

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ТОКАР ПЕТРО ЮРІЙОВИЧ

УДК 618.396-037-071.1-092

ДИСЕРТАЦІЯ
КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСНОВИ ПРОГНОЗУВАННЯ
ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ У ЖІНОК

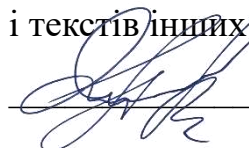
14.01.01 — Акушерство та гінекологія

222 — Медицина

22 — Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

 П.Ю. Токар

Науковий керівник Каліновська Ірина Валентинівна, доктор медичних наук,
професор

Чернівці — 2024

АНОТАЦІЯ

Токар П.Ю. Клініко-патогенетичні основи прогнозування передчасних пологів у жінок. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина (22 Охорона здоров'я) (14.01.01 – Акушерство та гінекологія). – Буковинський державний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, Чернівці, 2024.

Захист відбудеться у спеціалізованій вченій раді Буковинського державного медичного університету МОЗ України, Чернівці, 2024.

Проблема передчасних пологів має першорядне значення адже щорічно в усьому світі 15 мільйонів немовлят народжуються передчасно, що наражає цих дітей на підвищений ризик смертності та проблем зі здоров'ям протягом усього життя.

Актуальність проблеми прогнозування передчасних пологів серед вагітних жінок є надзвичайно високою, оскільки передчасні пологи залишаються однією з головних причин дитячої захворюваності та смертності в усьому світі. Такі пологи часто супроводжуються серйозними медичними ускладненнями для новонароджених, включаючи незрілість дихальної системи, порушення роботи центральної нервової системи, зниження імунітету та підвищений ризик інфекцій. Це має значні соціальні й економічні наслідки, адже лікування та реабілітація дітей, народжених передчасно, потребує серйозних ресурсів.

Клініко-патогенетичні основи прогнозування передчасних пологів у жінок полягають у виявленні чинників ризику у вагітних пацієнток, зокрема, на етапі планування вагітності (на підставі ретельного збору анамнезу, клінічного та лабораторного обстеження), що дозволяє виділити жінок групи ризику щодо можливих ускладнень, проводити активний динамічний моніторинг стану матері та плода під час вагітності, вчасно вживати заходів щодо запобігання передчасному розриву плодових оболонок та передчасних пологів та покращувати перинатальні результати.

Виділяють два основних фактори генезу передчасних пологів: інфекційний фактор та істміко-цервікальна недостатність. Передчасні пологи є серйозною проблемою в сучасній медицині, де основними аспектами вирішення є їхнє прогнозування та профілактика.

В сучасну практику широко впроваджуються різноманітні методики терапії, спрямовані вплинути на етіологію та основні ланки патогенезу, однак дана проблема і досі залишається актуальною. Наслідками згаданих станів є перинатальна смертність та постгіпоксичні ураження новонароджених, що є важливими соціальними показниками, так як вони впливають на рівень загальної смертності населення країни та здоров'я майбутньої нації, а також підвищують економічні витрати на реабілітацію та адаптацію передчасно народжених дітей.

Метою дослідження було оптимізувати методи діагностики, профілактики та прогнозування передчасних пологів у жінок на основі вивчення гормонів фетоплацентарного комплексу, ультразвукових змін, поліморфізму генів, гістологічних і імуногістохімічних змін в плаценті.

Нами було обстежено 100 вагітних жінок, які перебували на лікуванні у КНП “Чернівецький обласний перинатальний центр” (м. Чернівці) у 2022-2023 рр., які були розділені на дві групи та представлені наступним чином: 50 вагітних жінок із загрозою передчасних пологів (основна група) та 50 соматично здорових вагітних жінок, у яких вагітність завершилася строковими пологами (контрольна група).

При проведенні досліджень використовувались наступні методи: загальноклінічне та спеціальне акушерське обстеження (з'ясування скарг, збір анамнезу, загальносоматичний лікарський огляд, акушерське обстеження), біохімічні дослідження (визначення гормонів фето-плацентарного комплексу у сироватці крові вагітних), генетичні дослідження, ультразвукові дослідження, гістологічні та гістохімічні дослідження плаценти, статистичні методи обробки результатів.

Оцінювались показники кровоплину в артерії пуповини за допомогою доплерометричного дослідження. Під час ультразвукового дослідження також проводилась плацентографія.

Гістологічні методи дозволили встановити відсутність запальних процесів посліду, альтерацію різних структур плаценти, особливості кровоносних судин, а гістометрія – провести кількісну оцінку названих явищ, а також об'єктивно оцінити процеси дозрівання хоріального дерева плаценти за відсотковим співвідношенням між різними типами вільозних утворень, рівень васкуляризації ворсинок.

Усі застосовані методи є неінвазивними, абсолютно нешкідливими та відповідають біоетичним принципам.

При проведенні ретроспективного аналізу встановлено, що у вагітних з ознаками передчасних пологів в анамнезі спостерігаються гінекологічні захворювання, зокрема, зміни менструальної функції у вигляді гіпоменструального синдрому, дисфункціональних маткових кровотеч та альгодисменореї.

Показники прогестерону, естрадіолу та плацентарного лактогену в групі пацієнток з загрозою передчасних пологів вірогідно знижуються, порівняно зі здоровими жінками відповідно в 2,7 рази, 2,4 рази та 5,7 разів.

Доплерометричні показники (систоло-діастолічне співвідношення та пульсаційний індекс в артеріях пуповини) у вагітних із загрозою передчасних пологів зростають, порівняно з контрольною групою відповідно в 1,18 рази та 1,14 разів.

При морфологічному дослідженні плацент при загрозі передчасних пологів було відзначено наступні ознаки: вищий відсоток «ранніх» стовбурових ворсинок, вищий відсоток проміжних незрілих ворсинок, радикальне зниження частки термінальних «спеціалізованих» ворсинок та зростання відсотка ембріональних ворсинок в плацентах жінок основної групи. Дані ознаки говорять про незрілість ворсинчастого дерева у таких пацієнток.

Серед пацієнток, включених як до основної групи дослідження (з ознаками загрози передчасних пологів), так і до групи контролю (здорові вагітні), переважає варіант генотипу T1T1 PROGINS за геном PGR. При ознаках загрози передчасних пологів тенденція до зниження рівня прогестерону спостерігається у жінок з генотипом T2T2 PROGINS за геном PGR.

За допомогою методу логістичної регресії нами було встановлено, що найбільш прогностично цінними з досліджених нами показників є: цервікометрія, генотип PROGINS за геном PGR, а також рівні в плазмі крові прогестерону, естрадіолу та плацентарного лактогену. Збільшення показника цервікометрії на 1 мм зменшує шанси передчасних пологів на 3,1%. Збільшення рівня прогестерона на одну одиницю (нмоль/л) зменшує шанси на настання передчасних пологів на 6,7%, естрадіола – на 1,5%, та плацентарного лактогена – на 11,7%. Для генотипу PROGINS за геном PGR T1/T1 шанси передчасних пологів нижчі на 68,8% порівняно з генотипом T2/T2, а для генотипу T1/T2 шанси передчасних пологів нижчі на 83,7% порівняно з генотипом T2/T2.

Проведене дослідження дає підставу переглянути систему акушерської допомоги вагітним, вдосконалити лікувальні заходи з антенатальної охорони плода, які використовуються при даному ускладненні вагітності, а також розробити нові методи доклінічної діагностики та диференційний підхід до профілактики передчасних пологів.

Наукова новизна отриманих результатів полягає в тому, що вперше встановлено взаємозв'язок показників гормонального стану фетоплацентарного комплексу з морфологічними особливостями плацент та поліморфізмом гену PGR при клінічних ознаках передчасних пологів, вперше визначено комплексні критерії доклінічної діагностики передчасних пологів, на основі проведених генетичних досліджень та визначення взаємозв'язків поліморфізму гену PGR з ультразвуковими, морфологічними, імуногістохімічними та гормональними показниками вперше розроблено прогностичну модель появи клінічних ознак передчасних пологів.

На підставі отриманих результатів роботи, доповнено наукові знання стосовно передчасних пологів. Розроблено прогностичну модель щодо даного ускладнення вагітності, що дозволить практичному лікарю визначити групу ризику серед вагітних жінок. В роботі подано практичні рекомендації.

Розроблено та впроваджено у лікувальний процес закладів охорони здоров'я Чернівецької області методи діагностики передчасних пологів у вагітних групи

ризик, а також диференційоване лікування. Для профілактики та лікування ускладнень вагітності, зокрема порушень функції плаценти та стану плода, у жінок з анамнезом передчасних пологів лікувальні заходи слід розпочинати з моменту виявлення перших ознак дисфункції фетоплацентарного комплексу.

Корекція порушень у функціонуванні системи "мати-плацента-плід" у жінок з передчасними пологами повинна проводитись за низкою основних напрямків лікування, зокрема: застосування гормональних препаратів, використання антиагрегантів для покращення мікроциркуляції та запобігання утворенню тромбів, спазмолітичні засоби для зняття спазмів та нормалізації тону мати, седативні препарати для зниження рівня стресу та забезпечення психоемоційного комфорту, імуномодуючі препарати для підтримки імунної системи та зниження ризику запальних процесів, метаболічна терапія для оптимізації обміну речовин та поліпшення енергетичного забезпечення організму матері та плода, лікування супутніх ускладнень відповідно до клінічних протоколів, затверджених Міністерством охорони здоров'я України.

Ключові слова: передчасні пологи, плацента, прогестерон, хоріон, вагітність, невиношування вагітності, плацентарна дисфункція, профілактика, лікування, ультразвукове дослідження, цитотрофобласт, трофобласт.

ANNOTATION

Tokar P.Yu. Clinical-pathogenetic basis of predicting premature birth in women. – Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for the Doctor of Philosophy degree in medicine – specialty 222 –Medicine (22 – Health Care) (14.01.01 – Obstetrics and Gynecology). – Bukovinian State Medical University Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, 2024.

The defense will take place at a specialized academic council of Bukovinian State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, 2024.

The problem of preterm birth is of paramount importance, as 15 million babies are born prematurely each year worldwide, putting these children at increased risk of mortality and lifelong health problems.

The urgency of the problem of predicting preterm birth among pregnant women is extremely high, since preterm birth remains one of the leading causes of childhood morbidity and mortality worldwide. Such births are often accompanied by serious medical complications for newborns, including respiratory immaturity, central nervous system dysfunction, reduced immunity, and an increased risk of infections. This has significant social and economic consequences, as the treatment and rehabilitation of children born prematurely requires significant resources.

The clinical and pathogenetic basis for predicting preterm labor in women is to identify risk factors in pregnant patients, in particular, at the stage of pregnancy planning (based on careful history taking, clinical and laboratory examination), which allows to identify women at risk for possible complications, to conduct active dynamic monitoring of the condition of the mother and fetus during pregnancy, to take timely measures to prevent premature rupture of membranes and preterm labor, and to improve perinatal outcomes.

Two main factors of the genesis of preterm labor are distinguished: an infectious factor and isthmic-cervical insufficiency. Preterm labor is a serious problem in modern medicine, where the main aspects of the solution are their prediction and prevention. In modern practice, various methods of therapy are widely implemented, aimed at influencing the etiology and main links of pathogenesis, however, this problem still

remains relevant. The average prevalence in the population of women with one miscarriage in history is 11%. The consequences of the mentioned conditions are perinatal mortality and posthypoxic lesions of newborns, which are important social indicators, as they affect the level of overall mortality of the country's population and the health of the future nation, and also increase the economic costs of rehabilitation and adaptation of prematurely born children.

The aim of the study was to optimize methods of diagnosis, prevention and prediction of premature birth in women based on the study of hormones of the fetoplacental complex, ultrasound changes, gene polymorphism, histological and immunohistochemical changes in the placenta.

We examined 100 pregnant women who were treated at the KNP “Chernivtsi Regional Perinatal Center” (Chernivtsi) in 2022-2023, who were divided into two groups and presented as follows: 50 pregnant women with a threat of premature birth (main group) and 50 somatically healthy pregnant women whose pregnancy ended in full-term birth (control group). The following methods were used in the research: general clinical and special obstetric examination (clarification of complaints, collection of anamnesis, general somatic medical examination, obstetric examination), biochemical studies (determination of hormones of the feto-placental complex in the blood serum of pregnant women), genetic studies, ultrasound studies, histological and histochemical studies of the placenta, statistical methods of processing the results.

Blood flow indicators in the umbilical artery were assessed using Doppler studies. Placentography was also performed during the ultrasound study.

Histological methods allowed to establish the absence of inflammatory processes in the placenta, alteration of various structures of the placenta, features of blood vessels, and histometry allowed to conduct a quantitative assessment of the above phenomena, as well as objectively assess the processes of maturation of the chorionic tree of the placenta by the percentage ratio between different types of villous formations, the level of vascularization of the villi.

All methods used are non-invasive, completely harmless and comply with bioethical principles.

When conducting a retrospective analysis, it was found that pregnant women with signs of premature birth have a history of gynecological diseases, in particular, changes in menstrual function in the form of hypomenstrual syndrome, dysfunctional uterine bleeding and algodysmenorrhea.

The levels of progesterone, estradiol and placental lactogen in the group of patients with the threat of premature birth are significantly reduced, compared to healthy women, by 2.7 times, 2.4 times and 5.7 times, respectively.

Dopplerometric indicators (systolic-diastolic ratio and pulsatility index in the umbilical arteries) in pregnant women with a threat of preterm birth increase, compared with the control group, by 1.18 times and 1.14 times, respectively.

In the morphological study of placentas with a threat of preterm birth, the following signs were noted: a higher percentage of "early" stem villi, a higher percentage of intermediate immature villi, a radical decrease in the proportion of terminal "specialized" villi and an increase in the percentage of embryonic villi in the placentas of women in the main group. These signs indicate the immaturity of the villous tree in such patients.

Among patients included in both the main study group (with signs of a threat of preterm birth) and the control group (healthy pregnant women), the T1/T1 PROGINS genotype variant for the PGR gene prevails. With signs of the threat of preterm birth, a tendency to decrease in progesterone levels is observed in women with the T2/T2 PROGINS genotype according to the PGR gene.

Using the logistic regression method, we found that the most prognostically valuable of the indicators we studied are: cervicometry, PROGINS genotype according to the PGR gene, as well as plasma levels of progesterone, estradiol, and placental lactogen. An increase in cervicometry by 1 mm reduces the chances of preterm birth by 3.1%. An increase in progesterone levels by one unit (nmol/l) reduces the chances of preterm birth by 6.7%, estradiol by 1.5%, and placental lactogen by 11.7%. For the PROGINS genotype according to the PGR T1/T1 gene, the chances of preterm birth are 68 lower.8% compared to the T2/T2 genotype, and for the T1/T2 genotype the chances of preterm birth are 83.7% lower compared to the T2/T2 genotype.

The study provides grounds to review the system of obstetric care for pregnant women, to improve the therapeutic measures for antenatal fetal protection used in this complication of pregnancy, and to develop new methods of preclinical diagnostics and a differential approach to the prevention of preterm birth.

The scientific novelty of the results obtained is that for the first time the relationship between the indicators of the hormonal state of the fetoplacental complex with the morphological features of the placenta and the polymorphism of the PGR gene in clinical signs of preterm labor was established, for the first time comprehensive criteria for preclinical diagnosis of preterm labor were determined, based on the genetic studies conducted and the determination of the relationships between the PGR gene polymorphism with ultrasound, morphological, immunohistochemical and hormonal indicators, a prognostic model for the appearance of clinical signs of preterm labor was developed for the first time.

Based on the results of the work, scientific knowledge regarding preterm labor was supplemented. A prognostic model for this complication of pregnancy was developed, which will allow a practicing physician to determine the risk group among pregnant women. The work provides practical recommendations.

Methods for diagnosing preterm labor in pregnant women at risk, as well as differentiated treatment, were developed and implemented in the treatment process of healthcare institutions in the Chernivtsi region. For the prevention and treatment of pregnancy complications, in particular, disorders of placental function and fetal condition, in women with a history of premature birth, therapeutic measures should be initiated from the moment of detection of the first signs of dysfunction of the fetoplacental complex.

Correction of disorders in the functioning of the "mother-placenta-fetus" system in women with premature birth should be carried out according to a number of main areas of treatment, in particular: the use of hormonal drugs, the use of antiplatelet agents to improve microcirculation and prevent the formation of blood clots, antispasmodics to relieve spasms and normalize uterine tone, sedatives to reduce stress levels and ensure psychoemotional comfort, immunomodulatory drugs to support the immune system and reduce the risk of inflammatory processes, metabolic therapy to optimize metabolism and

improve the energy supply of the mother and fetus, treatment of associated complications in accordance with clinical protocols approved by the Ministry of Health of Ukraine.

Key words: premature birth, placenta, progesterone, chorion, pregnancy, miscarriage, placental dysfunction, prevention, treatment, ultrasound examination, cytotrophoblast, trophoblast.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Токар ПЮ, Каліновська ІВ. Фактори ризику виникнення передчасних пологів. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2023;22(2):86-90. doi: 10.24061/1727-0847.22.2.2023.21 **(Фахове видання)** *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).*

2. Tokar PY. Histochemical and immunohistochemical features of differentiated trophoblast in chorionic villi of the placenta in preterm labor. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2024;14(1):84-90. doi: 10.24061/2413-4260.XIV.1.51.2024.12 **(Українське видання, яке індексується БД Scopus, Q4)**

3. Токар ПЮ. Сучасні уявлення про етіопатогенез, прогнозування та профілактику передчасних пологів (огляд літератури). Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2024;23(2):97-107. doi: 10.24061/1727-0847.23.2.2024.36 **(Фахове видання)**

4. Токар ПЮ. Гістометричні параметри строми хоріальних ворсинок плаценти при передчасних пологах. Клінічна та експериментальна патологія. 2024;23(1):42-8. doi: 10.24061/1727-4338.XXIII.1.87.2024.06 **(Фахове видання)**

5. Токар ПЮ. Поліморфізм гена рецептора прогестерону як чинник виникнення передчасних пологів (огляд літератури). Клінічна та експериментальна патологія. 2023;22(1):76-81. doi: 10.24061/1727-4338.XXII.1.83.2023.12 **(Фахове видання)**

6. Токар ПЮ. Морфометричні параметри зрілості хоріальних ворсинок плаценти при передчасних пологах. Буковинський медичний вісник. 2024;28(1):80-7. doi: 10.24061/2413-0737.28.1.109.2024.13 **(Фахове видання)**

7. Токар ПЮ, Каліновська ІВ. Дисбаланс гормонів фетоплацентарного комплексу як фактор розвитку передчасних пологів. Буковинський медичний вісник. 2023;27(3):10-4. doi: 10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.2 **(Фахове видання)**

(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).

8. Tokar PYu. The progins variant of the pgr gene and placental endocrine function at risk of preterm labor: a pilot study. Буковинський медичний вісник. 2024;28(3):69-75. doi: 10.24061/2413-0737.28.3.111.2024.12 **(Фахове видання)**

Наукові праці, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

9. Токар ПЮ. Ретроспективний аналіз перебігу вагітності та пологів у жінок з передчасними пологами. В: Матеріали 105-ї наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету, присвяченої 80-річчю БДМУ; 2024 Лют 05, 07, 12; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2024, с. 254-5.).

10. Токар ПЮ. Сучасні аспекти прогнозування та профілактики передчасних пологів у жінок. Огляд літератури. В: Матеріали 104-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2023 Лют 06, 08, 13; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2023, с. 241.

11. Tokar P. Chorionic villi of the placenta: morphometric maturity parameters in preterm births. In: Proceedings of the VII International Scientific and Practical Conference Débats scientifiques et orientations prospectives du développement scientifique; 2024 Sep 20; Paris, France. Paris: Collection of Scientific Papers «ΛΟΓΟΣ»; 2024, p. 278-80. doi: 10.36074/logos-20.09.2024.054

12. Токар П. Гістометричні характеристики структури хоріальних ворсинок плаценти при передчасних пологах. In: Proceedings of the VI International Scientific and Practical Conference Education and science of today: intersectoral issues and development of sciences; 2024 Mar 29; Cambridge, UK. Cambridge: Collection of Scientific Papers «ΛΟΓΟΣ»; 2024, p. 514-6. doi: 10.36074/logos-29.03.2024.109

13. Токар ПЮ. Ретроспективний аналіз перебігу вагітності та пологів у жінок з передчасними пологами. In: Proceedings of the V International Scientific and Practical

Conference Grundlagen der modernen wissenschaftlichen forschung; 2023 Oct 27; Zurich, Switzerland. Zurich: Collection of Scientific Papers «ΛΟΓΟΣ»; 2023, p. 247-8. doi: 10.36074/logos-27.10.2023.77

14. Токар ПЮ. Передчасні пологи: прогнозування, профілактика. Сучасний погляд на проблему. В: Матеріали наук.-практ. конф. Сучасні виклики та актуальні проблеми науки, освіти і суспільства; 2023 Гру 23; Полтава. Полтава: Центр фінансово-економічних наукових досліджень; 2023, с. 36-7.

15. Токар ПЮ, Каліновська ІВ. Прогнозування та профілактика передчасних пологів: нові перспективи досліджень. В: Матеріали наук.-практ. конф. Наука, освіта та технології: актуальні проблеми теорії та практики; 2023 Тра 19; Дрогобич. Дрогобич: Центр фінансово-економічних наукових досліджень; 2023, Ч. 1; с. 62-3. *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез)*

16. Токар ПЮ, Каліновська ІВ. Тактика ведення вагітних групи ризику з передчасними пологами. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю Досягнення та перспективи розвитку медицини та фармації. Погляд молодих вчених; 2024 Лис 06-07; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2024, с. 33. *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез)*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	17
ВСТУП	18
РОЗДІЛ 1 ПЕРЕДЧАСНІ ПОЛОГИ: СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	25
1.1 Сучасні уявлення про етіопатогенез передчасних пологів	25
1.2 Діагностика і прогнозування передчасних пологів	31
1.3 Генетичні аспекти виникнення передчасних пологів	34
1.4 Особливості гормонального стану фетоплацентарного комплексу при передчасних пологах	38
1.5 Морфофункціональні зміни в плаценті при передчасних пологах....	42
1.6 Сучасна тактика ведення при передчасних пологах	48
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	54
2.1 Матеріали дослідження	54
2.2 Методи дослідження	60
РОЗДІЛ 3 ПРИЧИНИ ВИНИКНЕННЯ, ЧАСТОТА, ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ ТА ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ (ДАНІ РЕТРОСПЕКТИВНОГО АНАЛІЗУ)	69
РОЗДІЛ 4 ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ У ВАГІТНИХ ІЗ ПЕРЕДЧАСНИМИ ПОЛОГАМИ	76
4.1 Роль гормонів фетоплацентарного комплексу в розвитку передчасних пологів	76
4.2 Ехографічні параметри діагностики передчасних пологів	80
РОЗДІЛ 5 МОРФОЛОГІЧНІ ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЛАЦЕНТИ ПРИ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГАХ	85
5.1 Морфологічна характеристика плаценти у жінок із передчасними пологами та неускладненою вагітністю	85
5.2 Показники імуногістохімічного дослідження плаценти від жінок із передчасними пологами	98

РОЗДІЛ 6 ГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ВИНИКНЕННЯ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ	110
РОЗДІЛ 7 ТАКТИКА ВЕДЕННЯ ВАГІТНИХ ЖІНОК ІЗ ПЕРЕДЧАСНИМИ ПОЛОГАМИ ТА ПАТОГЕНЕТИЧНО ОБГРУНТОВАНІ МЕТОДИ ЇХ КОРЕКЦІЇ	120
РОЗДІЛ 8 ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК З КЛІНІКОЮ ЗАГРОЗИ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ НА ОСНОВІ ВИВЧЕНИХ ПОКАЗНИКІВ.....	128
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	146
ВИСНОВКИ	159
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	161
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	162
ДОДАТКИ	202

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- ВПЛ — вірус папіломи людини
- ІСО — індекс судинного опору
- ЩН — істміко-цервікальна недостатність
- КТГ — кардіотокографія
- ПД — плацентарна дисфункція
- ПЛ — плацентарний лактоген
- ПЛР — полімеразна ланцюгова реакція
- ПН — плацентарна недостатність
- ПП — передчасні пологи
- УЗД — ультразвукове дослідження
- ФПК — фетоплацентарний комплекс
- ФПН — фетоплацентарна недостатність
- СРБ — С-реактивний білок
- РGR — ген прогестеронового рецептора
- PI — пульсаційний індекс
- RI — індекс резистентності
- S/D — систоло-діастолічне співвідношення

ВСТУП

Актуальність теми. Передчасні пологи (ПП) є серйозною проблемою в сучасній медицині, які трапляються приблизно в 12% випадків вагітності в усьому світі, і є основною причиною неонатальної захворюваності та смертності.

За оцінками, у світі щорічно народжується 15 мільйонів дітей до 37 повних тижнів вагітності, а передчасні пологи є основною причиною неонатальної смертності (27%); щорічно вмирає понад мільйон недоношених новонароджених, що є домінуючим фактором ризику неонатальної смертності, тоді як основними аспектами вирішення даної проблеми є прогнозування та профілактика передчасних пологів [10, 89, 164]. Дані свідчать про те, що частота ПП може бути знижена профілактичним застосуванням прогестерону у жінок з попереднім анамнезом передчасних пологів та у тих, у кого коротка довжина шийки матки була виявлена за допомогою рутинного трансвагінального ультразвукового дослідження (УЗД) [35, 65, 114].

Передчасні пологи часто супроводжуються серйозними медичними ускладненнями для новонароджених, включаючи незрілість дихальної системи, порушення роботи центральної нервової системи, зниження імунітету та підвищений ризик інфекцій. Це має значні соціальні й економічні наслідки, адже лікування та реабілітація дітей, народжених передчасно, потребує серйозних ресурсів [63, 103]. Навчання вагітних жінок ранньому розпізнаванню попереджувальних ознак та симптомів передчасних пологів дозволяє проводити своєчасну діагностику, втручання та лікування [5, 16, 18, 23, 222].

Прогнозування ризику передчасних пологів є надзвичайно важливим завданням, оскільки дозволяє своєчасно вживати заходів для продовження вагітності, мінімізувати ризики для матері й дитини та забезпечити належний медичний супровід [63, 103, 183, 222]. Ефективне прогнозування дозволяє виявляти групи ризику і застосовувати превентивні заходи, такі як призначення прогестерону, використання акушерського песарію або серкляжу, а також проведення регулярних ультразвукових і біохімічних досліджень для контролю стану шийки матки.

Серед численних біофізичних та біохімічних маркерів передчасних пологів найбільше значення надається ультразвуковій цервікометрії. Відомо, що «синдром короткої шийки» не є синонімом істміко-цервікальної недостатності (ІЦН), а існуючі профілактичні стратегії спрямовані лише на групи підвищеного ризику [88]. Це підкреслює потребу в диференційованому підході до застосування прогестерону, акушерського песарію або серкляжу, хоча оптимальна комбінація поки не визначена [22]. Важливо також враховувати протипоказання у матері чи плода при визначенні терапевтичної стратегії.

Комбіноване використання ультразвукової цервікометрії та біохімічних маркерів покращує виявлення пацієток з ризиком передчасних пологів порівняно з лише клінічними ознаками [104, 107, 271]. Серед біохімічних маркерів найбільш надійним є аналіз на плодовий фібрoneктин, хоча його прогностична цінність у поодинокому використанні обмежена.

Для вагітних із довжиною шийки матки 1,5–3 см рекомендовано використовувати тест на плацентарний альфа-мікроглобулін-1, а кортикостероїди слід призначати лише при підтвердженому ризику передчасних пологів за результатами цервікометрії та цього тесту.

У разі істміко-цервікальної недостатності рекомендується елективний серкляж до 16 тижня вагітності. За наявності короткої шийки без обтяжливих факторів анамнезу потрібен індивідуалізований підхід. Переваги серкляжу або песарію остаточно не доведені, тому початково слід застосувати вагінальний прогестерон. Динамічна цервікометрія допоможе визначити ефективність подальшого лікування: серкляжу або песарію.

При прогресуючому вкороченні шийки у другому триместрі показаний терміновий серкляж, а у випадках неспроможності шва може додатково вводитися песарій. У жінок з багатоплідною вагітністю ефективність елективного серкляжу або песарію не підтверджена, проте можливе застосування екстреного серкляжу, песарію разом з вагінальним прогестероном або як окрему терапію прогестероном.

Наразі використовуються сучасні методи, такі як ультразвукова цервікометрія та визначення біохімічних маркерів (наприклад, плацентарний альфа-

мікроглобулін-1 та плодовий фібронектин), які допомагають покращити точність прогнозування [104, 107]. Проте, незважаючи на досягнення в цій сфері, ефективність існуючих методів ще потребує подальшого удосконалення, а також розробки індивідуальних підходів до кожної жінки з урахуванням особливостей її організму та анамнезу.

Проблема невиношування вагітності набула широко поширення і детально досліджується у всьому світі. В сучасну практику широко впроваджуються різноманітні методики терапії, спрямовані вплинути на етіологію та основні ланки патогенезу, однак дана проблема і досі залишається актуальною [6, 35, 236, 311]. Невиношування становить 10-20% всіх вагітностей. Середня поширеність жінок з одним викиднем в анамнезі становить 11%. Перинатальна смертність та постгіпоксичні ураження новонароджених є важливими соціальними показниками, так як вони впливають на рівень загальної смертності населення країни та здоров'я майбутньої нації.

Таким чином, проблема прогнозування передчасних пологів залишається актуальною для сучасної медицини і потребує подальших досліджень для зниження ризиків та покращення здоров'я новонароджених.

Мета дослідження: Оптимізація методів діагностики, профілактики та прогнозування передчасних пологів у жінок на основі вивчення гормонів фетоплацентарного комплексу, ультразвукових змін, поліморфізму генів і імуногістохімічних змін в плаценті.

Завдання дослідження:

1. Провести ретроспективний порівняльний клініко-статистичний аналіз чинників ризику передчасних пологів у жінок.
2. Дослідити рівень прогестерону в крові вагітних та його взаємозв'язок з поліморфізмом генів прогестеронових рецепторів.
3. Оцінити морфологічні та імуногістохімічні особливості структур плаценти у жінок з передчасними пологами.
4. Визначити ультразвукові маркери передчасних пологів у жінок групи ризику.

5. Провести генетичні дослідження та визначити генетичні маркери передчасних пологів, оцінити їх роль у патогенезі передчасних пологів та їх взаємозв'язок з ультразвуковими, гормональними та імуногістохімічними показниками.

6. Розробити систему профілактичних заходів при передчасних пологах у жінок, направлених на своєчасну ранню діагностику, профілактику перинатальних втрат та акушерських ускладнень.

Об'єкт дослідження: вагітні з передчасними пологами.

Предмет дослідження: особливості клінічного стану, чинники ризику розвитку передчасних пологів, морфологічні та імуногістохімічні зміни в плаценті, поліморфізм гену передчасних пологів, функціональний стан фетоплацентарного комплексу.

Методи дослідження: загальноклінічне та спеціальне акушерське обстеження (з'ясування скарг, збір анамнезу, загальносоматичний лікарський огляд, акушерське обстеження), біохімічні дослідження (визначення гормонів фетоплацентарного комплексу у сироватці крові вагітних), генетичні дослідження, ультразвукові дослідження, гістологічні та гістохімічні дослідження плаценти, статистичні методи обробки результатів.

Наукова новизна отриманих результатів.

1. Вперше встановлено взаємозв'язок показників гормонального стану фетоплацентарного комплексу з морфологічними особливостями плацент та поліморфізмом гену PGR при клінічних ознаках передчасних пологів.

2. Вперше визначено комплексні критерії доклінічної діагностики передчасних пологів.

3. На основі проведених генетичних досліджень та визначення взаємозв'язків поліморфізму гену PGR з ультразвуковими, морфологічними, імуногістохімічними та гормональними показниками вперше розроблено прогностичну модель появи клінічних ознак передчасних пологів.

Практичне значення отриманих результатів. На підставі отриманих результатів роботи, доповнено наукові знання стосовно передчасних пологів.

Розроблено прогностичну модель щодо даного ускладнення вагітності, що дозволить практичному лікарю визначити групу ризику серед вагітних жінок.

Розроблено та впроваджено у лікувальний процес закладів охорони здоров'я Чернівецької області методи діагностики передчасних пологів у вагітних групи ризику, а також диференційоване лікування. Для профілактики та лікування ускладнень вагітності, зокрема порушень функції плаценти та стану плода, у жінок з анамнезом передчасних пологів лікувальні заходи слід розпочинати з моменту виявлення перших ознак дисфункції фетоплацентарного комплексу.

Корекція порушень у функціонуванні системи "мати-плацента-плід" у жінок з передчасними пологами повинна проводитись за низкою основних напрямків лікування, зокрема: застосування гормональних препаратів, використання антиагрегантів для покращення мікроциркуляції, спазмолітичні засоби для зняття спазмів та нормалізації тонуусу матки, седативні препарати для зниження рівня стресу та забезпечення психоемоційного комфорту, імуномодулюючі препарати для підтримки імунної системи та зниження ризику запальних процесів, метаболічна терапія для оптимізації обміну речовин та поліпшення енергетичного забезпечення організму матері та плоду, лікування супутніх ускладнень відповідно до клінічних протоколів, затверджених Міністерством охорони здоров'я України.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету «Збереження та відновлення репродуктивного здоров'я жінок та дівчат при акушерській і гінекологічній патології». Державний реєстраційний номер: 0121U110020. Термін виконання: 01.2021-12.2025 рр.

Впровадження результатів дослідження. Результати наукового дослідження впроваджені в освітній процес Буковинського державного медичного університету: кафедра акушерства та гінекології, кафедра акушерства, гінекології та перинатології, кафедра гістології, цитології та ембріології, кафедри патологічної анатомії, кафедра соціальної медицини та організації охорони здоров'я. Результати наукового дослідження впроваджені в лікувальний процес закладів охорони

здоров'я Чернівецької області: ОКНП “Чернівецький обласний діагностично-реабілітаційний центр”, КНП “Чернівецький обласний перинатальний центр”, КНП “Центральна міська клінічна лікарня”, КНП “Вижницька міська лікарня”, КНП “Глибоцька багатoproфільна лікарня”, КНП “Герцаївська міська лікарня”, КНП “Заставнівська багатoproфільна лікарня”, КНП “Кіцманська багатoproфільна лікарня інтенсивного лікування”, КНП “Новоселицька лікарня”, КНП “Кельменецька багатoproфільна лікарня”, КНП “Путильська багатoproфільна лікарня”, КНП “Сокирянська лікарня”, КНП “Сторожинецька багатoproфільна лікарня інтенсивного лікування”, КНП “Хотинська багатoproфільна лікарня”.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням, що виконана на базі кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету. Разом з керівником дисертанта було визначено тему роботи, аспірант здійснив інформаційно-патентне дослідження, опрацював дані літератури, проаналізував актуальність роботи. Дисертант самостійно виконав підбір пацієнток до клінічних груп. Провів набір біологічних матеріалів, необхідних для виконання поставлених завдань. Здійснив клінічні та спеціальні інструментальні дослідження, статистичну обробку, аналіз та узагальнення отриманих результатів, лікування в стаціонарному відділенні. Дисертант написав усі розділи дисертації, сформулював висновки і практичні рекомендації.

У наукових працях, опублікованих із співавторами, аспірантом самостійно зібрано та оброблено матеріал, здійснено огляд літератури за темою дисертації, узагальнено та сформульовано висновки. При підготовці наукових праць, які опубліковані у співавторстві, використано клінічний матеріал, статистичні дані та огляд літератури автора.

Дисертант забезпечив впровадження результатів наукового дослідження у лікувальний процес закладів охорони здоров'я Чернівецької області, висвітлив основні результати досліджень на конференціях спеціалістів відповідного профілю.

Апробація результатів дослідження. Основні положення та результати дисертаційної дороби оприлюднено на: підсумковій 104-й науково-практичній

конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, 06, 08, 13 лютого 2023 року), Міжнародній науково-практичній конференції “Наука, освіта та технології: актуальні проблеми теорії та практики” (м. Дрогобич, 19 травня 2023 року), V Internationalen wissenschaftlich-praktischen konferenz “Grundlagen der modernen wissenschaftlichen forschung” (Zürich, 27 Oktober 2023), Міжнародній науково-практичній конференції “Сучасні виклики та актуальні проблеми науки, освіти і суспільства” (м. Полтава, 23 грудня 2023 року), підсумковій 105-ій науково-практичній конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, 5, 7, 12 лютого 2024 року), VI International scientific and practical conference “Education and science of today: intersectoral issues and development of sciences” (Cambridge, 29 March 2024), VII Conférence scientifique et pratique internationale “Débats scientifiques et orientations prospectives du développement scientifique” (Paris, 20 Septembre 2024), Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю “Досягнення та перспективи розвитку медицини та фармації. Погляд молодих вчених” (м. Чернівці, 6-7 листопада 2024 року).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 16 наукових праць, серед них 7 статей в наукових фахових виданнях, 1 стаття в журналі, який входить до наукометричної бази Scopus, 8 тез доповідей у матеріалах з’їздів, конгресів та конференцій в Україні та за кордоном.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота представлена на 223 сторінках, яка містить анотацію, вступ, огляд літератури, вісім розділів власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел, додатки, 36 таблиць та проілюстрована 40 рисунками. Список використаних джерел складається з 321 наукової роботи, з яких 119 кирилицею та 202 латиницею.

РОЗДІЛ 1

ПЕРЕДЧАСНІ ПОЛОГИ: СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Сучасні уявлення про етіопатогенез передчасних пологів

Передчасні пологи – одна з найсерйозніших акушерсько-гінекологічних проблем, що призводить до високої перинатальної, дитячої смертності, захворюваності та інвалідизації, а також до погіршення репродуктивних прогнозів для подальших вагітностей [89]. Тяжкі наслідки є не тільки трагедією для окремої родини, але становлять загрозу національній безпеці країни, що ставить питання особливо гостро в демографічній обстановці, що склалася на сьогоднішній день.

Незважаючи на досягнення сучасної науки та високий рівень розвитку медицини, кількість вагітностей, ускладнених передчасним розривом плодового міхура і кількості передчасних пологів, згідно зі статистичними даними, залишаються стабільно високими. У зв'язку з вищевикладеним актуальним є аналіз чинників, що сприяють виникненню передчасних пологів, спираючись на дані досліджень останніх років [122, 139].

Виявлення чинників ризику у вагітних пацієнток, а також на етапі планування вагітності (на підставі ретельного збору анамнезу, клінічного та лабораторного обстеження), дозволить виділити жінок групи ризику щодо наявних ускладнень, проводити активний динамічний моніторинг під час вагітності, вчасно вжити заходів щодо запобігання передчасному розриву плодових оболонок та передчасних пологів, покращити перинатальні результати.

Аналіз літературних джерел продемонстрував багатофакторний генез передчасних пологів, проте основні ролі належать двом чинникам: інфекційному, причому в більшості випадків – умовно-патогенним мікроорганізмам, та істміко-цервікальній недостатності [147].

Причини, що призводять до передчасних пологів досить численні. Однак, етіологія та патогенез даних патологічних станів визнані не встановленими повною

мірою. Найбільш значущим чинником ризику передчасних пологів є обтяжуючі фактори у жінки в анамнезі: ймовірність повторного виникнення передчасних пологів в наступній вагітності становить 20-32% [147]. Водночас у повторнонароджуючих жінок, які мали в анамнезі стрімкі пологи, ймовірність передчасних пологів складає близько 85% [96]. Хоча, безумовно, передчасні пологи виникають частіше у повторновагітних та повторнонароджуючих [96].

Згідно з даними Американської колегії акушерів і гінекологів (ACOG), основні чинники ризику передчасних пологів поділяються на материнські (передчасний розрив плідних оболонок під час попередньої вагітності, маткові кровотечі на ранніх термінах вагітності, інвазивні інструментальні втручання під час вагітності, запальні захворювання статевих органів, істміко-цервікальна недостатність (ІЦН) тощо) та плацентарні (передчасне відшарування плаценти, багатоплідність, аномалії розвитку матки, хоріоамніоніт) [147, 181]. Однак більшість дослідників сходяться на думці, що найбільш доцільно розділити чинники ризику передчасних пологів при недоношеній вагітності на три групи, замість двох: материнські, матково-плацентарні та плодові, у зв'язку з тим, що дослідження останніх років підкреслюють роль у генезі передчасних пологів певних генотипних особливостей плода, що сприяють формуванню схильності до передчасного розриву плідних оболонок та передчасних пологів [147].

Не слід ігнорувати також наявність у пацієнтки вроджених та набутих аномалій розвитку жіночих статевих органів. Найбільш частими аномаліями розвитку матки, що тягнуть за собою передчасні пологи є дворога та сідлоподібна матка, а також різні варіанти внутрішньо-маткових перегородок. Наявність міоми матки великих розмірів також збільшує ризик передчасних пологів. Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти теж збільшує ймовірність передчасних пологів на 10-15% [19]. У групі пацієток із передчасними пологами у шість разів частіше зустрічається плацентарна недостатність (ПН). Передчасні пологи при багатоплідності зустрічаються набагато частіше, порівняно з вагітністю одним плодом, досягаючи 44,4%, тоді як при одноплідній вагітності частота цього ускладнення не перевищує 15,7% [19, 278].

Інфікування навколоплідних вод та розвиток хоріоамніоніту, на думку ряду авторів [18, 119], є ключовим чинником, що призводить до запуску основного патогенетичного механізму, що веде до передчасних пологів. Імовірність того, що передчасні пологи розвиваються в результаті впливу інфекційного фактору, вища у меншому терміні гестації: частота хоріоамніоніту при передчасних пологах у 21-24 тижні досягає 94,4%, у 25-28 тижнів – 39,6%, у 29-32 тижні – 35,4 %, у 33-36 тижнів - 10,7%, тоді як при доношеній вагітності – не перевищує 3,8% [122, 124]. У той же час, патогенетична роль інфікування як причина несприятливого результату спостерігається при ранніх спорадичних викиднях, звичному невиношуванні та на пізніх термінах гестації [139, 184].

