,482, NNT 4,951, який для надранніх і ранніх пологів зростає у 5 разів – ВР=6,436, 95 % ДІ 2,784 – 14,876, NNT 1,619.

Встановлено, що клінічні прояви плацентарної дисфункції виявляються у 30,6 % пацієток з передчасними пологами, а морфологічні ознаки при дослідженні плацент породіль у 60,4 % випадків, що свідчить про прихований перебіг плацентарної недостатності до розвитку передчасних пологів у третині випадків. Вперше проведене комплексне імуногістохімічне дослідження особливостей експресії рецепторів до судинного ендотеліального фактору росту 1 типу (VEGFR-1) та вітаміну D (VDR); експресії маркерів ендотеліальних клітин (CD 34), моноцитів-макрофагів (CD 68); судинного ендотеліального фактору росту (VEGF), мезенхімальних стовбурових клітин (CD117, c-kit) та, гладеньком'язового актину альфа в тканині плацент пацієток із передчасними пологами показало недостатність рецепторного апарату, зниження експресії маркерів, які забезпечують регенераторні властивості плаценти і субстратом розвитку плацентарної недостатності. Встановлено, що ранніми до клінічними ознаками плацентарної недостатності є зміни гормонопродукуючої функції плаценти – раннє зниження рівня β -ХГЛ, плато зростання рівня плацентарного лактогену, зниження сироваткового рівня прогестерон та естріолу.

Отримані у дисертаційній роботі дані поглиблюють та розширюють сучасні уявлення щодо зв'язку обтяженого акушерсько-гінекологічного анамнезу, ускладнень першої половини вагітності, запальних та дисбіотичних

процесів піхви, дефіциту вітаміну D з розвитком плацентарної дисфункції та ризиком передчасних пологів у жінок груп ризику.

Науково обґрунтована необхідність вдосконалення діагностичних та лікувально-профілактичних заходів щодо попередження передчасних пологів і зниження зумовлених ними акушерських і перинатальних ускладнень. Результати дослідження слугують теоретичною основою для науково обґрунтованих практичних рекомендацій щодо ведення жінок із ризиком передчасних пологів та плацентарної дисфункції.

Практичне значення одержаних результатів.

На основі отриманих результатів дослідження запропоновано комплекс діагностичних і лікувально-профілактичних заходів щодо попередження передчасних пологів і зниження акушерських і перинатальних ускладнень. Доведено ефективність диференційованої прегравідарної підготовки пацієнток із чинниками ризику передчасних пологів. Оцінка запропонованих заходів згідно критеріїв ефективності показала зниження частоти загрози раннього викидня у 5,2 рази, безсимптомної бактеріурії у 2,7 рази, загрози пізнього викидня у 3,1 рази, передчасного розриву плодових оболонок у 5,4 рази; зниження частоти передчасних пологів у 6,5 рази за відсутності таких у 22-33⁺⁶ тижні; зниження частоти синдрому затримки росту плода у 3,1 рази і дистресу плода у 4,0 рази, що, відповідно, знизило частоту розродження операцією кесарева розтину у 2,1 рази та перинатальних ускладнень.

Результати дослідження та лікувально-профілактичний алгоритм впроваджено у роботу КНП ЛОР Львівський обласний клінічний перинатальний центр, Львівської обласної клінічної лікарні, Волинського обласного перинатального центру, Луцького клінічного пологового будинку, Волинської обласної клінічної лікарні.

Теоретичні положення дисертаційної роботи використовуються в навчальному процесі на кафедрі акушерства, гінекології та перинатології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Особистий внесок здобувача. Здобувачем спільно з науковим керівником обрано тему, визначено мету та завдання дослідження. Дисертантом особисто проведений інформаційно-патентний пошук, систематичний пошук джерел за ключовими словами в PubMed, MEDLINE, інших доступних базах, аналіз зарубіжної та вітчизняної наукової літератури з визначеної проблематики. Ретроспективний аналіз медичної документації, клінічне обстеження вагітних, анкетування, забір матеріалу для досліджень виконувались автором особисто. Здобувачем проведено аналіз, узагальнення отриманих результатів, статистичну обробку матеріалу, написано розділи дисертації, сформульовано основні положення та висновки дисертаційної роботи. У друкованих працях, виконаних у співавторстві, здобувачу належали проведення обстеження вагітних, опрацювання та аналіз результатів, оформлення статей. На основі отриманих результатів автором спільно з науковим керівником розроблено комплекс диференційованих лікувально-профілактичних заходів для зниження частоти акушерських і перинатальних ускладнень у жінок із ризиком і загрозою передчасних пологів та плацентарною дисфункцією.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації були представлені та обговорені на науково-практичній конференції «Проблеми репродуктивного здоров'я сім'ї» (Львів, 2019); XXIII міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2019); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Імплементация міжнародних стандартів в гінекології та онкології» (Тернопіль, 2020); Всеукраїнській науково–практичній онлайн-конференції «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: від науки до клінічної практики» (Київ, 2020); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Репродуктивні аспекти гінекологічної патології» (Львів, 2020); IV Міжнародному конгресі «Репродуктивне здоров'я: мультидисциплінарний підхід в безперервному професійному розвитку лікарів» (Київ, 2021); фаховій школі «Репродуктивне здоров'я від А до Я» (Львів, 2021); XV з'їзді акушерів-гінекологів України з

міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: актуальні та дискусійні питання» (Київ, 2021); 14th Congress of the European Society of Gynecology (Італія, Венеція, 2021); розширеному міжкафедральному фаховому семінарі кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПДО ЛНМУ імені Данила Галицького (Львів, грудень 2022).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 15 наукових праць, із них 5 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК України для публікації результатів дисертаційних досліджень, 1 стаття у закордонному журналі, 8 тез у матеріалах і збірниках наукових конгресів і конференцій, 1 патент України на корисну модель.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 209 сторінках друкованого тексту і складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів проведених досліджень, висновків, практичних рекомендацій, додатків. Перелік використаних джерел містить 304 посилання, з них 78 – кирилицею, 226 – латиницею і займає 34 сторінки. Робота ілюстрована 39 таблицями і 22 рисунками.

РОЗДІЛ І

АНАЛІЗ СУЧАСНОГО СТАНУ ПРОБЛЕМИ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ І ПЛАЦЕНТАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

1.1. Епідеміологія, етіологія та клінічні особливості спонтанних передчасних пологів

Здоров'я вагітних, профілактика перинатальної патології та смертності є пріоритетним завданням охорони здоров'я у всьому світі, при цьому однією з найбільш актуальних проблем залишаються передчасні пологи, на долю яких припадає ледь частка перинатальних втрат [1, 10, 30, 151, 205, 289].

Передчасні пологи (ПП) стабільно займають одне з провідних місць у структурі вагітності високого ризику [118, 120, 170, 280]. На Конгресі FIGO (2012) передчасні пологи були означені як проблема, що на даний момент не вирішена і не вирішується сучасними методами [122, 149]. За визначенням ВООЗ, передчасними вважають пологи, що настали у терміни вагітності від 22 до 36 тижнів та 6 днів (154–259 днів), починаючи з першого дня останньої нормальної менструації при регулярному менструальному циклі, при цьому маса плода становить від 500 до 2500 г [289]. Частота ПП не має тенденції до зниження і коливається в різних країнах від 5 до 18 % [284], а за даними ВООЗ, у світі в останні 20 років спостерігається хоч і невеликий, але щорічний приріст та збільшення частоти ПП, що частково зумовлено збільшенням кількості багатоплідних вагітностей внаслідок допоміжних репродуктивних технологій [136, 159, 293]. У США частота ПП складає 10,1 % [207], в той час як у країнах Європи показники різняться, наприклад, у Франції вона складає 7,2 %, Великобританії – 7,8 %, Норвегії – 7,9 %, Німеччині – 9-10 %, Угорщині – 10% [83, 100, 108, 122, 207, 284]. В Україні частка передчасних пологів коливається в різних регіонах від 3,5 до 4,7% з тенденцією до зростання [23, 75, 190].

Сучасна класифікація ПП ґрунтується на гестаційному терміні:

- 22–27 тижнів + 6 діб – надранні передчасні пологи (5–7 % всіх ПП);
- 28–33 тижнів + 6 діб – ранні передчасні пологи (30–40 %);
- 34–36 тижнів + 6 діб – передчасні пологи (50–60 %) [10, 197, 301].

Світові статистичні дані свідчать, що у загальній популяції в середньому близько 1% дітей з'являється на світ у терміни надраних передчасних пологів, з якими пов'язана приблизно половина всіх перинатальних втрат [89, 151, 275, 293].

За тригерним механізмом ПП можна умовно розподілити на три великі групи: спонтанні (ідіопатичні) ПП; пологи, ініційовані передчасним розривом плодових оболонок й елективні ПП за медичними показаннями, найбільш частими з яких є преєклампсія та плацентарна дисфункція, що призвела до розвитку синдрому затримки росту плода [10, 83, 201, 243, 258]. ПП в етіопатогенетичному аспекті розглядаються як клінічний синдром, що характеризується поліетіологічністю, участю плода в патогенезі, різноманітністю клінічної симптоматики та залученням генетичних факторів та факторів навколишнього середовища [25, 27, 157, 206, 244, 252, 281].

Складність вирішення проблеми ПП ґрунтується на відсутності єдиної думки щодо причин розвитку та формування патології, недосконалості сучасних методів прогнозування, методів лікування та своєчасної профілактики загрози переривання вагітності; неузгодженості тактики ведення вагітних груп ризику [6, 26, 30, 126, 163, 203, 282].

До предикторів спонтанних передчасних пологів відносять інфекційно-запальні процеси; плацентарну дисфункцію; істміко-цервікальну недостатність; тромбофілії; екстрагенітальну патологію; генетичну схильність; нейроендокринні порушення; багатопліддя; стан харчування, інші причини, такі як короткі інтервали між вагітностями, раса, вік матері та низький соціально-економічний статус [27, 37, 59, 77, 80, 90, 96, 153, 167, 190, 226, 253, 269, 297]. Ряд авторів в своїх дослідженнях показали, що ризик ПП зростає у вагітних з передчасними пологами в анамнезі, який є обернено пропорційним гестаційному віку попередніх передчасних пологів, а, отже,

орієнтовний ризик повторних передчасних пологів можна оцінити за допомогою ретельного вивчення репродуктивного анамнезу з акцентом на кількості, гестаційному віці попередніх пологів та послідовності випадків [140, 298]. Згідно досліджень Di Renzo GC. і співав. (2017) та інших дослідників, до факторів ризику передчасних пологів належать низький соціально-економічний рівень життя; вік жінки (молодше 18 і старше 30 років); несприятливі умови праці; шкідливі звички (тютюнопаління, вживання наркотиків); психоемоційні розлади; генетична схильність, передчасні пологи у матері [130, 140, 188, 260, 302]. Автори підтримують дані інших дослідників, що наявність одних передчасних пологів в анамнезі збільшує ризик при наступній вагітності у 4 рази, двох передчасних пологів – у 6 разів [298] та підтримують думку, що доведеним фактором ризику є передчасні пологи або пізні викидні в анамнезі та вагітність внаслідок застосування допоміжних репродуктивних технологій [80, 120, 265].

Враховуючи твердження, що фізична активність непослідовно пов'язана з ризиком передчасних пологів, Aune D. зі співав. (2017) провели мета-аналіз з включенням 41 дослідження, включаючи 20 рандомізованих і 21 когортне дослідження [93]. Аналіз показав, що сумарний відносний ризик для високої активності порівняно з низькою становив 0,87 [95% ДІ: 0,70-1,06] для фізичної активності до вагітності та 0,86 (95% ДІ: 0,78-1,06) для фізичної активності на ранніх термінах вагітності. Цей мета-аналіз показав, що вища активність у часі вагітності пов'язана зі зниженням ризику передчасних пологів – фізично активні порівняно з неактивними жінками мають зниження ризику передчасних пологів на 10-14% [93].

Згідно досліджень Ю.Ю.Крут і співав. (2019), прогностично найбільш інформативними щодо загрози ПП є вік та ІМТ, які в комплексі зі змінами рівня прогестерону, інсуліну та кортизолу мають першочергове значення [190]. Аналогічні думки щодо ролі віку матері як чинника ризику ПП висловлюють й інші дослідники [147, 152].

Передчасний розрив плодових оболонок (ПРПО) у 25-40% випадків передує спонтанним передчасним пологам, що значна частина дослідників пов'язує з генітальним інфікуванням [98, 102, 113, 232, 248, 251]. Понад два десятиліття відомо, що ПП, спричинені культурально підтвердженою амніотичною інфекцією, є нечастими й обернено пов'язаними із гестаційним віком [130, 142]. Di Giulio зі співавт. [139] виявили, що позитивні випадки посіву та ПЛР можуть становити лише 15% випадків ПП, а нещодавнє багатоцентрове дослідження, проведене Obstetrix Network, підтвердило, що ПП з інтактними оболонками рідко спричиняються інфекцією після 28 тижнів вагітності (<10%) [128]. Проте амніотична інфекція може бути більш поширеною (20–60%) на ранніх термінах вагітності, особливо якщо врахувати підвищені рівні інтерлейкіну 6 та інших (>11,3 нг/мл) для пояснення потенційно хибно негативних результатів посіву та ПЛР [78, 121, 218, 277, 275].

Дослідження останніх років, зокрема присвячені ролі генітальної мікоплазмової інфекції також показали, що за поширеності генітального мікоплазмозу 18 % частота спонтанних ПП складала 6,8 % та, відповідно, дана генітальна інфекція не була фактором ризику для спонтанних ПП (ВШ 0,66; 95% ДІ 0,32–1,35) [85, 134].

Багатьма авторами розглядається зв'язок дисбіотичних змін мікробіоти піхви та ПРПО при недоношеній вагітності без інтрамніальної інфекції [128, 139, 179, 232, 265]. Цервіко-вагінальна інфекція також пов'язується із змінами шийки матки та передчасним розривом плодових оболонок [189]. Ряд авторів розглядає порушення стану вагінальної мікробіоти як один з факторів ризику спонтанних передчасних пологів [15, 42, 76, 179, 192, 244, 270]. В деяких дослідженнях показано, що у жінок, які мали дисбіоз піхви у першому триместрі, ризик ПП до 35 тижнів вагітності підвищувався на 75% [189]. Цервіцит також розглядається як фактор ризику спонтанних ПП без ПРПО [210].

Фактори середовища, особливо вагінальна мікробіота, можуть відігравати важливу роль у патогенезі передчасних пологів: гомогенний склад бактерій піхви з переважанням *Lactobacillus*, вочевидь пов'язаний зі зниженим ризиком передчасних пологів, у той час як велика різноманітність, пов'язана з підвищеним ризиком [94, 139]. Група американських вчених спробувала глибше вникнути в цю проблему, провела аналіз мікробіоти піхви 45 жінок (в основному африканського походження) з передчасні пологами < 32 тижнів вагітності, порівнявши їх з такою у 90 жінок (різних етнічних груп), які мали доношену вагітність. Отримані авторами дані підтвердили, що більш значна різноманітність бактерій піхви, а також більш низький вміст *Lactobacillus crispatus*, асоційований з перевищенням рівня Bacterial Vaginosis Associated Bacteria, пов'язані з більш високим ризиком передчасних родів [148].

Аеробний вагініт (АВ) був вперше описаний у 2002 році. Він характеризується дисбіозом піхви з переважно аеробною мікрофлорою, кишковими бактеріями, різними рівнями запалення у слизовій піхви та порушенням дозрівання вагінального епітелію і рН піхвового вмісту [235]. У анаеробного вагініту є спільні риси з бактеріальним вагінозом (БВ): загибель лактобацил, наявність значних білей з гнилісним запахом і підвищення рН. Проте, при аеробному вагініті піхвова слизова виглядає гіперемованою і набряклою. Іноді навіть відмічаються невеликі ерозії та виразки. При мікроскопії піхвових виділень у пацієнток з аеробним вагінітом відмічається наявність лейкоцитів і незрілих парабазальних епітеліальних клітин [177]. При БВ частіше за все зустрічаються сірі рідкі виділення, а на тлі аеробного вагініту – жовто-зелені слизової консистенції. При БВ у піхві виявляються переважно анаеробні коменсали, а при аеробному вагініті найчастіше зустрічаються *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus* або *Escherichia coli* [296].

Частота БВ коливається від 12% до 64% серед запальних захворювань жіночої статеві системи і багато в чому залежить від контингенту обстежуваних жінок.

Порушення стану вагінального мікробіому найчастіше асоціюються з розвитком бактеріального вагінозу, неспецифічного (аеробного) та мікотичного вагінітів [3, 241, 264]. Сучасні дослідники вважають, що аеробний вагініт створює найбільші ризики для розвитку акушерських ускладнень, зокрема таких як хоріоамніоніт, передчасний розрив плідних оболонок та передчасні пологи [113, 172, 235]. Неспецифічний аеробний вагініт характеризується збільшенням рівня умовно-патогенних бактерій: *Streptococcus* spp., *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp. і грамнегативних ентеробактерій, переважно *Escherichia coli*; супроводжується запаленням слизових оболонок та активною імунною відповіддю з високим рівнем прозапальних інтерлейкінів [225, 296]. У ряді досліджень встановлено, що у пацієнток із ПП відмічається підвищення у сироватці крові рівня прозапальних інтерлейкінів ІЛ-2, ІЛ-6, ФНП- α при паралельному зниженні рівня протизапальних інтерлейкінів ІЛ-4 і ІЛ-10, що автори вважають свідченням інфекційного генезу ПП [17, 121]. У той же час, виявлення інтерлейкіну-6 у шийково-піхвовому секреті розглядається як чутливий неінвазивний пренатальний маркер неонатальної інфекції та субклінічного хоріоамніоніту у пацієнток із ПРПО [78].

Продовжується визначення ризику ПП у зв'язку з перенесеними або наявними гінекологічними захворюваннями. У дослідженні Marcellin та співав. не було виявлено відмінностей частоти ПП між жінками з ендометріозом (7,2 %) і жінками без ендометріозу (6,0 %), навіть з урахуванням інших факторів, наприклад, не було виявлено відмінностей ризику ПП між різними фенотипами ендометріозу або між типами ПП (спонтанні чи індуковані) [206]. Однак дослідження Breintoft K. і співав. показали, що жінки з ендометріозом мали підвищений ризик ПП до 37 тижнів гестації загалом (ВР 1,6; 95% ДІ 1,3–1,9) і дуже ранніх ПП до 32 тижнів гестації (ВР 1,8; 95% ДІ 1,1–2,9) порівняно з жінками без ендометріозу [111].

Дефіцит вітаміну D є одним із найпоширеніших дефіцитів вітамінів у всьому світі [62, 71, 79, 99, 198, 230]. Важливим фактором, який інтенсивно

досліджується в останні роки, є дослідження поширеності дефіциту вітаміну D у популяції вагітних і вплив вітаміну D на перебіг вагітності [8, 97, 169, 200, 295, 300]. Показовим є мета-аналіз, присвячений дослідженням рівня вітаміну D у вагітних і новонароджених в Ірані [95]. У 19 дослідженнях взяли участь 4829 вагітних жінок та 1195 новонароджених. Середній вік вагітних становив $27,01 \pm 0,31$ року. Середня концентрація 25(OH) D у крові вагітних складала 15,02 нг/мл (95% ДІ: 13,68-16,35), у новонароджених – 14,59 нг/мл (95% ДІ: 9,94–19,23), був доведений прямий зв'язок між концентраціями вітаміну D у матерів у третьому триместрі та у новонароджених [95]. На сьогодні у багатьох дослідженнях отримано дані, які свідчать, що дефіцит вітаміну D під час вагітності підвищує ризик розвитку преєклампсії, невиношування, ПП, гестаційного цукрового діабету, запальних ускладнень, оперативного розродження [160, 237, 300, 304], хоча існують і протилежні твердження [97, 155, 236]. Так, Baker A.M. і співав. не виявили зв'язку між дефіцитом вітаміну D у першому триместрі вагітності і ризиком спонтанних ПП [97], у дослідженні Bhupornvivat N., Phurong V. [105] поширеність дефіциту та недостатності вітаміну D не відрізнялася між передчасними пологами та контрольною групою (53,3% проти 43,3%, $p=0,44$ та 83,3% проти 90%, $p=0,45$ відповідно). Водночас McDonnell і співав. у дослідженні залежності ризику передчасних пологів та дефіциту вітаміну D показали, що вихідний рівень 25(OH)D у сироватці крові ≥ 40 нг/мл пов'язаний із меншим на 60% ризиком передчасних пологів [208].

Більш високі концентрації вітаміну D були пов'язані з більш низьким ризиком спонтанних передчасних пологів, а також передчасних пологів, пов'язаних з існуючим діабетом, гіпертонією у матері та попередніми передчасними пологами [141, 204, 255]. Крім того, зворотний зв'язок між дефіцитом вітаміну D і ризиком ПП був виявлений у всіх етнічних групах, що вказує на можливість того, що адекватні концентрації вітаміну D можуть зменшити різницю в частоті ПП між етнічними групами [208]. Результати цього дослідження узгоджуються з результатами, опублікованими Wagner et

al., які спостерігали зниження ризику ПП на 57% у американських жінок зі змішаною етнічною приналежністю з концентрацією вітаміну D вище 40 нг/мл протягом 6 днів після пологів у порівнянні з жінками з рівнем вітаміну D нижче 20 нг/мл [286]. У цьому зв'язку також заслуговує на увагу мета-аналіз обсерваційних досліджень, 10 досліджень якого включали 10 098 учасників [236]. Мета-аналіз показав, що вагітні жінки з дефіцитом вітаміну D (рівень 25 (ОН) D у сироватці крові матері < 20 нг/мл) мали значно підвищений ризик ПП (OR=1,29, 95% ДІ 1,16-1,45) [235].

Білок, що зв'язує вітамін D, являє собою багатофункціональний сироватковий білок, який транспортує вітамін D, впливає на метаболізм цього ключового гормону, має додаткові імуномодулюючі та властивості. З ідіопатичною затримкою росту плода пов'язані значно знижені рівні плацентарного вітаміну D-зв'язуючого білка. Таким чином, білок, що зв'язує вітамін D, може бути фактором незрозумілої плацентарної дисфункції, пов'язаної з ідіопатичною затримкою росту плода, що досліджується також в експерименті [127, 291].

В аналізі систематичних оглядів, оприлюдненому у 2020 р. [106], було показано, що хоча в систематичних оглядах обсерваційних досліджень є певні докази щодо зв'язку між рівнями вітаміну D у сироватці крові матері та деякими перинатальними наслідками, систематичні огляди, що аналізують ефективність добавок вітаміну D у рандомізованих клінічних дослідженнях, не показали ефекту від прийому добавок вітаміну D під час вагітності для всіх жінок. Інші автори вважають, що у майбутніх дослідженнях необхідно проводити оцінку ефективності втручань за допомогою добре спланованих рандомізованих досліджень [267].

Недоношені діти зазвичай страждають від різноманітних ускладнень при патології плаценти [124], однак в останні роки з'явилися повідомлення щодо зв'язку між рівнями вітаміну D і поширеністю респіраторного дистрес синдрому у недоношених новонароджених [79]. A.Al-Matary і співав. (2021) показали, що необхідність введення сурфактанту, потреба у кисні та штучній

вентиляції легень були статистично значущими при дефіциті вітаміну D [79]. Більшість дослідників вважають, що слід розглядати можливість обстеження всіх вагітних для виявлення дефіциту вітаміну D і необхідність саплементації холекальциферолу для покращення перинатальних наслідків вагітностей [178, 193, 204].

В сучасних умовах у 5-15% жінок репродуктивного віку діагностується автоімунний тиреоїдит, який розглядається як основна причина дисфункції щитоподібної залози (ЩЗ) у вагітних, частота якої в розвинених країнах оцінюється у 2-3% [119, 219]. Найбільш поширеною формою є субклінічний гіпотиреоз, який розглядається як легка форма тиреоїдної недостатності, спричинена автоімунним тиреоїдитом [212]. Отримані об'єктивні дані про те, що ризик несприятливих наслідків вагітності, включаючи передчасні пологи, асоціюється з субклінічним гіпотиреозом, що мав місце до зачаття, оскільки низькі резерви ЩЗ не можуть задовольнити збільшену потребу в тироксині [196]. Некомпенсована дисфункція ЩЗ може зумовлювати неадекватну плацентацию, ризик невиношування вагітності та ПП суттєво зростає при субклінічному гіпотиреозі, асоційованому з автоімунним тиреоїдитом [199, 212, 229]. Показовим у плані необхідності корекції дисфункції ЩЗ є систематичний огляд і мета-аналіз Rao Meng et al. (2019), в який було включено 13 рандомізованих контрольованих і ретроспективних досліджень, у яких взяли участь 7970 жінок [239]. Об'єднані результати показали, що додавання левотироксину суттєво знижує відсоток втрат вагітності (ВР=0,56, 95% ДІ 0,42-0,75) і ПП ВР=0,68, 95% ДІ: 0,51-0,91) у жінок із субклінічним гіпотиреозом та/або автоімунним тиреоїдитом. Однак у жінок із субклінічним гіпотиреозом добавка левотироксину знижувала ризик втрати вагітності, досягнутої за допомогою допоміжної репродукції (ВР=0,27, 95% ДІ 0,14-0,52, $p < 0,001$), але не під час вагітності, зачатої природним шляхом (ВР=0,60, 95% ДІ 0,28-1,30, $p=0,13$). Навпаки, у жінок із ауто імунним тиреоїдитом добавка левотироксину знижувала ризики втрати вагітності (ВР=0,61, 95% ДІ 0,39-0,96, $p=0,03$) і ПП (ВР=0,49, 95% ДІ 0,30-0,79, $p=0,003$) у вагітностях, зачатих

природним шляхом, але не у вагітностях, досягнутих за допомогою допоміжної репродукції (ВР=0,68, 95% ДІ 0,40-1,15, $p=0,15$ для втрати вагітності і ВР=1,20, 95% ДІ: 0,68-2,13 для ПП). Цей мета-аналіз підтвердив сприятливий вплив добавок левотироксину, а саме зниження ризику втрати вагітності та передчасних пологів у вагітних жінок із субклінічним гіпотиреозом та/або ауто імунним тиреоїдитом [239]. Формуванню достовірних висновків щодо ролі дисфункції ЩЗ в патогенезі передчасних пологів перешкоджає неповне охоплення жінок під час вагітності скринінгом рівня ТТГ, що має місце у всіх розвинених країнах світу [219].

Майже 30% ПП відбувається без видимої причини або сучасні діагностичні підходи не в стані їх ідентифікувати [242, 250]. Однак дослідження останніх років показали, що приблизно 41% випадків незрозумілих спонтанних передчасних пологів з народженням плодів з відповідністю гестаційному віку пов'язані з дефектом дозрівання ворсин плаценти без гострих запальних уражень плаценти [11, 21, 47, 175].

1.2. Етіопатогенетичні аспекти та перинатальні наслідки плацентарної недостатності

Плацентарна недостатність (ПН) є складним клінічним синдромом, який зумовлений морфологічними та функціональними змінами, а також порушеннями компенсаторно-приспосувальних реакцій, що визначають повноцінність плаценти як органу, який забезпечує адекватний фетальний розвиток плода [154, 272, 287]. У Міжнародній класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10) плацентарна недостатність кодифікується у класі «Особливі стани, що виникають у перинатальному періоді» [174]. ПН розвивається у відповідь на різноманітні патологічні стани материнського організму та проявляється комплексом порушень ендокринної, трофічної, метаболічної та транспортної функцій плаценти [54, 287]. Плацентарна недостатність, яка є загально визнаною причиною великих акушерських синдромів – прееклампсії, затримки розвитку плода (ЗРП) і

мертвонародження, водночас є недооціненою причиною ПП [214, 215, 246]. Плацентарна недостатність є не лише значним ризиком для здоров'я матері та новонародженого, але накопичені дані свідчать про те, що вона відіграє ключову роль у програмуванні розвитку кількох захворювань, що виникають у постнатальному періоді життя [110, 123, 133, 279].

За результатами сучасних досліджень, частота ПН коливається від 35% до 45%, а 40-60 % випадків перинатальної смертності безпосередньо пов'язані з патологією плаценти [162, 216, 246, 273]. Серед вагітних з акушерською та екстрагенітальною патологією частота ПН становить 24–45 %, при загрозі переривання вагітності її діагностують у 85–99 % жінок [14]. Значна частота ПН реєструється за наявності артеріальної гіпертензії (45 %), анемії (32 %), цукрового діабету (від 22 до 53 %), порушеннях жирового обміну (24,0 %) [60, 115, 124].

Плацентарна недостатність – це процес, що призводить до прогресуючого погіршення функції плаценти та зниження трансплацентарного перенесення кисню та поживних речовин до плода [154]. Для нормального розвитку вагітності необхідна повноцінна структурно-функціональна взаємодія плода з плацентою, яка реалізується за рахунок єдиної гемоциркуляторної системи фетоплацентарного кола кровообігу. Особливості будови судин пуповини сприяють адекватному руху крові через мікроциркуляторну систему плаценти, яка до моменту пологів перевищує об'єм капілярного русла легень дорослої людини [13]. Гемопоетична та гемоциркуляторна функції ФПК формуються на самих ранніх стадіях ембріогенезу (2-3 тиждень), ембріональна гемопоетична тканина з'являється одночасно з формуванням серця плода, що забезпечує рух крові по судинах плаценти [112]. Плацента є головною структурою, що виконує дихальну, видільну, трофічну, захисну, інкреторну функції, а також функції антигеноутворення та імунологічного захисту [35]. Материнська кров поступає в плаценту приблизно з 120-250 спіральних артерій, розміщених перпендикулярно по відношенню до стінки матки. Лише при адекватній циркуляції крові плацента забезпечує плід киснем, водою,

мікроелементами, ферментами, гормонами та іншими біохімічними речовинами, необхідними для нормального фетогенезу [112]. Плацента забезпечує життєдіяльність плода за рахунок синтетичної, мембрано-транспортної активності з боку хоріального епітелію, який отримує необхідне метаболічне забезпечення з боку материнської крові. Тобто, формується єдина гравідарна система мати-плацента-плід, в якій плаценті відведена роль гемохоріального посередника між матір'ю та плодом [115, 215, 287]. Суттєвою особливістю ФПК є абсолютна залежність плаценти, з одного боку, від потреб плода, що розвивається, а з іншого — від вихідних можливостей та функціональних резервів материнського організму [116, 117].

На даний час існують різні підходи до класифікації плацентарної недостатності – за часом та механізмом виникнення, за клінічним перебігом, за ступенем гемодинамічних порушень матково-плацентарного кровотоку, за ступенем затримки розвитку плода тощо [13, 35, 41, 60, 68]. За термінами та механізмом виникнення розрізняють первинну та вторинну ПН. Первинна (рання) ПН розвивається до 16 тижнів внаслідок порушення процесів імплантації та формування плаценти під впливом різноманітних факторів (інфекційних, генетичних, ендокринних тощо), клінічно проявляється картиною загрози переривання вагітності, у ранніх термінах можливі мимовільні аборти, у ряді випадків вона переходить у вторинну ПН [4, 12, 24, 67, 176, 287]. До формування первинної плацентарної недостатності може призводити ряд ендогенних факторів, таких як генетична схильність, інфекції, ендокринні фактори, що спричиняють порушення плацентації, ангиогенезу, васкуляризації та диференціювання ворсин хоріону [40, 46, 68, 135, 154, 246]. Вторинна (пізня) ПН розвивається після 16 тижнів вагітності на тлі сформованої плаценти під впливом екзогенних факторів, протікає тривало внаслідок порушень компенсаторно-приспосувальних реакцій у поєднанні з інволюційно-дистрофічними процесами у плаценті та циркуляторними розладами [115, 214, 218, 272].

Серед факторів ризику та предикторів розвитку ПН розглядають перенесені та наявні гінекологічні захворювання (лейоміома матки, аденоміоз, запальні захворювання органів малого тазу, хронічний ендометрит, аномалії розвитку матки); акушерські та перинатальні ускладнення при попередніх вагітностях (аборти, мимовільні викидні, передчасні пологи, відшарування плаценти); ускладнений перебіг даної вагітності (перманентна загроза переривання вагітності, передчасні пологи, багатоплідна вагітність); екстрагенітальні захворювання вагітної; захворювання, що передаються статевим шляхом, урогенітальні інфекції при даній вагітності; несприятливі фактори зовнішнього середовища; стреси і психоемоційне напруження; шкідливі звички (табакокуріння, наркоманія, зловживання алкоголем); вік вагітної (до 18 і після 35 років) [11, 16, 63, 216, 246], хоча затримка росту плода може бути спричинена і не плацентарними факторами [166]. Оптимальна концентрація гормонів щитоподібної залози (ЩЗ) має максимальний стимулюючий вплив на ендокринну функцію трофобласту в ранні терміни гестації [219]. Часте виникнення мимовільних викиднів у ранні терміни у вагітних, які страждають на гіпотиреоз або тиреотоксикоз, безпосередньо залежить від впливу неадекватної кількості гормонів ЩЗ на трофобласт, що супроводжується зниженням його гормональної функції, при цьому в антенатальний період розвитку частіше виявляється ПН [239].

Наукові дослідження останніх років значну увагу приділяють дослідженню факторів, що визначають морфо-функціональні характеристики фетоплацентарного комплексу [68, 74, 91, 112, 154, 161, 245]. Розвиток плаценти під час гестації характеризується унікально швидкими темпами росту, у регуляції якого беруть участь численні чинники зростання, їх рецептори, які є важливими ланками багатокomпонентної системи забезпечення ангіогенезу. Ангіогенез є найважливішим процесом, що забезпечує становлення системи «мати-плацента-плід», при цьому у формуванні судинної мережі важливою є скоординована дія взаємозалежних ангіогенних та антиангіогенних факторів [31, 194, 249]. Серед досить великої

кількості факторів росту, важливу роль у процесах ангиогенезу, диференціювання, інвазії трофобласту, у контролі за розвитком плацентарної тканини та її судинної мережі відіграє судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF, Vascular Endothelial Growth Factor), який здійснює контроль за усіма стадіями ангиогенезу, приймає участь у формуванні первинних ендотеліальних трубок, збільшує тривалість життя ендотеліоцитів [87, 209]. Родина регуляторів ангиогенезу VEGF представлена глікопротеїнами VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E та плацентарним фактором росту (PlGF, Placental Growth Factor) [263], однак в ангиогенезі беруть участь також антиангіогенні фактори, порушення рівноваги між ними призводить до розвитку патологічної плацентації та плацентарної недостатності [182, 266, 268].

У ряді робіт встановлено, що експресія VEGF та рецептора VEGFR-1 підвищена в тканинах хоріону та в периферичній крові жінок зі спонтанним викиднем та звичним невиношуванням в анамнезі, у жінок з ускладненнями вагітності, обумовленими дисфункцією ендотелію фетоплацентарного комплексу, встановлено зв'язок між ускладненнями вагітності (пreeклампсія, затримку внутрішньоутробного розвитку плода, звичне невиношування вагітності, передчасні пологи) та деякими алельними варіантами генів VEGF і VEGFR-1, що зумовлюють зниження рівня продукту гена в крові [87, 161, 181, 263].

Порушення експресії проангіогенних факторів відіграє важливу роль в ускладненнях вагітності, проте патогенез ускладнень гестаційного періоду, асоційованих з порушеннями факторів росту, залишається до кінця не з'ясованим [221]. Міофібробласти, популяцію яких можна визначити завдяки актину гладком'язових клітин (SMA) у стромі ворсин плаценти, приймають участь у синтезі компонентів позаклітинного матриксу (колаген, ламінін, фібронектин), здійснюють скорочувальні функції, що дозволяють зменшити розмір вогнища деструкції (за наявності), підтримують клітинні асоціації у пошкодженій частині плаценти [254]. Разом з тим, дослідження адаптації

судинного руслу ворсин, характер ремоделювання фетальних судин, функціональної спроможності плацент торкаються переважно вагітностей на тлі екстрагенітальної патології, прееклампсії, вагітностей внаслідок ДРТ, трофобластичної хвороби [5, 12, 13, 38, 209, 257, 263, 268], що визначає необхідність і важливість морфологічного й імуногістохімічного досліджень плаценти при плацентарній дисфункції та передчасних пологах [20, 34, 45, 256]. При імуногістохімічному дослідженні плацент у жінок з ПН відзначено більш виражену експресію VEGF та його рецептора VEGFR-2 порівняно з нормальними плацентами, при цьому виявлено переважання ангиогенезу без розгалуження судин [182, 222, 257]. Дефекти плацентарного ангиогенезу відіграють істотну роль розвитку плацентарної недостатності. Однак конкретні молекулярні механізми, відповідальні за аномальний плацентарний ангиогенез, вивчені не повністю [101]. Рецептори фактора зростання ендотелію судин (VEGFR1, R2, R3) і STAT3 відіграють важливу роль у нормальному розвитку кровоносних судин, але їхня потенційна роль при ПН на тлі дефіциту вітаміну D в даний час неясна [303].

Передімплантаційна неповноцінність ендометрію є причиною порушення васкулогенезу та ангиогенезу у формуванні судинної мережі плаценти. За неускладненої вагітності рівень VEGF зростає з терміном гестації, перевищуючи рівень I триместру на кінець II триместру в 1,5 рази, а до доношеного терміну – 5,36 разів. У жінок з патологічним перебігом гестаційного процесу у 92,5% випадків виявляється зниження вмісту факторів росту плаценти з початку вагітності та протягом усього періоду гестації [257]. Клінічна маніфестація плацентарної недостатності виникає через 4-5 тижнів після порушення процесів клітинної регуляції та через 1-2 тижні після змін метаболізму плаценти [266].

Основні причини плацентарної недостатності залишаються недостатньо вивченими [222, 234, 240, 272, 287], але більшість дослідників погоджуються, що найбільш поширеним механізмом є аномальне ремоделювання спіральних маткових артерій, яке, швидше за все, спричинене дисбалансом материнських

ангіогенних факторів, що призводить до неглибокої плацентарної інвазії судинної стінки. Незалежно від механізму, порушення індукованого вагітністю ремоделювання спіральних артерій у першому та на початку другого триместру призводить до порушення нормального кровотоку до плаценти, пошкодження плаценти та ускладнень вагітності [60, 74, 112, 272].

Функціональну активність плаценти характеризує васкуляризація ворсинчастого хоріона, яка може бути оцінена за експресією ендотеліального маркера CD34. CD34 є специфічним маркером ендотеліальних клітин, маркером раннього диференціювання клітин-попередників гемопоезу та ендотеліальних клітин, візуалізує ендотеліальну вистилку судин усіх типів: широких артеріол та венул у складі опорних ворсин, другого і третього порядку та проміжних гілок. У деяких дослідженнях встановлено, що підвищення або зменшення експресії CD34 свідчить про патологічні зміни в мікроциркуляторному руслі ворсинчастого хоріона [73].

Незважаючи на багатофакторну природу ПН, є певні закономірності в її розвитку: первинно порушується трофічна функція плаценти, і лише потім змінюється газообмін на рівні плацентарного бар'єру [227]. Кожен з вказаних шляхів розвитку порушень функції плаценти може формуватись, як у комплексі, так і існувати самостійно. Таким чином, важлива роль у патогенезі ПН належить зриву на молекулярному, клітинному та тканинному рівнях адаптаційного механізму функціональної активності плаценти. Вплив факторів ризику та предикторів розвитку ПН в період вагітності зумовлює дисбаланс чинників «фізіологічного пошкодження» і «гестаційної адаптації», що проявляється змінами ангіогенного потенціалу, порушенням співвідношення про- і антиангіогенних факторів росту, активацією прозапальних цитокінів, розвитком оксидативного стресу з наступною ендотеліальною дисфункцією, порушеннями клітинної проліферації і апоптозу, запуском каскаду гемодинамічних і мікроциркуляторних розладів, що змінює структурно-функціональні характеристики плаценти, які є проявами плацентарної недостатності [7, 91, 143, 176, 276, 294].

Серед патогенетичних предикторів ПН, які продовжують активно вивчатися, розглядаються дефіцит вітаміну D, можливість його зв'язку з запальними та альтераційними процесами в плаценті [44, 173, 193, 200, 202, 300, 303]. Вагітність пов'язана зі значними змінами метаболізму вітаміну D, особливо з підвищеним рівнем активного вітаміну D – 1,25(OH)₂D у материнській сироватці. Це, пов'язують в першу чергу з підвищеною нирковою активністю ферменту 25-OHD-1 α -гідроксилазу для перетворення неактивного 25-OHD в біологічно активний 1,25(OH)₂D, але експресія ферменту також помітна як у децидуальній оболонці матері, так і у трофобластних компонентах плаценти [204, 256].

Ряд авторів пов'язують розвиток плацентарної недостатності з інфекційними чинником, серед яких звертається увага на хронічні запальні процеси статевих органів, хронічний ендометрит, генітальні інфекції, дисбіотичні процеси піхви, репродуктивні втрати інфекційного генезу [5, 43, 186, 195, 218]. У період імплантації та раннього ембріогенезу при інфікуванні вагітної перинатальними патогенами існує ризик розвитку первинної плацентарної дисфункції, а в другому та третьому триместрах вагітності призводить до органічних змін в плаценті та порушень матково-плацентарно-плодового кровотоку [18, 42, 48, 49, 63, 76, 94, 128, 218]. Інфекційна патологія (хронічний пієлонефрит, хронічні вірусні гепатити, урогенітальні інфекції, запальні захворювання шийки матки, вульвовагініти тощо), висхідна бактеріальна інфекція в екстраплацентарних оболонках можуть зумовлювати ушкодження плаценти [180]. Морфологічно це проявляється ушкодженням трофобласту (висхідна амніотична інфекція): інтервільозитом, руйнуванням синцитіо-капілярної мембрани та накопиченням фібриноїду [21]. При гістологічному дослідженні у плацентах при верифікованій ПН виявляються інволютивно-дистрофічні зміни та значні компенсаторно-приспосувальні реакції, які змінюються залежно від тривалості і перебігу ПН: порушення дозрівання та слабка васкуляризація ворсин, низький вміст і потовщення синцитіокапілярних мембран, склероз строми ворсин, редукція судинного

русла, переважання нерозгалуженого ангиогенезу [7, 213]. У ряді випадків виявляються ознаки патологічної незрілості ворсинчастого дерева – переважання проміжних та хаотичних дрібних ворсин зі склерозом на тлі редукції термінальних ворсин, групи ворсин, що замуrowані фібриноідом [38, 183, 218].

Донині відсутня єдність поглядів на ведення вагітних із ПН, особливо з точки зору стану фетоплацентарної системи, оцінки адаптаційних і компенсаторних змін у плаценті на структурному рівні [60]. Основними напрямки, за якими сьогодні ведеться науковий пошук є вивчення причин та механізмів формування ПН; виділення факторів ризику і прогнозування; ідентифікація доклінічних ознак, рання корекція та попередження прогресування ПН, імуногістохімічне дослідження рецепторів факторів росту, вітаміну D у тканинах плаценти. Результати фундаментальних досліджень останніх років показали, що формування внутрішньоутробного страждання плода закладається на ранніх термінах гестації, коли стан здоров'я жінки, стан ендометрія обумовлюють неповноцінне формування плаценти та екстраембріональних структур. Застосовувані сьогодні антенатальні лікувальні заходи виявляються малоефективними, а часто і марними, внаслідок їх проведення лише в II–III триместрі вагітності, на фоні вже сформованої ПН [21, 31, 35, 36, 40, 70, 194, 202].

Затримка внутрішньоутробного росту (ЗВУР) плода розвивається внаслідок плацентарної недостатності і призводить до народження дитини з масо-ростовими параметрами нижче 10-ої перцентилі для даного терміну вагітності [220]. Експерти ВООЗ зазначають, що залежно від регіональних особливостей та соціально-економічного становища країни частота ЗВУР у новонароджених коливається в широких межах – від 6,2 % в країнах Європи та США до 31,1 % Центральної Азії [107, 266, 278, 289].

У літературі дані щодо морфологічних змін в плаценті при ЗВУР стосуються переважно пологів в термін, при цьому морфологічні ознаки плацентарної недостатності виявляються у 37 - 95% випадках народження

доношених плодів, малих відповідно до терміну гестації [245, 246]. Морфологія плаценти при ПН характеризується дисоційованим дозріванням; зниженням відсотка гіллястих ворсин із зменшенням просвіту їх судин; зменшенням кількості синцитіальних вузлів; наявністю псевдоінфарктів в різних зонах плаценти (окремі ворсини, повністю оточені фібрином, з відкладеннями солей кальцію); запальними змінами плаценти у вигляді базального децидуїту, інтервільозиту, вілузиту [116, 154, 214, 218]. Проведені різними авторами дослідження свідчать про пряму залежність ступеня важкості ПН, показників ультразвукової фето- та плацентографії від морфологічних змін в плаценті, однак причина ЗВУР у недоношених у 40 % випадків залишається нез'ясованою [9, 12, 21, 24, 29, 38, 69, 245]. Таким чином, є надзвичайно важливим проведення морфологічного дослідження плаценти для верифікації причин ЗВУР при ПН з урахуванням гестаційного віку, клінічного варіанта та ступеня тяжкості захворювання [215].

Останні дослідження оцінки ролі окремих факторів ризику розвитку плацентарної недостатності показали, що перше чільне місце у жінок із групи ризику та тих, хто народили плід із затримкою розвитку, займають фактори, що відображають стан репродуктивного здоров'я. На розвиток ПН впливає характер попередніх порушень репродуктивної функції. Так, у дослідженнях Волосовського П.Р. (2016) показано, що клінічний перебіг гестаційного періоду у жінок з позаматковою вагітністю в анамнезі залежить також і від методу лікування цих порушень, і хоча після ДРТ має місце вища частота ускладнень, спонтанна вагітність також супроводжується високим рівнем плацентарної дисфункції (56,0% при 72,0% після ДРТ) [14].

Важливе місце належить соціальним факторам; серед яких найбільш значущими є неблагополучний сімейний стан (одинокі жінки), шкідливі звички, вік матері старше 30 років, погане фінансове становище, та факторам, що виникають під час вагітності: анемія, кольпіт, маткові кровотечі в 1 та 2 триместрах. Водночас слід враховувати фактори, що виникають з боку внутрішньоутробного плода та соматичні фактор (інфекції вагітної,

захворювання сечовидільної системи, гіпотензивний синдром, дефіцит маси тіла >25 %) [93, 255, 257, 266, 272, 278, 299]. Перелічені стани мають різний ступінь значущості щодо ризику виникнення ПН, крім того, у формуванні патології плаценти можуть одночасно брати участь кілька факторів, але з домінуванням одного з них, при цьому ряд станів може бути одночасно як причиною, так і наслідком ПН.

Проведені дослідження свідчать, що плацентарна недостатність, як і передчасні пологи, є наслідком впливу на організм жінки різних факторів: соціальних, медико-біологічних тощо [215, 273, 283, 294, 300]. Їх виявлення, визначення значущості кожного фактора, прогнозування груп ризику формування патології могло б сприяти зниженню перинатальних ускладнень [68, 288]. Водночас проблема попередження ПП все ще залишається недостатньо вирішеною, у зв'язку з чим медикаментозна корекція та патогенетична профілактика можливих порушень у жінок, що належать до груп підвищеного ризику розвитку ПН, повинні бути розпочаті до настання вагітності, що буде сприяти зниженню перинатальної захворюваності і смертності та захворюваності у дорослому віці [50, 103, 149, 281].

1.3. Діагностичні і лікувальні технології попередження плацентарної дисфункції та передчасних пологів

Серед заходів щодо зниження перинатальної захворюваності та смертності у зв'язку з ПП виділяють первинні (проводяться серед усіх вагітних та жінок, які планують вагітність, для зниження ризику невиношування вагітності), вторинні (проводяться серед жінок груп ризику) та третинні (проводяться після початку родової діяльності для відтермінування пологів та покращення прогнозу для новонародженого) [18, 22, 30, 51, 76, 104, 133, 171, 187, 285].

Більшість сьогоденних акушерських заходів щодо зниження захворюваності та смертності внаслідок ПП відносяться до третинних (створення мережі перинатальних центрів, застосування токолізу,

профілактика РДС, а також вибір оптимальних термінів розродження, удосконалення методів постнатальної терапії), а основними шляхами покращення результатів ПП вважається регіоналізація та маршрутизація пацієнток, що більшою мірою спрямовано на поліпшення прогнозу для новонароджених, ніж на зниження частоти передчасних пологів [32, 222, 261, 274]. Вторинна профілактика передбачає виявлення та зниження ризику, що в рутинній клінічній практиці повсякчасно досягти не вдається. До того часу, поки патогенез передчасних пологів не буде до кінця вивчений, успіх первинної та вторинної профілактики залишається сумнівним [163, 275, 283].

Важливою є достовірна діагностика передчасних пологів [52, 129, 233, 285]. Провідним клінічним симптомом ПП, що загрожують або розпочинаються, є регулярні скорочення матки, однак нерідко вкорочення та згладжування шийки матки відбувається безсимптомно [88, 223]. Водночас, необхідно приймати до уваги, що скорочення матки не є загрозовою ознакою, якщо вони не супроводжуються структурними змінами шийки матки, насамперед – вкороченням. Спіратися лише на суб'єктивні болючі відчуття вагітної, на думку всіх дослідників з проблеми ПП, не можна, оскільки призводить до масової гіпердіагностики і, як наслідок, поліпрагмазії, неправильного застосування серкляжа, песаріїв, токолітиків [84, 274].

Спостереження за перебігом вагітності пацієнток, які були госпіталізовані через подібні скарги, засвідчило, що лише у 18% із них пологи відбулись до настання гестаційного віку 37 тижнів, а протягом найближчих 2 тижнів від часу початку скарг – лише у 3%. У таких ситуаціях не встановлено ефективності призначення токолітиків, домашнього моніторингу маткових скорочень, накладання циркулярного шва на шийку матки. В ряді досліджень встановлено, що у 30% вагітних, госпіталізованих з приводу передчасної пологової діяльності, симптоми зникають спонтанно та без лікування, а у 50% таких вагітних відбуваються своєчасні пологи [50, 191, 251].

В Австралії при проведенні досліджень з метою пошуку нових маркерів загрози ПП була ідентифікована специфічна сигнатура вагінальної мікробної

ДНК, що містила ДНК *Gardnerella vaginalis*, *Lactobacillus iners* та *Ureaplasma parvum*, прогнозування покращувалося, якщо в алгоритм тесту включали виявлення *Fusobacterium nucleatum*. Кінцевий алгоритм, який назвали *Gardnerella Lactobacillus Ureaplasma (GLU)*, дозволив ідентифікувати жінок з ризиком спонтанних ПП у терміни менше 37 і 34 тижнів гестації. Автори зазначили, що тільки історія спонтанних ПП була більш ефективною, ніж *GLU*-позитивний результат [228]. Можливо, визначення цього маркера дозволить у майбутньому прогнозувати ПП. Проте в даний час достовірним методом діагностики ризику ПП є визначення довжини шийки матки за допомогою трансвагінального УЗД на 19–23-му тижні гестації з використанням допоміжних методів – біохімічних тестів [109, 114, 223]. Граничним значенням довжини зімкнутої частини шийки матки вважається 25 мм [165, 191].