Наявність абсолютних патогенів у статевих шляхах достовірно підвищує ризик передчасних пологів: ризик зростає у 5,31 разів при інфікуванні матері *N. Gonorrhoeae*, у 2,2 рази – *Chlamydia trachomatis* [37, 298, 299]. Однак, не тільки бактеріальна інфекція відіграє роль у генезі передчасних пологів. Існує значний зв'язок між наявністю вірусу папіломи людини (ВПЛ) та передчасними пологами. Наявність ВПЛ також асоційована із затримкою внутрішньоутробного розвитку, низькою масою тіла та високою перинатальною смертністю [244].

За даними патоморфологічного дослідження плацент та плодових оболонок, ПП у 25% асоційовані з хоріоамніонітом, при цьому запальні зміни при гістологічному дослідженні без залучення імуногістохімічних методів дослідження підтверджуються лише у 21% випадків. У 45% хоріоамніоніт не супроводжується розривом плодових оболонок [183, 227].

При гістологічних дослідженнях було встановлено, що у випадку передчасних пологів ураження материнської частини плаценти включає зміни плодових оболонок, фетальної – ураження судин пуповини, стовбурових ворсин, васкуліти хоріальної пластини [95, 99]. Морфологічні зміни при передчасних пологах свідчать про зниження компенсаторних можливостей і полягають у гіперплазії ворсин хоріону, їх капілярів, формуванні запальних інфільтратів навколо артеріол децидуальної оболонки, мікроциркуляторних порушеннях (крововиливи в міжворсинчастий простір, децидуальну оболонку) тощо.

У 15-20% випадків ПП пов'язані з прихованими запальними захворюваннями вагітної. За даними міжнародної морфологічної класифікації пошкоджень плаценти, розробленої Амстердамською робочою групою (Amsterdam Placenta Working Group), хоріоамніоніт у більш ніж 90% випадків проявляється на 21-24 тижнях вагітності і може перебігати як «класичне запалення», обумовлене присутністю інфекційного агента, так і як асептичне запалення, опосередковане імунними реакціями [122]. Стан та нормальне функціонування плаценти та плодових оболонок відіграють головну роль у розвитку вагітності. Їхня робота, як будь яких імунокомпетентних органів, залежить від клітинного складу: при гострій запальній відповіді в амніотичних оболонках переважають нейтрофіли, а при аутоімунних захворюваннях збільшується кількість лімфоцитів у 5-15% плацент [101].

Передчасні пологи у терміні гестації 24-27 тижнів у 84% пов'язані з передчасним дозріванням ворсин хоріальної пластини через недостатню мікроциркуляцію в плаценті. Зазначається збільшення товщини плаценти до $35,6 \pm 6,2$ мм за даними ультразвукового дослідження (при нормі 25-27 мм на 24-28 тижнях), що підтверджується макроскопічним дослідженням посліду ($20,8 \pm 6$ мм, при нормі 17-18 мм), $p < 0,05$) [42]. З високою частотою у плацентах та плодових оболонках при хоріоамніоніті визначаються мікроорганізми, здатні викликати запальну реакцію: *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*. Колонізація цими мікроорганізмами дихальних шляхів відмічається при хронічних захворюваннях легень у недоношених дітей. У 50% випадків було виявлено анаеробні бактерії [276].

Таким чином, у більшості випадків передчасних пологів (понад 70%) ініціаторами запального процесу в умовах зміненої імунної відповіді, обумовленої вагітністю, є представники умовно-патогенної мікрофлори. Встановлено, що наявність у вагітної пацієнтки бактеріального вагінозу до 16 тижнів вагітності асоційовано із збільшенням ризику передчасних пологів у 7,55 разів. Чималий внесок у розвиток досліджуваних ускладнень гестації здійснює і безсимптомна бактеріурія, підвищуючи частоту ПП у 2,08 рази [100].

Необхідно відзначити, що дисбактеріоз кишечника, що супроводжує закрепи, є чинником ризику виникнення та рецидивування бактеріального вагінозу. Крім того, надмірне напруження м'язів передньої черевної стінки при напруженні в процесі здійснення акту дефекації призводить до додаткового механічного впливу на плодовий міхур [139].

Вагітність поза шлюбом, стресорні впливи, низький соціально-економічний рівень життя, незбалансоване харчування та некомпенсований дефіцит окремих мікронутрієнтів, індекс маси тіла менше 20 кг/м², наркоманія та тютюнопаління, тривале лікування стероїдами – також є чинниками ризику передчасних пологів [38, 126, 147, 206].

У роботі Liu W. та ін. встановлено, що ймовірність передчасних пологів вища у вагітних із залізодефіцитною анемією: частота досліджуваних ускладнень за наявності залізодефіциту зростає в 1,6 рази у порівнянні із загально-популяційною [226].

Велика роль й тютюнопаління. Stock S.J. і Bauld L. вивчили залежність між кількістю сигарет, що викурюються, і тривалістю вагітності [285]. Згідно з отриманими даними, куріння сигарет під час вагітності збільшує ризик ПП, народження недоношених дітей та неонатальну смертність. Імовірність ПП була меншою при більш ранній відмові від куріння під час вагітності: так вона склала 9,8% у пацієток, які продовжили курити протягом усієї вагітності, 9,0% - при відмові від куріння на початку другого триместру та 7,8% - у разі коли пацієнтки кинули палити на початку першого триместру [217, 285]. Згідно з літературними даними, не тільки підтверджено зв'язок куріння та передчасних пологів, а й показано взаємну посилюючу дію на ризик зазначених ускладнень куріння та гестаційного цукрового діабету, який зустрічається частіше саме у жінок, що палять [217].

Колагенози та системні захворювання сполучної тканини, до яких відносяться ревматоїдний артрит (РА), склеродермія, системний червоний вовчак (СЧВ), дисплазія сполучної тканини (синдроми Елерса-Данло, Марфана), а також генетично детерміновані індивідуальні особливості синтезу колагенових та

еластинових волокон є чинниками повторюваних пізніх викиднів, оскільки кожний п'ятий випадок - наслідок нескоригованої істміко-цервікальної недостатності. Також зростає ризик ПП, що починаються саме з передчасного розриву плідних оболонок [227, 240].

Дослідниками доведено, що ключовою причиною істміко-цервікальної недостатності є дефект синтезу колагену, який в нормі становить до 85% тканини шийки матки. Більш ніж у 80% випадків при істміко-цервікальній недостатності присутній інфекційний процес, який може бути як наслідком укорочення та розширення цервікального каналу, так й ініціювати структурні перебудови шийки матки, виступаючи другою за значимістю причиною істміко-цервікальної недостатності [261, 315].

Зрозуміло, що вагомий внесок у розвиток передчасних пологів, що виникають внаслідок істміко-цервікальної недостатності, вносять набуті деформації шийки матки (травматичні пологи з неадекватно відновленими після них розривами шийки матки, неодноразові внутрішньо-маткові втручання, особливо хірургічні аборти), рак і, на превеликий жаль, навіть ектопія та ектропіон. Непоодинокими залишаються випадки, коли тканина шийки матки пошкоджена ятрогенно (діатермокоагуляція, глибокі ексцизії) [320].

Окремо слід виділити іншу групу ятрогенних причин передчасних пологів, де вилиття навколоплідних вод відбувається, як ускладнення проведеного інвазивного діагностичного (амніоцентез, біопсія хоріону) або лікувального (хірургічна корекція істміко-цервікальної недостатності, фетоскопічні операції) внутрішньо-маткового втручання. Хірургічна корекція істміко-цервікальної недостатності збільшує ризик ПП у п'ять разів [315].

Таким чином, етіологія та патогенез передчасних пологів досить багатофакторні, але основними патогенетичними тригерами їх виникнення є запалення та формування істміко-цервікальної недостатності. Аналіз причин, що призводять до важких ускладнень вагітності, необхідний для завчасного визначення пацієнток групи ризику з метою активного динамічного спостереження

та своєчасного усунення/корекції чинників, що сприяють формуванню передчасних пологів.

1.2 Діагностика і прогнозування передчасних пологів

Проблемі діагностики і прогнозуванню передчасних пологів (ПП) присвячено велику кількість досліджень [30-33, 52, 64]. В даний час широко використовуються декілька біохімічних та біофізичних тестів для виявлення жінок з ризиком спонтанних ПП незалежно від наявності або відсутності маткових скорочень [99, 104]. Доведеним фактом є те, що бімануальне вагінальне дослідження поступається за своєю значимістю ультразвуковому дослідженню (УЗД) шийки матки [133, 207], а у пацієток з матковими скороченнями УЗД може передбачити розвиток ПП до 34 тижнів. Здебільшого, що довша шийка матки, то нижчий ризик ПП, і навпаки [206, 207].

У жінок, які надійшли з клінікою ПП, а також у безсимптомних жінок та пацієток групи високого ризику ПП найкращим методом прогнозування ПП є трансвагінальне УЗД шийки матки [219]. Якщо довжина шийки матки 25 мм і менше і зафіксовані перейми, то чутливість, специфічність, позитивна прогностична цінність та негативна прогностична цінність отриманого результату трансвагінального УЗД при одноплідній вагітності терміном менше 34 тижнів складають відповідно 76%, 68%, 20% та 96% [219, 250]. Тому реєстрація маткових скорочень лягла в основу методу підрахунку частоти та амплітуди маткових скорочень, що використовується як при фіксації, так і за відсутності клінічної картини ПП. Разом з тим результати рандомізованих клінічних досліджень продемонстрували відсутність зниження частоти ПП при амбулаторному моніторингу скорочень матки [219].

При оцінці чинників ризику розвитку спонтанних ПП в тактиці ведення вагітності виділяють групи ризику, у тому числі визначаючи ймовірність розвитку ПП [32, 206]. До груп ризику прийнято включати чинники ризику, що стосуються минулих вагітностей та/або перенесених операцій (наявність в анамнезі ПП, пізніх

викиднів, двох і більше медичних абортів, більше чотирьох пологів, конізації або ампутації шийки матки, або чинники ризику, що виникли до цієї вагітності (низький соціально-економічний рівень життя, алкогольна/нікотинова/лікарська залежність, стресова ситуація на роботі та/або в сім'ї, вік вагітної менше 18 або більше 34 років, наявність пародонтиту), і чинники ризику, що сприяють розвитку ПП при даній вагітності (інфекції сечостатевого шляху, гіпертермія, маткові кровотечі, передлежання плаценти, багатоводдя, передчасне «дозрівання» шийки матки, важкі форми цукрового діабету та інші екстрагенітальні патології, травми та хірургічні втручання при даній вагітності) [32, 206]. Проте основним чинником ризику прийнято вважати наявність ПП в анамнезі [9, 72]. Попри загальновідомість описаних чинників ризику, у наш час неможливо передбачити початок пологової діяльності, що пов'язана з багатофакторною етіологією ПП [6].

Враховуючи відсутність переконливих даних про прогностичну цінність бальної оцінки ризику розвитку ПП, сьогодні більшого значення мають діагностичні заходи, що дозволяють оцінити час та ймовірність реалізації чинників ризику у клінічній картині ПП [10, 73].

Безумовно, пряме вивчення тканин матково-плодово-плацентарного комплексу може забезпечити точну інформацію про стан вагітності та розрахувати ймовірність розвитку ускладнень, у тому числі ПП [95, 99, 102].

Тим часом, враховуючи прагнення сучасної медицини до малоінвазивних технологій, в рамках досліджуваної проблеми перевагу слід надати більш доступним, достовірним, та менш витратним технологіям. З цієї причини сьогодні попри інструментальні та клінічні методи дослідження все більше віддають перевагу найбільш доступним для діагностики аналізам біологічних рідин організму, таким як цільна кров/сироватка крові/плазма, сеча, слина, цервіковагінальний вміст, але вони містять велику кількість білків та метаболітів, концентрація яких може змінюватися у відповідь на початкові ланки патогенезу, загрозливих ПП. Вирішальна роль належить ультразвуковій діагностиці [125, 201, 207, 248].

Для визначення ризику розвитку ПП розроблено низку біохімічних тестів. Так, у пацієнок із загрозливими та розпочатими ПП у цервікальному та/або вагінальному секреті визначається фібронектин плода. Тест з негативним результатом на фетальний фібронектин встановлює коло жінок із дуже низьким ризиком розвитку ПП протягом найближчих 14 днів [31, 281]. Для прогнозування ПП рекомендований Actim Partus, який являє собою якісний імунохроматографічний тест для визначення в цервікальному секреті вагітної жінки фосфорильованого протеїну-1, який має здатність зв'язувати інсуліноподібний фактор росту, а результат візуально інтерпретується. Цей тест, як і тест на фібронектин, показав свою високу інформативність як при передчасних, так й при своєчасних пологах [239, 281]. Порівняльна оцінка двох тестів (Actim Partus та тесту на фетальний фібронектин) доводить відсутність повної кореляції між результатами тестів та довжиною шийки матки, а в деяких випадках і суперечливість результатів.

За даними Маланчук ЛМ. та співавт. [69], предикторами ПП у вагітних жінок з наявною істміко-цервікальною недостатністю (ІЦН) вважаються клінічні симптоми дострокової перебудови тканини шийки матки, інфекцій піхви та шийки матки на момент постановки діагнозу ІЦН, відсутність лікування інфекції матки, загроза раннього викидню, вип'ячування плідного міхура, визначення підвищеного рівня С-реактивного білка (СРБ) у плазмі крові, нейтрофілів понад 18% та рівня макрофагального білка запалення-1 β понад 13,5 нг/мл, а також ВОХ1-білка групи протеїнів високої мобільності понад 10 нг/л у слизі цервікального каналу [69, 218, 298].

Оцінка складу навколоплідних вод як предиктор розвитку ПП, безумовно, служить дієвим методом дослідження, що дозволяє ефективно оцінити ймовірність настання ПП. Даний факт обумовлений тим, що амніотична рідина є середовищем проживання плода, містить продукти його виділень, відноситься безпосередньо до матково-плацентарного комплексу. Так, дослідження Leow S.M. та співавт., які почали застосовували забір амніотичної рідини шляхом трансабдомінального амніоцентезу з подальшим використанням гематологічного та біохімічного

автоматичних аналізаторів, вказують на те, що кількість ламеллярних тілець ($p=0,048$), нейтрофілів ($p=0,048$) і рівень загального білка ($p=0,049$) статистично значуще різняться між строковими пологами та ПП [61]. Тим часом, процедура амніоцентезу відноситься до високоінвазивних методів дослідження, здатних індукувати розвиток ПП, тому раціональність широкого використання даного методу у пацієнток групи ризику розвитку спонтанних ПП викликає сумніви [170, 224].

Незважаючи на значну кількість досліджень, присвячених вивченню можливостей діагностики та прогнозування ПП, в даний час не існує методів, що володіють абсолютною діагностичною чи прогностичною цінністю. Більшість існуючих досліджень підтверджують, що при оцінці ймовірності розвитку ПП слід віддати перевагу комплексному підходу, що враховує результати кількох найбільш чутливих та специфічних методів.

1.3 Генетичні аспекти виникнення передчасних пологів

Еволюційні зміни, що відокремлюють людину від інших ссавців, можуть поступово призвести до того, що діти почнуть народжуватися на більш ранніх термінах вагітності, ніж це є сьогодні. Тому важливо виявити гени, чия активність може бути пов'язана з передчасними пологами. Пологи, що відбуваються до 37 тижня вагітності, вважаються передчасними. Причини передчасного народження можуть бути різними, однак в майже половині випадків їх вдається визначити. Причини загибелі плода різноманітні, проте генетичний чинник вважається переважним. Мимовільне переривання вагітності може виникнути через спадкову схильність, хромосомні порушення або через мутації генів. Наприклад, дослідники виявили, що афроамериканці є носіями дефектної варіації гена *SERPINH1* утричі частіше, ніж європейці [186, 225]. Відкриття вчених дозволяє пояснити той факт, що передчасні пологи, за статистикою, найчастіше виникають саме у цієї раси.

Останнім часом кількість передчасних пологів значно зросла, зазначають фахівці. Тільки у Великій Британії щорічно діагностується 45000 передчасних

пологів. Тим часом у недоношених дітей нерідко виникають різні розлади, зокрема порушення функції легень, а також зорові та слухові порушення. Крім того, можливі віддалені наслідки, зокрема проблеми з навчанням [186]. Саме тому вивчення цих генетичних особливостей дозволить виявляти вагітних, які мають підвищений ризик передчасних пологів, і можливість їх попередити.

Спадкова схильність — це особливість, яка обумовлює розвиток захворювань через поєднання несприятливих умов середовища та функціонально ослаблених варіантів генів. За останні десять років було ідентифіковано понад 40 генів, пов'язаних із ризиком мимовільного переривання вагітності та передчасних пологів [11, 45, 287].

Генетичні маркери можна розділити на такі групи:

- гени II фази детоксикації;
- гени метаболізму фолієвої кислоти, вітаміну B12;
- гени факторів згортання крові;
- гени дисфункції ендотелію;
- гени імунної системи;
- гени метаболізму гормонів;
- гени факторів зростання.

Хромосомні аномалії можуть бути успадкованими від батьків або формуватися на початкових стадіях поділу зиготи [2, 12]. У 95% випадків такі відхилення призводять до втрати вагітності.

Зміни у структурі та численності хромосом плоду можуть відбутися внаслідок впливу низки чинників:

- хімічні (речовини-мутагени);
- фізичні (температурний шок, іонізуюче опромінення);
- біологічні (вірусні інфекції, низька якість репродуктивних клітин).

Такі шкідливі чинники можуть бути як зовнішніми, так і внутрішніми. До зовнішніх відносяться куріння (в тому числі пасивне), вплив хімічних речовин, прийом певних медикаментів. Внутрішні фактори включають аутоімунний тиреоїдит та цукровий діабет.

У сім'ях, де є носії збалансованих хромосомних перебудов, ризик невиношування вагітності та передчасних пологів значно вищий, ніж шанс народити дитину з вродженими вадами. Якщо в подружжя виявлено хромосомні аберації, то в 8 випадках з 10 вагітність завершується мимовільним викиднем у першому триместрі.

Дослідники з Університету штату Вірджинія (Virginia Commonwealth University) досліджували ген SERPINH1, відповідальний за вироблення колагену - основного компонента багатьох тканин плода, зокрема зв'язок, хрящів, сухожилів, кісток і зубів, а також є важливою складовою оболонки [172].

З'ясувалося, що існує варіація гена, за якої вироблення колагену суттєво знижується. Внаслідок цього оболонки плоду стають менш міцними, і ймовірність їхнього розриву збільшується, як зазначав керівник дослідження Джером Страус (Jerome Strauss). Передчасний розрив оболонки при недоношеній вагітності є однією з найважливіших причин передчасних пологів [183, 240].

Учені з Вашингтонського університету в Сент-Луїсі (Міссурі, США), університету Гельсінкі (Фінляндія) та університету Вандербільта (Нешвілл, Теннессі, США) стверджують, що при зміні у гені, який пов'язаний з впливом на прискорення еволюційного розвитку людини, а саме рецептора до фолікулостимулюючого гормону людини, можуть сприяти передчасним пологам. Генетики наголошують на досі невідомому біологічному шляху, здатному впливати на тривалість гестаційного терміну [183].

Щорічно тільки у США передчасно (до 37 тижня) народжується понад 500 тисяч дітей, що становить одну дитину з восьми [140]. Недоношеність пов'язана з підвищеною смертністю та схильністю до численних медичних ускладнень як у короткостроковій, так і в довгостроковій перспективі.

Boyle АК. та ін. висловили гіпотезу, що еволюційні зміни, такі як формування у людини "великої голови та відносно вузького тазу", могли спричинити зсув у термінах пологів. Це зменшило тривалість вагітності, створюючи адаптивний механізм, який сприяє виживанню матері та дитини [139].

Для подальшого вивчення цього зв'язку між еволюційними змінами та терміном вагітності, вчені порівняли тривалість вагітності у людей та приматів. Їхні результати продемонстрували, що вагітність скорочується відповідно до еволюційного розвитку виду: чим більше примати схожі на людей, тим менший термін їхньої вагітності. Додатково, алометричне масштабування розмірів тіла та мозку новонароджених людей і приматів показало, що термін людської вагітності є коротшим, ніж мав би бути на основі цього порівняння. Це відкриття підтверджує, що на скорочення терміну вагітності вплинули й інші фактори. Тож імовірно, у людському геномі існує ген, який забезпечив прискорену еволюцію людини та відповідну адаптацію процесу вагітності до нових умов [157].

Доцент кафедри генетики Університету Вашингтона Джастін Фей, разом із керівником дослідження, розробили методику порівняння геномів, яка дозволяє ідентифікувати "гени, що сприяли прискореному розвитку людини". Методика дозволила виділити гени, які зазнали найбільш суттєвих змін у людському організмі порівняно з іншими шістьма тваринами. Науковці визначили набір із 450 генів людини і скоротили його до 150, зосередившись на генах, які потенційно можуть впливати на перебіг вагітності. Вивчення цих 150 генів у групі матерів показало, що певні варіанти гена FSHR частіше траплялися у жінок, які народили передчасно. Подібні зміни гена, ймовірно, пов'язані з передчасними пологами у афроамериканських жінок, однак для підтвердження цих висновків потрібні додаткові дослідження. Дотепер вплив гена FSHR на тривалість вагітності та ризик передчасних пологів залишався недослідженим [287].

Залучення більшої кількості жінок до подібних досліджень може надати додаткові дані щодо ролі генів, відповідальних за прискорений розвиток людини, у визначенні термінів пологів. Це також відкриє нові перспективи для розробки профілактичних та терапевтичних заходів, спрямованих на запобігання передчасним пологам.

1.4 Особливості гормонального стану фетоплацентарного комплексу при передчасних пологах

Гормони фетоплацентарної системи мають важливе значення у формуванні та розвитку вагітності. Провідну роль у процесі гестації відіграють стероїдні гормони – естрогени, прогестерон та гормони пептидної природи – хоріонічний гонадотропін та плацентарний лактоген (ПЛ).

Естрогени зумовлюють зростання, дозрівання та процес овуляції яйцеклітини, регулюють біосинтез прогестерону, модулюють біохімічні процеси у міометрії, підвищують рівень матково-плацентарного кровотоку та об'єм циркулюючої крові, а також впливають на активність імунних клітин. Зокрема, рівень основної фракції естрогенів - естріолу, що синтезується плацентою з другого триместру вагітності, значно підвищується до кінця вагітності [66, 67].

Прогестерон, будучи головним гормоном вагітності, забезпечує децидуальну трансформацію ендометрію та підготовку до імплантації плідного яйця, сприяє розвитку та васкуляризації ендометрію, знижуючи тонус та збудливість міометрію, підтримує тонус істміко-цервікального відділу. Прогестерон забезпечує імунну толерантність організму матері до плоду, що розвивається, і локальний гемостаз в ендометрії, що є попередником синтезу фетальних стероїдів [20-22].

Хоріонічний гонадотропін, будучи глікопротеїдом, з ранніх термінів гестації стимулює функціональну активність жовтого тіла та продукцію прогестерону, сприяє синтезу естрогенів у фетоплацентарному комплексі та процесу ароматизації андрогенів плідного походження, впливає на функціональну активність гонад. Хоріонічний гонадотропін сприяє гальмуванню імунологічних реакцій.

Плацентарна дисфункція (ПД) включена до Міжнародної статистичної класифікації хвороб, травм та причин смерті як основний діагноз патологічного стану плода та новонародженого.

Розвитком та наростанням плацентарної дисфункції супроводжуються майже всі ускладнення вагітності. Так, при невиношуванні вагітності частота розвитку цієї патології становить від 50 до 77%, при гестозі – 32%, при екстрагенітальній

патології – до 45%. Плід, розвиток якого відбувається в умовах недостатньої плацентарної перфузії, більшою мірою схильний до гіпоксичних пошкоджень життєво-важливих органів у процесі внутрішньоутробного розвитку та ризику травм при пологах [63, 95].

Під час неускладненого перебігу вагітності спостерігається посилення ендотелій-залежної вазодилатації, яка після пологів повертається до початкового рівня. У цьому процесі задіяні медіатори, зокрема оксид азоту (NO), простациклін і ендотеліальний гіперполяризуючий фактор. Ендотелій регулює тонус судин, проникність їх стінок, процеси ангіогенезу, адгезію тромбоцитів і лейкоцитів, тромборезистентність, імунну відповідь, а також синтез і пригнічення запальних медіаторів, забезпечуючи бар'єрну функцію. За даними досліджень, однією з важливих ролей ендотелію є продукування NO, який відповідає за вазодилатацію у відповідь на різні подразники та підтримує базовий тонус судин. У випадку ендотеліальної дисфункції підвищується атерогенність та виникає схильність до звуження судин, тромбофілія, активуються молекули адгезії та ростові фактори, а також посилюється запальна і оксидативна активність крові [9, 55].

Ендотеліальна дисфункція – це порушення рівноваги між медіаторами, які в нормі підтримують баланс ендотелійзалежних процесів, зокрема між утворенням судинорозширювальних, ангіопротекторних, антипроліферативних речовин та концентрацією судинозвужувальних і протромботичних компонентів [9]. Такий дисбаланс супроводжує ускладнення вагітності та пологів, що певною мірою обумовлені плацентарними факторами та порушенням судинної адаптації під час вагітності.

Ураженню ендотелію сприяють такі чинники, як куріння, токсичні впливи, артеріальна гіпертензія, ожиріння, гіпергомоцистеїнемія, дисліпідемія, інсулінорезистентність, активація цитокінового каскаду при системних запальних процесах, оксидативний стрес, дія ендогенних блокаторів ендотеліальної NO-синтази, вазоактивні пептиди (ангіотензин II, ендотелін-1), акумуляція асиметричного диметиларгініну, зміна рівня сечової кислоти та ін [170, 201, 282, 285].

Вплив шкідливих факторів на клітини ендотелію призводить до їх руйнування, прискореного апоптозу, зниження синтезу NO та зменшення продукції гіперполяризуючих факторів. Внаслідок цього підвищення функціональної активності молекул адгезії та хемокінів викликає активацію запальних реакцій, вазоконстрикцію та зміну параметрів гемостазу. Багаточисельні дослідження підтвердили, що NO бере участь у підтримці базального судинного тону, знижує проникність судинних стінок, запобігає агрегації кров'яних елементів, стабілізації реологічних характеристик крові та сприяє усуненню наслідків метаболічного ацидозу [2].

З кожним роком збільшується кількість публікацій про використання в акушерській практиці різних схем лікування та корекції порушень матково-плацентарного кровотоку, яке проводиться за кількома напрямками, проте фармакологічна «агресія» або поліпрагмазія в акушерській клініці призвели до збільшення частоти побічних ефектів, як зі сторони материнського організму, так і плоду, алергізації новонароджених, прояву відстрочених ускладнень лікувальної терапії [9, 55]. З цієї точки зору виправдано застосування лікарських препаратів – ендогенних метаболітів, які комплексно впливають на кілька ланок патогенезу ПП, що надають мінімальні побічні ефекти на організм плода.

Сучасне розширення діагностичних можливостей для виявлення порушень функцій плаценти та нові дані про механізми регуляції плацентарного кровообігу під час фізіологічної та неускладненої вагітності дозволяють доповнювати лікувальні підходи до ПП використанням донаторів NO, таких як L-аргінін [256].

У ендотелії, що нормально функціонує, низькі рівні NO постійно вивільняються для підтримки кровоносних судин у стані дилатації та забезпечення неадгезивності ендотелію по відношенню до формених елементів крові. При дії різних пошкоджуючих чинників (механічних, інфекційних, обмінних, імунокомплексних і т.д.) здатність ендотеліальних клітин звільняти релаксуючі фактори зменшується, тоді як утворення судинозвужувальних факторів зберігається або збільшується, тобто формується стан, що визначається як ендотеліальна дисфункція. Відомо, що NO в людини синтезується з амінокислоти L-аргініну під

впливом ферментів NO-синтаз (NOS). Таким чином, ця незамінна амінокислота є субстратом для синтезу NO, застосування якої позитивно впливає на функцію судинного ендотелію, покращує ендотелій-залежну вазодилатацію .

Велика увага приділялася та приділяється впливу біорегуляторної системи L-аргінін-NO на матково-плацентарний кровотік та внутрішньоутробний розвиток плода. Посилення продукції та вивільнення NO, викликане L-аргініном, може діяти як антиоксидант та сприяти поліпшенню ендотеліальної функції у вагітних.

Виявлено пряму лінійну залежність стану плода, новонародженого та морфологічних характеристик плаценти від вмісту аргініну в крові. Вважається, що основними ланками патогенезу плацентарної недостатності при дефіциті NO є: вазоконстрикція та зниження матково-плацентарно-плодового кровотоку; активація оксидативного стресу, що призводить до порушення гемодинаміки та утворення реактивних форм NO (пероксинітриту), які ушкоджують ендотелій; зниження гломерулярної фільтрації та ниркового кровотоку; активація системи гемостазу; зменшення кисневотранспортної функції еритроцитів; зниження функціональних можливостей плаценти [35, 63].

У сучасному акушерстві проблема діагностики та терапії загрозливих передчасних пологів залишається актуальною у зв'язку з тим, що визначає рівень перинатальної захворюваності та смертності. При дослідженні рівня гормонів фетоплацентарного комплексу у сироватці крові у пацієнок із загрозливими передчасними пологами та жінок із фізіологічним перебігом вагітності на терміні гестації 22-35 тижнів, встановлено, що у вагітних із загрозою невиношування фіксується зниження показників гормонів фетоплацентарного комплексу, що зростає із збільшенням терміну гестації.

При загрозі переривання вагітності у жінок на терміні гестації 22-27 тижнів фіксується зниження рівня стероїдних та пептидних гормонів: естріолу, прогестерону, хоріонічного гонадотропіну [99]. У пацієнок із загрозою переривання вагітності при терміні гестації 28-35 тижнів більшість значень досліджуваних гормонів знижена. Таким чином, незважаючи на значні коливання рівня гормонів фетоплацентарного комплексу, встановлено їх зниження при

загрозливих передчасних пологах, більш виражене у разі зростання терміну гестації.

Дані дослідження підтверджують розвиток загрози передчасних пологів у пацієнок, які мають антенатальні чинники ризику. Результати лабораторних даних дозволяють проаналізувати діагностичну цінність визначення рівня гормонів фетоплацентарного комплексу у пацієнок із загрозою передчасних пологів.

1.5 Морфофункціональні зміни в плаценті при передчасних пологах

В умовах існуючої демографічної кризи збереження та зміцнення репродуктивного здоров'я жінки є найважливішим загально-медичним і соціальним завданням. Враховуючи, що гістологічні та фізіологічні особливості плаценти є універсальним індикатором стану плода, перебігу та результату вагітності, подальше вивчення функціонального стану плаценти, механізмів формування патологічних змін у ній є дуже актуальним. Численними дослідженнями встановлено низку фізичних, хімічних, і навіть біологічних чинників, які впливають на формування порушень у системі мати-плацента-плід [99]. Досі не сформовано єдиної концепції біологічної моделі вагітності як унікального феномена співіснування двох генетично різних організмів. Тривалий час взаємини матері та плоду розглядалися як потенційно «ворожі» плід як чужорідний в антигенному відношенні, «уникаючий», через різні причини, прямого конфлікту з організмом матері. Протягом останнього десятиліття склалася стійка думка про наявність «партнерства» материнських та плідних тканин, своєрідну імунологічну толерантність імунної системи матері до плоду, що виробилася в процесі еволюції. Безперечно, що значну роль у материнсько-фетальних взаєминах займають клітинні популяції плаценти, а також механізми регулювання цих взаємин, опосередкованих цитокінами та різними групами факторів росту.

Кровотечі є одним із найпоширеніших і найважчих ускладнень вагітності та пологів, частота яких становить 4-12% і займає одне з перших місць у списку причин материнської та перинатальної смертності [37, 63]. Стабільною

залишається питома вага кровотеч, пов'язаних із передчасним відшаруванням плаценти (0,5-1,5%) [95].

Мікроскопічний аналіз плацент при передчасному відшаруванні виявив наявність хоріонамніоніту, а також лімфоцитарної та лейкоцитарної інфільтрації децидуальної пластинки у термінах гестації 22-27 тижнів, що свідчить про висхідний характер інфікування [100]. На термінах гестації 28-36 тижнів частіше спостерігається знижена васкуляризація термінальних ворсин, дефіцитна гестаційна перебудова спіральних артерій, менший обсяг внутрішньо-судинного цитотрофобласту в децидуальній пластині, склероз термінальних ворсин, і це все відноситься до змін, характерних для плацентарної недостатності. Збільшення синцитіо-капілярних мембран та синцитіо-капілярних нирок свідчить про напругу компенсаторно-приспосувальних реакцій. У терміні гестації 37-41 тиждень також переважають синцитіо-капілярні мембрани та синцитіо-капілярні нирки. У доношених плацентах характерною морфологічною ознакою служить переважання інволютивно-дистрофічних змін, зокрема склероз термінальних ворсин. Це свідчить про тривало прогресуючу патології посліду, і розвиток компенсаторних та приспосувальних реакцій. Крім того, достовірно частіше реєструється хоріонамніоніт [99, 100].

Викликають інтерес дані, отримані при дослідженні особливостей субпопуляційного складу імунокомпетентних клітин плацент після передчасного відшарування. Доведено, що основною функцією CD8 (цитотоксичних лімфоцитів) є розпізнавання пептидних фрагментів чужорідних білків, вбудованих в аутологічні молекули гістосумісності, тобто Т-лімфоцити, розпізнають не чужорідні клітини, а змінені клітини власного організму [1, 98]. Т-хелпери (CD4) при взаємодії з чужорідними антигенами, у тому числі плідними, розпізнають їх, наслідком такої специфічної імунної реакції на плідні антигени є накопичення та проліферація певних клонів Т-лімфоцитів [1, 98]. При аналізі експресії кластера диференціювання CD20 (В-лімфоцитів) у плацентах після передчасного відшарування частіше визначається збільшення їх кількості у термінах гестації з 22 до 36 тижнів. Встановлено статистично достовірну відмінність експресії кластера

диференціювання CD4 плацент жінок, вагітність яких закінчилася передчасним відшаруванням плаценти в термін гестації від 27 до 36 тижнів. У жінок, вагітність яких закінчилася передчасним відшаруванням плаценти в терміні гестації від 37 тижнів і більше, цей показник у шість разів нижчий. Привертає увагу те, що у плацентах після передчасного відшарування у терміні гестації від 28 до 36 тижнів значно перевищено індекс CD4/CD8 до 5,33 за рахунок збільшення Т-хелперів. У нормі співвідношення CD4/CD8 становить 0,32-1,1. Таким чином, незалежно від патогенетичних аспектів, що провокують передчасне відшарування плаценти, у всіх плацентах жінок з цією патологією збільшується кількість ІК-клітин. При дослідженні плацент у термінах гестації 22-36 тижнів вагітності більш посилено експресію CD20. У плацентах з передчасним відшаруванням плаценти у терміні 28-36 тижнів вагітності статистично достовірно посилено експресію кластера диференціювання CD4 [1, 98].

Підвищення експресії CD20 поряд з нормальним співвідношенням CD4/CD8 доводить наявність імунної реакції, що розвинулася як реакція на бактеріальну інфекцію. Збільшення кількості CD20 та CD4-лімфоцитів можуть свідчити про зрив імунологічної толерантності організму матері до плоду. Така своєрідна імунологічна лояльність обумовлена низкою чинників [1]. Найбільш важливими є гормони та специфічні плацентарні білки. Сильні імунодепресивні властивості мають хоріонічний гонадотропін, прогестерон, естроген, плацентарний лактоген, глюкокортикоїди, що синтезуються плацентою протягом вагітності. Послаблення імунних реакцій материнського організму також підтримується альфа-фетопротеїном, який продукується клітинами печінки ембріона, а також деякі плацентарні білки - трофобластичний бета-1-глікопротеїд та альфа-2-глікопротеїн. Трофобластичний та згодом плацентарний бар'єри, що розмежовують організм плода та матері, забезпечують наявність виражених захисних функцій. Крім цього, навколишній трофобласт та шар аморфної фібриноїдної речовини, який формується з мукополісахаридів, з усіх боків оберігають плід від імунологічної відповіді материнського організму [1, 98]. Незалежно від патогенетичних аспектів, що спричиняють передчасне відшарування плаценти, встановлено збільшення

числа ВК-клітин (C056+). Беручи участь в імплантації та децидуалізації, ІК-клітини безпосередньо впливають на процеси ремоделювання спіральних артерій і підтримки децидуальної цілісності. З розвитком вагітності вони поступово втрачають цитотоксичну активність. При патологічному перебігу вагітності ІК-клітини активно продукують інтерферон-альфа, інтерферон-гама, ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-4, ФНО-альфа, ФНО-бета та інші медіатори. Дані цитокіни сприяють утворенню локальних тромбів, інфарктів і некрозів шляхом активізації системи згортання крові. В результаті досліджень встановлено зв'язок між збільшенням кількості НК-клітин у слизовій оболонці матки та недостатнім виробленням природних стероїдів. Враховуючи ці дані, НК-клітини можуть бути використані як маркер стероїдної недостатності. Наявність імунної відповіді будь-якої етіології (інфекційної, аутоімунної, тромбоутворення) як правило, дає початок виникненню ланцюгової реакції у вигляді посилення синтезу прозапальних цитокінів, що діють на трофобласт, що стимулює, у свою чергу, виробництво матричної металопротеїнази. Збільшення виробництва матричної металопротеїнази може призвести до руйнування позаклітинного матриксу та міжклітинних взаємодій, наслідком якого є порушення цілісності тканин плаценти і, як результат, її передчасне відшарування [99, 102].

Невиношування вагітності – один із основних видів акушерської патології. Частота цього ускладнення залишається стабільною протягом багатьох років і становить 15-20% всіх вагітностей. Стан плаценти при передчасних пологах має характерні особливості, а тяжкість її порушень залежить від рівня кровопостачання та запальних процесів, що в підсумку впливає на клінічні особливості перебігу вагітності та ризик передчасних пологів. Морфологічні особливості плаценти при плацентарній недостатності визначається рівнем тяжкості патології [100, 104]. Гістологічні ознаки плацентарних змін у разі передчасних пологів, обумовлені інфекційним процесом у матері та плода, характеризуються вогнищевим затриманням дозрівання ворсин, зменшенням судинної сітки, ущільненням міжворсинчастих просторів та поліморфно-клітинними запальними інфільтраціями, склерозом формених елементів крові в судинах плаценти.

При виключенні інфекційного чинника невиношування вагітності, виявляються такі морфологічні ознаки фетоплацентарної недостатності: ранні зміни судин децидуальної оболонки у вигляді спазмів та облітерації просвіту спіральних артерій, зменшення обсягу судинної сітки ворсинчастого дерева, зменшення об'єму епітелію хоріону та периферичного трофобласту, збільшення відкладень материнського та плідного фібриноїду [100].

Вагоме місце серед причин, що ускладнюють перебіг вагітності та пологів, а також післяпологовий період й визначають рівень захворюваності, займають екстрагенітальні захворювання [104]. Актуальність проблеми залізо-дефіцитної анемії визначається високою частотою поширення цієї патології. За даними ВООЗ, частота анемій у вагітних у різних країнах коливається від 21 до 80% [226]. Наявність залізодефіцитної анемії може спричинити розвиток ускладнень перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду у жінок, а також неонатального періоду новонародженого. Дослідження плацент жінок із залізо-дефіцитної анемією показало, що характерною морфофункціональною їх особливістю є нефункціональні зони,вогнищеві некрози ворсин, склероз строми ворсин і тромбози,наявність псевдоінфарктів, а також дисоційований тип дозрівання котиледонів [42].

У структурі екстрагенітальних захворювань, що ускладнюють перебіг пренатального періоду, патологія нирок займає друге місце, поступившись лише серцево-судинним захворюванням. Найчастіше зустрічається пієлонефрит (10-15%) [156]. Морфологічні особливості в плаценті при цій патології характеризуються наявністю «старих» і «молодих» синцитіальних нирок, кальцинозом синцитіо-капілярних мембран, фокальними некрозами епітелію ворсин, склерозом строми опорних і проміжних ворсин, продуктивним паріетальним хоріодецидом, наявністю афункціональних зон та продуктивним базальним децидуїтом. У важких випадках відзначається ексудативний інтервілузит, паріетальний хоріодецидуїт, пуповинний флебіт, ексудативний плацентарний хоріоамніоніт, дрібнокістозні перетворення цитотрофобласту [156].

При гострих респіраторних інфекціях (ГРІ) також спостерігаються ознаки плацентарної дисфункції, причому у випадках ускладнень у вигляді пневмонії у 25% жінок відзначено схильність до тромбоутворення [139, 40]. Необхідно також відзначити тенденцію до підвищення концентрації фібриногену та збільшення показника фенатролінового тесту. У цих пацієнток у плаценті виявлено ознаки запального процесу, це пов'язаного, очевидно, з інфікуванням. Це, звичайно ж, не може не вплинути на перебіг і результат вагітності. У плацентах жінок з ГРІ, у яких відбулися пологи у терміні 37 тижнів, виявлено ознаки плацентарної недостатності та запалення різного ступеня вираженості (базальний децидуїт, вілузит, інтервілузит) [95, 99].

Відмінною особливістю ворсинок дерева плаценти у випадках народження дітей з вродженими вадами розвитку полягає у появі ішемізованих та некротизованих ділянок. У плацентах, схильних до ішемії, спостерігалось чергування різко ішемізованих, дистрофічних та гіперплазованих ділянок ворсинкового дерева. При цьому більшість з новостворених термінальних ворсин явно незрілі. В результаті досліджень виявлено прямий кореляційний зв'язок об'ємних показників структурних компонентів плацент жінок з вродженими вадами розвитку плода, що проявляються наростанням показників строми та міжворсинкового простору, міжворсинкового простору та артерій, синцитіо- та периферичного трофобласту [42].