Незважаючи на численні дослідження, застосування нових технологій та лікарських препаратів, лікування загрозливих ПП залишається недостатньо ефективним [19, 26, 30, 51, 92, 140, 157, 283]. У зв'язку з цим нині велика увага приділяється розробці методів первинної та вторинної профілактики цього синдрому. Фактори ризику спонтанних ПП можуть бути розділені на кілька груп: соціально-гігієнічні (соціальний статус, спосіб життя, стрес), популяційні (етнічна або расова приналежність жінки), плодові (стаття плода, багатоплідна вагітність), обтяжений акушерський анамнез (ПП у результаті попередніх вагітностей), материнські (ендокринна, соматична, інфекційна патологія, ускладнення ранньої вагітності) [1, 25, 37, 64, 158, 252].

Найбільш достовірною діагностикою загрози передчасних пологів на даний час залишається комбінація цервікометрії (основний критерій) та біохімічних маркерів. При проведенні цервікометрії прийнято вважати загрозою розвитку ПП довжину зімкнутих внутрішніх поверхонь цервікального каналу менше 2,5 см [109, 223]. При довжині шийки матки більше ніж 3 см ймовірність початку пологів протягом найближчого тижня становить 1% [165]. Для діагностики передчасних пологів, що почалися,

важливі два показники: регулярні перейми (не менше 4 за 20 хвилин спостереження) і динамічні зміни шийки матки (вкорочення і згладжування) [39]. Зміни шийки матки є більш об'єктивним показником, ніж оцінка родової діяльності [109]. Водночас, проведення трансвагінального ультразвукового дослідження в когорті вагітних жінок з низьким ризиком, що проводили кожні 4 тижні, показало зменшення довжини шийки матки зі збільшенням її об'єму, а також передньо-заднього та поперечного діаметрів під час вагітності, що свідчило про фізіологічне скорочення переважно вагінальної частини шийки матки. Найменша довжина шийки матки була пов'язана з молодшим віком, нижчим паритетом і відсутністю попереднього кесаревого розтину. Дослідники зазначили, що для більш точного прогнозування передчасних пологів, недостатності шийки матки та передчасного розриву плодових оболонок необхідно визначати конкретні граничні значення відповідно терміну гестації [88, 131, 191].

Для призначення адекватної терапії, важливо мати точні і надійні прогностичні тести – біомаркери для прогнозування жінок із ризиком ПП [72, 156, 222]. Цервіковагінальна рідина (ЦВР) є складною сумішшю виділень з піхви, ендцервіксу, децидуальної оболонки, амніону і хоріону. На відміну від амніотичної рідини, цервіковагінальна рідина є легко доступною, а її забір мінімально інвазивним. Для прогнозування ПП використовуються два цервіко-вагінальні біомаркери: фетальний фібронектин і фосфорильований білок, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту-1 (IGFBP-1) [114]. Фетальний фібронектин має низьке позитивне прогностичне значення виявлення ПП і використовується в основному для виявлення ПП через його високе негативне прогностичне значення. Помилкові результати фетального фібронектину можуть бути отримані при контамінації навколоплідними водами, вагінальній кровотечі, незахищеному статевому акті [114, 145]. IGFBP-1 належить до суперродини інсуліноподібних зв'язуючих білків, що вивільняються в цервіковагінальну рідину в процесі хоріодецидуальних порушень, і його виявлення в цервіковагінальній рідині пов'язане з підвищеним ризиком ПП

[222]. Клінічні діагностичні дослідження показують, що фетальний фібрoneктин та IGFBP-1 (Actim Partus – імуноферментний приліжковий тест) є добрими негативними предикторами ПП (специфічність 92%) з обмеженою чутливістю та низьким позитивним прогностичним значенням у безсимптомних жінок [233].

Водночас досліджується PremaQuick – новий імуноферментний тест, що базується на моноклональних антитілах проти трьох біомаркерів: нативного IGFBP-1, загального IGFBP-1 та IL-6, який, як свідчать деякі дослідження, може бути кращим тестом для підвищення діагностичної точності (особливо специфічності та високої позитивної прогностичної цінності) прогнозування ПП [81]. Дослідження тесту PAMG-1 (плацентарний альфа-мікроглобулін-1) в цервикально-вагінальних виділеннях у жінок з ознаками і симптомами ПП, клінічно інтактних плодових оболонок і довжиною шийки матки від 15 до 30 мм для прогнозування близьких спонтанних пологів (протягом 7 днів після тестування), а також ПП у терміни менше 34 тижнів вагітності показало обнадійливі результати. Для прогнозування ризику ПП протягом 7 днів після тестування у вагітних з довжиною шийки матки 15-30 мм чутливість склала 100%, а специфічність - 94%. Позитивна прогностична цінність становила 77%, негативна прогностична цінність – 100%, хоча для прогнозування ПП <34 тижня гестації чутливість дані показники знижувались [138].

Діагностична цінність біохімічних маркерів ПП (тести з визначення фетального фібрoneктину, плацентарного α 1-мікроглобуліну, інсуліноподібного фактора росту у вагінальному вмісті) невисока, обмежена лише негативним прогностичним значенням. Низькі позитивні прогностичні значення біохімічних маркерів ПП зумовлюють невиправдані госпіталізації, токоліз, профілактику РДС плода кортикостероїдами [145, 222, 271].

Незважаючи на численні дослідження факторів, які складають ризик розвитку ПП, лише деякі з них можна своєчасно скоригувати [15, 82, 101, 119, 185, 187, 224]. Наявність клінічних та ультрасонографічних ознак страждання плода свідчить про запізнілу діагностику ПН та ПП. Основними

лабораторними та інструментальними методами діагностики плацентарної недостатності є ультразвукова доплерометрія, кардіотографія (КТГ), УЗ-фетометрія, визначення рівня плацентарних гормонів, загальної та плацентарної лужної фосфатази, а також біомаркерів гіпоксії-ішемії, хоча цінність і прогностична значимість вказаних методів обстеження оцінюється різними авторами неоднозначно [28, 32, 195]. У діагностиці плацентарної недостатності може застосовуватись 3D-доплерографія, яка дозволяє оцінити обсяг плацентарної васкуляризації, кровотік та провести диференціальну діагностику при кальцифікації плаценти [2, 9, 13, 109, 197].

У більшості випадків (близько 60%) плацентарна недостатність рутинними клінічними методами (виявлення вагітних з груп високого ризику розвитку ПН та СЗРП; оцінка відповідності висоти дна матки строку гестації; біохімічний скринінг; ультразвукове дослідження в динаміці) не виявляється. З іншого боку, клінічний діагноз ПН підтверджується при УЗД лише у однієї з трьох вагітних із підозрою на СЗРП. Більш чутливими є лабораторні методи з дослідженням гормональної функції ФПК (визначення плацентарного лактогену, естріолу, кортизолу, прогестерону). Діагностика ПН, заснована на визначенні рівнів гормонів, випереджає появу клінічних проявів [32, 47]. Зниження синтезу гормонів ФПК є ранньою доклінічною ознакою ПН, серед яких найбільше практичне значення має визначення рівня естріолу. Зниження рівнів естріолу та хоріонічного гонадотропіну є свідченням первинної плацентарної недостатності, однак слід завжди враховувати, що існує низка екзогенних та ендогенних факторів, що можуть впливати на синтез, метаболізм та екскрецію естріолу. Безпечним та високоінформативним методом оцінки функціональних резервів ФПК на даний час вважається доплерометричне дослідження кровотоку в судинах ФПК, яке дозволяє прогнозувати розвиток ПН починаючи з 14–16 тижнів гестації [2, 14, 24] та віднести вагітну з порушеннями гемодинаміки в системі «мати-плацента-плід» до групи високого ризику розвитку ПН. Однак дослідження діагностичної значущості запропонованих методів вказують на значний

розкид показників специфічності і достовірності прогностичних результатів, що ускладнює вибір оптимального обсягу методів для своєчасного та результативного прогнозування ПН і ПП.

Практичне значення (в ракурсі діагностичного алгоритму у жінок з НВ та ПН) мають дослідження, які вивчають аспекти оцінки ефективності профілактики первинної плацентарної дисфункції у ранні терміни гестації [53, 135]. Дослідження при аномальному розміщенні плаценти свідчать, що на ґрунті відносно низької васкуляризації нижніх відділів матки розвивається плацентарна дисфункція, а перебіг вагітності вже з ранніх термінів гестації супроводжується загрозою переривання вагітності і кровотечею з високою частотою ускладнень в більш пізні терміни вагітності [61].

Рекомендації з ведення вагітних з плацентарною недостатністю та ПП передбачають медикаментозну профілактику у 1-2 триместрах, однак проблема полягає саме у можливості ранньої діагностики ПН [214]. Профілактика плацентарної недостатності у жінок із факторами ризику ПП має починатись з етапу прегравідарної підготовки [33, 40, 51, 64, 76, 104]. Програми первинної профілактики ПП спрямовані на всіх вагітних та включають медикаментозну профілактику (наприклад, прийом полівітамінів) та діагностичні заходи для визначення чинників ризику ПП. Попри очікування, прийом білково-енергетичних харчових добавок, вітаміно-мінеральних комплексів, пробіотиків у період вагітності не впливає на частоту передчасних пологів [104, 164, 185]. За даними Кокрановського огляду, додатковий прийом кальцію під час вагітності не істотно впливає на ризик передчасних пологів (10 досліджень за участю 14 751 жінки; ставлення шансів 0,81; 95% довірчий інтервал 0,64—1,03) та перинатальну смертність (10 досліджень; 15141 новонароджений; відношення шансів 0,89; 95% довірчий інтервал 0,73-1,09), незважаючи на виражене зниження ризику гестозу у жінок, які отримують ці препарати (12 досліджень за участю 15 206 жінок; 0,48; 95% довірчий інтервал 0,33-0,69). Ефективність прийому вітамінів С та Е для профілактики преєклампсії вивчена у рандомізованому дослідженні, яке

включало 1877 здорових вагітних. Частота народження дітей раніше 37, 34 та 28 тижнів суттєво не відрізнялася. Лікування не вплинуло на частоту передчасного виливу навколоплідних вод, проте частота патології органів дихання у новонароджених, чиї матері отримували вітамінні добавки, виявилася нижчою [185]. У деяких дослідженнях було показано, що низькі дози аспірину та використання антиоксидантної терапії, включаючи вітаміни С та Е, сприяють покращенню плацентації у випадках, коли існує невизначеність щодо успішної плацентації [238].

Окислювальний стрес (ОС) є ключовою характеристикою при різних плацентарних патологіях, включаючи мимовільне переривання вагітності, затримку внутрішньоутробного розвитку плода (ЗВУР), преєклампсію, гестаційний діабет [294]. Хоча причини ЗВУР можуть бути численними, дослідження виявляють плацентарний окислювальний стрес: при мимовільному перериванні вагітності початок кровотоку в міжворсинчастому просторі відбувається раніше і менш організовано, ніж нормальної вагітності, що призводить до посилення оксидативного стресу в плаценті [91, 176].

Недостатність вітаміну D також пов'язується з розвитком плацентарної дисфункції та передчасних пологів [44, 95, 106, 137, 141, 304]. Оскільки дефіцит вітаміну D посилюється нестачею сонячного світла, він корелює з більш високою захворюваністю на преєклампсію в північних країнах з недостатньою сонячною інсоляцією у зимові місяці. Вітамін D відіграє важливу роль у модулюванні прозапальних реакцій та зниженні оксидативного стресу, стимулюванні ангіогенезу за допомогою VEGF та генної модуляції [99, 300]. Незважаючи на те, що недостатність вітаміну D під час вагітності пов'язана з несприятливими наслідками для матері та плода, його роль та терапевтична цінність для профілактики ПН та ПП залишаються спірними [137, 178]. Тим не менш, вітамін D, індукує ангіогенез в ендотеліальних клітинах-попередниках та відіграє важливу роль у функції або дисфункції ендотелію в моделях клітинних культур. Нещодавнє дослідження *in vitro* показало, що вітамін D може пом'якшити окислювальний стрес шляхом

конкурентного інгібування плацентарного цитохрому P450ssc, що запобігає виробленню перекисів ліпідів [912, 295, 303].

Харчові втручання розглядались як багатообіцяючі стратегії первинної профілактики [144], але на сьогоднішній день втручання, які потенційно можуть знизити ризик ПП, ефективні лише в окремих групах жінок, переважно через гетерогенність досліджуваних популяцій та етіопатогенез ПП [184, 252]. Отримані дані, що саплементация Омега-3 ПНЖК, є найбільш перспективною поживною речовиною для профілактики надранніх ПП при умові застосування з ранніх термінів вагітності [211, 238]. За іншими даними, успішно знижують частоту передчасних пологів, антинікотинові програми серед вагітних жінок (ВШ 0,84; 95% довірчий інтервал 0,72-0,98) [231].

Хоча колонізація статевих шляхів патогенними та умовно-патогенними мікроорганізмами безпосередньо підвищує ризик передчасних пологів, за даними Кокрановського огляду (15 досліджень за участю 5888 жінок) [231], антибактеріальна терапія не знижує їх частоту у жінок із групи низького ризику і, отже, не рекомендується. Думки щодо доцільності антимікробної терапії у жінок з бактеріальним вагінозом та ПП в анамнезі суперечливі [58, 241]. Ряд авторів вважають, що антимікробна терапія БВ у вагітних не сприяє зниженню ризику передчасного початку родової діяльності або виліву навколоплідних вод у всіх жінок, у тому числі із групи ризику [217, 264]. Водночас є дані про те, що лікування, проведене на терміні вагітності менше 20 тижнів, може знизити ризик передчасних пологів [58, 64, 241, 261].

Хоча дослідження, проведені серед жінок з низьким ризиком передчасних пологів, не продемонстрували переваги від лікування бактеріального вагінозу, дослідження, до яких було залучено жінок з більшим ризиком ПП, показали більш обнадійливі результати. Когортні дослідження за участю жінок у терміні вагітності від 13 до 20 тижнів з БВ та ПП в анамнезі, які були рандомізовані для перорального прийому метронідазолу або плацебо, показали значне зниження числа госпіталізацій з приводу ПП, рівня ПП, народження дітей з низькою масою тіла, а також передчасного розриву

плодових оболонок у порівнянні з групою плацебо [235]. Інші дослідження показали, що у жінок з БВ і передчасними пологами у анамнезі або низькою масою тіла до настання вагітності, які отримували перорально метронідазол та еритроміцин, рівень передчасних пологів був нижчим, ніж у тих, які отримували плацебо [98, 179].

Європейський Міжнародний союз боротьби з інфекціями, що передаються статевим шляхом (IUSTI), ВООЗ, Експертна рада CDC рекомендують метронідазол як найкращий препарат для лікування трихомоніазу у вагітних (сила рекомендації – клас 1, якість доказів – клас А); кліндаміцин як найкращий препарат для лікування БВ у вагітних (сила рекомендації – клас 2, якість доказів – клас С); топічні азоли як найкращі препарати для лікування кандидозу у вагітних (сила рекомендації – клас 1, якість доказів – клас В) [262, 292].

Визначення довжини шийки матки при трансвагінальному УЗД при неускладненій вагітності дозволяє виявити жінок із підвищеним ризиком передчасних пологів [131]. Накладання циркулярних швів при короткій шийці матки без передчасних пологів в анамнезі є неефективним і само може бути пусковим механізмом ПП. Широкомасштабні дослідження, проведені в останні роки, показали, що у жінок з довжиною шийки матки 25 мм і менше при інтравагінальному застосуванні мікронізованого прогестерону частота ПП є вірогідно нижчою, ніж у групах плацебо [132, 146, 150, 247].

Серкляж шийки матки є поширеною хірургічною процедурою, що проводиться під час вагітності і передбачає накладання кругового шва на шийку матки з метою механічної підтримки шийки матки і тим самим зниження ризику передчасних пологів [86, 125]. Серкляж шийки матки, хоч би який метод застосовувався, несе ризик для вагітності, а ефективність та безпека процедури залишаються спірними. Хірургічні маніпуляції на шийці матки можуть спричинити скорочення матки, кровотечу або висхідну інфекцію, що може призвести до викидня або передчасних пологів [125]. За даними Кокранівського огляду 2017 р. серкляж шийки матки запобігає

передчасним пологам на рівні природного прогестерону, що вводиться вагінально, і песаріїв у жінок з короткою шийкою матки [84, 247, 259]. Автори Кокранівського огляду резюмують, що жінки з короткою шийкою матки при трансвагінальній ехографії повинні бути рандомізовані для проведення серкляжу шийки матки, призначення вагінального прогестерону або плацебо [132, 191].

У 2015 році робоча група Міжнародної федерації гінекології та акушерства (FIGO) з найкращої практики материнської фетальної медицини опублікувала рекомендації, що схвалюють використання прогестерону для запобігання передчасним пологам для окремих жінок [224]. У рекомендаціях, які підтримуються ВООЗ [288] зазначається, що сонографічне вимірювання довжини шийки матки слід проводити всім вагітним пацієнткам на 19–23⁶ тижні вагітності за допомогою трансвагінального УЗД, за сонографічно короткої шийки матки (≤ 25 мм), слід пропонувати лікування мікронізованим прогестероном із вагінальним шляхом введення. Універсальний скринінг довжини шийки матки та лікування вагінальним прогестероном є економічно ефективною моделлю для запобігання передчасним пологам порівняно із серкляжем [6, 66, 150, 247, 290].

Висновки до розділу 1

Таким чином, узагальнюючи вищевикладене, слід зазначити, що незважаючи на інтенсивні дослідження, механізми, які спричиняють близько 15 мільйонів передчасних пологів у всьому світі щороку, залишаються до кінця не з'ясованими.

Проведений аналіз наукової літератури, який представляє різні аспекти ПП, свідчить, що на даний момент відсутні методи вірогідної діагностики плацентарної недостатності і спонтанних передчасних пологів, що призводить до необґрунтованих госпіталізацій та медикалізації вагітних, однак не забезпечує зниження їх частоти. Залишаються недостатньо вивченими питання визначення ризику ПП у жінок із запальними і дисбіотичними процесами нижніх відділів генітального тракту, дефіцитом вітаміну D,

плацентарною недостатністю. Недосліджений вплив прегравідарної підготовки щодо попередження плацентарної дисфункції і пов'язаних з нею ПП. Існує необхідність удосконалення діагностично-лікувальних заходів з індивідуалізацією прогнозування та профілактики плацентарної недостатності у жінок груп ризику ПП для зменшення частоти акушерської і перинатальної патології, що визначає актуальність обраного наукового напрямку, мету і завдання нашого дослідження.

Матеріали даного розділу були висвітлені у наступних публікаціях:

Лаба ОВ. Профілактика порушень фетоплацентарного комплексу у жінок із ризиком і загрозою передчасних пологів (Огляд літератури). Здоровье женщины. 2020; 5-6(151-152):99-102. <http://dx.doi.org/10.15574/hw.2020.151-152.99>

Лаба ОВ. Перинатальні наслідки у вагітних жінок з запальними захворюваннями репродуктивних органів в анамнезі. 8th International conference Science and society; 2018 Nov. 9; Hamilton, Canada. 2018, 264-269.

РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Дизайн дослідження

Робота виконувалась протягом 2018 – 2022 рр. на базі КЗ ЛОР «Львівський обласний центр репродуктивного здоров'я населення» та КНП ЛОР Львівський обласний клінічний перинатальний центр (відділення патології вагітних, пологове відділення, спеціалізована консультативна поліклініка), клінічній базі кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Згідно розробленого дизайну дослідження для досягнення мети і вирішення поставлених завдань робота виконувалась у декілька етапів (рис.2.1).

Перший етап дослідження передбачав проведення ретроспективного аналізу медичної документації (обмінні карти вагітних, історії пологів) 300 жінок, які перебували на стаціонарному лікуванні у Львівському обласному клінічному перинатальному центрі у зв'язку з передчасними пологами у період 2010-2013 рр.

Аналіз чинників ризику передчасних пологів (ПП), перинатальних і акушерських наслідків ПП проводився у сформованих ретроспективних групах відповідно термінам гестації: I-Р група – 76 жінок, у яких ПП відбулися у 22-27 тижнів; II-Р група – 98 жінок з ПП у 28-33 тижнів; III-Р група – 126 жінок, у яких передчасні пологи відбулися у 34-36 тижнів.

Критерієм виключення з ретроспективного дослідження були передчасні пологи при вагітності внаслідок застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), багатоплідні вагітності та передчасні пологи за медичними показаннями.

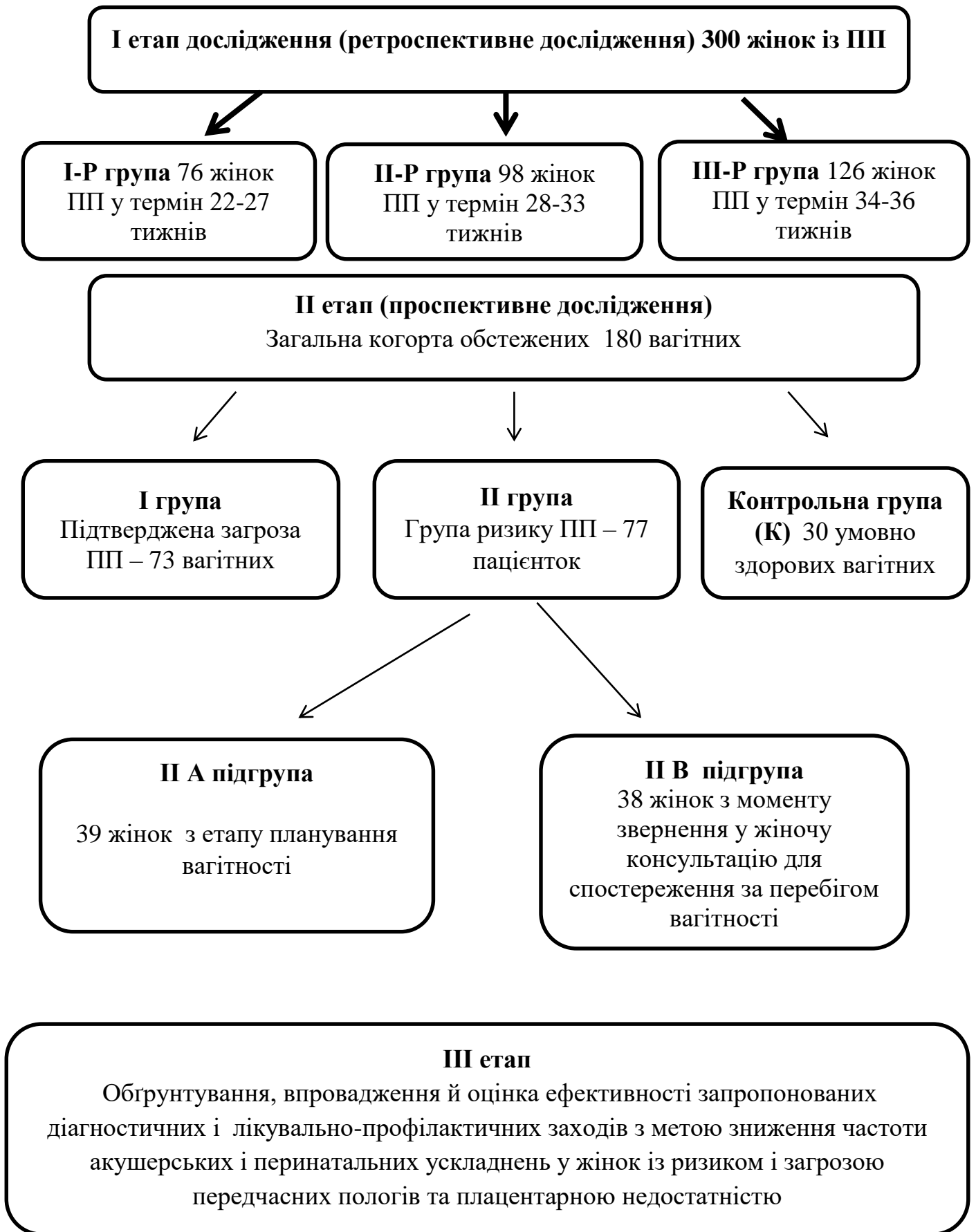


Рис.2.1. Дизайн дослідження

Отримані при ретроспективному аналізі дані визначили доцільність проспективного дослідження, лягли в основу формування мети і завдань дослідження.

На **другому етапі** проводилось проспективне дослідження із залученням на основі інформованої згоди 180 вагітних. Формування основної досліджуваної когорти вагітних здійснювались впродовж 2018-2021 рр.

Критеріями включення у дослідження для I групи були:

- Вік від 19 до 48 років.
- Верифікована загроза спонтанних передчасних.
- Інформована згода на включення в дослідження.

Критеріями включення у дослідження для II групи були:

- Вік від 19 до 48 років.
- Наявність чинників ризику передчасних пологів без загрози ППІ на момент включення у дослідження.

- Інформована згода на включення в дослідження.

Критеріями виключення були:

- Вік вагітної менше 19 та більше 48 років.
- Багатоплідна вагітність.
- АФС.
- Вагітність внаслідок ДРТ.
- Антенатальна загибель плода.
- Передчасні пологи за медичними показаннями.
- Вроджені вади розвитку плода.
- Важка екстрагенітальна патологія, у т.ч. цукровий діабет, гіпертиреоз.
- Злоякісні новоутворення будь-якої локалізації.
- Залежність від алкоголю та/або психоактивних речовин.
- Психічне захворювання чи недієздатність.
- ВІЛ-інфекція, позитивна RW, туберкульоз.
- Непереносимість лікарських засобів, які застосовуються в дослідженні.

Відповідно до мети і завдань дослідження основна когорта вагітних (180) була розподілена на наступні групи:

- контрольна – 30 умовно здорових вагітних;
- I група – 73 вагітних із загрозою передчасних пологів;
- II група – 77 вагітних із чинниками ризику передчасних пологів.

На **III етапі дослідження** проводилось обґрунтування, розробка, впровадження й оцінка ефективності диференційованих профілактично-лікувальних заходів для зниження частоти акушерських і перинатальних ускладнень у жінок із ризиком і загрозою передчасних пологів та плацентарною недостатністю.

Ведення вагітних досліджуваної когорти здійснювалось відповідно наказу МОЗ України № 417 від 15.07.2011 р. «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні» [66]. Обстеження вагітних проводились при включенні у дослідження та в динаміці вагітності.

Вагітні із загрозою ПП (I група) отримували загальноприйняті лікувальні заходи (токолітична терапія, профілактика РДС плода, симптоматична терапія) з моменту включення у дослідження (поступлення в пологовий стаціонар з клінічними проявами загрози ПП).

Пацієнтки із чинниками ризику передчасних пологів включались у дослідження на етапі планування вагітності (II-A підгрупа, 39 жінок) або з моменту звернення у жіночу консультацію для спостереження за перебігом вагітності (II-B підгрупа, 38 вагітних).

Ведення вагітних II-B підгрупи здійснювалось в умовах реальної клінічної практики на основі наказу МОЗ України № 417 від 15.07.2011, пацієнток II-A підгрупи – згідно удосконаленого діагностичного і лікувально-профілактичного алгоритму.

Відповідно до запропонованого алгоритму діагностичні заходи у пацієнток II-A підгрупи на прегравідарному етапі передбачали:

- дослідження стану мікробіоти піхви;

- діагностику інфікування збудниками, що передаються статевим шляхом;
- визначення рівня 25 (ОН) D у сироватці крові;
- визначення рівнів пролактину, ТТГ та АТПО у сироватці крові.

Діагностичні заходи в період гестації передбачали:

- визначення рівня β -хоріонічного гонадотропіну людини (β -ХГЛ), плацентарного лактогену (ПЛ), естріолу (Е) у сироватці крові у 17-18 тижнів гестації;
- трансвагінальну цервікометрію у 14 тижнів гестації при підозрі на ІЦН, у 17-19 тижнів гестації у всіх вагітних підгрупи, при підозрі на загрозу СПП;
- тест Actim Partus при виявленні вкорочення шийки матки;
- тест Actim Prom при підозрі на передчасний розрив плодових оболонок.

Диференційовані лікувально-профілактичні заходи, які проводились для пацієнок II-A підгрупи II групи передбачали прийом на етапі прекоцепції холекальциферолу 4000 МО щодня до досягнення рівня 25 (ОН) D у сироватці крові 40 нг/мл з подальшим прийомом 2000 МО/добу; вітаміно-мінерального комплексу у формі таблеток, який містить 12 вітамінів (в тому числі 800 мкг фолієвої кислоти) і 7 мінералів (кальцій 125 мг, магній 100 мг, фосфор 125 мг, залізо 60 мг, цинк 7,5 мг, марганець 1 мг, мідь 1 мг). За наявності репродуктивних втрат в анамнезі пацієнтки на етапі прекоцепції отримували мікронізований прогестерон по 200 мг у другу фазу менструального циклу (МЦ) з 14 по 26 день впродовж 3 – 4 місяців.

За наявності хронічного ендометриту проводилась двічі терапія з використанням дистрептази дистрепт, комбінованого препарату, що містить дві активні субстанції – стрептокінази 15000 МО та стрептодорнази 1250 МО. Препарат у вигляді ректальних супозиторіїв призначався з 14 доби (друга фаза) МЦ за схемою 1 супозиторій 2 рази на добу ректально протягом перших 4 днів; по 1 супозиторію 1 раз на добу протягом наступних 4 днів з

паралельним прийомом перорально 200 мг мікронізованого прогестерону впродовж 12 діб.

Корекцію вагінальної мікробіоти у пацієток II-A підгрупи за наявності дисбіотичних змін проводили залежно від виявлених порушень (при БВ – кліндаміцин крем (2%) інтравагінально один раз на добу протягом 7 днів; при аеробному вагініті – вагінальні таблетки, що містять деквалінію хлорид 10 мг впродовж 6 днів інтравагінально на ніч; при кандидозному вагініті – фентиконазол 600 мг інтравагінально двічі) з наступним застосуванням впродовж 10 діб вагінальних капсул на основі активного пребіотичного комплексу (олігосахарид, вітаміни та гіалуронова кислота), який врівноважує рН піхви до фізіологічного значення ($\text{pH} < 4,5$), стимулює ріст лактобацил, що запобігає зростанню кількості патогенних бактерій і грибів.

З другого триместру лікувально-профілактичні заходи передбачали прийом вітаміно-мінерального комплексу для вагітних, який в своєму складі містить 445 мг Омега-3 поліненасичені жирні кислоти - докозагексаєнової кислоти (ДГК) 200 мг та ейкозапентаєнової кислоти (ЕПК) 40 мг, що відповідає рекомендаціям ВООЗ (1999, 2003) щодо співвідношення ДГК і ЕПК 5: 1; L-аргінін аспартат (тівортін аспартат) по 1 г (5 мл розчину для перорального застосування) тричі на добу впродовж двох тижнів у 14-16, 22-24, 28-30 тижнів вагітності (терміни були обрані з урахуванням плацентогенезу та загальноновизначених критичних періодів гестації); мікронізований прогестерон вагінально 200 мг двічі на добу при довжині шийки матки менше 30 мм до 35 тижня гестації.

Спостереження за вагітними досліджуваної когорти продовжувалось до завершення вагітності.

Критерії ефективності запропонованих діагностичних і лікувально-профілактичних заходів: зниження частоти дуже ранніх передчасних пологів (22-27⁺⁶ тижнів); ранніх передчасних пологів (28-33⁺⁶ тижнів); передчасних пологів (34-36⁺⁶ тижнів); плацентарної недостатності; синдрому затримки

росту плода і перинатальних ускладнень; нормалізація гормональної функції плаценти.

Дослідження проводилось у відповідності до принципів Гельсінської Декларації, Конвенції ради Європи про права людини і біомедицини, відповідних законів України, сучасних біоетичних норм щодо безпеки для здоров'я пацієнток, отримання інформованої згоди та конфіденційності особистих і медичних даних (*Висновок комісії з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів ЛНМУ імені Данила Галицького, протокол № 5 від 23 травня 2022 р.*).

2.2. Методи дослідження

Клініко-лабораторне обстеження та вивчення анамнезу життя вагітних проводили рутинними методами. Аналізувався соматичний та репродуктивний анамнез, спадковий анамнез (ПП у матері), менструальна, статева і репродуктивна функції, перенесені гінекологічні захворювання й оперативні втручання, перебіг, ускладнення та наслідки попередніх вагітностей.

Клінічне обстеження включало загальний огляд, оцінку стану серцево-судинної, дихальної, травної, сечовидільної систем; антропометричне дослідження з визначенням ІМТ, пальпацію молочних залоз і щитоподібної залози (ЩЗ), гінекологічне та зовнішнє акушерське обстеження з оглядом шийки матки в дзеркалах.

Індекс маси тіла (Індекс Кетле) розраховували за формулою: $ІМТ = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м}^2\text{)}$. Для оцінки антропометричних характеристик використовували класифікацію ожиріння за ВООЗ (WHO, 1997): норма – ІМТ 18,5-24,9 кг/м², надмірна маса тіла – ІМТ 25,0-29,9 кг/м², ожиріння I ступеня – ІМТ 30,0-34,9 кг/м²; ожиріння II ступеня – ІМТ 35,0-39,9 кг/м², ожиріння III ступеня – ІМТ більше 40,0 кг/м².

Стандартне лабораторне обстеження включало загальні аналіз крові і сечі, глюкозу крові, коагулограму [57].

Рівень 25(OH)D у сироватці крові визначали імунохімічним методом з хемілюмінесцентною детекцією (СМІА) на аналізаторі Architect i2000 (тест-системи АBBOT Diagnostics, США). Оцінку D-статусу проводили згідно з рекомендаціями міжнародних експертів, за якими за норму приймали рівень 25(OH)D \geq 30 нг/мл, субоптимальний рівень – 20–29,9 нг/мл, помірний дефіцит 10–19,9 нг/мл, важкий дефіцит $<$ 10 нг/мл [169].

Дослідження стану мікробіоти піхви проводили шляхом визначення рН вагінального вмісту, бактеріоскопічним і молекулярно-біологічним методами. рН-метрію вагінального середовища проводили з використанням індикаторних тест-смужок СІТОЛАВ-рН [56]. Використовували метод ПЛР в режимі реального часу (детектуючий ампліфікатор Rotor-Gene (Corbet Research, Австралія) з використанням реагентів Seegene (Південна Корея). Дослідження передбачало виявлення ДНК *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis* (якісне), *Candida ssp*, з кількісним визначенням титрів *Lactobacillus ssp*, *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus ssp.*, *Streptococcus ssp.*

Нормобіоценоз піхви трактували відповідно до інструкцій фірми виробника: загальна бактеріальна маса – 10^6 – 10^8 ; *Lactobacillus* – 10^6 – 10^8 , аеробні й анаеробні умовно-патогенні мікроорганізми в абсолютній кількості менше 10^4 ГЕ/мл (0,1%–1%), *M. genitalium*, *U. parvum*, гриби роду *Candida* відсутні або їх менше 10^4 ГЕ/мл. При перевищенні вказаних показників стан мікробіоти піхви розцінювали як аеробний, анаеробний або змішаний дисбіоз (в поєднанні з дріжджовими грибами роду *Candida*) залежно від переважаючих мікроорганізмів [58, 236, 263, 293].

Для бактеріоскопічного дослідження матеріал з піхви отримували з заднього та бокового склепіння з фарбуванням за Грамом. При мікроскопічному дослідженні мазка визначали кількість лейкоцитів, епітеліальних клітин, характер мікрофлори (лактобактерії, палички, коки, «ключові клітини», *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Candida ssp.*) у полі зору. Оцінка стану мікробіоти піхви проводилася при включенні у

дослідження і через 14 днів після завершення лікування (за показаннями) дисбіотичних процесів піхви.

Ультразвукове обстеження вагітних (трансвагінальне і трансабдомінальне) проводили за допомогою ультразвукової системи HDI 5000 Sono CT (Philips Ultrasound, США) за стандартною методикою в режимі реального часу у терміни гестації, визначені нормативними документами МОЗ України [66]. У II і III триместрах проводили ультразвукову фетоплацентометрію, оцінку якості і кількості навколоплідних вод, ступінь зрілості плаценти, стан шийки матки (як загрозу передчасних пологів після 22 тижнів гестації розцінювали вкорочення шийки матки ≤ 25 мм, розширення внутрішнього вічка цервікального каналу більше 5 мм) [2, 52, 110]. При довжині шийки матки понад 3 см ймовірність початку пологів протягом найближчого тижня становить близько 1%. При її довжині 2,5 см і менше ризик передчасних пологів підвищується в 4 рази, порівняно з таким у популяції [166]. Як УЗ-ознаки плацентарної недостатності, згідно даних літератури, трактували розширення міжворсинчатого простору, кальцинати, інфаркти, ділянки підвищеної ехогенності, потовщення плаценти, поєднання змін структури плаценти і її товщини, невідповідність стадії зрілості плаценти гестаційному терміну).

Аntenатальний моніторинг стану плода включав фетометрію (вимірювання біпаріетального розміру та обводу голівки плода, обводу живота й довжини стегна). ультразвукову плацентометрію, оцінку індексу амніотичної рідини, стану матково-плацентарного кровотоку [2, 52].

Визначення терміну гестації здійснювали шляхом співставлення клініко-анамнестичних даних і результатів ультразвукової фетометрії (фактичний гестаційний термін обчислювали з використанням нормативів прямих показників ультразвукових параметрів плода). Фетометричні показники, які відповідали терміну гестації, дозволяли виключити синдром затримки розвитку плода (СЗРП). Висновок про СЗРП робився при розмірах плода менше 10% нормограми.

Дослідження гормональної функції фетоплацентарного комплексу проводили з визначенням у сироватці периферичної крові рівня β -хоріонічного гонадотропіну людини (β -ХГЛ), естріолу (Е3), прогестерон (П), плацентарного лактогену (ПЛ) імунохімічним методом з електрохемілюмінесцентною детекцією (ECLIA) (аналізатор: Cobas 6000, тест-системи Roche Diagnostics, Швейцарія) при включенні у дослідження і в динаміці вагітності.

Лабораторні дослідження виконувались в лабораторіях «Синево», сертифікованої згідно з вимогами міжнародних стандартів ISO 9001:2001 та ISO 9001:2000 (ліцензія МОЗ України АЕ № 282464 від 26.02.2014 р.; свідоцтво про атестацію №004621 від 18.12.2015 р.), CSD Health Care (ліцензія МОЗ України АВ526963 від 25.02.2010, акредитаційний сертифікат МЗ №014048), клінічній лабораторії КНП ЛОР Львівський обласний клінічний перинатальний центр.

Діагностика загрози передчасних пологів здійснювалась на основі клінічного огляду, ультразвукової цервікометрії, тестів Actim Partus і Actim Prom. Тест Actim Partus призначений для якісного визначення фосфорильованого протеїну-1, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту (ph IGFBP-1) в зразку цервікального секрету методом імунохроматографії з метою діагностики передчасних пологів або зрілості шийки матки (готовності до своєчасних пологів) при непошкоджених плодових оболонках, що має бути підтверджено негативним тестом Actium Prom. Фосфорильований ph IGFBP-1 синтезується децидуальними клітинами. При наближенні терміну пологів навколоплідні оболонки починають відокремлюватися від децидуальної оболонки та хоріону, внаслідок чого відбувається пошкодження децидуальних клітин та виділення фосфорильованого протеїну-1, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту [115]. Біоматеріалом при виконанні тесту Actim® Partus є цервікальний секрет; сеча, кров, лубриканти, антимікробні вагінальні препарати не впливають на його результати. Тест виконується швидко, результати готові через 5 хвилин, чутливість тесту в діапазоні 69-94%,

специфічність - 78-85%. Негативні результати тесту Actim Partus є об'єктивним фактором, що підтверджує відсутність ризику ПП у найближчі 7 днів, позитивні результати є обґрунтуванням тактики ведення вагітної.

Для діагностики передчасного розриву плодових оболонок застосовували тест Actim Prom, яким визначається протеїн-1, який зв'язує інсуліноподібний фактор росту (IGFBP-1), який є основним білком амніотичної рідини і маркером амніотичної рідини в пробі вагінальних виділень. У нормі цей білок не міститься у виділеннях із піхви. Концентрація IGFBP-1 у навколоплідних водах у 100–1000 разів вища, ніж у сироватці вагітної жінки, тому присутність IGFBP-1 у піхві свідчить про розрив плодових оболонок [140]. Тест Actim Prom має високу чутливість - 86-100% і високу специфічність - 74-100%.

Діагноз первинної і вторинної плацентарної недостатності встановлювався за наявності декількох з нижче перерахованих ознак та підтверджувався при морфологічному дослідженні посліду:

- РХГ I і II триместру;
- непрогресуюче відшарування нормально розташованої плаценти;
- виявлення патологічних змін у плаценті за даними УЗД;
- невідповідність УЗ-структури плаценти терміну гестації;
- ЗРП за даними УЗД;
- дистрес плода за даними КТГ;
- зниження рівня плацентарних гормонів (β -ХГЧ, Е₃, ПЛ);
- порушення плодового та плацентарного кровотоку за даними доплерографії.

Морфологічне й імуногістохімічне дослідження плаценти

Морфологічне дослідження послідів здійснювали за стандартною методикою. Забір матеріалу проводили безпосередньо після пологів за загальноприйнятою методикою [34]. Вертикальні блоки, які виділяли з центральної, парацентральної та крайової областей плаценти відповідали товщині плаценти. Отриманий матеріал фіксували у 10%-му розчині

формаліну протягом 24–48 годин, після чого зневоднювали у розчинах ізопропанолу зростаючих концентрацій та заливали у парафін. Для вивчення загальної морфології плаценти зрізи зафарбовували гематоксиліном-еозином. Аналіз проводили відповідно класифікації консенсусного положення Амстердамської робочої групи з питань плаценти (Amsterdam Placental Workshop Group consensus statement) від 2016 р. [183].

Імуногістохімічні дослідження матеріалу на парафінових зрізах проводили за схемою, рекомендованою фірмою-виробником. Застосовували непрямий імунопероксидазний метод за стандартним протоколом [21, 34, 187]. В якості первинних антитіл використовувалися мишачі моноклональні антитіла до VEGF-A – судинний ендотеліальний фактор росту, (DAKO, клон VG1); VEGFR-1 – рецептор до судинного ендотеліального фактору росту 1 типу (клон FLT-11, Diagnostic Biosystems); гладеньком'язовий актин альфа (клон 1A4, DAKO, Данія); CD 138 (Clone MI15, Dako, Данія); CD 34 – ендотеліальний маркер (клон QVEnd-10, титр 1:25, Dako, Данія); CD 68 – маркер моноцитів-макрофагов (клон KP1, DAKO, Данія); CD163-M2 – (клон MRQ-26, Cell Marque); кролячі поліклональні антитіла до VDR – рецептори вітаміну Д VDR (клон 2F4, Sigma-Aldrich, Merck, США); поліклональні мишачі антитіла CD117 – маркер мезенхімальних стовбурових клітин (c-kit) (DAKO).

Результати експресії VEGF-A оцінювали шляхом візуального визначення інтенсивності імуногістохімічного фарбування за допомогою світлового мікроскопа Olympus CX-21 цифрової камери Olympus Camedia 4040z. Інтенсивність цитоплазматичної та/або мембранної реакції оцінювали напівкількісно за бальною шкалою від 0 до 3+, враховуючи кількість клітин з позитивною імуногістохімічною реакцією та ступінь прояву імуногістохімічної реакції – сильний (+++), помірний (++) , незначний (+). Інтенсивність забарвлення визначали: як слабку – світло-коричневе фарбування, середню – коричневе фарбування та сильну – темно-коричневе фарбування.

Експресію CD138 (Clone MI15, Dako, Данія) визначали за наявністю позитивно забарвлених плазматичних клітин серед ендометріальної стромы та в ендометріальних залозах на всьому полі гістологічного зрізу. Для рецепторів VDR при наявності специфічного ядерного фарбування визначали кількість імунопозитивних і імунонегативних клітин у відсотках.

Статистичну обробку результатів досліджень проводили з використанням стандартних програм Microsoft Excel 5.0 та Statistica 6.0 [55, 56]. При аналізі варіаційних рядів перевірялась нормальність розподілу. Параметричні методи застосовували для кількісних ознак з нормальним розподілом. Для оцінки вірогідності різниці отриманих результатів у порівнюваних групах використовували непарний t – критерій (для двох груп з гаусівським розподілом); U-критерій Манна-Уїтні (для двох груп із негаусівським розподілом); критерій χ^2 (ксі-квадрат) при порівнянні часток. Отримані результати представлені у вигляді середніх величин, стандартних відхилень ($M \pm \sigma$) та медіани (Me). Відмінності середніх величин вважали значущими з рівнем ймовірності не менше 95% ($p < 0,05$). Для виявлення та оцінки взаємозв'язків між кількісними показниками проводили кореляційний аналіз з визначенням коефіцієнту кореляції Спірмена (ρ). За силою зв'язку кореляційну залежність вважали тісною (сильною) при $\rho > 0,75$, середньою – при ρ в діапазоні 0,3-0,75, слабкою при $\rho < 0,3$.

Асоціацію певної ознаки з ризиком розвитку певної патології в ретроспективному дослідженні оцінювали за допомогою розрахунку відношення шансів (OR, odds ratio) (ВШ) з 95% довірчим інтервалом (ДІ – довірчий інтервал) (95% confidence interval, CI), для оцінки відношення частоти наслідків при дії певного чинника до наслідків за відсутності його впливу розраховували відносний ризик (RR, relative risk) (ВР) з 95% довірчим інтервалом (95% confidence interval, CI).

РОЗДІЛ 3

РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ МЕНЕДЖМЕНТУ ВАГІТНИХ ІЗ РИЗИКОМ І ЗАГРОЗОЮ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ В УМОВАХ РЕАЛЬНОЇ КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ

Перший етап дослідження передбачав проведення ретроспективного аналізу медичної документації (індивідуальна карта вагітної і породіллі, історія пологів) 300 жінок, які перебували на стаціонарному лікуванні у Львівському обласному клінічному перинатальному центрі у зв'язку зі спонтанними передчасними пологами у період 2011-2012 рр.

Аналіз чинників ризику спонтанних одноплідних передчасних пологів, перинатальних і акушерських наслідків проводився у сформованих ретроспективних групах відповідно термінів гестації: I-Р група – 76 жінок, у яких ПП відбулися у 22-27 тижнів (25,3 %); II-Р група – 98 жінок із ПП у 28-33 тижнів (32,7 %); III-Р група – 126 жінок, у яких ПП відбулися у 34-36 тижнів (42,0 %). За вказаний період відбулося 6835 пологів. Загальна частота ПП у закладі за вказаний період склала 670 (9,8 %) випадків. Згідно визначених критеріїв виключення з ретроспективного аналізу були виключені передчасні пологи при вагітностях внаслідок допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) (157; 2,3 %), багатоплідних вагітностях (87; 1,3 %) та передчасні пологи за медичними показаннями (126; 1,8 %).

В рамках ретроспективного аналізу у розроблену анкету вносили відомості щодо віку, антропометричних даних, шкідливих звичок пацієнтки (тютюнопаління), соматичної захворюваності, перенесених гінекологічних захворювань, оперативних втручань на матці та органах малого тазу до даної вагітності, паритету, репродуктивного анамнезу (аборти, викидні, передчасні пологи, нормальні пологи), акушерських та перинатальних наслідків попередніх вагітностей, повноти обстеження до та під час даної вагітності, перебігу та наслідків аналізованої вагітності.

Вік жінок ретроспективної когорти коливався від 19 до 39 років (табл.3.1).

Таблиця 3.1

Вікова структура груп ретроспективної когорти (абс.,%)

Групи	Вік (роки)		
	19 – 24	25 – 34	35 – 39
I-P (n=76)	30 (39,5)	20 (26,3)* P=0,0411	26 (34,2)
II-P (n=98)	32 (32,7)	31 (31,6)	35 (35,7)
III-P (n=126)	30 (23,8) ** P<0,0001	35 (27,8) ** P=0,0006	61 (48,4)
Всього (n=300)	92 (30,7)*** P=0,0103	86 (28,6) *** P=0,0017	122 (40,7)

Примітка: вірогідність відмінностей *з віковою групою 35-39 років жінок I-P групи; ** з віковою групою 35-39 років жінок III-P групи; *** з віковою групою 35-39 років всіх жінок ретроспективної когорти

Найбільшу частку у віковій структурі ретроспективної когорти склали пацієнтки пізнього репродуктивного періоду (40,7 %) ($p<0,01$ і $p<0,0017$ порівняно із жінками віком 19-24 роки і 25-34 роки відповідно) (табл.3.1).

Таблиця 3.2

Вікова характеристика жінок ретроспективної когорти ($M \pm \sigma$; Me)

Групи	Вік (роки)				Середній вік $M \pm \sigma$
	19 – 23	24 – 28	29 – 33	34 – 39	
I-P (n=76)	(20,7 \pm 1,1) 20,7	(25,6 \pm 1,0) 25,5	(30,6 \pm 1,4) 30,0	(36,1 \pm 1,5) 36,0	28,3 \pm 2,8
II-P (n=98)	(20,9 \pm 1,5) 21,0	(25,9 \pm 1,2) 26,0	(30,8 \pm 1,4) 30,0	(35,9 \pm 1,3) 36,0	28,4 \pm 2,7
III-P (n=126)	(21,2 \pm 1,3) 21,0	(25,6 \pm 1,4) 26,0	(30,8 \pm 1,4) 31,0	(36,2 \pm 1,4) 36,0	28,5 \pm 3,3

Середній вік пацієнок в групах ретроспективної когорти вірогідно не різнився ($p>0,05$) (табл.3.2). Серед жінок ретроспективної когорти 67 (22,3 %) пацієнок були вагітними вперше (не мали в анамнезі жодної вагітності); 105

(35,0 %) повторно вагітних жінок з репродуктивними втратами в анамнезі не мали в анамнезі пологів; 128 (42,7 %) повторно вагітних жінок мали в анамнезі як передчасні, так і термінові пологи (рис. 3.1.)

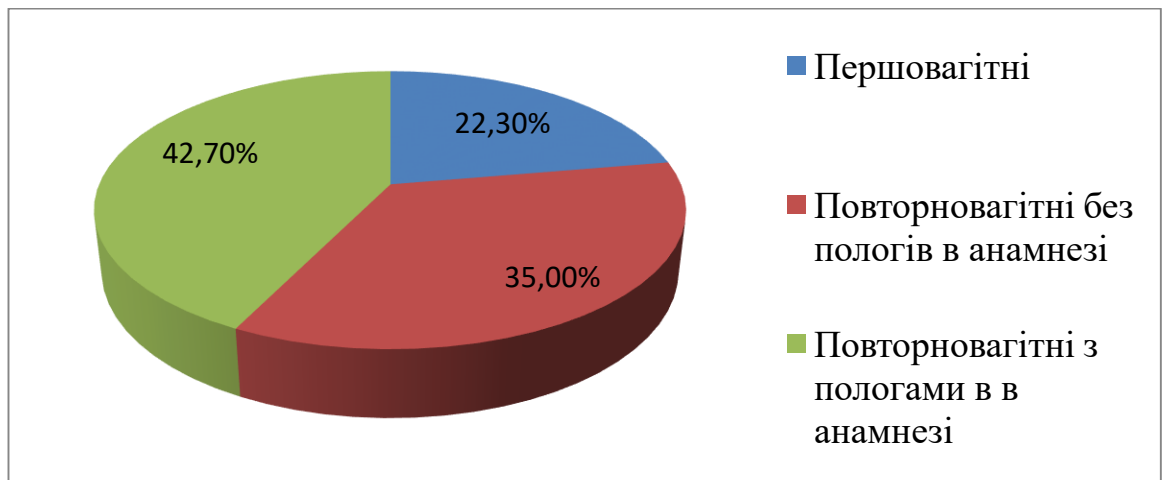


Рис.3.1. Структура репродуктивної когорти за паритетом

Проведено аналіз розподілу жінок ретроспективної когорти з різним репродуктивним анамнезом за групами, які сформовані відповідно термінів передчасних пологів (табл.3.3)

Таблиця 3.3

Розподіл жінок ретроспективної когорти за репродуктивним анамнезом (абс.,%)

Групи ретроспективної когорти	Репродуктивний анамнез		
	Першовагітні (n=67)	Повторно вагітні з пологами в анамнезі (n=128)	Повторно вагітні без пологів в анамнезі (n=105)
I-Р (n=76)	22 (32,8)	21 (16,4)	33 (31,4)
II-Р (n=98)	25 (37,3)	44 (34,4)* P _{I-II} =0,0052	29 (27,6)
III-Р (n=126)	20 (29,9)	63 (49,2)* P _{I-III} <0,0001 P _{II-III} =0,0244	43 (41,0)* P _{II-III} =0,034

Примітка: * - вірогідність відмінностей між групами ретроспективної когорти

Як показав аналіз, серед вперше вагітних жінок була відсутня вірогідна різниця у частоті передчасних пологів в різні терміни, натомість повторно

вагітні пацієнтки з пологами в анамнезі вірогідно частіше народжували в терміни гестації 28-36 тижнів ($p < 0,05$) (табл.3.3).

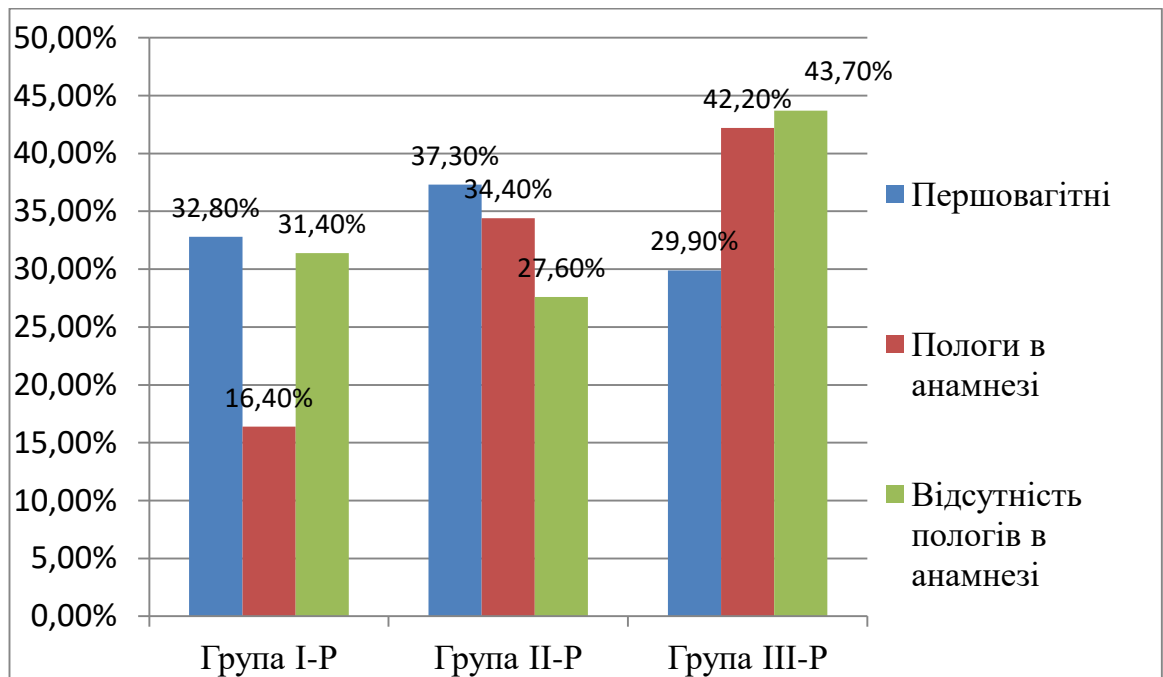


Рис.3.2. Розподіл жінок ретроспективної когорти за термінами передчасних пологів (%)

Водночас звертало увагу, що серед повторно вагітних жінок, які не мали пологів в анамнезі, була значною частота надраних передчасних пологів (31,4 %), що відповідало показникам вперше вагітних пацієнток (32,8 %) (рис.3.2). Такий розподіл пацієнток за термінами передчасних пологів є дотичною вказівкою на недоліки у менеджменті пацієнток і недостатності заходів щодо профілактики передчасного завершення вагітності.

Заслужував на увагу репродуктивний анамнез повторно вагітних жінок ретроспективної когорти (табл.3.4). Передчасні пологи в анамнезі мали місце у третини пацієнток в кожній зі сформованих ретроспективних груп, при цьому частота термінових пологів була нижчою у 1,3 (III-P група) – 2,3 (I-P група) (табл.3.4).

Таблиця 3.4

Репродуктивний анамнез повторно вагітних жінок ретроспективної когорти (абс.,%)

Характер репродуктивних втрат	Повторновагітні в групах ретроспективної когорти		
	I-P (n=54)	II-P (n=73)	III-P (n=106)
Штучне переривання вагітності	5 (9,3)	9 (12,3)	10 (9,4)
Позаматкова вагітність	4 (7,4)	4 (5,5)	7 (6,6)
Ранній самовільний викидень	8 (14,8)	12 (16,4)	14 (13,2)
Завмерла вагітність	5 (9,3)	8 (11,0)	8 (7,6)
Пізній самовільний викидень	8 (14,8)	10 (13,7)	14 (13,2)
Передчасні пологи	18 (33,3)	25 (34,3)	33 (31,1)
Термінові пологи	14 (14,8)	29 (32,9)	26 (24,5)

Звертала на себе увагу частота ранніх і пізніх втрат вагітностей, яка перевищувала популяційний рівень – в середньому частота ранніх викиднів у жінок ретроспективної когорти складала $14,8 \pm 1,1$ %, пізніх викиднів – $13,9 \pm 0,6$ % при середній частоті ПП – $32,97 \pm 1,08$ %. Водночас у жінок ретроспективної когорти в анамнезі відмічався значний рівень позаматкової ($6,5 \pm 0,7$ %) і завмерлої ($9,3 \pm 1,2$ %) вагітностей, що може бути свідченням наявності хронічного ендометриту, перенесених запальних захворювань органів малого тазу і причиною розвитку плацентарної дисфункції та інфекційного генезу передчасних пологів.

Враховуючи значний рівень репродуктивних втрат, невиношування вагітності, повторні передчасні пологи у третини пацієнток ретроспективної когорти, нами за даними медичної документації проведено оцінку менеджменту жінок з точки зору проведення заходів, спрямованих на попередження передчасних пологів.

Таблиця 3.5

Показники менеджменту пацієнок ретроспективної когорти до розвитку передчасних пологів (абс., %)

Діагностично-лікувальні заходи		Групи ретроспективної когорти					
		I-P (n=76)		II-P (n=98)		III-P (n=126)	
		Паритет					
		1-а ваг. (n=22)	2-а і > (n=54)	1-а ваг. (n=25)	2-а і > (n=73)	1-а ваг. (n=20)	2-а і > (n=106)
Взяття на облік по вагітності	до 12 тиж.	5 (22,7)	16 (29,6)	10 (40,0) P<0,0001	62 (84,9)	9 (45,0) P=0,019	78 (73,6)
	після 12 тиж.	17 (77,3)	44 (70,4)	15 (60,0) P<0,0001	11 (15,1)	11 (55,0) P=0,019	28 (26,4)
Пренатальний скринінг триместру	I	5 (22,7)	16 (29,6)	10 (40,0) P<0,0001	62 (84,9)	9 (45,0) P=0,0431	74 (69,8)
Пренатальний скринінг триместру	II	10 (45,5)	39 (72,2)	15 (60,0)	62 (84,9)	16 (80,0)	78 (73,6)
Дослідження стану мікробіоти піхви I триместр		5 (22,7)	18 (33,3)	1 (4,0) P=0,0002	21 (28,8)	1 (5,0) P=0,0007	29 (27,4)
Дослідження стану мікробіоти піхви II триместр		9 (40,9)	28 (51,8)	12 (48,0)	28 (38,4)	9 (45,0) P=0,0323	24 (22,6)
Лікування АВВ		-	12 (22,2)	-	16 (21,9)	-	20 (18,9)
ТВ-УЗД II триместр		-	9 (16,7)	-	21 (28,8)	7 (35,0)	27 (25,5)
Гестагенотерапія II триместр		5 (22,7)	10 (18,5)	5 (20,0)	17 (23,3)	7 (35,0)	23 (21,7)
Токолітична терапія		15 (68,2)	31 (57,4)	20 (80,0)	65 (89,0)	13 (65,0)	89 (70,6)

Примітка: P - вірогідність відмінностей між вперше вагітними і повторно вагітними жінками

Аналізували терміни взяття на диспансерний облік з приводу вагітності, проведення дослідження стану мікробіоти піхви, трансвагінального дослідження довжини шийки матки у II триместрі гестації, гестагенотерапії.

Як свідчать отримані з медичної документації дані, охоплення всієї когорти жінок з чинниками ризику недоношування вагітності рекомендованими світовими і вітчизняними керівництвами заходами не мало місця ні в одній з груп ретроспективної когорти (табл.2.5).

Низький рівень досліджень стану мікробіоти піхви у I триместрі гестації може бути пояснений пізнішим (після 12 тижнів) взяттям пацієток на облік з приводу вагітності. Перевага в наданні допомоги пацієткам із загрозою передчасних пологів надавалась заходам невідкладної допомоги (токолітична терапія), метою якої в першу чергу була профілактика респіраторного дистрес синдрому плода за рахунок пролонгування вагітності. Водночас у 131 (43,7 %) пацієтки ретроспективної когорти пологи відбулися в середньому впродовж $27,2 \pm 2,7$ годин від моменту поступлення, що свідчить про запізнілу діагностику загрози передчасних пологів. Саме збільшення частоти використання цервікометрії в рекомендовані доказовими дослідженнями терміни (17 – 20 тижнів гестації) в менеджменті пацієток груп ризику передчасних пологів є резервом для зниження частоти ПП і покращення перинатальних наслідків.

У стаціонар за результатами амбулаторно проведеного трансвагінального УЗД (ТВ-УЗД) у 18 – 24 тижні гестації у стаціонар було скеровано 47 (15,7 %) вагітних. Насторожує також той факт, що основним методом діагностики загрози передчасних пологів була орієнтація на скарги пацієток: біль низом живота (218; 72,7 %), підвищений тонус матки (199; 66,3 %), вилиття навколоплодових вод (112; 37,3 %).

Тільки у 98 (32,7 %) випадках при поступленні в стаціонар із загрозою ПП діагноз був підтверджений проведенням трансвагінального вимірювання довжини шийки матки, імуноферментні діагностичні тести для верифікації загрози передчасних пологів та передчасного розриву плодових оболонок використовувались в поодиноких випадках (17; 5,7 %). Дані щодо проведення прегравідарної підготовки у жінок групи ризику в доступній нам медичній документації були відсутні.

Вірогідна різниця у частоті екстрагенітальної патології між визначеними ретроспективними групами нами за даними медичної документації не виявлена. У пацієток ретроспективної когорти серед екстрагенітальної патології мали місце залізодефіцитна анемія (ЗДА), хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), гастродуоденіт, холецистит, однак їх частота не перевищувала популяційну (табл.3.6).

Таблиця 3.6

Екстрагенітальна патологія пацієток ретроспективної когорти (абс.,%)

Екстрагенітальна патологія	Ретроспективна когорта		
	I-Р (n=76)	II-Р (n=98)	III-Р (n=126)
ЗДА	9 (11,8)	9 (9,2)	13 (10,3)
ХОЗЛ	3 (3,9)	4 (4,1)	6 (4,8)
Дифузний зоб I-II ст.	8 (10,5)	12 (12,3)	14 (11,1)
Гастродуоденіт	5 (6,6)	4 (4,1)	7 (5,6)
Холецистит	5 (6,6)	4 (4,1)	6 (4,8)
Синдром подразненого кишечника	9 (11,8)	10 (10,2)	12 (9,5)
Хронічний пієлонефрит	8 (10,5)	10 (10,2)	13 (10,3)
Варикозна хвороба	10 (13,2)	13 (13,3)	16 (12,7)
Гіпертонічна хвороба I- IIА	4 (5,2)	4 (4,1)	7 (5,6)

Примітка: $p > 0,05$ між досліджуваними групами

Водночас у пацієток досліджуваної когорти найбільш часто мали місце синдром подразненого кишечника, хронічний пієлонефрит, варикозна хвороба нижніх кінцівок, дифузний зоб I-II ст., які, за даними літератури, розглядаються як чинники ризику передчасних пологів (табл.3.6).

Серед перенесених гінекологічних захворювань найбільш часто відмічались запальні захворювання нижнього відділу генітального тракту, аномальні маткові кровотечі (АМК), доброякісні пухлинні захворювання репродуктивних органів (новоутворення яєчника, лейоміома матки), при

цьому СПКЯ і АМК найчастіше мали місце у пацієток з надранніми передчасними пологами (табл.3.7).

Таблиця 3.7

Гінекологічні захворювання та гінекологічні втручання в анамнезі пацієток ретроспективної когорти (абс.,%)

Гінекологічні захворювання і втручання	Ретроспективна когорта		
	I-P (n=76)	II-P (n=98)	III-P (n=126)
Кольпіт	19 (25,0)	23 (23,5)	25 (19,8)
Вульвовагінальний кандидоз	14 (18,4)	12 (12,3)	17 (13,5)
Фонова патологія шийки матки	22 (28,9) P _{I-III} =0,0027	20 (20,4)	14 (11,1)
ЗЗОМТ	18 (23,7)	25 (25,5)	27 (21,4)
Ендометриоз	4 (5,3)	4 (4,1)	7 (5,6)
Лейоміома матки	8 (10,5)	11 (11,2)	13 (10,3)
Новоутворення яєчника	5 (6,6)	4 (4,1)	5 (4,0)
Позаматкова вагітність	4 (5,2)	4 (4,1)	7 (5,6)
АМК	12 (15,8) P _{I-III} =0,0295	10 (10,2)	7 (5,6)
СПКЯ	10 (13,2) P _{I-III} =0,0268	5 (5,1) P _{I-II} =0,036	6 (4,8)
Безпліддя	4 (5,2)	3 (3,1)	5 (4,0)
Цистектомія	5 (6,6)	4 (4,1)	5 (4,0)
Міомектомія	3 (3,9)	5 (5,1)	5 (4,0)
Тубектомія	3 (3,9)	4 (4,1)	5 (4,0)
Гістероскопія	7 (9,2)	6 (6,1)	7 (5,6)

Примітка: p – вірогідність відмінностей між ретроспективними групами

Для перебігу даної вагітності у пацієток репродуктивної когорти характерною була висока частота ускладнень як в ранні терміни гестації, так і у другій половині вагітності (табл.3.8).

Таблиця 3.8

Перебіг даної вагітності і методи розродження жінок ретроспективної когорти (абс., %)

Ускладнення вагітності і методи розродження	Ретроспективна когорта		
	I-P (n=76)	II-P (n=98)	III-P (n=126)
Блювання вагітних	9 (11,8)	9 (9,2)	13 (10,3)
Холестаза вагітних	-	4 (4,1)	-
Загроза раннього викидня	29 (38,2) P _{I-III} =0,0457	30 (30,6)	31 (24,6)
Загроза пізнього викидня	37 (48,7) P _{I-III} =0,0001	42 (42,9) P _{II-III} =0,0009	28 (22,2)
Анемія вагітних	15 (19,7)	21 (21,4)	27 (21,4)
Безсимптомна бактеріурія	10 (13,1)	16 (16,3)	19 (15,1)
Гестаційний цукровий діабет	-	3 (3,1)	3 (2,4)
Маловоддя	9 (11,8)	13 (13,3)	16 (12,7)
Багатоводдя	5 (6,6)	11 (11,2)	11 (8,7)
Тазове передлежання	3 (3,9)	4 (4,1)	6 (4,5)
Часткове відшарування плаценти без прогресування	4 (5,3)	6 (6,1)	6 (4,5)
Передчасний розрив плодових оболонок	24 (31,6) P _{I-III} =0,0265	23 (23,5)	22 (17,5)
Синдром затримки росту плода	3 (3,9) P _{I-III} =0,0041	7 (7,1) P _{II-III} =0,0264	19 (15,1)
Морфологічні ознаки ПН	38 (50,0) P _{I-III} =0,0007	42 (42,9) P _{II-III} =0,0089	33 (26,2)
Прееклампсія середнього ступеня тяжкості	-	4 (4,1)	7 (5,6)
Пологи через природні родові шляхи	73 (96,1) P _{I-III} =0,0001	83 (84,7)	100 (79,4)
Операція кесарева розтину	3 (3,9) P _{I-III} =0,0001	15 (15,3) P _{I-II} =0,0078	26 (20,6)

Примітка: P – вірогідність відмінностей між групами

Найвищою частота ускладненого перебігу ранньої вагітності (загроза викидня) і загроза пізнього викидня відмічена у жінок з надранніми

передчасними пологами (I-P група), що може бути ознакою формування первинної плацентарної дисфункція на ґрунті неповноцінної імплантації, порушення формування структури плаценти і причиною ПП (табл.3.8).

Частота клінічно діагностованого СЗРП (винесено в заключний діагноз) в ретроспективній когорті в середньому складала 9,7 %, в той час згідно аналізу патоморфологічного дослідження плацент, морфологічні ознаки плацентарної недостатності та запальні зміни (без розвитку хоріоамніоніту) виявлялись у 113 (37,7 %) випадків досліджених плацент, що свідчить про недооцінку в реальній клінічній практиці плацентарної недостатності та хронічного запалення у розвитку надранніх і ранніх передчасних пологів у реальній клінічній практиці.

На основі ретроспективного аналізу проведена оцінка статистично значимих факторів ризику передчасних пологів в різні терміни гестації. Для жінок віком до 25 років ризик надранніх ПП складає ВШ=3,387 (95% ДІ 1,861 – 6,166). У вперше вагітних жінок порівняно із повторно вагітними жінками з пологами в анамнезі ризик надранніх ПП складає ВШ=2,491 (95% ДІ 1,247 – 4,976) при відсутності такого при порівнянні з повторно вагітними без пологів в анамнезі – ВШ=1,067 (95% ДІ 0,554 – 2,0).

Загроза переривання вагітності у ранні терміни складала помірний ризик як для надранніх ПП – ВШ=1,649 (95% ДІ 0,953 – 2,853) так і для всіх ПП до 28 тижнів гестації – ВШ=1,572 (95% ДІ 0,942 – 2,625), однак загроза пізнього викидня є значимим чинником ризику – ризик надранніх ПП при цьому зростає вдвічі – ВШ=2,087 (95% ДІ 1,227 – 3,550), а для всіх ПП складає ВШ=2,911(95% ДІ 1,739 – 4,872). Як показав аналіз, патологія гідрамніону (маловіддя, багатовіддя) не є чинником ризику ПП всіх термінів гестації – ВШ=1,383 (95% ДІ 0,509 – 3,755), водночас плацентарну недостатність слід розглядати як фактор ризику надранніх і ранніх передчасних пологів – ВШ=2,398 (95% ДІ 1,460– 3,941). Чинниками ризику ранніх ПП є перенесені запальні захворювання репродуктивних органів ВШ=1,674 (95% ДІ 1,053–

2,660) та дисгормональна патологія репродуктивної системи – ВШ=1,674 (95% ДІ 1,030–2,719).

Висновки до розділу 3:

Згідно даних ретроспективного аналізу чинниками ризику надраних і ранніх ПП, які є вносять основний вклад у перинатальну смертність і захворюваність недоношених новонароджених, є молодий вік (до 24 років) – ВШ=3,387 (95% ДІ 1,861 – 6,166); перша вагітність – ВШ=2,491 (95% ДІ 1,247 – 4,976); загроза пізнього викидня – для надраних ПП – ВШ=2,087 (95% ДІ 1,227 – 3,550), для всіх ПП – ВШ=2,911 (95% ДІ 1,739 – 4,872); запальні захворювання репродуктивних органів в анамнезі – ВШ=1,674 (95% ДІ 1,053–2,660); дисгормональна патологія репродуктивних органів – ВШ=1,674 (95% ДІ 1,030–2,719); плацентарна недостатність – ВШ=2,398 (95% ДІ 1,460–3,941). Ретроспективний дизайн дослідження зумовлює певні обмеження: відсутні дані щодо таких факторів ризику, як вік матері і характер пологів, від яких народилась сама вагітна; індукції овуляції; проведення прегравідарної підготовки та профілактики йодного дефіциту; повноти і характеру обстежень до настання вагітності; харчування та прийому медикаментозних засобів і вітамінів під час вагітності тощо. Водночас отримані дані ретроспективного аналізу свідчать про недостатнє використання антенатальних заходів із доведеною ефективністю у менеджменті пацієнток групи ризику передчасних пологів, недооцінку інфекційно-запального й дисгормонального генезу та плацентарної патології у розвитку передчасних пологів та необхідність удосконалення консультативних і діагностично-лікувальних підходів щодо попередження передчасних пологів.

Отримані у даному розділі результати були викладені у наступних публікаціях:

– Лаба ОВ. Дисфункція плаценти у жінок із ризиком і загрозою передчасних пологів. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022; 4(59): 48-51.
<https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2022.262791>

– Лаба ОВ. Перебіг вагітності і пологів у жінок з запальними захворюваннями статевих органів в анамнезі. Матеріали 87 наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених з міжнародною участю Інновації в медицині; 2018 Бер. 22-23; Івано-Франківськ. 2018, с.91.

– Pyrohova Vira, Laba Oksana. Placental dysfunction and premature labor – issues of priority and interconnection. European Gynecology and Obstetrics. 2021; 3, Suppl.1: 181. <https://www.egojournal.eu/wp-content/uploads/journal/2021/3.10/142/142-199.pdf> *(Здобувачем проведено узагальнення та аналіз результатів дослідження, підготовка до друку).*

– Лаба ОВ. Оцінка ризику передчасних пологів у жінок з гінекологічними захворюваннями в анамнезі. Матеріали XXII міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених; 2022 Квіт. 13-15; Тернопіль. 2022, с.76.

РОЗДІЛ 4

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВАГІТНИХ ОСНОВНОЇ КОГОРТИ

4.1. Клінічна характеристика пацієнток основної (проспективної) когорти

Відповідно дизайну дослідження на другому етапі проведено проспективне дослідження за участі 180 вагітних. Відповідно до мети і завдань дослідження основна когорта вагітних (180) була розподілена на наступні групи: контрольна – 30 умовно здорових вагітних; I група – 73 вагітних із загрозою передчасних пологів; II група – 77 вагітних із чинниками ризику передчасних пологів.

Ведення вагітних досліджуваної когорти здійснювалось відповідно наказу МОЗ України № 417 від 15.07.2011 р. «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні» [66], обстеження проводились при включенні у дослідження та в динаміці вагітності.

Вік жінок основної когорти коливався від 19 до 41 року (табл.4.1).

Таблиця 4.1

Вік пацієнток основної когорти (абс., %)

Групи	Вік (роки)				Середній вік $M \pm m$
	19 - 24	25 - 29	30 - 34	35 - 41	
I (n=73)	21 (28,8)	18 (24,7)	12 (16,4)	22 (30,1)	27,1±2,6
II (n=77)	14 (18,2)	19 (24,7)	23 (29,9)	21 (27,3)	30,4±1,9
K (n=30)	4 (13,3)	13 (43,3)	8 (26,7)	5 (16,7)	29,0±1,9
Всього (n= 180)	39 (21,7)	50 (27,8)	43 (23,9)	48 (26,7)	28,8±1,2

Примітка: $p > 0,05$ між середнім віком пацієнток сформованих груп

Середній вік жінок у сформованих групах достовірно не різнився ($p > 0,05$). Серед вагітних I групи найбільші частки склали дві вікові категорії – молодші за 25 років (28,8 %) ($p = 0,0303$ порівняно з контролем) та старші за

35 років (30,1 %), тоді як у II групі основна частина пацієток була старша за 25 років (54,6 %) (рис.4.1).

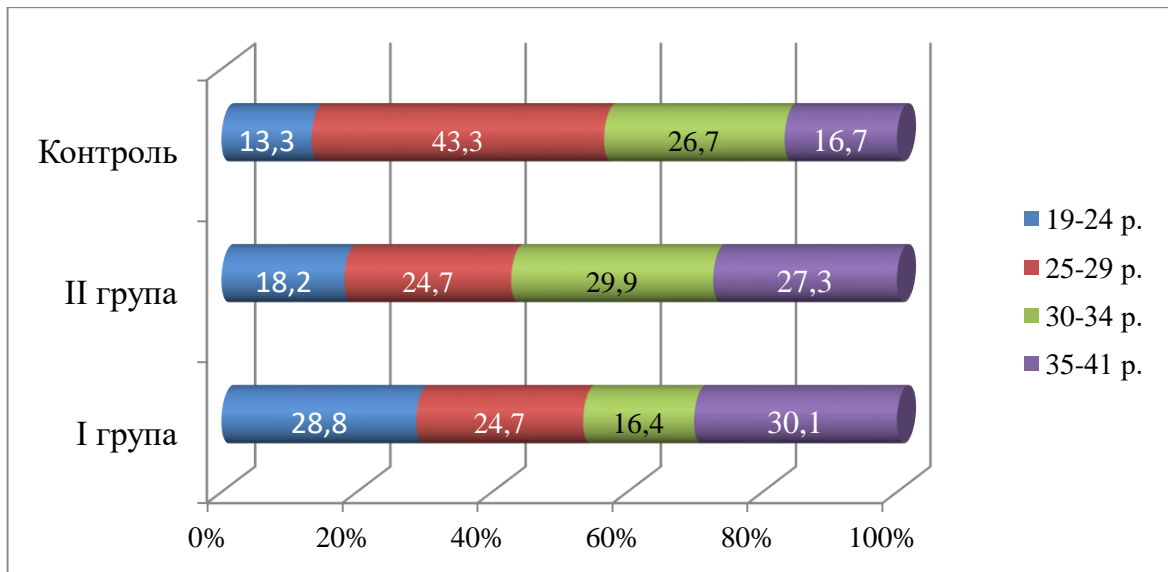


Рис.4.1. Вікова структура груп основної когорти (%)

Жительки сільської місцевості і міста були рівномірно представлені в обох групах проспективного дослідження (табл.4.2).

Таблиця 4.2

Соціальна характеристика вагітних основної когорти (абс., %)

Показники	Групи основної когорти		
	I група (n=73)	II група (n=77)	Контроль (n=30)
Жительки села	32 (43,8)	29 (37,7)	11 (36,7)
Жительки міста	41 (56,2)	48 (62,3)	19 (63,3)
Середня / середня спеціальна освіта	27 (36,9)	24 (31,2)	14 (46,7)
Вища освіта	26 (35,6)	46 (59,7)	16 (53,3)
Студентки	20 (27,4)	7 (9,1)	-
Працюють	61 (83,6)	33 (42,9)	26 (86,7)
Не працюють	12 (16,4)	44 (57,1)	4 (13,3)

Примітка: $p > 0,05$ між показниками сформованих груп

Соціальна структура основної когорти була представлена службовцями (88; 48,9 %), робітницями (65; 36,1 %), студентками (27; 15,0 %). Тимчасово не

працювали 60 (33,3 %) вагітних, при цьому ледь частка таких була у II групі (44; 57,1 %) ($p=0,0001$ порівняно з I-ю і контрольною групами) (табл.4.2). Шкідливі звички всі пацієнтки заперечували. Всі пацієнтки перебували у шлюбі.

Екстрагенітальна патологія пацієнток основної когорти, що була діагностована до вагітності, за спектром захворювань вірогідно не різнилась із соматичною захворюваністю пацієнток ретроспективної когорти.

Таблиця 4.3

Екстрагенітальна патологія пацієнток основної когорти (абс., %)

Захворювання	Групи основної когорти		
	I (n=73)	II (n=77)	K (n=30)
ГРВІ >3-х раз на рік	10 (13,7)	14(18,1)	2 (6,7)
Дифузний зоб I-II ст.	20 (27,4)	19 (24,7)	6 (20,0)
Автоімунний тиреоїдит	12 (16,4) $P_{I-K}=0,0169$	13 (16,9) $P_{II-K}=0,0123$	1 (3,3)
Субклінічний гіпотиреоз	8 (10,9)	9 (11,7)	–
Залізодефіцитна анемія	19 (26,0) $P_{I-K}=0,0353$	18 (23,4) $P_{II-K}=0,0349$	3 (10,0)
ХОЗЛ	3 (3,9)	3 (3,9)	1 (3,3)
Гіпертонічна хвороба I-II ст.	6 (8,2)	5 (6,5)	–
Вади серця	3 (3,9)	2 (2,6)	–
Хронічний гастрит	5 (6,9)	5 (6,5)	1 (3,3)
Холецистит	4 (5,5)	–	–
Синдром подразненого кишечника	14 (19,2) $P_{I-K}=0,0285$	15 (19,5) $P_{II-K}=0,0244$	2 (6,7)
Хронічний пієлонефрит	10 (13,7)	8 (10,4)	–
Надлишкова маса тіла або ожиріння I-II ст.	22 (30,1) $P_{I-K}=0,0431$	25 (32,5) $P_{II-K}=0,0205$	4 (13,3)
Варикозна хвороба	9 (12,3)	8 (10,4)	2 (6,7)

Примітка: P – вірогідність відмінностей показників основних і контрольної групи

Водночас звертало на себе увагу більш часте, порівняно із ретроспективною когортою, виявлення дисфункція щитоподібної залози (ЩЗ), що можна розцінювати як більш пильну увагу до даної патології в останні роки. Всі вагітні основної когорти були мешканками йоддефіцитного регіону, однією з характерних особливостей якого за відсутності йодної профілактики є розвиток дифузного зоба. Дифузний зоб мав місце у 20 (28,6 %) вагітних I групи, у 19 (24,7 %) – II групи та у 6 (20,0%) вагітних контрольної групи. Йодна профілактика у пацієток I групи (прийом 200 мкг йодиду калію на добу) до вагітності проводилась тільки у 24 (32,9 %) випадках. На тлі аутоімунного тиреоїдиту (12; 16,4% у I групі та 13; 16,9 % у II групі) субклінічний гіпотиреоз діагностовано у 8 (10,9 %) і 9 (11,7 %) вагітних відповідно за відсутності у контрольної групи (табл.4.3). Частота залізодефіцитної анемії у вагітних I (26,0 %) і II (23,4 %) груп була вірогідно вищою порівняно з контролем ($p=0,0353$ і $p=0,0349$ відповідно) (табл.4.3).

Як прояв ендокринно-метаболических порушень ми розглядали наявність до настання вагітності надлишкової маси тіла й ожиріння у 47 (31,3 %) жінок I і II основних груп, хоча середній ІМТ між групами вірогідно не різнився (табл.4.4).

Таблиця 4.4

Розподіл жінок проспективної когорти за індексом маси тіла (абс., %)

Індекс маси тіла кг/м ²	Основна когорта (n=180)		
	I група (n=73)	II група (n=77)	Контроль (n=30)
18,5 – 24,9	51 (69,8) $P_{I-K}=0,042$	52 (67,5) $P_{II-K}=0,025$	26 (86,7)
25 – 29,9	10 (13,7)	11 (14,3)	4 (13,3)
30 – 34,9	8 (11,0)	10 (12,9)	–
35 – 39,9	4 (5,5)	4 (5,2)	–

Примітка: P – достовірність відмінностей між основними групами і контролем

Серед перенесених до даної вагітності гінекологічних захворювань у пацієнток основної когорти найчастіше мали місце запальні захворювання та дисгормональна патологія репродуктивних органів (табл.4.5).

Індекс запальної захворюваності у пацієнток I групи склав 1,71 при індексі дисгормональної патології 1,28, у II групі – 1,4 та 1,38 відповідно, тоді як у контрольній групі – тільки 0,23 і 0,2 відповідно ($p < 0,05$) (табл.4.5).

У вагітних I і II основних груп до настання даної вагітності достовірно частіше, ніж у контрольній групі, мали місце дисгормональні захворювання репродуктивних органів: порушення МЦ – 25 (34,3 %) і 27 (35,1 %) відповідно при 2 (6,7 %) ($p = 0,0001$) у контролі; дисгормональна дисплазія молочних залоз – 14 (19,2 %) і 22 (28,6 %) ($p = 0,05$ і $p = 0,0016$ порівняно з контролем відповідно), проліферативні доброякісні захворювання репродуктивних органів та пов'язаних із ними операційні втручання і маніпуляції (табл.4.5).

Таблиця 4.5

Гінекологічні захворювання, операційні та внутрішньоматкові втручання у пацієнток основної когорти до даної вагітності (абс., %)

Гінекологічна патологія	Групи основної когорти		
	I (n=73)	II (n=77)	K (n=30)
1	2	3	4
Порушення МЦ:	25 (34,3) $P_{I-K}=0,0001$	27 (35,1) $P_{II-K}=0,0001$	2 (6,7)
– раннє менархе	4 (16,0)	5 (18,5)	2 (6,7)
– пізнє менархе	5 (20,0)	4 (14,8)	–
– АМК	13 (52,0)	14 (51,9)	–
– вторинна аменорея	3 (12,0)	4 (14,8)	–
Дисгормональна дисплазія молочних залоз	14 (19,2) $P_{I-K}=0,05$	22 (28,6) $P_{II-K}=0,0016$	2 (6,7)
Неспецифічний вагініт	26 (35,6)	22 (28,6)	–

Продовження таблиці 4.5

1	2	3	4
Бактеріальний вагіноз	22 (30,1) P _{I-K} =0,0096	24 (31,2) P _{II-K} =0,0359	3 (10,0)
Вульвовагінальний кандидоз	9 (12,9)	7 (11,7)	2 (6,7)
Урогенітальний хламідіоз	11 (15,1)	14 (18,2)	–
Трихомоніаз	6 (8,2)	5 (6,5)	–
Хронічний ендометрит	14 (19,2)	13 (16,9)	–
ЗЗОМТ	16 (21,9)	16 (20,8)	–
Цервіцит	18 (24,7) P _{I-K} =0,0089	16 (20,8) P _{II-K} =0,032	2 (6,7)
СПКЯ	14 (19,2)	14 (18,2)	–
Безпліддя	9 (12,3) P _{I-K} =0,0387	9 (11,7) P _{II-K} =0,0452	1 (3,3)
Новоутворення яєчника	9 (12,3) P _{I-K} =0,0387	7 (9,1)	1 (3,3)
Генітальний ендометріоз	7 (9,6)	7 (9,1)	–
Лейоміома матки	8 (11,0)	11 (14,3)	–
Поліп ендометрія	4 (5,5)	3 (3,9)	–
Поліп слизової оболонки шийки матки	4 (5,5)	6 (7,8)	–
Позаматкова вагітність	3 (4,1)	3 (3,9)	–
Оперативні втручання на репродуктивних органах:			
– цистектомія	4 (5,5)	4 (5,2)	–
– міомектомія	2 (2,7)	3 (3,9)	
– тубектомія	3 (4,1)	3 (5,0)	–
– гістероскопія	12 (16,4)	15 (19,5)	–
– фракційне вишкрібання матки	8 (11,0)	9 (11,7)	–
– конізація шийки матки	8 (11,0)	9 (11,7)	–
– гістеросальпінгографія	10 (13,7)	9 (11,7)	–

Примітка: P – достовірність відмінностей між основними групами і контролем

Перенесені запальні захворювання репродуктивних органів справляють негативний вплив на морфо-функціональний стан матки та ендометрія. Неадекватний стан ендометрію призводить до порушення процесів імплантації, формування і розвитку плаценти, що усугубляється дисгормональними порушеннями і клінічно реалізується розвитком плацентарної недостатності, яка на даний момент розглядається як провідна причина великого акушерського синдрому, клінічним проявом якого, окрім інших, є передчасні пологи.

Особливу увагу в клінічній характеристиці пацієнток основної когорти приділяли аналізу визначеним при проведенні ретроспективного аналізу статистично значимим факторам ризику передчасних пологів і їх зв'язку з наслідками даної вагітності.

Запальні процеси нижнього відділу генітального тракту (неспецифічний вагініт, бактеріальний вагіноз, вагінальний кандидоз), інфекції, що передаються статевим шляхом (ІПСШ) (трихомоніаз, уrogenітальний хламідіоз) за рік до даної вагітності мали місце у всіх пацієнток основної когорти (табл.4.5). Фонові захворювання шийки матки також достовірно частіше, ніж в контролі, спостерігались у вагітних першої (18; 24,7 %) і другої (16; 20,8 %) основних груп при 2 (6,7 %) у контрольній групі ($p=0,0089$ і $p=0,032$ відповідно). Хронічний ендометрит (ХЕ), який, згідно сучасних уявлень, є наслідком висхідного інфікування і розвивається як за наявності запальних процесів нижнього відділу генітального тракту, так і після ранніх втрат вагітності (ранні викидні та завмерлі вагітності). За комплексом обстежень (УЗД, гістероскопія, патоморфологічне дослідження біоптатів з імуногістохімічним дослідженням) ХЕ до настання даної вагітності було верифіковано у 27 (15,9 %) вагітних основної когорти з проведенням відповідного лікування (табл.4.5).

В основній когорті було 58 (32,2 %) першовагітних жінок та 122 (67,8 %) повторно вагітних жінок (табл.4.6).

Таблиця 4.6

Розподіл жінок основної когорти за репродуктивним анамнезом (абс.,%)

Групи проспективної когорти	Репродуктивний анамнез		
	Першовагітні	Повторновагітні з пологами в анамнезі	Повторновагітні без пологів в анамнезі
I (n=73)	25 (34,2)	25 (34,2)	23 (31,5)
II (n=77)	23 (29,9)	31 (40,3)	23 (29,9)
K (n=30)	10 (30,0)	20 (70,0)	–
Всього (n=180)	58 (32,2)	76 (42,2)	46 (25,6)

Примітка: P - вірогідність відмінностей між групами основної когорти

Народились від передчасних пологів 32 (43,8 %) пацієнтки I групи, 35 (45,5 %) – II групи та 2 (6,7 %) – контрольної групи.

Всього у повторно вагітних основної когорти в анамнезі 260 вагітностей: 115 вагітностей у пацієнток I групи (2,4 вагітності на одну жінку), 124 вагітності у пацієнток II групи (2,3 вагітності на одну жінку), 21 вагітність у жінок контрольної групи (1,1 вагітність на одну жінку) (табл. 4.7).

В обох основних групах проспективної когорти в анамнезі у повторно вагітних жінок звертала на себе увагу значна частота штучного переривання вагітності (в тому числі медикаментозного) (22; 45,8 % у жінок I групи та 25; 37,9 % – II групи), ранніх (15; 31,3 % і 17; 31,5 % відповідно) викиднів і завмерлої вагітності (10; 20,8 % і 10; 18,5 % відповідно), при цьому кожна четверта пацієнтка (13; 25,0 %) з ранніми втратами вагітності в анамнезі страждала на звичне невиношування.

Частота попередніх втрат вагітностей у ранні і пізні терміни гестації, передчасних пологів між сформованими групами вірогідно не різнилась (табл.4.7).

Таблиця 4.7

Репродуктивний анамнез повторновагітних жінок проспективної когорти (абс.,%)

Характер репродуктивних втрат	Повторно вагітні в групах проспективної когорти		
	I (n=48)	II (n=54)	K (n=20)
Всього вагітностей	115	124	21
Вагітностей на 1-у пацієнтку	2,4	2,3	1,1
Штучне переривання вагітності	22 (45,8) $P_{I-K} < 0,0001$	25 (37,9) $P_{II-K} < 0,0001$	1 (5,0)
Ранній самовільний викидень	15 (31,3)	17 (31,5)	1 (5,0)
Завмерла вагітність (I триместр)	10 (20,8)	10 (18,5)	–
Звичне невиношування (% від ранніх втрат вагітностей)	6 (24,0)	7 (25,9)	–
Пізній самовільний викидень	17 (35,4)	15 (27,8)	–
Позаматкова вагітність	3 (6,3)	3 (4,5)	–
Передчасні пологи	19 (39,6)	21 (38,9)	–
Термінові пологи	29 (60,4) $P_{I-K} < 0,0001$	33 (61,1) $P_{II-K} < 0,0001$	20 (100,0)
Вагінальні пологи (% від всіх пологів)	38 (79,2)	43 (79,6)	17 (85,5)
Кесарів розтин (% від всіх пологів)	10 (20,8)	11 (20,4)	3 (15,0)

Примітка: P – вірогідність відмінностей між основними і контрольною групою

Таким чином, клінічні групи проспективної когорти, які сформовані відповідно до визначених критеріїв включення / виключення, є однорідними за анамнестичними та клінічними даними, що дозволяє проводити подальші дослідження та отримати об'єктивні вірогідні результати.

4.2. Дослідження D-статусу вагітних із ризиком і загрозою передчасних пологів основної когорти

Дефіцит вітаміну D є одним із найпоширеніших дефіцитів вітамінів у всьому світі [18]. Обернений зв'язок між дефіцитом вітаміну D і ризиком передчасних пологів був виявлений у всіх етнічних групах, що автори розглядають як можливість зменшення частоти передчасних пологів за умови досягнення адекватного D-статусу організму [160, 198, 208].

Функціональним показником рівня вітаміну D в організмі людини визначена концентрація кальцидіолу 25(OH)D у сироватці крові, рівень якого відображає як утворення вітаміну D в шкірі під дією сонячних променів, так і надходження його з їжею чи лікарськими засобами [168]. Визначення рівня циркулюючого 25(OH)D важливий для діагностики та моніторингу дефіциту вітаміну D. Фізіологічний ефект активних форм вітаміну D залежить від генетичних факторів і, перш за все, від функціонального поліморфізму генів VDR (рецептор вітаміну D) і VDBP (транспортний білок вітаміну D) [295]. В останні роки спостерігається виражена тенденція до збільшення норм фізіологічної потреби і, відповідно, рекомендованого добового споживання вітаміну D [106].

Враховуючи високу поширеність дефіциту вітаміну D серед вагітних за даними більшості дослідників, його несприятливі акушерські та перинатальні наслідки, відсутність одностайної думки щодо ефективної корекції дефіциту D нами проведені аналіз діагностики і корекції нестачі вітаміну D та обстеження пацієнток проспективної когорти на етапі антенатального спостереження.

До настання вагітності визначення рівня 25 (OH) D у сироватці крові у вагітних I групи і II-B підгрупи проводилось тільки у 31 (27,9 %) випадку, за даними обстежень (дані відсутні) холекальциферол приймали 19 (17,1 %) пацієнток у різних дозах – від 2000 МО/добу до 5600 МО/добу. З початку вагітності 47 (42,3 %) пацієнток приймали вітаміно-мінеральні комплекси (ВМК), які містять від 5 мкг (200 МО) до 20 мкг (800 МО) (рис.4.2).

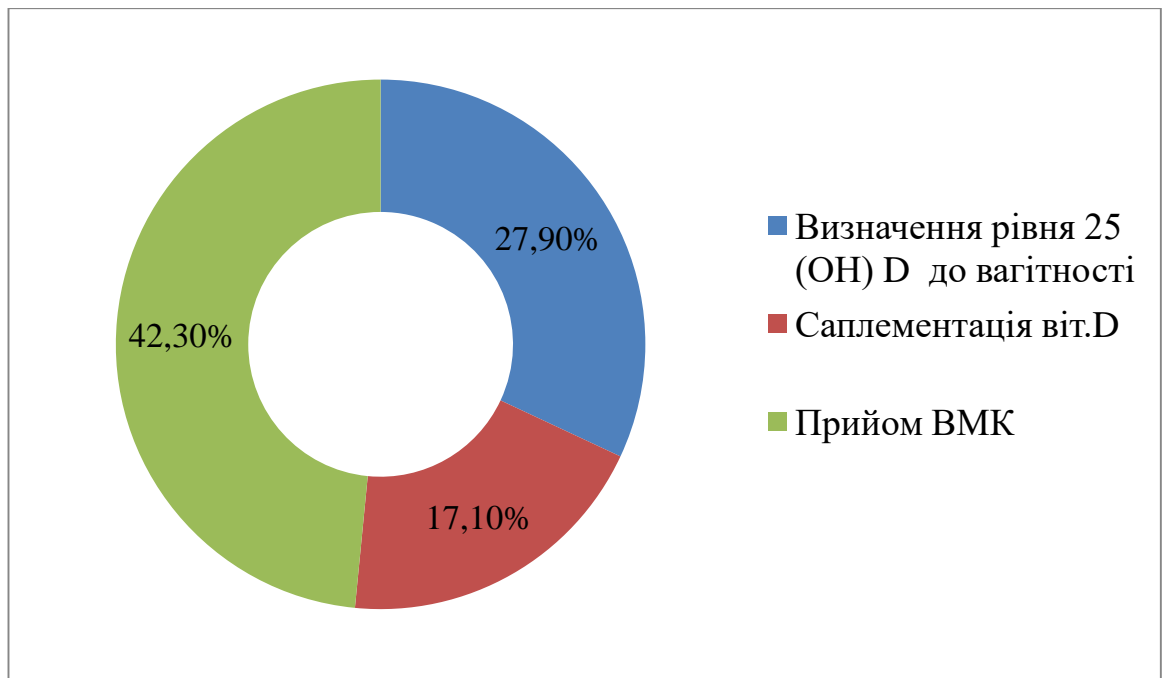


Рис. 4.2. Менеджмент D-статусу вагітних I групи і II-B підгрупи (%)

Дослідження рівня 25 (ОН) D у вагітних I групи і II-B підгрупи показало значну поширеність нестачі та дефіциту вітаміну D серед пацієток обстеженої когорти (табл.4.8).

Таблиця 4.8

Рівень 25(ОН) D у сироватці крові пацієток обстеженої когорти (абс.,%)

Рівень 25(ОН)D (нг/мл)	Групи вагітних		
	Контроль (n=30)	I група (n=73)	II-B підгрупа (n=38)
40,0 – 60,0	4 (13,3)	–	–
39,9 – 30,0	5 (16,7)	6 (8,2)	3 (7,9)
29,9 – 20,0	17 (56,7)	20 (27,4) P _{I-K} =0,0057	12 (31,6) P _{II-K} =0,0359
19,9 – 12,0	4 (13,3)	37 (50,7) P _{I-K} <0,0001	20 (52,6) P _{II-K} =0,0001
< 12,0	–	10 (13,7)	3 (7,9)

Примітка: p – вірогідність відмінностей між I групою, II-B підгрупою і контрольною групою

При оцінці D-статусу враховували, що у вагітних I групи обстеження проводилось у II триместрі гестації, а у вагітних II-B підгрупи – у I триместрі. Поширеність нестачі вітаміну D у пацієток I групи і II-B підгрупи становила 28,8 % випадків при 56,7 % у контрольній групі ($p=0,006$), а дефіциту – 63,1 % при 13,3 % в контролі ($p<0,0001$).

Оцінка зв'язку рівнів концентрації 25(OH)D у сироватці крові з прийомом ВМК під час вагітності показало наявність прямого слабкого зв'язку (коефіцієнт кореляції Спірмена $\rho=0,211$, $p>0,05$), у той же час при прийомі холекальциферолу до настання вагітності встановлено наявність прямого помітного зв'язку (коефіцієнт кореляції Спірмена $\rho=0,563$, $p<0,05$).

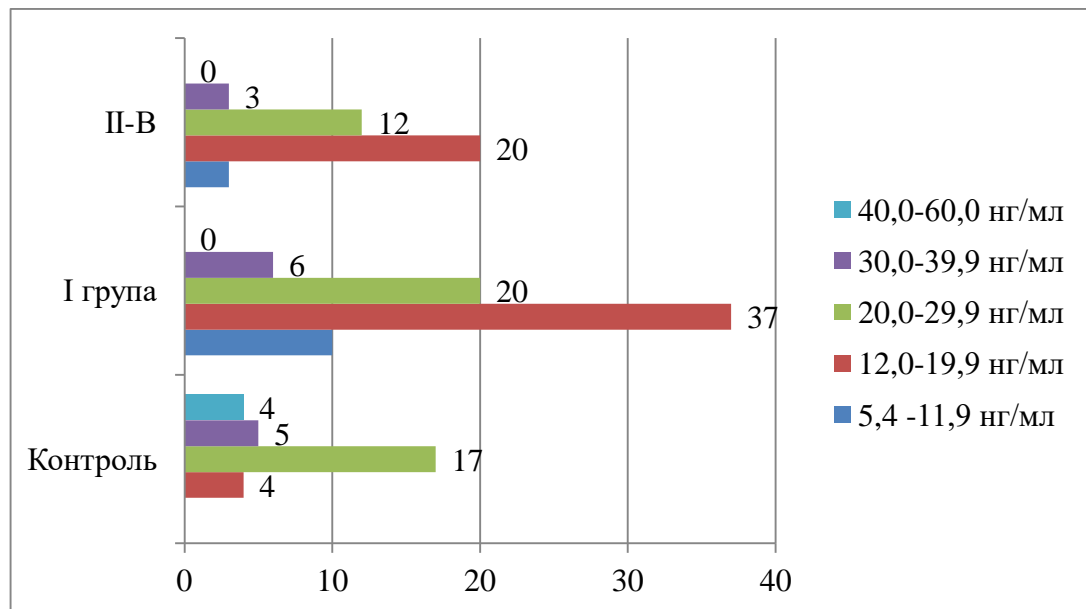


Рис.4.3. Рівні концентрації 25(OH)D вагітних I групи і II-B підгрупи (абс.)

Рівні концентрації 25(OH)D у сироватці крові, яка відповідали дефіциту вітаміну D, коливались від 18,9 до 5,4 нг/мл, а нестачі вітаміну D – відповідно від 28,1 до 21,0 нг/мл. Важкий дефіцит вітаміну D (рівень 25(OH)D у сироватці крові від 12,0 до 5,4 нг/мл) мав місце у 13 (21,3 %) з 61 (54,95 %) випадку дефіциту вітаміну D (рис.4.3).

Таблиця 4.9

Наслідки вагітності за наявності нестачі та дефіциту вітаміну D (абс., %)

Наслідки вагітності	Рівень 25(OH)D у сироватці крові (нг/мл)			
	>30	20-29,9	12-19,9	5,4-11,9
ПП за медпоказаннями (n=17)	–	1 (5,9)	15 (88,2)	1 (5,9)
СПП 22-27 ⁺⁶ тижнів (n=15)	–	1 (6,7)	8 (53,3)	6 (40,0)
СПП 28-33 ⁺⁶ тижнів (n=27)	–	1 (3,7)	20 (74,1)	6 (22,2)
СПП 34-36 ⁺⁶ тижнів (n=35)	3 (8,5)	17 (48,6)	15 (42,9)	–
Термінові пологи (n=47)	15 (31,9)	29 (61,7)	3 (6,4)	–

Проведений аналіз рівнів 25(OH)D у сироватці крові при різних наслідках вагітності у пацієток досліджуваної когорти (табл. 4.9). Відносний ризик недоношування вагітності за наявності нестачі і дефіциту вітаміну D є значним – ВР=4,439, 95 % ДІ (1,572–12,538) NNT 1,745, що підтверджує твердження ряду дослідників відносно ризику ПП за наявності дефіцитного D-статусу організму вагітних і необхідності його вчасної та адекватної корекції.