Для дослідників певний інтерес представляє модуляція морфології плацентарних макрофагів і динаміка зміни рівня цитокінів, що корелює з ним, що може бути використане для предикації гестозу. Одним із таких предикторів є зміна рівня VEGF (фактору росту ендотелію судин) [95, 218]. Різні популяції клітин трофобласту продукують цитокіни: зокрема, кількість фактору росту ендотелію судин (VEGF) та розчинної форми його рецептора (sVEGFR1), що здійснюють ауто- та паракринну регуляцію інвазії трофобласту, на 50-60% залежить від його секреції плацентарними макрофагами [218]. VEGF-A та VEGF-C, секретовані плацентарними макрофагами, стимулюють проліферацію трофобласту та підвищують його стійкість до цитотоксичності NK-клітин. Слід зазначити, що при

гестозі в плаценті відзначається знижена експресія sVEGFR1. Посилення експресії цитокінів клітинами трофобласту при гестозі забезпечує міграцію лейкоцитів матері в плаценту.

При оцінці ролі VEGF-A та VEGF-C при гестозі визначається не тільки зміст цих цитокінів, а й рівні відповідних розчинних рецепторів. Проведення лабораторного контролю показників морфогенезу плаценти через визначення рівня VEGFR1 під час вагітності дозволяє отримати прогноз ймовірності розвитку передчасних пологів.

Отже, вивчення гістології плацент має велике значення для розуміння причин і патогенезу передчасних пологів.

1.6 Сучасна тактика ведення вагітних при передчасних пологах

Особливістю перебігу передчасних пологів є наявність монотонного ритму переймів з відсутністю збільшення числа переймів та їх тривалості в активній фазі першого періоду пологів [29]. Тактика ведення ПП визначається терміном гестації. Метою тактики ведення вагітних при передчасних пологах є запобігання ПП, пролонгація вагітності при загрозі її переривання, передчасному розриві плодових оболонок з використанням всього арсеналу наявних засобів, пригнічення скорочувальної активності матки, покращення стану плода при підготовці до пологів [29, 74]. У нашій країні загроза розвитку ПП являється показанням для госпіталізації; раніше існувала рекомендація постільного режиму, де пацієнтка переважно лежить на лівому боці (немедикаментозне лікування). Однак, за даними закордонних досліджень, зтяжний постільний режим, як єдиний рекомендований метод лікування не дає позитивних результатів [157, 166]. Рекомендується режим bed/rest, який передбачає зміну активного відпочинку з періодом повного спокою тричі на день.

Серед медикаментозних засобів першу лінію лікування посідає токолітична терапія [256]. Токолітики - це група препаратів з різними механізмами впливу, які знижують скоротливу активність матки [194, 295]. Сьогодні широко застосовуються

бета-адреноміметики, ефективність яких становить 86% [35, 295]. Визнана здатність бета-міметиків ефективно затримувати пологи на 24-48 год робить точність постановки діагнозу ПП ще більш важливим через значні побічні ефекти цих препаратів як для матері, так і плоду. Бета-адреноміметики можуть бути використані для відстрочення розродження при проведенні профілактики респіраторного дистрес-синдрому плоду глюкокортикоїдами, або при необхідності переведення породіллі до перинатального центру, де є можливість надання висококваліфікованої допомоги недоношеним новонародженим [154]. На сьогоднішній день токолітичні засоби після 34 тижнів вагітності не призначають, оскільки діти народжуються життєздатними, а ризик ускладнень токолітичної терапії значно перевищує користь застосування [295].

Препаратом другої черги серед токолітиків раніше вважався сульфат магнію, він призначався при непереносимості або протипоказаннях до бета-міметиків. Механізм його непрямой токолітичної дії полягає у зниженні концентрації іонів кальцію в цитоплазмі міоцитів, що призводить до зменшення збудливості та скорочувальній здатності міометрію. Найбільш серйозний побічний ефект магнію сульфату магнію – пригнічення дихання та зниження тону м'язів. Результат вагітності для плоду більш сприятливий (менше внутрішньо-шлункових крововиливів, церебральних крововиливів). Тому на сьогоднішній день сульфат магнію використовується не в якості токолітичного засобу, а в якості препарату для нейропротекції недоношеного плода. Також в якості токолітичних засобів використовують блокатори кальцієвих каналів, з яких добре вивчений і найчастіше застосовуваний ніфедипін. Цей препарат селективно блокує скорочення матки. При порівнянні дії ніфедипіну з бета-адреноміметиками виявлено більш виражений токолітичний ефект з побічними ефектами [309].

Для терапії загрозливих передчасних пологів використовуються нестероїдні протизапальні препарати, що інгібують синтез простагландинів. Це лікування патогенетично обґрунтовано, оскільки відомо, що істотна роль розвитку родової діяльності належить простагландинам [180]. Здебільшого токолітичні засоби призначаються як монотерапія. Лікування зазвичай починають з бета-

адреноміметиків або блокаторів кальцієвих каналів. Якщо препарат не діє у максимальній дозі його замінюють препаратом з іншим механізмом дії.

У терапевтичній лінії лікування передчасних пологів застосовується також прогестерон у мікронізованій формі, який за своєю хімічною структурою аналогічний ендogenous прогестерону, що пояснює його основні фармакологічні, клінічні та метаболічні ефекти [5, 22, 41]. Мікронізована форма забезпечує максимальне всмоктування та біодоступність. При загрозі ПП мікронізований прогестерон впливає на матку не настільки прямою дією прогестерону, як винятковими особливостями його метаболітів - 5-бета-прегнандіону та 5-бета-прегнанолону, які утворюються при пероральному введенні за рахунок групи бета-метаболітів. Саме вони володіють токолітичним ефектом.

Доведена ефективність застосування кортикостероїдних препаратів під час вагітності при високому ризику ПП у плані зниження ризику розвитку респіраторного дистрес-синдрому, крововиливу у шлуночки головного мозку у недоношених та дитячої смертності [154, 187, 317]. Встановлено, що призначення глюкокортикоїдів перед ПП у термінах 28-34 тижні значно зменшує частоту смертності новонароджених та захворюваності. Крім цього потрібна корекція патологічних змін, що стали причиною ПП. Однак, перед призначенням серйозних препаратів необхідно критично оцінити кожну конкретну клінічну картину та визначити: чи є підвищена ймовірність того, що народження дитини відбудеться в межах певного проміжку часу, і наскільки виправдані спроби затримати пологи, враховуючи причини передчасного підвищення активності матки. У деяких ситуаціях, наприклад, при гіпоксії плода або інфекції, така затримка може фактично бути згубною для плода, і згодом, для новонародженого [187]. Попри значну кількість методів терапії, питання лікування пацієнток з загрозою передчасних пологів не можна вважати остаточно вирішеним, оскільки рівень поширеності цієї патології залишається стабільним. Тривають пошуки та розробки нових підходів до лікування.

Вичікувальна тактика ведення передчасних пологів може використовуватись, якщо показники скорочувальної діяльності матки породіллі відповідають

фізіологічним. Останніми роками активно обговорюються питання розродження жінок із глибоко недоношеним плодом (з масою тіла від 500 до 1000 г, у зв'язку з тим, що у цій групі 3-тє місце у структурі перинатальної смертності займають пологові травми [206]. Деякі дослідники [312] рекомендують абдомінальне розродження для цієї групи жінок через ускладнення, такі як передчасне вилиття навколоплідних вод, затримка внутрішньоутробного розвитку плода, тазове передлежання плоду, випадінням петель пуповини – за умов, що можливості неонатальної служби дозволяють виходжувати глибоко недоношених дітей [291, 217]. У деяких випадках проведення кесаревого розтину до 32 тижнів вагітності є єдиним шансом для вагітної на народження дитини, а також єдиним способом зберегти життя та здоров'я матері [291, 317].

Профілактика ПП є надзвичайно складною і важкою проблемою. Загальноприйнято більш активне ведення допологового періоду у вагітних з обтяженим соціальним анамнезом, хоча ефективність його щодо зниження числа ПП не доведена. Профілактика недоношеності полягає у раціональному веденні жінок із самого початку вагітності [2, 3], визначенні маркерів, що сприяють ПП, у групах високого ризику з урахуванням термінів гестації. Більш детальне обстеження та лікування жінок із високим інфекційним індексом дозволяє знизити відсоток ПП інфекційного генезу. Застосування антибіотиків при передчасному відходженні навколоплідних вод супроводжується статистично значущою пролонгацією вагітності та зменшує ризик розвитку інфекції у новонародженого, але не впливає на смертність у перинатальному періоді [187, 317].

Покращенню перебігу вагітності та стану плода сприяє своєчасна діагностика та лікування плацентарної недостатності. Своєчасне виявлення істміко-цервікальної недостатності та її корекції, що включає цервікометрію, використання акушерського песарію призводить до статистично видимого зниження частоти передчасних пологів (при терміні вагітності менше 33 тижнів) [4, 320]. Більшість ускладнень як у матері, так і у плода обумовлені порушенням скоротливої діяльності матки [204, 261].

У ситуаціях, коли існує загроза передчасних пологів, вибір тактики пологів залежить від терміну гестації, стану матері та плода, готовності пологових шляхів до розродження. Залишаються відкритими питання щодо доцільності використання допомоги інструментальних методів при пологах, оптимального терміну вагітності для початку лікування глюкокортикоїдами для запобігання респіраторного дистрес-синдрому та потребі в проведенні токолізу. Вірний вибір тактики ведення передчасних пологів сприятиме своєчасній реалізації заходів, спрямованих на покращення наслідків для матері та новонародженого, і може мати прогностичні характеристики. Окрім того, вирішальну роль в профілактиці передчасних пологів відіграватиме їх прогнозування, що ґрунтуватиметься на факторах ризику з боку анамнезу, гормональної системи жінки, плаценти та результатів генетичних досліджень. Розробка системи прогнозування передчасних пологів є першочерговим завданням сучасного акушерства та перинатології.

Висновки до розділу.

1. Передчасні пологи залишаються однією з найактуальніших проблем сучасного акушерства, що значно впливає на здоров'я як матері, так і дитини. Основними чинниками ризику є інфекційні захворювання, стрес, відсутність своєчасного медичного спостереження, а також спадкові та соціальні фактори.

2. Завдяки сучасним методам пренатальної діагностики, моніторингу вагітності та розвитку неонатології, сьогодні можливо своєчасно виявляти ознаки передчасних пологів, зокрема, на доклінічному етапі, та надавати необхідну допомогу, що значно підвищує шанси на народження здорової дитини та знижує ризику для матері.

3. Наукові дослідження та вдосконалення підходів до ведення вагітності з високим ризиком передчасних пологів та прогнозування їх виникнення вимагають комплексного підходу та міждисциплінарної співпраці. Таким чином, боротьба з передчасними пологами вимагає системних зусиль на рівні системи охорони здоров'я, соціальної підтримки та індивідуальної відповідальності, що сприятиме поліпшенню здоров'я майбутніх поколінь.

Матеріали розділу 1 висвітлені у наукових працях:

1. Токар ПЮ, Каліновська ІВ. Фактори ризику виникнення передчасних пологів. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2023;22(2):86-90. doi: 10.24061/1727-0847.22.2.2023.21
2. Токар ПЮ. Сучасні уявлення про етіопатогенез, прогнозування та профілактику передчасних пологів (огляд літератури). Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2024;23(2):97-107. doi: 10.24061/1727-0847.23.2.2024.36
3. Токар ПЮ. Поліморфізм гена рецептора прогестерону як чинник виникнення передчасних пологів (огляд літератури). Клінічна та експериментальна патологія. 2023;22(1):76-81. doi: 10.24061/1727-4338.XXII.1.83.2023.12
4. Токар ПЮ, Каліновська ІВ. Дисбаланс гормонів фетоплацентарного комплексу як фактор розвитку передчасних пологів. Буковинський медичний вісник. 2023;27(3):10-4. doi: 10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.2

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Матеріали дослідження

Відповідно до поставленої мети та завдань наукового дослідження було обстежено 100 вагітних жінок, які перебували на лікуванні у КНП “Чернівецький обласний перинатальний центр” (м. Чернівці) у 2022-2023 рр. Досліджувані пацієнтки були розділені на дві групи та представлені наступним чином: 50 вагітних жінок із загрозою передчасних пологів (основна група) та 50 соматично здорових вагітних жінок, у яких вагітність завершилася строковими пологами (контрольна група).

Нами виділені критерії включення та виключення у дослідження груп обстеження:

Критерії включення:

- свідома згода пацієнта на участь у дослідженні (формуляр інформованої згоди пацієнта, який схвалений комісією з питань біомедичної етики БДМУ МОЗ України (м. Чернівці), щодо дотримання морально-правових правил проведення медичних наукових досліджень за участю людей);

- вік вагітних жінок ≥ 18 років;

- жінки з наявною загрозою передчасних пологів, що підтверджено анамнестично, клінічно, лабораторно та інструментально;

Критерії виключення:

- відсутність згоди пацієнта на участь у дослідженні;

- вік вагітних жінок ≤ 18 років;

- соціально-побутові та професійні шкідливості;

- вагітність внаслідок застосування допоміжних репродуктивних технологій;

- наявність екстрагенітальної патології або хронічного захворювання у стадії загострення;

- наявність інфекційного захворювання,

- імунний конфлікт вагітності.

Середній вік жінок склав 32 (основна група) та 26 років (група порівняння).

Дані про віковий склад вагітних жінок обох груп обстежених подані в табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Розподіл вагітних жінок залежно від віку, n(%)

Вік вагітних, роки	Група обстежених вагітних				p
	Основна (n=50)		Контрольна (n=50)		
	Абс.	%	Абс.	%	
До 18 років	-	-	-	-	
18-25	8	16	18	36	< 0,05
26-30	10	20	17	34	> 0,05
31-35	13	26	7	14	> 0,05
36 і старші	19	38	8	16	< 0,05

Зазначимо, що у основній групі дослідження частка вагітних жінок віком понад 35 років становила 38%, що перевищує аналогічний показник у контрольній групі – 16%. Це підтверджує дані про підвищений ризик передчасних пологів у вагітних жінок старшої вікової категорії [16, 30, 50, 156]. У нашому дослідженні серед пацієток із цим ускладненням не було вагітних віком до 18 років. Лінійна діаграма вікового складу обох груп дослідження наведена на рис. 2.1.

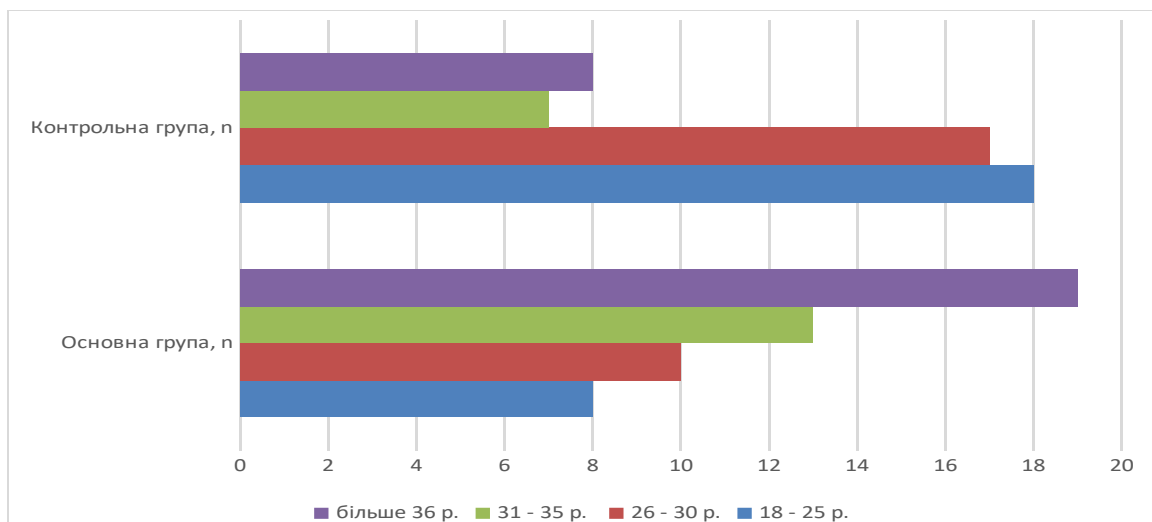


Рис. 2.1 Віковий склад обстежених вагітних, n

Слід також зазначити, що 66% вагітних жінок з основної групи дослідження проживають у місті, а 34% - жителі сільської місцевості, в порівнянні з контрольною групою – 72% та 28%. При цьому відмічено вірогідно більшу кількість вагітних жінок з передчасними пологамі серед жителів міста.

В основній групі дослідження відзначено більший відсоток перенесених оперативних втручань – 10% проти 4% у контрольній групі. Також у 2 випадках (4%) обстежених вагітних жінок основної групи в анамнезі наявна процедура переливання крові, чого не спостерігається у вагітних жінок контрольної групи.

З даних гінекологічного анамнезу відомо, що менструальна функція відповідала фізіологічним нормам у 66% пацієток основної групи та 82% контрольної групи дослідження.

Натомість порушення менструальної функції (гіпоменструальний синдром, аномальні маткові кровотечі, альгодисменорея) значно частіше зустрічалися серед жінок із загрозою передчасних пологів, порівняно з тими, у кого вагітність перебігала без ускладнень. Оперативні втручання різної складності статевої системи в анамнезі частіше зустрічаються у жінок основної групи дослідження – 12% порівняно з контрольною групою – 4%.

Дані акушерського анамнезу основної групи досліджених жінок вказують на переважаючу кількість жінок, що вагітні повторно – 72%, порівняно з тими, що завагітніли вперше – 28% (в контрольній групі аналогічні показники складають 62% та 38%). В той же час суттєвої різниці між кількостями пологів в анамнезі обох дослідних груп анамнестично не відзначається.

Попередні вагітності основної групи дослідження ускладнювалися невиношуванням у 12 випадках: 10 – мимовільний викидень (7 – вперше, 3 – повторно) та 2 – передчасні пологи.

Аналізуючи поточну вагітність кожної жінки обох груп дослідження можна відзначити значну відмінність у кількості ускладнень вагітності в основній групі дослідження порівняно з контрольною. Для основної групи вагітних рівень ранніх та пізніх гестозів становив 26% і 18% відповідно, тоді як у контрольній групі цей показник був 14% та 6%. Лихоманка, ГРВІ та інші захворювання органів дихання

відмічали в анамнезі даної вагітності у 22% жінок основної групи дослідження та у 6% жінок контрольної. Вагінальна кровотеча під час вагітності, спостерігалася у 10% жінок основної групи, тоді як у контрольній групі цей показник становив 2%. Графічні дані частоти ускладнень даної вагітності жінок основної та контрольної груп дослідження подані на рис. 2.2.

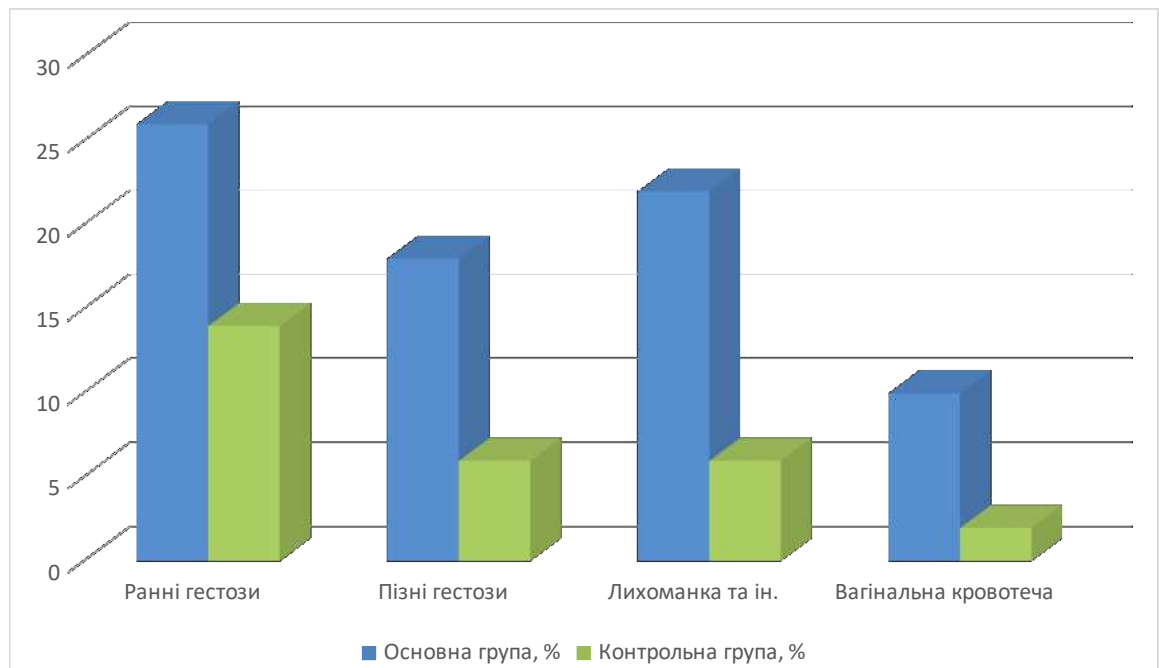


Рис. 2.2 Частота ускладнень даної вагітності у жінок основної та контрольної груп дослідження, %

Дистрес плода при пологах відмічався у 8 % основної групи дослідження (у контрольній групі дане ускладнення не мало місце). Масивна кровотеча при пологах спостерігалась у 6% випадків основної групи дослідження та не відзначалась у контрольній групі.

Такі ускладнення, як розрив промежини у пологах спостерігався у 12% випадків основної групи дослідження та 6% групи контролю. Натомість такі ускладнення, як тріщина задньої злуки, статевих губ (18%) та клінічно вузький таз (4%) переважали у контрольній групі дослідження.

За допомогою кесаревого розтину завершили пологи у 54% випадків вагітності основної групи дослідження та 20% випадків з групи контролю.

Графічні дані частоти ускладнень та результат пологів жінок основної та контрольної груп дослідження подані на рис. 2.3.

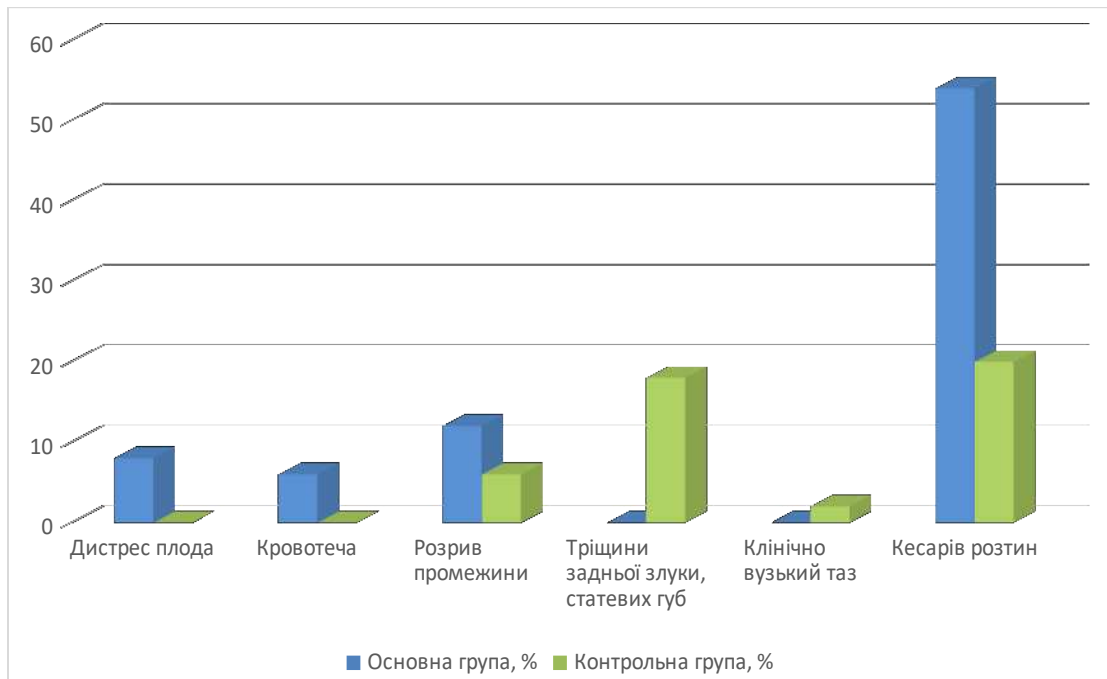


Рис. 2.3 Частота ускладнень пологів та результат пологів жінок основної та контрольної груп дослідження, %

Незважаючи на досить високу частоту ускладнень під час вагітності та пологів у жінок основної групи дослідження народилося 50 живих новонароджених [54, 99, 100]. Після аналізу карт розвитку новонароджених від жінок основної групи встановлено, що за шкалою Апгар на 1 хвилині 6% новонароджених отримали оцінку 8-10 балів, 26 % – 4-7 балів, 8% - 0-3 бали, що значно перевищує показники контрольної групи, де відповідні оцінки становлять 92%, 8% та 0%.

Дані стану новонароджених основної групи дослідження представлені у табл. 2.2.

Таблиця 2.2

Стан новонароджених за шкалою Апгар у обстежених жінок, n (%).

Оцінка за шкалою Апгар, бали	Група обстежених жінок				p
	Основна (n=50)		Контрольна (n=50)		
	Абс.	%	Абс.	%	

Продовж. табл. 2.2

8-10					
- 1 хв	33	66	46	92	<0,05
- 5 хв	37	74	49	98	
4-7					
- 1 хв	13	26	4	8	<0,05
- 5 хв	12	24	1	2	
0-3					
- 1 хв	4	8	0	0	<0,05
- 5 хв	1	2	0	0	

Варто зауважити, що маса тіла новонароджених у основній та контрольній групах мали суттєві відмінності: надзвичайно мала маса тіла при народженні (0 - 999 г) у дітей від породіль основної групи дослідження сягає 2% випадків, в контрольній групі таких показників немає, дуже мала маса тіла при народженні (1000 – 1499 г) спостерігається у 6% новонароджених від жінок основної групи при тому, що таких значень маси тіла новонародженого немає у жінок контрольної групи. Показники малої маси тіла при народженні (1500 – 2499 г) демонструє вірогідно нижчий показник в групі контролю – 2%, порівняно з новонародженими основної групи – 24%. Нормальна маса тіла при народженні (2500 – 3999 г) у 58% випадків з основної групи дослідження та 78% - контрольної групи. Зауважимо, що у 10% новонароджені основної групи дослідження мали велику масу тіла (> 4000 г) порівняно з 20% у контрольній групі.

Зведені дані маси тіла новонароджених основної та контрольної груп дослідження представлені у табл. 2.3.

Таблиця 2.3

Розподіл новонароджених за масою тіла, n (%)

Маса тіла новонароджених, грам	Група обстежених вагітних				p
	Основна (n=50)		Контрольна (n=50)		
	Абс.	%	Абс.	%	
< 1000	1	2	0	0	-
1000 - 1499	3	6	0	0	-
1500 - 2499	12	24	1	2	<0,05
2500 - 3999	29	58	39	78	<0,05
> 4000	5	10	10	20	-

2.2. Методи дослідження

Відповідно до поставлених завдань в роботі були використані такі методи дослідження: анамнестичні, загальноклінічні, спеціалізовані обстеження акушерсько-гінекологічного профілю, ультразвукові, лабораторні, генетичні, гістологічні та гістохімічні методи дослідження плаценти, а також статистичні методи обробки отриманих даних [75, 94]. Перелічені методи дослідження є повністю безпечними та відповідають всім вимогам біоетики.

Вагітні жінки основної та контрольної груп за період вагітності пройшли мінімум одне ультразвукове обстеження. Ультразвукові дослідження проводились із використанням УЗД апарату "УЗД-апарат SA 600" із застосуванням трансабдомінального та трансвагінального датчиків з частотами 3,5 та 7,5 МГц [129, 207]. Обстеження виконувались в II та III триместрі вагітності. Система "мати-плацента-плід" оцінювалась на основі даних ультразвукової фетометрії, доплерометрії артерії пуповини, кардіотокографії, біофізичного профілю плода, плацентографії та цервікометрії.

При цьому оцінювали основні (біпаріетальний розмір, окружність голови плода, окружність живота, довжину стегнової кістки) фетометричні параметри, які обчислювались за формулою Hadlock [281, 294].

Також були оцінені показники кровоплину в артерії пуповини за допомогою доплерометричного дослідження [19]. Для оцінки швидкості кровоплину в даній артерії були оцінені такі параметри, як систоло-діастолічне співвідношення (С/Д), індекс резистентності (ІР), та пульсаційний індекс (ПІ). Дане дослідження інформує нас про наявність чи відсутність підвищеного опору судин плаценти [37, 99].

З 28-ми тижнів вагітності реєстрацію серцевого ритму плода та маткових сторочень проводили за допомогою кардіотокографії. За допомогою цього методу оцінювати базальну частоту серцевих скорочень плода (БЧСС), варіабельність цієї частоти (частота і амплітуда осциляцій), наявність чи відсутність акцелерацій (тимчасові зміни БЧСС у вигляді прискорення серцевого ритму) та децелерацій (тимчасові зміни БЧСС у вигляді уповільнення серцевого ритму), а також кількість рухів плода під час обстеження. Крім того, була зареєстрована сила, тривалість та частота скорочення міометрія.

З 30-ти тижнів вагітності оцінювали біофізичний профіль плода, де оцінювали суму балів окремих біофізичних параметрів: реактивність серцевої діяльності плода на нестресовий тест (НСТ), рухова активність і тонус плода, дихальні рухи плода, а також об'єм амніотичної рідини [49, 192].

Під час ультразвукового дослідження також проводилась плацентографія. Безперечно була звернена увага на розташування плаценти відносно стінок матки та визначалась відстань від краю плаценти до внутрішнього вічка шийки матки. Товщину плаценти вимірювали у її середній частині (у місці впадання пуповини). Дані ехографічного зображення плаценти та її змін була описана за класифікацією ступенів зрілості плаценти, яка запропонована Р. Grannum та ін. (1979) [239, 278]. Дана класифікація базується на оцінці змін у трьох основних структурах плаценти - хоріальній мембрані плаценти, паренхімі та її базальній децидуальній пластинці.

Для оцінки стану шийки матки проводили її ультразвукове обстеження (цервікометрія) [88]. Це обстеження виконувалось трансвагінальним ультразвуковим датчиком, що дозволило оцінити шийку матки, а саме її довжину та ділянку внутрішньої поверхні цервікального каналу.

Лабораторні методи дослідження виконувалися на базі Навчально-наукової лабораторії Буковинського державного медичного університету та застосовувались до 60 жінок: 30 жінок основної групи та 30 жінок контрольної групи, рандомно обраних з груп дослідження. Зокрема, за допомогою даного методу ми визначали рівень прогестерону, естрадіолу та плацентарного лактогену в організмі вагітних жінок [20, 113, 239, 278].

Визначення прогестерону виконували за допомогою імуноферментного колориметричного методу кількісного визначення концентрації прогестерону в сироватці або плазмі людини.

Визначення естрадіолу проводили за допомогою конкурентного імуноферментного колориметричного методу для кількісного визначення концентрації естрадіолу в сироватці крові або плазмі.

Визначення плацентарного лактогену проводили за допомогою фермент-сполученого імуносорбентного аналізу.

Генетичне дослідження було проведено на базі Державного закладу “Референс-центр з молекулярної діагностики Міністерства охорони здоров’я України”. Участь у генетичному дослідженні брали пацієнтки обох груп: 30 жінок основної групи та 30 жінок групи контролю.

Для виділення геномної ДНК з периферійної крові під час проведення молекулярно-генетичного дослідження інсерційного варіанта *Progins* гена *PGR* (ген прогестеронового рецептора) ми використали комерційний набір “*Quick-DNA™ Universal Kit*” (Zymo Research, USA) [125, 248], який застосовували згідно інструкції та виконували наступні дії:

- У мікропробірку додали 200 мкл периферійної крові та 200 мкл *Fluid&Cell Buffer (Red)* з 20 мкл *Proteinase K*. Біологічний матеріал разом з буфером інкубували при 55°C - 10 хв, при цьому періодично перемішуючи на вортексі по 10-15 с.

- Після інкубації до зразків додавали 420 мкл *Genomic Binding Buffer* та додатково перемішали на вортексі ще протягом 10-15 с.

- Лізат з центрифужних пробірок перенесли до колонки *Zymo-SpinTM IC-XL*, розміщеної у колекторній пробірці та центрифугували протягом 1 хв при 12000g.

- Додали 400 мкл *DNA Pre-Wash Buffer* у колонку з новою колекторною пробіркою. Центрифугували протягом 1 хв (12000 g) при цьому з колекторної пробірки видаляли рідину.

- На колонку наносили 700 мкл *g-DNA Wash Buffer*, центрифугували 1 хв (12000 g) та додатково відбирали відцентрифуговану рідину з колекторної пробірки. На колонку ще раз наносили 200 мкл *g-DNA Wash Buffer* і знову центрифугували 1 хв. при 14000 g.

- Колонку переносили до чистої мікропробірки, наносили 60 мкл *DNA Elution Buffer* на фільтр колонки, інкубували 5 хв при кімнатній температурі після чого розміщували у колонки мікропробірки та центрифугували 1 хвилину (14000 g).

Для постановки алель-специфічної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) за модифікованими протоколами ми використовували розчинену у буфері ДНК разом з олігонуклеотидними праймерами (Metabion, Німеччина). Ампліфікацію ділянки гена *PGR* ми здійснювали з використанням комерційного набору DreamTaq Green PCR Master Mix (Thermo Scientific, США). До підготовленої суміші додавали 2 μ л виділеної ДНК, розрахованої на потрібну кількість зразків. Пропорції робочої суміші для ПЛР було розраховували згідно з інструкцією до набору. Дану пропорцію, яка розрахована для одного зразку біологічного матеріалу, представлена у табл. 2.4.

Таблиця 2.4

Склад суміші для ПЛР

Ген (поліморфізм)	Реагенти	Кількість
<i>PGR</i> (<i>Progins</i>)	DreamTaq Green Master Mix	12,5 µl
	праймер F: <i>TATGAGCTATTTGAGTAAAGCCT</i>	30 pmol (0,3 µl)
	праймер R: <i>TTCTTGCTAAATGTCTGTTTAA</i>	30 pmol (0,3 µl)
	Очищена деіонізована вода	9,9 µl
	ДНК	2 µl
Загальний об'єм суміші:		25µl

Загальну робочу суміш розносили по окремим пробіркам, а потім додавали виділену ДНК. ПЛР проводили в ампліфікаторі «FlexCycler» (Analytik Jena, Німеччина) із дотриманням наступного температурного режиму (табл. 2.5).

Таблиця 2.5

Температурний режим для циклів ПЛР

Ген (варіант гена)	Етап	Температура	Час	Кількість циклів
<i>PGR</i> (<i>Progins</i>)	Передплавлення	94 ⁰ С	2 хв	X 35
	Плавлення	94 ⁰ С	30 с	
	Відпал	57 ⁰ С	30 с	
	Синтез	72 ⁰ С	30 с	
	Пролонгація синтезу	72 ⁰ С	2 хв	

Аналіз ампліфікованих фрагментів гена *PGR* (*Progins*) проводили за допомогою електрофорезу в 2% агарозному гелі, виготовленому з агарози (Clever Scientific», Великобританія) та додаванням в якості барвника бромистого етидію. Для визначення розмірів утворених фрагментів при проведенні ПЛР до агарозого гелю додавали маркер молекулярної ваги 100 bp DNA Ladder («Thermo Scientific», США) [163]. Після завершення електрофорезу за допомогою транслюмінатора ми візуалізували розподіл фрагментів у гелі.

Результати алель-специфічної ПЛР оцінювали за довжиною утворених фрагментів (ампліконів). Інтерпретація результатів ґрунтується на наступних пунктах [234]:

Якщо на електрофореграмі наявний тільки один ампліфікований фрагмент ДНК розміром 185 п.н., то це вказує на відсутність інсерційного варіанта гена, а натомість наявність гомозиготного варіанта гена PGR (генотип T1T1).

Наявність фрагментів розмірами 485 п.н. та 185 п.н. означає гетерозиготний варіант гена PGR (генотип T1T2).

Якщо на електрофореграмі спостерігається фрагмент розміром 485 п.н., то це вказує на гомозиготний варіант гена PGR (генотип T2T2) (рис. 2.4).

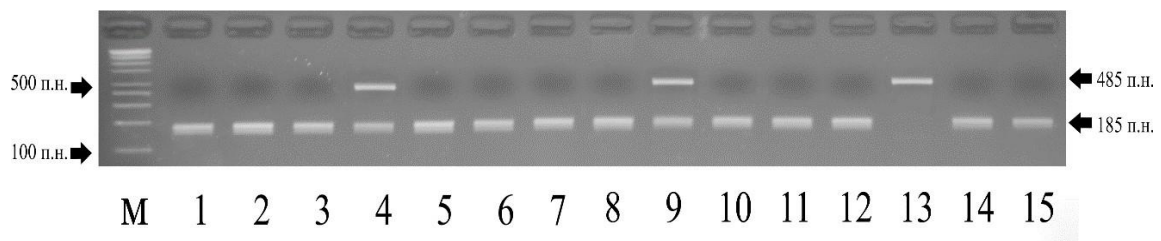


Рис. 2.4 Електрофореграма розподілу ампліфікованих фрагментів гена *PGR* зразки 1-3, 5-8, 10-12, 14-15 – генотип T1T1, зразки 4, 9, – генотип T1T2, зразок 13 – генотип T2T2, М – маркер молекулярної ваги

Для дослідження плаценти з метою оцінки її структури, виявлення можливих патологій та розуміння причин ускладнень під час вагітності або пологів від жінок із передчасними та фізіологічними пологами нами були застосовані такі методи:

1. Макроскопічні [278]:

- огляд форми, розміру та ваги плаценти. Оцінювались загальні морфологічні показники (діаметр, товщина, маса), а також зовнішній вигляд (форма, цілісність поверхні, патологічні зміни);

- оцінка плацентарних оболонок та пуповини. Оглядали розташування та кількість судин, особливості прикріплення до плаценти, можливі аномалії;

- виявлення патологічних структур. Досліджували наявність кальцифікатів, інфарктів, тромбозів, крововиливів та інших макроскопічних змін.

2. Мікроскопічні [137]:

- гістологічне дослідження, яке дозволяє виявити зміни на клітинному рівні;
- спеціальні фарбування (гематоксиліном і еозином, хромотропом - водним блакитним за Н.З.Слінченком) дозволяють краще візуалізувати різні структури та клітини плаценти.

3. Гістохімічна методика на загальний білок з бромфеноловим синім за Бонхегом, яка дозволила виявити специфічні білки та клітинні маркери у плацентарних тканинах.

4. Імуногістохімічні методики:

- з первинними антитілами проти плацентарного лактогену і полімерною системою виявлення (візуалізація діамінобензидином) з дозобарвленням гематоксиліном Грота;

- з первинними антитілами проти плацентарної лужної фосфатази і полімерною системою виявлення (візуалізація діамінобензидином) з дозобарвленням гематоксиліном Грота

Матеріал плаценти фіксували 22-24 години в нейтральному забуференому 10%-му розчині формаліну. Далі матеріал зневоднювали у висхідній батареї спиртів та заливали в парафін при 58°C.

На санному мікротомі робили серійні гістологічні зрізи 5 мкм завтовшки. Після депарафінізації серійних гістологічних зрізів виконували забарвлення гематоксиліном і еозином [197], на інших серійних зрізах - застосовували гістохімічну методику на загальний білок з бромфеноловим синім за Бонхегом, а ще на інших серійних зрізах застосовували імуногістохімічні методики у відповідності до протоколів, наданих виробником. Зокрема, провели імуногістохімічні реакції з первинними антитілами проти гормону трофобласта - плацентарного лактогену та плацентарної лужної фосфатази (ДАКО). Візуалізацію первинних антитіл здійснювали полімерною системою візуалізації ДАКО з барвником діамінобензидином (дає коричневе забарвлення місць розташування досліджуваних антигенів).

Окрім описового методу гістопатологічного дослідження застосовувалась комп'ютерна морфометрія, яку проводили на попередньо отриманих цифрових

копіях оптичних мікроскопічних зображень тканини (мікроскоп Delta Optical Evolution 100 /планахроматичні об'єктиви відповідно до необхідного оптичного збільшення/ та цифрова камера Olympus SP550UZ) [278].

Цифрові копії зображення аналізували за допомогою копії вільної (freeware) спеціалізованої для цифрових гістометричних досліджень комп'ютерної програми ImageJ v1.52 [101]. Зокрема, на зрізах, забарвлених гематоксиліном і еозином, виконаний скор-тест (безповторний підрахунок, на підставі якого отримані дані про відсоток певних типів вільозних утворень ворсинчастого хоріону).

На цифрових копіях зображень з гістохімічним забарвленням на загальний білок за Бонхегом та на інших - з імуногістохімічним забарвленням оцінку інтенсивності забарвлення здійснювали методом комп'ютерної мікроденситометрії. Для цього за допомогою комп'ютерної програми ImageJ v1.52 спочатку мікрозондовим методом отримували комп'ютерну величину яскравості забарвлення у 8-бітній системі аналізу (з градацією від 0 до 255), а потім ці величини шляхом логарифмічного перетворення переводили у величину відносної оптичної густини (в.од.опт. густини). Ця величина є зручною для тлумачення, оскільки вона коливається від 0 (абсолютна прозорість) до 1 (абсолютна непрозорість).

Отримані цифрові дані оброблено статистично. Зокрема, за допомогою копії вільної (freeware) комп'ютерної програми для статистичних обчислень PAST v 4.14 [94] застосовували попередню перевірку на нормальність розподілу за критерієм Вілкі-Хана-Шапіро. Для всіх вивчених статистичних вибірок згідно з цим критерієм гіпотеза про нормальність розподілу не відхилялася (при $p=0,05$), тому використовували параметричні методи статистичного аналізу: обрахування середньої арифметичної та її похибки, непарний двобічний критерій Стюдента. Разом з критерієм Стюдента застосовували й непараметричний критерій Mann-Whitney.