4.3. Стан мікробіоти піхви у вагітних із ризиком і загрозою передчасних пологів

Незважаючи на численні дослідження, застосування нових технологій та лікарських препаратів, лікування загрозливих ПП залишається недостатньо ефективним, що вимагає удосконалення і розробки ефективних методів первинної та вторинної профілактики та визначає актуальність дослідження чинників, щодо участі яких у патогенезі ПП не сформована одностайна думка.

Враховуючи суперечливі погляди щодо ролі дисбіотичних і запальних процесів у розвитку спонтанних передчасних пологів, нами проведено дослідження стану мікробіоти піхви у пацієток проспективної когорти.

Вагітні із загрозою ПП (І група) включались у дослідження при поступленні в пологовий стаціонар з клінічними проявами загрози ПП; пацієнтки із чинниками ризику передчасних пологів (ІІ група) – на етапі планування вагітності (ІІ-А підгрупа, 39 жінок) або з моменту звернення у жіночу консультацію для спостереження за перебігом вагітності (ІІ-В підгрупа, 38 вагітних). Бактеріоскопічне дослідження мазків з піхви та діагностика бактеріального вагінозу за критеріями Amsel у жінок досліджуваної когорти показали, що у вагітних групи контролю переважали перший (21; 70,0 %) та другий (5; 15,0 %) ступені чистоти піхви (табл.4.10).

Таблиця 4.10

**Результати бактеріоскопічного дослідження піхвових виділень
у жінок досліджуваної когорти (абс., %)**

Результати бактеріоскопії мазків з піхви	Групи вагітних		
	І (n=73)	ІІ (n=77)	К (n=30)
І ступінь чистоти	19 (26,0) P _{I-K} <0,0001	28 (36,4) P _{II-K} =0,0009	21 (70,0)
ІІ ступінь чистоти	17 (23,3)	19 (24,7)	5 (16,7)
Бактеріальний вагіноз	23 (31,5) P _{I-K} =0,0059	21 (27,3) P _{II-K} =0,0221	3 (10,0)
Змішаний (бактеріально-кандидозний) вагініт	14 (19,2)	9 (11,7)	–
Вульвовагінальний кандидоз	–	–	1 (3,3)

Примітка: p – достовірність відмінностей між основними групами і контрольною групою

У 3 (10,0 %) вагітних групи контролю було діагностовано бактеріальний вагіноз та у 1 (3,3 %) – вульвовагінальний кандидоз за відсутності будь яких скарг (табл.4.10).

У пацієнток із загрозою передчасних пологів (І група) вірогідно частіше, ніж у здорових вагітних мав місце бактеріальний вагіноз (23; 31,5 %)

($p=0,0059$), у два рази частіше, ніж у жінок I групи, виявлявся змішаний вагініт (9; 12,3 % та 4; 5,2 %) ($p<0,05$). Відповідно у I групі (загроза ПП) була менша доля вагітних із першим ступенем чистоти піхви (19; 26,0 %) порівняно з контролем ($p<0,0001$) і II групою вагітних (28; 36,4 %). Однак і у вагітних з чинниками ризику ПП (II група) частота виявлення БВ (21; 27,3 %) вірогідно перевищувала таку у вагітних контрольної групи (3; 10,0) ($p=0,0221$) (табл.4.10).

У вагінальних мазках, за якими було верифіковано змішаний неспецифічний вагініт, виявлялись ознаки запального процесу – більше 50 лейкоцитів у полі зору, велика кількість епітеліальних клітин, значна кількість грампозитивних і грамнегативних коків і паличок при поодиноких лактобактеріях. У 23 (15,6 %) пацієнток I і II основних груп мав місце змішаний (бактеріально-кандидозний) вагініт, вульвовагінальний кандидоз мав місце тільки у 1 (3,3 %) вагітної контрольної групи (табл.4.10).

Як показали подальші дослідження, більш інформативним для оцінки стану мікробіоти піхви, та, відповідно, обґрунтування лікувально-профілактичних заходів, є використання молекулярно-біологічних методів, зокрема полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з детекцією результатів в режимі реального часу. У вагітних із загрозою передчасних пологів (14; 19,2 %) ($p<0,0001$ порівняно із групою контролю) та у вагітних групи ризику (21; 27,3 %) ($p<0,0001$ порівняно із групою контролю) мала місце низька частота нормоценозу піхви (табл.4.11).

Водночас проміжний стан мікробіоти піхви виявлявся майже у третини пацієнток основних груп проспективної когорти: 18 (24,7 %) у I групі та 21 (27,3 %) у II групі. Проміжний стан мікробіоти характеризується зниженням кількості захисних лактобактерій за незначного збільшення кількості умовно-патогенної флори. Ці пацієнтки вимагають особливої уваги і проведення профілактичних заходів для попередження розвитку подальших порушень мікробіоти та прогресування змін до дисбіозу піхви. Вірогідної різниці між

показниками стану мікробіоти ґрунту вагітних підгруп II групи не виявлено (табл.4.11).

Таблиця 4.11

**Стан мікробіоти ґрунту у вагітних основної когорти (ПЛР) при
включенні у дослідження (абс., %)**

Стан мікробіоти ґрунту	Групи і підгрупи вагітних				
	I (n=73)	II (n=77)	II-B підгрупа (n=38)	II-A підгрупа (n=39)	K (n=30)
Нормоценоз	14 (19,2) $P_{I-K} < 0,0001$	21 (27,3) $P_{II-K} < 0,0001$	10 (26,3) $P_{III-K} < 0,0001$	11 (28,2) $P_{IV-K} < 0,0001$	24 (80,0)
Проміжний стан	18 (24,7) $P_{I-K} = 0,0256$	21 (27,3) $P_{II-K} = 0,0221$	11 (28,9) $P_{III-K} = 0,0422$	10 (25,6) $P_{IV-K} = 0,0417$	3 (10,0)
БВ	26 (35,6) $P_{I-K} < 0,0001$	25 (32,5) $P_{II-K} < 0,0001$	12 (31,6) $P_{III-K} = 0,0007$	13 (33,3) $P_{IV-K} = 0,0003$	1 (3,3)
АВ	10 (13,7)	5 (6,5)	3 (7,9)	2 (5,1)	–
БКВ	5 (7,8)	5 (6,5)	2 (5,3)	3 (7,7)	–
ВВК	–	–	–	–	2 (6,7)
ШСШ	11 (15,1)	8 (10,4)	3 (7,9)	5 (12,8)	–

Примітка: р – вірогідність відмінностей між основними групами, підгрупами та контрольною групою

Частота виявлення анаеробного дисбіозу (БВ) була порівнюваною у вагітних із загрозою передчасних пологів (26; 35,6 %) та вагітних із чинниками ризику ПП (25; 32,5 %) і вірогідно нижчою ($p < 0,0001$), ніж у жінок контрольної групи (1; 3,3 %) (рис.4.4).

Аеробний дисбіоз (неспецифічний вагініт) мав місце у третини пацієнок I і II груп (26; 35,6 % і 25; 32,5 % відповідно) ($p < 0,0001$ порівняно із контрольною групою) – 5; 6,5 %, що складає ризик висхідного інфікування та ініціації ПРПО та пологової діяльності.

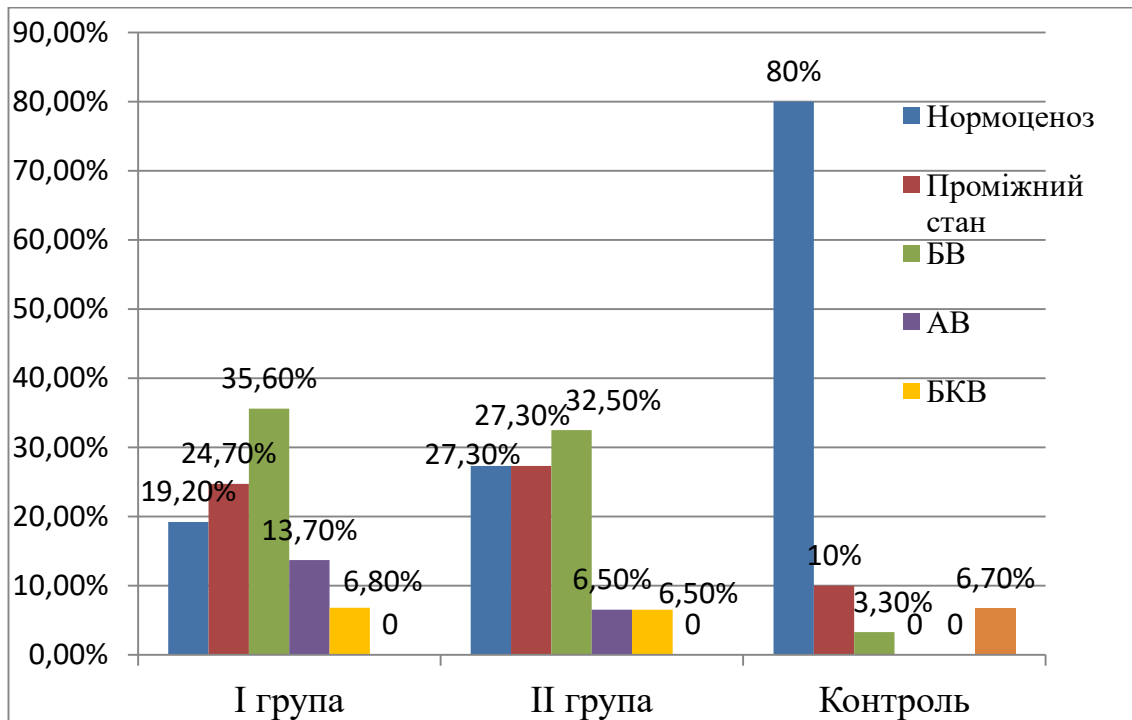


Рис.4.4. Стан мікробіоти піхви пацієнток основної когорти при включенні у дослідження (%)

Звертала на себе увагу низька частота виявлення вульвовагінального кандидозу без бактеріальної контамінації – 2 (6,7 %) випадки у контрольній групі. Натомість бактеріально-кандидозний вагініт діагностовано у 5 (7,8 %) вагітних із загрозою ПП (I група) і 5 (6,5 %) – II групи (табл.4.11).

Candida ssp. у недіагностичному титрі ($\leq 10^4$ /мл) практично з однаковою частотою виявлялися у всіх групах основної когорти (табл.4.12).

Звертало на себе увагу виявлення інфікування збудниками, які передаються статевим шляхом, що не було діагностовано при бактеріоскопічному дослідженні. У 4 (5,5 %) вагітних I групи та 3 (3,9 %) – II групи було виявлено ДНК *Chlamydia trachomatis*, в 1 (1,4 %) випадку у I групі – ДНК *Mycoplasma genitalium*. В 11 (7,3 %) випадках у пацієнток основних груп діагностовано трихомоніаз: 6 (8,2 %) у I групі, 5 (6,5 %) – у II групі (табл.4.12).

Таблиця 4.12

Якісний склад мікробіоти піхви за даними ПЛР (абс., %)

Стан мікробіоти піхви за даними ПЛР	Проспективна когорта		
	I (n=73)	II (n=77)	K (n=30)
Lactobacillus $\geq 10^{6-8}$ /мл	14 (19,2) P _{I-K} <0,0001	21 (27,3) P _{II-K} <0,0001	24 (80,0)
Lactobacillus $\geq 10^{5-6}$ /мл	18 (24,7) P _{I-K} =0,0256	21 (27,3) P _{II-K} =0,0221	3 (10,0)
Lactobacillus $\leq 10^4$ /мл	41 (56,2) P _{I-K} <0,0001	23 (32,5) P _{II-K} <0,0001	1 (3,3)
Mycoplasma genitalium	1 (1,4)	–	–
Staphylococcus spp. $\geq 10^4$ /мл	12 (16,4) P _{I-II} =0,0285	5 (6,5)	–
Streptococcus spp. $\geq 10^4$ /мл	9 (12,3)	8 (10,4)	–
Enterobacteriaceae $\geq 10^4$ /мл	11 (15,1)	6 (7,8)	–
Chlamydia trachomatis	4 (5,5)	3 (3,9)	–
Gardnerella vaginalis $\geq 10^4$ /мл	28 (38,4) P _{I-K} <0,0001	25 (32,5) P _{II-K} <0,0001	1 (3,3)
Ureaplasma urealyticum $\geq 10^4$ /мл	6 (8,2)	9 (11,7)	–
Ureaplasma parvum $\geq 10^4$ /мл	10 (13,7)	8 (10,4)	–
Mycoplasma hominis $\geq 10^4$ /мл	7 (9,6)	5 (6,5)	–
Atopobium vaginae $\geq 10^4$ /мл	24 (32,9) P _{I-K} <0,0001	17 (22,1) P _{II-K} =0,0012	1 (3,3)
Candida ssp. $\geq 10^4$ /мл	5 (6,8)	5 (6,5)	2 (6,7)
Trichomonas vag.	6 (8,2)	5 (6,5)	–

Примітка: p – достовірність відмінностей між основними групами і контрольною групою

Отримані результати підкреслюють важливість тестування пацієток груп ризику на інфекції, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), до настання вагітності для проведення відповідного лікування і попередження ПІІ.

Висновки до розділу 4:

Клінічні групи основної досліджуваної когорти, які сформовані відповідно до визначених критеріїв включення / виключення, є однорідними за анамнестичними та клінічними даними, що дозволяє проводити подальші дослідження та отримати об'єктивні вірогідні результати.

Анамнестичних факторів ризику спонтанних ПП надто багато, щоб на їх основі віднести жінок у групу високого ризику, та розпочати лікування, однак саме вони допомагають формуванню таких груп для проведення прегравідарної підготовки та посиленого антенатального моніторингу.

У вагітних із загрозою передчасних пологів (14; 19,2 %) ($p < 0,0001$ порівняно із групою контролю) та у вагітних групи ризику (21; 27,3 %) ($p < 0,0001$ порівняно із групою контролю) має місце низька частота нормоценозу піхви. Проміжний стан мікробіоти піхви, який характеризується зниженням кількості захисних лактобактерій за незначного збільшення кількості умовно-патогенної флори, виявляється майже у третини пацієнток основних груп проспективної когорти: 18 (24,7 %) у I групі та 21 (27,3 %) у II групі.

В обох основних групах має місце вірогідно значна частота порушень стану мікробіоти піхви (76; 50,7 %): за загрози ПП – 41 (56,2 %), у групі пацієнток із чинниками ризику ПП – 35 (45,5 %). Порушення стану мікробіоти представлені бактеріальним вагінозом (51; 67,1 %), аеробним вагінітом (15; 19,7 %), неспецифічним бактеріально-кандидозним вагінітом (10; 13,2 %). Інфікування збудниками, що передаються статевим шляхом, було діагностовано у 19 (12,7 %) пацієнток I і II груп: ДНК *Chlamydia trachomatis* виявлено у 7 (36,8 % всіх ППСШ) випадках, в 1 (5,3 % всіх ППСШ) випадку – ДНК *Mycoplasma genitalium*, в 11 (57,9 % всіх ППСШ) діагностовано трихомоніаз.

Отримані у даному розділі результати були викладені у наступних публікаціях:

Лаба ОВ. Дисфункція плаценти у жінок із ризиком і загрозою передчасних пологів. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022; 4(59): 48-51. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2022.262791>

Лаба ОВ, Пирогова ВІ. Дослідження стану мікробіоти піхви у жінок із ризиком і загрозою передчасних пологів. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022; 5(60): 39-44. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.5.2022.265477> *(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка статті до друку).*

Лаба ОВ, Пирогова ВІ. Оцінка D-статусу у жінок групи ризику передчасних пологів. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики. 2022; 4(2): 23-29. <http://doi.org/10.52705/2788-6190-2022-04-3> *(Здобувачем проведено обстеження пацієнток, узагальнення та аналіз результатів дослідження, підготовка статті до друку).*

РОЗДІЛ 5

ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ, КЛІНІКО-ПАРАКЛІНІЧНІ ТА МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ У ВАГІТНИХ ІЗ РИЗИКОМ І ЗАГРОЗОЮ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ

Вивчення анамнестичних, біофізичних, біологічних та клінічних маркерів для виявлення жінок групи високого ризику спонтанних передчасних пологів дає можливість удосконалити підходи до їх профілактики. Відповідно до дизайну дослідження на етапі проспективного дослідження з метою визначення особливостей перебігу і наслідків вагітності та стану фетоплацентарного комплексу у пацієнток досліджуваних груп як основи для обґрунтування оптимізації ведення пацієнток високого ризику СПП було проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження жінок за розробленою нами схемою.

5.1. Аналіз перебігу і наслідків даної вагітності у пацієнток основної когорти в умовах реальної клінічної практики

Перебіг першого триместру гестації був ускладненим у більшій половині вагітних I групи і II-B підгрупи. Частота раннього гестозу в середньому складала $8,0 \pm 0,28 \%$ ($p > 0,05$ порівняно з контрольною групою), залізодефіцитної анемії – $22,2 \pm 1,6 \%$ ($p = 0,0094$ порівняно з контрольною групою). Одна вагітна перенесла апендектомію у 11 тижнів гестації (табл.5.1).

Безсимптомна бактеріурія вірогідно частіше, ніж у контрольній групі, виявлена у 10 (13,7 %) вагітних I групи ($p = 0,047$), у 5 (13,2 %) – II B підгрупи, з приводу чого пацієнтки отримували фосфоміцину трометамол по 1 пакетичку 3 дні та фітолізин актив по 1 капсулі 1 раз/добу 10 днів поспіль.

У 5 (6,8 %) вагітних I групи діагностовано істміко-цервікальну недостатність, у зв'язку з чим проведено серкляж шийки матки (табл.5.1).

Таблиця 5.1

Перебіг I-го триместру вагітності пацієток основної когорти (абс., %)

Перебіг вагітності	Групи основної когорти		
	I (n=73)	II-B підгрупа (n=38)	K (n=30)
Блювання вагітних	6 (8,2)	3 (7,8)	2 (6,7)
Холестаза вагітних	–	3 (7,8)	–
Залізодефіцитна анемія	19 (26,0) P _{I-K} =0,0148	8 (21,1) P _{II-K} =0,0388	2 (6,7)
Дифузний зоб I-II ст.	20 (27,4)	9 (23,7)	6 (20,0)
Автоімунний тиреоїдит	12 (16,4) P _{I-K} =0,0169	7 (18,4)	1 (3,3)
Субклінічний гіпотиреоз	8 (10,9)	5 (13,2)	–
Гострий апендицит	1 (1,4)	–	–
Безсимптомна бактеріурія	10 (13,7) P _{I-K} =0,047	5 (13,2)	1 (3,3)
Істміко-цервікальна недостатність	5 (6,8)	–	–
Загроза раннього викидня	39 (53,4) P _{I-K} <0,0001	20 (52,6) P _{II-K} <0,0001	2 (6,7)
Загроза раннього викидня з утворенням РХГ (% від загрози викидня)	22 (56,4) P _{I-K} <0,0001	14 (36,8) P _{II-K} =0,0001	1 (3,3)

Примітка: p – вірогідність відмінностей між I групою, II-B підгрупою та контролем

Загроза раннього самовільного викидня спостерігалась більше ніж половини пацієток I групи (39; 53,4 %) і II-B підгрупи – (20; 52,6 %), при цьому майже в половині випадків мало місце утворення ретрохоріальної гематоми (22; 56,4 % і 14; 36,88 % відповідно) ($p \leq 0,0001$ порівняно з контрольною групою) (табл.5.1).

У другому триместрі вагітності серед патологій, що ускладнює перебіг гестаційного процесу, у пацієток I групи діагностовано гестаційний цукровий діабет (2; 2,7 %), у 3 (7,8 %) пацієток мав місце холестаза вагітних 7 (9,6 %). З приводу гестаційного або загострення хронічного пієлонефриту

госпіталізовані у 27 – 31 тижнів 11 вагітних – 7 (9,6 %) пацієнток з I групи і 4 (10,5 %) (табл.52).

Таблиця 5.2

Перебіг II-го триместру вагітності у пацієнток основної когорти (абс., %)

Перебіг вагітності	Групи і підгрупи		
	I (n=73)	II-B підгрупа (n=38)	K (n=30)
Загострення хронічного або гестаційний пієлонефрит	7 (9,6)	4 (10,5)	–
Гестаційний цукровий діабет	2 (2,7)	2 (5,3)	–
Тазове передлежання	7 (9,6)	3 (7,8)	2 (6,7)
Загроза пізнього викидня	20 (27,4)	9 (23,7)	–
РПГ II триместр вагітності	5 (6,8)	2 (5,2)	–
Маловоддя	8 (11,0)	4 (10,5)	–
Багатоводдя	5 (6,8)	2 (5,3)	–
Часткове відшарування плаценти без прогресування	5 (6,8)	3 (7,9)	–
Гестаційна гіпертензія	3 (4,3)	2 (5,3)	1 (3,3)
Прееклампсія середнього ступеня	7 (9,6)	3 (7,8)	1 (3,3)
Прееклампсія важкого ступеня	5 (6,8)	3 (7,8)	1 (3,3)
Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти	6 (8,2)	3 (7,8)	1 (3,3)
Передчасний розрив плодових оболонок	20 (27,4) P _{I-K} =0,0231	10 (26,3) P _{II-K} =0,0372	3 (10,0)
Дистрес плода	14 (19,2)	6 (15,8)	1 (3,3)
Синдром затримки росту плода	19 (26,0) P _{I-K} =0,0008	10 (26,3) P _{II-K} =0,0039	1 (3,3)
Коротка шийка матки (за даними цервікометрії)	17 (23,3)	7 (18,4)	-

Примітка: p – достовірність відмінностей між I групою, II-B підгрупою та контрольною групою

Гестаційна гіпертензія мала місце у 3 (4,3 %) пацієнток I групи, 2 (5,3 %) – II-B підгрупи і однієї (3,3 %) – контрольної групи (табл.5.2).

У 20 (27,4 %) вагітних I групи та 9 (23,7 %) – II-V групи мала місце загроза пізнього викидня, що супроводжувалось утворенням ретроплацентарної гематоми (РПГ) у 5 (6,8 %) і 2 (5,2 %) випадках відповідно, яка після 22 тижнів гестації при УЗ-обстеженні виявлялась як часткове відшарування плаценти без прогресування у 5 (6,8 %) і 3 (7,9 %) випадках відповідно.

Порушення функції амніотичних оболонок (маловоддя і багатоводдя) виявлялась у 12 (16,4 %) вагітних I групи і 7 (18,4 %) – II-V підгрупи. Передчасний розрив плодових оболонок відбувся у 15 (20,5 %) пацієток I групи, у 7 (18,4 %) – II-V підгрупи і 1 (3,3 %) – контрольної групи (табл.5.2).

Прееклампсія середнього ступеня важкості розвинулась у 7 (9,6 %) пацієток I групи та 3 (7,8 %) – II-V підгрупи, прееклампсія тяжкого ступеня – відповідно у 5 (6,8 %) і 3 (7,8 %) випадках та однієї (3,3) – контрольної групи, що ускладнилось передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти у 6 (8,2 %) випадках в I групі, 3 (7,8 %) – II-V підгрупі та одному (3,3) – в контрольній групі (табл.5.2).

Синдром затримки росту плода, який є клінічним проявом плацентарної недостатності, діагностовано у 17 (23,3 %) жінок I групи ($p=0,0008$ порівняно з контрольною групою), у 10 (26,3 %) пацієток II-V групи ($p=0,0039$ порівняно з контрольною групою). При цьому затримка росту плода частіше мала місце після 32 тижня гестації порівняно із 22-28 тижнями ($p<0,05$), що можна пояснити недостатністю часу для реалізації хронічної плацентарної дисфункція у вигляді затримки росту плода при надраних і ранніх ПП. Дистрес плода розвинувся в 14 (19,2 %), 6 (15,8 %) і 1 (3,3) випадках відповідно ($p<0,05$ порівняно з контролем) (табл.5.2).

Ризик ПП при короткій (менше 25мм) шийці матки за даними цервікометрії складав $VP=2,818$ 95% ДІ 1,862-4,266 NNT 1,613.

Показником ефективності менеджменту пацієток із загрозою ПП є своєчасність проведення профілактичних заходів і час від появи симптомів до настання пологів. Вивчення сімейного анамнезу пацієток основної когорти

показало, що від передчасних пологів народились 32 (43,8 %) пацієнтки I групи, 35 (45,5 %) – II групи та 2 (6,7 %) – контрольної групи (табл.5.3).

Таблиця 5.3

Наслідки вагітності у пацієнток, народжених передчасно (абс., %)

Наслідки вагітності	Вагітні, які народились від ПП		
	I група (n=32)	II група (n=35)	Контроль (n=2)
Термінові пологи	5 (15,6)	5 (13,2)	1 (50,0)
Передчасні пологи	27 (84,4)	30 (85,7)	1 (50,0)

Примітка: P – вірогідність відмінностей між основними групами і контролем

Зі спонтанною регулярною пологовою діяльністю на тлі ПРПО в пологовий стаціонар поступило 22 (28,6 %) пацієнтки з передчасними пологами (табл.5.4).

Таблиця 5.4

Показання до госпіталізації вагітних зі спонтанними передчасними пологами (абс., %)

Показання до госпіталізації	Спонтанні передчасні пологи (n=77)		
	22-27 ⁺⁶ (n=15)	28-33 ⁺⁶ (n=27)	34-36 ⁺⁶ (n=35)
Активна пологова діяльність	5 (33,3)	14 (51,9)	16 (45,7)
ПРПО без регулярної пологової діяльності	2 (13,3)	1 (3,7)	5 (14,3)
ПРПО з пологовою діяльністю	8 (53,3) P=0,0036	10 (37,0) P ₁ =0,0191	4 (11,4)
Коротка шийка матки (за цервікометрією)	–	14 (51,9)	10 (28,6)

Примітка: P – достовірність відмінностей між надранніми ПП і ПП у 34-36⁺⁶

P₁ – достовірність відмінностей між ранніми ПП і ПП у 34-36⁺⁶

У зв'язку з передчасним вилиттям навколоплідних вод без регулярної пологової діяльності, однак зі структурними змінами шийки матки були госпіталізовані 2 (13,3 %) вагітних у терміни 22-27⁺⁶ гестації, 1 (3,7 %) – у 30

тижнів вагітності, 5 (14,3 %) – у 34-36⁺⁶ вагітності, що свідчить про недостатнє спостереження за вагітними групи ризику ПП, недостатність профілактичних і лікувальних заходів для їх попередження. Всім вагітним проводились антибіотикотерапія, клінічне спостереження за станом плода. Без індукції пологової діяльності пологи у цих вагітних відбулись в середньому впродовж $33,3 \pm 5,5$ год. Випадків хоріоамніоніту не було.

Таблиця 5.5

Наслідки даної вагітності у пацієток основної когорти (абс., %)

Наслідки вагітності	Групи основної когорти		
	I (n=73)	II-B підгрупа (n=38)	K (n=30)
Передчасні пологи 22-36 ⁺⁶ тижнів	61 (83,6)	32 (84,2)	1 (3,3)
ПП за медичними показаннями (% від всіх ПП)	10 (16,4) P _{I-K} <0,0001	6 (18,8) P _{II-K} <0,0001	1 (100,0)
Спонтанні передчасні пологи (% від всіх ПП), в т.ч.			–
22-27 ⁺⁶ тижнів (% від СПП)	10 (19,6)	5 (19,2)	–
28-33 ⁺⁶ тижнів (% від СПП)	17 (33,3)	10 (38,5)	–
34-36 ⁺⁶ тижнів (% від СПП)	24 (47,1)	11 (42,3)	–
Пологи 37-40 тижнів	12 (16,4) P _{I-K} <0,0001	6 (15,8) P _{II-K} <0,0001	29 (96,7)
Вагінальні пологи	45 (61,6) P _{I-K} =0,0001	25 (65,8) P _{II-K} =0,0467	25 (83,3)
Кесарів розтин	28 (38,4) P _{I-K} =0,0001	13 (34,2) P _{II-K} =0,0467	5 (16,7)

Примітка: p – вірогідність відмінностей між основними групами і контрольною групою

Вагітним із загрозою ПП (I група) проводилась токолітична терапія за відсутності протипоказань і профілактика респіраторного синдрому новонароджених. Токолітична терапія гексопреналіну сульфатом (гініпрал) не проводилась у 30 (38,96 %) вагітних I групи передчасним розривом плодових

оболонок та за наявності розкриття шийки матки ≥ 4 см (19; 24,7 % випадки). Частота доношування вагітності до 37 – 40 тижнів склала 16,4 % у I групі, 15,8 % у II-V групі при 96,7 % випадків у групі контролю (табл.5.5).

Передчасними пологами у 22-36⁺⁶ тижнів гестації завершилась вагітність у 61 (83,6 %) пацієнок I групи, 32 (84,2 %) II-V підгрупи і 1 (3,3 %) контрольної групи, при цьому ПП за медичними показаннями склали 10 (16,4 %) у I групі пацієнок, 6 (18,8 %) – у II-V підгрупі і 1 (100,0 %) – у контрольній групі ($p < 0,0001$). Частота спонтанних ПП у структурі всіх передчасних пологів складала від 81,2 % у II-V групі до 83,6 % у I групі.

Ризик передчасних пологів за наявності переривання вагітності до 22 тижнів в анамнезі склав $VR=3,321$, 95% ДІ 1,767 – 6,242 NNT 1,538.

Аналіз структури СПП показав, що доля надранніх ПП в середньому становила $19,4 \pm 0,2$ % (рис. 5.1).

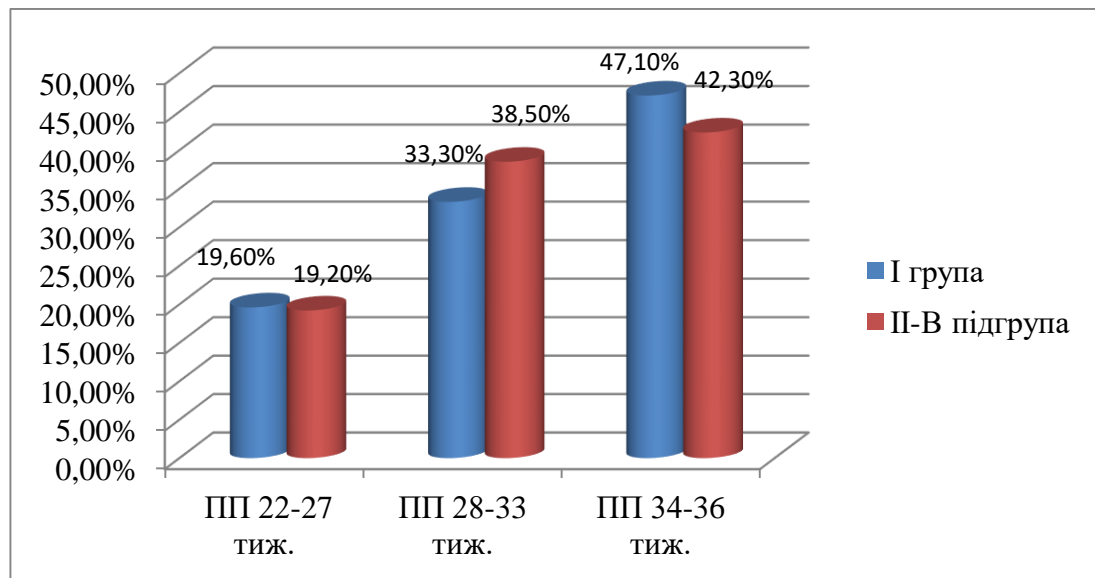


Рис.5.1. Структура спонтанних передчасних пологів у пацієнок I групи і II-V підгрупи (%)

Розродження через природні родові шляхи проведено у переважній частині пацієнок аналізованої когорти при високій частоті операції кесарева розтину (рис.5.2).

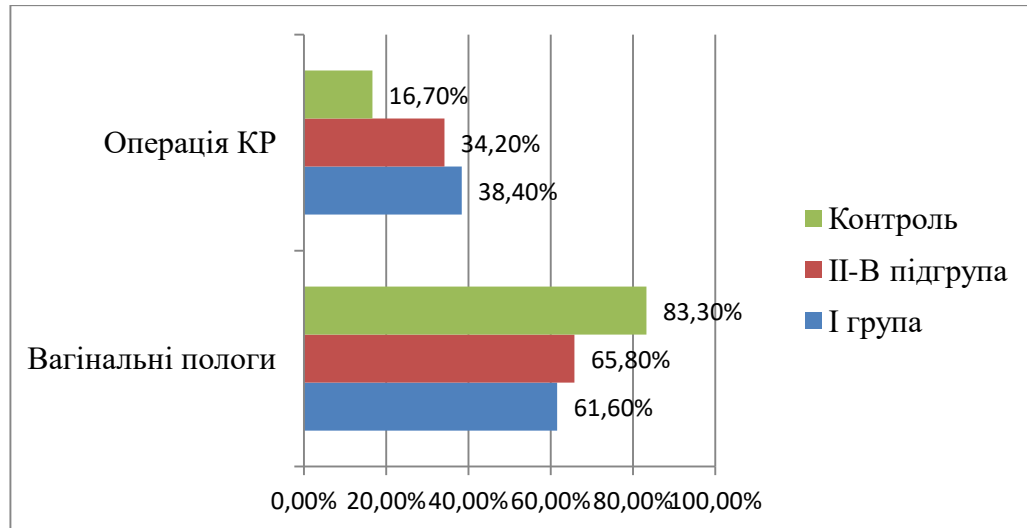


Рис.5.2. Методи розродження пацієток I групи і II-V підгрупи (%)

Показання до розродження пацієток I групи і II-V підгрупи шляхом операції кесарева розтину представлені у таблиці 5.6.

Таблиця 5.6

Показання до операції кесарева розтину у пацієток I групи і II-V підгрупи (абс., %)

Показання до операційного розродження	Групи і підгрупи		
	I (n=73)	II-V підгрупа (n=38)	K (n=30)
Рубець на матці і сукупні показання (дистрес плода, СЗРП, нижнє передлежання плода)	10 (13,7)	6 (15,8)	4 (13,3)
Відшарування плаценти і дистрес плода	6 (8,2)	3 (7,9)	–
Важка прееклампсія	5 (6,8)	3 (7,9)	1 (3,3)
СЗРП	7 (9,6)	1 (2,6)	–

Примітка: $p > 0,05$ між основними групами і контрольною групою

Всі операції кесарева розтину, що проводились при передчасних пологах, виконувались в ургентному порядку.

Оцінка факторів ризику при даній вагітності за даними проспективного дослідження показала, що ризик спонтанних передчасних пологів складають загроза пізнього викидня за даної вагітності – ВР=8,333, 95 % ДІ 4,547–15,274, NNT 1,364; передчасне народження пацієнтки – ВР=5,022, 95 % ДІ 3,109–8,111, NNT 1,368; переривання вагітності до 22 тижнів в анамнезі – ВР=3,321, 95% ДІ 1,767 – 6,242 NNT 1,538; загроза раннього викидня при даній вагітності – ВР=2,323, 95 % ДІ 1,583–3,410, NNT 1,931; персистенція РХГ з I триместру даної вагітності – ВР=1,3567, 95 % ДІ 1,317–1,864, NNT 2,810; передчасний розрив плодових оболонок – ВР= 1,294, 95% ДІ 1,145–1,4463, NNT 4,549.

Висновки до підрозділу 5.1.

Результати дослідження показали, що передчасні пологи найбільш імовірні за народження вагітної від передчасних пологів ВР=5,022, 95 % ДІ 3,109–8,111, NNT 1,368; передчасному перериванні вагітності в анамнезі – ВР=3,321; загрозі пізнього викидня за даної вагітності – ВР=8,333, 95 % ДІ 4,547–15,274, NNT 1,364; короткій (менше 25мм) шийці матки за даними цервікометрії – ВР=2,818, 95 % ДІ 1,862–4,266, NNT 1,613; загрозі раннього викидня при даній вагітності – ВР=2,323, 95 % ДІ 1,583–3,410, NNT 1,931; персистенції РХГ з I триместру даної вагітності – ВР=1,3567, 95 % ДІ 1,317–1,864, NNT 2,810; передчасному розриві плодових оболонок – ВР= 1,294, 95% ДІ 1,145–1,4463, NNT 4,549.

Для більш точного прогнозування передчасних пологів необхідно використовувати комплексну оцінку клінічних симптомів та дані об'єктивного обстеження. Наші дані узгоджуються з результатами багатьох дослідників, які розглядають спонтанні передчасні пологи в етіопатогенетичному аспекті як поліетіологічний клінічний синдром, який характеризується різноманітністю клінічної симптоматики [157, 244, 254, 282].

5.2. Аналіз наслідків даної вагітності у пацієток основної когорти з порушеннями стану мікробіоти піхви

Проведено аналіз зв'язку запальних і дисбіотичних процесів піхви з ризиком передчасних пологів різного терміну гестації. Звертала на себе увагу відсутність нормоценозу і проміжного стану мікробіоти у 15 (100,0 %) пацієток основної когорти, вагітність у яких завершилась надранніми передчасними пологами у 22-27⁺⁶ тижнів.

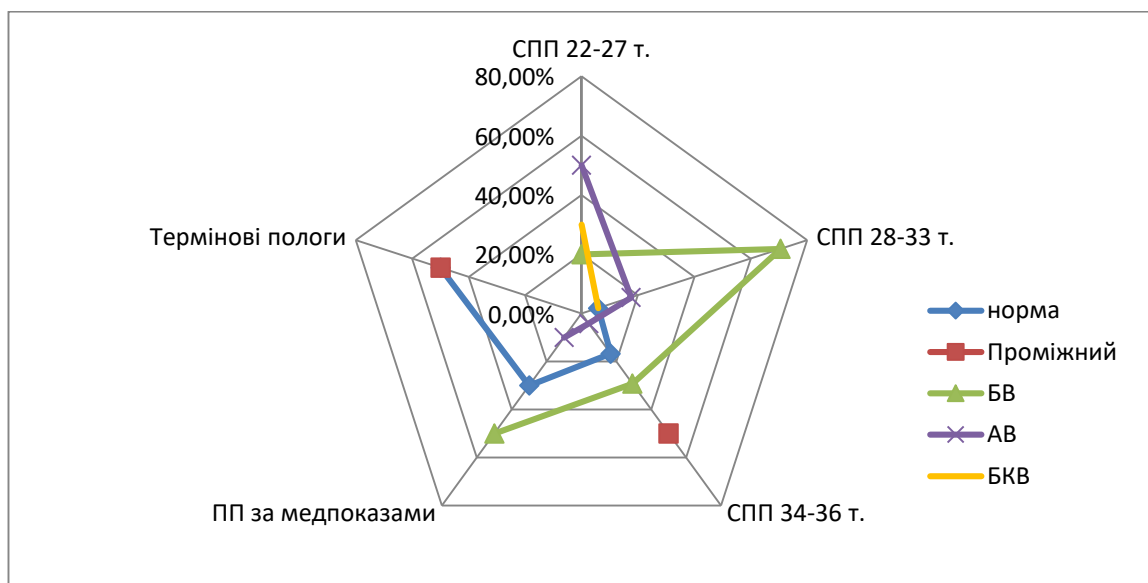


Рис. 5.3. Вихідний стан мікробіоти піхви у пацієток I групи (%)

Основними станами мікробіоти у цих вагітних були бактеріальний вагіноз (26,7 %), аеробний вагініт (40,0 %) і бактеріально-кандидозний вагініт (33,3 %) (рис.5.3).

Майже аналогічна ситуація спостерігалась у пацієток із ранніми передчасними пологами (28-33⁺⁶ тижнів). Нормоценоз мав місце у 1 (3,7 %) вагітної, проміжний стан мікробіоти – у 3 (11,1 %), тоді як порушення стану мікробіоти (БВ, АВ, ВВК) – у 23 (85,2 %) ($p < 0,001$) (рис. 5.4).

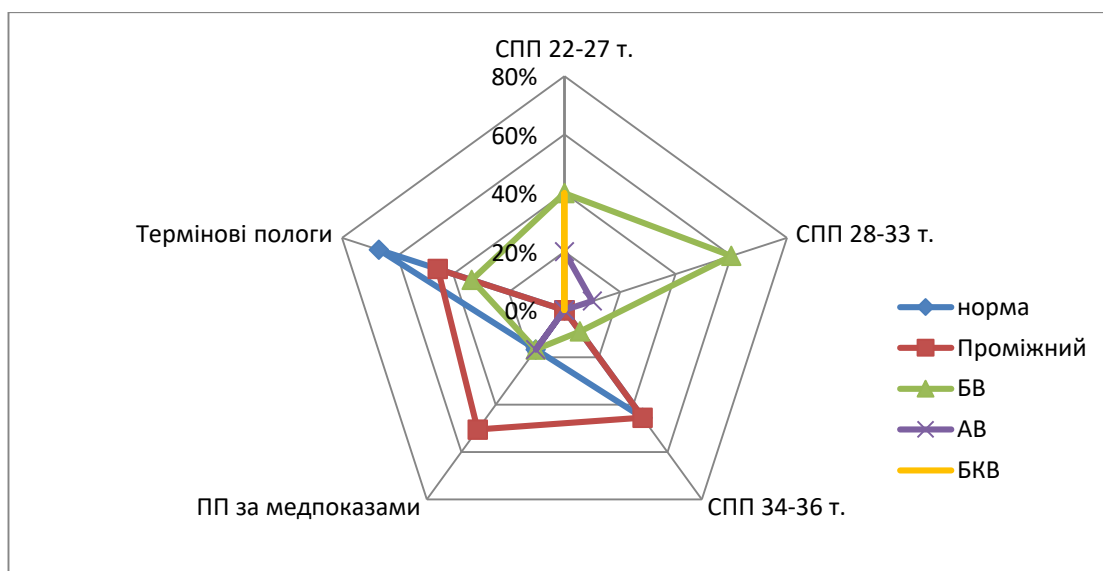


Рис. 5.4. Вихідний стан мікробіоти піхви у пацієток II-V підгрупи (%)

Інша картина була встановлена при аналізі результатів у 35 пацієток, вагітність у яких завершилась передчасними пологами у 34-36⁺⁶ тижнів. Частота нормоценозу і проміжного стану мікробіоти у цих жінок склала 26 (74,3 %) випадків при 9 (25,7 %) випадках дисбіозу піхви ($p < 0,05$) (табл.5.7).

Ще більш показовими були дані, отримані щодо мікробіоти піхви у жінок, які народили у термін 37 – 40 тижнів. Так, у 18 пацієток з терміновими пологами нормоценоз і проміжний стан мікробіоти мали місце у 16 (88,9 %) випадках і тільки у 2 (11,1 %) випадках ($p < 0,001$) діагностовано бактеріальний вагіноз (табл.5.7).

Таким чином, наші дані узгоджуються з результатами ряду дослідників, які розглядають порушення стану вагінальної мікробіоти як один з факторів ризику ранніх спонтанних передчасних пологів [48, 126, 148, 179, 244]. Наприклад, у деяких дослідженнях було показано, що у жінок, які мали дисбіоз піхви у першому триместрі, ризик ПП до 35 тижнів вагітності підвищувався на 75% [128, 139, 179, 264].

Таблиця 5.7

Вихідний стан мікробіоти піхви у вагітних з різними наслідками вагітності (абс., %)

Наслідки вагітності по групах		Стан мікробіоти піхви				
		Норма	Проміжн.	БВ	АВ	БКВ
СПП 22-36 ⁺⁶ тижнів	І група (n=73)	14 (19,2)	18 (24,7)	26 (35,5)	10 (13,7)	5 (7,8)
	II-V підгрупа (n=38)	10 (26,3)	11 (28,9)	12 (31,6)	3 (7,9)	2 (5,3)
ПП за мед. показами	І група (n=10)	3 (30,0)	–	5 (50,0)	1 (10,0)	1 (10,0)
	II-V підгрупа (n=6)	1 (16,7)	3 (50,0)	1 (16,7)	1 (16,7)	–
СПП 22- 27 ⁺⁶ тижнів	І група (n=10)	–	–	2 (20,0)	5 (50,0)	3 (30,0)
	II-V підгрупа (n=5)	–	–	2 (40,0)	1 (20,0)	2 (40,0)
СПП 28- 33 ⁺⁶ тижнів	І група (n=17)	1 (5,9)	–	12 (70,6)	3 (17,6)	1 (5,9)
	II-V підгрупа (n=10)	–	3 (30,0)	6 (60,0)	1 (10,0)	–
СПП 34- 36 ⁺⁶ тижнів	І група (n=24)	4 (16,7)	12 (50,0)	7 (29,2)	1 (4,2)	–
	II-V підгрупа (n=11)	5 (45,5)	5 (45,5)	1 (9,0)	–	–
Термінові пологи	І група (n=12)	6 (50,0)	6 (50,0)	–	–	–
	II-V підгрупа (n=6)	4 (66,7)	–	2 (33,3)	–	–

Висновки до підрозділу 5.2.

Отримані нами дані показали помірний ризик спонтанних передчасних пологів для всіх термінів гестації на тлі запальних і дисбіотичних процесів піхви – ВР=1,264, 95 % ДІ 1,078–1,482, NNT 4,951, який по відношенню до ранніх і надранніх пологів зростає у 5 разів – ВР=6,436, 95 % ДІ 2,784 – 14,876, NNT 1,619 (p<0,01).

5.3. Стан фетоплацентарного комплексу у вагітних проспективної когорти

Дані останніх років свідчать, що плацентарна недостатність може бути однією з основних причин передчасних пологів [214]. Однак, незважаючи на те, що проблема дисфункції плаценти перебуває у фокусі уваги фахівців, проведені на даний час дослідження не дають чіткого розуміння щодо своєчасної діагностики та профілактики плацентарної недостатності для попередження передчасних пологів. Окрім того, частота діагностованої фетоплацентарної недостатності у практичній медицині становить 29–40% випадків, а, згідно з даними рандомізованих досліджень, складає до 78–91% випадків залежно від термінів вагітності, що свідчить про незадовільну діагностику плацентарної дисфункції в реальній клінічній практиці [246, 272].

Дані ретроспективного дослідження засвідчили недостатню увагу в клінічній практиці до діагностики плацентарної дисфункції у жінок із передчасними пологами, оскільки в діагноз був винесений тільки синдром затримки росту плода, що клінічно становило 9,7 %, у той час як за даними патоморфологічного дослідження плацент морфологічні ознаки, характерні для плацентарної недостатності, в ретроспективному дослідженні мали місце у 37,7 % випадках (розділ 3).

Якщо в ході антенатального спостереження не були виявлені ознаки плацентарної дисфункції, верифікація плацентарної недостатності за наявності активної пологової діяльності у пацієнток із передчасними пологами базувалась виключно на антропометричних даних новонародженого, які не відповідали гестаційному терміну.

Нами проведений аналіз поширеності факторів ризику плацентарної недостатності у пацієнток досліджуваної когорти на основі доведеної в ряді наукових досліджень значимості: вік більше 35 і менше 18 років; дефіцит вітамінів і мінералів, у тому числі вітаміну D; екстрагенітальна патологія (захворювання сечовидільної системи, анемія, дисфункція ЩЗ, ожиріння);

обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез (АМК, безпліддя, ЗЗОМТ, хронічний ендометрит, невиношування вагітності, передчасні пологи в анамнезі, прееклампсія, СЗРП, відшарування плаценти, плацентарна недостатність при попередній вагітності); дисбіоз піхви і генітальні інфекції, ранні ретрохоріальні гематоми при даній вагітності. Дослідження засвідчило подібність факторів ризику передчасних пологів і плацентарної дисфункції, та підтвердило багатфакторність патології (табл.5.8).

Таблиця 5.8

Чинники ризику плацентарної недостатності у вагітних основної когорти (абс., %)

Чинники ризику плацентарної недостатності	Групи основної когорти			
	І група (n=73)	ІІ група (n=77)		Контроль (n=30)
		ІІ А підгрупа (n=39)	ІІ В підгрупа (n=38)	
1	2	3	4	5
Вік \geq 35 років	22 (30,1)*	11 (28,2)	10 (26,3)	5 (16,7)
Екстрагенітальна патологія, у т.ч.				
Анемія	19 (26,0)*	6 (15,4)	8 (21,1)	3 (10,0)
Аутоімунний тиреоїдит	12 (16,4)*	6 (15,4)	7 (18,4)	1 (3,3)
Субклінічний гіпотиреоз	8 (10,9)	2 (5,1)	7 (18,4)	–
Ожиріння І-ІІ ст.	12 (16,4)	7 (17,9)	7 (18,4)	–
Хронічний пієлонефрит	10 (13,7)	4 (10,3)	3 (7,9)	–
Обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез, у т.ч. ускладнення при попередній вагітності				
– АМК	13 (17,8)	7 (17,9)	7 (18,4)	–
– безпліддя	9 (12,3)*	5 (12,8)	4 (10,5)	1 (3,3)
– цервіцит, вагініт	24 (32,9)*	10 (25,6)	11 (28,9)	2 (6,7)
– БВ	22 (30,1)*	13 (33,3)	11 (28,9)	3 (10,0)

Продовження таблиці 5.8

1	2	3	4	5
– ПСШ	17 (23,3)	10 (25,6)	9 (23,7)	–
– ЗЗОМТ	16 (21,9)	9 (23,1)	10 (26,3)	–
– хронічний ендометрит	14 (19,2)	7 (17,9)	6 (15,8)	–
– невиношування вагітності	15 (20,5)	7 (17,9)	6 (15,8)	–
– передчасні пологи	10 (13,7)	7 (17,9)	7 (18,4)	
– преєклампсія	10 (13,7)*	4 (10,3)	4 (10,5)	1 (3,3)
– передчасне відшарування плаценти	7 (9,6)	3 (7,7)	2 (5,3)	–
– СЗРП	15 (20,5)*	6 (15,4)	6 (15,8)	1 (3,3)
Перебіг даної вагітності, у т.ч.				
– дисбіоз піхви	41 (56,2)*	–	17 (44,7)	3 (10,0)
– ПСШ	11 (15,1)	–	3 (7,9)	–
– дефіцит вітаміну D	47 (64,4)*	–	23 (60,5)	4 (13,3)
– РХГ I триместр	23 (32,9)	1 (2,6)	11 (28,9)	2 (6,7)
– РПГ II-III триместр	10 (13,7)	–	5 (13,2)	–

Примітка: * – $p < 0,05$ вірогідність відмінностей з показниками групи контролю

Якщо найбільш доведеним патогенетичним механізмом плацентарної недостатності є аномальне ремоделювання спіральних маткових артерій, то фактори ризику розвитку патології є багато чисельними, що підтверджують дані щодо наявності кількості чинників ризику у однієї вагітної.

Так, у вагітних з передчасними пологамі (I група) поєднання чинників ризику становило 5,2; у вагітних, які отримували прегравідарну підготовку (ПА підгрупа) – 3,2; у вагітних, які були включені у дослідження у I триместрі гестації (II B підгрупа) – 4,7, тоді як у вагітних групи контролю – тільки 0,8 ($p < 0,05$) (табл.5.8).