Для статистичної обробки отриманих даних ми застосовували стандартні методи описової і варіаційної статистики разом із лінійним регресійним аналізом.

Критерій розходжень $p < 0,05$ розглядали як достовірний. Характер кореляційних зв'язків представляли по коефіцієнту кореляції, що розраховується.

Статистична обробка матеріалів проводилася на персональному комп'ютері у середовищі Windows 10 а також статистичних функцій програми MS Excel та MedCalc [75, 94].

Матеріали розділу 2 висвітлені в наукових працях:

1. Tokar PY. Histochemical and immunohistochemical features of differentiated trophoblast in chorionic villi of the placenta in preterm labor. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2024;14(1):84-90. doi: 10.24061/2413-4260.XIV.1.51.2024.12

2. Токар ПЮ. Гістометричні параметри строми хоріальних ворсинок плаценти при передчасних пологах. Клінічна та експериментальна патологія. 2024;23(1):42-8. doi: 10.24061/1727-4338.XXIII.1.87.2024.06

3. Токар ПЮ. Морфометричні параметри зрілості хоріальних ворсинок плаценти при передчасних пологах. Буковинський медичний вісник. 2024;28(1):80-7. doi: 10.24061/2413-0737.28.1.109.2024.13

4. Tokar PYu. The progins variant of the pgr gene and placental endocrine function at risk of preterm labor: a pilot study. Буковинський медичний вісник. 2024;28(3):69-75. doi: 10.24061/2413-0737.28.3.111.2024.12

РОЗДІЛ 3

ПРИЧИНИ ВИНИКНЕННЯ, ЧАСТОТА, ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ ТА ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ (ДАНІ РЕТРОСПЕКТИВНОГО АНАЛІЗУ)

Постійне вдосконалення акушерської науки дозволяє з більшою точністю виявляти патологічні процеси, що супроводжують вагітність та забезпечення пренатального захисту плоду. У сучасній клінічній практиці широко використовуються різноманітні терапевтичні підходи, спрямовані на вплив на етіологічні фактори та основні механізми розвитку цієї патології, проте питання залишаються актуальними й сьогодні. Невиношування вагітності охоплює 10-20% випадків вагітності, при цьому частота вагітностей з одним викиднем в анамнезі становить 11% [112, 114].

З метою оцінки найбільш клінічно значущих чинників ризику передчасних пологів, які можуть бути наявні в анамнезі вагітних жінок, ми провели ретроспективний аналіз історій передчасних пологів у 100 пацієнток з оцінкою частоти і структури акушерських та перинатальних ускладнень. Для цього було використано дані зі 100 історій передчасних пологів в КНП “Чернівецький обласний перинатальний центр” м. Чернівці за 2021 рік.

Для визначення характеру й ступеня взаємозв’язку між різними параметрами обчислювалися показники кореляційного аналізу.

У всіх жінок, у яких вагітність завершилася передчасними пологами, спостерігалися ознаки загрози викидня в першому триместрі вагітності, що підтверджується даними історій пологів та індивідуальних карт вагітних.

Вік жінок також відіграє певну роль у розвитку ускладнень вагітності та передчасних пологів. Дані щодо вікового складу обстежених вагітних наведено в табл. 3.1.

Таблиця 3.1

Розподіл жінок з передчасними пологами за віком, n (%)

Вік вагітних	Загальна кількість вагітних
До 18 років	2 (2%)
19-25 років	26 (26%)
26-30 років	29 (29%)
31-35 років	28 (28%)
36 і старше	15 (15%)

Як бачимо з таблиці, передчасні пологи виникають у жінок різного віку. Проте, у юних (до 18 років), зустрічається рідше порівняно з іншими віковими категоріями. Так, у юних вагітних передчасні пологи зустрічались всього у 2% проти 28% у віці 31-35 років.

Отже, можна констатувати, що дане ускладнення значно частіше виникає у старших за віком вагітних, що підтверджується даними інших авторів [99, 178]. Значна кількість вагітних з передчасними пологами в дитинстві перенесли інфекційні захворювання (кір, вітрянка, гострі респіраторні та вірусні інфекції, ангіна, пневмонія), що описано в табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Перенесені захворювання в анамнезі у вагітних з передчасними пологами, n (%)

Захворювання	Кількість вагітних
Кір	18 (15%)
Вітряна віспа	39 (29%)
Гострі респіраторно-вірусні інфекції	89 (89%)
Ангіна	42 (42%)
Пневмонія	16 (16%)

Відомості про характер менструальної функції і гінекологічні захворювання у обстежених вагітних подані в табл. 3.3.

Різні порушення менструальної функції [254] (гіперполіменорея, гіпоменструальний синдром, альгодисменорея) досить часто відмічались у вагітних з проявами невиношування та передчасними пологами (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Дані про характер менструальної функції і гінекологічні захворювання у вагітних обстеженої групи, n %

Показник	Кількість вагітних, n %	
	Абс.	%
Нормальна менструальна функція	32	32
Гіпоменструальний синдром	19	19
Гіперполіменорея	8	8
Дисфункціональні маткові кровотечі	11	11
Альгодисменорея	25	25
Ерозія шийки матки	20	20
Запальні захворювання геніталій	49	49

Так, нормальна менструальна функція була у 32% вагітних з передчасними пологами. Запальні захворювання геніталій мали місце у 49% жінок, гіпоменструальний синдром в 19%, ерозія шийки матки в 20%. Тобто, у вагітних з передчасними пологами в 68% спостерігалися порушення менструальної функції та 69% мали місце гінекологічні захворювання [53, 201].

Таким чином, наведені дані свідчать про певний вплив гінекологічних захворювань у розвитку передчасних пологів. Ряд авторів [54, 88, 99, 100, 218] вказує на те, що у вагітних з передчасними пологами часто мають місце різноманітні ускладнення перебігу теперішньої вагітності. В групі вагітних з невиношуванням частота ранніх гестозів складала 18%, пізніх 19 %.

За даними літератури [55, 99, 100] форми пізнього гестозу є обтяжуючим чинником у розвитку передчасних пологів під час вагітності.

Загроза переривання вагітності спостерігалася в 81%, самовільні викидні в 17%, передчасні пологи в 38%. За даними багатьох авторів [8, 17, 81] загрозу переривання вагітності та передчасні пологи треба водночас розглядати і як причину, і як наслідок дисфункції плаценти.

Сучасні наукові дослідження свідчать, що майже у 80% вагітних з передчасними пологами виявляються суттєві зміни в імунній, ендокринній та коагуляційній системах, які призводять до порушення формування фетоплацентарного комплексу та зрушенням адапційних механізмів в системі мати-плацента-плід, що є трагічним наслідком передчасного переривання вагітності [16].

Спостерігалася висока частота ускладнень під час пологів, таких, як передчасний вилив навколоплідних вод (45%), дистресу плода (32%), слабкість пологової діяльності (21%) [54]. Таким чином, у вагітних з передчасними пологами спостерігалася висока частота ускладнень вагітності і пологів, зумовлених дисфункцією фетоплацентарного комплексу. Це обумовило високу частоту оперативних втручань в пологах (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Оперативні втручання в пологах у жінок групи ретроспективного аналізу

Група вагітних	Вакуум-екстракція плода	Епізіотомія	Кесарський розтин	Ручне обстеження або інструментальне вишкрібання порожнини матки
Вагітні з передчасними пологами	4	13	24	5

Значна частота ускладнень вагітності й пологів призводила також до порушення стану новонароджених (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Ускладнення раннього неонатального періоду у новонароджених від жінок групи ретроспективного аналізу

Група	Втрата маси тіла більше 10%	Наявність кон'югаційної жовтяниці	Відпадання пуповинного канатика пізніше 5 доби	Втрата маси тіла до виписки
Новонароджені від жінок з передчасними пологами	26	17	21	39

За даними літератури [74, 210] більшість дослідників вважає, що внутрішньоутробна гіпоксія плода, що клінічно проявляється дистресом плода, є центральним патологічним синдромом, який найчастіше призводить до розвитку перинатальних уражень плода.

Кожний четвертий новонароджений у жінок, включених до ретроспективного аналізу, мав втрату початкової маси тіла більше 10%. До виписки 19% (із 25%) дітей відновлювали масу тіла. У 17% новонароджених відмічена кон'югаційна жовтяниця. У 21 новонародженого (21%) пуповинний канатик відпадав пізніше 5 доби. Таким чином, спостерігалось порушення адаптації дітей в ранньому неонатальному періоді від матерів з передчасними пологами.

Без ускладнень післяпологовий період перебігав тільки у 53% жінок. Найпоширенішими ускладненнями післяпологового періоду були: лохіометра (19%), субінволюція матки (26%), післяпологова виразка (7%).

Висновки до розділу.

1. Проведений ретроспективний аналіз свідчить про надто несприятливий вплив проявів невиношування в ранні гестаційні періоди на перебіг вагітності та внутрішньоутробний стан плода та новонародженого.

2. При проведенні ретроспективного аналізу встановлено, що у вагітних з ознаками передчасних пологів в анамнезі спостерігаються гінекологічні захворювання. Якщо виключити запальні захворювання, то найбільшої уваги заслуговують, зокрема, зміни менструальної функції (23%) у вигляді гіпоменструального синдрому (19%), дисфункціональних маткових кровотеч (11%) та альгодисменореї (25%).

3. Проведене ретроспективне дослідження дає підставу переглянути систему акушерської допомоги вагітним, подальшого вдосконалення лікувальних заходів з антенатальної охорони плода, які використовуються при даному ускладненні вагітності, а також розробки нових методів ранньої діагностики та прогнозування передчасних пологів.

Матеріали розділу 3 висвітлені у наукових працях:

1. Токар ПЮ, Каліновська ІВ. Фактори ризику виникнення передчасних пологів. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2023;22(2):86-90. doi: 10.24061/1727-0847.22.2.2023.21

2. Tokar PY. Histochemical and immunohistochemical features of differentiated trophoblast in chorionic villi of the placenta in preterm labor. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2024;14(1):84-90. doi: 10.24061/2413-4260.XIV.1.51.2024.12

3. Токар ПЮ. Сучасні уявлення про етіопатогенез, прогнозування та профілактику передчасних пологів (огляд літератури). Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2024;23(2):97-107. doi: 10.24061/1727-0847.23.2.2024.36

4. Токар ПЮ. Гістометричні параметри строми хоріальних ворсинок плаценти при передчасних пологах. Клінічна та експериментальна патологія. 2024;23(1):42-8. doi: 10.24061/1727-4338.XXIII.1.87.2024.06

5. Токар ПЮ. Поліморфізм гена рецептора прогестерону як чинник виникнення передчасних пологів (огляд літератури). Клінічна та експериментальна патологія. 2023;22(1):76-81. doi: 10.24061/1727-4338.XXII.1.83.2023.12

6. Токар ПЮ. Морфометричні параметри зрілості хоріальних ворсинок плаценти при передчасних пологах. Буковинський медичний вісник. 2024;28(1):80-7. doi: 10.24061/2413-0737.28.1.109.2024.13

7. Токар ПЮ, Каліновська ІВ. Дисбаланс гормонів фетоплацентарного комплексу як фактор розвитку передчасних пологів. Буковинський медичний вісник. 2023;27(3):10-4. doi: 10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.2

8. Tokar PYu. The progins variant of the pgr gene and placental endocrine function at risk of preterm labor: a pilot study. Буковинський медичний вісник. 2024;28(3):69-75. doi: 10.24061/2413-0737.28.3.111.2024.12

РОЗДІЛ 4

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ У ВАГІТНИХ ІЗ ПЕРЕДЧАСНИМИ ПОЛОГАМИ

4.1 Роль гормонів фетоплацентарного комплексу в розвитку передчасних пологів

Фетоплацентарний комплекс (ФПК) відіграє ключову роль у підтримці нормальної вагітності завдяки синтезу ряду гормонів. Порушення його гормональної функції, що можна оцінити за змінами рівня репродуктивних гормонів, є важливими чинниками, які сприяють розвитку передчасних пологів, зокрема у випадках акушерської патології.

Для вивчення гормональної активності фетоплацентарної системи при передчасних пологах нами було проведено аналіз рівнів естрадіолу, прогестерону та плацентарного лактогену [19, 63]. Забір венозної крові здійснювався шляхом венепункції в терміні вагітності 30–32 тижні, натще, о 9-й годині ранку. Дослідження охопило вагітних жінок (n=30), які мали клінічні ознаки загрози передчасних пологів (несправжніх перейм в терміні гестації до 37 тижнів, шифр за МКХ-10 O47.0), у той час як контрольна група (n=30) складалася зі здорових вагітних із звичайним перебігом гестації.

Клінічні ознаки загрози передчасних пологів включали:

- болі внизу живота ниючого характеру,
- вкорочення шийки матки, за даними ультразвукової цервікометрії, менше 20 мм,
- «матковий кут» (вимірювання кута між шийкою та тілом матки за допомогою ультразвукового датчика), що складав $>80^\circ$.

Результати аналізу показали статистично значущі відмінності у рівні естрадіолу між вагітними в обох групах. Отримані дані спостереження представлені в табл. 4.1.

Таблиця 4.1

Рівень гормонів фетоплацентарного комплексу у вагітних дослідних груп

Група обстежених	Естрадіол	Прогестерон	Плацентарний лактоген
Основна група n=30	27,07 ± 7,21*	108,29 ± 28,84*	1,35 ± 0,36*
Контрольна група n=30	66,68 ± 16,34	301,86 ± 84,69	7,74 ± 2,17

Примітка: * – різниця відносно групи контролю достовірна ($p < 0,05$)

У вагітних жінок з основної групи спостерігається знижений, порівняно з жінками контрольної групи, рівень естрадіолу в крові, що є відхиленням від норми. Естрогени, в першу чергу естрадіол, є показником метаболічної активності фето-плацентарного комплексу [134]. Прогестерон – це гормон, «відповідальний» за збереження вагітності в організмі жінки. Як зазначалося вище, прогестерон знижує мембранний потенціал м'язових клітин у міометрії, гальмує нейро-синаптичну передачу імпульсів на матку та зумовлює стан шийки матки, що клінічно відповідає її «незрілості» [94]. Таким чином, зниження концентрації прогестерону у жінок із загрозою передчасних пологів є одним з вирішальних факторів, що зумовлює перебіг їхньої вагітності. Середня концентрація в плазмі крові плацентарного лактогену (або, в іноземних джерелах – плацентарного соматомаммотропіну) також була вірогідно зниженою в основній групі дослідження, порівняно з контролем.

Гормональна регуляція вагітності, що охоплює обмінні процеси в організмі жінки та розвиток плода, здійснюється через ендокринну взаємодію між матір'ю, плацентою та плодом [66, 67]. У цьому процесі гормони, що синтезуються плацентою та плодом мають вирішальне значення. Порушення гормональної діяльності плаценти, що проявляється в змінах рівня цих гормонів, може призводити, як ми вже зазначали, до різних акушерських ускладнень, включаючи передчасні пологи. Фізіологічна дія досліджуваних гормонів плаценти в підтримці

нормального гестаційного процесу та у виникненні передчасних пологів є широко описаною і не викликає сумнівів.

При ускладненій вагітності та загрозі передчасних пологів часто спостерігається зниження вироблення естрогенів [177]. Важливим аспектом, що впливає на гормональний рівень у крові, є інтенсивність матково-плацентарного кровообігу, оскільки саме вона визначає швидкість доставки попередників естрогенів до плаценти та темпи, з якими естрадіол, синтезований у плаценті, надходить у кров матері.

Для того, щоб оцінити функціональний стан системи мати-плацента-плід (ФПК) і плаценти доцільно проводити одночасне визначення кількох гормонів, які вони синтезують. Результати дослідження показали, що у вагітних з ризиком передчасних пологів рівень естрадіолу значно нижчий, ніж у контрольній групі.

Середнє значення естрадіолу в плазмі крові вагітних основної групи виявилось на 38,6% нижчим у порівнянні з контрольною групою, що призвело до клінічних ознак плацентарної дисфункції у вагітних з основної групи, зокрема до загрози передчасних пологів. Зниження концентрації естрадіолу в крові в цей період зумовлене поступовим зменшенням компенсаторних можливостей плаценти та погіршенням її функції, що, як ми продемонструємо пізніше, підтверджується гістологічними змінами в плаценті.

За результатами проведеного аналізу, встановлено, що у вагітних жінок з основної групи рівень прогестерону в крові був нижчим, ніж у контрольній групі. Прогестерон виконує важливу роль у підтримці вагітності, сприяючи гіперполяризації клітинних мембран міометрія і гальмуючи скорочення матки [56, 290].

Вивчення рівня плацентарного лактогену в плазмі вагітних із загрозою передчасних пологів виявило значне зниження (у 5,7 рази) цього показника у жінок основної групи, порівняно зі здоровими вагітними. Слід врахувати те, що наші виміри проводилися в терміні 30–32 тижні вагітності, що відповідає пізньому фетальному періоду, а це, в свою чергу, свідчить про зниження функціональної

активності плаценти в третьому триместрі на фоні її дисфункції, яка клінічно реалізується у вигляді загрози передчасних пологів [239, 278].

При виникненні загрози передчасних пологів на тлі плацентарної дисфункції/недостатності у вагітних, клінічно складно віддиференціювати ці два синдроми один від одного. Остаточний діагноз зазвичай можна виставити, ґрунтуючись на патогістологічному дослідженні плаценти, що також буде продемонстровано нижче.

При недостатній функції трофобласта спостерігаються порушення синтезу та секреції гормонів, що початково пов'язано зі зниженням вироблення прогестерону спочатку в жовтому тілі яєчника (через функціональну недостатність та кількісне зниження хоріонічного гонадотропіну), а згодом і у плаценті (через плацентарну дисфункцію/недостатність, що сформувалася), а це може стати причиною появи клініки загрози передчасних пологів. В пізньому фетальному періоді, за умов плацентарної дисфункції, настає поступова декомпенсація функцій фетоплацентарного комплексу. Це призводить до того, що в крові вагітних основної групи ще статистично значуще знижується рівень прогестерону (у середньому на 35,87%), у порівнянні з контрольними показниками. Таке зниження прогестерону в сироватці крові негативно впливає на матково-плацентарний кровообіг через підвищену скоротливу активність матки, що в результаті може призвести до передчасних пологів.

Отже, вивчення плацентарних гормонів у вагітних дозволяє прогнозувати ризик розвитку передчасних пологів. Цей факт буде враховано нами при побудові прогностичної моделі. Аналіз закономірностей гормонопродукування фетоплацентарним комплексом забезпечить можливість об'єктивної оцінки ризику передчасних пологів та своєчасного призначення адекватної терапії для лікування цієї патології.

4.2 Ехографічні параметри діагностики передчасних пологів

З метою визначення ультразвукових змін для діагностики передчасних пологів у вагітних групи ризику, було проведено ультразвукове дослідження (УЗД) 50 жінок основної групи, у яких спостерігалися наведені в підрозділі 4.1 клінічні та параклінічні ознаки загрози передчасних пологів та у 50 жінок з неускладненою вагітністю в терміні вагітності 30–32 тижні. Виконувались фетометрія (таб. 4.2.1), доплерометрія плода та цервікометрія (табл. 4.2.2).

Таблиця 4.2.1

Середнє значення показників фетометрії у пацієток досліджуваних груп

Група обстежених	ОГ	ОЖ	ДС
Основна група n=30	301,26±27,93*	298,24±40,09	65,14±7,06
Контрольна група n=30	314,34±19,93	303,18±34,10	64,84±4,73

Примітка: * – різниця відносно групи контролю достовірна ($p < 0,05$)

Таблиця 4.2.2

Середнє значення показників цервікометрії у пацієток досліджуваних груп

Група обстежених	Основна група n=30	Контрольна група n=30
Довжина шийки матки	38,65±3,85*	36,87±2,66

Примітка: * – різниця відносно групи контролю достовірна ($p < 0,05$)

У вагітних з клінічною картиною загрози передчасних пологів під час ультразвукового дослідження відзначено, що у 46 (92%) жінок основної групи дослідження дані фетометрії відповідали гестаційним нормам.

У 18% пацієток виявлено затримку росту плода І ступеня, що розглядається як оцінковий критерій ПН. Ми не виявили жодного випадку перевищення фетометричних показників від гестаційних норм.

На ріст та розвиток плоду впливає розташування плаценти в тілі матки [63, 102]. Найбільш сприятливим вважається локалізація плаценти на задній стінці матки, де забезпечується найбільш інтенсивне маткове кровопостачання. Однак отримані нами результати підтверджують дані, що при локалізації плаценти по передній стінці матки в два рази частіше виникає дисфункція, в порівняння з тим коли вона розташовується по задній стінці матки.

У нашому дослідженні локалізація плаценти по передній стінці діагностувалась у 30 (60%) вагітних жінок основної групи, по задній стінці матки - у 16 (32%) та в 4 (8%) біля дна матки, порівняно з контрольною групою: у 28 (56%) вагітних жінок плацента розміщувалась на передній стінці, у 16 (32%) - на задній стінці та у 6 (12%) - біля дна матки. У 9 (18%) вагітних жінок групи контролю відмічалась низька плацентація, що є чинником ризику ПН, оскільки васкуляризація нижніх відділів матки не забезпечує належного матково-плацентарного кровотоку.

Ступінь зрілості плаценти відповідно до терміну вагітності впливає на функціональний стан та компенсаційно-приспосувальні механізми плаценти [65].

Однією з важливих обставин забезпечення оптимального розвитку та росту плоду є відповідність зрілості плаценти (за класифікацією Grannum) гестаційному терміну. В 26 (52%) вагітних жінок основної групи та у 45 (90%) пацієнток контрольної групи ехографічне зображення плаценти було відповідним до терміну гестації ($p < 0,05$). В 24 (48%) вагітних основної групи дослідження спостерігалось передчасне дозрівання плаценти, що за літературними даними свідчить про високий ризик перинатальних ускладнень (в контрольній групі не було, $p < 0,05$).

У 42 (84%) випадків основної групи кількісний показник навколоплідних вод, які є результатом метаболічних процесів матері та плоду, відповідав нормі. Натомість, патологічні утворення та ресорбція амніотичної рідини, які трактуються багатьма дослідниками як показник внутрішньоутробного страждання плоду, констатували у 8 (16%) вагітних з основної групи, з яких 5 (10%) – з маловоддям та 3 (6%) – з багатоводдям (в контрольній групі не було).

За даними ряду авторів, зменшення об'єму навколоплідних вод при плацентарній недостатності є несприятливою прогностичною ознакою, оскільки це пов'язано з підвищенням ризику перинатальних втрат [29, 37, 95, 99, 102].

Для того, щоб дослідити зміни гемодинаміки в системі мати-плацента-плід при загрозі розвитку передчасних пологів, нами було проведено доплерометричне дослідження у випадково обраних з основної групи вагітних у пізньому фетальному періоді в терміні вагітності 30–32 тижні (n=30) [19]. В якості групи порівняння виступили жінки з фізіологічним перебігом вагітності (n=30).

Результати доплерометричного дослідження артерій пуповини продемонстрували підвищення показників індексів судинного опору в артеріях пуповини у жінок з загрозою передчасних пологів, порівняно зі здоровими вагітними (таб. 4.2.3). У доношеному терміні середні значення PI і RI в середньому становлять $0,96 \pm 0,19$ і $0,61 \pm 0,089$ відповідно.

Таблиця 4.2.3

Середнє значення показників доплерометрії у пацієток досліджуваних груп

Показники	S/D	RI	PI
Основна (n=30)	$2,72 \pm 0,68^*$	$0,61 \pm 0,09$	$0,96 \pm 0,19^*$
Контрольна (n=30)	$2,30 \pm 0,36$	$0,59 \pm 0,10$	$0,84 \pm 0,13$

Примітка: * – різниця відносно групи контролю достовірна ($p < 0,05$)

Ми встановили, що у жінок з загрозою передчасних пологів систоло-діастолічне співвідношення в артеріях пуповини в пізньому фетальному періоді вірогідно вище, ніж у пацієток з неускладненим перебігом вагітності, як і пульсаційний індекс ($p < 0,05$). Вірогідної різниці щодо індексу резистентності між групами виявлено не було.

Досліджені нами доплерометричні показники говорять про стан фетоплацентарного кровообігу, а також про мікроциркуляцію в плодовій частині плаценти, як і про характер гемодинаміки в артеріях пуповини [63]. Зменшення васкуляризації термінальних ворсин, що є морфо-функціональним проявом ПН, є

результатом збільшення індексу судинного опору (ІСО), який пов'язаний з підвищенням периферичного судинного опору та зниженням діастолічного кровотоку.

Отже, проведені нами дослідження підтвердили необхідність комплексної діагностики ПН, що може маніфестувати у вигляді загрози передчасних пологів. Дана діагностика включає поєднання загальноклінічних методів дослідження, ехографію та доплерометрію [19], а також вивчення гормональної функції фетоплацентарного комплексу (див. вище). Обов'язкове включення в об'єм доплерометрії дослідження кровотоку в артеріях пуповини. Оцінка стану судинної системи плода дозволяє визначити стадію, у якій перебуває плід: компенсації, субкомпенсації або декомпенсації, що в подальшому допоможе покращити терапевтичні заходи та розробити прогностичну модель. Водночас, цей підхід дозволить більш точно та оптимально визначити терміни та методи розродження.

Висновки до розділу.

1. Показники прогестерону, естрадіолу та плацентарного лактогену в групі пацієнок з загрозою передчасних пологів вірогідно знижуються, порівняно зі здоровими жінками відповідно в 2,7 рази, 2,4 рази та 5,7 разів.

2. Доплерометричні показники (систоло-діастолічне співвідношення та пульсаційний індекс) у вагітних із загрозою передчасних пологів зростають, порівняно з контрольною групою відповідно в 1,18 рази та 1,14 разів.

Матеріали розділу 4 висвітлені у наукових працях:

1. Токар ПЮ, Каліновська ІВ. Фактори ризику виникнення передчасних пологів. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2023;22(2):86-90. doi: 10.24061/1727-0847.22.2.2023.21

2. Tokar PY. Histochemical and immunohistochemical features of differentiated trophoblast in chorionic villi of the placenta in preterm labor. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2024;14(1):84-90. doi: 10.24061/2413-4260.XIV.1.51.2024.12

3. Токар ПЮ. Сучасні уявлення про етіопатогенез, прогнозування та профілактику передчасних пологів (огляд літератури). Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2024;23(2):97-107.doi: 10.24061/1727-0847.23.2.2024.36

4. Токар ПЮ. Поліморфізм гена рецептора прогестерону як чинник виникнення передчасних пологів (огляд літератури). Клінічна та експериментальна патологія. 2023;22(1):76-81. doi: 10.24061/1727-4338.XXII.1.83.2023.12

5. Токар ПЮ, Каліновська ІВ. Дисбаланс гормонів фетоплацентарного комплексу як фактор розвитку передчасних пологів. Буковинський медичний вісник. 2023;27(3):10-4. doi: 10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.2

6. Tokar PYu. The progins variant of the pgr gene and placental endocrine function at risk of preterm labor: a pilot study. Буковинський медичний вісник. 2024;28(3):69-75. doi: 10.24061/2413-0737.28.3.111.2024.12

РОЗДІЛ 5

МОРФОЛОГІЧНІ ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЛАЦЕНТИ ПРИ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГАХ

5.1 Морфологічна характеристика плацент у жінок з передчасними пологами та неускладненою вагітністю

Причини передчасних пологів можуть бути різноманітними й морфологічні методи дослідження плаценти (гістологічні, гістохімічні, імуногістохімічні), в значній мірі дозволяють уточнити природу переривання вагітності, яке виникло до 37-го тижня гестації [278].

Гістологічні методи дозволяють встановити можливі запальні процеси посліду, альтерацію різних структур плаценти, особливості кровоносних судин, а гістометрія дозволяє провести кількісну оцінку названих явищ, а також об'єктивно оцінити процеси дозрівання хоріального дерева плаценти за відсотковим співвідношенням між різними типами вільозних утворень, рівень васкуляризації ворсинок.

Гістохімічні та імуногістохімічні методи [101] дають змогу виявити окремі порушення обміну речовин за їхніми класами (білки, жири, вуглеводи) або більш тонко - за типами молекул. Адекватні методи кількісної оцінки результатів застосування гістохімічних та імуногістохімічних методів зумовлюють можливість об'єктивної оцінки.

У даному дослідженні як при фізіологічній вагітності, так і при передчасних пологах не виявлено ознак запалення в хоріальній пластинці, базальній пластинці, хоріальному дереві, не виявлено скупчень лейкоцитів в інтервільозних просторах. Отже, причинами передчасних пологів не були гострі чи хронічні хоріоамніоніти, базальні децидуїти, вілузити чи інтервілузити [42, 55].

На момент дослідження не встановлено очевидних гострих проявів альтерації (дистрофія, некроз, апоптоз) трофобласта хоріальних ворсинок, а також їхньої строми. На наявність колишніх ушкоджень дотично може вказувати збільшення

маси інтервільозного фібриноїду, але це явище також може бути пов'язано зі змінами в крові матері (особливо з боку еритроцитів, тромбоцитів, фібриногену, загального білку чи його фракцій), з імунними процесами, тому гістометричні дані про інтервільозний фібриноїд в цьому розділі подаються не спочатку, а після опису інших змін [91].

Найбільш важливим ми вважали розпочати оцінку стану плаценти за відсотковими співвідношеннями між різними типами вільозних утворень. Зокрема, згідно сучасних уявлень про різні типи хоріальних ворсинок в II-му та III-му триместрах вагітних виділяли наступні види вільозних утворень плаценти: стовбурові ворсинки (“ранні” та пізні”), проміжні ворсинки (незрілі та зрілі), термінальні ворсинки, термінальні “спеціалізовані” ворсинки, мезенхімальні ворсинки, ембріональні ворсинки, трофобластичні та вільозні відростки [42, 55]. Загальна сума вказаних ворсинок повинна дорівнювати 100%. Поділ ворсинок на первинні, вторинні та третинні має значення лише для I-го триместра вагітності, отже, він не підходить для вивчення морфологічних особливостей передчасних пологів.

У цьому розділі спочатку наводяться дані щодо підрахунку відсотка стовбурових ворсинок (табл. 5.1.1).

Таблиця 5.1.1

Відсоток стовбурових ворсинок плаценти при передчасних пологах та фізіологічній вагітності ($M \pm m$)

Показник	Фізіологічна вагітність (n=30)	Передчасні пологи (n=30)
Відсоток стовбурових “ранніх” ворсинок (%)	0,1±0,01	5,4±0,24*
Відсоток стовбурових “пізніх” ворсинок (%)	4,5±0,22	4,2±0,20*

Примітка: * – різниця відносно групи контролю достовірна ($p < 0,05$)

Цікавість до цих ворсинок пов'язана із тим, що саме по цим ворсинкам приноситься кров до дрібних ворсинок (ворсинок “обміну”) і відводиться від них кров відповідно по артеріях та венах. Щоправда, на відміну від класичних судин вказаних типів, по артеріях тече венозна кров, а по венах - артеріальна кров. Обмін речовин між кров'ю плода та матері тут є мінімальним. Отже, стовбурові ворсинки є в більшій мірі транспортними ворсинками, ніж ворсинками обміну речовин [42].

Стовбурові ворсинки мають кілька генерацій розгалужень від хоріальної пластинки й в глибину у напрямку до базальної пластинки аж до так званих якірних ворсинок, які по суті, за своєю будовою, є стовбуровими (рис. 5.1.1). Отже, окремо, виділяти якірні ворсинки в даному дослідженні потреби не було.

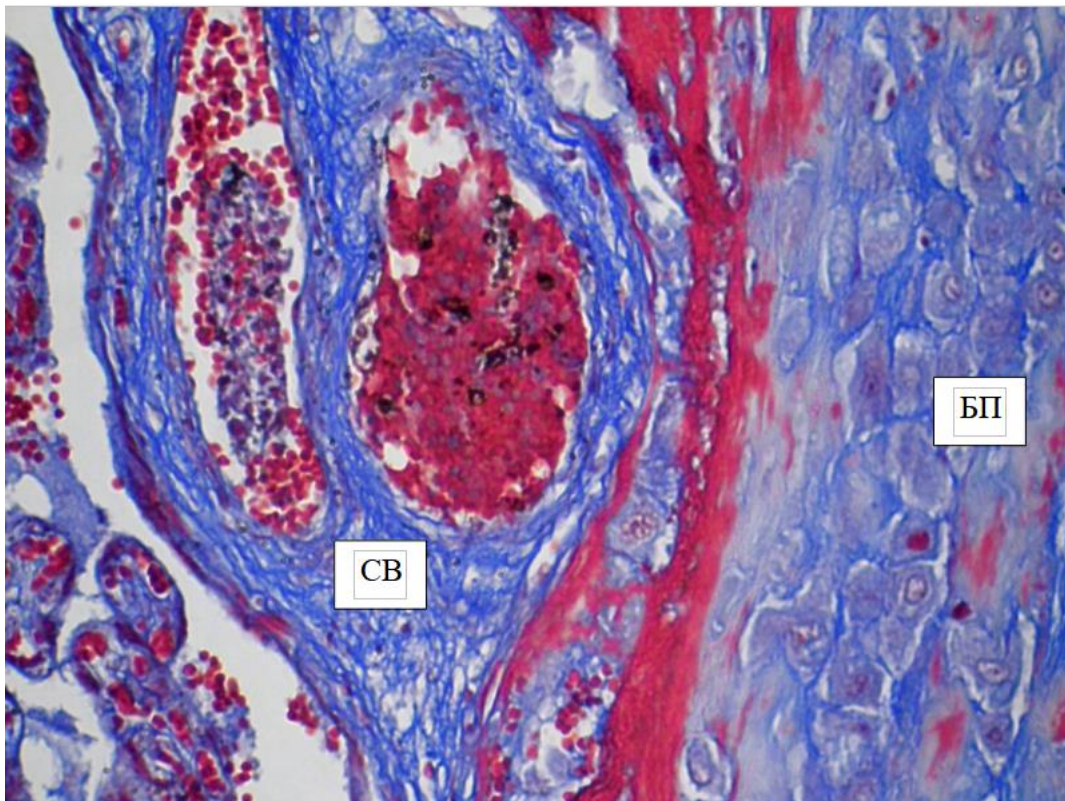


Рис. 5.1.1 Стовбурава ворсинка (СВ) з артерією (ліворуч) і веною (праворуч), яка занурена в поверхню базальної платинки (БП), тобто, за цією ознакою є також і якірною ворсинкою. Забарвлення хромотропом - водним блакитним за Н.З. Слінченком. Об.20х, Ок.10х (оптичне збільшення 200х)

В аспекті оцінки можливості порушень дозрівання хоріального дерева при передчасних пологах, серед стовбурових ворсинок за морфологічними ознаками

окремо виділяли “ранні” стовбурові ворсинки (зі стромальними каналами, пухкою строною, ніжними та нечастими колагеновими волокнами, подекуди з клітинами Гофбауера, часто з неповним формуванням артерій та вен) та “пізні” стовбурові ворсинки (без стромальних каналів та клітин Гофбауера, зі щільною строною з густо наповненими грубими сполучно-тканинними волокнами, з добре сформованими артеріями та венами) [42, 55]. Стовбурові “ранні” ворсинки показані на рис. 5.1.2, а стовбурові “пізні” ворсинки - на рис. 5.1.3. Слід зазначити, що для кращої диференціації вказаних ворсинок використана методика забарвлення хромотропом - водним блакитним за Н.З. Слінченком, яка є гістохімічною методикою зі специфічним забарвленням колагенових білків у блакитний колір.

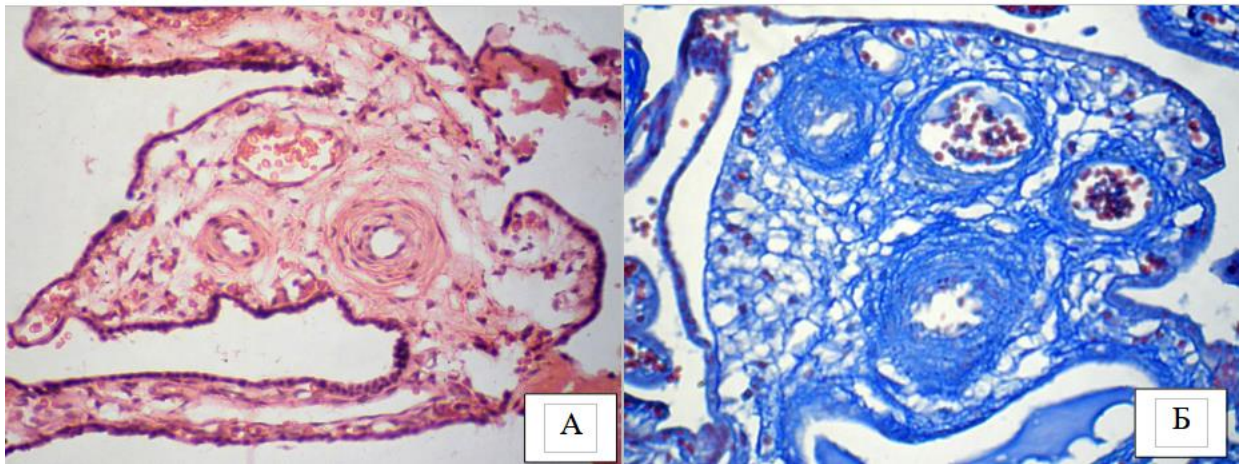


Рис. 5.1.2 “Ранні” стовбурові ворсинки (пояснення у тексті). А) Забарвлення гематоксиліном і еозином. Б) Забарвлення хромотропом - водним блакитним за Н.З. Слінченком. При обох варіантах забарвлення добре видно стромальні канали (прозорі порожні серед петель сполучно-тканинних волокон) артеріальні (з товстою м’язовою стінкою), та венозні (з тонкою стінкою) кровоносні судини. Об.20х, Ок.10х (оптичне збільшення 200х)

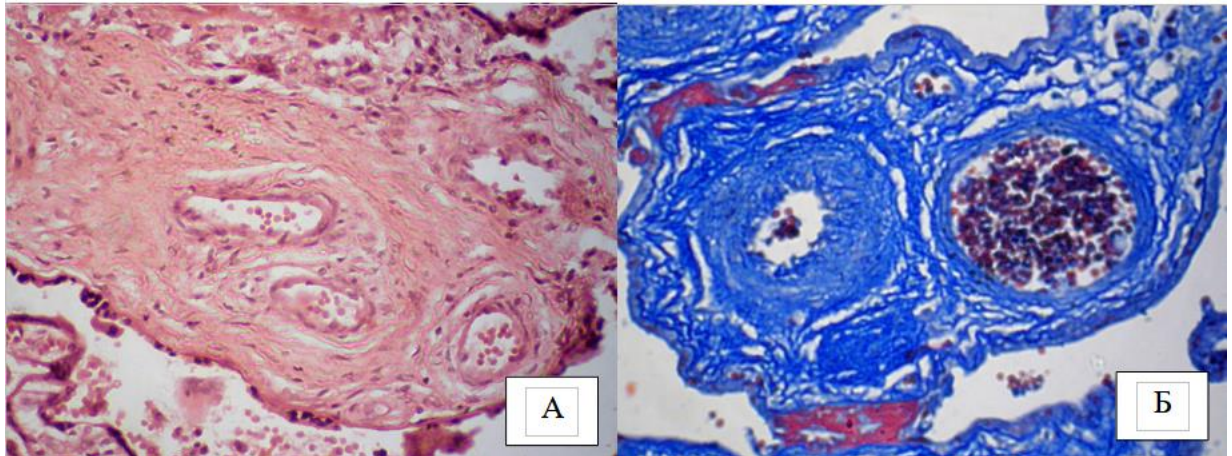


Рис. 5.1.3 “Пізні” стовбурові ворсинки (пояснення у тексті). А) Забарвлення гематоксиліном і еозином. Б) Забарвлення хромотропом - водним блакитним за Н.З. Слінченком. При обох варіантах забарвлення добре видно артеріальні (з товстою м’язовою стінкою), та венозні (з тонкою стінкою) кровоносні судини. Більшу щільність сполучно-тканинних волокон видно при забарвленні хромотропом - водним блакитним за Н.З.Слінченком. Об.20х, Ок.10х (оптичне збільшення 200х)

Щодо підрахунку відсотку стовбурових ворсинок, то згідно даних табл. 5.1.1, видно, що при передчасних пологах сума відсотку стовбурових ворсинок (“ранні” + “пізні”) понад удвічі перевищувала таку ж суму при фізіологічних пологах. Водночас, необхідно відмітити, що вказана закономірність була зумовлена збільшенням відсотка “ранніх” стовбурових ворсинок ($p < 0,05$ згідно статистичних критеріїв Стьюдента та Mann-Whitney), тобто незрілих ворсинок даного типу. Тоді, коли частка “пізніх” стовбурових ворсинок, тобто зрілих ворсинок даного типу, при передчасних пологах була у середньому такою ж, як і при фізіологічних пологах ($p > 0,05$ згідно статистичних критеріїв Стьюдента та Mann-Whitney). Отже, при передчасних пологах відмічено порушення дозрівання стовбурових ворсинок, хоча загальна транспортна потужність хоріального дерева згідно морфологічних даних зростала, бо зростав відсоток всіх стовбурових ворсинок.

Наступними вивчалися проміжні ворсинки. За сучасними уявленнями вони відгалужуються від стовбурових ворсинок різних генерацій, а від них вже, шляхом подальших відгалужень, утворюються термінальні ворсинки [42, 55]. Як проміжні так і термінальні ворсинки вважаються ворсинками, на території яких відбувається обмін між плодовою та материнською кров’ю, тобто, вони є ворсинками “обміну”.

Для можливості виявлення порушень дозрівання хоріального дерева виділяли проміжні незрілі та проміжні зрілі ворсинки. У проміжних незрілих ворсинках містяться стромальні канали та клітини Гофбауера, при цьому на поверхні присутній як цитотрофобласт (але не більше ніж 50% питомого об'єму епітелію цих ворсинок) так і синцитіотрофобласт. У проміжних зрілих ворсинках строма щільна з порівняно грубими колагеновими волокнами, відсутні стромальні канали та клітини Гофбауера, поверхня вкрита виключно синцитіотрофобластом. В проміжних ворсинках відсутні артерії та вени. Проміжні незрілі ворсинки показані на рис. 5.1.4, а проміжні зрілі ворсинки - на рис. 5.1.5.

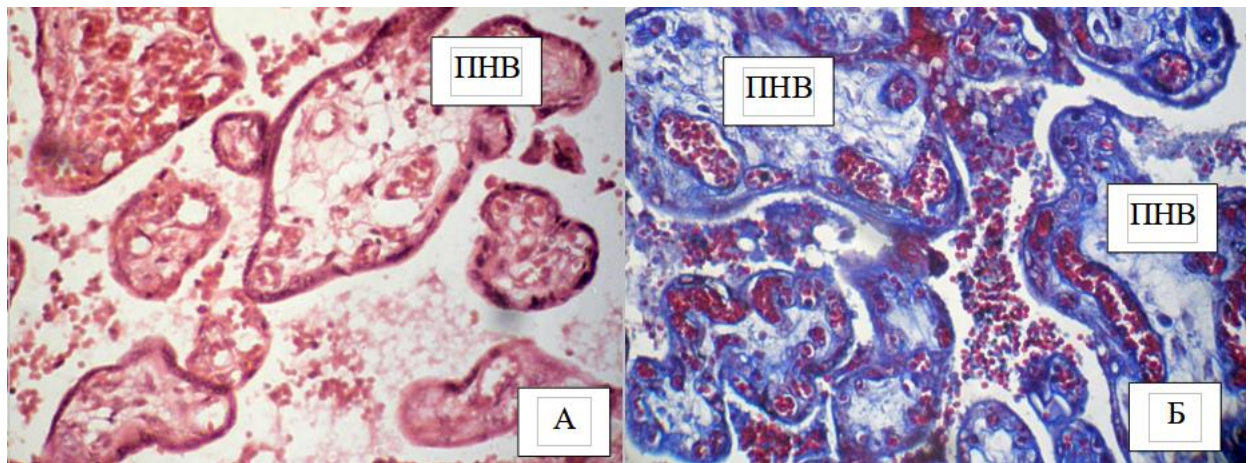


Рис. 5.1.4 Проміжні незрілі ворсинки (пояснення у тексті) позначені на світлинах як “ПНВ”. А) Забарвлення гематоксилином і еозином. Б) Забарвлення хромотропом - водним блакитним за Н.З. Слінченком. Об.20х, Ок.10х (оптичне збільшення 200х)

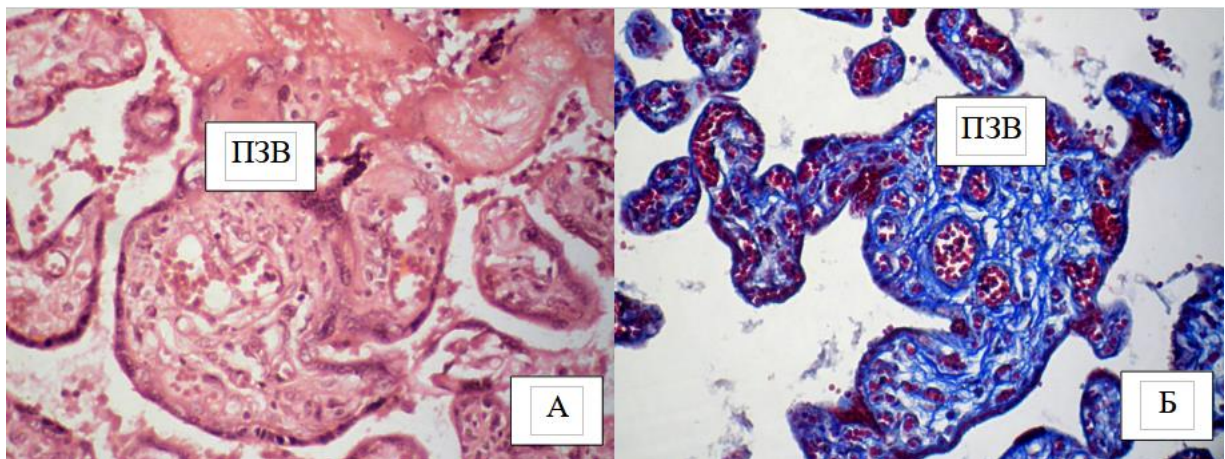


Рис. 5.1.5 Проміжні зрілі ворсинки (пояснення у тексті) позначені на світлинах як “ПЗВ”. А) Забарвлення гематоксиліном і еозином. Б) Забарвлення хромотропом - водним блакитним за Н.З.Слінченком. Більшу щільність сполучно-тканинних волокон викдно при забарвленні хромотропом - водним блакитним за Н.З. Слінченком. Об.20х, Ок.10х (оптичне збільшення 200х)

У таблиці 5.1.2 наведені середні дані щодо відсотку проміжних незрілих та проміжних зрілих ворсинок при передчасних пологах у порівнянні з фізіологічною вагітністю.

Таблиця 5.1.2

Відсоток проміжних ворсинок плаценти при передчасних пологах та фізіологічній вагітності (M±m)

Показник	Фізіологічна вагітність (n=30)	Передчасні пологи (n=30)
Відсоток проміжних незрілих ворсинок (%)	3,1±0,12	17,1±0,42*
Відсоток проміжних зрілих ворсинок (%)	14,8±0,34	58,5±0,78*

Примітка: * – різниця відносно групи контролю достовірна (p<0,05)

З даних таблиці 5.1.2 видно, що при передчасних пологах у середньому відмічається значно більший відсоток проміжних ворсинок — збільшення більш ніж у 4 рази. Варто відзначити, що це стосується як проміжних незрілих (понад 5

разів), так і проміжних зрілих ворсинок (майже у 4 рази). У цілому це свідчить, так само, як і щодо результатів щодо стовбурових ворсинок, про незрілість хоріального дерева при передчасних пологах у порівнянні з фізіологічною вагітністю.

Щодо термінальних ворсинок, серед них в цьому дослідженні виділяли звичайні термінальні ворсинки, або просто термінальні ворсинки (без так званих синцитіокапілярних мембран) та термінальні “спеціалізовані” ворсинки (з так званими синцитіокапілярними мембранами) [42].

Синцитіокапілярні мембрани є умовною назвою, яка означає, що в місцях периферійно розташованих капілярів хоріальних ворсинок відзначається помітне витончення синцитіотрофобласта з обов’язковою відсутністю в цьому місці клітинних ядер цих епітеліальних клітин (рис. 5.1.6). Важливість виділення синцитіокапілярних мембран, і відповідно, термінальних “спеціалізованих ворсинок, пов’язана з логічним припущенням, що в місцях витончення синцитія відбувається найбільш інтенсивний обмін між кров’ю плода та матері. Принаймні, можна твердити, про “синцитіокапілярні мембрани” - це є морфологічні передумови для кращої дифузії різних молекул в обох напрямках між кров’ю плода та кров’ю матері.

Самі ж термінальні ворсинки відзначаються діаметром, меншим, ніж у проміжних ворсинок у 2-3 рази, відсутністю стромальних каналів та клітин Гофбауера, великою кількістю капілярів з периферійним розташуванням (під епітелієм), переважно синцитіотрофобластичним покривом поверхні (без, або майже без, цитотрофобласта) - рис. 5.1.4-5.1.6.

Термінальні ворсинки на сьогодні вважаються кінцевими (сліпими) розгалуженнями хоріального дерева плаценти і в цьому дослідженні вони характеризувалися всіма класичними морфологічними ознаками.

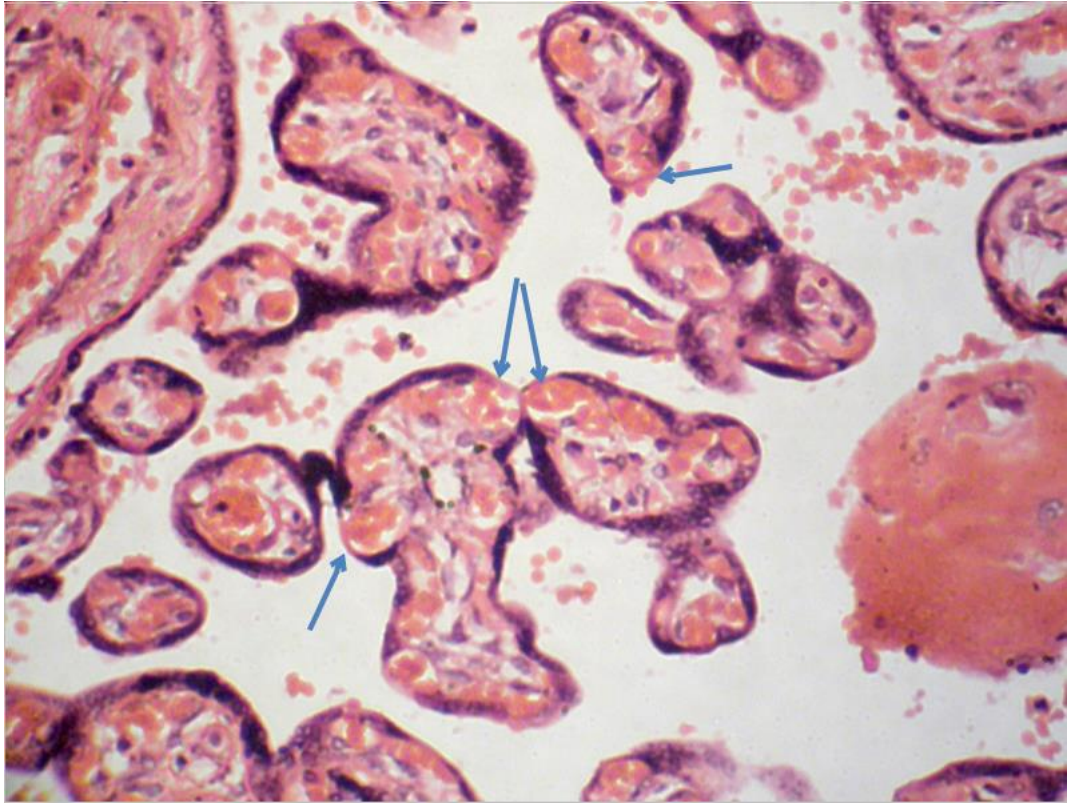


Рис. 5.1.6 Термінальні ворсинки (пояснення у тексті). Так звані “синцитіокапілярні мембрани” показані стрілками. Забарвлення гематоксилином і еозином. Об.20х, Ок.10х (оптичне збільшення 200х)

Дані про відсоткове співвідношення між різними типами термінальних ворсинок подані у таблиці 5.1.3.

Таблиця 5.1.3

Відсоток термінальних ворсинок плаценти при передчасних пологах та фізіологічній вагітності (M±m)

Показник	Фізіологічна вагітність (n=30)	Передчасні пологи (n=30)
Відсоток термінальних ворсинок (%)	38,1±0,49	5,4±0,11*
Відсоток термінальних “спеціалізованих” ворсинок (%)	37,4±0,45	0,2±0,01*

Примітка: * – різниця відносно групи контролю достовірна (p<0,05)

З цих даних видно, що при передчасних пологах у порівнянні з фізіологічною вагітністю в середньому різко зменшений відсоток суми термінальних та термінальних “спеціалізованих” ворсинок (у понад 13 разів). Зменшення зумовлено як звичайними термінальними ворсинками (близько в 7 разів), так і, особливо, - термінальними “спеціалізованими” ворсинками. У цілому, такі дані свідчать про створення морфологічних передумов для зменшення обміну речовин між кров’ю матері і плода при передчасних пологах у порівнянні з фізіологічною вагітністю. Ці дані узгоджуються і з даними щодо стовбурових ворсинок (табл.1), які є переважно транспортними ворсинками, у порівнянні з проміжними і, тим паче, з термінальними ворсинками, які є ворсинками “обміну” [42, 278].

У таблиці 5.1.4 наводяться дані щодо відсотку трофобластичних та вільозних відростків, мезенхімальних та ембріональних ворсинок плаценти при передчасних пологах та фізіологічній вагітності. Групування цих структурних об’єктів разом здійснено на підставі сучасних уявлень про утворення нових ворсинок у сформованій плаценті. Зокрема, вважається, що нові ворсинки у сформованій плаценті утворюються шляхом відгалуження від термінальних, проміжних чи стовбурових ворсинок епітелію (трофобластичні відростки), в який вростає безсудинна строма (вільозні відростки), після чого на короткий час формуються більш великі, але все ще безсудинні вільозні утворення (мезенхімальні ворсинки), які після васкуляризації перетворюються на короткоживучі ембріональні ворсинки. З останніх можуть утворитися стовбурові, проміжні та термінальні ворсинки. Отже, трофобластичні та вільозні відростки, мезенхімальні та ембріональні ворсинки є попередниками основних типів хоріальних ворсинок плаценти. Дані про ці вільозні утворення наведені у табл. 5.1.4.

Таблиця 5.1.4

Відсоток трофобластичних та вільозних відростків, мезенхімальних та ембріональних ворсинок плаценти при передчасних пологах та фізіологічній вагітності (M±m)

Показник	Фізіологічна вагітність (n=30)	Передчасні пологи (n=30)
Відсоток трофобластичних та вільозних відростків (%)	1,0±0,03	4,1±0,10*
Відсоток мезенхімальних ворсинок(%)	0,5±0,01	1,9±0,04*
Відсоток ембріональних ворсинок(%)	0,5±0,02	3,2±0,05*

Примітка: * – різниця відносно групи контролю достовірна (p<0,05)

Загалом, згідно даних таблиці 5.1.4, варто відмітити, що відсоток трофобластичних та вільозних відростків, мезенхімальних та ембріональних ворсинок плаценти є низьким при передчасних пологах та особливо - при фізіологічній вагітності [19, 278].

Разом з тим, можна все ж констатувати, що при передчасних пологах відмічається в декілька раз більший відсоток, ніж при фізіологічній вагітності, всіх названих типів вільозних утворень. Це певною мірою може пояснити отримані дані щодо меншої зрілості стовбурових та проміжних ворсинок при передчасних пологах у порівнянні з фізіологічною вагітністю, оскільки, згідно сучасних уявлень, з ембріональних ворсинок спочатку повинні утворитися “ранні” стовбурові та проміжні незрілі ворсинки, а вже потім відповідно формуються інші більш зрілі вільозні утворення - “пізні” стовбурові ворсинки, проміжні зрілі ворсинки, термінальні ворсинки [42].

Для прикладу, за допомогою рисунка 5.1.7 проілюстровані трофобластичні відростки, які траплялися порівняно частіше, ніж мезенхімальні чи ембріональні ворсинки, як при передчасних пологах, так і при фізіологічній вагітності.

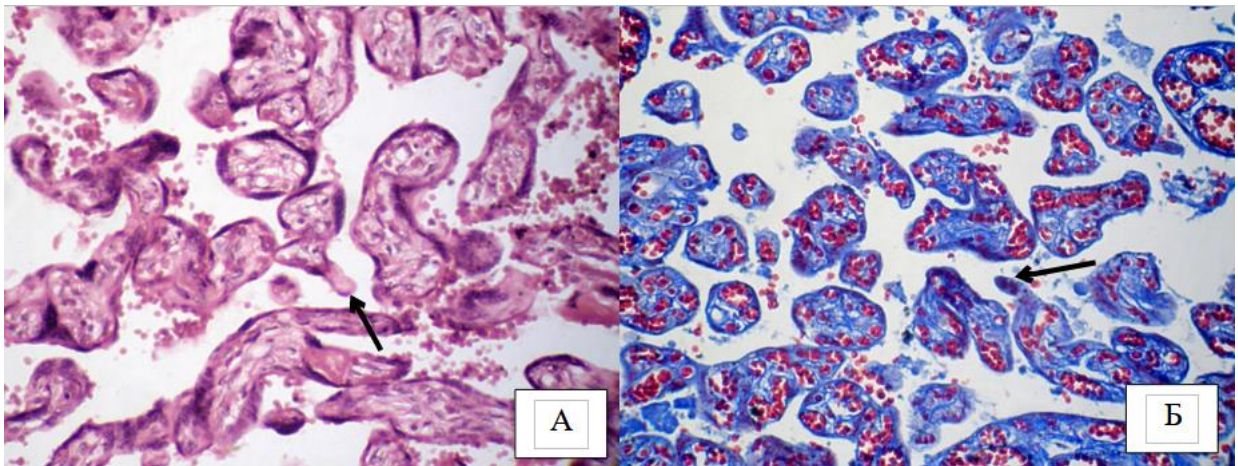


Рис. 5.1.7 Трофобластичні відростки показані стрілками. А) Забарвлення гематоксиліном і еозином. Б) Забарвлення хромотропом - водним блакитним за Н.З. Слінченком. Об.20х, Ок.10х (оптичне збільшення 200х)

Оскільки, на основі описаних вище результатів, виникло питання про розвиток морфологічних умов для зменшення обміну речовин при передчасних пологах у порівнянні з фізіологічною вагітністю, важливим завданням стало оцінити васкуляризацію ворсинок, на території яких відбуваються основні події щодо обміну речовин (так звані ворсинки “обміну”), тобто, проміжні незрілі, проміжні зрілі та сумарно термінальні й термінальні “спеціалізовані” ворсинки.

Таблиця 5.1.5 дозволяє оцінити морфометричні дані щодо кровопостачання цих ворсинок плаценти.

Таблиця 5.1.5

Питомий об’єм кровоносного русла ворсинок “обміну” плаценти при передчасних пологах та фізіологічній вагітності (M±m)

Показник	Фізіологічна вагітність (n=30)	Передчасні пологи (n=30)
Питомий об’єм кровоносного русла проміжних незрілих ворсинок (%)	3,2±0,06	3,1±0,05*
Питомий об’єм кровоносного русла проміжних зрілих ворсинок (%)	14,9±0,14	9,8±0,11*
Питомий об’єм кровоносного русла термінальних та термінальних “спеціалізованих” ворсинок (%)	34,0±0,22	18,5±0,17*

Примітка: * – різниця відносно групи контролю достовірна (p<0,05)

Із наведених у таблиці даних видно, що тоді, коли рівень васкуляризації проміжних незрілих ворсинок за показником “Питомий об’єм кровоносного русла” при передчасних пологах не змінювався, то в проміжних зрілих та термінальних і “спеціалізованих” термінальних ворсинках за вказаним показником васкуляризація різко знижувалася. Особливо це було помітно в термінальних ворсинках. Отже, при передчасних пологах у порівнянні з фізіологічною вагітністю помітно знижена васкуляризація ворсинок “обміну”.

Оскільки обмін речовин також залежить і від стану епітеліального покриву, то вивчена низка показників, які характеризують особливості трофобласта хоріальних ворсинок. Зокрема, було важливо оцінити, чи присутні ознаки давніх ушкоджень трофобласта, що можна дотично зрозуміти по масі інтервільозного фібриноїду. Хоча цей фібриноїд є результатом багатьох складних взаємодій трофобластичного покриву ворсинок та материнської крові, все ж варто зазначити, що без ушкодження трофобласта навряд можливе утворення інтервільозного фібриноїду. Цей процес відбувається і при фізіологічній вагітності.

Власне, це відображено і в даних табл. 5.1.6. Однак, при передчасних пологах показник “Питомий об’єм інтервільозного фібриноїду” дуже помітно зростає - у середньому в 1,7 рази.

Таблиця 5.1.6

Питомий об’єм інтервільозного фібриноїду плаценти при передчасних пологах та фізіологічній вагітності (M±m)

Показник	Фізіологічна вагітність (n=30)	Передчасні пологи (n=30)
Питомий об’єм інтервільозного фібриноїду (%)	4,8±0,09	8,2±0,11*

Примітка: * – різниця відносно групи контролю достовірна (p<0,05)

Це дозволяє припустити, що при передчасних пологах має місце довготривале ушкодження трофобласта. Такий висновок є особливо правдоподібним з урахуванням того, що при передчасних пологах відмічається

незрілість хоріального дерева, для якої в чистому вигляді не є характерним підсилене утворення інтервільозного фібриноїду.

5.2 Показники імуногістохімічного дослідження плаценти від жінок з передчасними пологами

Уявлення про ушкодження трофобласта можуть розширити гістохімічні та імуногістохімічні методи, які дозволяють так чи інакше оцінити концентрацію певних маркерних молекул [101].

Так при вивченні гістохімічних препаратів, забарвлених на загальний білок за Бонхегом, звернуто увагу на стан трофобласта ворсинок “обміну”. Кількісна оцінка проведена за допомогою методу комп’ютерної морфометрії з отриманням показника “Оптична густина забарвлення на загальний білок” у відносних одиницях оптичної густини (в.од.опт.густ.). Такі дані подані у таблиці 5.2.1.

Зокрема, з даних таблиці 5.2.1 видно, що тоді, коли в трофобласті проміжних незрілих ворсинок при передчасних пологах оптична густина забарвлення на загальний білок не змінюється, то в трофобласті проміжних зрілих ворсинок і в термінальних ворсинках вона знижується ($p < 0,05$ згідно статистичних критеріїв Стьюдента та Mann-Whitney) [42].

Таблиця 5.2.1

Оптична густина гістохімічного забарвлення на загальний білок в трофобласті ворсинок “обміну” плаценти при передчасних пологах та фізіологічній вагітності ($M \pm m$)

Показник	Фізіологічна вагітність (n=30)	Передчасні пологи (n=30)
Оптична густина забарвлення на загальний білок в трофобласті проміжних незрілих ворсинок (в.од.опт.густ.)	0,26±0,010	0,25±0,011*

Продовж. табл. 5.2.1

Оптична густина забарвлення на загальний білок в трофобласті проміжних зрілих ворсинок (в.од.опт.густ.)	0,31±0,012	0,26±0,011*
Оптична густина забарвлення на загальний білок в трофобласті термінальних та термінальних “спеціалізованих” ворсинок (в.од.опт.густ.)	0,34±0,012	0,28±0,012*

Примітка: * – різниця відносно групи контролю достовірна ($p < 0,05$)

Описані закономірності щодо результатів гістохімічної методики на загальний білок з бромфеноловим синім за Бонхегом проілюстровані за допомогою рис. 5.2.1 та 5.2.2.

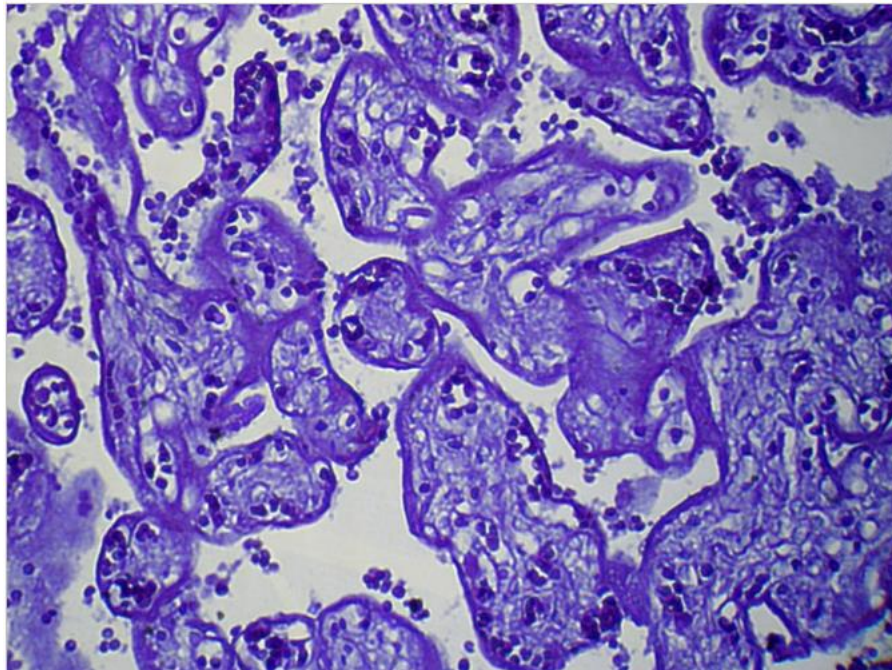


Рис. 5.2.1 Фізіологічна вагітність. У полі зору проміжні зрілі та термінальні ворсинки. Гістохімічна методика на загальний білок з бромфеноловим синім за Бонхегом . Об.20х, Ок.10х (оптичне збільшення 200х)

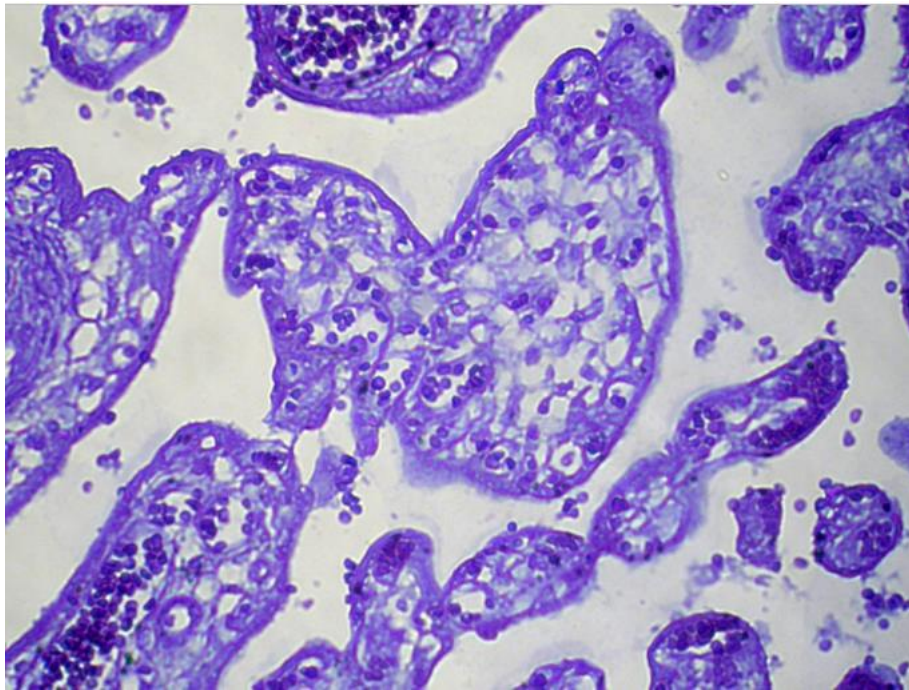


Рис. 5.2.2 Передчасні пологи. У полі зору проміжні зрілі та термінальні ворсинки. Гістохімічна методика на загальний білок з бромфеноловим синім за Бонхегом . Об.20х, Ок.10х (оптичне збільшення 200х)

Аналогічне дослідження, тільки з використанням імуногістохімічного методу, було проведено щодо специфічного білка, який при вагітності виробляється трофобластом плаценти - гормону плацентарного лактогену [101]. Результати об'єктивної оцінки по імуногістохімічному визначенню плацентарного лактогену в трофобласті ворсинок "обміну" наведені в таблиці 8, а ілюстрація проведена за допомогою рисунків 5.2.3 та 5.2.4.

Таблиця 5.2.2

Оптична густина імуногістохімічного забарвлення на плацентарний лактоген в трофобласті ворсинок "обміну" плаценти при передчасних пологах та фізіологічній вагітності ($M \pm m$)

Показник	Фізіологічна вагітність (n=30)	Передчасні пологи (n=30)
Оптична густина забарвлення на плацентарний лактоген в трофобласті проміжних незрілих ворсинок (в.од.опт.густ.)	0,22±0,005	0,21±0,008*

Продовж. табл. 5.2.2

Оптична густина забарвлення на плацентарний лактоген в трофобласті проміжних зрілих ворсинок (в.од.опт.густ.)	0,32±0,009	0,24±0,010*
Оптична густина забарвлення на плацентарний лактоген в трофобласті термінальних та термінальних “спеціалізованих” ворсинок (в.од.опт.густ.)	0,37±0,009	0,26±0,008*

Примітка: * – різниця відносно групи контролю достовірна ($p < 0,05$)

Зокрема, з даних таблиці 5.2.2 видно, що тоді, коли в проміжних незрілих ворсинках щодо плацентарного лактогену трофобласта при передчасних пологах змін не видно, то в проміжних зрілих ворсинках та термінальних і термінальних “спеціалізованих” ворсинках за показником “Оптична густина забарвлення на плацентарний лактоген в трофобласті” відмічається зниження продукції цього гормону.

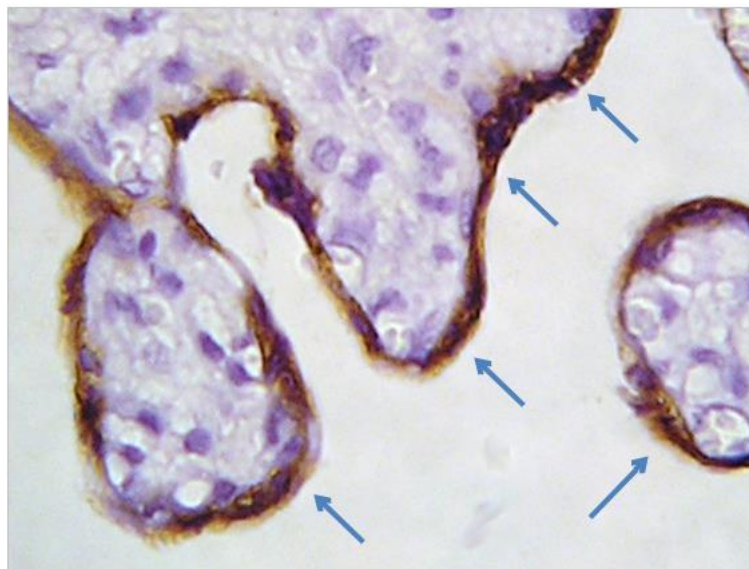


Рис. 5.2.3 Фізіологічна вагітність. У полі зору проміжні зрілі та термінальні ворсинки. Імуногістохімічна методика з первинними антитілами проти плацентарного лактогену і полімерною системою виявлення (візуалізація діамінобензидином - показано стрілками) з дозбарвленням гематоксиліном Грота. Об.40х, Ок.10х (оптичне збільшення 400х)

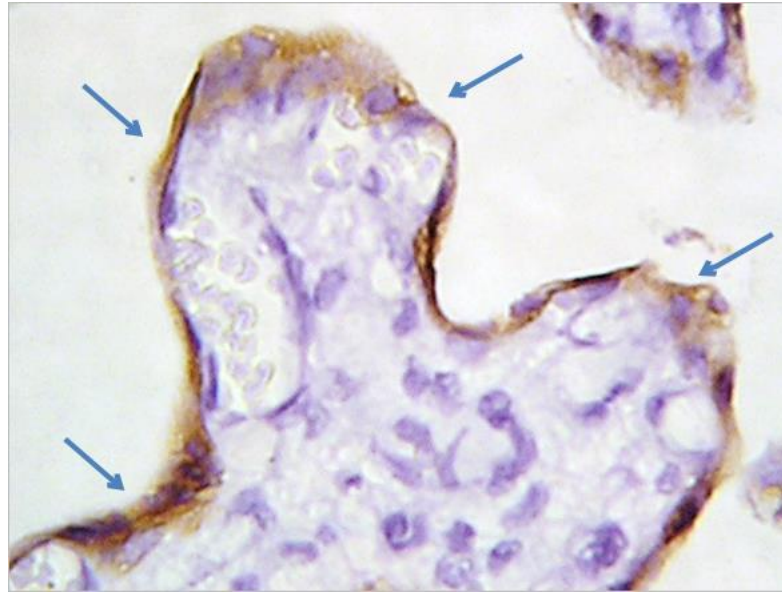


Рис. 5.2.4 Передчасні пологи. У полі зору проміжні зрілі та термінальні ворсинки. Імуногістохімічна методика з первинними антитілами проти плацентарного лактогену і полімерною системою виявлення (візуалізація діамінобензидином - показано стрілками) з дозабарвленням гематоксилином Грота. Об.40х, Ок.10х (оптичне збільшення 400х)

Подібне до плацентарного лактогену імуногістохімічне дослідження здійснено і для іншого специфічного білка трофобласта - плацентарної лужної фосфатази [101]. Кількісними методами (табл. 5.2.3) виявлені такі ж закономірності, як і для плацентарного лактогену.

Таблиця 5.2.3

Оптична густина імуногістохімічного забарвлення на плацентарну лужну фосфатазу в трофобласті ворсинок “обміну” плаценти при передчасних пологах та фізіологічній вагітності ($M \pm m$)

Показник	Фізіологічна вагітність (n=30)	Передчасні пологи (n=30)
Оптична густина забарвлення на плацентарну лужну фосфатазу в трофобласті проміжних незрілих ворсинок (в.од.опт.густ.)	0,21±0,007	0,20±0,007*

Продовж. табл. 5.2.3

Оптична густина забарвлення на плацентарну лужну фосфатазу в трофобласті проміжних зрілих ворсинок (в.од.опт.густ.)	0,31±0,010	0,23±0,008*
Оптична густина забарвлення на плацентарну лужну фосфатазу в трофобласті термінальних та термінальних “спеціалізованих” ворсинок (в.од.опт.густ.)	0,36±0,009	0,24±0,009*

Примітка: * – різниця відносно групи контролю достовірна ($p < 0,05$)

Імуногістохімічне забарвлення на плацентарну лужну фосфатазу в трофобласті ворсинок плаценти при передчасних пологах та фізіологічній вагітності показано на рис. 5.2.5 та 5.2.6.

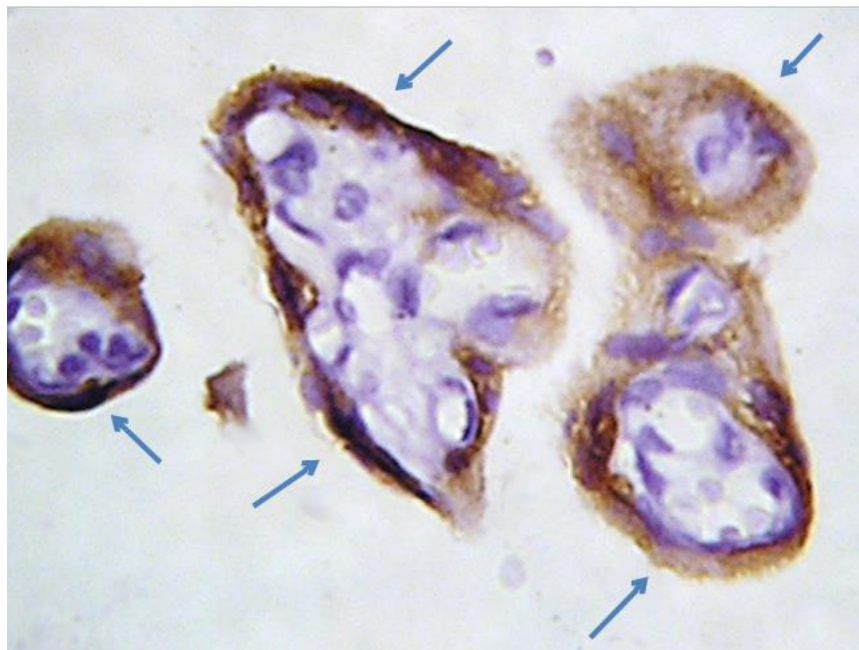


Рис. 5.2.5 Фізіологічна вагітність. У полі зору проміжні зрілі та термінальні ворсинки. Імуногістохімічна методика з первинними антитілами проти плацентарної лужної фосфатази і полімерною системою виявлення (візуалізація діамінобензидином - показано стрілками) з дозбарвленням гематоксиліном Грота. Об.40х, Ок.10х (оптичне збільшення 400х)

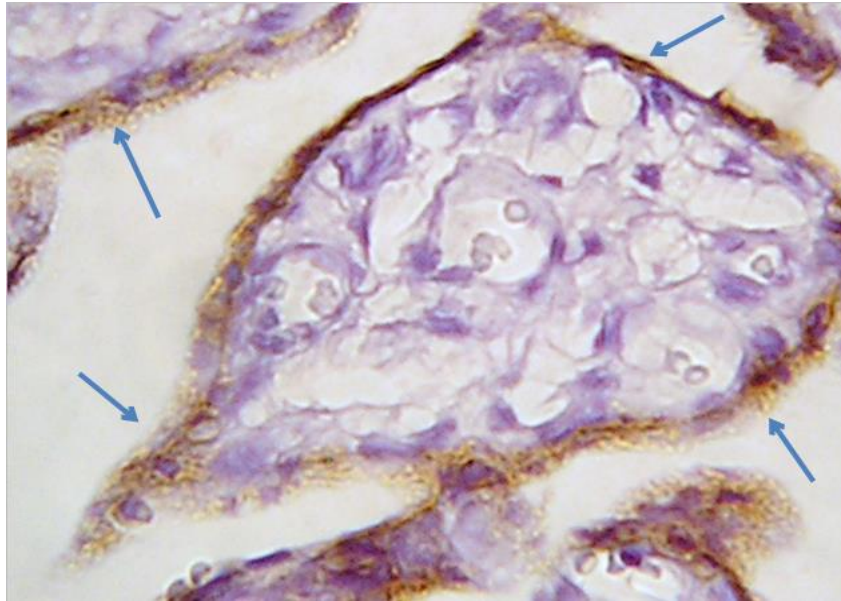


Рис. 5.2.6 Передчасні пологи. У полі зору проміжні зрілі та термінальні ворсинки. Імуногістохімічна методика з первинними антитілами проти плацентарної лужної фосфатази і полімерною системою виявлення (візуалізація діамінобензидином - показано стрілками) з дозabarвленням гематоксиліном Грота. Об.40х, Ок.10х (оптичне збільшення 400х)

Оскільки одним з аспектів дозрівання хоріальних ворсинок є стан волокнистого компонента їхньої строми, була проведена також його оцінка за трьома параметрами (табл. 5.2.4-5.2.6). У таблиці 5.2.4 наводяться дані щодо показника “Оптична густина гістохімічного забарвлення на загальний білок у сполучнотканинних волокнах”.

Таблиця 5.2.4

Оптична густина гістохімічного забарвлення на загальний білок у сполучнотканинних волокнах ворсинок “обміну” плаценти при передчасних пологах та фізіологічній вагітності ($M \pm m$)

Показник	Фізіологічна вагітність (n=30)	Передчасні пологи (n=30)
Оптична густина забарвлення на загальний білок у сполучнотканинних волокнах проміжних незрілих ворсинок (в.од.опт.густ.)	0,21±0,009	0,20±0,010*

Продовж. табл. 5.2.4

Оптична густина забарвлення на загальний білок у сполучнотканинних волокнах проміжних зрілих ворсинок (в.од.опт.густ.)	0,32±0,012	0,31±0,011*
Оптична густина забарвлення на загальний білок у сполучнотканинних волокнах термінальних та термінальних “спеціалізованих” ворсинок (в.од.опт.густ.)	0,34±0,013	0,34±0,012*

Примітка: * – різниця відносно групи контролю достовірна ($p < 0,05$)

Згідно даних таблиці 5.2.4, не було виявлено змін в інтенсивності гістохімічного забарвлення на білок в сполучнотканинних волокнах різних типів ворсинок (рис. 5.2.1-5.2.2).

Аналогічно до загального білку сполучнотканинних волокон ворсинок різних типів, не було виявлено змін у показнику “Оптична густина гістохімічного забарвлення на колаген” у сполучнотканинних волокнах” (табл. 5.2.5).

Таблиця 5.2.5

Оптична густина гістохімічного забарвлення на колаген у сполучнотканинних волокнах ворсинок “обміну” плаценти при передчасних пологах та фізіологічній вагітності ($M \pm m$)

Показник	Фізіологічна вагітність (n=30)	Передчасні пологи (n=30)
Оптична густина забарвлення на колаген у сполучнотканинних волокнах проміжних незрілих ворсинок (в.од.опт.густ.)	0,19±0,011	0,18±0,011*
Оптична густина забарвлення на колаген у сполучнотканинних волокнах проміжних зрілих ворсинок (в.од.опт.густ.)	0,28±0,009	0,28±0,010

Продовж. табл. 5.2.5

Оптична густина забарвлення на колаген у сполучнотканинних волокнах термінальних та термінальних “спеціалізованих” ворсинок (в.од.опт.густ.)	0,32±0,010	0,31±0,011*
--	------------	-------------

Примітка: * – різниця відносно групи контролю достовірна ($p < 0,05$)

Це також видно на рис. 5.2.7 та 5.2.8, які ілюструють особливості гістохімічного забарвлення з хромотропом - водним блакитним за Н.З. Слінченком.