Загроза раннього самовільного викидня з утворенням ретрохоріальної гематоми як клінічний прояв первинної плацентарної недостатності мала

місце у 7 (43,8 %) вагітних, розродження яких було проведено за медичними показаннями (табл.5.9). При цьому передчасне відшарування нормально розташованої плаценти у цих пацієнток можна розглядати як декомпенсацію первинної плацентарної недостатності з переходом в гостру плацентарну недостатність.

Формування хронічної плацентарної недостатності, що клінічно проявлялось синдромом затримки росту плода, ми найчастіше спостерігали у вагітних основної когорти, у яких вагітність завершилась спонтанними передчасними пологами у 34-36⁺⁶ тижнів за наявності цілого плодового міхура – 24 (68,6 %) порівняно з пологами у 28-33⁺⁶ тижнів гестації – 7 (25,9 %) ($p=0,0003$) і з пологами у 22-37⁺⁶ тижнів – 2 (13,3 %) ($p<0,0001$) (табл.5.9).

Таблиця 5.9

Клінічні прояви плацентарної недостатності у пацієнток з передчасними пологами (абс., %)

Клінічні прояви плацентарної недостатності	Наслідки вагітності у пацієнток I групи і II-B підгрупи (n=111)				
	ПП за медокми (n=16)	СПП 22-27 ⁺⁶ (n=15)	СПП 28-33 ⁺⁶ (n=27)	СПП 34-36 ⁺⁶ (n=35)	Пологи 37-40 т. (n=18)
Загроза раннього викидня з РХГ	7 (43,8)	8 (53,3)	11 (40,7)	8 (22,9)	2 (11,1)
Загроза пізнього викидня з РПГ	1 (6,3)	5 (33,3)	1 (3,7)	–	–
Часткове відшарування плаценти без прогресування	–	7 (46,7)	1 (3,7)	–	–
Прееклампсія середнього ступеня	–	–	6 (22,2)	2 (5,7)	2 (11,1)
Прееклампсія важкого ступеня	6 (37,5)	–	2 (13,3)	–	–
ПВНРП	9 (56,3)	–	–	–	–
СЗРП	–	2 (13,3)	7 (25,9)	–	3 (16,7)

Відносний ризик спонтанних передчасних пологів, які не були ускладнені передчасним розривом плодового міхура, розрахований на основі клінічних проявів плацентарної недостатності, складав:

- для ПП у терміни 22-27⁺⁶ – ВР=3,200, 95% ДІ 2,378-4,305, NNT 1,455;
- для ПП у терміни 28-33⁺⁶ – ВР=2,471, 95% ДІ 1,906-3,202 NNT 1,680;
- для ПП у терміни 34-36⁺⁶ – ВР=2,452, 95% ДІ 1,943-3,095 NNT 1,689.

Значна частота синдрому розвитку плода, як прояву хронічної плацентарної недостатності вагітних, у яких пологи розпочались після 28 тижнів на тлі цілого плодового міхура, свідчить про патогенетичну роль плацентарної недостатності в розвитку передчасних пологів, та, водночас, недостатність діагностичних і лікувально-профілактичних заходів як на етапі планування вагітності, так і в період антенатального спостереження, що спонукає до більш глибокого вивчення особливостей фетоплацентарного комплексу при загрозі передчасних пологів та передчасних пологах в різні гестаційні терміни.

В ході комплексного обстеження пацієнток основної когорти, які були включені у дослідження на етапі преконцепційної підготовки (II-A підгрупа) або у I триместрі гестації (II-B підгрупа) нами проводився цілеспрямований пошук ультразвукових ознак плацентарної недостатності та вивчення можливостей більш ранньої діагностики ПН при дослідженні гормональних параметрів функціонування плаценти (табл.5.10).

Порушення плодового та плацентарного кровотоку за даними доплерографії було виявлено у 18 (24,7 %) пацієнток I групи ($P_{1-K}=0,0008$ порівняно з контролем) і 9 (23,7 %) – II В підгрупи ($P_{IIВ-K}=0,0084$ порівняно з контролем), що клінічно проявлялось дистресом плода.

Невідповідність стадій дозрівання плаценти гестаційному терміну виявлено у 40 (36,0 %) вагітних I групи і II В підгрупи основної когорти при 1 (2,6 %) випадку у пацієнток II А підгрупи та відсутності у вагітних контрольної групи ($p<0,0001$).

Таблиця 5.10

Ультразвукові ознаки плацентарної недостатності у вагітних досліджуваної когорти (абс., %)

УЗ-ознаки плацентарної недостатності	Групи основної когорти			
	I (n=73)	II-B підгрупа (n=38)	II-A підгрупа (n=39)	K (n=30)
Непрогресуюче часткове відшарування плаценти	5 (6,8)	3 (7,9)	–	–
Виражене маловоддя	7 (9,6)	3 (7,9)	–	–
Кальцифікати, кісти, інфаркти плаценти	14 (19,2) $P_{I-K}=0,0053$	7 (18,4) $P_{II-B-K}=0,0355$	1 (2,6)	1 (3,3)
Невідповідність стадій дозрівання плаценти терміну гестації	29 (39,7)	11 (28,9)	1 (2,6)	–
Відставання параметрів плода від терміну гестації	21 (28,8) $P_{I-K}<0,0001$	7 (18,4) $P_{II-B-K}=0,0355$	1 (2,6)	1 (3,3)
Зменшення товщини плаценти	14 (19,2)	7 (18,4)	–	–
Розширення між ворсинчастого простору	15 (20,5)	6 (15,8)	–	–
Порушення плодового і плацентарного кровотоку за даними доплерографії	18 (24,7) $P_{I-K}=0,0008$	9 (23,7) $P_{II-B-K}=0,0084$	–	1 (3,3)

Примітка: P – вірогідність відмінності показників контролю і основних груп

Водночас відставання параметрів фетометрії плода виявлялось у 1,8 разів рідше, ніж невідповідність стадій дозрівання плаценти, що свідчить про більш ранні зміни морфоструктури плаценти і було прогностично несприятливою ознакою щодо ризику затримки росту плода, при цьому відносний ризик ЗРП складав $VR=3,0825$, 95% ДІ 2,113-4,495, NNT 1,542.

Неможливість 100% виявлення ознак плацентарної недостатності може, ймовірно, бути обумовлена рядом факторів – визначення обсягу, товщини

плаценти пов'язане з технічними складнощами за різних локалізаціях плаценти, наявності маловоддя, багатоводдя тощо [213, 245].

Отримані дані свідчать, що при однократному ультразвуковому обстеженні можливості виявлення плацентарної недостатності не перевищують 57,7 % %, що вимагає проведення динамічного моніторингу, на що вказують й інші дослідники [29].

За нашими даними, у пацієток I групи і ІВ підгрупи з невідповідністю стадій дозрівання плаценти терміну гестації (40; 36,0 %) відставання дозрівання плаценти («патологічна незрілість») (25; 62,5 %) виявлялось вірогідно частіше ніж передчасне її дозрівання (15; 37,5 %) ($p < 0,05$). Незрілість плаценти відображає тяжкість інволютивних морфологічних змін у плаценті і є патогномонічною ознакою ПН. Відставання ступеня зрілості плаценти від терміну вагітності є несприятливою прогностичною ознакою важких перинатальних результатів. Отримані результати узгоджуються з даними ряду досліджень, в яких було показано, що передчасне дозрівання плаценти у кілька разів частіше спостерігається у пацієток із ранніми передчасними пологамі [213, 217, 225].

Виявити порушення функції фетоплацентарного комплексу та наявність плацентарної недостатності на ранніх стадіях до появи страждання плода дозволяє, за даними деяких досліджень, визначення рівня плацентарних гормонів у сироватці крові. Рівень вільного естріолу (Е), прогестерону (П), плацентарного лактогену (ПЛ) у сироватці крові визначали у 23-24, 27-28, 32-33 тижні вагітності, β -субодиниці хоріонічного гонадотропіну (β -ХГЛ) – у 18-19 тижнів (дані пацієток I групи і групи контролю отримані з обмінної карти вагітних).

У вагітних I групи при значному розкиді показників (4671,0-14067,0 МО/л; коефіцієнт варіації 76,7 %) медіана рівня β -ХГЛ у сироватці крові становила 6016,0 МО/л, що у 3,5 рази менше ніж у вагітних групи контролю ($P_K < 0,0001$), а у 10 (19,6 %) вагітних, у яких відбулись надранні ПП (I група)

та у 5 (19,2 %) вагітних II В підгрупи рівень β -ХГЛ не досягав рівня медіани групи контролю (табл.5.11).

Таблиця 5.11

Рівні β -ХГЛ у сироватці крові пацієток обстеженої когорти (Me, (x_1-x_n))

β -ХГЛ (МО/л)	Термін вагітності	
	18-19 тижнів	P
I група (n=54)	6016,0 (4671,0-9067,0)	P_K і $P_{IIA} < 0,0001$ $P_{IIB} > 0,05$
II A підгрупа (n=39)	20339,5 (18044,0-23123,0)	$P_K > 0,05$ $P_{IIB} < 0,0001$
II B підгрупа (n=38)	8463,0 (6176,0-15231,0)	$P_K < 0,0001$
Контроль (n=30)	24924,0 (21623,0-31444,0)	—

Примітка: P – вірогідність відмінностей показників між групами

Низькі рівні β -ХГЛ у сироватці крові у 18-19 тижнів гестації характеризують розвиток плацентарної недостатності (коефіцієнт кореляції Спірмена $\rho=0,738$, сила зв'язку за шкалою Чеддока пряма сильна, $p < 0,05$) та є прогностично значно несприятливими щодо ризику надранніх і ранніх спонтанних ПП (критерій χ^2 -квадрат 40,005 ($p < 0,001$), сила зв'язку за коефіцієнтом спряженості Пірсона $C=0,890$ сильна). Отримані дані свідчать, що зниження сироваткового рівня β -ХГЛ більше ніж на 50% у пацієток із загрозою надранніх і ранніх передчасних пологів в період максимальної продукції гормону при неускладненій вагітності є раннім прогностично несприятливим чинником.

Більшість циркулюючого естріолу (90 %) утворюється в плаценті з дигідроепіандростерону, який синтезується в наднирниках плода, та перетворюється в естріол в печінці плода і плаценті. Саме тому рівень естріолу є маркером стану фетоплацентарного комплексу, інформативність якого підвищується при одночасному дослідженні рівня плацентарного лактогену.

За неускладненого перебігу вагітності і відсутності патології плода рівень естріолу зростає поступово, досягаючи максимуму на 36 тижні гестації, однак, враховуючи суттєві індивідуальні коливання рівня, для отримання вірогідної інформації щодо функціонування ФПК, потрібно його динамічне визначення.

Рівень вільного Е крові у вагітних І-ої групи у досліджені терміни гестації (19-20, 23-24, 27-28, 32-33 тижні) був нижчим, ніж групі контролю на 33,7 %, 19,1 %, 30,9 % та 52,7 % ($p=0,0375$) відповідно, що відображало порушення гормон-продукуючої функції плаценти та стероїд-синтетичної функції печінки плода за наявності загрози передчасних пологів і свідчило про наростання плацентарної недостатності і пов'язаного з нею порушення стану плода (табл.5.12).

Таблиця 5.12

Рівні естріолу у сироватці крові пацієток обстеженої когорти в динаміці вагітності (Me, x_1-x_n)

Термін вагітності (тижні)	Естріол (нмоль/л) Групи основної когорти			
	I (n=53)	IIA підгрупа (n=39)	IIВ підгрупа (n=30)	Контроль (n=25)
19-20	7,3 (6,8 - 8,3)	10,5 (10,8 - 11,1)	8,9 (8,8 - 9,1)	11,0 (10,9 - 11,3)
23-24	9,8 (9,1 - 10,5)	13,6 (13,4 - 14,5)	9,8 (8,1 - 11,7)	13,9 (12,9 - 14,5)
27-28	16,1 (15,3 - 18,3)	22,5 (20,6 - 23,5)	16,2 (15,1 - 18,8)	23,3 (20,1 - 24,0)
32-33	20,7 (19,8 - 24,8) $P_{I-K}=0,0375$ $P_{I-IIA}=0,0479$	39,95 (34,8 - 41,8)	22,6 (19,8 - 25,5)	41,2 (36,8 - 45,8)

Примітка: P – вірогідність відмінностей показників між I групою, контролем і II A підгрупою

Водночас показники вагітних IIA підгрупи переконливо свідчили, що проведення прегравідарної підготовки і активне антенатальне спостереження у пацієток із чинниками ризику плацентарної недостатності забезпечує профілактику даної патології. Свідченням цього були вірогідно вищі рівні

вільного естріолу, які не різнилися від показників здорових вагітних ($p > 0,05$) та у 1,2-1,8 разів перевищували рівні вільного естріолу у вагітних I-ої групи та II-B підгрупи ($p = 0,0479$) (табл.5.2).

Аналіз динаміки рівнів ПЛ у сироватці крові вагітних I групи із загрозою спонтанних передчасних пологів виявив плато зростання концентрації ПЛ на відміну від динаміки рівнів у здорових вагітних і вагітних ПА підгрупи II групи (табл.5.13).

Таблиця 5.13

Рівні плацентарного лактогену у сироватці крові пацієток обстеженої когорти в динаміці вагітності (Me, x_1-x_n)

Термін вагітності (тижні)	Плацентарний лактоген (мг/л) Групи основної когорти			
	I (n=43)	ПА підгрупа (n=39)	ПВ підгрупа (n=25)	Контроль (n=25)
19-20	–	3,4 (3,1 – 3,9)	2,4 (1,5 – 3,8)	3,7 (3,4 – 4,0)
23-24	2,4 (1,4 – 2,6)	5,1 (4,1 – 5,7) +50 %	2,9 (2,4 – 3,1) +20,8 %	5,7 (3,9 – 5,8) +54,1 %
27-28	2,65 (2,0 – 3,1) +10,4 %	6,6 (5,8 – 7,0) +29,4%	3,3 (2,9 – 3,5) + 13,8 %	7,3 (6,5 – 7,9) + 28,1 %
32-33	3,55 (3,3 – 4,1) +29,1 %	9,3 (8,9 – 9,5) +40,1%	4,5 (4,0 – 4,9) + 36,4%	10,4(10,1-10,5) + 42,5 %

Найбільш виражено плато рівня плацентарного лактогену у сироватці крові мало місце у вагітних I групи і II В підгрупи ($p < 0,05$) (рис. 5.5).

Низький рівень зростання сироваткових рівнів плацентарного лактогену в динаміці вагітності є свідченням наростання виснаження функції плаценти внаслідок прогресування плацентарної недостатності і прямо корелює з несприятливими наслідками гестації (надранні і ранні спонтанні ПП) –

коефіцієнт кореляції Спірмена $\rho=0,758$, сила зв'язку за шкалою Чеддока пряма сильна ($p<0,05$).

Плато зростання рівня плацентарного лактогену відображає вираженість плацентарної недостатності – коефіцієнт кореляції $r=0,995$, прямий сильний функціональний зв'язок за шкалою Чеддока ($p=00000$).

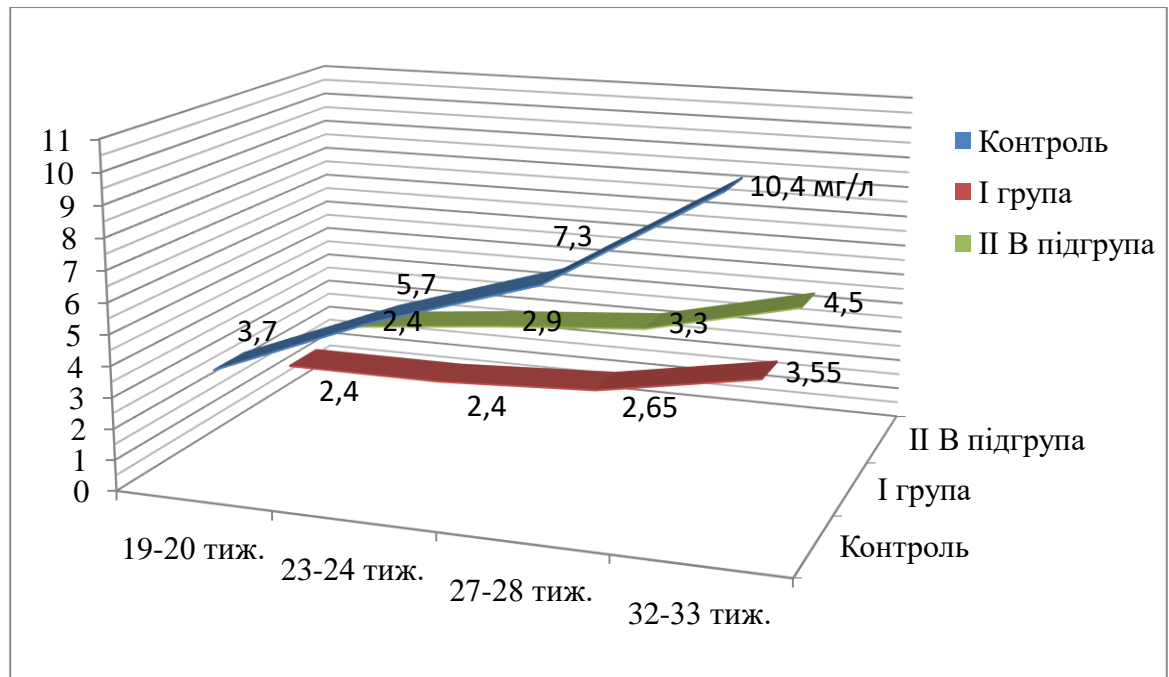


Рис.5.5. Рівні плацентарного лактогену у сироватці крові пацієток I групи, контрольної групи і II-B підгрупи в динаміці вагітності (мг/л)

У другій половині вагітності плацента стає основним джерелом продукування прогестерону, який, через пригнічення у міометрії синтезу простагландинів та експресії генів, що відповідають за асоційовані з матковими скороченнями білки (іонні канали, рецептори простагландинів і окситоцину тощо) блокує скоротливу діяльність матки. Все більше даних свідчать, що асоційована з передчасними пологами активність матки не є наслідком впливу маткових стимуляторів, а ефектом зниження інгібitorного впливу прогестерон на міометрій [102, 110, 146]. Прогестерон запобігає апоптозу у плодових оболонках як при нормальному стані, так і при запаленні,

а також запобігає їх передчасному розриву, водночас регулює ендогенне пригнічення фосфоліпази А2, яка у високих концентраціях знаходиться в амніотичній рідині, зменшує доступність арахідонової кислоти і синтез простагландинів. Слід відмітити, що за даними деяких досліджень, зміни концентрації прогестерону є найбільш значущими у першому триместрі і менш значущими на більш пізніх термінах гестації [287, 294].

Порівняльна оцінка медіан сироваткового рівня прогестерону у вагітних досліджуваних груп показала, що статистично вірогідне його зниження спостерігається у вагітних І групи і ІІВ підгрупи у третьому триместрі з 19 до 24 тижнів гестації ($p < 0,05$) і не притаманне вагітним ІІА підгрупи (табл.5.14).

Таблиця 5.14

Рівні прогестерону у сироватці крові пацієток обстеженої когорти в динаміці вагітності (Me, x₁-x_n)

Термін вагітності (тижні)	Прогестерон (нмоль/л) / Групи основної когорти			
	І (n=43)	ІІА підгрупа (n= 39)	ІІВ підгрупа (n=30)	Контроль (n=25)
19-20	–	174,3 (147,4–176,8)	126,7 (116,4–134,7)	180,9 (143,4–184,3)
23-24	135,0 (107,5–191,6)	220,7 (167,8 – 244,3)	144,3 (118,6 – 179,3)	231,9 (197,8– 254,6)
27-28	305,4 (272,2 – 345,7)	414,0 (412,2 – 425,5)	312,8 (242,8 – 355,4)	417,8 (382,6 – 425,5)
32-33	482,0 (353,9 – 596,4) P _{I-K} =0,028 P _{I-IIA} =0,022	698,5 (553,6 – 796,5) P _{IIA-IIB} =0,0456	497,7 (389,1 – 606,8) P _{IIB-K} =0,0453	718,8 (653,9 – 806,2)

Примітка: P – вірогідність відмінностей показників між групами

В нашому дослідженні ми подібної закономірності не виявили, навпаки, за наявності плацентарної недостатності, яка виникає на тлі порушення процесів формування і дозрівання плаценти (виявлено у 36,0 % вагітних І групи і ІІ В підгрупи), характерним є низькі концентрації прогестерону у всі

досліджувані терміни, що прямо корелює з передчасним спонтанним завершенням вагітності – коефіцієнт кореляції $r=0,866$, прямий високий зв'язок за шкалою Чеддока ($p=0,000001$).

Як свідчать дані, отримані при дослідженні стероїд-продукуючої функції фетоплацентарного комплексу, прогностично несприятливим чинником щодо розвитку ПП є ранні прояви плацентарної дисфункції – зниження рівнів β -ХГЛ, плацентарного лактогену, естріолу, починаючи з 19 – 20 тижнів, що клінічно проявляється у більш важкій формі – відшарування плаценти, рання важка преєклампсія та зумовлює гірші перинатальні наслідки і зумовлює необхідність завершення вагітності за медичними показаннями до 30 тижнів гестації. Хронічна плацентарна недостатність зумовлює розвиток затримки росту плода у більш пізні терміни – після 32 тижнів гестації і не супроводжується катастрофічними перинатальними ускладненнями.

Висновки до підрозділу 5.3.

Невідповідність стадій дозрівання плаценти гестаційному терміну при УЗД мала місце у 40 (36,0 %) вагітних I групи і II В підгрупи основної когорти при 1 (2,6 %) випадку у пацієток II А підгрупи та відсутності у вагітних контрольної групи ($p<0,0001$). Відставання параметрів фетометрії плода виявляється у 1,8 разів рідше ніж невідповідність стадій дозрівання плаценти, що свідчить про більш ранні зміни морфоструктури плаценти і є прогностично несприятливою ознакою щодо ризику затримки росту плода, відносний ризик якого за наявності УЗ-ознак плацентарної недостатності складав $VR=3,0825$, 95% ДІ 2,113-4,495, NNT 1,542.

Відставання рівнів вільного Е у сироватці крові вагітних із загрозою ПП в динаміці вагітності на 33,7 %, 19,1 %, 30,9 % та 52,7 % від показників здорових вагітних ($p=0,0375$ порівняно з контролем) відображає порушення гормон-продукуючої функції плаценти та стероїд-синтетичної функції печінки плода і свідчить про наростання плацентарної недостатності і пов'язаного з нею порушення стану плода, що корелює з найвищим показником СЗРП – 24

(68,6 %) у 34 – 36 тижнів вагітності – коефіцієнт кореляції Спірмена $\rho=0,868$, сила зв'язку за шкалою Чеддока пряма сильна ($p<0,0001$).

Низький рівень зростання сироваткових рівнів плацентарного лактогену в динаміці вагітності є свідченням наростання виснаження функції плаценти внаслідок прогресування плацентарної недостатності і прямо корелює з несприятливими наслідками гестації (надранні і ранні спонтанні ПП) – коефіцієнт кореляції Спірмена $\rho=0,758$, сила зв'язку за шкалою Чеддока пряма сильна ($p<0,05$). Плато зростання рівня плацентарного лактогену відображає вираженість плацентарної недостатності – коефіцієнт кореляції $r=0,995$, прямий сильний функціональний зв'язок за шкалою Чеддока ($p=00000$).

Низькі концентрації прогестерону у всі досліджувані терміни прямо корелює зі спонтанними передчасними пологамі – коефіцієнт кореляції $r=0,866$, прямий високий зв'язок за шкалою Чеддока ($p=0,000001$).

Зниження сироваткового рівня β -ХГЛ більше ніж на 50% у пацієток із загрозою передчасних пологів в період максимальної продукції гормону при неускладненій вагітності (18-19 тижнів) є раннім прогностично несприятливим чинником щодо ризику надранніх і ранніх спонтанних ПП – критерій χ^2 -квадрат 40,005 ($p<0,001$), сила зв'язку за коефіцієнтом спряженості Пірсона $C=0,890$ сильна.

Клінічні прояви плацентарної дисфункції (затримка росту плода, прееклампсія) виявляються у 30,6 % пацієток з передчасними пологамі, при верифікації морфологічних ознак плацентарної недостатності у 60,4 % випадків, що свідчить про прихований перебіг плацентарної недостатності до розвитку передчасних пологів у третині випадків. Морфологічні знахідки корелюють зі вірогідними порівняно із здоровими вагітними змінами гормонопродукуючої функції плаценти – раннім зниженням рівня β -ХГЛ, плато зростання рівня плацентарного лактогену, зниженням сироваткового рівня прогестерону.

Передчасні пологи можна розглядатися як прояв зриву компенсаторно-приспосувальних реакцій ФПК у відповідь на дію патологічних чинників. За

збереження компенсаторних реакцій в плаценті та пристосувальних можливостей плода, плацентарна недостатність часто не розпізнається клінічно і діагностується постфактум, після пологів, при виявленні морфологічних ознак плацентарної недостатності, дані про що представлені у наступному підрозділі.

5.4. Морфологічні та імуногістохімічні особливості плацент у жінок із передчасними пологами і плацентарною недостатністю

Згідно представлених в науковій літературі даних, стан плаценти при передчасних пологах має особливості [162]. Ступінь тяжкості плацентарних порушень зумовлює клінічні особливості перебігу вагітності та ризик настання передчасних пологів [124]. Морфологічні ознаки плацентарних порушень при передчасних пологах характеризуються вогнищевою затримкою дозрівання ворсин, редукцією судинного русла, щільністю міжворсинчастих проміжків, склерозованими ворсинками або ворсинками з витонченим хоріальним епітелієм. Морфологія плаценти при плацентарній недостатності визначається тяжкістю захворювання, а морфологічні ознаки плацентарної недостатності характеризуються ранніми змінами в судинах децидуальної оболонки у вигляді спазму, облітерації просвіту спіральних артерій, зменшенні об'єму судинного русла ворсинчастого дерева, зменшення об'єму хоріального епітелію [11, 21, 38, 112].

При дослідженні плацент пацієнток основної когорти з передчасними пологами морфологічні ознаки плацентарної дисфункції – патологічне дозрівання ворсинчастого дерева, множинні осередки інфарктів, крововиливів, відкладень фібриноїду, порушення васкуляризації ворсин, склерозування судин, прояви компенсаторно-пристосувальних реакцій різного ступеня виразності, були виявлені у 61 (65,6 %) плаценті від передчасних пологів і в 1 (5,6 %) випадку при термінових пологах.

Співставлення клінічних даних наслідків вагітності з результатами морфологічного дослідження, показало, що у 14 (87,5 %) випадках передчасних пологів за медичними показаннями та 15 (100,0 %) спонтанних пологів у 22-27⁺⁶ тижнів гестації (при поєднанні чинників ризику від 2,1 до 3,0) мали місце морфологічні ознаки плацентарної дисфункції, у 18 (66,7 %) – при передчасних пологах у 28-33⁺⁶ тижні вагітності, у 14 (40,0 %) – при передчасних пологах у 34-36⁺⁶ тижні вагітності і тільки у одному (5,6 %) випадку при термінових пологах (табл.5.15)

Таблиця 5.15

Наслідки вагітності	Наслідки вагітності у пацієток I групи і II-B підгрупи (n=111)				
	ПП за мед. показами (n=16)	СПП 22-27 ⁺⁶ (n=15)	СПП 28-33 ⁺⁶ (n=27)	СПП 34-36 ⁺⁶ (n=35)	Пологи 37-40 т. (n=18)
Морфологічні ознаки плацентарної недостатності	14 (87,5)	15 (100)	18 (66,7)	14 (40,0)	1 (5,6)
Р порівняно з терміновими пологами	p<0,00001	p<0,00001	p<0,00001	p=0,0006	

Морфологічними особливостями плаценти при надранніх передчасних пологах у пацієток I групи, була значна частота диспластичних процесів (дисоційоване дозрівання ворсин, склероз строми, ангіопатії, патологічна незрілість вілльозного дерева, вогнищева ішемія) за відсутності компенсаторних змін, які переважали в плацентах при ПП у 34-36 тижнів гестації (табл.5.16). Проведене дослідження засвідчило наявність порушень плодового (псевдоінфаркти) кровотоку і материнського (геморагічні інфаркти, тромбоз міжворсинчастого простору, локальні тромбози) кровотоку в плацентах пацієток I групи і II B підгрупи. Частота виявлення псевдоінфарктів складала 22 (43,1 %) випадки у I групі, 11 (38,5 %) – у II B

підгрупі при 1 (10,0 %) – у II А підгрупі, тоді як частота порушень материнського кровотоку мала місце на загал у 32 (62,7 %) випадках у I групі, 12 (46,2 %) – у II В підгрупі при 1 (10,0 %) – у II А підгрупі ($p < 0,05$) (табл.5.16).

Таблиця 5.16

Морфологічні ознаки плацентарної недостатності в плацентах пацієнток проспективної когорти (абс., %)

Морфологічні зміни	Спонтанні передчасні пологи пацієнток проспективної когорти (n=83)		
	I група (n=51)	II В підгрупа (n=26)	II А підгрупа (n=10)
Дисоційоване дозрівання ворсин	21 (41,2) $P_{I-IIA}=0,0104$	12 (46,2) $P_{IIВ-IIA}=0,0104$	1 (10,0)
Склероз ворсин	8 (15,7)	6 (23,1)	-
Тромбоз міжворсинчатого простору	12 (23,5)	4 (15,4)	-
Вогнищева ішемія	9 (17,6)	4 (15,4)	-
Осередки кальцифікації	19 (37,3) $P_{I-IIA} > 0,05$	7 (26,9) $P_{IIВ-IIA} > 0,05$	3 (30,0)
Псевдоінфаркти	22 (43,1) $P_{I-IIA}=0,0067$	11 (38,5) $P_{IIВ-IIA}=0,0411$	1 (10,0)
Геморагічні інфаркти	9 (17,6) $P_{I-IIA} > 0,05$	4 (15,4) $P_{IIВ-IIA} > 0,05$	1 (10,0)
Локальні тромбози	11 (21,6)	4 (15,4)	-
Вогнищевий базальний децидуїт	4 (7,8)	-	-
Плацентіт	3 (5,9)	-	-
Гіпоплазія термінальних ворсин	9 (17,6)	6 (23,1)	-
Компенсаторно-приспосувальні реакції	9 (17,6) $P_{I-IIA}=0,0322$	4 (15,4) $P_{IIВ-IIA}=0,0284$	5 (50,0)

Примітка: P – достовірність відмінностей групами

Частота виявлення морфологічних характеристик плацентарної недостатності корелює з частотою ранніх ускладнень вагітності, в першу чергу з утворенням ретрохоріальних гематом у першій половині вагітності

(коефіцієнт кореляції Спірмена $\rho=0,846$, сила зв'язку за шкалою Чеддока пряма сильна, $p<0,001$).

Ретрохоріальні гематоми, персистуюча загроза переривання вагітності у першій половині гестації зумовлюють порушення першої і другої хвилі інвазії цитотрофобласту, що визначає неповноцінність інвазивних процесів трофобласту та відповідної гестаційної перебудови спіральних артерій матки, та, в подальшому, порушення формування плаценти та її функцій [112, 124]. Причинами вогнищевої ішемії, яка була виявлена переважно в плацентах від передчасних пологів у 22-27 тижнів гестації, можуть бути надмірне відкладання фібриноїду у міжворсинковому просторі, локальні тромбози. У базальному шарі децидуальної оболонки мали місце явища дегенерації і некрозу, розлади кровообігу, в 4 (7,8 %) випадках надранніх передчасних пологів (І група) виявлено вогнищевий базальний децидуїт і в 3 (5,9 %) - плацентит, що мало місце у вагітних з аеробним вагінітом.

Поряд із патологічними змінами компенсаторно-приспосувальні реакції плаценти, такі як збільшення числа синцитіальних вузликів, гіперплазія кровоносних судин ворсин, збільшення їх кількості, зміщення капілярів до базальної мембрани, що призводить до збільшення обмінної поверхні між кровотоком матері та плода. Дані зміни найчастіше спостерігались у плацентах ПА підгрупи, у випадках пологів у 34-36 тижнів гестації.

Дослідження плацент від пацієток ПА підгрупи, ведення яких проводилось за розробленим діагностичним і лікувально-профілактичним алгоритмом, засвідчило нормальну будову плацентарної тканини і відсутність ознак плацентарної недостатності у 33 (84,6 %) випадках з 39 досліджень (рис.5.6 і 5.7).

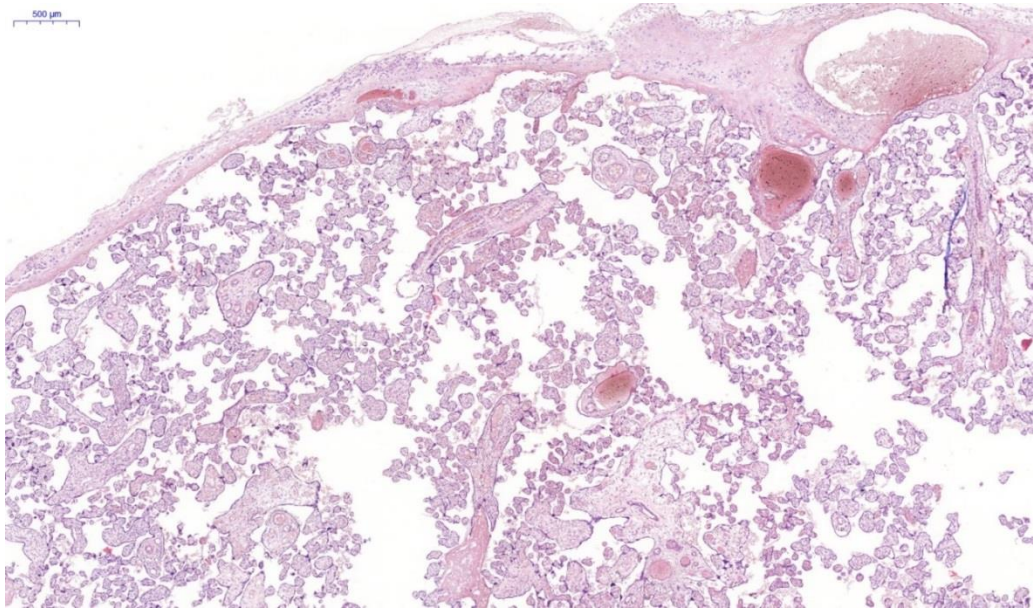


Рис.5.6. Пацієнтка П., 25 р. II-А підгрупа. Пологи II у 38 тижнів. Обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез. Тканина плаценти без патологічних змін. Забарвлення гематоксиліном та еозином. X 200.

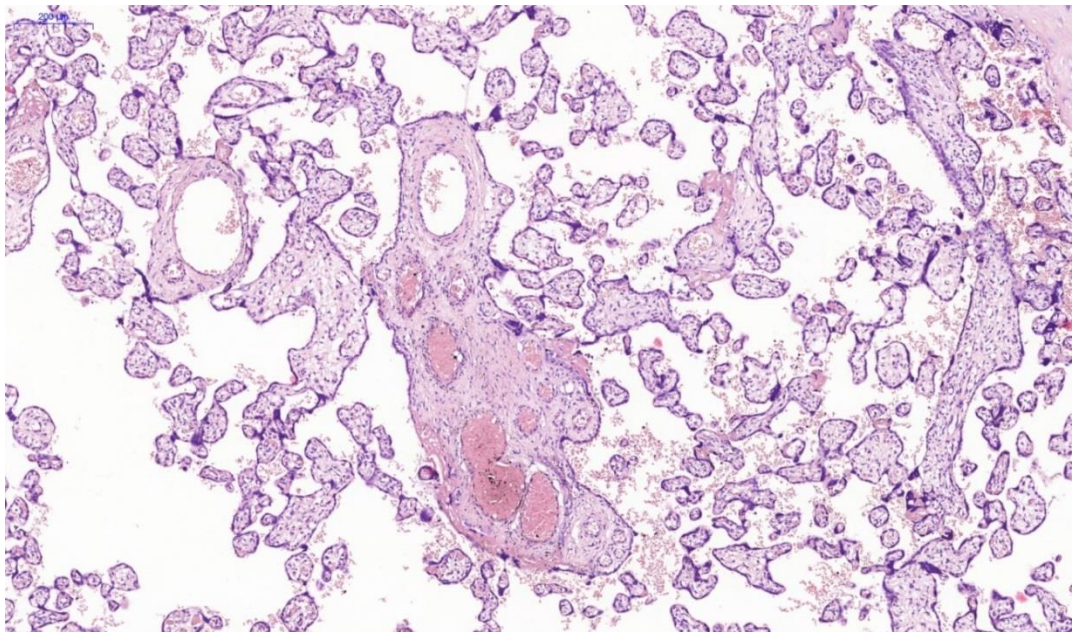


Рис.5.7. Пацієнтка П., 23 р. II-А підгрупа. Пологи II у 39 тижнів. Обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез. Тканина плаценти без патологічних змін. Забарвлення гематоксиліном та еозином. X 200.

Наукові дослідження останніх років значну увагу приділяють дослідженню факторів, що визначають морфо-функціональні характеристики фетоплацентарного комплексу [68, 74, 91, 112, 154, 161, 245].

Розвиток плаценти під час гестації характеризується унікально швидкими темпами росту, у регуляції якого беруть участь численні чинники зростання, їх рецептори, які є важливими ланками багатокomпонентної системи забезпечення формування структури плаценти [31,194, 249].

У доступній нам фаховій літературі переважно представлені результати імуногістохімічних досліджень факторів ангіогенезу в плаценті при прееклампсії, гестаційному діабеті, неускладненій вагітності. Водночас ми не зустріли робіт з комплексного дослідження в плацентах від передчасних пологів факторів ангіогенезу і їх рецепторів, маркерів запалення і рецепторів вітаміну D у плаценті жінок із передчасними пологами і плацентарною дисфункцією, що і стало предметом нашого дослідження.

Імуногістохімічні дослідження зрізів плацент на парафінових зрізах проводили за схемою, рекомендованою фірмою-виробником. Застосовували непрямий імунопероксидазний метод за стандартним протоколом [20, 34, 186]. Всього досліджено 45 плацент пацієток основної когорти, з них 7 плацент від жінок з фізіологічним перебігом вагітності і пологами у 38 – 40 тижнів гестації; 20 плацент пацієток I групи з передчасними пологами від 22 до 36 тижнів; 18 плацент вагітних II групи з чинниками ризику ПП і ПН (IIA підгрупа – 9 плацент; II B підгрупа 9 плацент).

В якості первинних антитіл використовувалися мишачі моноклональні антитіла до VEGF-A – судинний ендотеліальний фактор росту, (DAKO, клон VG1); VEGFR-1 – рецептор до судинного ендотеліального фактору роста 1 типу (клон FLT-11, Diagnostic Biosystems); гладеньком'язовий актин альфа (клон 1A4, DAKO, Данія); CD 138 (Clone MI15, Dako, Данія); CD 34 – ендотеліальний маркер (клон QVEnd-10, титр 1:25, Dako, Данія); CD 68 – маркер моноцитів-макрофагов (клон KP1, DAKO, Данія); CD163-M2 – (клон MRQ-26, Cell Marque); кролячі поліклональні антитіла до VDR – рецептори вітаміну D VDR (клон 2F4, Sigma-Aldrich, Merck, США); поліклональні мишачі антитіла CD117 – маркер мезенхімальних стовбурових клітин (c-kit) (DAKO).

В останні роки опубліковано дані про роль регенераторних можливостей стовбурових клітин у плаценті, серед них найбільш вивченими фенотипами клітинної поверхні є CD-44, CD-34, CD-105 і C-kit. C-kit (CD-117) – це плюрипотентна клітина з нормальним каріотипом, яка є безпосередньою похідною хоріальних структур плаценти, не має поверхневого антигена, експресується C-kit-кодуювальним тирозинкіназним рецептором III типу, а як нащадок тотипотентних стовбурових клітин, може давати початок майже всім тканинам і органам. Збільшення кількості стовбурових клітин у плацентарному бар'єрі є закономірною реакцією на ушкодження [5]. В нашому дослідженні експресія C-kit (CD-117) спостерігалася у клітинах ворсин хоріону тільки у 2 (10,0 %) випадках у пацієток I групи з передчасними пологами у 22 і 24 тижні за наявності плацентиту на тлі інфікування збудниками, що передаються статевим шляхом. Обмежена кількість спостережень не дає підстав для трактування цих результатів, однак, враховуючи наявність морфологічно виявлених дистрофічно-деструктивних змін у плацентах при ранніх передчасних пологах, слід продовжувати дані дослідження.

Особливу увагу приділяли оцінці ангіогенних чинників зростання плаценти. Судинно-ендотеліальний фактор росту є найбільш важливим фактором ембріонального васкуло- й ангіогенезу, регулятором розвитку ворсинчастого дерева плаценти. VEGF-A до 24-26 тижня гестації забезпечує формування поширеної судинної сітки мезенхімальних і незрілих проміжних ворсин. Як один із предикторів плацентарних проблем розглядається зміна експресії VEGF (фактору зростання ендотелію судин) [38, 181]. VEGF, який секретується плацентарними макрофагами, стимулює проліферацію трофобласту. Вивчення морфогенезу плаценти через визначення рівня експресії VEGF і його рецептора VEGFR1 дозволить зрозуміти патогенез передчасних пологів, пов'язаних із плацентарною недостатністю. Дослідження, присвячені вивченню експресії ангіогенних факторів в плацентарній тканині, представляють суперечливі дані щодо виразності

експресії VEGF і його рецептора в тканинах плаценти. Одні автори виявили зниження експресії експресії VEGF і його рецептора при прееклампсії і зазначають, що у жінок з патологічним перебігом гестаційного процесу у 92,5% випадків виявляється зниження вмісту факторів росту плаценти з початку вагітності та протягом усього періоду гестації [181, 257], інші при імуногістохімічному дослідженні плацент у жінок з ПН зазначили більш виражену експресію VEGF та його рецептора VEGFR-2 порівняно з нормальними плацентами [182, 222]. Так, у ряді робіт встановлено, що експресія VEGF та рецептора VEGFR-1 підвищена в тканинах хоріону жінок з невиношуванням в анамнезі, з ускладненнями вагітності, обумовленими дисфункцією ендотелію фетоплацентарного комплексу (прееклампсія, затримка росту плода, звичне невиношування вагітності, передчасні пологи) [87, 161, 181, 263].

В досліджених плацентах пацієнток проспективної когорти нами у 100% випадків виявлено експресію рецептора VEGFR-1 в децидуальних клітинах (рис.5.8, рис.5.9) за відсутності експресії в тканинах хоріону (рис.5.10, рис. 5.11).

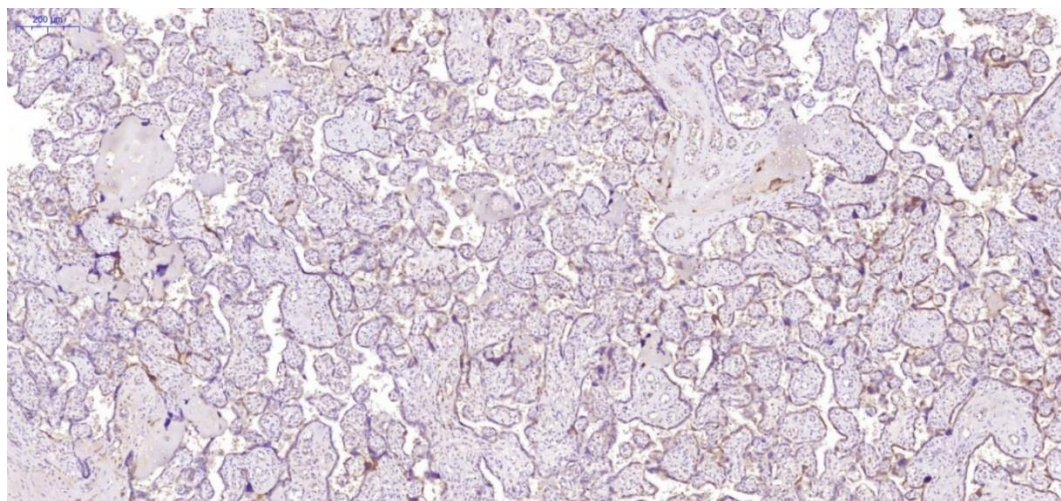


Рис. 5.8. Імуногістохімічне дослідження з використанням МАТ до рецептора судинного ендотеліального фактора росту 1 типу (VEGFR-1) (Diagnostic Biosystems, клон FLT-11) – позитивна реакція в децидуальних клітинах. X

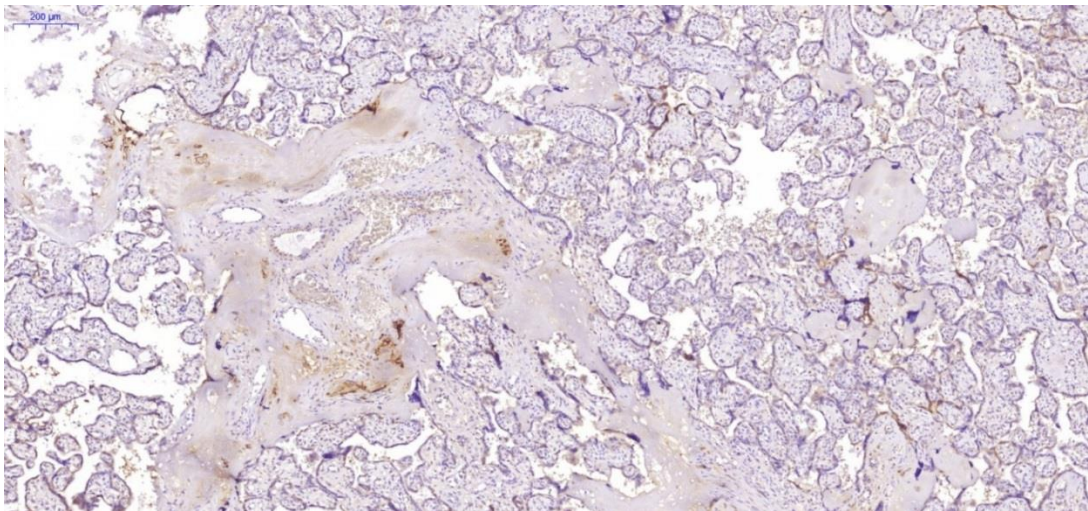


Рис.5.9. Імуногістохімічне дослідження з використанням МАТ до рецептора судинного ендотеліального фактора росту 1 типу (VEGFR-1) (Diagnostic Biosystems, клон FLT-11) – позитивна реакція в децидуальних клітинах. X 200.

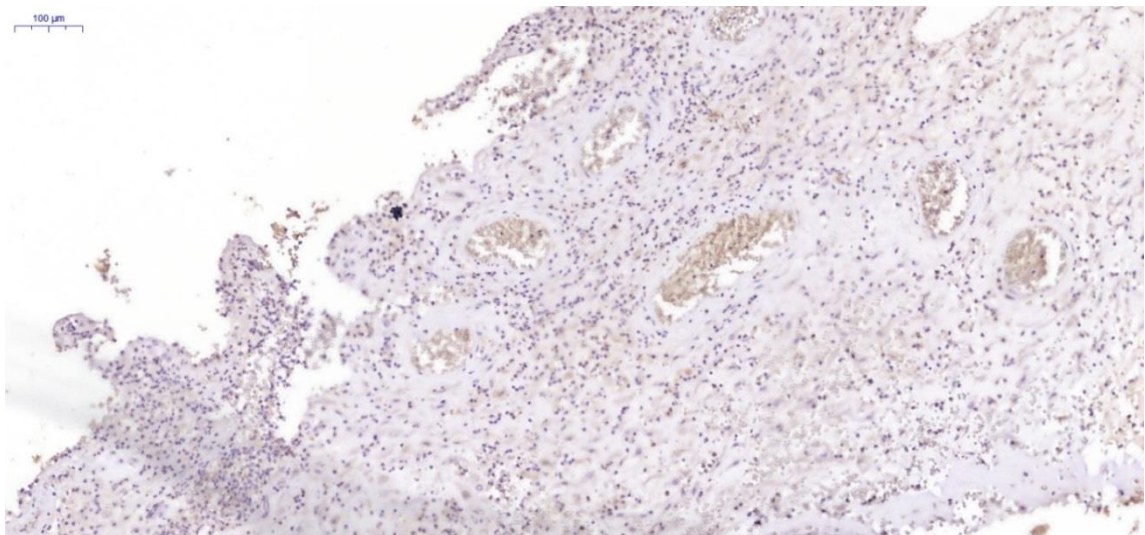


Рис.5.10. Імуногістохімічне дослідження з використанням МАТ до рецептора судинного ендотеліального фактора росту 1 типу (VEGFR-1) (Diagnostic Biosystems, клон FLT-11) – негативна реакція в тканині плаценти. X 200.

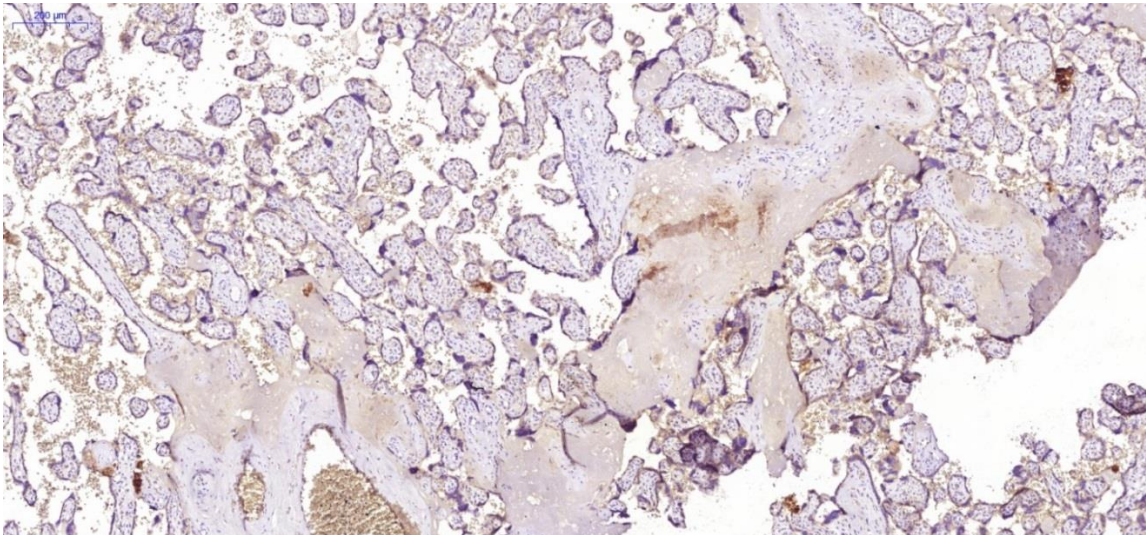


Рис.5.11. Імуногістохімічне дослідження з використанням МАТ до судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) (ДАКО, клон VG1) – негативна реакція в тканині плаценти. X 200.