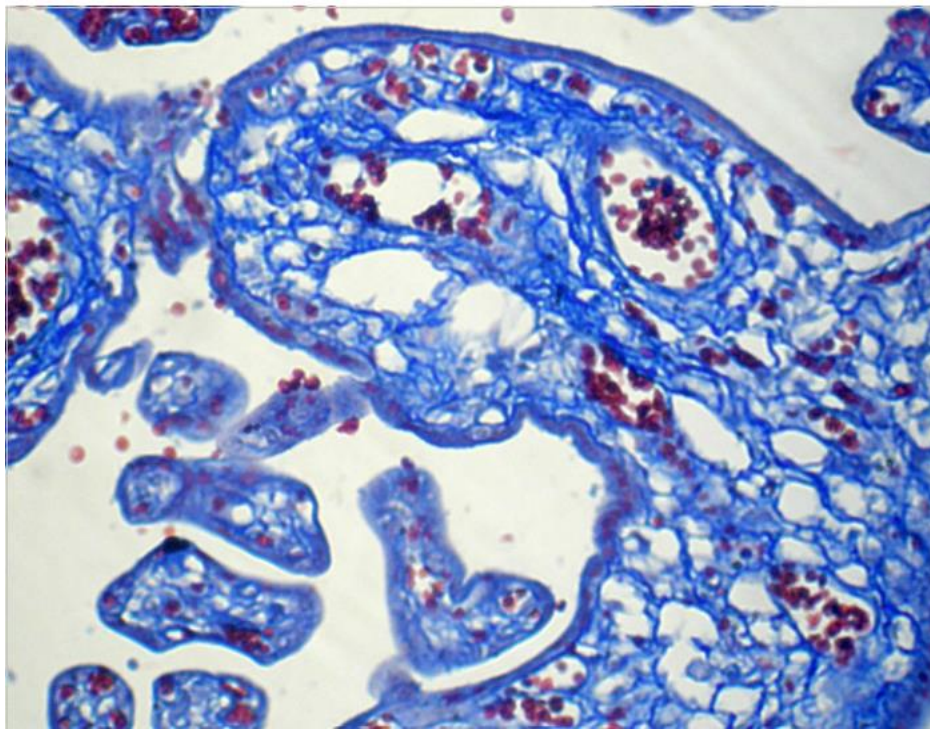


Рис. 5.2.7 Фізіологічна вагітність. У полі зору проміжні зрілі та термінальні ворсинки. Гістохімічна методика з хромотропом - водним блакитним за Н.З. Слінченком. Об.20х, Ок.10х (оптичне збільшення 200х)

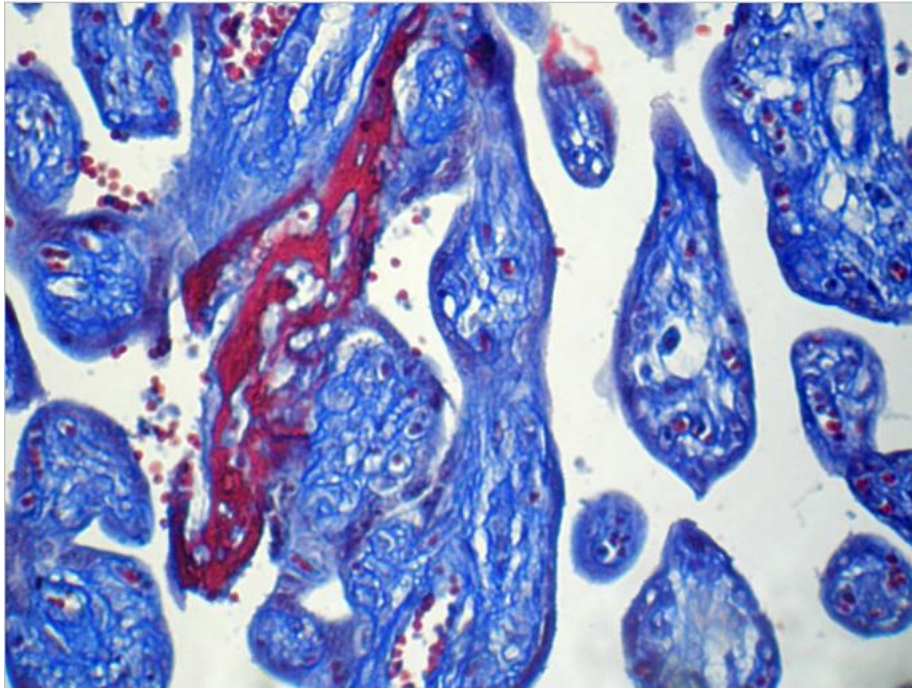


Рис. 5.2.8 Передчасні пологи. У полі зору проміжні зрілі та термінальні ворсинки. Гістохімічна методика з хромотропом - водним блакитним за Н.З. Слінченком. Об.20х, Ок.10х (оптичне збільшення 200х)

Хоча, як видно з таблиць 5.2.4 та 5.2.5, оптична густина забарвлення сполучнотканних волокон на загальний білок та колаген не змінювалася при передчасних пологах, все ж можна було побачити зменшення показника “Питомий об’єм сполучнотканних волокон у позасудинному інтерстиції”. Це відзначалося у всіх типах ворсинок “обміну” (табл. 5.2.6). Щодо проміжних зрілих та термінальних ворсинок це можна побачити на вищенаведених рис. 5.2.7 та 5.2.8.

Таблиця 5.2.6

Питомий об’єм сполучнотканних волокон у позасудинному інтерстиції ворсинок “обміну” плаценти при передчасних пологах та фізіологічній вагітності ($M \pm m$)

Показник	Фізіологічна вагітність (n=30)	Передчасні пологи (n=30)
Питомий об’єм сполучнотканних волокон у позасудинному інтерстиції проміжних незрілих ворсинок (%)	8,4±0,23	6,2±0,20*

Продовж. табл. 5.2.6

Питомий об'єм сполучнотканинних волокон у позасудинному інтерстиції проміжних зрілих ворсинок (%)	18,8±0,38	14,5±0,34*
Питомий об'єм сполучнотканинних волокон у позасудинному інтерстиції термінальних та термінальних "спеціалізованих" ворсинок (%)	34,2±0,44	29,4±0,41*

Висновок до розділу.

Проведене дослідження дозволило визначити низку ключових моментів щодо морфологічного стану ворсинок плаценти при передчасних пологах, а саме: вищий відсоток «ранніх» стовбурових ворсинок, вищий відсоток проміжних незрілих ворсинок, радикальне зниження частки термінальних «спеціалізованих» ворсинок та зростання відсотка ембріональних ворсинок в плацентах жінок, чия вагітність закінчилася передчасними пологами. Дані ознаки говорять про незрілість ворсинчастого дерева у таких пацієнток.

Матеріали розділу 5 висвітлені у наукових працях:

1. Токар ПЮ, Каліновська ІВ. Фактори ризику виникнення передчасних пологів. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2023;22(2):86-90. doi: 10.24061/1727-0847.22.2.2023.21

2. Tokar PY. Histochemical and immunohistochemical features of differentiated trophoblast in chorionic villi of the placenta in preterm labor. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2024;14(1):84-90. doi: 10.24061/2413-4260.XIV.1.51.2024.12

3. Токар ПЮ. Сучасні уявлення про етіопатогенез, прогнозування та профілактику передчасних пологів (огляд літератури). Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2024;23(2):97-107. doi: 10.24061/1727-0847.23.2.2024.36

4. Токар ПЮ. Гістометричні параметри строми хоріальних ворсинок плаценти при передчасних пологах. Клінічна та експериментальна патологія. 2024;23(1):42-8. doi: 10.24061/1727-4338.XXIII.1.87.2024.06

5. Токар ПЮ. Поліморфізм гена рецептора прогестерону як чинник виникнення передчасних пологів (огляд літератури). Клінічна та експериментальна патологія. 2023;22(1):76-81. doi: 10.24061/1727-4338.XXII.1.83.2023.12

6. Токар ПЮ. Морфометричні параметри зрілості хоріальних ворсинок плаценти при передчасних пологах. Буковинський медичний вісник. 2024;28(1):80-7. doi: 10.24061/2413-0737.28.1.109.2024.13

7. Токар ПЮ, Каліновська ІВ. Дисбаланс гормонів фетоплацентарного комплексу як фактор розвитку передчасних пологів. Буковинський медичний вісник. 2023;27(3):10-4. doi: 10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.2

8. Tokar PYu. The progins variant of the pgr gene and placental endocrine function at risk of preterm labor: a pilot study. Буковинський медичний вісник. 2024;28(3):69-75. doi: 10.24061/2413-0737.28.3.111.2024.12

РОЗДІЛ 6

ГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ВИНИКНЕННЯ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ

На сьогодні в контексті персоналізованої медицини важливе місце займають оцінка генетичного ризику та кореляційний аналіз із особливостями фенотипу для оцінки ризику захворювання та прогнозування його перебігу. Ризик розвитку передчасних пологів за результатами багатьох досліджень модифікується особливостями генетичного поліморфізму, який визначає як функціонування в нормі, так і каскад патогенетичних механізмів що лежать в основі скорочення гестаційного віку [17, 20, 21, 254]. При вагітності відбувається взаємодія материнських та неонатальних генотипів та плаценти, ендокринного органу, який продукує гормони та біологічно активні речовини, необхідні як для самої плаценти так і внутрішньоутробного розвитку плоду. Результати чисельних досліджень при фізіологічних та ускладнених вагітностях вказують на те, що збій у ендокринній роботі плаценти призводить до розвитку цілого ряду ускладнень, зокрема, передчасних пологів, народження малих для гестаційного віку немовлят, преєклампсії, гестаційного діабету, тощо [54, 68, 71, 105, 225, 292, 314].

Генетична складова у патогенезі як саме плацентарних ендокринних розладів, так і передчасних пологів займає провідне місце, але у нечисельних дослідженнях були отримані суперечливі результати [54, 71, 105]. Зокрема, у цих дослідженнях було проаналізовано вплив варіантів гена прогестеронового рецептора (PGR) на розвиток передчасних пологів та стан новонароджених [238, 249, 275]. Як відомо, рецептори прогестерону опосередковують основні фізіологічні ефекти прогестерону. Визначено, що серед європейських популяцій поширена висока варіабельність гена PGR, яка історично обумовлена процесами міграції та природнім відбором [254]. А варіант PROGINS є одним із найбільш поширених варіантів гена PGR – за даними проекту “1000 Genomes” його частота серед європейців становить 18% [1000 genomes]. Варіант PROGINS гена PGR утворений внаслідок вставки Alu в 306 bp в інтроні 7 та призводить до зниження стабільності транскрипту і не створює варіантів сплайсингу [289, 290, 316]. Це, в свою чергу,

може призводити до неповноцінних форм прогестеронових рецепторів зі зміненими властивостями, зокрема, зі зниженою чутливістю до прогестерону [123, 138, 154]. Слід зазначити, що варіант PROGINS (обумовлений наявністю вставки Alu) знаходиться у сильному нерівноважному зчепленні з rs1042838 (Val660Leu) у екзоні 4 і rs1042839 (His770His) у екзоні 5 гена PGR із утворенням одноіменного гаплотипу [26, 316]. Наявність внаслідок генетичної гетерогенності у жінок неповноцінних форм прогестеронових рецепторів може являти собою клінічну проблему. Адже, окрім проблем із фертильністю, такі жінки, теоретично, можуть по іншому відповідати на замісну гормональну терапію із застосуванням прогестерону.

Для дослідження генетичного ризику передчасних пологів та гормональної дисфункції, обумовлених варіантом гена PGR, було розроблено дизайн дослідження за принципом випадок-контроль, у якому до основної групи було залучено 30 вагітних жінок із прогестероновою недостатністю та загрозою передчасних пологів, а до групи порівняння - 30 рандомно обраних з основної групи вагітних жінок із нормальним (фізіологічним) перебігом вагітності.

При обрахунку та порівнянні розподілу частот генотипів за варіантом гена PGR у обстежених групах вагітних не виявили значущих відмінностей (табл. 6.1), хоча було визначено підвищення частоти розповсюдження генотипів T2T2 серед вагітних основної групи на противагу вагітним групи порівняння (6,68% проти 3,34%), а також генотипів T1T2 у вагітних групи порівняння на відміну від основної групи (36,66% проти 23,32%).

Оскільки в Україні виконувалися дослідження варіантів PROGINS за геном PGR у клінічно здорових невагітних жінок, тому нами було проаналізовано розповсюдження частоти генотипів, отриманих у нашому дослідженні, порівняно з іншими українськими дослідниками [254], де частота розповсюдження генотипів у групі порівняння із 25 жінок складала: T1T1 – 13 (52%), 10 (40%), 2 (8%), і значуще не відрізнялася від частот отриманих нами в обох групах, як у основній, так і у групі порівняння.

Таблиця 6.1

Частота розповсюдження варіантів PROGINS за геном PGR у вагітних жінок

Генотип	Основна група (n=30) n (%)	Група порівняння (n=30) n (%)	Значущість відмінностей
T1T1	21 (70,00%)	18 (60,00%)	P=0,48
T1T2	7 (23,32%)	11 (36,66%)	
T2T2	2 (6,68%)	1 (3,34%)	

Для оцінки генетичної компоненти у розвитку передчасних пологів на тлі прогестеронової недостатності було обрано моделі генетичного ризику. Жодних значущих моделей генетичного ризику прогестеронової недостатності та передчасних пологів, пов'язаних із дослідженим генетичним фактором виявлено не було. Найкращою не значущою моделлю генетичного ризику була рецесивна модель (табл. 6.2).

Таблиця 6.2

Рецесивна модель генетичного ризику прогестеронової недостатності та передчасних пологів

Генотипи	Основна група (n=30) n (%)	Група порівняння (n=30) n (%)	Співвідношення шансів	p
T1T1+T1T2	28 (93,32%)	29 (96,66%)	1,0	0,56
T2T2	2 (6,68%)	1 (3,34%)	2,07 (0,19-46,06)	

На наступному етапі було проаналізовано інші чинники ризику розвитку прогестеронової недостатності та передчасних пологів у вагітних жінок (базові клінічні характеристики, акушерсько-гінекологічний анамнез, тощо) [53, 68, 89].

Із усіх прорахованих характеристик було встановлено значущі відмінності для показників середнього віку вагітних жінок в групах дослідження (31,8+6,7 років в основній групі проти 25,9+4,7 у групі порівняння, p=0,001).

При проведенні кореляційного аналізу між варіантами гена PGR та усіма потенційними чинниками ризику прогестеронової недостатності зі зростаючим ризиком передчасних пологів жодних значущих зв'язків встановлено не було, у тому числі не було виявлено зв'язку з віком [68]. Тому аналіз в групах порівняння продовжили, не вилучаючи із основної групи вагітних віком понад 25 років.

У обстежених вагітних основної групи спостерігали достовірне підвищення рівнів прогестерону, естрадіолу та плацентарного лактогену після лікування. Слід зазначити, що у вагітних жінок після лікування рівні естрадіолу та плацентарного лактогену були в референтних межах показників та достовірно не відрізнялися від показників групи порівняння. Не зважаючи на зростання середнього рівня прогестерону після лікування, у вагітних основної групи середній рівень прогестерону після лікування був значуще зниженим на відміну від групи порівняння (табл. 6.3), тому в подальшому при виконанні роботи гормональний статус було оцінено з урахуванням генетичних особливостей за дослідженим варіантом гена PGR.

Таблиця 6.3

Показники гормонального гомеостазу у групах дослідження

Гормони, одиниці вимірювання	Основна група (n=30)		Група порівняння (n=30)	Значущість відмінностей
	До лікування	Після лікування		
Прогестерон, нмоль/л	108,3±28,9	174,7±14,1	301,9±84,7	P<0,0001
Естрадіол, нмоль/л	27,1±7,2	65,1±17,0	66,7±16,4	P=0,89
Плацентарний лактоген, мкг/л	1,4±0,4	8,1±2,1	7,7±2,2	P=0,38

У жінок із прогестероновою недостатністю та загрозою переривання окрім гормонального статусу було оцінено застосовані терапевтичні заходи, результати

яких, а саме зміни в гормональному статусі, оцінювали залежно від варіантів гена PGR (табл. 6.4).

Таблиця 6.4

Гормональний статус вагітних жінок у групах дослідження залежно від варіантів гена PGR

Групи	Гормон	T1T1 генотип n=18	T1T2 генотип n=11	T2T2 генотип n=1	P
Група порівняння (контроль) (n=30)	Прогестерон, нмоль/л	290,3±91,6	321,9±76,5	288,6	P=0,65
	Естрадіол, нмоль/л	63,0±16,7	72,7±15,5	66,6	P=0,39
	Плацентарний лактоген, мкг/л	7,4±2,4	8,3±2,0	7,4	P=0,65
		T1T1 генотип n=21	T1T2 генотип n=7	T2T2 генотип n=2	
Основна група (n=30) (до лікування)	Прогестерон, нмоль/л	108,9±28,4	105,3±36,2	112,4±5,1	P=0,85
	Естрадіол, нмоль/л	27,2±7,1	26,3±9,1	28,1±1,3	P=0,85
	Плацентарний лактоген, мкг/л	1,4±0,4	1,3±0,5	1,4±0,1	P=0,85
Основна група (n=30) (після лікування)	Прогестерон, нмоль/л	174,4±13,6	180,8±13,9	156,6±0,1	P=0,043
	Естрадіол, нмоль/л	65,3±17,0	63,6±20,6	67,4±3,1	P=0,85
	Плацентарний лактоген, мкг/л	8,2±2,1	8,0±2,6	8,4±0,4	p=0,85

Як видно з таблиці 6.4 варіанти гена PGR не мали значущого впливу на рівень визначених гормонів, але водночас вагітні пацієнтки основної групи з генотипом T2T2 після лікування прогестероном мали достовірно нижчі рівні прогестерону порівняно з пацієнтками з генотипами T1T1 та T1T2, що вказує на знижену

ефективність лікування прогестеронової недостатності у вагітних із загрозою переривання та ризиком передчасних пологів за наявності генотипу T2T2.

Також у групах порівняння було проаналізовано ультразвукові параметри стану плода в 32 тижні вагітності [133]: індекс резистентності (ІР), пульсаційний індекс (ПІ), систоло-діастолічне відношення (СДВ) для деяких обстежених пацієнтів (згідно клінічним показанням) залежно від варіантів гена *PGR* (табл. 6.5) у основній групі та групі порівняння.

Таблиця 6.5

Аналіз асоціації ультразвукових параметрів з варіантами гена *PGR*

Групи	Ультразвукові параметри	T1T1 генотип n=21	T1T2 генотип n=7	T2T2 генотип n=2	Значущість відмінностей
Основна група	Індекс резистентності	0,62±0,95	0,63±0,83	0,56	P=0,59
	Пульсаційний індекс	0,94±0,16	1,08±0,31	0,92±0,04	P=0,58
	Систоло- діастолічне відношення	2,69±0,71	2,84±0,69	2,48	P=0,68
		T1T1 генотип n=18	T1T2 генотип n=11	T2T2 генотип n=1	
Група порівняння (контроль)	Індекс резистентності	0,60±0,13	0,57±0,60	-	P=0,87
	Пульсаційний індекс	0,82±0,13	0,84±0,14	1,00	P=0,43
	Систоло- діастолічне відношення	2,29±0,32	2,30±0,45	-	P=0,93

Як видно з таблиці 6.5, досліджені варіанти гена *PGR* не мали чітких асоціацій з ультразвуковими показниками стану плода, визначеними у вагітних жінок в основній групі та групі порівняння.

При подальшому аналізі було оцінено вплив результатів лікування на терміни розродження, базові клінічні показники та стан новонароджених з урахуванням їх генетичних особливостей за геном PGR (табл. 6.6).

Таблиця 6.6

Аналіз асоціації базових клінічних характеристик з варіантами гена PGR

Група дослідження	Клінічна характеристика	T1T1 генотип n=18	T1T2 генотип n=11	T2T2 генотип n=1	P
Група порівняння (контроль) (n=30)	Вага при народженні, г	3445,8±349,7	3358,2±528,6	3200,0	P=0,82
	Зріст при народженні, см	53,4±1,9	52,9±2,9	52,0	P=0,56
	Гестаційний вік, тижні	39,2±0,9	39,6±0,5	41,0	P=0,08
		T1T1 генотип n=21	T1T2 генотип n=7	T2T2 генотип n=2	
Основна група (n=30)	Вага при народженні, г	2977,1±986,3	3027,1±654,6	2410,0±1412,2	P=0,87
	Зріст при народженні, см	50,0±6,0	50,7±6,35	47,5±12,0	P=0,97
	Гестаційний вік, тижні	36,8±2,1	37,4±1,3	32,8±4,1	P=0,48

Гормональний статус вагітної та результати лікування прогестеронової недостатності при ризику передчасних пологів визначають результати розродження та стан новонародженого, включаючи антропометричні показники. В цьому дослідженні не було виявлено явного впливу варіанта PROGINS гена PGR на антропометричні показники новонароджених (табл. 6.5). Серед вагітних основної групи, незважаючи на стандартне лікування прогестеронової недостатності при ризику передчасних пологів, пацієнтки з генотипом T2T2 народили в меншому

терміні гестації. Однак, таких пацієток в нашій групі було тільки дві особи. Отже, нами було виявлено певну асоціацію генотипу T2T2 із скороченням гестаційного віку новонароджених. Вагітні основної групи з генотипом T2T2 мали тенденцію до народження дітей із меншою вагою та зростом, але ця різниця не була достовірно значущою. Наявність генотипу T2T2 у вагітних жінок у разі ризику передчасних пологів є фактором, який ми включили до математичної моделі прогнозування загрози передчасних пологів.

В нашому дослідженні було визначено, що вагітні жінки основної групи, які мали ознаки загрози передчасних пологів, були старші за жінок контрольної групи. І це повністю відповідає даним наукової літератури [147, 169, 186], де вказано, що вік жінки є одним із факторів який впливає на продукування гормонів при вагітності [Cobo T, Eick SM, Giurgescu C.]. Але нами не було виявлено при кореляційному аналізі значущого зв'язку між дослідженим варіантом гена та віком жінок, а також іншими клінічними характеристиками, тому дані особливості вагітних основної групи не мали жодного впливу на отримані результати генетичного ризику.

Недостатність гормональної відповіді у вагітних із загрозою передчасних пологів проявляється зниженням рівнів всіх гормонів, які виробляються плацентою. Така ситуація демонструє значні та тривалі порушення функціонування фетоплацентарної системи та розвитку недостатності плаценти на цьому фоні. Для корекції таких патологічних розладів вагітним в першу чергу призначають препарати прогестерону.

З іншої сторони, застосування прогестерону здатне продовжити вагітність лише в частині випадків, і результати масштабних досліджень [183, 222, 227] по вивченню ефективності даного виду препаратів у вагітних із загрозою передчасних пологів/викиднів досі по нез'ясованим причинам залишаються спірними [Gibson KS, Lee JY, Lorth E.] Тому досі залишаються відкритими питання щодо оптимального дозування та шляхів введення препаратів прогестерону [204, 205], а результати цього нашого дослідження прямо вказують що ця оптимізація має бути проведена для вагітних жінок з прогестероновою недостатністю і ризиком передчасних пологів із врахуванням генетичного фактору, такого як наявність у

вагітної генотипу T2T2. Але проведене дослідження є пілотним і є лімітованим за числом пацієнток, включених до генотипування та подальшого статистичного аналізу, тому необхідні подальші масштабні роботи для вивчення асоціацій варіанта PROGINS гена PGR із ефективністю лікування прогестеронової недостатності та зниження ризику передчасних пологів.

Дослідження впливу варіанта PROGINS гена PGR на рівень гормонів у вагітних із прогестероновою недостатністю є малочисельними, особливо у контексті лікування. Так у дослідженні Mir et al. визначено значущу асоціацію між гаплотипом PROGINS та нижчими рівнями сироваткового прогестерону [Jarde A.]. А у нашому дослідженні вперше було продемонстровано, що наявність варіанта PROGINS гена PGR пов'язана із появою клініки загрози передчасних пологів у вагітних жінок на тлі прогестеронової недостатності. Отримані результати на практиці підтверджують результати дослідження Zeberg H, et al., Zhuang Y, et al., де вони визначали функціональні характеристики варіанта PROGINS із використанням різних підходів *in vitro* [318, 320].

Слід відзначити, що даний результат має надзвичайний потенціал до використання у медичній практиці, який дозволить ще на доклінічному етапі виділяти серед вагітних із загрозою передчасних пологів групу жінок, потенційно резистентних до стандартної корекційної медикаментозної терапії.

У нашому дослідженні було визначено асоціацію варіанта PROGINS гена PGR із скороченням терміну гестації у новонароджених. Схожі результати були отримані і іншими дослідницькими групами. Так, Pakharenko LV. довів, що наявність варіантів гена PGR (в тому числі PROGINS) у матері може спровокувати передчасні пологи [254]. В дослідженнях, яке провели Sobo T, et al., Jiang M, et al вказано, що наявність варіанта PROGINS є генетичним фактором ризику, пов'язаним зі схильністю до передчасних пологів, негативним результатом вагітності та малою масою тіла новонароджених [147, 206]. Слід зазначити, що у деяких дослідженнях це було спростовано – не було визначено значущого взаємозв'язку між наявністю варіанта PROGINS у матері та ризиком передчасних пологів [222], що може бути пов'язано і з популяційними генетичними

відмінностями, а це необхідно враховувати при плануванні подальших масштабних робіт у цьому напрямку.

Подальші роботи у напрямку виявлених нами значущих закономірностей, а саме асоціацій варіанта PROGINS гена PGR із загрозою передчасних пологів та скороченням терміну гестації, стане основою запровадження персоніфікованих підходів для подолання існуючої медичної проблеми.

Висновки до розділу.

1. Серед пацієнок, включених як до основної групи дослідження (з ознаками загрози передчасних пологів), так і до групи контролю (здорові вагітні), переважає варіант генотипу T1T1 PROGINS за геном PGR.

2. При ознаках загрози передчасних пологів тенденція до зниження рівня прогестерону спостерігається у жінок з генотипом T2T2 PROGINS за геном PGR.

Матеріали розділу 6 висвітлені у наукових працях:

1. Токар ПЮ, Каліновська ІВ. Фактори ризику виникнення передчасних пологів. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2023;22(2):86-90. doi: 10.24061/1727-0847.22.2.2023.21

2. Tokar PY. Histochemical and immunohistochemical features of differentiated trophoblast in chorionic villi of the placenta in preterm labor. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2024;14(1):84-90. doi: 10.24061/2413-4260.XIV.1.51.2024.12

3. Токар ПЮ. Сучасні уявлення про етіопатогенез, прогнозування та профілактику передчасних пологів (огляд літератури). Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2024;23(2):97-107. doi: 10.24061/1727-0847.23.2.2024.36

РОЗДІЛ 7

ТАКТИКА ВЕДЕННЯ ВАГІТНИХ ГРУПИ РИЗИКУ З ПЕРЕДЧАСНИМИ ПОЛОГАМИ

В даний час, всупереч значній кількості досліджень, що підтверджують високу ефективність підготовки до вагітності жінок високої групи ризику, у практичній діяльності ми маємо справу з пацієнтками, що не одержали належного обстеження, а тому й лікування напередодні чергової вагітності. Саме тому при наступній ускладненій вагітності пацієнтки, яка входить у групу ризику розвитку передчасних пологів лікарю приходиться емпірично підбирати адекватну лікувальну тактику, яка б вплинула на патогенез даних ускладнень, ще до отримання будь-яких результатів методів обстеження [245, 249, 263]. Тому необхідно розробити комплекс лікувальних заходів для вагітних групи ризику, що дозволяють не тільки вчасно діагностувати відхилення в перебігу вагітності і становлення та функціонування системи мати-плацента-плід, але й обирати найсприятливішу тактику лікування для кожної пацієнтки групи ризику [96, 123].

Лікування вагітних групи ризику було проведене у 50 жінок в II та III триместрах вагітності. Основну групу лікування склали 25 вагітних групи ризику із загрозою передчасних пологів, які отримували диференційовану терапію, в залежності від лабораторних, ультразвукових даних, показників доплерометрії, генетичних та гормональних досліджень. Групу порівняння (контрольна) склали 25 вагітних, які отримували лікування відповідно до існуючих рекомендацій і наказів. Результати терапії вважали значимими при наявності позитивної динаміки всіх клініко-параклінічних показників.

Для дослідження генетичного ризику передчасних пологів та гормональної дисфункції, обумовлених варіантом гена PGR, було розроблено дизайн дослідження за принципом випадок-контроль, у якому до основної групи було залучено 30 вагітних жінок із прогестероновою недостатністю та загрозою передчасних пологів: з генотипом T1T1 – 70%, T1T2 – 23,32%, T2T2 – 6,68%.

Дані щодо ефективності комплексної терапії у вагітних групи ризику представлені в (табл.7.1 та 7.2)

Таблиця 7.1

Порівняльна характеристика ефективності впливу розробленої та традиційної терапії на рівень гормонів у вагітних

Група обстежених	Естрадіол		Прогестерон		Плацентарний лактоген	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Основна група дослідження (розроблена терапія) (n=25)	26,81±7,2	64,48±16,9*	107,2±28,8	175,0±14,1*	1,34±0,3	8,06±0,42*
Контрольна група дослідження (традиційна терапія) (n=25)	26,5±7,8	48,25±15,6	97,4±31,4	116,6±27,6	1,12±0,4	3,85±0,87

Примітка: * - різниця відносно групи контролю достовірна (p<0,05)

Порівнюючи показники рівня гормонів, які були отримані після проведення терапевтичних заходів було відзначена оптимізація даних показників у пацієток основної групи дослідження проти контрольної групи.

Сироваткова концентрація естрадіолу в крові пацієток основної групи дослідження та групи контролю до початку лікування була нижче норми. Процес гестації регулюється багатьма компонентами та складовими, зокрема й гормонами, а саме контроль обмінних процесів у організмі вагітної жінки, ріст і розвиток плода, певні специфічні зміни, що виникають в органах репродуктивної системи (насамперед матці), забезпечуються ендокринною функцією системи мати-плацента-плід. В цих процесах ключову роль відіграють гормони ФПК за підтримки оптимального рівня гормонів плода.

Патологія гормональної функції плаценти виникає внаслідок генетичної детермінованості (наявність у вагітних жінок групи ризику розвитку передчасних пологів гену PGR Progens), які оцінюються за змінами рівня гормонів, що є одним з основних патогенетичних факторів у розвитку передчасних пологів [254]. Водночас пацієнтки основної групи дослідження, які отримували диференційне лікування, рівень вищевказаних гормонів практично нормалізувався, що сприяло підтримці функціонування нормального матково-плацентарного кровообігу та внутрішньоутробного росту та розвитку плода, що підтверджується показниками доплерометричного обстеження вагітних.

У нашому дослідженні ми проаналізували перебіг і результати вагітності у всіх 25 пацієток, комплексна терапія в яких була розпочата в II та III періодах вагітності в адекватному обсязі, на підставі виявлених ультразвукових (доплерометричних), гормональних та генетичних критеріїв.

Таблиця 7.2

Основні лабораторні параметри і тактика ведення вагітних груп ризику з передчасними пологам

Лабораторні показники	Додаткові показники	Терапія
Наявність генотипу T1T1 Зниження рівня гормонів ФПК Ультразвукові зміни в структурі плаценти	-зниження рівня естрадіолу, прогестерону, плацентарного лактогену -потовщення плаценти, наявність афункційних зон в плаценті	- гестагени до 37 тиж. (під контролем клінічної картини, даних ультразвукових показників, рівня прогестерона) - антиагреганти - актовегін протягом 3 тиж.
Наявність генотипу T1T2 Зниження рівня гормонів ФПК Ультразвукові зміни в структурі плаценти, порушення кровотоку в пупковій артерії	-зниження рівня естрадіолу, прогестерону, плацентарного лактогену - наявність ділянок склерозу та афункційних зон в плаценті, передчасне старіння плаценти до гестаційного терміну	Антиагреганти+гестагени (під контролем клінічної картини, даних ультразвукових показників, рівня прогестерона)
Наявність генотипу T2T2 Зниження рівня гормонів ФПК Ультразвукові зміни в структурі плаценти, порушення кровотоку в пупковій артерії	-Підвищення тонуусу міометрія -потоншення у структурі плаценти, наявність кіст, кальцинатів -Суттєве зниження рівня прогестерону в крові вагітних, зниження естрадіолу та підвищення рівня плацентарного лактогену	Спазмолітична терапія, Mg B6, папаверин, «Актовегін» протягом 3 тижнів, призначення за необхідності препаратів В-симпатоміметиків, що знімають скорочення матки

Пацієнткам основної групи з наявністю генотипу T1T1, зниженням рівня ФПК та наявністю ультразвукових змін в плаценті (потовщення плаценти, наявність афункційних зон) була призначена комплексна терапія [37, 295]. Зокрема, застосовували гестагени (2 капсули інтравагінально по 2-3 рази на добу до 37-го тижня вагітності), антиагреганти – ацетилсаліцилову кислоту (100 мг на добу, курс лікування - 2 тижня), “Актовегін” (по 200 мг 3 рази на добу у вигляді драже, курс лікування - 3 тижня). Надалі проводився динамічний ехографічний та доплерометричний контроль.

Як результат проведеної терапевтичної тактики лікування відзначалось зниження клінічних симптомів, зменшення ризику передчасного дозрівання плаценти в 2 рази, запобігання розвитку фетоплацентарної недостатності, а також у 84% випадків дозволило уникнути клінічної симптоматики загрози передчасних пологів. В тому числі у 19 (76,0%) випадків пологи були терміновими з народженням здорового доношеного плода, які отримали за шкалою Апгар по 8-9 балів.

У частини пацієнток групи ризику визначалась наявність генотипу T1T2, спостерігалось зниження рівня всіх плацентарних гормонів та наявність ділянок склерозу та афункційних зон в плаценті, передчасне старіння плаценти до гестаційного терміну.

Згідно отриманим даним, пацієнткам цієї групи було призначено лікування гестагенами - прогестерон (2 капсули інтравагінально 2-3 рази на добу до 37 тижнів вагітності) і антиагреганти (0,75 мг на добу) та ацетилсаліцилова кислота (100 мг на добу). При застосуванні даної терапії відмічались покращення клінічних та ультразвукових показників: вагітні народили в терміні 38-40 тиж. Живі, доношені плоди за шкалою Апгар 8-10 балів [307].

У вагітних основної групи з генотипом T2T2, зниженням рівня гормонів ФПК (суттєве зниження рівня прогестерону в крові, зниження естрадіолу та підвищення рівня плацентарного лактогену), ультразвуковими змінами в структурі плаценти та порушенням кровотоку в пупковій артерії, гормональна терапія виявилася неефективною [66]. Тому в даній групі пацієнтів була призначена спазмолітична

терапія, Mg B6 по 2 т. 2р/день, параверин 2% 1,0 в/м 2 р/день, Актовегін призначали у вигляді драже по 200 мг 3 рази в добу протягом 3 тижнів з наступним ехографічним і доплерометричним контролем та при виникненні переймопобідних болей та загрози передчасних пологів застосовували препарати В-симпатоміметиків, що знімають скорочення матки.

Вагітні даної групи народили в терміні 37 тижнів живих, доношених дітей з оцінкою Апгар 8-10 балів.

Вагітні контрольної групи по лікуванню 25 жінок отримували стандартну терапію загрози передчасних пологів згідно діючих наказів. Лікування включало:

- призначення препаратів мікронізованого прогестерону вагінально в добовій дозі 400 мг на добу до 37 тижнів вагітності,

- токолітичну терапію блокаторами кальцієвих каналів (ніфедипін за схемою: 10 мг кожні 15 хвилин протягом 2-х годин та 10 мг кожні 8 годин протягом 2-х діб),

- профілактику респіраторного дистрес-синдрому плода бетаметазоном в дозі 24 мг на курс у вигляді двох внутрішньом'язевих ін'єкцій по 12 мг.

Плацентарна недостатність розвилася в 4 (16,0%) з вагітних основної групи, які отримували диференційовану терапію, тоді як в контрольній групі при стандартному лікуванні дисфункція плаценти розвинулася в 18 (72%).

При ультразвуковому дослідженні плаценти її передчасне дозрівання було виявлено у 3 (12%) вагітних основної групи та в 21 (84%). Передчасне дозрівання плаценти, що свідчить про дистрофічні процеси, які відбуваються в ній, виявлялися в терміні 33-36 тижнів вагітності.

Велико-і дрібно вогнищеві інфаркти в тканині плаценти, розширення субхоріальних просторів і крайового синуса плаценти нами були діагностовані в 3 (12%) спостереженнях основної групи та 16 (64%) групи контролю.

При доплерометричному дослідженні у вагітних основної групи спостерігалася нормалізація показників кровотоку в артерії пуповини плода, в групі контролю у 7 (28%) вагітних зниження показників кровотоку спостерігалася до початку пологів після проведення стандартного лікування.

Таблиця 7.3

Результати вагітності і пологів на тлі диференційованого підходу і без його використання

Результат вагітності	Дані основної групи дослідження (n=25)	Дані контрольної групи дослідження (n=25)
Передчасні пологи	24,0% (6)*	52,0% (13)
Термінові пологи	76,0% (19)*	48,0% (12)

Примітка: * - різниця відносно групи контролю достовірна ($p < 0,05$)

Із результатів проведеного дослідження видно, що в основній групі термінові пологи відбулися в 76% проти 48% в групі контролю, передчасні пологи в основній групі становили 24% проти 52% в групі контролю.

На підставі даних, отриманих при комплексній оцінці стану фетоплацентарної системи і плоду, нами був проведений аналіз результатів пологів у вагітних групи ризику передчасних пологів, самостійні пологи відбулися в 85% вагітних основної групи 37% групи контролю, пологорозрішення шлягом кесарського розтину в 15% основної групи проти 63% групи контролю. Слід зазначити, що кесарський розтин в групі контролю було проведено у зв'язку з дистресом плода під час вагітності та пологів.

Всього народилося 25 живих дитини від вагітних основної групи та 25 живих дитини від вагітних групи контролю. Дані щодо стану новонароджених наведені в табл. 7.4.

Таблиця 7.4

Показники стану новонароджених, (при народженні)

Досліджувані групи/показники стану новонароджених	Основна група (n=25)	Контрольна група (n=25)
Середня оцінка за шкалою Апгар:		
на 1 хв.	7,52±1,6	7,14±0,9
на 5 хв.	7,8±1,29	7,52±1,2
Оцінка 7 балів і менше на хв	-	2 (8%)

Продовж. табл. 7.4

Гіпоксично-ішемічне враження ЦНС	-	2 (8%)
Інтенсивна терапія	-	3 (12%)

Отже, проведене дослідження демонструє, що для профілактики передчасних пологів та запобіганню формування плацентарної дисфункції потрібно використовувати комплекс діагностичних та лікувально-профілактичних методів та заходів із залученням сучасних технологій в середньому та пізньому фетальному періодах.

Саме це дозволить виявити ознаки передчасних пологів та своєчасно провести корекцію даного стану.

Висновки до розділу.

1. На підставі отриманих даних, після проведення комплексу досліджень (ультразвукових, гормональних та генетичних) та застосованого диференційованого підходу до терапії, було досягнуто зниження частоти передчасних пологів в 2,2 рази та підвищення частоти строкових пологів в 1,6 рази, і в подальшому зменшення несприятливих наслідків гестаційного процесу, перинатальної захворюваності та смертності.

Матеріали розділу 7 висвітлені у наукових працях:

1. Токар ПЮ, Каліновська ІВ. Фактори ризику виникнення передчасних пологів. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2023;22(2):86-90. doi: 10.24061/1727-0847.22.2.2023.21

2. Токар ПЮ. Гістометричні параметри строми хоріальних ворсинок плаценти при передчасних пологах. Клінічна та експериментальна патологія. 2024;23(1):42-8. doi: 10.24061/1727-4338.XXIII.1.87.2024.06

3. Токар ПЮ, Каліновська ІВ. Дисбаланс гормонів фетоплацентарного комплексу як фактор розвитку передчасних пологів. Буковинський медичний вісник. 2023;27(3):10-4. doi: 10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.2

4. Tokar PYu. The progins variant of the pgr gene and placental endocrine function at risk of preterm labor: a pilot study. Буковинський медичний вісник. 2024;28(3):69-75. doi: 10.24061/2413-0737.28.3.111.2024.12

РОЗДІЛ 8

ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК З КЛІНІКОЮ ЗАГРОЗИ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ НА ОСНОВІ ВИВЧЕНИХ ПОКАЗНИКІВ

Прогнозування передчасних пологів є однією з найбільш важливих і складних задач в акушерстві та гінекології. За статистикою, передчасні пологи є однією з головних причин високої дитячої смертності та розвитку різних ускладнень у новонароджених [154]. Тому своєчасне виявлення ризику передчасних пологів має важливе значення для покращення результатів вагітності та зниження числа ускладнень.

У сучасній медицині математичні моделі та статистичний аналіз займають важливе місце у прогнозуванні різноманітних медичних явищ, зокрема передчасних пологів. Використання математичних моделей дозволяє акушер-гінекологам оцінити ризик передчасних пологів на основі різних параметрів, таких як вік матері, стан здоров'я, наявність хронічних захворювань, результати ультразвукових досліджень та інших показників. Завдяки такому підходу, лікарі можуть точно визначити групи ризику і вжити своєчасних заходів для попередження передчасних пологів або для надання необхідної медичної допомоги в разі їх виникнення [123].

Важливим аспектом є використання таких математичних методів, як регресійний аналіз, методи машинного навчання та нейронні мережі, які дозволяють обробляти великі обсяги даних та створювати більш точні прогнози [117].

Актуальність застосування математичних моделей у акушерстві та гінекології зростає, оскільки це дозволяє не лише покращити діагностику та лікування, а й значно підвищити ефективність медичних заходів. Впровадження таких технологій має великий потенціал у зниженні рівня передчасних пологів, що є однією з основних цілей сучасної медицини [89].

Нижче наводимо результати обчислення прогностичної цінності вивчених нами показників.

Середнє значення тижня пологів у основній групі становив 36,8 (SD = 2,384), тоді як середнє значення тижня пологів у контрольній групі становив 39,4 (SD = 0,855). Т-критерій Велча для двох вибірок показав, що різниця була статистично значущою ($t(36,34) = 5,623$, $p < 0,0001$) (рис. 8.1.).