Функціональну активність плаценти характеризує васкуляризація ворсинчастого хоріона, яка може бути оцінена за експресією ендотеліального маркера CD34. CD34 є специфічним маркером ендотеліальних клітин, маркером раннього диференціювання клітин-попередників гемопоезу та ендотеліальних клітин, візуалізує ендотеліальну вистилку судин усіх типів: широких артеріол та венул у складі опорних ворсин, другого і третього порядку та проміжних гілок. У деяких дослідженнях встановлено, що підвищення або зменшення експресії CD34 свідчить про патологічні зміни в мікроциркуляторному руслі ворсинчастого хоріона [73]. Експресію CD34 визначали за наявністю позитивно забарвлених клітин в стромі ворсин хоріону на всьому полі гістологічного зрізу. У плацентах пацієток з фізіологічним перебігом гестаційного процесу, експресія маркера CD34 в стромі ворсин хоріону коливалась від 5–9 до 26 клітин на поле зрізу (Me 16,5; 5 – 26 клітин). У пацієток з чинниками ризику ПП і ПН (IIA підгрупа) рівень експресії вірогідно не різнився від плацент контрольної групи. Однак у плацентах жінок від передчасних пологів (I група), експресія маркера CD34 була вірогідно нижчою – від 5–7 до 15-20 клітин на поле зрізу (Me 10,0; 5 – 20 клітин), що корелює з виявленими при гістологічному дослідженні

порушеннями у мікроциркуляторному руслі (ішемія, тромбози, геморагічні інфаркти).

Дефекти плацентарного ангиогенезу відіграють істотну роль розвитку плацентарної недостатності. Однак конкретні молекулярні механізми, відповідальні за аномальний плацентарний ангиогенез, вивчені не повністю [101], особливо що стосується пацієток з дефіцитом вітаміну D – їх потенційна роль при ПН на тлі дефіциту вітаміну D в даний час неясна [303].

Вагітність пов'язана зі значними змінами метаболізму вітаміну D, що особливо стосується підвищення рівня активного вітаміну D – $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ у материнській сироватці, експресія якого виявляється як у децидуальній оболонці, так і у трофобластних компонентах плаценти [155, 204, 256]. Геномна дія $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ опосередковується рецепторами VDR, які функціонують як ліганд-активовані фактори транскрипції в клітинах тканин-мішеней. VDR є білком, який з високою афінністю та специфічністю пов'язує $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Материнський (децидуальний) та плацентарний (трофобластичний) компоненти плаценти мають рецептори до вітаміну D, які, за останніми даними, приймають участь в управлінні метаболізмом вітаміну D при вагітності [178]. У децидуальній оболонці плаценти і трофобласті ферментом CYP27B1 генерується велика кількість $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, який плаценти регулює виділення та секрецію хоріонічного гонадотропіну людини в синцитіотрофобласті, збільшує плацентарну продукцію статевих стероїдів, плацентарного лактогену, контролює утворення протизапальних цитокінів [127, 202].

Дослідження експресії рецепторів вітаміну D в тканинах плацент пацієток основної когорти показало вірогідний взаємозв'язок її виразності з D-статусом організму вагітних. Так, в плацентах від термінових пологів за відсутності дефіциту вітаміну D (ПА підгрупа, контрольна група) виражена позитивна реакція (сильне темно-коричневе забарвлення) виявлялась в 70 % клітин синцитіотрофобласту і 50% в децидуальних клітинах (рис.5.12, 5.13).

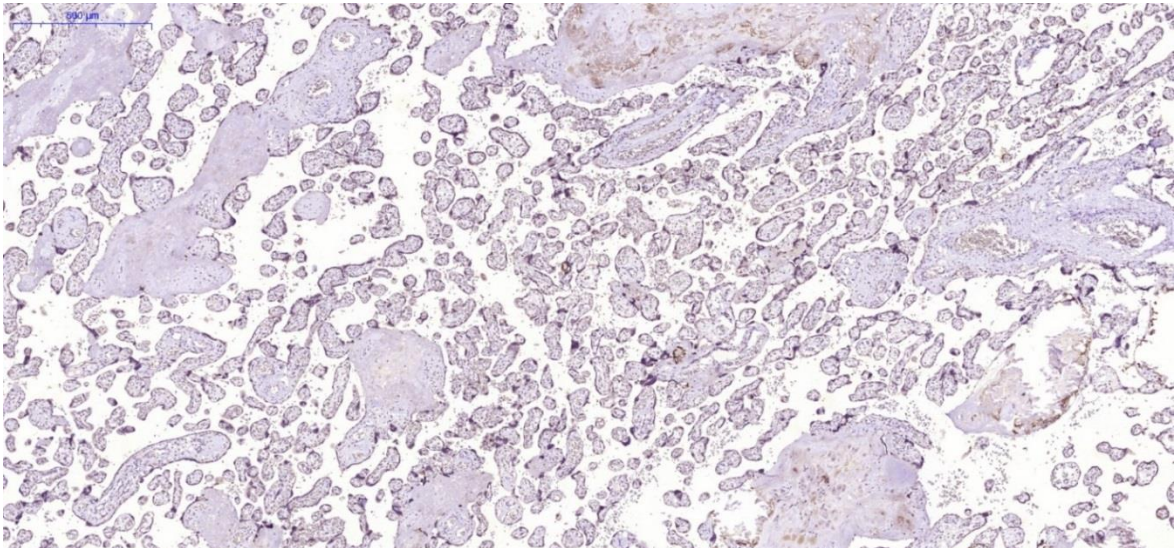


Рис.5.12. Імуногістохімічне дослідження з використанням МАТ до рецептора вітаміну D (Sigma-Aldrich, клон 2F4) – позитивна реакція в клітинах синцитіотрофобласту (приблизно в 70%), позитивна реакція в децидуальних клітинах (50%). X 200.

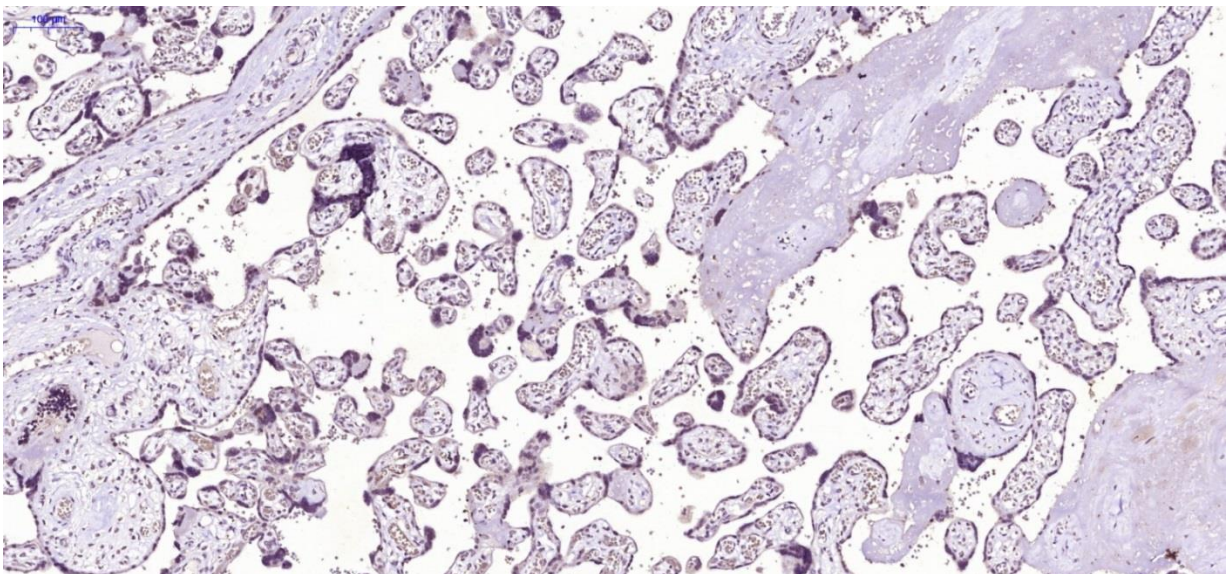


Рис.5.13. Імуногістохімічне дослідження з використанням МАТ до рецептора вітаміну D (Sigma-Aldrich, клон 2F4) – позитивна реакція в клітинах синцитіотрофобласту (приблизно в 70%), позитивна реакція в децидуальних клітинах (50%). X 200.

Водночас в плацентах від передчасних пологів у пацієток з дефіцитом вітаміну D слабке позитивне забарвлення спостерігалось лише у 18,8 %, а

негативна реакція мала місце у 81,8 % ($p < 0,0001$ порівно із групою контролю і ПА підгрупою) (рис.5.14, 5.15).

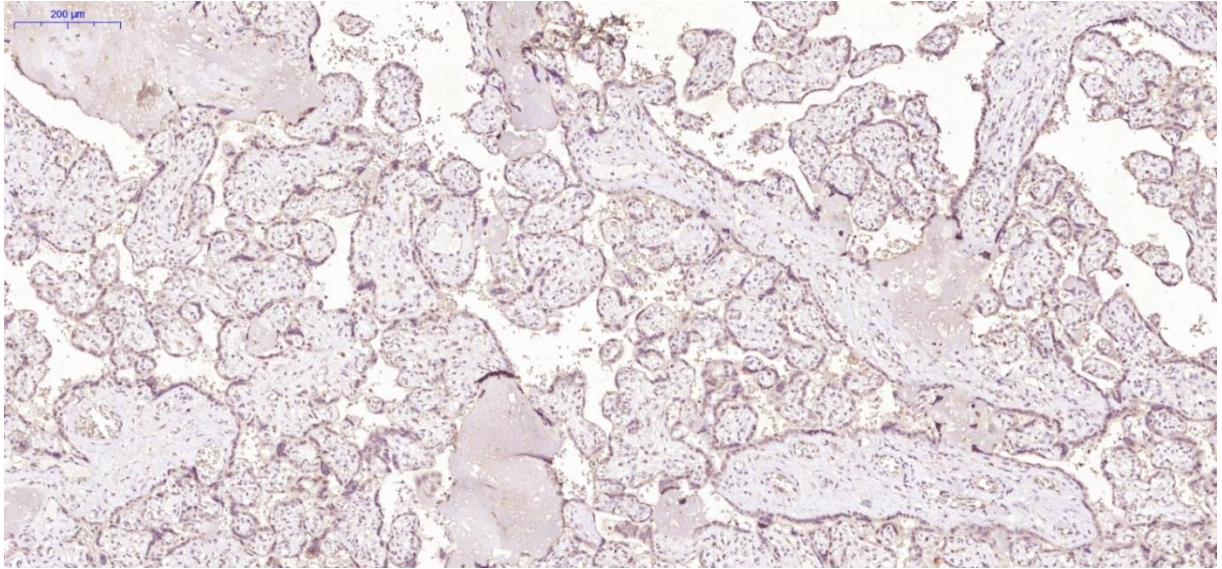


Рис. 5.14. Імуногістохімічне дослідження з використанням МАТ до рецептора вітаміну D (Sigma-Aldrich, клон 2F4) – негативна реакція. X 200.

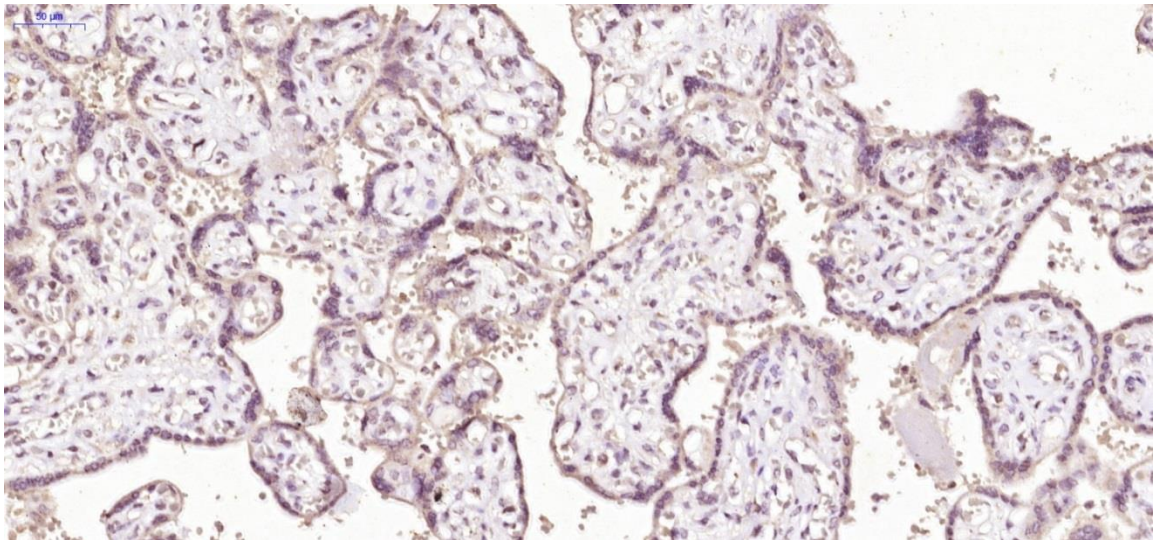


Рис.5.15. Імуногістохімічне дослідження з використанням МАТ до рецептора вітаміну D (Sigma-Aldrich, клон 2F4) – негативна реакція. X 200.

Порівняння результатів контрольної групи і ПА підгрупи з використанням критерію хі-квадрат показало значний ступінь вірогідності відмінностей щодо експресії VDR у плацентах жінок від термінових пологів з

нормальним рівнем вітаміну D від експресії VDR у плацентах жінок від передчасних пологів з дефіцитом вітаміну D (критерій хі-квадрат 82,43; $p < 0,0001$), що узгоджується з даними інших дослідників [200, 255]. Отримані дані корелюють також з виявленими порушеннями гормоно-продукуючої функції плаценти, що свідчить про негативний вплив дефіциту вітаміну D на стероїдогенез в плаценті [173, 256].

Висновки до підрозділу 5.4

Встановлено, що у 87,5 % випадках передчасних пологів за медичними показаннями та 100,0 % спонтанних пологів у 22-27⁺⁶ тижнів гестації (при поєднанні чинників ризику від 2,1 до 3,0) виявляються морфологічні ознаки плацентарної дисфункції, у 66,7 % – при передчасних пологах у 28-33⁺⁶ тижні вагітності, у 40,0 % – при передчасних пологах у 34-36⁺⁶ тижні вагітності і тільки у одному (5,6 % випадку при термінових пологах).

Частота виявлення морфологічних характеристик плацентарної недостатності корелює з частотою ранніх ускладнень вагітності, в першу чергу з утворенням ретрохоріальних гематом у першій половині вагітності (коефіцієнт кореляції Спірмена $\rho = 0,846$, сила зв'язку за шкалою Чеддока пряма сильна, $p < 0,001$).

Імуногістохімічне дослідження експресії маркерів ангиогенезу у плацентах пацієнток проспективної когорти у 100% випадків виявлено експресію рецептора VEGFR-1 в децидуальних клітинах за відсутності його експресії в тканинах плаценти, водночас у досліджених плацентах не виявлено експресії судинного ендотеліального фактора росту (VEGF), що свідчить про розбалансованість ангиогенезу у вагітних з передчасними пологами і зумовлює розвиток плацентарної дисфункції.

Встановлено значний ступінь вірогідності відмінностей щодо експресії VDR у плацентах жінок від термінових пологів з нормальним рівнем вітаміну D від експресії VDR у плацентах жінок від передчасних пологів з дефіцитом вітаміну D (критерій хі-квадрат 82,43; $p < 0,0001$) та вірогідний взаємозв'язок експресії рецепторів VDR з D-статусом організму вагітних.

Отримані у даному розділі результати були викладені у наступних публікаціях:

– Лаба ОВ. Дисфункція плаценти у жінок із ризиком і загрозою передчасних пологів. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022; 4(59): 48-51. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2022.262791>

– Лаба ОВ, Пирогова ВІ. Дослідження стану мікробіоти піхви у жінок із ризиком і загрозою передчасних пологів. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022; 5(60): 39-44. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.5.2022.265477> *(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка статті до друку).*

– Лаба ОВ, Пирогова ВІ. Оцінка D-статусу у жінок групи ризику передчасних пологів. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики. 2022; 4(2): 23-29. <http://doi.org/10.52705/2788-6190-2022-04-3> *(Здобувачем проведено обстеження пацієнток, узагальнення та аналіз результатів дослідження, підготовка статті до друку).*

– Laba O, Pyrohova V. Study of the State of the Vaginal Microbiota in Women with Risk and Threat of Preterm Birth. Acta Scientific Women's Health. 2023; 5(1): 12-18. doi:10.31080/aswh.2022.05.0455 *(Здобувачем проведено узагальнення та аналіз результатів дослідження, підготовка статті до друку).*

– Лаба ОВ. Роль імуногістохімічних методів дослідження в верифікації акушерської патології. Тези. Збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції “YOUNG SCIENCE 2.0”; 2020 Лют.19; Київ. 2020, с.35-36. <https://nmapo.edu.ua/images/Nauka/MKMH11.pdf>

– Pyrohova Vira, Laba Oksana. Placental dysfunction and premature labor – issues of priority and interconnection. European Gynecology and Obstetrics. 2021; 3, Suppl.1: 181. <https://www.egojournal.eu/wp-content/uploads/journal/2021/3.10/142/142-199.pdf> *(Здобувачем проведено узагальнення та аналіз результатів дослідження, підготовка до друку).*

РОЗДІЛ 6

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАПРОПОНОВАНИХ ДІАГНОСТИЧНИХ І ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ ДЛЯ ВАГІТНИХ ІЗ ЧИННИКАМИ РИЗИКУ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ І ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ

Ведення вагітних II-A підгрупи здійснювалось в умовах реальної клінічної практики на основі наказу МОЗ України № 417 від 15.07.2011, згідно удосконаленого діагностичного і лікувально-профілактичного алгоритму.

Відповідно до запропонованого алгоритму діагностичні заходи у пацієток II-A підгрупи на прегравідарному етапі передбачали: дослідження стану мікробіоти піхви; діагностику інфікування збудниками, що передаються статевим шляхом; визначення рівня 25 (ОН) D у сироватці крові; визначення рівнів пролактину, ТТГ та АТПО у сироватці крові.

Діагностичні заходи в період гестації передбачали: визначення рівня β -хоріонічного гонадотропіну людини (β -ХГЛ), плацентарного лактогену (ПЛ), естріолу (Е) у сироватці крові у 17-18 тижнів гестації; трансвагінальну цервікометрію у 14 тижнів гестації при підозрі на ІЦН, у 17-19 тижнів гестації у всіх вагітних підгрупи, при підозрі на загрозу СПП; тест Actim Partus при виявленні вкорочення шийки матки; тест Actim Prom при підозрі на передчасний розрив плодових оболонок.

Диференційовані лікувально-профілактичні заходи, які проводились для пацієток II-A підгрупи II групи включали прийом на етапі преконцепції холекальциферолу 4000 МО щодня до досягнення рівня 25 (ОН) D у сироватці крові 40 нг/мл з подальшим прийомом 2000 МО/добу; вітаміно-мінерального комплексу у формі таблеток, який містить 12 вітамінів (в тому числі 800 мкг фолієвої кислоти) і 7 мінералів (кальцій 125 мг, магній 100 мг, фосфор 125 мг, залізо 60 мг, цинк 7,5 мг, марганець 1 мг, мідь 1 мг). За наявності репродуктивних втрат в анамнезі пацієнтки на етапі преконцепції отримували

мікронізований прогестерон по 200 мг у другу фазу менструального циклу (МЦ) з 14 по 26 день впродовж 3 – 4 місяців.

За наявності хронічного ендометриту проводилась двічі терапія з використанням дистрептази дистрепт, комбінованого препарату, що містить дві активні субстанції – стрептокінази 15000 МО та стрептодорнази 1250 МО. Препарат у вигляді ректальних супозиторіїв призначався з 14 доби (друга фаза) МЦ за схемою 1 супозиторій 2 рази на добу ректально протягом перших 4 днів; по 1 супозиторію 1 раз на добу протягом наступних 4 днів з паралельним прийомом перорально 200 мг мікронізованого прогестерону впродовж 12 діб.

Корекцію вагінальної мікробіоти у пацієток II-A підгрупи за наявності дисбіотичних змін проводили залежно від виявлених порушень (при БВ – кліндаміцин крем (2%) інтравагінально один раз на добу протягом 7 днів; при аеробному вагініті – вагінальні таблетки, що містять деквалінію хлорид 10 мг впродовж 6 днів інтравагінально на ніч; при кандидозному вагініті – фентиконазол 600 мг інтравагінально двічі) з наступним застосуванням впродовж 10 діб вагінальних капсул на основі активного пребіотичного комплексу (олігосахарид, вітаміни та гіалуронова кислота), який врівноважує рН піхви до фізіологічного значення ($\text{pH} < 4,5$), стимулює ріст лактобацил, що запобігає зростанню кількості патогенних бактерій і грибів.

З другого триместру лікувально-профілактичні заходи передбачали прийом вітаміно-мінерального комплексу для вагітних, який в своєму складі містить 445 мг Омега-3 поліненасичені жирні кислоти - докозагексаєнової кислоти (ДГК) 200 мг та ейкозапентаєнової кислоти (ЕПК) 40 мг, що відповідає рекомендаціям ВООЗ (1999, 2003) щодо співвідношення ДГК і ЕПК 5: 1; L-аргінін аспартат (тівортін аспартат) по 1 г (5 мл розчину для перорального застосування) тричі на добу впродовж двох тижнів у 14-16, 22-24, 28-30 тижнів вагітності (терміни були обрані з урахуванням плацентогенезу та загальноновизначених критичних періодів гестації); мікронізований прогестерон вагінально 200 мг двічі на добу при довжині

шийки матки менше 30 мм до 35 тижня гестації. Спостереження за вагітними досліджуваної когорти продовжувалось до завершення вагітності.

Критеріями ефективності запропонованих діагностичних і лікувально-профілактичних заходів: зниження частоти дуже ранніх передчасних пологів (22-27⁺⁶ тижнів); ранніх передчасних пологів (28-33⁺⁶ тижнів); передчасних пологів (34-36⁺⁶ тижнів); плацентарної недостатності; синдрому затримки росту плода і перинатальних ускладнень; нормалізація гормональної функції плаценти.

Як показало динамічне спостереження за вагітними, проведення диференційованих діагностичних і лікувальних заходів на етапі прекоцепційної підготовки дозволило попередити розвиток гестаційних ускладнень у пацієток II А підгрупи (табл.6.1).

Таблиця 6.1

Порівняльна характеристика ускладнень вагітності пацієток основної когорти (абс., %)

Перебіг вагітності	Групи основної когорти			
	I (n=73)	II-A підгрупа (n=39)	II-B підгрупа (n=38)	K (n=30)
1	2	3	4	5
Блювання вагітних	6 (8,2)	2 (5,1)	3 (7,8)	2 (6,7)
Залізодефіцитна анемія	19 (26,0) P _{I-K} =0,0148	–	8 (21,1) P _{II-K} =0,0388	2 (6,7)
Безсимптомна бактеріурія	10 (13,7) P _{I-K} =0,047	2 (5,1)	5 (13,2)	1 (3,3)
Істміко-цервікальна недостатність	5 (6,8)	–	–	–
Загроза раннього викидня	39 (53,4) P _{I-K} <0,0001	4 (10,3)	20 (52,6) P _{II-K} <0,0001	2 (6,7)
РХГ I триместр вагітності	19 (26,0)	–	9 (23,7)	–

Продовження таблиці 6.1

1	2	3	4	5
Загострення хронічного пієлонефриту, гестаційний пієлонефрит	7 (9,6)	–	4 (10,5)	–
Загроза пізнього викидня	20 (27,4)	3 (7,7)	9 (23,7)	–
Прееклампсія середнього ступеня	7 (9,6)	–	3 (7,8)	1 (3,3)
Прееклампсія важкого ступеня	5 (6,8)	–	3 (7,8)	1 (3,3)
Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти	6 (8,2)	–	3 (7,8)	1 (3,3)
Передчасний розрив плодових оболонок	20 (27,4) P _{1-к} =0,0231	2 (5,1)	10 (26,3) P _{11-к} =0,0372	3 (10,0)
Дистрес плода	6 (8,2)	1 (2,6)	4 (10,5)	1 (3,3)
Синдром затримки росту плода	17 (23,3) P _{1-к} =0,0008	2 (5,1)	10 (26,3) P _{11-к} =0,0039	1 (3,3)

Примітка: p – вірогідність відмінностей між групами і підгрупами

Зниження частоти ускладнень у вагітних II A підгрупи переконливо свідчить про доцільність та ефективність саме прегравідарної підготовки у жінок з чинниками ризику передчасних пологів і плацентарної дисфункції, дані про що наведені у таблиці 6.2.

Дані, представлені у порівняльних таблицях 6.1 і 6.2, підтверджують спільність чинників ризику ПП і ПН, водночас доводять, що саме неповноцінність ендометрію на етапі запліднення зумовлює розвиток первинної плацентарної недостатності, яка у частині випадків прогресує до

вторинної хронічної плацентарної недостатності, що і зумовлює розвиток спонтанних передчасних пологів.

Таблиця 6.2

Аналіз чинників ризику плацентарної недостатності у пацієнток досліджуваної когорти (абс., %)

Фактори ризику	Групи основної когорти			
	I (n=73)	II група (n=77)		K (n=30)
		II-A підгрупа (n=39)	II-B підгрупа (n=38)	
Загроза раннього викидня	39 (53,4) $P_{I-K} < 0,0001$	4 (10,3) $P_{X} < 0,0001$	20 (52,6) $P_{II-K} < 0,0001$	2 (6,7)
РХГ I триместр вагітності	19 (26,0)	–	9 (23,7)	–
Загроза пізнього викидня	20 (27,4)	1 (2,6)	9 (23,7)	–
РПГ II триместр вагітності	5 (6,8)	–	2 (5,2)	–
Маловоддя	8 (11,0)	–	4 (10,5)	–
Багатоводдя	5 (6,8)	–	2 (5,3)	–
Часткове відшарування плаценти без прогресування	5 (6,8)	–	3 (7,9)	–
Прееклампсія середнього ступеня	7 (9,6)	1 (2,6)	3 (7,8)	1 (3,3)
Прееклампсія важкого ступеня	5 (6,8)	–	3 (7,8)	1 (3,3)
Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти	6 (8,2)	–	3 (7,8)	1 (3,3)
Дистрес плода	6 (8,2)	–	4 (10,5)	1 (3,3)
Синдром затримки росту плода	17 (23,3) $P_{I-K} = 0,0008$	1 (2,6) $P_{X} = 0,0339$	10 (26,3) $P_{II-K} = 0,0039$	1 (3,3)

Примітка: P_X – вірогідність відмінностей між II-A і II-B підгрупами

Оцінка стану мікробіоти піхви, проведена під час другого пренатального скринінгу (17-19 тижнів) у пацієток ІА підгрупи після проведеного на етапі пре концепції лікування БВ, АВ і БКВ, показала значні переваги комплексного підходу до лікування дисбіозів і запальних станів піхви з використанням пребіотичної терапії. Ефективність терапії бактеріального вагінозу і змішаного вагініту була вірогідно високою ($p < 0,01$) з відсутністю клінічних проявів і лабораторним підтвердженням мікробіологічного вилікування. У пацієток, які отримували пребіотичний комплекс Мастрелле Флора плюс, вірогідно зросла частка нормоценозу піхви (з 35,9 % до 89,7 %, $p < 0,01$); вдвічі зменшилась, хоча і статистично невірогідно, частка проміжного стану мікробіоти піхви (з 13,2 % до 7,9 %, $p > 0,05$). Аналіз клінічної симптоматики після завершення лікування показав, що пацієтки ІА підгрупи не висловлювали жодних скарг на подразнення, печію, надмірні виділення навіть через 5-6 тижнів після завершення прийому пребіотичного комплексу.

Таким чином, враховуючи, що одним із факторів ризику спонтанних передчасних пологів є запальні та дисбіотичні процеси піхви, запропонований лікувально-профілактичний підхід з використанням пребіотичного комплексу, який містить ксиліт з селективним потрійним механізмом впливу на умовно-патогенні і патогенні мікроорганізми без впливу на лактобацилярну резидентну мікрофлору піхви може сприяти зниженню частоти передчасного завершення вагітності і зменшення частоти акушерських і перинатальних ускладнень. Топічне застосування пребіотичного комплексу Мастрелле Флора плюс з вмістом ксиліту є ефективним в управлінні симптоматикою та патогенним навантаженням при неускладненій вагінальній інфекції, що проявляється зниженням поширеності проміжних станів мікробіоти, сталим зростанням нормоценозу.

Комплексна терапія антибіотиками/протигрибковими засобами з використанням вагінального пребіотичного комплексу забезпечує ефективне

відновлення вагінальної флори до стану нормоценозу порівняно зі звичайним лікуванням антибіотиками/протигрибковими засобами.

Відновлення стану мікробіоти піхви, забезпечення адекватного D-статусу рецептивності ендометрію з прекоцепційного етапу дозволило досягнути мети дослідження і покращити акушерські і перинатальні наслідки у жінок з чинниками ризику передчасних пологів і плацентарної недостатності (табл.6.3).

Таблиця 6.3

Наслідки даної вагітності у пацієток основної когорти (абс., %)

Наслідки вагітності	Групи основної когорти			
	I (n=73)	II-A підгрупа (n=39)	II-B підгрупа (n=38)	K (n=30)
Передчасні пологи 22-36 ⁺⁶ тижнів	61 (83,6)	5 (12,8)	32 (84,2)	1 (3,3)
ПП за медичними показаннями (% від всіх ПП)	10 (16,4) P _{I-K} <0,0001	–	6 (18,8) P _{II-K} <0,0001	1 (100,0)
Спонтанні передчасні пологи (% від всіх ПП), в т.ч.	51 (83,6)	5 (100,0)	26 (81,2)	–
22-27 ⁺⁶ тижнів (% від СПП)	10 (19,6)	–	5 (19,2)	–
28-33 ⁺⁶ тижнів (% від СПП)	17 (33,3)	1 (20,0)	10 (38,5)	–
34-36 ⁺⁶ тижнів (% від СПП)	24 (47,1)	4 (80,0)	11 (42,3)	–
Пологи 37-40 тижнів	12 (16,4) P _{I-K} <0,0001	34 (87,2)	6 (15,8) P _{II-K} <0,0001	29 (96,7)
Вагінальні пологи	45 (61,6) P _{I-K} =0,0001	32 (82,1)	25 (65,8) P _{II-K} =0,0467	25 (83,3)
Кесарів розтин	28 (38,4) P _{I-K} =0,0001	7 (17,9)	13 (34,2) P _{II-K} =0,0467	5 (16,7)

Примітка: p – вірогідність відмінностей між основними групами і контрольною групою

Таким чином, оцінка запропонованих диференційованих та індивідуалізованих діагностичних і лікувально-профілактичних заходів згідно критеріїв ефективності показала зниження частоти загрози раннього викидня у 5,2 рази, безсимптомної бактеріурії у 2,7 рази, загрози пізнього викидня у 3,1 рази, передчасного розриву плодових оболонок у 5,4 рази; зниження частоти передчасних пологів у 6,5 рази за відсутності таких у 22-33⁺⁶ тижні; зниження частоти синдрому затримки росту плода у 3,1 рази і дистресу плода у 4,0 рази, що, відповідно, знизило частоту розродження операцією кесарева розтину у 2,1 рази.

Отримані у даному розділі результати були викладені у наступних публікаціях:

– Куновський ВВ, Лаба ОВ, Біль ІА, винахідники; патентовласник. Спосіб лікування та профілактики акушерських та перинатальних ускладнень у жінок з групи ризику (запальні захворювання статевих органів в анамнезі). Патент Україна № 145500. 2020 груд.10. <https://base.uipv.org/searchINV/search.php?action=viewdetails&IdClaim=273014> (Здобувачем проведено узагальнення та аналіз результатів дослідження, оформлення патенту).

– Пирогова ВІ, Лаба ОВ. Оцінка ефективності корекції дисбіозу піхви з використанням вагінального пребіотичного комплексу у жінок із чинниками ризику спонтанних передчасних пологів. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022; 6(61): 44-49. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.6.2022.267684> (Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, аналіз результатів дослідження, підготовка статті до друку).

– Місюра АГ, Лаба ОВ. Предиктори передчасних пологів: оптимізація ведення вагітності. Тези наук.-практ. конф. Проблеми репродуктивного здоров'я сім'ї; 2019 Квіт.11; Львів. 2019, с.59-60. (Здобувачем проведено узагальнення та аналіз результатів дослідження).

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Здоров'я вагітних, профілактика перинатальної патології та смертності є пріоритетним завданням охорони здоров'я у всьому світі, при цьому однією з найбільш актуальних проблем залишаються передчасні пологи, на долю яких припадає лєвова частка перинатальних втрат. Передчасні пологи (ПП) стабільно займають одне з провідних місць у структурі вагітності високого ризику. До теперішнього часу у світі не вирішені основні проблеми, пов'язані з передчасними пологами, частота яких коливається від 5 до 15 %, при цьому, за даними ВООЗ, за останні 20 років спостерігається хоч і невеликий, але щорічний приріст частоти ПР у світі.

Неповне розуміння механізму виникнення передчасних пологів, неузгодженість послідовності та термінів профілактичних заходів, зумовлюють погляд на передчасні пологи не як на діагноз, а як на "подію" з негативними наслідками для матері та плода. Достовірно встановити причину у 70–80% передчасних пологів не вдається, однак, за даними ряду досліджень, у 25 – 30 % жінок із загрозою передчасних пологів має місце плацентарна дисфункція. Незважаючи на те, що проблемою плацентарної недостатності займаються у всьому світі, досі не вивчені повною мірою питання етіології та патогенезу даного синдрому. Сучасні дослідження вказують на відсутність стандартизованого визначення патогномонічних ознак плацентарної недостатності, що утруднює якісну діагностику патології.

Аналіз наукової літератури, який представляє різні аспекти передчасних пологів, свідчить, що на даний момент відсутні методи вірогідної діагностики плацентарної недостатності і спонтанних передчасних пологів, що призводить до необґрунтованих госпіталізацій та медикалізації вагітних, однак не забезпечує зниження їх частоти. Залишаються недостатньо вивченими питання визначення ризику передчасних пологів у жінок із

запальними і дисбіотичними процесами нижніх відділів генітального тракту, дефіцитом вітаміну D, плацентарною недостатністю. Недосліджений вплив прегравідарної підготовки щодо попередження плацентарної дисфункції і пов'язаних з нею передчасних пологів. Існує необхідність удосконалення діагностично-лікувальних заходів з індивідуалізацією прогнозування та профілактики плацентарної недостатності у жінок груп ризику передчасних пологів для зменшення частоти акушерської і перинатальної патології, що слугувало підставою проведення нашого дослідження.

Метою дисертаційного дослідження було зниження частоти акушерських і перинатальних ускладнень у жінок із ризиком і загрозою передчасних пологів та плацентарною дисфункцією шляхом розробки діагностично-лікувальних заходів на основі комплексного дослідження чинників ризику передчасних пологів, клініко-ехографічних, гормональних, мікробіологічних, морфологічних особливостей фетоплацентарного комплексу.

Для досягнення мети були поставлені наступні завдання – провести ретроспективний аналіз менеджменту вагітних із ризиком і загрозою передчасних пологів в умовах реальної клінічної практики; вивчити стан мікробіоти піхви, сонографічні, біохімічні, гормональні особливості фетоплацентарного комплексу у вагітних із ризиком і загрозою передчасних пологів, дослідити морфологічні особливості та стан рецепторного апарату плаценти у жінок із передчасними пологами; обґрунтувати, впровадити й оцінити ефективність диференційованих профілактично-лікувальних заходів.

Відповідно дизайну дослідження для досягнення мети і вирішення поставлених завдань робота виконувалась у три етапи. На першому етапі було проведено ретроспективний аналіз чинників ризику, перинатальних і акушерських наслідків ПП відповідно термінам гестації: I-Р група – 76 жінок, у яких ПП відбулися у 22-27 тижнів; II-Р група – 98 жінок з ПП у 28-33 тижнів; III-Р група – 126 жінок, у яких передчасні пологи відбулися у 34-36 тижнів. На другому етапі проведено проспективне дослідження із залученням

на основі інформованої згоди 180 вагітних (основна когорта), яка була розподілена на наступні групи: контрольна – 30 умовно здорових вагітних; I група – 73 вагітних із загрозою передчасних пологів; II група – 77 вагітних із чинниками ризику передчасних пологів. На третьому етапі дослідження проводилось обґрунтування, розробка, впровадження й оцінка ефективності диференційованих профілактично-лікувальних заходів для зниження частоти акушерських і перинатальних ускладнень у жінок із ризиком і загрозою передчасних пологів та плацентарною недостатністю.

Ведення вагітних досліджуваної когорти здійснювалось відповідно наказу МОЗ України № 417 від 15.07.2011 р. «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні». Обстеження вагітних проводились при включенні у дослідження та в динаміці вагітності.

Вагітні із загрозою передчасних пологів (перша група) отримували загальноприйняті лікувальні заходи (токолітична терапія, профілактика РДС плода, симптоматична терапія) з моменту включення у дослідження при поступленні в пологовий стаціонар з клінічними проявами загрози ПП.

Пацієнтки із чинниками ризику передчасних пологів включались у дослідження на етапі планування вагітності (II-A підгрупа, 39 жінок) або з моменту звернення у жіночу консультацію для спостереження за перебігом вагітності (II-B підгрупа, 38 вагітних). Ведення вагітних II-B підгрупи здійснювалось в умовах реальної клінічної практики, пацієнток II-A підгрупи – згідно удосконаленого діагностичного і лікувально-профілактичного алгоритму, відповідно до якого діагностичні заходи у пацієнток II-A підгрупи на прегравідарному етапі передбачали дослідження стану мікробіоти піхви; діагностику інфікування збудниками, що передаються статевим шляхом; визначення рівня 25 (ОН) D у сироватці крові; визначення рівнів пролактину, ТТГ та АТПО у сироватці крові. Діагностичні заходи в період гестації передбачали визначення рівня β -ХГЛ, плацентарного лактогену, естріолу у сироватці крові у 17-18 тижнів гестації; трансвагінальну цервікометрію у 14 тижнів гестації при підозрі на ІЦН, у 17-18 тижнів

гестації у всіх вагітних підгрупи; тест Actim Partus при виявленні вкорочення шийки матки; тест Actim Prom при підозрі на передчасний розрив плодових оболонок.

Дані ретроспективного аналізу засвідчили, що найбільшу частку у віковій структурі ретроспективної когорти вагітних із передчасними пологами склали пацієнтки пізнього репродуктивного періоду (40,7 %) ($p < 0,01$ і $p < 0,0017$ порівняно із жінками віком 19-24 роки і 25-34 роки відповідно); 67 (22,3 %) пацієнток були вагітними вперше (не мали в анамнезі жодної вагітності); 105 (35,0 %) повторно вагітних жінок з репродуктивними втратами в анамнезі не мали в анамнезі пологів; 128 (42,7 %) повторно вагітних жінок мали в анамнезі як передчасні, так і термінові пологи. Серед вперше вагітних жінок була відсутня вірогідна різниця у частоті передчасних пологів в різні терміни, натомість повторно вагітні пацієнтки з пологами в анамнезі вірогідно частіше народжували в терміни гестації 28-36 тижнів. Серед повторно вагітних жінок, які не мали пологів в анамнезі, була значною частота надраних передчасних пологів (31,4 %), що відповідало показникам вперше вагітних пацієнток (32,8 %). Такий розподіл пацієнток за термінами передчасних пологів є дотичною вказівкою на недоліки у менеджменті пацієнток і недостатності заходів щодо профілактики передчасного завершення вагітності. Передчасні пологи в анамнезі мали місце у третини пацієнток в кожній зі сформованих ретроспективних груп, при цьому частота термінових пологів у ретроспективних групах була нижчою в середньому у 1,8 разів. Звертала на себе увагу частота ранніх і пізніх втрат вагітностей, яка перевищувала популяційний рівень, значний рівень позаматкової ($6,5 \pm 0,7$ %) і завмерлої ($9,3 \pm 1,2$ %) вагітностей, що може бути свідченням наявності хронічного ендометриту, перенесених запальних захворювань органів малого тазу і причиною розвитку плацентарної дисфункції та інфекційного генезу передчасних пологів.

Враховуючи значний рівень репродуктивних втрат, невиношування вагітності, повторні передчасні пологи у третини пацієнток ретроспективної

когорти, нами проведено оцінку менеджменту жінок з точки зору проведення заходів, спрямованих на попередження передчасних пологів. Як свідчили отримані дані, охоплення всієї когорти жінок з чинниками ризику передчасних пологів рекомендованими світовими і вітчизняними керівництвами заходами не мало місця ні в одній з груп ретроспективної когорти. Перевага в наданні допомоги пацієнткам із загрозою передчасних пологів надавалась заходам невідкладної допомоги (токолітична терапія), метою якої в першу чергу була профілактика респіраторного дистрес синдрому плода за рахунок пролонгування вагітності. Водночас у 43,7 % пацієнток ретроспективної когорти пологи відбулися в середньому впродовж $27,2 \pm 2,7$ годин від моменту поступлення, що свідчить про запізнілу діагностику загрози передчасних пологів. У стаціонар за результатами амбулаторно проведеного трансвагінального УЗД у 18 – 24 тижні гестації у стаціонар було скеровано 15,7 % вагітних. Основним методом діагностики загрози передчасних пологів була орієнтація на скарги пацієнток: біль низом живота (72,7 %), підвищений тонус матки (66,3 %), вилиття навколоплодових вод (37,3 %). Тільки у 32,7 % випадках при поступленні в стаціонар із загрозою ПП діагноз був підтверджений проведенням трансвагінального вимірювання довжини шийки матки, доказові імуноферментні діагностичні тести для верифікації загрози передчасних пологів та передчасного розриву плодових оболонок використовувались в поодиноких випадках. Саме збільшення частоти використання цервікометрії в рекомендовані доказовими дослідженнями терміни (17 – 20 тижнів гестації) в менеджменті пацієнток груп ризику є резервом для зниження частоти передчасних пологів і покращення перинатальних наслідків. У пацієнток ретроспективної когорти серед екстрагенітальної патології мали місце залізодефіцитна анемія, хронічне обструктивне захворювання легень, гастродуоденіт, холецистит, однак їх частота не перевищувала популяційну, найбільш часто мали місце синдром подразненого кишечника, хронічний пієлонефрит, варикозна хвороба нижніх

кінцівок, дифузний зоб I-II ст., які, за даними літератури, розглядаються як чинники ризику передчасних пологів.

Серед перенесених гінекологічних захворювань найбільш часто відмічались запальні захворювання нижнього відділу генітального тракту, аномальні маткові кровотечі, доброякісні пухлинні захворювання репродуктивних органів, при цьому СПКЯ і АМК найчастіше мали місце у пацієнток з надранніми передчасними пологами.

Для перебігу даної вагітності у пацієнток репродуктивної когорти характерною була висока частота ускладнень як в ранні терміни гестації, так і у другій половині вагітності. Найвищою частота ускладненого перебігу ранньої вагітності і загроза пізнього викидня відмічена у жінок з надранніми передчасними пологами, що може бути ознакою формування первинної плацентарної дисфункція на ґрунті неповноцінної імплантації, порушення формування структури плаценти і причиною передчасних пологів.

На основі ретроспективного аналізу була проведена оцінка статистично значимих факторів ризику передчасних пологів в різні терміни гестації. Для жінок віком до 25 років ризик надранніх ПП складав ВШ=3,387 (95% ДІ 1,861 – 6,166). У вперше вагітних жінок порівняно із повторно вагітними жінками з пологами в анамнезі ризик надранніх ПП складав ВШ=2,491 (95% ДІ 1,247 – 4,976) при відсутності такого при порівнянні з повторно вагітними без пологів в анамнезі – ВШ=1,067 (95% ДІ 0,554 – 2,0).

Згідно даних ретроспективного аналізу чинниками ризику надранніх і ранніх ПП, які є вносять основний вклад у перинатальну смертність і захворюваність недоношених новонароджених, є молодий вік (до 24 років) – ВШ=3,387 (95% ДІ 1,861 – 6,166); перша вагітність – ВШ=2,491 (95% ДІ 1,247 – 4,976); загроза пізнього викидня – для надранніх ПП – ВШ=2,087 (95% ДІ 1,227 – 3,550), для всіх ПП – ВШ=2,911 (95% ДІ 1,739 – 4,872); запальні захворювання репродуктивних органів в анамнезі – ВШ=1,674 (95% ДІ 1,053– 2,660); дисгормональна патологія репродуктивних органів – ВШ=1,674 (95%

ДІ 1,030–2,719); плацентарна недостатність – ВШ=2,398 (95% ДІ 1,460–3,941).

Ретроспективний аналіз засвідчив недостатнє використання антенатальних заходів із доведеною ефективністю у менеджменті пацієнток групи ризику передчасних пологів, недооцінку інфекційно-запального й дисгормонального генезу та плацентарної патології у розвитку передчасних пологів та необхідність удосконалення консультативних і діагностично-лікувальних підходів щодо попередження передчасних пологів.

Відповідно дизайну дослідження на другому етапі проведено проспективне дослідження за участі 180 вагітних, вік яких коливався від 19 до 41 року. Екстрагенітальна патологія пацієнток основної когорти, що була діагностована до вагітності, за спектром захворювань вірогідно не різнилась із соматичною захворюваністю пацієнток ретроспективної когорти.

Серед перенесених до даної вагітності гінекологічних захворювань у пацієнток основної когорти найчастіше мали місце запальні захворювання та дисгормональна патологія репродуктивних органів. Перенесені запальні захворювання репродуктивних органів справляють негативний вплив на морфо-функціональний стан матки та ендометрія. Неадекватний стан ендометрію призводить до порушення процесів імплантації, формування і розвитку плаценти, що усугубляється дисгормональними порушеннями і клінічно реалізується розвитком плацентарної недостатності, яка на даний момент, за даними наукових досліджень, розглядається як провідна причина великого акушерського синдрому, клінічним проявом якого, окрім інших, є передчасні пологи [115, 124, 154, 220].

Особливу увагу в клінічній характеристиці пацієнток основної когорти приділяли аналізу визначеним при проведенні ретроспективного аналізу статистично значимим факторам ризику передчасних пологів і їх зв'язку з наслідками даної вагітності.

Неспецифічний вагініт, бактеріальний вагіноз, вагінальний кандидоз, інфекції, що передаються статевим шляхом (трихомоніаз, уrogenітальний

хламідіоз) за рік до даної вагітності мали місце у всіх пацієнток основної когорти. Фонові захворювання шийки матки також достовірно частіше, ніж в контролі, спостерігались у вагітних першої (24,7 %) і другої (20,8 %) основних груп при 6,7 % у контрольній групі ($p=0,0089$ і $p=0,032$ відповідно). Хронічний ендометрит, який, згідно сучасних уявлень, є наслідком висхідного інфікування і розвивається як за наявності запальних процесів нижнього відділу генітального тракту, так і після ранніх втрат вагітності (ранні викидні та завмерлі вагітності). За комплексом обстежень (УЗД, гістероскопія, патоморфологічне дослідження біоптатів з імуногістохімічним дослідженням) хронічний ендометрит до настання даної вагітності було верифіковано у 15,9 % вагітних основної когорти з проведенням відповідного лікування

Індекс запальної захворюваності у пацієнток I групи склав 1,71 при індексі дисгормональної патології 1,28, у II групі – 1,4 та 1,38 відповідно, тоді як у контрольній групі – тільки 0,23 і 0,2 відповідно.

В основній когорті було 32,2 % першовагітних жінок та 67,8 % повторно вагітних жінок. В обох основних групах проспективної когорти в анамнезі у повторно вагітних жінок звертала на себе увагу значна частота штучного переривання вагітності (в тому числі медикаментозного) (45,8 % у жінок I групи та 37,9 % – II групи), ранніх (31,3 % і 31,5 % відповідно) викиднів і завмерлої вагітності (20,8 % і 18,5 % відповідно), при цьому кожна четверта пацієнтка (25,0 %) з ранніми втратами вагітності в анамнезі страждала на звичне невиношування.

Враховуючи високу поширеність дефіциту вітаміну D серед вагітних за даними більшості дослідників, його несприятливі акушерські та перинатальні наслідки, відсутність одностайної думки щодо ефективної корекції дефіциту D нами проведені аналіз діагностики і корекції нестачі вітаміну D та обстеження пацієнток проспективної когорти на етапі антенатального спостереження. До настання вагітності визначення рівня 25 (ОН) D у сироватці крові у вагітних I групи і II-B підгрупи проводилось тільки у 27,9 % випадках, холекальциферол приймали 17,1 % пацієнток 42,3 % пацієнток приймали

вітаміно-мінеральні комплекси. При оцінці D-статусу враховували, що у вагітних I групи обстеження проводилось у II триместрі гестації, а у вагітних II-B підгрупи – у I триместрі. Поширеність нестачі вітаміну D у пацієток I групи і II-B підгрупи становила 28,8 % випадків при 56,7 % у контрольній групі ($p=0,006$), а дефіциту – 63,1 % при 13,3 % в контролі ($p<0,0001$).

Оцінка зв'язку рівнів концентрації 25(OH)D у сироватці крові з прийомом ВМК під час вагітності показало наявність прямого слабкого зв'язку (коефіцієнт кореляції Спірмена $\rho=0,211$, $p>0,05$), у той же час при прийомі холекальциферолу до настання вагітності встановлено наявність прямого помітного зв'язку (коефіцієнт кореляції Спірмена $\rho=0,563$, $p<0,05$).

Рівні концентрації 25(OH)D у сироватці крові, яка відповідали дефіциту вітаміну D, коливались від 18,9 до 5,4 нг/мл, а нестачі вітаміну D – відповідно від 28,1 до 21,0 нг/мл. Важкий дефіцит вітаміну D (рівень 25(OH)D у сироватці крові від 12,0 до 5,4 нг/мл) мав місце у 21,3 % з 54,95 % випадків дефіциту вітаміну D. Проведений аналіз рівнів 25(OH)D у сироватці крові при різних наслідках вагітності у пацієток досліджуваної когорти показав, що відносний ризик недоношування вагітності за наявності нестачі і дефіциту вітаміну D є значним – $VR=4,439$, 95 % ДІ (1,572–12,538) NNT 1,745, що підтверджує твердження ряду дослідників відносно ризику передчасних пологів за наявності дефіцитного D-статусу організму вагітних і необхідності його вчасної та адекватної корекції [97, 99, 106, 137].

Враховуючи суперечливі погляди щодо ролі дисбіотичних і запальних процесів у розвитку спонтанних передчасних пологів [], нами проведено дослідження стану мікробіоти піхви у пацієток проспективної когорти.

У пацієток із загрозою передчасних пологів (I група) вірогідно частіше, ніж у здорових вагітних мав місце бактеріальний вагіноз (23; 31,5 %) ($p=0,0059$), у два рази частіше, ніж у жінок I групи, виявлявся змішаний вагініт (9; 12,3 % та 4; 5,2 %) ($p<0,05$). Відповідно у I групі (загроза ПП) була менша доля вагітних із першим ступенем чистоти піхви (19; 26,0 %) порівняно з контролем ($p<0,0001$) і II групою вагітних (28; 36,4 %). Однак і у вагітних з

чинниками ризику ПП (II група) частота виявлення БВ (21; 27,3 %) вірогідно перевищувала таку у вагітних контрольної групи (3; 10,0) ($p=0,0221$).

У вагінальних мазках, за якими було верифіковано змішаний неспецифічний вагініт, виявлялись ознаки запального процесу – більше 50 лейкоцитів у полі зору, велика кількість епітеліальних клітин, значна кількість грампозитивних і грамнегативних коків і паличок при поодиноких лактобактеріях. У 23 (15,6 %) пацієток I і II основних груп мав місце змішаний (бактеріально-кандидозний) вагініт, вульвовагінальний кандидоз мав місце тільки у 1 (3,3 %) вагітної контрольної групи.