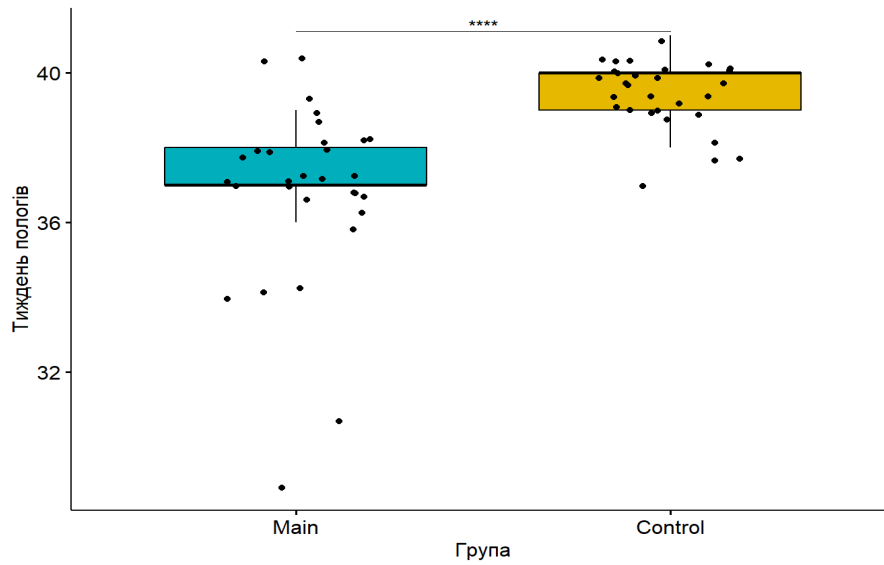


Рис. 8.1 Середні значення тижня пологів у основній та контрольній групах

Середнє значення товщини плаценти у основній групі становило 39,967 мм (SD = 8,414), середнє значення товщини плаценти у контрольній групі становило 39,333 мм (SD = 2,397). Т-критерій Велча для двох вибірок не виявив, що різниця була статистично значущою ($t(33,678) = -0,397$, $p = 0,694$) (рис. 8.2.).

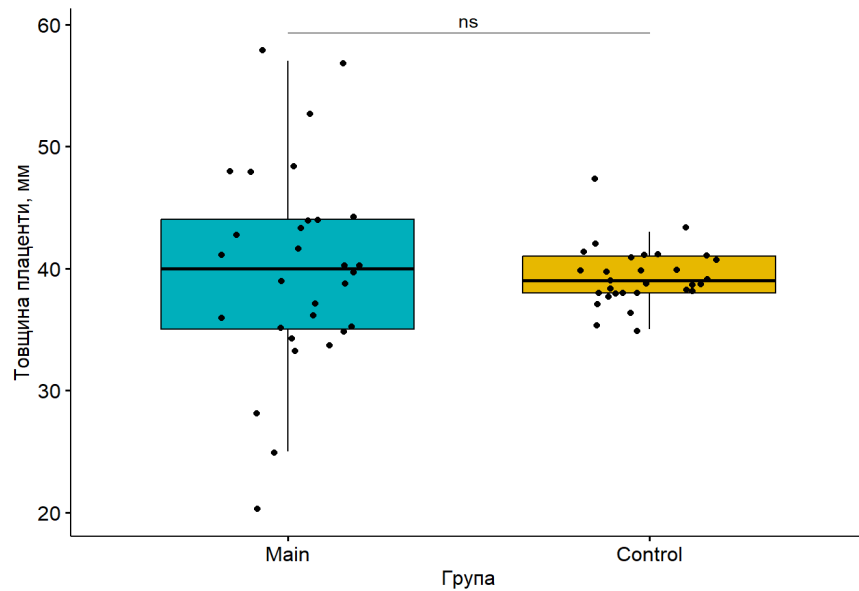


Рис. 8.2 Середні значення товщини плаценти у основній та контрольній групах

Середнє значення товщини плаценти у підгрупі передчасних пологів становило 35,571 (SD = 10,277), середнє значення товщини плаценти у підгрупі вчасних пологів становило 41,304 (SD = 7,516). Т-критерій Велча для двох вибірок не виявив, що різниця була статистично значущою ($t(8,054) = 1,369$, $p = 0,208$) (рис. 8.3.).

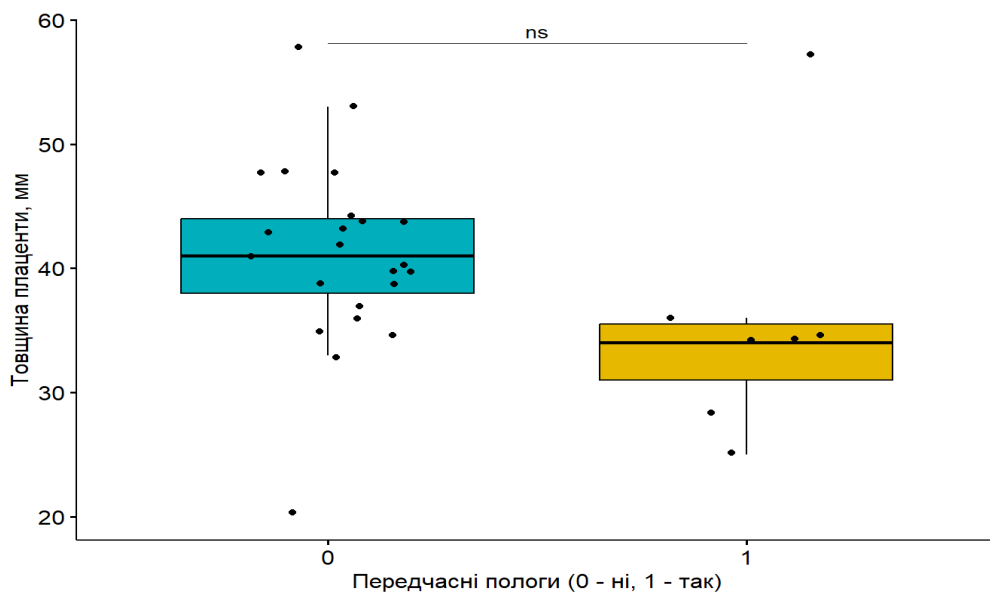


Рис. 8.3 Середні значення товщини плаценти в основній групі відносно ранніх пологів

На основі товщини плаценти побудована логістична регресія для прогнозування ймовірності передчасних пологів.

Модель прогнозування ймовірності передчасних пологів на основі товщини плаценти (8.1) має вигляд:

$$p = \frac{e^{-0.033x}}{1+e^{-0.033x}} \quad (8.1)$$

Тут x – значення товщини плаценти.

Використовуючи цю формулу, для кожного нового значення товщини плаценти можна передбачити ймовірність того, що пологи будуть передчасними.

Коефіцієнт біля змінної є від'ємним і становить $b=-0,033$. Це означає, що збільшення товщини плаценти буде пов'язане зі зниженням ймовірності передчасних пологів.

Для інтерпретації логістичних бета-коефіцієнтів важливою концепцією для розуміння є співвідношення шансів. Співвідношення шансів вимірює зв'язок між змінною предиктора (x) і змінною результату (p). Він являє собою відношення шансів того, що подія відбудеться ($event = 1$) за наявності предиктора x ($x = 1$), порівняно з шансами того, що подія відбудеться за відсутності цього предиктора ($x = 0$).

Збільшення товщини плаценти на одну одиницю збільшить шанси передчасних пологів у 0,968 рази (тобто зменшить шанси на 3,2%).

Середнє значення систоло-діастолічного співвідношення у основній групі становило 2,72 (SD = 0,634), тоді як середнє значення систоло-діастолічного співвідношення у контрольній групі становило 2,395 (SD = 0,339). Т-критерій Велча для двох вибірок показав, що різниця була статистично значущою ($t(44,282) = -2,478, p = 0,017$) (рис. 8.4.).

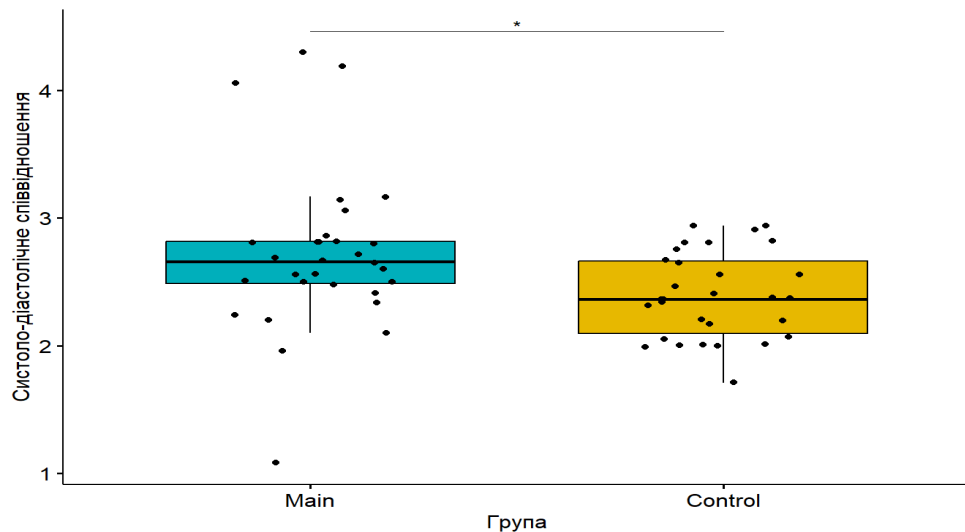


Рис. 8.4 Середні значення систоло-діастолічного співвідношення у основній та контрольній групах

Середнє значення систоло-діастолічного співвідношення у підгрупі передчасних пологів становило 2,855 (SD = 0,666), середнє значення систоло-діастолічного співвідношення у підгрупі вчасних пологів становило 2,679 (SD = 0,538). Т-критерій Велча для двох вибірок не виявив, що різниця була статистично значущою ($t(12,173) = -0,718$, $p = 0,486$) (рис. 8.5.).

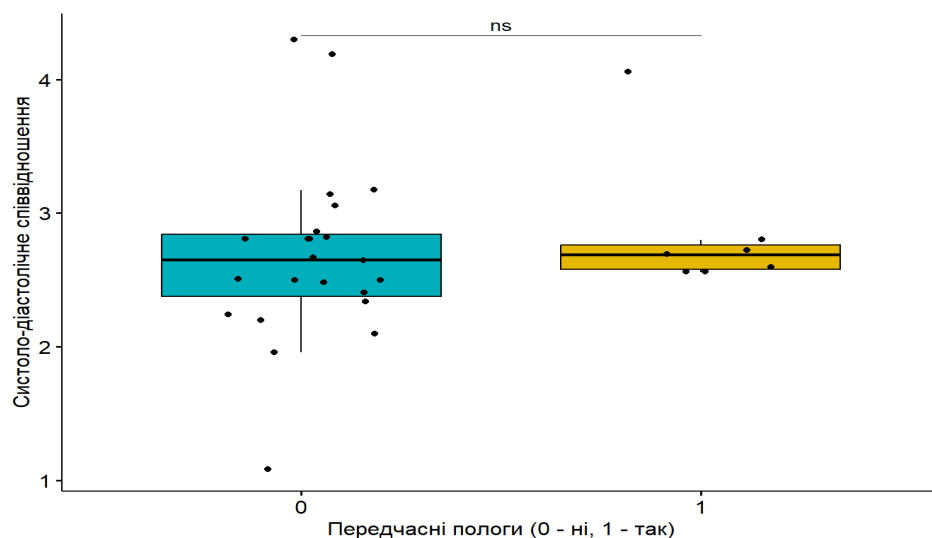


Рис. 8.5 Середні значення систоло-діастолічного співвідношення в основній групі відносно ранніх пологів

На основі систоло-діастолічного співвідношення побудована логістична регресія для прогнозування ймовірності передчасних пологів.

Модель прогнозування ймовірності передчасних пологів на основі систоло-діастолічного співвідношення (8.2) має вигляд:

$$p = \frac{e^{-0.399 \cdot x}}{1 + e^{-0.399 \cdot x}} \quad (8.2)$$

Тут x – значення систоло-діастолічного співвідношення.

Коефіцієнт біля змінної є від'ємним і становить $b = -0,399$. Це означає, що збільшення систоло-діастолічного співвідношення буде пов'язане зі зниженням ймовірності передчасних пологів.

Збільшення систоло-діастолічного співвідношення на одну одиницю збільшить шанси передчасних пологів у 0,671 рази (зменшується на 32,9%).

Середнє значення індекса резистентності у основній групі становило 0,615 (SD = 0,086), середнє значення індекса резистентності у контрольній групі становило 0,625 (SD = 0,108). Т-критерій Велча для двох вибірок не виявив статистично значимої різниці ($t(55,283) = 0,382, p = 0,704$) (рис. 8.6.).

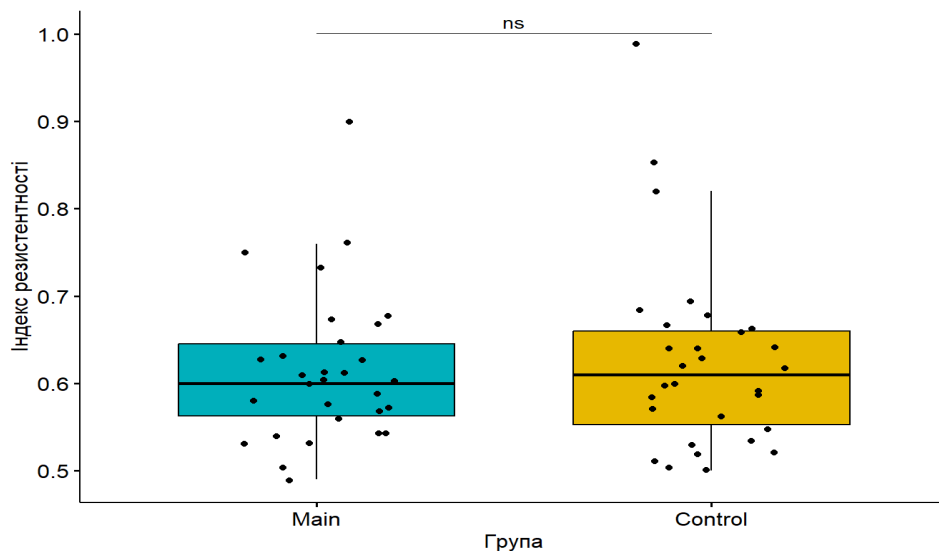


Рис. 8.6 Середні значення індексу резистентності у основній та контрольній групах

Середнє значення індекса резистентності у підгрупі передчасних пологів становило 0,64 (SD = 0,075), середнє значення індекса резистентності у підгрупі вчасних пологів становило 0,607 (SD = 0,090). Т-критерій Велча для двох вибірок не виявив, що різниця була статистично значущою ($t(11,759) = -0,959$, $p = 0,357$) (рис. 8.7.).

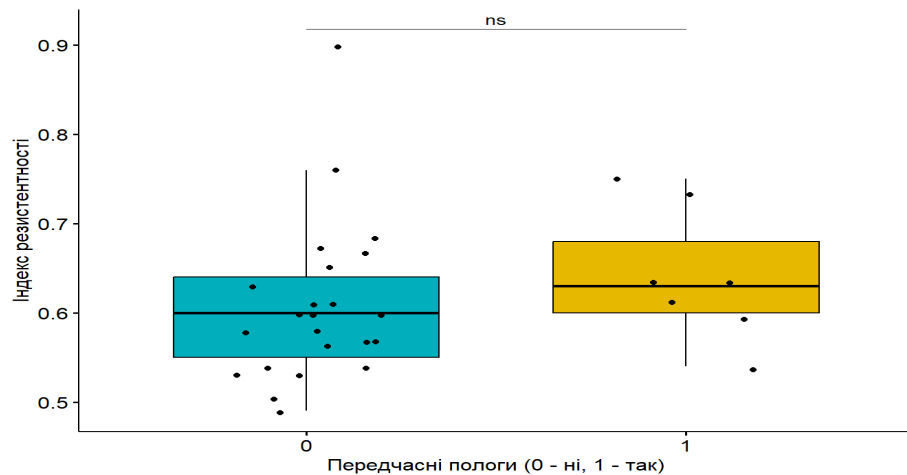


Рис. 8.7 Середні значення індексу резистентності в основній групі відносно ранніх пологів

На основі індексу резистентності побудована логістична регресія для прогнозування ймовірності передчасних пологів.

Модель прогнозування ймовірності передчасних пологів на основі індекса резистентності (8.3) має вигляд:

$$p = \frac{e^{-1.862 \cdot x}}{1 + e^{-1.862 \cdot x}} \quad (8.3)$$

Тут x – значення індекса резистентності.

Коефіцієнт біля змінної є від'ємним і становить $b = -1,826$. Це означає, що збільшення індекса резистентності буде пов'язане зі зниженням ймовірності передчасних пологів.

Збільшення індекса резистентності на одну одиницю збільшить шанси передчасних пологів у 0,161 рази (зменшиться на 83,9%).

Середнє значення пульсаційного індекса у основній групі становило 0,956 (SD = 0,181), середнє значення пульсаційного індекса у контрольній групі становило 0,855 (SD = 0,124). Т-критерій Велча для двох вибірок виявив, що є статистично значима різниця ($t(51,249) = -2,529$, $p = 0,015$) (рис. 8.8.).

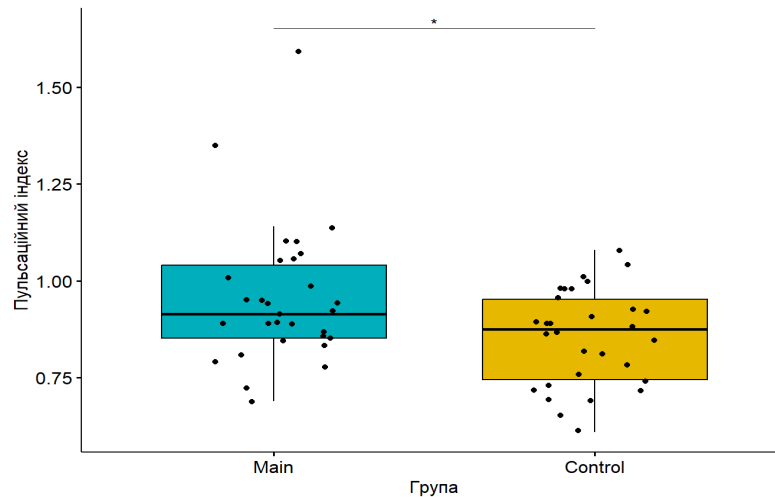


Рис. 8.8 Середні значення пульсаційного індексу у основній та контрольній групах

Середнє значення пульсаційного індекса у підгрупі передчасних пологів становило 0,977 (SD = 0,172), середнє значення пульсаційного індекса у підгрупі вчасних пологів становило 0,950 (SD = 0,187). Т-критерій Велча для двох вибірок не виявив, що різниця була статистично значущою ($t(10,7) = -0,363$, $p = 0,724$) (рис. 8.9.).

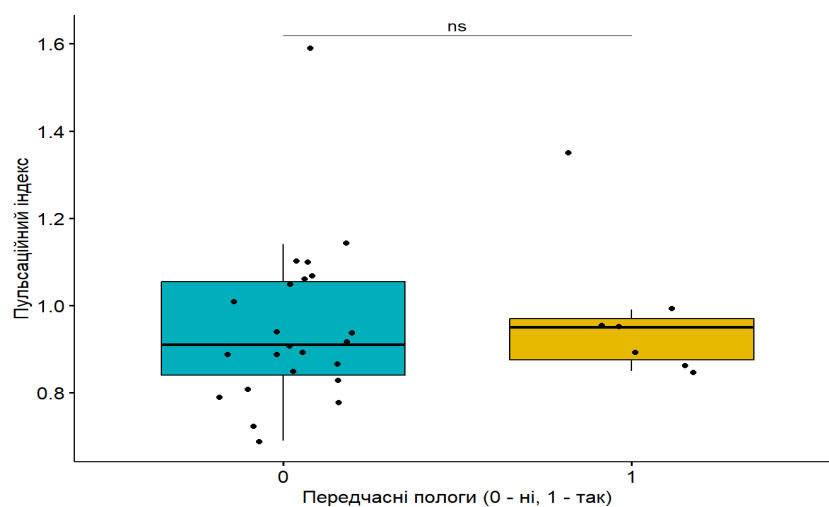


Рис. 8.9 Середні значення пульсаційного індексу в основній групі відносно ранніх пологів

На основі пульсаційного індексу побудована логістична регресія для прогнозування ймовірності передчасних пологів.

Модель прогнозування ймовірності передчасних пологів на основі пульсаційного індекса (8.4) має вигляд:

$$p = \frac{e^{-1.189 \cdot x}}{1 + e^{-1.189 \cdot x}} \quad (8.4)$$

Тут x – значення пульсаційного індекса.

Коефіцієнт біля змінної є від'ємним і становить $b = -1,189$. Це означає, що збільшення пульсаційного індекса буде пов'язане зі зниженням ймовірності передчасних пологів.

Збільшення пульсаційного індекса на одну одиницю збільшить шанси передчасних пологів у 0,305 рази (зменшується на 69,5%).

Середнє значення цервікометрії у основній групі становило 38,657 (SD = 3,851), середнє значення цервікометрії у контрольній групі становило 36,877 (SD = 2,668). Т-критерій Велча для двох вибірок виявив, що є статистично значима різниця ($t(51,621) = -2,081, p = 0,042$) (рис. 8.10.).

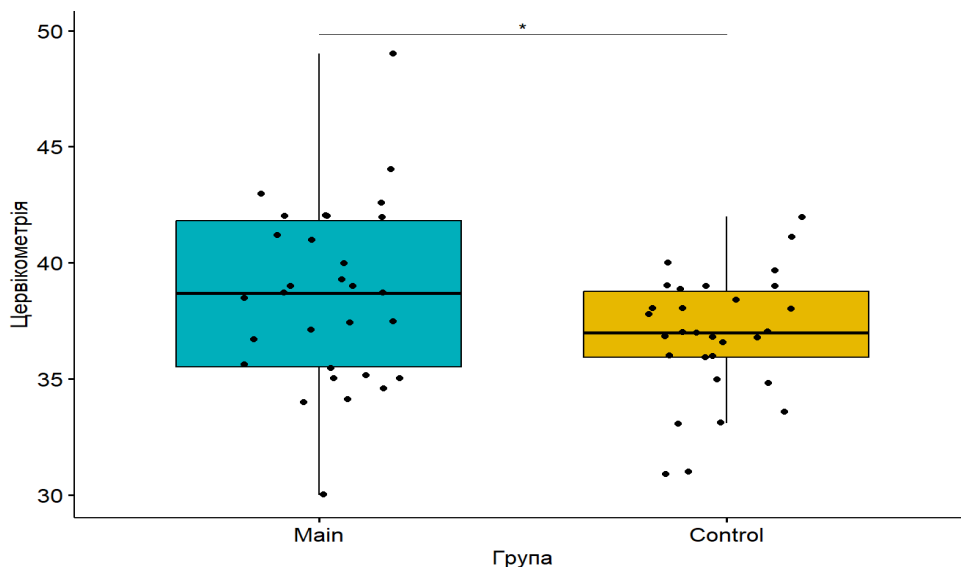


Рис. 8.10 Середні значення цервікометрії у основній та контрольній групах

Середнє значення цервікометрії у підгрупі передчасних пологів становило 37,571 (SD = 4,907, середнє значення цервікометрії у підгрупі вчасних пологів

становило 38,987 (SD = 3,535). Т-критерій Велча для двох вибірок не виявив, що різниця була статистично значущою ($t(7,991) = 0,709$, $p = 0,498$) (рис. 8.11.).

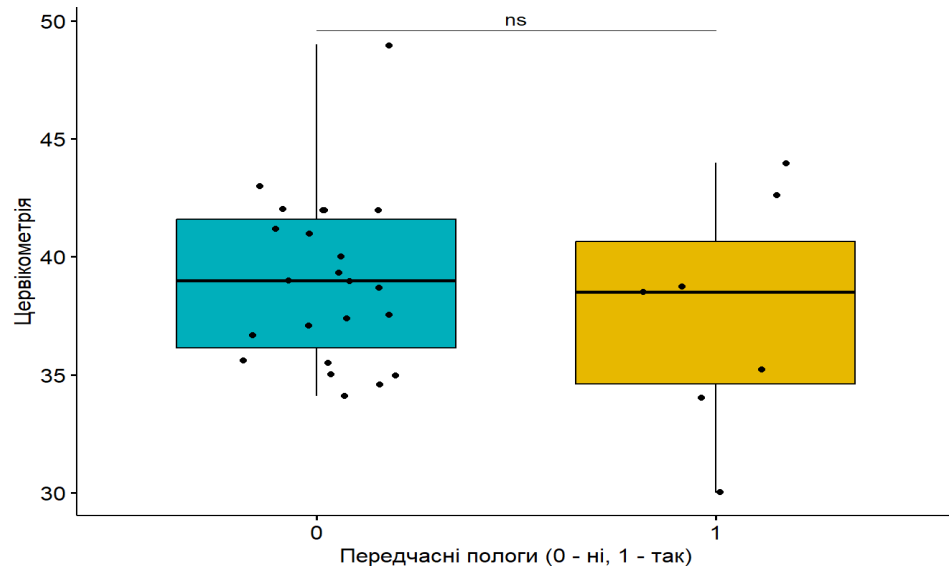


Рис. 8.11 Середні значення цервікометрії в основній групі відносно ранніх пологів

На основі цервікометрії побудована логістична регресія для прогнозування ймовірності передчасних пологів.

Модель прогнозування ймовірності передчасних пологів на основі цервікометрії (8.5) має вигляд:

$$p = \frac{e^{-0.766 \cdot x}}{1 + e^{-0.766 \cdot x}} \quad (8.5)$$

Тут x – значення цервікометрії.

Коефіцієнт біля змінної є від'ємним і становить $b = -0,766$. Це означає, що збільшення цервікометрії буде пов'язане зі зниженням ймовірності передчасних пологів.

Збільшення цервікометрії на одну одиницю збільшить шанси передчасних пологів у 0,969 рази (зменшиться 3,1%).

Середнє значення прогестерону у основній групі становило 108,293 (SD = 28,849), середнє значення прогестерону у контрольній групі становило 301,86 (SD = 84,696). Т-критерій Велча для двох вибірок виявив, що є статистично значима різниця ($t(35,64) = 11,849$, $p < 0,0001$) (рис. 8.12.).

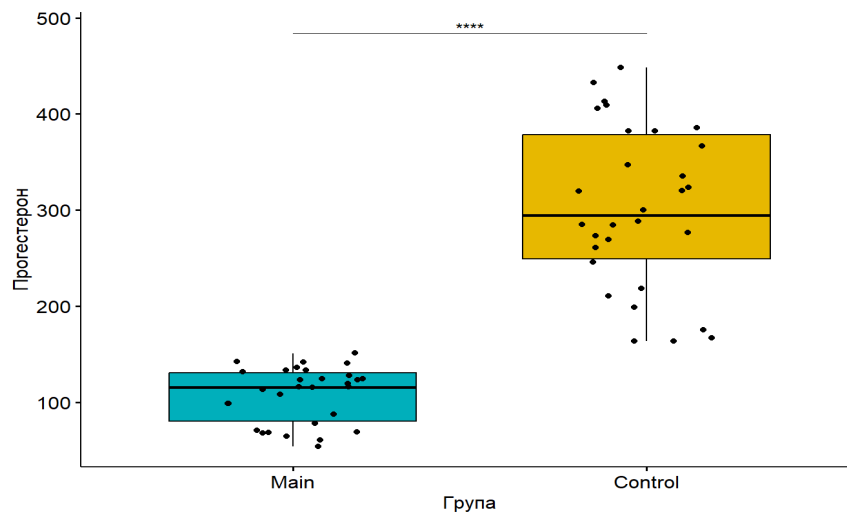


Рис. 8.12 Середні значення прогестерону (до лікування) у основній та контрольній групах

Середнє значення прогестерону у підгрупі передчасних пологів становило 119,657 (SD = 23,396), середнє значення прогестерону у підгрупі вчасних пологів становило 104,835 (SD = 29,902). Т-критерій Велча для двох вибірок не виявив, що різниця була статистично значущою ($t(12,6) = -1,370$, $p = 0,195$) (рис. 8.13.).

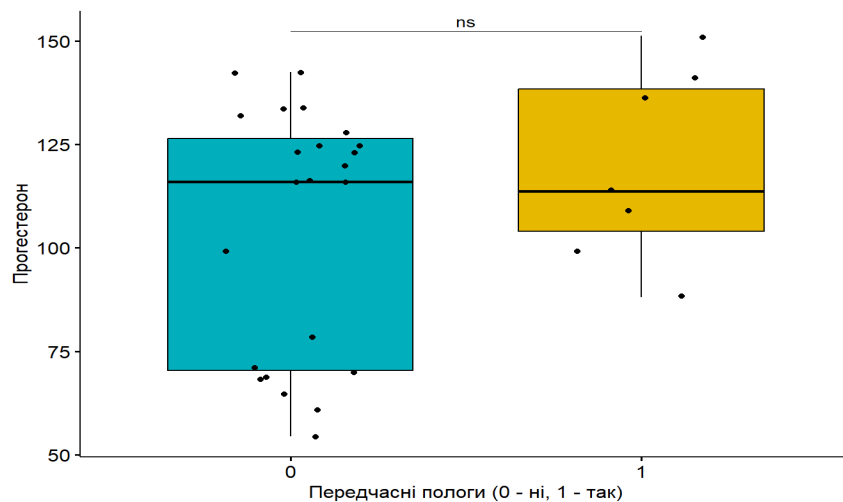


Рис. 8.13 Середні значення прогестерону (до лікування) в основній групі відносно ранніх пологів

Середнє значення прогестерону у підгрупі передчасних пологів становило 179,701 (SD = 15,670), середнє значення прогестерону у підгрупі вчасних пологів становило 173,202 (SD = 13,572). Т-критерій Велча для двох вибірок не виявив, що різниця була статистично значущою ($t(8,926) = -0,990$, $p = 0,348$) (рис. 8.14.).

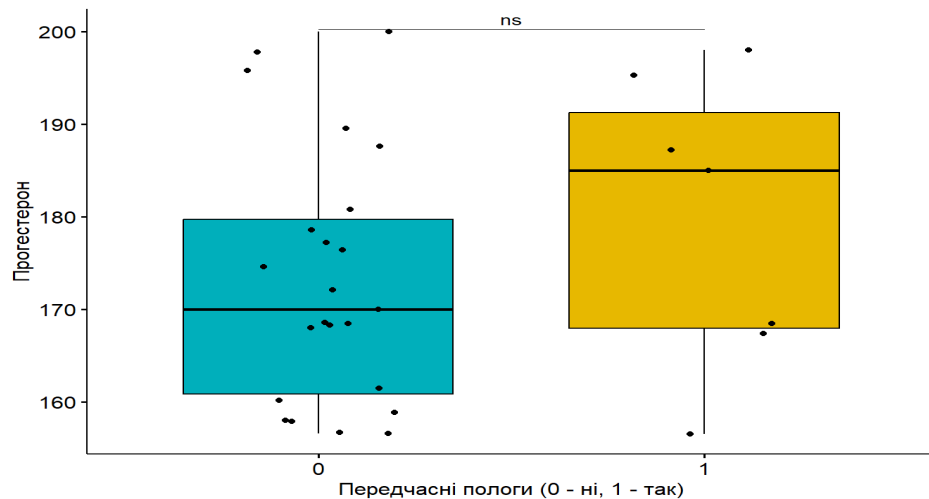


Рис. 8.14 Середні значення прогестерону (після лікування) в основній групі відносно ранніх пологів

На основі прогестерону побудована логістична регресія для прогнозування ймовірності передчасних пологів.

Модель прогнозування ймовірності передчасних пологів на основі прогестерона (8.6) має вигляд:

$$p = \frac{e^{-0.782 \cdot x}}{1 + e^{-0.782 \cdot x}} \quad (8.6)$$

Тут x – значення прогестерона.

Коефіцієнт біля змінної є від'ємним і становить $b = -0,782$. Це означає, що збільшення прогестерона буде пов'язане зі зниженням ймовірності передчасних пологів.

Збільшення прогестерона на одну одиницю збільшить шанси передчасних пологів у 0,993 рази (зменшуються на 6,7%).

Середнє значення естрадіолу у основній групі становило 27,073 (SD = 7,212), середнє значення естрадіолу у контрольній групі становило 66,68 (SD = 16,348). Т-критерій Велча для двох вибірок виявив, що є статистично значима різниця ($t(39,876) = 12,141, p < 0,0001$) (рис. 8.15.).

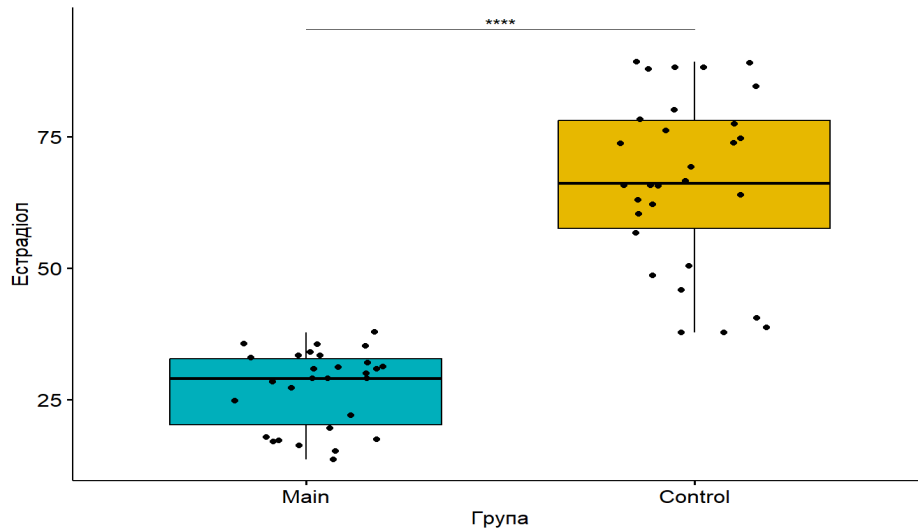


Рис. 8.15 Середні значення естрадіолу (до лікування) у основній та контрольній групах

Середнє значення естрадіолу у підгрупі передчасних пологів становило 29,914 (SD = 5,849), середнє значення естрадіолу у підгрупі вчасних пологів становило 26,209 (SD = 7,476). Т-критерій Велча для двох вибірок не виявив, що різниця була статистично значущою ($t(12,6) = -1,370$, $p = 0,195$) (рис. 8.16.).

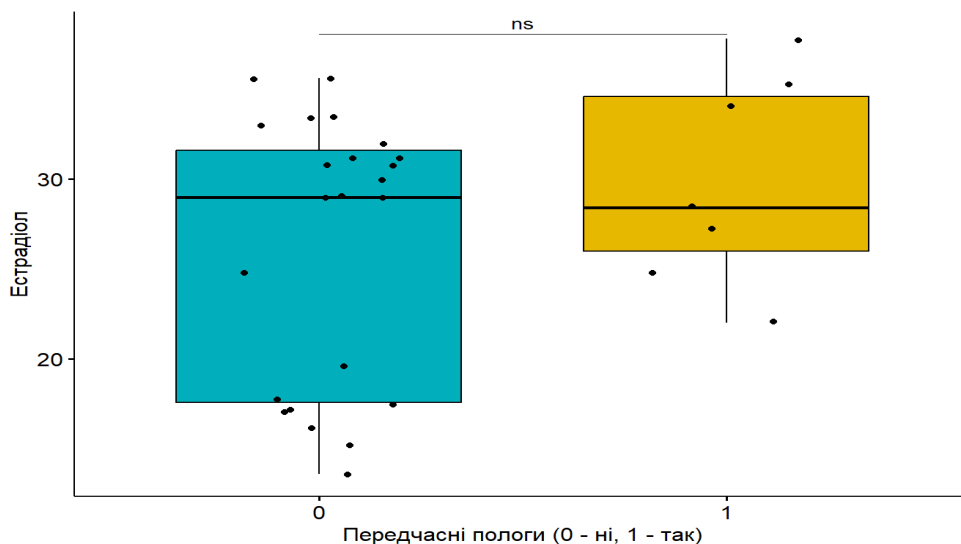


Рис. 8.16 Середні значення естрадіолу (до лікування) в основній групі відносно ранніх пологів

Середнє значення естрадіолу у підгрупі передчасних пологів становило 71,669 (SD = 13,843), середнє значення естрадіолу у підгрупі вчасних пологів

становило 63,075 (SD = 17,652). Т-критерій Велча для двох вибірок не виявив, що різниця була статистично значущою ($t(12,569) = -1,343$, $p = 0,203$) (рис. 8.17.).

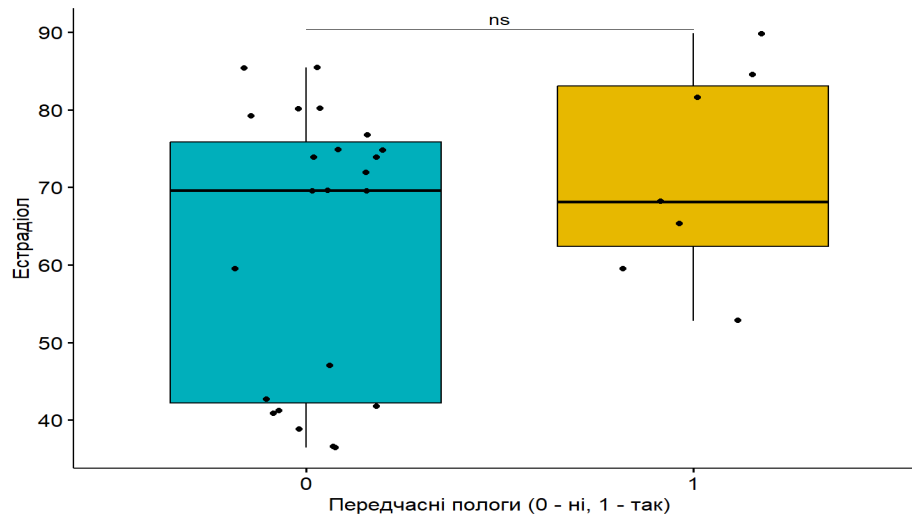


Рис. 8.17 Середні значення естрадіолу (після лікування) в основній групі відносно ранніх пологів

На основі естрадіолу побудована логістична регресія для прогнозування ймовірності передчасних пологів.

Модель прогнозування ймовірності передчасних пологів на основі естрадіола (8.7) має вигляд:

$$p = \frac{e^{-0.015 \cdot x}}{1 + e^{-0.015 \cdot x}} \quad (8.7)$$

Тут x – значення естрадіола

Коефіцієнт біля змінної є від'ємним і становить $b = -0,015$. Це означає, що збільшення естрадіола буде пов'язане зі зниженням ймовірності передчасних пологів.

Збільшення естрадіола на одну одиницю збільшить шанси передчасних пологів у 0,985 рази (зменшить шанси передчасних пологів на 1,5%).

Середнє значення плацентарного лактогену у основній групі становило 1,354 (SD = 0,361), середнє значення плацентарного лактогену у контрольній групі становило 7,74 (SD = 2,172). Т-критерій Велча для двох вибірок виявив, що є статистично значима різниця ($t(30,598) = 15,889$, $p < 0,0001$) (рис. 8.18.).

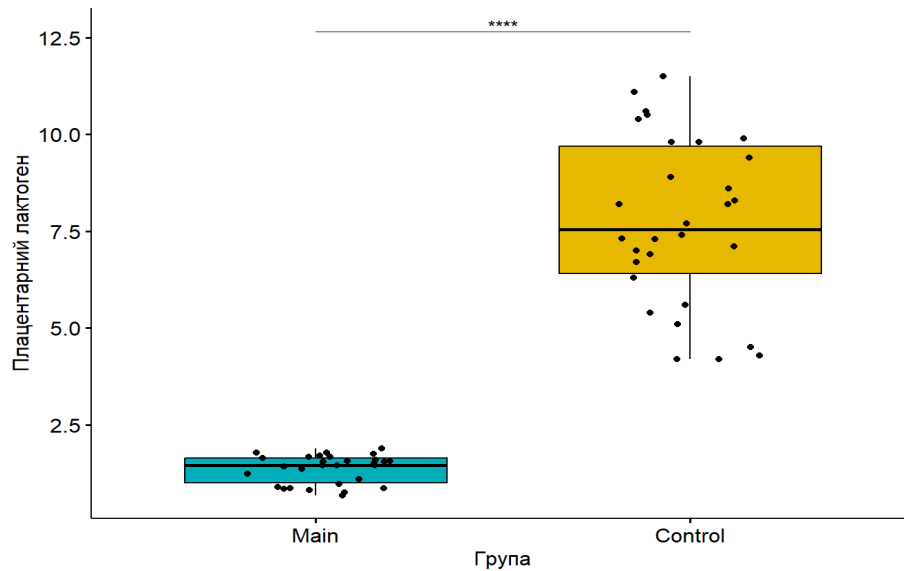


Рис. 8.18 Середні значення плацентарного лактогену (до лікування) у основній та контрольній групах

Середнє значення плацентарного лактогену у підгрупі передчасних пологів становило 1,496 (SD = 0,292), середнє значення плацентарного лактогену у підгрупі вчасних пологів становило 1,310 (SD = 0,374). Т-критерій Велча для двох вибірок не виявив, що різниця була статистично значущою ($t(12,6) = -1,370$, $p = 0,195$) (рис. 8.19.).