Як показали подальші дослідження, більш інформативним для оцінки стану мікробіоти піхви, та, відповідно, обґрунтування лікувально-профілактичних заходів, є використання молекулярно-біологічних методів, зокрема полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з детекцією результатів в режимі реального часу. У вагітних із загрозою передчасних пологів (14; 19,2 %) ($p<0,0001$ порівняно із групою контролю) та у вагітних групи ризику (21; 27,3 %) ($p<0,0001$ порівняно із групою контролю) мала місце низька частота нормоценозу піхви. Водночас проміжний стан мікробіоти піхви виявлявся майже у третини пацієток основних груп проспективної когорти: 18 (24,7 %) у I групі та 21 (27,3 %) у II групі. Проміжний стан мікробіоти характеризується зниженням кількості захисних лактобактерій за незначного збільшення кількості умовно-патогенної флори. Ці пацієнтки вимагають особливої уваги і проведення профілактичних заходів для попередження розвитку подальших порушень мікробіоти та прогресування змін до дисбіозу піхви. Вірогідної різниці між показниками стану мікробіоти піхви вагітних підгруп II групи не виявлено. Частота виявлення анаеробного дисбіозу (БВ) була порівнюваною у вагітних із загрозою передчасних пологів (26; 35,6 %) та вагітних із чинниками ризику ПП (25; 32,5 %) і вірогідно нижчою ($p<0,0001$), ніж у жінок контрольної групи (1; 3,3 %) (рис.4.4).

Аеробний дисбіоз (неспецифічний вагініт) мав місце у третини пацієток I і II груп (26; 35,6 % і 25; 32,5 % відповідно) ($p<0,0001$ порівняно із

контрольною групою) – 5; 6,5 %, що складає ризик висхідного інфікування та ініціації ПРПО та пологової діяльності. Звертала на себе увагу низька частота виявлення вульвовагінального кандидозу без бактеріальної контамінації – 2 (6,7 %) випадки у контрольній групі. Натомість бактеріально-кандидозний вагініт діагностовано у 5 (7,8 %) вагітних із загрозою ПП (І група) і 5 (6,5 %) – II групи (табл.4.11).

Candida ssp. у недіагностичному титрі ($\leq 10^4$ /мл) практично з однаковою частотою виявлялися у всіх групах основної когорти (табл.4.12).

Звертало на себе увагу виявлення інфікування збудниками, які передаються статевим шляхом, що не було діагностовано при бактеріоскопічному дослідженні. У 4 (5,5 %) вагітних I групи та 3 (3,9 %) – II групи було виявлено ДНК *Chlamydia trachomatis*, в 1 (1,4 %) випадку у I групі – ДНК *Mycoplasma genitalium*. В 11 (7,3 %) випадках у пацієнток основних груп діагностовано трихомоніаз: 6 (8,2 %) у I групі, 5 (6,5 %) – у II групі.

Анамнестичних факторів ризику спонтанних ПП надто багато, щоб на їх основі віднести жінок у групу високого ризику, та розпочати лікування, однак саме вони допомагають формуванню таких груп для проведення прегравідарної підготовки та посиленого антенатального моніторингу.

У вагітних із загрозою передчасних пологів (14; 19,2 %) ($p < 0,0001$ порівняно із групою контролю) та у вагітних групи ризику (21; 27,3 %) ($p < 0,0001$ порівняно із групою контролю) мала місце низька частота нормоценозу піхви. Проміжний стан мікробіоти піхви, який характеризується зниженням кількості захисних лактобактерій за незначного збільшення кількості умовно-патогенної флори, виявляється майже у третини пацієнток основних груп проспективної когорти: 18 (24,7 %) у I групі та 21 (27,3 %) у II групі.

В обох основних групах має місце вірогідно значна частота порушень стану мікробіоти піхви (76; 50,7 %): за загрози ПП – 41 (56,2 %), у групі пацієнток із чинниками ризику ПП – 35 (45,5 %). Порушення стану мікробіоти представлені бактеріальним вагінозом (51; 67,1 %), аеробним вагінітом (15;

19,7 %), неспецифічним бактеріально-кандидозним вагінітом (10; 13,2 %). Інфікування збудниками, що передаються статевим шляхом, було діагностовано у 19 (12,7 %) пацієток I і II груп: ДНК *Chlamydia trachomatis* виявлено у 7 (36,8 % всіх ІПСШ) випадках, в 1 (5,3 % всіх ІПСШ) випадку – ДНК *Mycoplasma genitalium*, в 11 (57,9 % всіх ІПСШ) діагностовано трихомоніаз.

Отримані нами дані показали помірний ризик спонтанних передчасних пологів для всіх термінів гестації на тлі запальних і дисбіотичних процесів піхви – ВР=1,264, 95 % ДІ 1,078–1,482, NNT 4,951, який по відношенню до ранніх і надранніх пологів зростає у 5 разів – ВР=6,436, 95 % ДІ 2,784 – 14,876, NNT 1,619 ($p<0,01$). Наші дані узгоджуються з результатами ряду дослідників, які розглядають порушення стану вагінальної мікробіоти як один з факторів ризику ранніх спонтанних передчасних пологів [48, 126, 148, 179, 244]. Наприклад, у деяких дослідженнях було показано, що у жінок, які мали дисбіоз піхви у першому триместрі, ризик ПП до 35 тижнів вагітності підвищувався на 75% [128, 139, 179, 264].

Результати дослідження показали, що передчасні пологи найбільш імовірні за народження вагітної від передчасних пологів ВР=5,022, 95 % ДІ 3,109–8,111, NNT 1,368; передчасному перериванні вагітності в анамнезі – ВР=3,321; загрозі пізнього викидня за даної вагітності – ВР=8,333, 95 % ДІ 4,547–15,274, NNT 1,364; короткій (менше 25мм) шийці матки за даними цервікометрії – ВР=2,818, 95 % ДІ 1,862–4,266, NNT 1,613; загрозі раннього викидня при даній вагітності – ВР=2,323, 95 % ДІ 1,583–3,410, NNT 1,931; персистенції РХГ з I триместру даної вагітності – ВР=1,3567, 95 % ДІ 1,317–1,864, NNT 2,810; передчасному розриві плодових оболонок – ВР= 1,294, 95% ДІ 1,145–1,4463, NNT 4,549.

Для більш точного прогнозування передчасних пологів необхідно використовувати комплексну оцінку клінічних симптомів та дані об'єктивного обстеження. Наші дані узгоджуються з результатами багатьох дослідників, які розглядають спонтанні передчасні пологи в етіопатогенетичному аспекті як

поліетиологічний клінічний синдром, який характеризується різноманітністю клінічної симптоматики [157, 244, 254, 282]. Отримані нами дані показали помірний ризик спонтанних передчасних пологів для всіх термінів гестації на тлі запальних і дисбіотичних процесів піхви – $VP=1,264$, 95 % ДІ 1,078–1,482, NNT 4,951, який по відношенню до ранніх і надранніх пологів зростає у 5 разів – $VP=6,436$, 95 % ДІ 2,784 –14,876, NNT 1,619 ($p<0,01$).

Якщо найбільш доведеним патогенетичним механізмом плацентарної недостатності є аномальне ремоделювання спіральних маткових артерій, то фактори ризику розвитку патології є багато чисельними, що підтверджують дані щодо наявності кількості чинників ризику у однієї вагітної. Так, у вагітних з передчасними пологами (I група) поєднання чинників ризику становило 5,2; у вагітних, які отримували прегравідарну підготовку (IIA підгрупа) – 3,2; у вагітних, які були включені у дослідження у I триместрі гестації (II B підгрупа) – 4,7, тоді як у вагітних групи контролю – тільки 0,8 ($p<0,05$).

Формування хронічної плацентарної недостатності, що клінічно проявлялось синдромом затримки росту плода, ми найчастіше спостерігали у вагітних основної когорти, у яких вагітність завершилась спонтанними передчасними пологами у 34-36⁺⁶ тижнів за наявності цілого плодового міхура – 24 (68,6 %) порівняно з пологами у 28-33⁺⁶ тижнів гестації – 7 (25,9 %) ($p=0,0003$) і з пологами у 22-37⁺⁶ тижнів – 2 (13,3 %) ($p<0,0001$).

Невідповідність стадій дозрівання плаценти гестаційному терміну при УЗД мала місце у 40 (36,0 %) вагітних I групи і II B підгрупи основної когорти при 1 (2,6 %) випадку у пацієток II A підгрупи та відсутності у вагітних контрольної групи ($p<0,0001$). Відставання параметрів фетометрії плода виявляється у 1,8 разів рідше ніж невідповідність стадій дозрівання плаценти, що свідчить про більш ранні зміни морфоструктури плаценти і є прогностично несприятливою ознакою щодо ризику затримки росту плода, відносний ризик якого за наявності УЗ-ознак плацентарної недостатності складав $VP=3,0825$, 95% ДІ 2,113-4,495, NNT 1,542.

Відставання рівнів вільного E у сироватці крові вагітних із загрозою ПП в динаміці вагітності на 33,7 %, 19,1 %, 30,9 % та 52,7 % від показників здорових вагітних ($p=0,0375$ порівняно з контролем) відображає порушення гормон-продукуючої функції плаценти та стероїд-синтетичної функції печінки плода і свідчить про наростання плацентарної недостатності і пов'язаного з нею порушення стану плода, що корелює з найвищим показником СЗРП – 24 (68,6 %) у 34 – 36 тижнів вагітності – коефіцієнт кореляції Спірмена $\rho=0,868$, сила зв'язку за шкалою Чеддока пряма сильна ($p<0,0001$).

Низький рівень зростання сироваткових рівнів плацентарного лактогену в динаміці вагітності є свідченням наростання виснаження функції плаценти внаслідок прогресування плацентарної недостатності і прямо корелює з несприятливими наслідками гестації (надранні і ранні спонтанні ПП) – коефіцієнт кореляції Спірмена $\rho=0,758$, сила зв'язку за шкалою Чеддока пряма сильна ($p<0,05$). Плато зростання рівня плацентарного лактогену відображає вираженість плацентарної недостатності – коефіцієнт кореляції $r=0,995$, прямий сильний функціональний зв'язок за шкалою Чеддока ($p=00000$).

Низькі концентрації прогестерону у всі досліджувані терміни прямо корелює зі спонтанними передчасними пологамі – коефіцієнт кореляції $r=0,866$, прямий високий зв'язок за шкалою Чеддока ($p=0,000001$). Зниження сироваткового рівня β -ХГЛ більше ніж на 50% у пацієток із загрозою передчасних пологів в період максимальної продукції гормону при неускладненій вагітності (18-19 тижнів) є раннім прогностично несприятливим чинником щодо ризику надранніх і ранніх спонтанних ПП – критерій χ^2 -квадрат 40,005 ($p<0,001$), сила зв'язку за коефіцієнтом спряженості Пірсона $C=0,890$ сильна.

Клінічні прояви плацентарної дисфункції (затримка росту плода, прееклампсія) виявляються у 30,6 % пацієток з передчасними пологамі, при верифікації морфологічних ознак плацентарної недостатності у 60,4 % випадків, що свідчить про прихований перебіг плацентарної недостатності до розвитку передчасних пологів у третині випадків. Морфологічні знахідки

корелюють зі вірогідними порівняно із здоровими вагітними змінами гормонопродукуючої функції плаценти – раннім зниженням рівня β -ХГЛ, плато зростання рівня плацентарного лактогену, зниженням сироваткового рівня прогестерону. Передчасні пологи можна розглядати як прояв зриву компенсаторно-приспосувальних реакцій ФПК у відповідь на дію патологічних чинників. За збереження компенсаторних реакцій в плаценті та приспосувальних можливостей плода, плацентарна недостатність часто не розпізнається клінічно і діагностується постфактум, після пологів, при виявленні морфологічних ознак плацентарної недостатності.

Встановлено, що у 87,5 % випадках передчасних пологів за медичними показаннями та 100,0 % спонтанних пологів у 22-27⁺⁶ тижнів гестації (при поєднанні чинників ризику від 2,1 до 3,0) виявляються морфологічні ознаки плацентарної дисфункції, у 66,7 % – при передчасних пологах у 28-33⁺⁶ тижні вагітності, у 40,0 % – при передчасних пологах у 34-36⁺⁶ тижні вагітності і тільки у одному (5,6 % випадку при термінових пологах).

Частота виявлення морфологічних характеристик плацентарної недостатності корелює з частотою ранніх ускладнень вагітності, в першу чергу з утворенням ретрохоріальних гематом у першій половині вагітності (коефіцієнт кореляції Спірмена $\rho=0,846$, сила зв'язку за шкалою Чеддока пряма сильна, $p<0,001$).

Імуногістохімічне дослідження експресії маркерів ангиогенезу у плацентах пацієнток проспективної когорти у 100% випадків виявлено експресію рецептора VEGFR-1 в децидуальних клітинах за відсутності його експресії в тканинах плаценти, водночас у досліджених плацентах не виявлено експресії судинного ендотеліального фактора росту (VEGF), що свідчить про розбалансованість ангиогенезу у вагітних з передчасними пологами і зумовлює розвиток плацентарної дисфункції.

Встановлено значний ступінь вірогідності відмінностей щодо експресії VDR у плацентах жінок від термінових пологів з нормальним рівнем вітаміну D від експресії VDR у плацентах жінок від передчасних пологів з дефіцитом

вітаміну D (критерій хі-квадрат 82,43; $p < 0,0001$) та вірогідний взаємозв'язок експресії рецепторів VDR з D-статусом організму вагітних.

Відновлення стану мікробіоти піхви, забезпечення адекватного D-статусу рецептивності ендометрію з преконцепційного етапу дозволило досягнути мети дослідження і покращити акушерські і перинатальні наслідки у жінок з чинниками ризику передчасних пологів і плацентарної недостатності.

Оцінка запропонованих диференційованих та індивідуалізованих діагностичних і лікувально-профілактичних заходів згідно критеріїв ефективності показала зниження частоти загрози раннього викидня у 5,2 рази, безсимптомної бактеріурії у 2,7 рази, загрози пізнього викидня у 3,1 рази, передчасного розриву плодових оболонок у 5,4 рази; зниження частоти передчасних пологів у 6,5 рази за відсутності таких у 22-33⁺⁶ тижні; зниження частоти синдрому затримки росту плода у 3,1 рази і дистресу плода у 4,0 рази, що, відповідно, знизило частоту розродження операцією кесарева розтину у 2,1 рази.

ВИСНОВКИ

В дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуальної наукової задачі сучасного акушерства щодо зниження частоти акушерських і перинатальних ускладнень у жінок із чинниками ризику передчасних пологів та плацентарної дисфункції шляхом розробки та впровадження удосконалених діагностичних і лікувально-профілактичних заходів на основі комплексного дослідження чинників ризику передчасних пологів, клініко-ехографічних, гормональних, мікробіологічних, морфологічних особливостей фетоплацентарного комплексу.

1. Згідно даних ретроспективного аналізу чинниками ризику надранніх і ранніх ПП є молодий вік (до 24 років) – ВШ=3,387 (95% ДІ 1,861 – 6,166); перша вагітність – ВШ=2,491 (95% ДІ 1,247 – 4,976); загроза пізнього викидня – для надранніх ПП – ВШ=2,087 (95% ДІ 1,227 – 3,550), для всіх ПП – ВШ=2,911 (95% ДІ 1,739 – 4,872); запальні захворювання репродуктивних органів в анамнезі – ВШ=1,674 (95% ДІ 1,053–2,660); дисгормональна патологія репродуктивних органів – ВШ=1,674 (95% ДІ 1,030–2,719); плацентарна недостатність – ВШ=2,398 (95% ДІ 1,460– 3,941). Дані ретроспективного аналізу свідчать про недостатнє використання антенатальних заходів із доведеною ефективністю у менеджменті пацієнток групи ризику передчасних пологів, недооцінку інфекційно-запального й дисгормонального генезу та плацентарної патології у розвитку передчасних пологів.

2. Встановлено, що у вагітних із загрозою передчасних пологів має місце низька частота нормоценозу піхви – $23,3 \pm 5,7$ % ($p < 0,0001$), проміжний стан мікробіоти – $26,0 \pm 1,8$ % ($p = 0,0158$), значна частота порушень стану мікробіоти – $53,5 \pm 3,9$ % ($p < 0,0001$), які представлені бактеріальним вагінозом (67,1 %), аеробним вагінітом (19,7 %), неспецифічним бактеріально-кандидозним вагінітом (13,2 %). Частота інфікування збудниками, що передаються статевим шляхом, у досліджуваної когорти склала 12,7 % випадків: *Chlamydia trachomatis* (4,7 %), *Mycoplasma genitalium* (1,4 %),

Trichomonas vaginalis (7,3 %). Встановлено помірний ризик спонтанних передчасних пологів для всіх термінів гестації на тлі запальних і дисбіотичних процесів піхви – ВР=1,264, 95 % ДІ 1,078–1,482, NNT 4,951, який по відношенню до ранніх і надранніх пологів зростає у 5 разів – ВР=6,436, 95 % ДІ 2,784 –14,876, NNT 1,619 ($p<0,01$).

3. Встановлено поширеність нестачі вітаміну D у пацієток з передчасними пологами – 28,8 % при 56,7 % у контрольній групі ($p=0,006$), а дефіциту – 63,1 % при 13,3 % в контролі. Рівні концентрації 25(OH)D у сироватці крові, яка відповідає дефіциту вітаміну D, коливались від 18,9 до 5,4 нг/мл, а нестачі вітаміну D – відповідно від 28,1 до 21,0 нг/мл. Важкий дефіцит вітаміну D (рівень 25(OH)D у сироватці крові від 12,0 до 5,4 нг/мл) мав місце у 21,3 % з 54,95 % випадків дефіциту вітаміну D. Відносний ризик недоношування вагітності за наявності нестачі і дефіциту вітаміну D є значним – ВР=4,439, 95 % ДІ (1,572–12,538) NNT 1,745.

4. Встановлено, що передчасні пологи найбільш імовірні за народження вагітної від передчасних пологів ВР=5,022, 95 % ДІ 3,109–8,111, NNT 1,368; передчасному перериванні вагітності в анамнезі – ВР=3,321; загрозі пізнього викидня за даної вагітності – ВР=8,333, 95 % ДІ 4,547–15,274, NNT 1,364; короткій (менше 25мм) шийці матки за даними цервікометрії – ВР=2,818, 95 % ДІ 1,862–4,266, NNT 1,613; загрозі раннього викидня при даній вагітності – ВР=2,323, 95 % ДІ 1,583–3,410, NNT 1,931; персистенції РХГ з I триместру даної вагітності – ВР=1,3567, 95 % ДІ 1,317–1,864, NNT 2,810; передчасному розриві плодових оболонок – ВР= 1,294, 95% ДІ 1,145–1,4463, NNT 4,549.

5. Доведено, що невідповідність стадій дозрівання плаценти гестаційному терміну за даними при УЗД має місце у 36,0 % вагітних з передчасними пологами. Відставання параметрів фетометрії плода виявляється у 1,8 разів рідше ніж невідповідність стадій дозрівання плаценти, що свідчить про більш ранні зміни морфоструктури плаценти і є прогностично несприятливою ознакою щодо ризику затримки росту плода, відносний ризик

якого за наявності УЗ-ознак плацентарної недостатності складає $VP=3,0825$, 95% ДІ 2,113-4,495, NNT 1,542.

6. Відставання рівнів вільного Е у сироватці крові вагітних із загрозою передчасних пологів в динаміці вагітності на 33,7 %, 19,1 %, 30,9 % та 52,7 % від показників здорових вагітних ($p=0,0375$ порівняно з контролем) відображає порушення гормон-продукуючої функції плаценти та стероїд-синтетичної функції печінки плода і свідчить про наростання плацентарної недостатності і пов'язаного з нею порушення стану плода, що корелює з найвищим показником затримки росту плода 68,6 % у 34 – 36 тижнів вагітності – коефіцієнт кореляції Спірмена $\rho=0,868$, сила зв'язку за шкалою Чеддока пряма сильна ($p<0,0001$). Низький рівень зростання сироваткових рівнів плацентарного лактогену в динаміці вагітності є свідченням наростання виснаження функції плаценти внаслідок прогресування плацентарної недостатності і прямо корелює з несприятливими наслідками гестації (надранні і ранні спонтанні передчасні пологи). Плато зростання рівня плацентарного лактогену відображає вираженість плацентарної недостатності, а зниження сироваткового рівня β -ХГЛ більше ніж на 50% у пацієток із загрозою передчасних пологів в період максимальної продукції гормону при неускладненій вагітності (18-19 тижнів) є раннім прогностично несприятливим чинником щодо ризику надранніх і ранніх спонтанних ПП – коефіцієнт кореляції $r=0,995$, прямий сильний функціональний зв'язок.

Клінічні прояви плацентарної дисфункції (затримка росту плода, преєклампсія) виявляються у 30,6 % пацієток з передчасними пологами, при верифікації морфологічних ознак плацентарної недостатності у 60,4 % випадків, що свідчить про прихований перебіг плацентарної недостатності до розвитку передчасних пологів у третині випадків.

7. Доведено ефективність диференційованої прегравідарної підготовки пацієток із чинниками ризику передчасних пологів. Оцінка запропонованих заходів згідно критеріїв ефективності показала зниження частоти загрози раннього викидня у 5,2 рази, безсимптомної бактеріурії у 2,7 рази, загрози

пізнього викидня у 3,1 рази, передчасного розриву плодових оболонок у 5,4 рази; зниження частоти передчасних пологів у 6,5 рази за відсутності таких у 22-33⁺⁶ тижні; зниження частоти синдрому затримки росту плода у 3,1 рази і дистресу плода у 4,0 рази, що, відповідно, знизило частоту розродження операцією кесарева розтину у 2,1 рази.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Діагностичні заходи на прегравідарному етапі у жінок із чинниками ризику передчасних пологів і плацентарної недостатності з обтяженим акушерським і гинеологічним анамнезом мають передбачати дослідження стану мікробіоти піхви; діагностику інфікування збудниками, що передаються статевим шляхом; визначення рівня 25 (ОН) D, пролактину, ТТГ та АТПО у сироватці крові; в період гестації – визначення рівнів β -ХГЛ, плацентарного лактогену, естріолу, прогестерону у сироватці крові в динаміці вагітності, трансвагінальну цервікометрію у 17-19 тижнів гестації; проведення тестів Actim Partus і Actim Prom.

2. Індивідуалізовані лікувально-профілактичні заходи на преконцепційному етапі мають передбачати корекцію функції щитоподібної залози, лікування дисбіотичних і запальних захворювань уrogenітального тракту, хронічного ендометриту; гормональну корекцію, диференційоване призначення холекальциферолу, вітаміно-мінеральних комплексів, метаболічну терапію.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аряєв МЛ, Шевченко ІМ, Москаленко ТЯ, Ель-Мезевгі ХМ, Шевченко НВ. Фактори ризику передчасних пологів у різні терміни гестації. Современная педиатрия. 2016; 6(78):111-114. DOI 10.15574/SP.2016.78.111
2. Бабкіна ТМ, Волік НК. Ехографічні та доплерометричні методи досліджень в акушерстві та перинатології. Здоровье женщины. 2018; (2): 74-9.
3. Бенюк ВА, Щерба ЕА. Мікроекосистема піхви у жінок репродуктивного віку і методи її корекції. Здоровье женщины. 2017; 8: 44-50.
4. Бойко ВІ, Бутенко ОІ. МА. Затримка розвитку плода при недоношеній вагітності: діагностика та профілактика перинатальної патології. Здоровье женщины. 2017; 1(117): 124-127.
5. Бондаренко ЮМ. Особливості імуногістохімічних маркерів стовбурових клітин CD-117, CD-44 в плацентах жінок на тлі хронічного стресу. Репродуктивна ендокринологія. 2022; 3 (65): 71-79. DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2022.65.71-79>
6. Бойчук АВ, Нікітіна ІМ, Сухарєв АБ, Калашник НВ, Бабар ТВ. Можливості лікування загрози передчасних пологів при багатоплідній вагітності з використанням сублінгвальної форми мікронізованого прогестерону. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2018; (1):41-47. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2018.1.8625>
7. Бойчук АВ, Нікітіна ІМ, Сміян СА, Бегош БМ. Морфологічні особливості плаценти при багатоплідній вагітності. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2016; 2: 40-44. DOI 10.11603/24116-4944.2016.2.6855

8. Булавенко ОВ, Татарчук ТФ, Коньков ДГ. Сучасні стратегії клінічного менеджменту дефіциту вітаміну D у практиці акушера-гінеколога. Репродуктивна ендокринологія. 2018; 1(39):38–44. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2018.39.38-44>

9. Вдовиченко ЮП, Дудка СВ. Ультразвукова діагностика затримки росту плода на фоні плацентарної недостатності в групах з високим ризиком. Ехографія в перінатології та гінекології. 2013; 25–27.

10. Венцківська ІБ, Біла ВВ, Загородня ОС. Передчасні пологи (Клінічна лекція). Здоров'я жінки. 2018; 4:9-13.

11. Веропотвелян НП, Воленко НВ, Погуляй ЮС. Современный взгляд на плацентарную дисфункцию у пациенток, страдающих преждевременным прерыванием беременности. Здоровье женщины. 2012;1:68-74.

12. Веропотвелян ПМ, Веропотвелян МП, Цехмістренко ІС, Бондаренко АА, Усенко ТВ. Сравнительная характеристика состояния плаценты после экстракорпорального оплодотворения при одноплодной и многоплодной беременностей. Здоровье женщины. 2016; 8 (1141):63-71.

13. Вигівська ЛМ, Гончаренко ВМ, Бенюк ВО, Майданник ІВ, Олешко ВФ. Стан матково-плацентарної гемодинаміки у вагітних у результаті використання допоміжних репродуктивних технологій. Акт. проблеми клін. та профілакт. медицини. 2020; 4(1):56-63. [https://doi.org/10.35278/2664-0767.2\(46\).2020.219467](https://doi.org/10.35278/2664-0767.2(46).2020.219467)

14. Волосовський ПР. Особливості функціонального стану фетоплацентарного комплексу у жінок з позаматковою вагітністю в анамнезі. Здоровье женщины. 2016; (7): 91-93.

15. Воробйова ІІ, Могілевська СІ, Живецька-Денисова АА. Стан імунітету та особливості мікробіоценозу полових шляхів у жінок із загрозою передчасних пологів. Здоровье женщины. 2011;9:91-5.

16. Воробйова ІІ, Скрипченко НЯ, Ткаченко ВБ. та ін. Особливості розвитку запальних реакцій у плаценті при пологах на різних термінах

гестації. Репродуктивна ендокринологія. 2020; 2: 44-48. http://nbuv.gov.ua/UJRN/repe_2020_3_9

17. Геряк СМ, Жиляєв ММ. Особливості продукції інтерлейкінів при своєчасних та ускладнених (антенатальна загибель плода) передчасних пологах. Вісник наукових досліджень. 2013;1:69-70.

18. Геряк СМ, Петренко НВ, Добрянська ВЮ, Якимчук ОА. Патогенетичні підходи до лікування передчасних пологів на тлі хронічного вогнища інфекції. Здоров'я жінки. 2017;3:54-9.

19. Голяновський ОВ, Рубінштейн АМ, Бачинська МА. Ефективність комбінованого застосування сублінгвальної форм мікронізованого прогестерону в терапії загрози передчасних пологів. Репродуктивна ендокринологія. 2016;1:41-6.

20. Гошовська АВ, Гошовський ВМ. Імуногістохімічне дослідження плацентарних гормонів та білків вагітності в трофобласті хоріальних ворсинок плаценти в жінок з проявами гіперандрогенії. Клінічна та експериментальна патологія. 2015; 2 (52): 73-76.

21. Григоренко АП, Шиманська ОГ, Шатковська НС, Онишко ВЮ, Більковська АМ. Характеристика морфологічної структури плаценти у вагітних жінок з фетоплацентарною недостатністю та дистресом плода різного ступеня важкості. Таврический медико-биологический вестник. 2011; 14(3) : 59-62.

22. Грищенко ОВ, Коровай СВ, Лахно ІВ. Ефективність превентивних методів та їх комбінацій у профілактиці передчасних пологів. Проблеми безперервної медичної освіти та науки. 2021; 2:18-21.

23. Демографічний щорічник "Населення України" за 2020 рік. Київ, Державна служба статистики України, 2021. Режим доступу http://database.ukrcensus.gov.ua/PXWEB2007/ukr/publ_new1/index.asp.

24. Диндар ОА, Бенюк ВО. Особливості стану фетоплацентарного комплексу в жінок із невиношуванням вагітності на тлі надлишкової маси тіла і метаболічного синдрому. Перинатология и педиатрия. 2015;1:28-31.

25. Дубоссарская ЗМ, Дубоссарская ЮА, Нагорнюк ВТ. Предикторы преждевременных родов (обзор литературы). Акушерство. Гінекологія. Генетика. 2018; 4(3):5-10.
26. Дубоссарская ЮА, Лебедюк ВВ. Оптимизация тактики ведения беременности с целью профилактики преждевременных родов. Здоровье женщины. 2016; 2 (108):20-27.
27. Дяк КВ, Юзько ОМ. Причинні фактори передчасних пологів (Новий погляд на проблему). Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2017; 1(23):62-69. DOI: 10.24061/2413-4260.
28. Дяк КВ. Прогнозування передчасних пологів у вагітних із загрозою передчасних пологів. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2018; 2(28):82-86. DOI: 10.24061/2413-4260.VIII.2.28.2018.13
29. Жабченко ІА, Яремко ГЄ, Ліщенко ІС. Ехографічні особливості фетоплацентарного комплексу жінок із переношеною та пролонгованою вагітністю. Перинатология и педиатрия. 2015; (2): 25-28.
30. Живецька-Денисова АА, Воробйова П, Ткаченко ВБ. Передчасні пологи: сучасні підходи щодо їх попередження. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2012; 2(1):46-9.
31. Живецька-Денисова АА, Воробйова П, Скрипченко НЯ, Толкач СМ, Раздайбедін СМ, Бондаренко ЮМ. Плацентарні маркери невиношування вагітності. Патологія. 2021; 18, 3(53): 328-339. DOI: 10.14739/2310-1237.2021 .3.232
32. Жук СІ, Ус ІВ, Бикова ОГ, Пехньо НВ. Порівняльна характеристика різних методів лабораторної діагностики передчасних пологів. Здоровье женщины. 2015;5 (101):38–40.
33. Загородня О. Передчасні пологи: заходи із доведеною ефективністю. З турботою про жінку. 2016;4:61-3.
34. Задорожна ТД. Морфологічні та імуногістохімічні методи дослідження в акушерстві та перинатології. Здоровье женщины. 2014;(4):38-41.

35. Запорожан ВМ, Міщенко ВП, Руденко ІВ, Лавриненко ГЛ. [та ін.]. Профілактика плацентарної дисфункції з позицій індивідуальних особливостей організму жінки. Здоров'я жінки. 2012; 9 (75): 114–116.

36. Каліновська ІВ. Зміни імунологічного статусу вагітних при плацентарній дисфункції. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2015; 14 (4): 54-56.

37. Каліновська ІВ. Генетичні аспекти невиношування вагітності. Буковинський медичний вісник. 2016; 20(2):35-8. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XX.2.78.2016.69>

38. Камінський ВВ, Бойчук ОГ, Коломійченко ТВ, Єщенко ОІ, Килихевич СМ. Морфологічні та імуногістохімічні особливості плацент жінок після допоміжних репродуктивних технологій із функціональними порушеннями печінки. Репродуктив. ендокринологія. 2016;(3):24-7.

39. Коровай СВ, Лахно ІВ, Грищенко ОВ, Дроговоз КВ, Блажко ЮС, Луцький АС. Оптимізація моніторингу скоротливої діяльності матки та стану плода в жінок із загрозою передчасних пологів. Репродуктивна ендокринологія. 2021;59:32-4.

40. Кравченко ОВ, Печеряга СВ. Оцінка ефективності профілактики первинної плацентарної дисфункції в ранні терміни гестації при аномальному розташуванні плаценти. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2016; (1): 74 – 75.

41. Кравченко ОВ. Плацентарна дисфункція як базова патологія перинатальних ускладнень. Репродуктивна ендокринологія. 2021; 2(58): 107 – 112. DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2021.58.107-112>

42. Кравченко ОВ. Сучасні підходи до корекції мікробіозу піхви на етапі прекоцепційної підготовки. Репродуктивна ендокринологія. 2017; 6: 26-28.

43. Куновський ВВ, Лаба ОВ, Біль ІА. Спосіб лікування та профілактики акушерських та перинатальних ускладнень у жінок з групи ризику (запальні захворювання статевих органів в анамнезі). Пат. України № 145500. 2020

груд.10.

<https://base.uipv.org/searchINV/search.php?action=viewdetails&IdClaim=273014>

44. Лаба ОВ, Пирогова ВІ. Оцінка D-статусу у жінок групи ризику передчасних пологів. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики. 2022; 4 (2): 23-29. doi: 10.52705/2788-6190-2022-04-3

45. Лаба ОВ. Роль імуногістохімічних методів дослідження в верифікації акушерської патології. Тези. Збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції “YOUNG SCIENCE 2.0”; 2020 Лют.19; Київ. 2020, 35-6.

46. Лаба ОВ. Профілактика порушень фетоплацентарного комплексу у жінок із ризиком і загрозою передчасних пологів (Огляд літератури). Здоров'я жінки. 2020; 5-6 (151-152):99-102. DOI 10.15574/HW.2020.151-152.99

47. Лаба ОВ. Дисфункція плаценти у жінок із ризиком і загрозою передчасних пологів. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022; 4(59): 48-51. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2022.262791>

48. Лаба ОВ, Пирогова ВІ. Дослідження стану мікробіоти піхви у жінок із ризиком і загрозою передчасних пологів. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022; 5(60): 39-44. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.5.2022.265477>

49. Лаба ОВ. Перинатальні наслідки у вагітних жінок з запальними захворюваннями репродуктивних органів в анамнезі. 8th International conference Science and society; 2018 Nov. 9; Hamilton, Canada. 2018, 264-269.

50. Лакатош ВП, Наритник ТТ, Біла ВВ, Аксьонова АВ, Ткаліч ВО, Потапов ВА. Передчасні пологи: протиріччя і сучасні реалії. Здоров'я жінки. 2014;7:10–8.

51. Лахно ІВ, Коровай СВ. Актуальні питання прогнозування і профілактики передчасних пологів. Health of woman. 2020; 1(147): 8–13. DOI 10.15574/HW.2020.147.8

52. Маркін ЛБ, Суслікова ЛВ, Шатилович КЛ, Матвієнко ОО, Сегедей ЛІ. Сучасні аспекти ультразвукової діагностики в акушерстві та гінекології. Львів: ЗУКЦ, 2018. - 111 с.

53. Маркін ЛБ, Шатилович КЛ, Семенина ГБ. Профилактика невынашивания беременности после индукции овуляции у женщин с эндокринным бесплодием в анамнезе. Запорожский медицинский журнал, 2019; 21 (4):484-490

54. Мельник ЮМ, Шляхтіна АО. Ранні предиктори плацентарної дисфункції. Здоровье женщины. 2016; 8: 25–28.

55. Мінцер ОП. Статистичні методи дослідження при виконанні наукових робіт. Практична медицина. 2018; (8):112-8.

56. Москаленко ВФ, редактор. Біостатистика: підручник. К.: Книга плюс; 2009. 184с.

57. Назаренко ГИ. Лабораторные методы исследований. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 369 с.

58. Ніцович ІР, Семеняк АВ. Особливості перебігу та лікування бактеріального вагінозу у вагітних. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2016; 6(3):61-4. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.VI.3.21.2016.10>

59. Ночвіна ОА. Роль мікробіоценозу піхви в генезі невиношування вагітності. Репродуктивна ендокринологія. 2019; 1 (45): 22-27.

60. Пасиешвили НМ, Лупояд ВС, Ильченко АВ, Мошко ЮА. Плацентарная дисфункция (недостаточность) и задержка роста плода. Міжнародний медичний журнал. 2019; 1:43-52.

61. Печеряга СВ, Маринчина ІМ. Профілактика виникнення порушень фетоплацентарного комплексу в ранні терміни гестації при низькій плацентазії. Буковинський мед. вісник. 2018; 22 (2): 70-75.

62. Пирогова ВІ, Шурпяк СО, Ошуркевич ОО, Жемела НІ, Охабська П. Роль вітаміну D у збереженні здоров'я жінок і сучасні принципи корекції D-статусу організму. Здоров'я жінки. 2018; 9(135):44-9.

63. Пирогова ВІ. Перинатальні інфекції як причина плацентарної дисфункції. Жіночий лікар. 2009; 3 (23): 36-39.

64. Пирогова ВІ, Лаба ОВ. Оцінка ефективності корекції дисбіозу піхви з використанням вагінального пребіотичного комплексу у жінок із чинниками ризику спонтанних передчасних пологів. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022; 6(61): 44-49. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.6.2022.267684>

65. Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні: Наказ МОЗ України № 417 від 15.07.2011, м. Київ [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://akusherstvo.ltd.ua/files/417.pdf>.

66. Резніченко ГІ, Резніченко НЮ, Потетня ВЮ, Антонюк ІЛ. Перспективи лікування загрози передчасних пологів із застосуванням сублінгвальної форми мікронізованого прогестерону. Здоров'я жінки. 2016;7:28-32.

67. Романенко ТГ. Плацентарна дисфункція як предиктор невиношування вагітності. Репродуктивна ендокринологія. 2017; 1 (33): 77-82.

68. Рубан ЯА. Можливості прогнозування плацентарної дисфункції після допоміжних репродуктивних технологій. Сімейна медицина. 2014; (5) : 112-3.

69. Сенчук АЯ, Чермак ВІ, Заболотна А В, Андрійчук Т П. Результати ехографії фетоплацентарного комплексу у вагітних із ускладненим перебігом гестації. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2021; 1:138-143. DOI 10.11603/24116-4944.2021.1.12369.

70. Суханова АА, Савченко СС, Карлова ОО, Онищик ЛМ. Нові можливості в комплексній терапії плацентарної дисфункції. Жіночий лікар. 2020; 2 (88):30-35.

71. Татарчук ТФ, Дейнюк КД, Занько ОВ, Юско ТІ, Тарнопольська ВО. Вітамін D-дефіцитні стани в генезі порушень репродуктивного здоров'я жінки. Репродуктивна ендокринологія. 2018; 3(41):50-3. DOI: <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2018.41.84-94>.

72. Тести біохімічних маркерів для допомоги в діагностиці передчасних пологів у жінок із непошкодженими плодовими оболонками. Настанова з діагностики. Nice.org.uk/guidance/dg33. Здоров'я жінки. 2019; 4 (140):73-83.

73. Ханча Ф О. Особливості експресії маркера ендотеліальних клітин CD34 у судинному руслі вілльозного дерева плаценти при вагітності, індукованій у циклі допоміжних репродуктивних технологій. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2020; 2: 160-166. DOI 10.11603/24116-4944.2020.2.11857

74. Черняк ММ, Корчинська ОО. Сучасний стан проблеми плацентарної дисфункції у жінок з обтяженим акушерським анамнезом. Проблеми клінічної педіатрії. 2015; 4(30): 42-48.

75. Шевченко АО. Особливості акушерської та перинатальної патології на тлі загрози передчасних пологів. Запорозький медичний журнал. 2017;19(2):190-4.

76. Щурук НВ, Пирогова ВІ. Обґрунтування лікувальної тактики на прекоцепційному етапі у пацієнок з патологічними вагінальними виділеннями та обтяженим невиношуванням анамнезом. Здоров'я жінки. 2016; 6: 52-56.

77. Яремчук ЛВ. Істміко-цервікальна недостатність шийки матки, як причина невиношування: сучасний погляд на етіологію, діагностику та лікування (огляд літератури). Вісник Вінницького національного медичного університету ім. МІ. Пирогова. 2014;18(1 Ч 2):319-23.

78. Abdelazim I. Relation between interleukin-6 in the cervicovaginal fluid and subclinical chorioamnionitis in patients with preterm premature rupture of membranes. Asian Pacific J Reproduction. 2013; 2(1): 38–41. [https://doi.org/10.1016/S2305-0500\(13\)60113-X](https://doi.org/10.1016/S2305-0500(13)60113-X).

79. Abdulrahman Al-Matary, Yahia Al Malki, Samah Khalil, [Emad Al Hulaimi](#). The Potential Effects of Vitamin D Deficiency on Respiratory Distress

Syndrome among Preterm Infants. J Pre-proof. June 2021
<https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.06.009>

80. Abrams ET, Milner DA, Kwiek J. Risk factors and mechanism of preterm delivery in Malawi. *Am J Reprod Immunol*. 2019;52(2):174.

81. Abu-Faza M, Abdelazim I, Svetlana S. [et al.]. Diagnostic accuracy of PremaQuick versus Actim partus in prediction of preterm labor in symptomatic women within 14 days. *Open J Obstetrics and Gynecology*. 2018; 8: 741–755. doi: [10.4236/ojog.2018.88078](https://doi.org/10.4236/ojog.2018.88078).

82. ACOG practice bulletin no. 127: Management of preterm labor. *Obstet Gynecol*. 2012;119(6):1308-17. doi: [10.1097/AOG.0b013e31825af2f0](https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31825af2f0).

83. Alexander G. Prematurity at birth: determinants, consequences and geographic variation. National Academies Press. W. 2014; 607–608.

84. Alfirevic Z, Stampalija T, Medley N. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev*. 06 June 2017; CD008991. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008991.pub3>

85. Alinezhad S, Bakhshandehnosrat S, Baniaghil AS, Livani S, Bazouri M. [et al.]. The Role of Genital Mycoplasmas in Preterm Labor. *J Reprod Infertil*. 2022; 23(2):114-119. <https://doi.org/10.18502/jri.v23i2.8996>.

86. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No.142: Cerclage for the management of cervical insufficiency. *Obstet. Gynecol*. 2014; 123 (2, Pt 1): 372-9. doi: [10.1097/01.AOG.0000443276.68274.cc](https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000443276.68274.cc).

87. Amirchaghmaghi E, Rezaei A, Moini A, Roghaei MA, Hafezi M, Aflatoonian R. Gene expression analysis of VEGF and its receptors and assessment of its serum level in unexplained recurrent spontaneous abortion. *Cell J*. 2015; 16 (4): 538-545. doi: [10.22074/cellj.2015.498](https://doi.org/10.22074/cellj.2015.498)

88. Andrade KC, Bortoletto TG, Almeida CM, Daniel RA, Avo H, Pacagnella RC. [et al.]. Reference Ranges for Ultrasonographic Measurements of the Uterine Cervix in Low-Risk Pregnant Women. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2017; 39(9):443-52. doi: [10.1055/s-0037-1605556](https://doi.org/10.1055/s-0037-1605556).

89. AnneKelly EPlagge T, McKinney DN, Adcock R, DeFranco EA. Contribution of Maternal Factors to Infant Mortality From Extreme Preterm Birth [25F]. *Obstet. Gynecol.* 2019; 133: 69S.
90. Anum EA, Springel EH. [et al.]. Genetic contributions to disparities in preterm birth. *Pediatr. Res.* 2015; 65 (1): 1–9. doi: [10.1203/PDR.0b013e31818912e7](https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e31818912e7)
91. Aouache R, Biquard L, Vaiman D, Miralles F. Oxidative stress in preeclampsia and placental diseases. *Int J Mol Sci.* 2018 May 17;19(5):1496. doi: [10.3390/ijms19051496](https://doi.org/10.3390/ijms19051496).
92. Arabin B, Alfirevic Z. Cervical pessaries for prevention of spontaneous preterm birth: past, present and future. *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 2013; 42:390-399 .
93. Aune D, Schlesinger S, Henriksen T, Saugstad OD, Tonstad S. Physical activity and the risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *BJOG.* 2017 Nov; 124(12):1816-1826.
94. Avershina E, Slangsvold S, Simpson MR, Storrq O, Johnsen R, Qien T. [et al.]. Diversity of vaginal microbiota increases by the time of labor onset. *Sci Rep.* 2017;7(1):17558. doi: [10.1038/s41598-017-17972-0](https://doi.org/10.1038/s41598-017-17972-0).
95. Azami M, Badfar G, Shohani M, Mansouri A, Yekta-Kooshali MH, Sharifi A. [et al.]. A meta-analysis of mean vitamin D concentration among pregnant women and newborns in Iran. *Iran J Obstet Gynecol Infertil.* 2017; 20(4):76-87. DOI:[10.22038/IJOGI.2017.8985](https://doi.org/10.22038/IJOGI.2017.8985)
96. Baer RJ, Nidey N, Bandoli G, Chambers BD, Chambers CD, Feuer S, Karasek D. [et al.]. Risk of Early Birth among Women with a Urinary Tract Infection: A Retrospective Cohort Study. *Am J Perinatol Rep* 2021;11:e5–e14. DOI <https://doi.org/10.1055/s-0040-1721668>.
97. Baker AM, Haeri S, Camargo CA, Stuebe AM, Boggess KA. A nested case-control study of first-trimester maternal vitamin D status and risk for spontaneous preterm birth. *Amer. J. perinatology.* 2011; 28(09):667-72. DOI: [10.1055/s-0031-1276731](https://doi.org/10.1055/s-0031-1276731)

98. Barišić T, Mandić V, Tomić V, Zovko A, Novaković G. Antibiotic prophylaxis for premature rupture of membranes and perinatal outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017; 30(5):580-4. doi: 10.1080/14767058.2016.1178228.
99. Bartoszewicz Z, Kondracka A, Krasnodębska-Kiljańska M, Niedźwiedzka B, Popow M. [et al.]. Vitamin D insufficiency in healthy pregnant women living in Warsaw. *Ginekologia polska* 2013; 84(5):363-7. DOI: 10.17772/gp/1590
100. Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Requejo JH. [et al.]. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bulletin of the World Health Organization* 2010; 88:31-8. DOI: [10.2471/BLT.08.062554](https://doi.org/10.2471/BLT.08.062554)
101. Bekmukhambetov Y, Mamyrbayev A, Dzharkenov T, Kravtsova N. [et al.]. Metabolic and immunologic aspects of fetoplacental insufficiency. *Am J Reprod Immunol.* 2016 Oct;76(4):299-306.doi: 10.1111/aji.12544.
102. Benoist G. Prediction of preterm delivery in symptomatic women (preterm labor). *J gynecologie, obstetrique et biologie de la reproduction.* 2016; 45 (10): 1346-1363.
103. Berghella V. What's new in preterm birth prediction and prevention? *J Perinat Med.* 2017; 45(1):1-4. doi: 10.1515/jpm-2016-0384.
104. Best K P, Gomersall J, Makrides M. Prenatal Nutritional Strategies to Reduce the Risk of Preterm Birth. *Ann Nutr Metab* 2020;76(suppl 3):31–39. DOI: 10.1159/000509901.
105. Bhupornvivat N, Phupong V. Serum 25-hydroxyvitamin D in pregnant women during preterm labor. *Asia Pacific J clinical nutrition* 2017; 26(2):287-90. DOI: [10.6133/apjcn.112015.11](https://doi.org/10.6133/apjcn.112015.11)
106. Bialy L, Fenton T, Shulhan-Kilroy J, Johnson DW, McNeil DA, Hartling L. Vitamin D supplementation to improve pregnancy and perinatal outcomes: an overview of 42 systematic reviews. *BMJ open* 2020; 10(1):e032626. DOI: [10.1136/bmjopen-2019-032626](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-032626)

107. Blencowe H, Cousens S, Chou D. [et al.]. Born too soon: the global epidemiology of 15 million 854 preterm births. *Reprod Health*. 2013;10 Suppl 1(Suppl 1):S2. doi:10.1186/1742-4755-10-855 S1-S2856.
108. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012; 379(9832): 2162-72. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60820-4.
109. Boelig RC, McIntosh J, Feltovich H, House M. Cervical Length Ultrasound for the Evaluation of Preterm Labor: A Survey of National Use and Review of Evidence. *Am J Perinatol*. February 2022. DOI: 10.1055/s-0042-1748156
110. Bowman CE, Arany Z, Wolfgang MJ. Regulation of maternal-fetal metabolic communication. *Cell Mol. Life Sci*. 2021; 78 (4): 1455–1486. DOI: [10.1007/s00018-020-03674-w](https://doi.org/10.1007/s00018-020-03674-w)
111. Breintoft K, Arendt LH, Uldbjerg N, Glavind MT, Forman A, Henriksen TB. Endometriosis and preterm birth: A Danish cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2022;101:417–423. doi: 10.1111/aogs.14336
112. Brosens I, Puttemans P, Benagiano G. Placental bed research: I. The placental bed: from spiral arteries remodeling to the great obstetrical syndromes. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2019; 221 (5): 437–456. DOI: [10.1016/j.ajog.2019.05.044](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.05.044)
113. Brown RG, Marchesi JR, Lee YS, Smith A, Lehne B, Kindinger LM. [et al.]. Vaginal dysbiosis increases risk of preterm fetal membrane rupture, neonatal sepsis and is exacerbated by erythromycin. *BMC Med*. 2018;16(1):9. DOI: [10.1186/s12916-017-0999-x](https://doi.org/10.1186/s12916-017-0999-x)
114. Bruijn MM, Vis JY, Wilms FF, Oudijk MA, Kwee A, Porath MM, Oei G. [et al.]. Comparison of the Actim Partus test and the fetal fibronectin test in the prediction of spontaneous preterm birth in symptomatic women undergoing cervical length measurement. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016; 206:220-4. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.09.018.

115. Bursac D, Madzarac V, Kardum V. [et al.]. Placental lake in high-risk pregnancy. *Z. Geburtshilfe Neonatol.* 2014; 218 (1): 43–44. DOI: [10.1055/s-0034-1371917](https://doi.org/10.1055/s-0034-1371917).
116. Burton GJ, Fowden AL, Thornburg KL. Placental origins of chronic disease. *Physiol Rev.* 2016 Oct;96(4):1509-65. doi:10.1152/physrev.00029.2015.
117. Burton GJ, Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Feb; 218(2S):S745-S761. doi:10.1016/j.ajog.2017.11.577.
118. Cavoretto P, Candiani M, Giorgione V, Inversetti A, Abu-Saba MM, Tiberio F. [et al.]. Risk of spontaneous preterm birth in singleton pregnancies conceived after IVF/ICSI treatment: meta-analysis of cohort studies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018 Jan;51(1):43-53. doi:10.1002/uog.18930.
119. Chan S, Boelaert K. Optimal management of hypothyroidism, hypothyroxinaemia and euthyroid TPO antibody positivity preconception and in pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015; 82: 313–326.
120. Chander PA, Kacerovsky M, Shurpyak S, Zinner B, Vari SG. [et al.]. Disparities and relative risk ratio of preterm birth in six Central and Eastern European centers. *Croat Med J.* 2015;56:119-27.doi: 10.3325/cmj.2015.56.119
121. Chatterjee P, Chiasson V L, Bounds K R, Mitchell B M. Regulation of the antiinflammatory cytokines interleukin 4 and interleukin 10 during pregnancy. *Front. Immunol.* 2014; 27(5):253. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00253>
122. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D. [et al.]. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Global Health* 2019; 7:e37–46. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30451-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30451-0).
123. Cheong JL, Doyle LW, Burnett AC, Lee KJ, Walsh JM, Potter CR. [et al.]. Association between moderate and late preterm birth and neurodevelopment and social-emotional development at age 2 years. *JAMA Pediatr.* 2017; 171(4):e164805. DOI: [10.1001/jamapediatrics.2016.4805](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.4805)

124. Chisholm K M, Heerema A, Tian L. [et al.]. Correlation of preterm infant illness severity with placental histology. *Placenta*. 2016; 39: 61–69.
125. Cho GJ, Ouh YT, Kim LY, Lee TS, Park GU. [et al.]. Cerclage is associated with the increased risk of preterm birth in women who had cervical conization. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018; 18 (1): 277. doi:10.1186/s12884-018-1765-6.
126. Cobo T, Kacerovsky M, Jacobsson B. Risk factors for spontaneous preterm birth. *Int J Obstet Gynecol*. 2020; 150, 17–23, <https://doi.org/10.1002/ijgo.13184>.
127. Cookson MW, Ryan SL, Seedorf GJ, Dodson RB. [et al.]. Antenatal vitamin D preserves placental vascular and fetal growth in experimental chorioamnionitis due to intra-amniotic endotoxin exposure. *Am. J. Perinatol*. 2018; 35:1260-1270. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1642033>.
128. Combs CA, Gravett M, Garite T, Morgan T, et al; Obstetrix Collaborative Network. Amniotic fluid infection, inflammation, and colonization in preterm labor with intact membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210(2):125.e1-125.e15.
129. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics, The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 130: prediction and prevention of preterm birth. *Obstet Gynecol* 2012;120:964–73. DOI: [10.1097/AOG.0b013e3182723b1b](https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3182723b1b)
130. Compan C, Rossi A, Piquier-Perret G. [et al.]. Prediction of spontaneous preterm birth in symptomatic patients: a review [article in French]. *J de Gynécologie Obstét. Biologie Reproduction*. 2015; 44(8): 740–751. DOI: [10.1016/j.jgyn.2015.06.008](https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2015.06.008)
131. Conde-Agudelo A, Romero R. Predictive accuracy of changes in transvaginal sonographic cervical length over time for preterm birth: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 789–801. DOI: [10.1016/j.ajog.2015.06.015](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.06.015)
132. Conde-Agudelo A, Romero R. Vaginal progesterone to prevent preterm

birth in pregnant women with a sonographic short cervix: clinical and public health implications. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214: 235–242. DOI: [10.1016/j.ajog.2015.09.102](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.09.102)

133. Crump C. An overview of adult health outcomes after preterm birth. *Early Hum Dev.* 2020; 150:105187. DOI: [10.1016/j.earlhumdev.2020.105187](https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2020.105187)

134. Cunha G, Bastos L, Freitas S, Cavalli R, Quintana S. Genital mycoplasma infection and spontaneous preterm birth outcome: a prospective cohort study. *Intern. J Obstetrics Gynaecology.* 2022; 129 (7):1174-1175. DOI: [10.1111/1471-0528.17076](https://doi.org/10.1111/1471-0528.17076)

135. da Cunha Castro E C, Popek E. Abnormalities of placenta implantation. *APMIS.* 2018; 126 (7): 613–620. DOI: [10.1111/apm.12831](https://doi.org/10.1111/apm.12831).

136. Delnord M, Blondel B, Zeitlin J. What contributes to disparities in the preterm birth rate in European countries? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2015; 27 (2): 133-142.

137. De-Regil LM, Palacios C, Kostiuk LK, Pena-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Jul 26: CD008873. doi: [10.1002/14651858.CD008873.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD008873.pub4)

138. Di Fabrizio L, Giardina I, Cetin I, Di Tommaso M, Ciavattini A, Locci M, Facchinetti F, Zonca M, Di Renzo GC. New methods for preterm birth prediction: the PAMG-1 test. *Minerva ginecologica.* 2018; 70 (5): 635-640.

139. DiGiulio DB, Romero R, Amogan HP, et al. Microbial prevalence, diversity and abundance in amniotic fluid during preterm labor: a molecular and culture-based investigation. *PLoS ONE.* 2008; 3(8):e3056

140. Di Renzo G C, Cabero Roura L, Facchinetti F, Helmer H, Hubinont C. [et al.]. Preterm Labor and Birth Management: Recommendations from the European Association of Perinatal Medicine. *J. Maternal-Fetal Neonatal Med.* 2017; 30(17):2011-2030.

141. Dovník A, Mujezinović F. The association of vitamin D levels with common pregnancy complications. *Nutrients* 2018; 10(7):867. DOI: [10.3390/nu10070867](https://doi.org/10.3390/nu10070867)

142. Doyle RM, Alber DG, Jones HE, Harris K, Fitzgerald F, Peebles D. [et al.]. Term and preterm labour are associated with distinct microbial community structures in placental membranes which are independent of mode of delivery. *Placenta*. 2014; 35(12):1099-101. DOI: [10.1016/j.placenta.2014.10.007](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2014.10.007)
143. Duhig K, Chappell LC, Shennan AH. Oxidative stress in pregnancy and reproduction. *Obstet. Med.* 2016; 9 (3): 113–116. DOI: [10.1177/1753495X16648495](https://doi.org/10.1177/1753495X16648495)
144. Englund-Ogge L, Brantsater AL, Sengpiel V, Haugen M, Birgisdottir BE. [et al.]. Maternal dietary patterns and preterm delivery: results from large prospective cohort study. *BMJ*. 2014; 348:g1446. DOI: [10.1136/bmj.g1446](https://doi.org/10.1136/bmj.g1446)
145. Evantash E. Vaginal Fetal Fibronectin to Predict Spontaneous Preterm Birth. *JAMA*. 2017; 318(2):198-9. doi: [10.1001/jama.2017.7133](https://doi.org/10.1001/jama.2017.7133).
146. Facchinetti F. [et al.]. Progestogens for maintenance tocolysis in women with a short cervix: a randomized controlled rrial. *Obstet Gynecol*. 2017;130:64–70. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002065>.
147. Ferré C, Callaghan W, Olson C, Sharma A, Barfield W. Effects of Maternal Age and Age-Specific Preterm Birth Rates on Overall Preterm Birth Rates — United States, 2007 and 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:1181–1184. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6543a1>
148. Fettweis J M, [Serrano](#) M G, [Buck](#) G A. The vaginal microbiome and preterm birth. *Nature Medicine*. 2019; 25:1012. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0450-2>.
149. FIGO Working Group on best practice in maternal-fetal medicine. Best practice in maternal-fetal medicine. *Int J Gynecol Obstet*. 2015; 128: 80–82. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2014.10.011>
150. Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaidis KH; Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med* 2007; 357: 462–469. DOI: [10.1056/NEJMoa067815](https://doi.org/10.1056/NEJMoa067815)

151. Frey HA, Klebanoff MA. The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016; 21(2):68–73. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2015.12.011> PMID: 26794420.
152. Fuchs F, Monet B., Ducruet T, Chaillet N, Audibert F. Effect of maternal age on the risk of preterm birth: A large cohort study. *PLoS ONE.* 2018; 13 (1): e0191002. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191002>
153. Fuchs F, Senat MV. Multiple gestations and preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016; 21(2): 113–20. DOI: [10.1016/j.siny.2015.12.010](https://doi.org/10.1016/j.siny.2015.12.010)
154. Gagnon R. Placental insufficiency and its consequences. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003; 110: 99-107.
155. Ganguly A, Tamblyn JA, Finn-Sell S, Chan SY, Westwood M. [et al.]. Vitamin D, the placenta and early pregnancy: effects on trophoblast function. *J Endocrinol.* 2018 Feb; 236(2): 93-103. DOI: [10.1530/JOE-17-0491](https://doi.org/10.1530/JOE-17-0491)
156. García-Blanco A, Diago V, Serrano-De La Cruz V. [et al.]. Can stress biomarkers predict preterm birth in women with threatened preterm labor? *Psychoneuroendocrinology.* 2017; 83: 216–217. DOI: [10.1016/j.psyneuen.2017.05.021](https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.05.021)
157. Georgiou HM, Di Quinzio MKW, Permezel M. [et al.]. Predicting preterm labour: current status and future prospects. *Dis Markers.* 2015; 2015: 435014. DOI: [10.1155/2015/435014](https://doi.org/10.1155/2015/435014)
158. Gilman-Sachs A, Dambaeva S, Salazar Garcia MD, Hussein Y, Kwak-Kim J, Beaman K. Inflammation induced preterm labor and birth. *J Reprod Immunol.* 2018 Sep; 129:53-58. doi: [10.1016/j.jri.2018.06.029](https://doi.org/10.1016/j.jri.2018.06.029).
159. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 2008; 371(9606):75–84. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60074-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60074-4)
160. Gonçalves DR, Braga A, Braga J, Marinho A. Recurrent pregnancy loss and vitamin D: A review of the literature. *Am J Reprod Immunol.* 2018 Nov; 80(5): 3022.

161. Guimaraes GC, Alves LA, Betarelli RP, Guimarães CS-O. [et al.]. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and factor VIII in the gilt placenta and its relation to fetal development. *Theriogenology*. 2017; 92: doi: [10.1016/j.theriogenology.2017.01.002](https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2017.01.002)
162. Guttmacher AE, Maddox YT, Spong CY. The Human Placenta Project: placental structure, development, and function in real time. *Placenta*. 2014; 35(5):303–304
163. Gyamfi-Bannerman C, Menon R, Bonney EA, Dolan SM, Johnson M. [et al.]. Novel thoughts on preterm birth research proceedings of the 13th annual preterm birth international collaborative (PREBIC) meeting. *Semin Perinatol*. 2017; 41(7):438-41. doi: [10.1053/j.semperi.2017.07.015](https://doi.org/10.1053/j.semperi.2017.07.015).
164. Haider BA, Bhutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 4(4): CD004905. DOI: [10.1002/14651858.CD004905.pub5](https://doi.org/10.1002/14651858.CD004905.pub5)
165. Hassan SS, Romero R, Berry SM, Dang K, Blackwell SC, Treadwell MC, Wolfe HM. Patients with an ultrasonographic cervical length \leq 15 mm have nearly a 50% risk of early spontaneous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1458 – 1467. DOI: [10.1067/mob.2000.106851](https://doi.org/10.1067/mob.2000.106851)
166. Hendrix N, Berghella V. Non-placental causes of intrauterine growth restriction. *Semin Perinatol*. 2008; 32: 161-165. DOI: [10.1053/j.semperi.2008.02.004](https://doi.org/10.1053/j.semperi.2008.02.004)
167. Hernández-Díaz S, Boeke CE, Romans AT, Young B, Margulis AV. [et al.]. Triggers of spontaneous preterm delivery - why today? *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2014; 28(2):79-87. DOI: [10.1111/ppe.12105](https://doi.org/10.1111/ppe.12105)
168. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA. [et al.]. Evaluation, treatment, and revention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911–1930. DOI: [10.1210/jc.2011-0385](https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385)

169. Holmes VA, Barnes MS, Alexander HD, McFaul P, Wallace JMW. Vitamin D deficiency and insufficiency in pregnant women: A longitudinal study. *British J Nutrition*. 2009; 102 (6): 876-881. DOI: [10.1017/S0007114509297236](https://doi.org/10.1017/S0007114509297236).
170. Holness N. High-risk pregnancy. *Nurs. Clin. North Am*. 2018; 53 (2): 241–251. DOI: [10.1016/j.cnur.2018.01.010](https://doi.org/10.1016/j.cnur.2018.01.010)
171. Honest H, Forbes CA, Dure'e KH, Norman G, Duffy SB. [et al.]. Screening to prevent spontaneous preterm birth: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. *Health Technol Assess* 2009; 13: 1 – 627. DOI: [10.3310/hta13430](https://doi.org/10.3310/hta13430)
172. Hosny AM, El-Khayat W, Kashef MT, Fakhry MN. Association between preterm labor and genitourinary tract infections caused by *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, Gram-negative bacilli, and coryneforms. *J Chin Med Assoc*. 2017; 80(9):575-81. DOI: [10.1016/j.jcma.2016.10.007](https://doi.org/10.1016/j.jcma.2016.10.007)
173. Hou H, Zhang JY, Chen D. [et al.]. Altered decidual and placental catabolism of vitamin D may contribute to the aetiology of spontaneous miscarriage. *Placenta*. 2020;92:1–8. DOI: [10.1016/j.placenta.2020.01.013](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.01.013)
174. Hunt K, Kennedy SH, Vatish M. Definitions and reporting of placental insufficiency in biomedical journals: a review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016; 10: 146-149.
175. Jaiman S, Romero R, Bhatti G, Jung E, Gotsch F. [et al.]. The role of the placenta in spontaneous preterm labor and delivery with intact membranes. *J. Perinat. Med*. 2022. <https://doi.org/10.1515/jpm-2021-0681>
176. Jauniaux E, Burton GJ. The role of oxidative stress in placental-related diseases of pregnancy. *J. Gynecol. Obstet. Biol Reprod*. 2016; 45(8): 775-785. DOI: [10.1016/j.jgyn.2016.02.012](https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2016.02.012)
177. Kaambo E, Africa CWJ. The Threat of Aerobic Vaginitis to Pregnancy and Neonatal Morbidity. *African J Reproductive health*. 2017; 32(2):109-18.
178. Karras SN, Wagner CL, Castracane VD. Understanding vitamin D metabolism in pregnancy: From physiology to pathophysiology and clinical outcomes. *Metabolism*. 2018 Sep; 86:112-123.

179. Keelan JA, Payne MS. Vaginal microbiota during pregnancy: Pathways of risk of preterm delivery in the absence of intrauterine infection? *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015; 112 (47): 6414. <https://doi.org/10.1073/pnas.1517346112>.
180. Keelan JA. Intrauterine inflammatory activation, functional progesterone withdrawal, and the timing of term and preterm birth. *J Reprod. Immunol*. 2018; 125:89-99. doi: 10.1016/j.jri.2017.12.004.
181. Keskin U, Ulubay M, Dede M, Ozgurtas T, Koçyiğit YK. [et al.]. The relationship between the VEGF/sVEGFR-1 ratio and threatened abortion. *Arch. Gynecol. Obstet*. 2015; 291 (3):557–561. doi:10.1007/s00404-014-3452-9.
182. Keshavarzi F, Shahrakipoor M, Teimoori B, Yaghmaei M. [et al.]. Association of the placental VEGF promoter polymorphisms and VEGF mRNA expression with preeclampsia. *Clin. Exp. Hypertens*. 2019; 41 (3): 274-279. doi:10.1080/10641963.2018.1469644
183. Khong TY, Mooney EE, Ariel I. et al. Sampling and definitions of placental lesions: Amsterdam Placental Workshop Group consensus statement. *Arch Pathol Lab Med*. 2016; 140 (7): 698–713.
184. Kibret KT, Chojenta C, Gresham E, Tegegne TK, Loxton DJP. Maternal dietary patterns and risk of adverse pregnancy (hypertensive disorders of pregnancy and gestational diabetes mellitus) and birth (preterm birth and low birth weight) outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutr*. 2019; 22(3): 506–20. DOI: [10.1017/S1368980018002616](https://doi.org/10.1017/S1368980018002616)
185. Kirihara N, Kamitomo M, Tabira T, Hashimoto T, Taniguchi H. [et al.]. Effect of probiotics on perinatal outcome in patients at high risk of preterm birth. *J. Obstet. Gynaecol. Res*. 2017 doi:10.1111/jog.13497.
186. Kolmyk VA, Nasyrov RA, Kutusheva GF, Petrov VV, Grigoryev SG. Immunohistochemical value to treat patients with chronic endometritis. *Pediatrician*. 2016;7(3):17-22. <https://doi.org/10.17816/PED7317-22>
187. Koullali B, Oudijk MA, Nijman TA, Mol BW, Pajkrt E. Risk assessment and management to prevent preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016;21(2):80-8. doi: 10.1016/j.siny.2016.01.005.

188. Koullali B, van Zijl MD, Kazemier BM, Oudijk MA, Mol BWJ, Pajkrt E, Ravelli ACJ. The association between parity and spontaneous preterm birth: a population based study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020 Apr 21;20(1):233.

189. Kroon SJ, Ravel J, Huston WM. Cervicovaginal microbiota, women's health, and reproductive outcomes. *Fertil Steril*. 2018;110(3):327–36. pmid:30098679. DOI: [10.1016/j.fertnstert.2018.06.036](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.06.036)

190. Krut Yu.Ya, Shevchenko AA, Syusyuka VG. Current opportunities for determining of predictors of threatened preterm labor. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2019; 1: 160-164. DOI 10.11603/24116-4944.2019.1.10206

191. Kuusela P. [et al.]. Transvaginal sonographic evaluation of cervical length in the second trimester of asymptomatic singleton pregnancies, and the risk of preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scan*. 2015; 94:598–607. <https://doi.org/10.1111/aogs.12622>.

192. Laba O, Pyrohova V. Study of the state of the vaginal microbiota in women with risk and threat of preterm birth. *Acta Scientific Womens Health*. 2023. 5.1: 12-18. DOI:10.31080/ASWH.2022.05.0455.

193. Larqué E, Morales E, Leis R, Blanco-Carnero JE. Maternal and Foetal Health Implications of Vitamin D Status during Pregnancy. *Ann Nutr Metab*. 2018; 72(3):179-192.

194. Lee H, Kwon JY, Lee S. [et al.]. Elevated placenta growth factor levels in the early second-trimester amniotic fluid are associated with preterm delivery. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med*. 2016; 29(20):3374-3378.

195. Lee JE, Park KH, Kim HJ, Kim YM, Choi JW, Shin S. [et al.]. Proteomic identification of novel plasma biomarkers associated with spontaneous preterm birth in women with preterm labor without infection/inflammation. *PLoS ONE*. 2021; 16(10): e0259265. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0259265>

196. Lee SY, Cabral HJ, Aschengrau A, Pearce EN. Associations Between Maternal Thyroid Function in Pregnancy and Obstetric and Perinatal Outcomes. *J*

Clinical Endocrinology & Metabolism. 2020 May; 105 (5): e2015–e2023, <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz275>

197. Lemyre B, Moore G. Counselling and management for anticipated extremely preterm birth. *Paediatr Child Health*. 2017; 22(6): 334-41. DOI: [10.1093/pch/pxx058](https://doi.org/10.1093/pch/pxx058)

198. Lewis S, Lucas RM, Halliday J, Ponsonby AL. Vitamin D deficiency and pregnancy: From preconception to birth. *Molecular Nutrition and Food Research*. 2010; 54 (8):1092-1102. DOI: 10.1002/mnfr.201000044.

199. Li M, He Y, Mao Y, Yang L, Chen L, Du J. [et al.]. Preconception thyroid-stimulating hormone levels and adverse pregnancy outcomes. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021. <https://doi.org/10.1111/cen.14668>.

200. Li N, Wu HM, Hang F, Zhang YS, Li MJ. Women with recurrent spontaneous abortion have decreased 25(OH) vitamin D and VDR at the fetal-maternal interface. *Braz J Med Biol Res*. 2017 Sep 12; 50(11):6527.

201. Li X. [et al.]. Preterm birth, low birthweight, and small for gestational age among women with preeclampsia: Does maternal age matter? *Pregnancy Hypertens*. 2018; 13: 260-266.

202. Liu NQ, Kaplan AT, Lagishetty V. [et al.] Vitamin D and the regulation of placental inflammation. *J Immunology*. 2011; 186 (10): 5968-5974. DOI:10.4049/jimmunol.1003332.

203. Lockwood CJ, Kuczynski E. Risk stratification and pathological mechanisms in preterm delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2001; 15(Suppl 2): 78–89. DOI: [10.1046/j.1365-3016.2001.00010.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-3016.2001.00010.x)

204. Ma SL, Tian XY, Wang YQ, Zhang HF, Zhang L. Vitamin D Supplementation Prevents Placental Ischemia Induced Endothelial Dysfunction by Down regulating Placental Soluble FMS-Like Tyrosine Kinase-1. *DNA Cell Biol*. 2017 Dec; 36(12):1134-1141.

205. Manuck TA, Rice MM, Bailit JL, Grobman WA, Reddy UM, Wapner RJ. [et al.]. Preterm neonatal morbidity and mortality by gestational age: a

contemporary cohort. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 215(1):103. e1-. e14.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.01.004> PMID: 26772790

206. Marcellin L, Goffinet F, Azria E, Thomin A, Garabedian C, Sibiude J. [et al.]. Association Between Endometriosis Phenotype and Preterm Birth in France. *JAMA Network Open.* 2022 February; 5(2):e2147788. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.47788.

207. Martin JAOM. Describing the increase in preterm births in the United States, 2014–2016. In: NCHS, editor. Data Brief, no 312 ed. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2018. <https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db312.pdf>

208. McDonnell SL, Baggerly KA, Baggerly CA, Aliano JL, French CB, Baggerly LL. [et al.]. Maternal 25 (OH) D concentrations ≥ 40 ng/mL associated with 60% lower preterm birth risk among general obstetrical patients at an urban medical center. *PloS one* 2017; 12(7):e0180483. DOI: [10.1371/journal.pone.0180483](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180483)

209. Melincovici CS, Boşca AB, Şuşman S, Roman AL, Mişu CM. Highlighting the R1 and R2 VEGF receptors in placentas resulting from normal development pregnancies and from pregnancies complicated by preeclampsia. *Romanian J Morphology Embryology.* 2018; 59(1): 139-146.

210. Mesic Dogic L, Lucic N, Micic D. [et al.]. Correlation between cervical infection and preterm labor. *Med Glas (Zenica).* 2017; 14 (1): 91–97. DOI: [10.17392/886-16](https://doi.org/10.17392/886-16)

211. Middleton P, Gomersall JC, Gould JF, Shepherd E, Olsen SF, Makrides M. Omega-3 fatty acid addition during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 11(11): CD003402. doi: [10.1002/14651858.CD003402.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003402.pub3)

212. Min Li, Yang He, Yanyan Mao, Liu Yang, Liang Chen. [et al.]. Preconception thyroid-stimulating hormone levels and adverse pregnancy outcomes. *Clinical endocrinology.* 2021. <https://doi.org/10.1111/cen.14668>.

213. Morgan TK, Tolosa JE, Mele L. [et al.]. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal

Medicine Units Network. Placental villous hypermaturation is associated with idiopathic preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(7):647–653

214. Morgan T K. Placental Insufficiency Is a Leading Cause of Preterm Labor. *NeoReviews* 2014;15:e518 DOI: 10.1542/neo.15-12-e518

215. Morgan TK. Role of the Placenta in Preterm Birth: A Review. *Am. J. Perinatol.* 2016; 33 (3): 258-266. DOI: [10.1371/journal.pone.0024727](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024727)

216. Morley LC, Beech DJ, Walker JJ, Simpson NAB. Emerging concepts of shear stress in placental development and function. *Mol Hum Reprod.* 2019 Jun 6; 25(6):329-339.

217. Mulinganya G, De Vulder A, Bisimwa G, Boelens J, Claeys G, De Keyser K. [et al.]. Prevalence, risk factors and adverse pregnancy outcomes of second trimester bacterial vaginosis among pregnant women in Bukavu, Democratic Republic of the Congo. *PLoS ONE.* 2021; 16(10): e0257939. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257939>

218. Nakayama M. Significance of pathological examination of the placenta, with a focus on intrauterine infection and fetal growth restriction. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017; 43(10):1522-35. doi: 10.1111/jog.13430.

219. Negro R. Outcomes in Pregnant Patients with Subclinical Hypothyroidism and Thyroid Autoimmunity: A Critical Appraisal of Recent Randomized Controlled Trials. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2021;21(8):1387–1391. <https://doi.org/10.2174/187153032>.

220. Neerhof MG, Thaete LG. The fetal response to chronic placental insufficiency. *Semin. Perinatol.* 2008; 32: 201–205

221. Nejabati HR, Latifi Z, Ghasemnejad T, Fattahi A, Nouri M. Placental growth factor (PIGF) as an angiogenic/inflammatory switcher: lesson from early pregnancy losses. *Gynecological Endocrinology.* 2017; 33(9): 668-674.

222. Nikolova T, Uotila J, Nikolova N. [et al.]. Prediction of spontaneous preterm delivery in women presenting with premature labor: a comparison of placenta alpha microglobulin-1, phosphorylated insulin-like growth factor binding

protein-1, and cervical length. *Am J Obstet Gynecol.* 2018; 219(6): 610.e1–610.e9. DOI: [10.1016/j.ajog.2018.09.016](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.09.016)

223. Nooshin E, Mahdiss M, Maryam R, Amineh SN, Somayyeh NT. Prediction of preterm delivery by ultrasound measurement of cervical length and funneling changes of the cervix in pregnant women with preterm labor at 28-34 weeks of gestation. *J Med Life.* 2020 Oct-Dec;13(4):536-42.

224. Norman J. Progesterone and preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2020; 15, 24–30, <https://doi.org/10.1002/ijgo.13187>.

225. Orazmuradov AA, Kostin IN, Khamoshina MB, Apresyan SV, Konnon SRD, Gavrilova AA. [et al.]. The relationship between morphological and functional features of preterm placentas and the results of bacteriological examination of the discharge from the cervical canal of women with preterm birth. *Internat. J Biomedicine.* 2019; 9(4): 313–319. DOI: 10.21103/Article9(4)_OA8

226. Parets SE, Knight AK, Smith AK. Insights into genetic susceptibility in the etiology of spontaneous preterm birth. *Appl. Clin. Genet.* 2015; 8: 283-90. doi: 10.2147/TACG.S58612.

227. Parks WT. Manifestations of hypoxia in the second and third trimester placenta. *Birth Defects Res.* 2017; 109(17):1345-1357. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1143>.

228. Payne MS, Newnham JP, Doherty DA, Furfaro LL, Pental N L, Loh DE, Keelan JA. A specific bacterial DNA signature in the vagina of Australian women in midpregnancy predicts high risk of spontaneous preterm birth (the Predict1000 study). *Am J Obstet Gynecol.* 2021 Feb; 224(2):206.e1-206.e23. doi: 10.1016/j.ajog.2020.08.034.

229. Peeters RP. Subclinical Hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2017; 376 (26): 2556–2565. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1611144>.

230. Pilz S, Zittermann A, Obeid R, Hahn A, Pludowski P, Trummer C. [et al.]. The role of vitamin D in fertility and during pregnancy and lactation: a review of clinical data. *Intern. J environmental research and public health.* 2018; 15(10):2241. DOI: [10.3390/ijerph15102241](https://doi.org/10.3390/ijerph15102241)

231. Piso B, Zechmeister-Koss I, Winkler R. Antenatal interventions to reduce preterm birth: an overview of Cochrane Systematic Reviews. *BMC Res Notes*. 2014 Apr 23;7:265. doi: 10.1186/1756-0500-7-265.

232. Pisoh DW, Mbia CH, Takang WA. [et al.]. Prevalence, Risk Factors and Outcome of Preterm Premature Rupture of Membranes at the Bamenda Regional Hospital. *Open J Obstet Gynecol*. 2021 Mar;11(3):233-51. doi: 10.4236/ojog.2021.113023

233. Poletini J, Cobo T, Kacerovsky M, Vinturache AE, Laudanski P. [et al.]. Biomarkers of spontaneous preterm birth: a systematic review of studies using multiplex analysis. *J Perinat Med*. 2017;45(1):71-84. doi: 10.1515/jpm-2016-0097.

234. Pyrohova V, Laba O. Placental dysfunction and premature labor – issues of priority and interconnection. *EGO Journal*. 2021;3(1): 181. <https://www.egojournal.eu/wp-content/uploads/journal/2021/3.10/142/142-199.pdf>

235. Qi W, Li H, Wang C, Li H, Zhang B, Dong M, Fan A, Han C, Xue F. [Recent Advances in Presentation, Diagnosis and Treatment for Mixed Vaginitis](#). *Front Cell Infect Microbiol*. 2021 Nov 2;11:759795. doi: 10.3389/fcimb.2021.759795.

236. Qin LL, Lu FG, Yang SH, Xu HL, Luo BA. Does maternal vitamin D deficiency increase the risk of preterm birth: a meta-analysis of observational studies. *Nutrients* 2016; 8(5):301. DOI: [10.3390/nu8050301](https://doi.org/10.3390/nu8050301)

237. Radzinsky VE, Ramazanova FU, Khamoshina MB, Azova MM, Orazov MR, Orazmuradov AA. Vitamin D insufficiency as a risk factor for reproductive losses in miscarriage. *Gynecological Endocrinology*. 2021; 37:sup1, 8-12, DOI:10.1080/09513590.2021.2006451.

238. Raghavan R, Dreibelbis C, Kingshipp BL, Wong YP, Abrams B, Gernand AD. [et al.]. Dietary patterns before and during pregnancy and maternal outcomes: a systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2019; 109(Suppl 7): 705S–28S. DOI: [10.1093/ajcn/nqy216](https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy216)

239. Rao Meng, Zhengyan Zeng, Fang Zhou, Huawei Wang, Jiang Liu, Rui Wang [et al.]. Effect of levothyroxine supplementation on pregnancy loss

and preterm birth in women with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019 May 1;25(3):344-361. doi: 10.1093/humupd/dmz003.

240. Redline RW, Ravishankar S. Fetal vascular malperfusion, an update. *APMIS*. 2018;126(7):561-569. <https://doi.org/10.1111/apm.12849>

241. Redelinguys MJ, Ehlers MM, Dreyer AW, Kock MM. Normal flora and bacterial vaginosis in pregnancy: an overview. *Crit Rev Microbiol*. 2016; 42(3):352–63. <https://doi.org/10.3109/1040841X.2014.954522> PMID: 25834920.

242. Rocha AS, de Cássia Ribeiro-Silva R, Fiaccone RL. [et al.]. Differences in risk factors for incident and recurrent preterm birth: a population-based linkage of 3.5 million births from the CIDACS birth cohort. *BMC Medicine*. 2022; 20:111 <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02313-4>.

243. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science*. 2014; 345 (6198):760–5. <https://doi.org/10.1126/science.1251816>.

244. Romero R, Hassan SS, Gajer P. [et al.]. The vaginal microbiota of pregnant women who subsequently have spontaneous preterm labor and delivery and those with a normal delivery at term. *Microbiome*. 2014; 2: 18. DOI: [10.1186/2049-2618-2-18](https://doi.org/10.1186/2049-2618-2-18)

245. Romero R, Kim YM, Pacora P, Kim CJ, Benschalom-Tirosh N, Jaiman S. [et al.]. The frequency and type of placental histologic lesions in term pregnancies with normal outcome. *J Perinat Med*. 2018; 46:613–30. DOI:10.1515/jpm-2018-0055.

246. Romero R, Kusanovic JP, Chaiworapongsa T, Hassan SS. Placental bed disorders in preterm labor, preterm PROM, spontaneous abortion and abruptio placentae. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011;25:313–27. doi: [10.1016/j.bpobgyn.2011.02.006](https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2011.02.006)

247. Romero R, Nicolaidis KH, Conde-Agudelo A, O'Brien JM, Cetingoz E. [et al.]. Vaginal progesterone decreases preterm birth \leq 34 weeks of gestation in women with a singleton pregnancy and a short cervix: an updated meta-analysis including data from the OPPTIMUM study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 48:

308–317. DOI: [10.1002/uog.15953](https://doi.org/10.1002/uog.15953)

248. Romero R. Mechanisms of Preterm Labor and Preterm Premature Rupture of the Membranes. 2nd ed. Jaypee Brothers Medical Publishers; 2015. <https://doi.org/10.3109/9781439814697-144>.

249. Rudyuk LA, Reshetnikova OS. Angiogenesis-related factors in the placenta of pregnant women with congenital heart diseases. *Archive of Pathology*. 2019;81(4):33-38. <https://doi.org/10.17116/patol20198104133>

250. Saade GR, Boggess KA, Sullivan SA, Markenson GR, Iams JD, Coonrod DV. [et al.]. Development and validation of a spontaneous preterm delivery predictor in asymptomatic women. *Am J Obstet Gynecol*. 2016; 214(5):633 e1- e24. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.02.001> PMID: 26874297.

251. Sameshima H, Saito S, Matsuda Y, Kamitomo M, Makino S, Ohashi M. [et al.]. Annual Report of the Perinatology Committee, Japan Society of Obstetrics and Gynecology, 2016: Overall report on a comprehensive retrospective study of obstetric management of preterm labor and preterm premature rupture of the membranes. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018 Jan; 44(1):5-12.

252. Samuel TM, Sakwinska O, Makinen K, Burdge GC, Godfrey KM, Silva-Zolezzi I. Preterm birth: a narrative review of the current evidence on nutritional and bioactive solutions for risk reduction. *Nutrients*. 2019; 11(8): 1811. DOI: [10.3390/nu11081811](https://doi.org/10.3390/nu11081811).

253. Schaaf JM, Liem SM, Mol BW, Abu-Hanna A, Ravelli AC. Ethnic and racial disparities in the risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Am J Perinatol*. 2012 Oct 11;30(6):433-50. doi: 10.1055/s-0032-1326988.

254. Shen Cherng, Jenny Young, Hongbao Ma. Alpha-smooth muscle actin (α -SMA). *J Am Sci*. 2008;4(4):7-9. <https://doi.org/10.7537/marsjas040408.02>

255. Schneuer FJ. Effects of maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in the first trimester on subsequent pregnancy outcomes in an Australian population. *Amer. J Clinical Nutrition* 2015; 99(1):1. DOI: [10.3945/ajcn.113.065672](https://doi.org/10.3945/ajcn.113.065672)

256. Schulz EV, Cruze L, Wei W, Gehris J, Wagner CL. Maternal vitamin D sufficiency and reduced placental gene expression in angiogenic biomarkers related to comorbidities of pregnancy. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017 Oct; 173:273-279.

257. Semczuk M, Borczynska A, Bialas M, Malcher A, Kurpisz M. Expression of genes coding for proangiogenic factors and their receptors in human placenta complicated by preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Reproductive Biology.* 2013; 13(2) :133-138.

258. Sen C. Preterm labor and preterm birth. *J Perinat Med.* 2017 Nov 27; 45(8):911-913.

259. Seravalli V, Campana D, Strambi N, Vialetto D, Di Tommaso M. Effectiveness of cervical pessary in women with arrested preterm labor compared to those with asymptomatic cervical shortening. *J Maternal-Fetal Neonatal Medicine.* Dec 2021. <https://doi.org/10.1080/14767058.2021.1962844>

260. Shapiro G, Fraser W, Frasch, Séquin J. Psychological stress in pregnancy and preterm birth: associations and mechanisms. *J Perinat Med.* 2013;41:631–45. <https://doi.org/10.1515/jpm-2012-0295>.

261. Shapiro-Mendoza CK, Barfield WD, Henderson Z. [et al.]. CDC grand rounds: public health strategies to prevent preterm birth. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:826–30.

262. Sherrard J. et al. European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI), World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Intern. J STD & AIDS.* 2018; 29 (13): 1258-1272. <https://iusti.org/wp-content/uploads/2019/12/Vagdx2018.pdf>

263. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor and its receptor system: physiological functions in angiogenesis and pathological roles in various diseases. *J. Biochem.* 2013; 153 (1): 13–19.

264. Shimaoka M, Yo Y, Doh K, Kotani Y, Suzuki A, Tsuji I. [et al.]. Association between preterm delivery and bacterial vaginosis with or without treatment. *Sci Rep.* 2019; 9(1):509. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36964-2>.

265. Shoja M, Shoja E, Gharaei M. Prevalence and affecting factors on preterm birth in pregnant women Referred to Bentolhoda hospital-Bojnurd. *Journal of North Khorasan University of Medical Sciences* 2015; 7(4):855-63.
266. Simic M. Slow fetal growth between first and early second trimester ultrasound scans and risk of small for gestational age (SGA) birth. *PLoS ONE*. 2017; 9: 9-10.
267. Singh J, Hariharan C, Bhaumik D. Role of vitamin D in reducing the risk of preterm labour. *Int J Reprod Contracept Obs Gynecol* 2015; 1:86-93. DOI: 10.5455/2320-1770.ijrcog20150217
268. Singh M, Kindelberger D, Nagymanyoki Z, Fulop V, Berkowitz RS. Vascular endothelial growth factors and their receptors and regulators in gestational trophoblastic diseases and normal placenta. *J Reproductive Medicine*. 2012; 57(5-6):197-203.
269. Smith CJ, Baer RJ, Oltman SP, Breheny PJ, Bao W, Robinson JG. [et al.]. Maternal dyslipidemia and risk for preterm birth. *PLoS One*. 2018; 13(12):e0209579. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209579> PMID: 30576377.
270. Smith SB, Ravel J. The vaginal microbiota, host defence and reproductive physiology. *J. Physiol*. 2017; 595(2): 451-63.
271. Son M, Miller ES. Predicting preterm birth: Cervical length and fetal fibronectin. *Semin Perinatol*. 2017; 41(8):445-51. doi: 10.1053/j.semperi.2017.08.002.
272. Stanek J. Comparison of placental pathology in preterm, late-preterm, near-term, and term births. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2014; 210 (3): 234. DOI: [10.1016/j.ajog.2013.10.015](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.10.015)
273. Stock SJ, Horne M, Bruijn M, White H, Boyd KA. [et al.]. Development and validation of a risk prediction model of preterm birth for women with preterm labour symptoms (the QUIDS study): a prospective cohort study and individual participant data meta-analysis. *PLoS Medicine*. 2021; 18 (7): e1003686. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003686>

274. Suff N, Story L, Shennan A. The prediction of preterm delivery: What is new? *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. 2019; 24(1), 27–32. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2018.09.006>.

275. Synnes A, Luu TM, Moddemann D.[et al.]. Development information about outcomes in very preterm Canadian cohort. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017; 102: F235.

276. Tarca AL, Fitzgerald W, Chaemsaitong P, Xu Z, Hassan SS, [et al.]. The cytokine network in women with an asymptomatic short cervix and the risk of preterm delivery. *Am J Reprod Immunol*. 2017;78(3). doi: 10.1111/aji.12686.

277. Taylor BD, Holzman CB, Fichorova RN. [et al.]. Inflammation biomarkers in vaginal fluid and preterm delivery. *Hum Reprod*. 2013; 28(4): 942–952. DOI: [10.1093/humrep/det019](https://doi.org/10.1093/humrep/det019)

278. Thorne J, Downey P, Mooney EE. Placental pathology associated with small for gestational age infants. *Ir. Med. J*. 2014; 107 (8): 249-250.

279. Thornburg KL, O’Tierney PF, Louey S. Review: the placenta is a programming agent for cardiovascular disease. *Placenta*. 2010;31 (suppl):S54–S59

280. Vakilian K, Ranjbaran M, Khorsandi M, Sharafkhani N, Khodadost M. Prevalence of preterm labor in Iran: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Reproductive BioMedicine* 2015; 13(12):743.

281. Van Os M., van der Ven J., Kazemier B. [et al.]. Individualizing the risk for preterm birth: an overview of the literature. *Expert Review of Obstetrics & Gynecology*. 2013; 8 (5): 435-442. DOI:[10.1586/17474108.2013.825481](https://doi.org/10.1586/17474108.2013.825481)

282. Vitale SG, Marilli I, Rapisarda AM, Rossetti D, Belluomo G, Iapichino V. [et al.]. Cellular and biochemical mechanisms, risk factors and management of preterm birth: state of the art. *Minerva Ginecol*. 2014; 66(6):589-95. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25373016/>

283. Vivanti A J, Maraux B, Bornes M, Daraï E, Richard F, Rouzier R. Threatened preterm birth: Validation of a nomogram to predict the individual risk of very preterm delivery in a secondary care center. *J Gynecol. Obstet. Human Reproduction*. 2019; 48(7): 501–507. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2019.04.004>.

284. Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller AB, Watananirun K, Bonet M, Lumbiganon P. The global epidemiology of preterm birth. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2018; 52:3-12. DOI: [10.1016/j.bpobgyn.2018.04.003](https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.04.003)

285. Voltolini C, Torricelli M, Conti N, Vellucci FL, Severi FM, Petraglia F. Understanding Spontaneous Preterm Birth: From Underlying Mechanisms to Predictive and Preventive Interventions. *Reproductive Sciences*. 2014; 20(11):1274-1292. DOI: 10.1177/1933719113477496

286. Wagner CL, Baggerly C, McDonnell S, Baggerly KA, French CB, Baggerly L. [et al.]. Post-hoc analysis of vitamin D status and reduced risk of preterm birth in two vitamin D pregnancy cohorts compared with South Carolina March of Dimes 2009–2011 rates. *J steroid biochemistry and molecular biology* 2016; 155:245-51. DOI: [10.1016/j.jsbmb.2015.10.022](https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.10.022)

287. Wardinger JE, Ambati S. Placental Insufficiency. Treasure Island (FL): [StatPearls Publishing](https://www.pearlspublishing.com/); 2022 Jan: 21-25.

288. WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes. Guideline WQ 330. November 2015. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/183037/9789241508988_eng.pdf

289. WHO. Born too soon, The Global Action Report on Preterm Birth. 2012 https://www.who.int/pmnch/media/news/2012/preterm_birth_report/en/

290. [Wikström T](https://doi.org/10.1002/uog.24884), [Kuusela P](https://doi.org/10.1002/uog.24884), [Jacobsson B](https://doi.org/10.1002/uog.24884), [Hagberg H](https://doi.org/10.1002/uog.24884), [Lindgren P](https://doi.org/10.1002/uog.24884), [Svensson M](https://doi.org/10.1002/uog.24884). [et al.]. Cost-effectiveness of cervical length screening and progesterone treatment to prevent spontaneous preterm delivery in Sweden. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2022 Feb. doi: 10.1002/uog.24884.

291. Woon FC, Chin YS, Ismail IH, Batterham M, Abdul Latiff AH. [et al.]. Vitamin D deficiency during pregnancy and its associated factors among third trimester Malaysian pregnant women. *PLoS ONE*. 2019; 14(6): e0216439. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216439>

292. Workowski K A. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. MMWR. Recommendations and Reports. 2021; 70. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/rr/RR7004a1>.
293. World Health Organization. Preterm birth. Geneva: WHO. 2018. Available: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>.
294. Wu F, Tian FJ, Lin Y, Xu WM. Oxidative stress: placenta function and dysfunction. Am. J. Reprod. Immunol. 2016; 76 (4): 258–271. DOI: [10.1111/aji.12454](https://doi.org/10.1111/aji.12454)
295. Yadama AP, Mirzakhani H, McElrath TF, Litonjua AA, Weiss ST. Transcriptome analysis of early pregnancy vitamin D status and spontaneous preterm birth. PLoS One. 2020 Jan 29;15(1):e0227193.
296. Yalew GT, Muthupandian S, Hagos K, Negash L, Venkatraman G, [et al.]. Prevalence of bacterial vaginosis and aerobic vaginitis and their associated risk factors among pregnant women from northern Ethiopia: A crosssectional study. PLoS ONE. 2022; 17(2): e0262692. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262692>
297. Yamamoto S, Premji S. The Role of Body, Mind, and Environment in Preterm Birth: Mind the Gap. J Midwifery Womens Health. 2017; 62(6):696-705. doi: 10.1111/jmwh.12658.
298. Yang J, Baer RJ, Berghella V, Chambers C. [et al.]. Recurrence of preterm birth and early term birth. Obstet Gynecol. 2016 Aug; 128(2):364-72.
299. Yates N, Crew RC, Wyrwoll CS. Vitamin D deficiency and impaired placental function: potential regulation by glucocorticoids? Reproduction. 2017 May; 153(5):163-171.
300. Yayla Abide Ç, Kurek Eken M, Turan I, Özkaya E, Pekin O, Karateke A. Association between maternal circulating 25 hydroxyvitamin D concentration and placental volume in the first trimester. J Matern Fetal Neonatal Med. 2017 Dec; 30(24):2944-2950.
301. Zhang C, Garrard L, Keighley J, Carlson S, Gajewski B. Subgroup identification of early preterm birth (ePTB): informing a future prospective enrichment clinical trial design. BMC Pregnancy and Childbirth. 2017; 17 (1): 18.

302. Zhang Ge, Feenstra B, Bacelis J, Liu X, Muglia LM, [et al.]. Genetic Associations with Gestational Duration and Spontaneous Preterm Birth. *N Engl J Med* 2017; 377:1156-1167. DOI: [10.1056/NEJMoa1612665](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612665)

303. Zhou J, Su L, Liu M, Liu Y, Cao X, Wang Z. [et al.]. Associations between 25-hydroxyvitamin D levels and pregnancy outcomes: a prospective observational study in southern China. *Europ. J clinical nutrition*. 2014; 68(8):925-30. DOI: [10.1038/ejcn.2014.99](https://doi.org/10.1038/ejcn.2014.99)

304. Zhou SS, Tao YH, Huang K, Zhu BB, Tao FB. Vitamin D and risk of preterm birth: Up-to-date meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *J Obstet. Gynaecol. Research*. 2017; 43(2):247-56. DOI: [10.1111/jog.13239](https://doi.org/10.1111/jog.13239).

Додаток А

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Лаба ОВ. Профілактика порушень фетоплацентарного комплексу у жінок із ризиком і загрозою передчасних пологів (Огляд літератури). Здоровье женщины. 2020; 5-6(151-152):99-102. <http://dx.doi.org/10.15574/hw.2020.151-152.99>
2. Лаба ОВ. Дисфункція плаценти у жінок із ризиком і загрозою передчасних пологів. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022; 4(59): 48-51. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2022.262791>
3. Лаба ОВ, Пирогова ВІ. Дослідження стану мікробіоти піхви у жінок із ризиком і загрозою передчасних пологів. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022; 5(60): 39-44. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.5.2022.265477> *(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовка статті до друку).*
4. Пирогова ВІ, Лаба ОВ. Оцінка ефективності корекції дисбіозу піхви з використанням вагінального пребіотичного комплексу у жінок із чинниками ризику спонтанних передчасних пологів. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022; 6(61): 44-49. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.6.2022.267684> *(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, аналіз результатів дослідження, підготовка статті до друку).*
5. Лаба ОВ, Пирогова ВІ. Оцінка D-статусу у жінок групи ризику передчасних пологів. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики. 2022; 4(2): 23-29. <http://doi.org/10.52705/2788-6190-2022-04-3> *(Здобувачем проведено обстеження пацієнток, узагальнення та аналіз результатів дослідження, підготовка статті до друку).*
6. Laba O, Pyrohova V. Study of the State of the Vaginal Microbiota in Women with Risk and Threat of Preterm Birth. Acta Scientific Women's Health. 2023; 5(1): 12-18. doi:10.31080/aswh.2022.05.0455 *(Здобувачем проведено узагальнення та аналіз результатів дослідження, підготовка статті до друку).*

7. Куновський ВВ, Лаба ОВ, Біль ІА, винахідники; патентовласник. Спосіб лікування та профілактики акушерських та перинатальних ускладнень у жінок з групи ризику (запальні захворювання статевих органів в анамнезі). Патент Україна № 145500. 2020 груд.10. <https://base.uipv.org/searchINV/search.php?action=viewdetails&IdClaim=273014> (Здобувачем проведено узагальнення та аналіз результатів дослідження, оформлення патенту).
8. Лаба ОВ. Перинатальні наслідки у вагітних жінок з запальними захворюваннями репродуктивних органів в анамнезі. 8th International conference Science and society; 2018 Nov. 9; Hamilton, Canada. 2018, 264-269.
9. Лаба ОВ. Роль імуногістохімічних методів дослідження в верифікації акушерської патології. Тези. Збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції “YOUNG SCIENCE 2.0”; 2020 Лют.19; Київ. 2020, с.35-36. <https://nmapo.edu.ua/images/Nauka/МКМН11.pdf>
10. Pyrohova Vira, Laba Oksana. Placental dysfunction and premature labor – issues of priority and interconnection. European Gynecology and Obstetrics. 2021; 3, Suppl.1: 181. <https://www.egojournal.eu/wp-content/uploads/journal/2021/3.10/142/142-199.pdf> (Здобувачем проведено узагальнення та аналіз результатів дослідження, підготовка до друку).
11. Лаба ОВ. Перебіг вагітності і пологів у жінок з запальними захворюваннями статевих органів в анамнезі. Матеріали 87 наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених з міжнародною участю Інновації в медицині; 2018 Бер. 22-23; Івано-Франківськ. 2018, с.91.
12. Лаба ОВ. Запальні захворювання статевих органів у жінок в анамнезі та ризик виникнення перинатальних ускладнень. Матеріали XXIII міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених; 2019 Квіт.16; Тернопіль. 2019, с.121.
13. Місюра АГ, Лаба ОВ. Предиктори передчасних пологів: оптимізація ведення вагітності. Тези наук.–практ. конф. Проблеми репродуктивного здоров'я сім'ї; 2019 Квіт.11; Львів. 2019, с.59-60. (Здобувачем проведено узагальнення та аналіз результатів дослідження).

14. Лаба ОВ. Оцінка ризику передчасних пологів у жінок з гінекологічними захворюваннями в анамнезі. Матеріали ХХІІ міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених; 2022 Квіт. 13-15; Тернопіль. 2022, с.76.
15. Лаба ОВ. Гінекологічні захворювання в анамнезі, як передумови ризиків передчасних пологів. Тези. Збірник тез матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю YOUNG SCIENCE 4.0 (для молодих вчених); 2022 Трав.30; Київ. 2022, с.39-40.DOI: 10.5281/zenodo.6814380

Додаток Б

Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень доповідались на :

– Науково-практичній конференції «Проблеми репродуктивного здоров'я сім'ї» (Львів, 11 квітня 2019) (стендова доповідь «Перебіг вагітності і пологів у жінок із запальними захворюваннями геніталій в анамнезі»);

– XXIII Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль, 16 квітня 2019) (доповідь «Запальні захворювання статевих органів у жінок в анамнезі та ризику виникнення перинатальних ускладнень»);

– Всеукраїнській науково-практичній конференції. «Імплементация міжнародних стандартів в гінекології та онкології» (Тернопіль, 13-14 листопада 2020) (доповідь «Плацентарна дисфункція як предиктор передчасних пологів»);

– Всеукраїнській науково-практичній онлайн-конференції «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: від науки до клінічної практики» (Київ, 1-2 жовтня 2020 року) (доповідь «Мікронутрієнтна підтримка вагітності високого ризику»);

– Всеукраїнській науково-практичній конференції «Репродуктивні аспекти гінекологічної патології» (Львів, 8 квітня 2020) (стендова доповідь «Роль імуногістохімічних методів дослідження в верифікації акушерської патології»);

– IV Міжнародному конгресі «Репродуктивне здоров'я: мультидисциплінарний підхід в безперервному професійному розвитку лікарів» (Київ, 16–18 квітня 2021) (доповідь «Наслідки порушень стану фетоплацентарного комплексу у жінок із ризиком передчасних пологів»);

– Фаховій школі "Репродуктивне здоров'я від А до Я" (Львів, 16 червня 2021) (стендова доповідь «Диференційовані підходи до профілактики плацентарної недостатності у жінок із передчасними пологами в анамнезі»);

– XV з'їзді акушерів-гінекологів України та Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: актуальні та дискусійні питання» (Київ, 21-22 жовтня 2021) (доповідь «Вагітність високого ризику - особливості антенатального спостереження»);

– 14th Congress of the European Society of Gynecology (Італія, Венеція, 10-13 листопада 2021) (стендова доповідь «Placental dysfunction and premature labor - issues of priority and interconnection»).