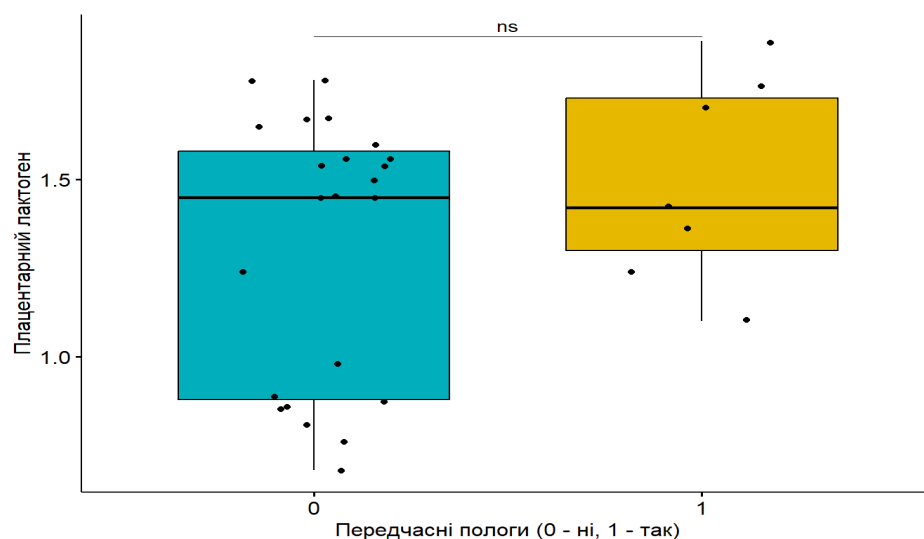


Рис. 8.19 Середні значення плацентарного лактогену (до лікування) в основній групі відносно ранніх пологів

Середнє значення плацентарного лактогену у підгрупі передчасних пологів становило 8,959 (SD = 1,73), середнє значення плацентарного лактогену у підгрупі вчасних пологів становило 7,884 (SD = 2,206). Т-критерій Велча для двох вибірок не виявив, що різниця була статистично значущою ($t(12,569) = -1,343$, $p = 0,203$ (рис. 8.20)).

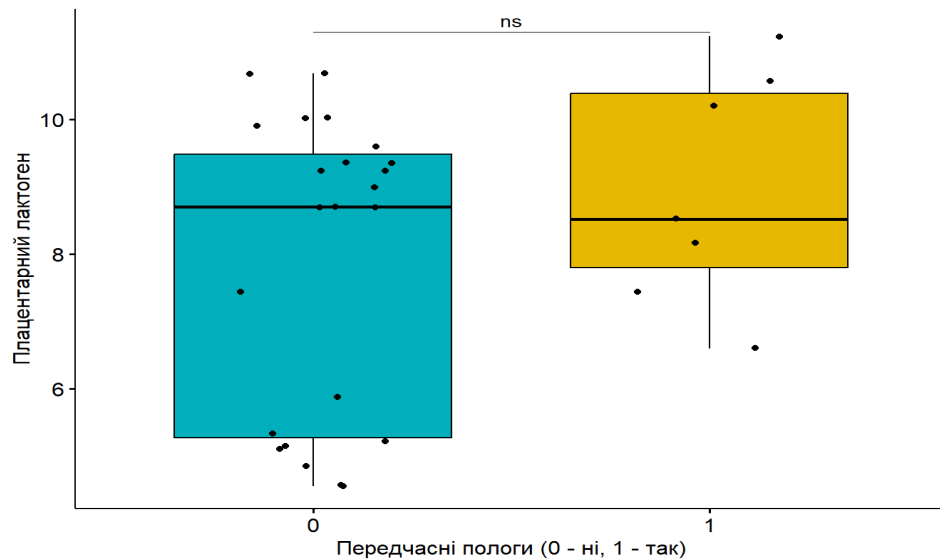


Рис. 8.20 Середні значення плацентарного лактогену (після лікування) в основній групі відносно ранніх пологів

На основі плацентарного лактогену побудована логістична регресія для прогнозування ймовірності передчасних пологів.

Модель прогнозування ймовірності передчасних пологів на основі плацентарного лактогена (8.8) має вигляд:

$$p = \frac{e^{-0.124 \cdot x}}{1 + e^{-0.124 \cdot x}} \quad (8.8)$$

Тут x – плацентарного лактогену

Коефіцієнт біля змінної є від'ємним і становить $b = -0,124$. Це означає, що збільшення плацентарного лактогена буде пов'язане зі зниженням ймовірності передчасних пологів.

Збільшення плацентарного лактогена на одну одиницю збільшить шанси передчасних пологів у 0,883 рази (зменшиться на 11,7%).

Для Genotype T1/T1 шанси передчасних пологів нижчі на 68,8% порівняно з Genotype T2/T2, а для Genotype T1/T2 шанси передчасних пологів нижчі на 83,7% порівняно з Genotype T2/T2.

Висновки до розділу.

1. За допомогою методу логістичної регресії нами було встановлено, що найбільш прогностично цінними з досліджених нами показників є: цервікометрія, генотип PROGINS за геном PGR, а також рівні в плазмі крові прогестерону, естрадіолу та плацентарного лактогену.

2. Збільшення показника цервікометрії на 1 мм зменшує шанси передчасних пологів на 3,1%.

3. Збільшення рівня прогестерона на одну одиницю (нмоль/л) зменшує шанси на настання передчасних пологів на 6,7%, естрадіола на одну одиницю (нмоль/л) – на 1,5%, та плацентарного лактогена на одну одиницю (мкг/л) – на 11,7%.

4. Для генотипу PROGINS за геном PGR T1/T1 шанси передчасних пологів нижчі на 68.8% порівняно з генотипом T2/T2, а для генотипу T1/T2 шанси передчасних пологів нижчі на 83,7% порівняно з генотипом T2/T2.

Матеріали розділу 8 висвітлені у наукових працях:

1. Токар ПЮ, Каліновська ІВ. Фактори ризику виникнення передчасних пологів. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2023;22(2):86-90. doi: 10.24061/1727-0847.22.2.2023.21

2. Токар ПЮ. Сучасні уявлення про етіопатогенез, прогнозування та профілактику передчасних пологів (огляд літератури). Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2024;23(2):97-107. doi: 10.24061/1727-0847.23.2.2024.36

3. Токар ПЮ. Гістометричні параметри строми хоріальних ворсинок плаценти при передчасних пологах. Клінічна та експериментальна патологія. 2024;23(1):42-8. doi: 10.24061/1727-4338.XXIII.1.87.2024.06

4. Токар ПЮ, Каліновська ІВ. Дисбаланс гормонів фетоплацентарного комплексу як фактор розвитку передчасних пологів. Буковинський медичний вісник. 2023;27(3):10-4. doi: 10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.2

5. Tokar PYu. The progins variant of the pgr gene and placental endocrine function at risk of preterm labor: a pilot study. Буковинський медичний вісник. 2024;28(3):69-75. doi: 10.24061/2413-0737.28.3.111.2024.12

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Передчасні пологи – одна з найсерйозніших акушерсько-гінекологічних проблем, що призводить до високої перинатальної, дитячої смертності, захворюваності та інвалідизації, а також до погіршення репродуктивних прогнозів для подальших вагітностей [89]. Тяжкі наслідки є не тільки трагедією для окремої родини, але становлять загрозу національній безпеці країни, що ставить питання особливо гостро в демографічній обстановці, що склалася на сьогоднішній день.

Незважаючи на досягнення сучасної науки та високий рівень розвитку медицини, кількість вагітностей, ускладнених передчасним розривом плодового міхура і кількість передчасних пологів, згідно зі статистичними даними, залишаються стабільно високими. У зв'язку з вищевикладеним актуальним є аналіз чинників, що сприяють виникненню передчасних пологів, спираючись на дані досліджень останніх років [122, 139].

Виявлення чинників ризику у вагітних пацієнток, а також на етапі планування вагітності (на підставі ретельного збору анамнезу, клінічного та лабораторного обстеження), дозволить виділити жінок групи ризику щодо наявних ускладнень, проводити активний динамічний моніторинг під час вагітності, вчасно вжити заходів щодо запобігання передчасному розриву плодових оболонок та передчасних пологів, покращити перинатальні результати.

Аналіз літературних джерел продемонстрував багатофакторний генез передчасних пологів, проте основні ролі належать двом чинникам: інфекційному, причому в більшості випадків – умовно-патогенним мікроорганізмам, та істміко-цервікальній недостатності [147].

Причини, що призводять до передчасних пологів досить численні. Однак, етіологія та патогенез даних патологічних станів визнані не встановленими повною мірою. Найбільш значущим чинником ризику передчасних пологів є обтяжуючі фактори у жінки в анамнезі: ймовірність повторного виникнення передчасних пологів в наступній вагітності становить 20-32% [147]. Водночас у повторнонароджуючих жінок, які мали в анамнезі стрімкі пологи, ймовірність

передчасних пологів складає близько 85% [96]. Хоча, безумовно, передчасні пологи виникають частіше у повторновагітних та повторнонароджуючих [96].

Відповідно до поставленої мети та завдань наукового дослідження було обстежено 100 вагітних жінок, які перебували на лікуванні у КНП “Чернівецький обласний перинатальний центр” (м. Чернівці) у 2022-2023 рр. Досліджувані пацієнтки були розділені на дві групи та представлені наступним чином: 50 вагітних жінок із загрозою передчасних пологів (основна група) та 50 соматично здорових вагітних жінок, у яких вагітність завершилася строковими пологами (контрольна група).

Відповідно до поставлених завдань в роботі були використані такі методи дослідження: анамнестичні, загальноклінічні, спеціалізовані обстеження акушерсько-гінекологічного профілю, ультразвукові, лабораторні, генетичні, гістологічні та гістохімічні методи дослідження плаценти, а також статистичні методи обробки отриманих даних. Перелічені методи дослідження є повністю безпечними та відповідають всім вимогам біоетики.

З метою оцінки найбільш клінічно значущих чинників ризику передчасних пологів, які можуть бути наявні в анамнезі вагітних жінок, ми провели ретроспективний аналіз історій передчасних пологів у 100 пацієнток з оцінкою частоти і структури акушерських та перинатальних ускладнень. Для цього було використано дані зі 100 історій передчасних пологів в КНП “Чернівецький обласний перинатальний центр” м. Чернівці за 2021 рік.

Для визначення характеру й ступеня взаємозв’язку між різними параметрами обчислювалися показники кореляційного аналізу.

У всіх жінок, у яких вагітність завершилася передчасними пологами, спостерігалися ознаки загрози викидня в першому триместрі вагітності, що підтверджується даними історій пологів та індивідуальних карт вагітних.

Так, нормальна менструальна функція була у 32% вагітних з передчасними пологами. Запальні захворювання геніталій мали місце у 49% жінок, гіпоменструальний синдром в 19%, ерозія шийки матки в 20%. Тобто, у вагітних з

передчасними пологами в 68% спостерігалися порушення менструальної функції та 69% мали місце гінекологічні захворювання [53, 201].

Таким чином, наведені дані свідчать про певний вплив гінекологічних захворювань у розвитку передчасних пологів. Ряд авторів [54, 88, 99, 100, 218] вказує на те, що у вагітних з передчасними пологами часто мають місце різноманітні ускладнення перебігу теперішньої вагітності. В групі вагітних з невиношуванням частота ранніх гестозів складала 18%, пізніх 19 %.

Для вивчення гормональної активності фетоплацентарної системи при передчасних пологах нами було проведено аналіз рівнів естрадіолу, прогестерону та плацентарного лактогену [19, 63]. Забір венозної крові здійснювався шляхом венепункції в терміні вагітності 30–32 тижні, натще, о 9-й годині ранку. Дослідження охопило вагітних жінок (n=30), які мали клінічні ознаки загрози передчасних пологів (несправжніх перейм в терміні гестації до 37 тижнів, шифр за МКХ-10 O47.0), у той час як контрольна група (n=30) складалася зі здорових вагітних із звичайним перебігом гестації.

У вагітних жінок з основної групи спостерігається знижений, порівняно з жінками контрольної групи, рівень естрадіолу в крові, що є відхиленням від норми. Естрогени, в першу чергу естрадіол, є показником метаболічної активності фетоплацентарного комплексу [134]. Прогестерон – це гормон, «відповідальний» за збереження вагітності в організмі жінки. Як зазначалося вище, прогестерон знижує мембранний потенціал м'язових клітин у міометрії, гальмує нейро-синаптичну передачу імпульсів на матку та зумовлює стан шийки матки, що клінічно відповідає їй «незрілості» [94]. Таким чином, зниження концентрації прогестерону у жінок із загрозою передчасних пологів є одним з вирішальних факторів, що зумовлює перебіг їхньої вагітності. Середня концентрація в плазмі крові плацентарного лактогену (або, в іноземних джерелах – плацентарного соматомаммотропіну) також була вірогідно зниженою в основній групі дослідження, порівняно з контролем.

При недостатній функції трофобласта спостерігаються порушення синтезу та секреції гормонів, що початково пов'язано зі зниженням вироблення прогестерону спочатку в жовтому тілі яєчника (через функціональну недостатність та кількісне

зниження хоріонічного гонадотропіну), а згодом і у плаценті (через плацентарну дисфункцію/недостатність, що сформувалася), а це може стати причиною появи клініки загрози передчасних пологів. В пізньому фетальному періоді, за умов плацентарної дисфункції, настає поступова декомпенсація функцій фетоплацентарного комплексу. Це призводить до того, що в крові вагітних основної групи ще статистично значуще знижується рівень прогестерону (у середньому на 35,87%), у порівнянні з контрольними показниками. Таке зниження прогестерону в сироватці крові негативно впливає на матково-плацентарний кровообіг через підвищену скоротливу активність матки, що в результаті може призвести до передчасних пологів.

Отже, вивчення плацентарних гормонів у вагітних дозволяє прогнозувати ризик розвитку передчасних пологів. Цей факт буде враховано нами при побудові прогностичної моделі. Аналіз закономірностей гормонопродукування фетоплацентарним комплексом забезпечить можливість об'єктивної оцінки ризику передчасних пологів та своєчасного призначення адекватної терапії для лікування цієї патології.

З метою визначення ультразвукових змін для діагностики передчасних пологів у вагітних групи ризику, було проведено ультразвукове дослідження (УЗД) 50 жінок основної групи, у яких спостерігалися наведені в підрозділі 4.1 клінічні та параклінічні ознаки загрози передчасних пологів та у 50 жінок з неускладненою вагітністю в терміні вагітності 30–32 тижні.

Ми встановили, що у жінок з загрозою передчасних пологів систоло-діастолічне співвідношення в артеріях пуповини в пізньому фетальному періоді вірогідно вище, ніж у пацієток з неускладненим перебігом вагітності, як і пульсаційний індекс ($p < 0,05$). Вірогідної різниці щодо індексу резистентності між групами виявлено не було.

Досліджені нами доплерометричні показники говорять про стан фетоплацентарного кровообігу, а також про мікроциркуляцію в плодовій частині плаценти, як і про характер гемодинаміки в артеріях пуповини [63]. Зменшення васкуляризації термінальних ворсин, що є морфо-функціональним проявом ПН, є

результатом збільшення індексу судинного опору (ІСО), який пов'язаний з підвищенням периферичного судинного опору та зниженням діастолічного кровотоку.

Отже, проведені нами дослідження підтвердили необхідність комплексної діагностики ПН, що може маніфестувати у вигляді загрози передчасних пологів. Дана діагностика включає поєднання загальноклінічних методів дослідження, ехографію та доплерометрію [19], а також вивчення гормональної функції фетоплацентарного комплексу (див. вище). Обов'язкове включення в об'єм доплерометрії дослідження кровотоку в артеріях пуповини. Оцінка стану судинної системи плода дозволяє визначити стадію, у якій перебуває плід: компенсації, субкомпенсації або декомпенсації, що в подальшому допоможе покращити терапевтичні заходи та розробити прогностичну модель. Водночас, цей підхід дозволить більш точно та оптимально визначити терміни та методи розродження.

Гістологічні методи дозволяють встановити можливі запальні процеси посліду, альтерацію різних структур плаценти, особливості кровоносних судин, а гістометрія дозволяє провести кількісну оцінку названих явищ, а також об'єктивно оцінити процеси дозрівання хоріального дерева плаценти за відсотковим співвідношенням між різними типами вільозних утворень, рівень васкуляризації ворсинок.

Гістохімічні та імуногістохімічні методи [101] дають змогу виявити окремі порушення обміну речовин за їхніми класами (білки, жири, вуглеводи) або більш тонко - за типами молекул. Адекватні методи кількісної оцінки результатів застосування гістохімічних та імуногістохімічних методів зумовлюють можливість об'єктивної оцінки.

У даному дослідженні як при фізіологічній вагітності, так і при передчасних пологах не виявлено ознак запалення в хоріальній пластинці, базальній пластинці, хоріальному дереві, не виявлено скупчень лейкоцитів в інтервільозних просторах. Отже, причинами передчасних пологів не були гострі чи хронічні хоріоамніоніти, базальні децидуїти, вілузити чи інтервілузити [42, 55].

На момент дослідження не встановлено очевидних гострих проявів альтерації (дистрофія, некроз, апоптоз) трофобласта хоріальних ворсинок, а також їхньої строми. На наявність колишніх ушкоджень дотично може вказувати збільшення маси інтервільозного фібриноїду, але це явище також може бути пов'язано зі змінами в крові матері (особливо з боку еритроцитів, тромбоцитів, фібриногену, загального білку чи його фракцій), з імунними процесами, тому гістометричні дані про інтервільозний фібриноїд в цьому розділі подаються не спочатку, а після опису інших змін [91].

Найбільш важливим ми вважали розпочати оцінку стану плаценти за відсотковими співвідношеннями між різними типами вільозних утворень. Зокрема, згідно сучасних уявлень про різні типи хоріальних ворсинок в II-му та III-му триместрах вагітних виділяли наступні види вільозних утворень плаценти: стовбурові ворсинки (“ранні” та пізні”), проміжні ворсинки (незрілі та зрілі), термінальні ворсинки, термінальні “спеціалізовані” ворсинки, мезенхімальні ворсинки, ембріональні ворсинки, трофобластичні та вільозні відростки [42, 55]. Загальна сума вказаних ворсинок повинна дорівнювати 100%. Поділ ворсинок на первинні, вторинні та третинні має значення лише для I-го триместра вагітності, отже, він не підходить для вивчення морфологічних особливостей передчасних пологів.

При передчасних пологах сума відсотку стовбурових ворсинок (“ранні” + “пізні”) понад удвічі перевищувала таку ж суму при фізіологічних пологах. Водночас, необхідно відмітити, що вказана закономірність була зумовлена збільшенням відсотка “ранніх” стовбурових ворсинок ($p < 0,05$ згідно статистичних критеріїв Стьюдента та Mann-Whitney), тобто незрілих ворсинок даного типу. Тоді, коли частка “пізніх” стовбурових ворсинок, тобто зрілих ворсинок даного типу, при передчасних пологах була у середньому такою ж, як і при фізіологічних пологах ($p > 0,05$ згідно статистичних критеріїв Стьюдента та Mann-Whitney). Отже, при передчасних пологах відмічено порушення дозрівання стовбурових ворсинок, хоча загальна транспортна потужність хоріального дерева згідно морфологічних даних зростала, бо зростав відсоток всіх стовбурових ворсинок.

Наступними вивчалися проміжні ворсинки. За сучасними уявленнями вони відгалужуються від стовбурових ворсинок різних генерацій, а від них вже, шляхом подальших відгалужень, утворюються термінальні ворсинки [42, 55]. Як проміжні так і термінальні ворсинки вважаються ворсинками, на території яких відбувається обмін між плодовою та материнською кров'ю, тобто, вони є ворсинками “обміну”.

Для можливості виявлення порушень дозрівання хоріального дерева виділяли проміжні незрілі та проміжні зрілі ворсинки. У проміжних незрілих ворсинках містяться стромальні канали та клітини Гофбауера, при цьому на поверхні присутній як цитотрофобласт (але не більше ніж 50% питомого об'єму епітелію цих ворсинок) так і синцитіотрофобласт. У проміжних зрілих ворсинках строма щільна з порівняно грубими колагеновими волокнами, відсутні стромальні канали та клітини Гофбауера, поверхня вкрита виключно синцитіотрофобластом. В проміжних ворсинках відсутні артерії та вени.

Щодо термінальних ворсинок, серед них в цьому дослідженні виділяли звичайні термінальні ворсинки, або просто термінальні ворсинки (без так званих синцитіокапілярних мембран) та термінальні “спеціалізовані” ворсинки (з так званими синцитіокапілярними мембранами) [42].

Разом з тим, можна все ж констатувати, що при передчасних пологах відмічається в декілька раз більший відсоток, ніж при фізіологічній вагітності, всіх названих типів вільозних утворень. Це певною мірою може пояснити отримані дані щодо меншої зрілості стовбурових та проміжних ворсинок при передчасних пологах у порівнянні з фізіологічною вагітністю, оскільки, згідно сучасних уявлень, з ембріональних ворсинок спочатку повинні утворитися “ранні” стовбурові та проміжні незрілі ворсинки, а вже потім відповідно формуються інші більш зрілі вільозні утворення - “пізні” стовбурові ворсинки, проміжні зрілі ворсинки, термінальні ворсинки [42].

Це дозволяє припустити, що при передчасних пологах має місце довготривале ушкодження трофобласта. Такий висновок є особливо правдоподібним з урахуванням того, що при передчасних пологах відмічається

незрілість хоріального дерева, для якої в чистому вигляді не є характерним підсилене утворення інтервільозного фібриноїду.

Так при вивченні гістохімічних препаратів, забарвлених на загальний білок за Бонхегом, звернуто увагу на стан трофобласта ворсинок “обміну”. Кількісна оцінка проведена за допомогою методу комп’ютерної морфометрії з отриманням показника “Оптична густина забарвлення на загальний білок” у відносних одиницях оптичної густини (в.од.опт.густ.).

Проведене дослідження дозволило визначити низку ключових моментів щодо морфологічного стану ворсинок плаценти при передчасних пологах, а саме: вищий відсоток «ранніх» стовбурових ворсинок, вищий відсоток проміжних незрілих ворсинок, радикальне зниження частки термінальних «спеціалізованих» ворсинок та зростання відсотка ембріональних ворсинок в плацентах жінок, чия вагітність закінчилася передчасними пологами. Дані ознаки говорять про незрілість ворсинчастого дерева у таких пацієнток.

Генетична складова у патогенезі як саме плацентарних ендокринних розладів, так і передчасних пологів займає провідне місце, але у нечисельних дослідженнях були отримані суперечливі результати [54, 71, 105]. Зокрема, у цих дослідженнях було проаналізовано вплив варіантів гена прогестеронового рецептора (PGR) на розвиток передчасних пологів та стан новонароджених [238, 249, 275]. Варіант PROGINS гена PGR утворений внаслідок вставки Alu в 306 bp в інтроні 7 та призводить до зниження стабільності транскрипту і не створює варіантів сплайсингу [289, 290, 316]. Це, в свою чергу, може призводити до неповноцінних форм прогестеронових рецепторів зі зміненими властивостями, зокрема, зі зниженою чутливістю до прогестерону [123, 138, 154]. Слід зазначити, що варіант PROGINS (обумовлений наявністю вставки Alu) знаходиться у сильному нерівноважному зчепленні з rs1042838 (Val660Leu) у екзоні 4 і rs1042839 (His770His) у екзоні 5 гена PGR із утворенням одноіменного гаплотипу [26, 316]. Наявність внаслідок генетичної гетерогенності у жінок неповноцінних форм прогестеронових рецепторів може являти собою клінічну проблему. Адже, окрім проблем із

фертильністю, такі жінки, теоретично, можуть по іншому відповідати на замісну гормональну терапію із застосуванням прогестерону.

Для дослідження генетичного ризику передчасних пологів та гормональної дисфункції, обумовлених варіантом гена PGR, було розроблено дизайн дослідження за принципом випадок-контроль, у якому до основної групи було залучено 30 вагітних жінок із прогестероновою недостатністю та загрозою передчасних пологів, а до групи порівняння - 30 рандомно обраних з основної групи вагітних жінок із нормальним (фізіологічним) перебігом вагітності.

При обрахунку та порівнянні розподілу частот генотипів за варіантом гена PGR у обстежених групах вагітних не виявили значущих відмінностей (табл. 6.1), хоча було визначено підвищення частоти розповсюдження генотипів T2T2 серед вагітних основної групи на противагу вагітним групи порівняння (6,68% проти 3,34%), а також генотипів T1T2 у вагітних групи порівняння на відміну від основної групи (36,66% проти 23,32%).

У обстежених вагітних основної групи спостерігали достовірне підвищення рівнів прогестерону, естрадіолу та плацентарного лактогену після лікування. Слід зазначити, що у вагітних жінок після лікування рівні естрадіолу та плацентарного лактогену були в референтних межах показників та достовірно не відрізнялися від показників групи порівняння. Не зважаючи на зростання середнього рівня прогестерону після лікування, у вагітних основної групи середній рівень прогестерону після лікування був значуще зниженим на відміну від групи порівняння, тому в подальшому при виконанні роботи гормональний статус було оцінено з урахуванням генетичних особливостей за дослідженим варіантом гена PGR.

В нашому дослідженні було визначено, що вагітні жінки основної групи, які мали ознаки загрози передчасних пологів, були старші за жінок контрольної групи. І це повністю відповідає даним наукової літератури [147, 169, 186], де вказано, що вік жінки є одним із факторів який впливає на продукування гормонів при вагітності [Cobo T, Eick SM, Giurgescu C.]. Але нами не було виявлено при кореляційному аналізі значущого зв'язку між дослідженим варіантом гена та віком жінок, а також

іншими клінічними характеристиками, тому дані особливості вагітних основної групи не мали жодного впливу на отримані результати генетичного ризику.

Недостатність гормональної відповіді у вагітних із загрозою передчасних пологів проявляється зниженням рівнів всіх гормонів, які виробляються плацентою. Така ситуація демонструє значні та тривалі порушення функціонування фетоплацентарної системи та розвитку недостатності плаценти на цьому фоні. Для корекції таких патологічних розладів вагітним в першу чергу призначають препарати прогестерону.

З іншої сторони, застосування прогестерону здатне продовжити вагітність лише в частині випадків, і результати масштабних досліджень [183, 222, 227] по вивченню ефективності даного виду препаратів у вагітних із загрозою передчасних пологів/викиднів досі по нез'ясованим причинам залишаються спірними [Gibson KS, Lee JY, Lorth E.] Тому досі залишаються відкритими питання щодо оптимального дозування та шляхів введення препаратів прогестерону [204, 205], а результати цього нашого дослідження прямо вказують що ця оптимізація має бути проведена для вагітних жінок з прогестероновою недостатністю і ризиком передчасних пологів із врахуванням генетичного фактору, такого як наявність у вагітної генотипу T2T2. Але проведене дослідження є пілотним і є лімітованим за числом пацієнток, включених до генотипування та подальшого статистичного аналізу, тому необхідні подальші масштабні роботи для вивчення асоціацій варіанта PROGINS гена PGR із ефективністю лікування прогестероновою недостатністю та зниження ризику передчасних пологів.

Лікування вагітних групи ризику було проведене у 50 жінок в II та III триместрах вагітності. Основну групу лікування склали 25 вагітних групи ризику із загрозою передчасних пологів, які отримували диференційовану терапію, в залежності від лабораторних, ультразвукових даних, показників доплерометрії, генетичних та гормональних досліджень. Групу порівняння (контрольна) склали 25 вагітних, які отримували лікування відповідно до існуючих рекомендацій і наказів. Результати терапії вважали значимими при наявності позитивної динаміки всіх клініко-параклінічних показників.

Для дослідження генетичного ризику передчасних пологів та гормональної дисфункції, обумовлених варіантом гена PGR, було розроблено дизайн дослідження за принципом випадок-контроль, у якому до основної групи було залучено 30 вагітних жінок із прогестероновою недостатністю та загрозою передчасних пологів: з генотипом T1T1 – 70%, T1T2 – 23,32%, T2T2 – 6,68%.

Пацієнткам основної групи з наявністю генотипу T1T1, зниженням рівня ФПК та наявністю ультразвукових змін в плаценті (потовщення плаценти, наявність афункційних зон) була призначена комплексна терапія [37, 295]. Зокрема, застосовували гестагени (2 капсули інтравагінально по 2-3 рази на добу до 37-го тижня вагітності), антиагреганти – ацетилсаліцилову кислоту (100 мг на добу, курс лікування - 2 тижня), “Актовегін” (по 200 мг 3 рази на добу у вигляді драже, курс лікування - 3 тижня). Надалі проводився динамічний ехографічний та доплерометричний контроль.

Як результат проведеної терапевтичної тактики лікування відзначалось зниження клінічних симптомів, зменшення ризику передчасного дозрівання плаценти в 2 рази, запобігання розвитку фетоплацентарної недостатності, а також у 84% випадків дозволило уникнути клінічної симптоматики загрози передчасних пологів. В тому числі у 19 (76,0%) випадків пологи були терміновими з народженням здорового доношеного плода, які отримали за шкалою Апгар по 8-9 балів.

У частини пацієнток групи ризику визначалась наявність генотипу T1T2, спостерігалось зниження рівня всіх плацентарних гормонів та наявність ділянок склерозу та афункційних зон в плаценті, передчасне старіння плаценти до гестаційного терміну.

Згідно отриманим даним, пацієнткам цієї групи було призначено лікування гестагенами - прогестерон (2 капсули інтравагінально 2-3 рази на добу до 37 тижнів вагітності) і антиагреганти (0,75 мг на добу) та ацетилсаліцилова кислота (100 мг на добу). При застосуванні даної терапії відмічались покращення клінічних та ультразвукових показників: вагітні народили в терміні 38-40 тиж. Живі, доношені плоди за шкалою Апгар 8-10 балів [307].

У вагітних основної групи з генотипом T2T2, зниженням рівня гормонів ФПК (суттєве зниження рівня прогестерону в крові, зниження естрадіолу та підвищення рівня плацентарного лактогену), ультразвуковими змінами в структурі плаценти та порушенням кровотоку в пупковій артерії, гормональна терапія виявилася неефективною [66]. Тому в даній групі пацієнтів була призначена спазмолітична терапія, Mg B6 по 2 т. 2р/день, параверин 2% 1,0 в/м 2 р/день, Актовегін призначали у вигляді драже по 200 мг 3 рази в добу протягом 3 тижнів з наступним ехографічним і доплерометричним контролем та при виникненні переймопобідних болей та загрози передчасних пологів застосовували препарати В-симпатоміметиків, що знімають скорочення матки.

Вагітні даної групи народили в терміні 37 тижнів живих, доношених дітей з оцінкою Апгар 8-10 балів.

Вагітні контрольної групи по лікуванню 25 жінок отримували стандартну терапію загрози передчасних пологів згідно діючих наказів. Лікування включало:

- призначення препаратів мікронізованого прогестерону вагінально в добовій дозі 400 мг на добу до 37 тижнів вагітності,
- токолітичну терапію блокаторами кальцієвих каналів (ніфедипін за схемою: 10 мг кожні 15 хвилин протягом 2-х годин та 10 мг кожні 8 годин протягом 2-х діб),
- профілактику респіраторного дистрес-синдрому плода бетаметазоном в дозі 24 мг на курс у вигляді двох внутрішньом'язевих ін'єкцій по 12 мг.

Із результатів проведеного дослідження видно, що в основній групі термінові пологи відбулися в 76% проти 48% в групі контролю, передчасні пологи в основній групі становили 24% проти 52% в групі контролю.

На підставі даних, отриманих при комплексній оцінці стану фетоплацентарної системи і плоду, нами був проведений аналіз результатів пологів у вагітних групи ризику передчасних пологів, самостійні пологи відбулися в 85% вагітних основної групи 37% групи контролю, пологорозрішення шлягом кесарського розтину в 15% основної групи проти 63% групи контролю. Слід зазначити, що кесарський розтин в групі контролю було проведено у зв'язку з дистресом плода під час вагітності та пологів.

Отже, проведене дослідження демонструє, що для профілактики передчасних пологів та запобіганню формування плацентарної дисфункції потрібно використовувати комплекс діагностичних та лікувально-профілактичних методів та заходів із залученням сучасних технологій в середньому та пізньому фетальному періодах. Саме це дозволить виявити ознаки передчасних пологів та своєчасно провести корекцію даного стану.

У сучасній медицині математичні моделі та статистичний аналіз займають важливе місце у прогнозуванні різноманітних медичних явищ, зокрема передчасних пологів. Використання математичних моделей дозволяє акушер-гінекологам оцінити ризик передчасних пологів на основі різних параметрів, таких як вік матері, стан здоров'я, наявність хронічних захворювань, результати ультразвукових досліджень та інших показників. Завдяки такому підходу, лікарі можуть точно визначити групи ризику і вжити своєчасних заходів для попередження передчасних пологів або для надання необхідної медичної допомоги в разі їх виникнення [123].

За допомогою методу логістичної регресії нами було встановлено, що найбільш прогностично цінними з досліджених нами показників є: цервікометрія, генотип PROGINS за геном PGR, а також рівні в плазмі крові прогестерону, естрадіолу та плацентарного лактогену. Збільшення показника цервікометрії на 1 мм зменшує шанси передчасних пологів на 3,1%. Збільшення рівня прогестерона на одну одиницю (нмоль/л) зменшує шанси на настання передчасних пологів на 6,7%, естрадіола на одну одиницю (нмоль/л) – на 1,5%, та плацентарного лактогена на одну одиницю (мкг/л) – на 11,7%. Для генотипу PROGINS за геном PGR T1/T1 шанси передчасних пологів нижчі на 68,8% порівняно з генотипом T2/T2, а для генотипу T1/T2 шанси передчасних пологів нижчі на 83,7% порівняно з генотипом T2/T2.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі розглянуто теоретичні основи та запропоновано практичні заходи, що сприяють підвищенню ефективності ранньої комплексної діагностики та прогнозуванню порушень функціональної системи у вагітних жінок із загрозою передчасних пологів.

1. При проведенні ретроспективного аналізу встановлено, що у вагітних з ознаками передчасних пологів в анамнезі спостерігаються гінекологічні захворювання, зокрема, зміни менструальної функції (23%) у вигляді гіпоменструального синдрому (19%), дисфункціональних маткових кровотеч (11%) та альгодисменореї (25%).

2. Показники прогестерону, естрадіолу та плацентарного лактогену в групі пацієнток із загрозою передчасних пологів вірогідно знижуються, порівняно зі здоровими жінками відповідно в 2,7 рази, 2,4 рази та 5,7 разів.

3. Доплерометричні показники (систоло-діастолічне співвідношення та пульсаційний індекс в артеріях пуповини) у вагітних із загрозою передчасних пологів зростають, порівняно з контрольною групою відповідно в 1,18 рази та 1,14 разів.

4. При морфологічному дослідженні плацент при загрозі передчасних пологів було відзначено наступні ознаки: вищий відсоток «ранніх» стовбурових ворсинок, вищий відсоток проміжних незрілих ворсинок, радикальне зниження частки термінальних «спеціалізованих» ворсинок та зростання відсотка ембріональних ворсинок в плацентах жінок основної групи. Дані ознаки говорять про незрілість ворсинчастого дерева у таких пацієнток.

5. Серед пацієнток, включених як до основної групи дослідження (з ознаками загрози передчасних пологів), так і до групи контролю (здорові вагітні), переважає варіант генотипу T1T1 PROGINS за геном PGR. При ознаках загрози передчасних пологів тенденція до зниження рівня прогестерону спостерігається у жінок з генотипом T2T2 PROGINS за геном PGR.

6. На підставі отриманих даних, після проведення комплексу досліджень (ультразвукових, гормональних та генетичних) та застосованого диференційованого підходу до терапії, було досягнуто зниження частоти передчасних пологів в 2,2 рази та підвищення частоти строкових пологів в 1,6 рази, і в подальшому зменшення несприятливих наслідків гестаційного процесу, перинатальної захворюваності та смертності.

7. За допомогою методу логістичної регресії нами було встановлено, що найбільш прогностично цінними з досліджених нами показників є: цервікометрія, генотип PROGINS за геном PGR, а також рівні в плазмі крові прогестерону, естрадіолу та плацентарного лактогену. Збільшення показника цервікометрії на 1 мм зменшує шанси передчасних пологів на 3,1%. Збільшення рівня прогестерона на одну одиницю (нмоль/л) зменшує шанси на настання передчасних пологів на 6,7%, естрадіола на одну одиницю (нмоль/л) – на 1,5%, та плацентарного лактогена на одну одиницю (мкг/л) – на 11,7%. Для генотипу PROGINS за геном PGR T1/T1 шанси передчасних пологів нижчі на 68,8% порівняно з генотипом T2/T2, а для генотипу T1/T2 шанси передчасних пологів нижчі на 83,7% порівняно з генотипом T2/T2.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Вагітні жінки групи високого перинатального ризику, зокрема, які мають в анамнезі порушення менструальної функції, потребують комплексного генетичного обстеження (ген PGR в I триместрі вагітності), який є маркером розвитку передчасних пологів.

2. Для доклінічного прогнозування загрози передчасних пологів рекомендується використовувати ультразвукову цервікометрію, показники гормонального стану фето-плацентарного комплексу (прогестерон, естрадіол, плацентарний лактоген) та доплерометричні показники артерій пуповини.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Барковський ДЄ. Зміни Т-хелпер асоційованих цитокінів при загрозі невиношування вагітності. Запорізький медичний журнал. 2019;21(3):373-6. doi: 10.14739/2310-1210.2019.3.169191
2. Бойко ВІ, Воліна-Стахорна ЮС. Профілактика невиношування вагітності у жінок з вродженими аномаліями розвитку матки. Здоров'я жінки. 2017;7:93-5. doi: 10.15574/HW.2017.123.93
3. Бойко ВІ, Радько ВЮ. Профілактика невиношування вагітності у жінок з хронічним ендометритом в анамнезі. Здоров'я жінки. 2016;7:112-4.
4. Бойчук АВ, Нікітіна ІМ, Кондратюк ВК, Калашник НВ. Профілактика невиношування багатоплідної вагітності з використанням розвантажувального акушерського песарія. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2017;1:23-8. doi: 10.11603/24116-4944.2017.1.7101
5. 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;1:41-7. doi: 10.11603/24116-4944.2018.1.8625
6. Бородай ІС, Паюл ЮЮ, Шелест НВ. Етіологія невиношування вагітності, аналіз перебігу вагітності у жінок з даною патологією. В: Матеріали XVII Міжнар. наук. конф. студентів, молодих вчених та фахівців Актуальні питання сучасної медицини; 2020 Бер 26-27; Харків. Харків; 2020, с. 48.
7. Булавенко ОВ, Вознюк АВ, Костюченко АВ, Титаренко НВ, Балабуєва СВ, Михальчук МА, та ін. Що ми можемо змінити в профілактиці передчасних пологів у жінок із багатопліддям? Перинатологія і педіатрія. 2018;4:49-53. doi: 10.15574/PP.2018.76.49
8. Булавенко ОВ, Мунтян ОА. Особливості діагностики переривання вагітності на ранніх термінах у жінок із звичним невиношуванням. Галицький лікарський вісник. 2018;25(1):7-9. doi: 10.21802/gmj.2018.1.6

9. Булавенко ОВ, Мунтян ОА, Коньков ДГ, Фурман ОВ. Ультразвукова характеристика кровотоку в судинах матки в I триместрі вагітності у жінок із звичним невиношуванням в анамнезі. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2018;22(1):72-6. doi: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(1)-14

10. Венцківська ІБ, Біла ВВ, Загородня ОС. Передчасні пологи (Клінічна лекція). Здоров'я жінки. 2018;4:9-11. doi: 10.15574/HW.2018.130.9

11. Венцківський БМ, Поладич ІВ. Патогенетичні механізми невиношування у жінок з багатоплідною вагітністю, зумовленою застосуванням допоміжних репродуктивних технологій. Здоров'я жінки. 2016;6:173-6.

12. Вереснюк НС, Пирогова ВІ. Гістероскопія в діагностиці та лікуванні аномалій розвитку матки у пацієнок з невиношуванням вагітності. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2019;9(1):35-41. doi: 10.24061/2413-4260.IX.1.31.2019.5

13. Вереснюк НС, Пирогова ВІ. Ефективність корекції внутрішньоматкової перегородки у пацієнок із невиношуванням вагітності. Вісник наукових досліджень. 2016;1:69-70. doi: 10.11603/2415-8798.2016.1.6130

14. Воробйова ІІ, Живецька-Денисова АА, Рудакова НВ, Ткаченко ВБ, Толкач СМ, Наквасюк ТС. Особливості місцевого імунітету у жінок з невиношуванням. Перинатологія і педіатрія. 2017;4:49-53. doi: 10.15574/PP.2017.72.49

15. Воробйова ІІ, Живецька-Денисова АА, Ткаченко ВБ, Рудакова НВ, Толкач СМ. Невиношування вагітності: сучасні погляди на проблему (Огляд літератури). Здоров'я жінки. 2017;3:113-7.

16. Воробйова ІІ, Наквасюк ТС, Ткаченко ВБ, Толкач СМ, Живецька-Денисова АА, Рудакова НВ. Сучасний погляд на проблему передчасних пологів (Огляд літератури). Слово про Здоров'я. 2019;22:38-41.

17. Воробйова ІІ, Скрипченко НЯ, Ткаченко ВБ, Рудакова НВ, Живецька-Денисова АА, Толкач СМ. Визначення ролі поліморфізму генів-кандидатів у передчасному перериванні вагітності різних термінів. Перинатологія і педіатрія. 2016;3:61-4. doi: 10.15574/PP.2016.67.61

18. Геряк СМ, Петренко НВ, Добрянська ВЮ, Якимчук ОА. Патогенетичні підходи до лікування передчасних пологів на тлі хронічного вогнища інфекції. Здоров'я жінки. 2017;3:54-8. doi: 10.15574/HW.2017.119.54

19. Гладчук ІЗ, Панчук ЕА. Особливості доплерометричних показників фетоплацентарного комплексу у жінок із загрозою передчасних пологів на фоні застосування метаболічної терапії. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2019;2:31-4. doi: 10.35278/2664-0767.2(44).2019.180864

20. Гнатко ОП, Кривоустов ОС. Ефективність прогестеронової терапії у жінок із загрозовим абортom залежно від поліморфізму гена рецептора прогестерону. Буковинський медичний вісник. 2017;21(1):44-8. doi:10.24061/2413-0737.XXI.1.81.2017.9

21. Гнатко ОП, Кривоустов ОС. Оцінка ефективності прогестеронової терапії загрозового аборту на підставі клініко-генетичного підходу з урахуванням алельного поліморфізму гена рецептора прогестерону rs590688. Експериментальна і клінічна медицина. 2017;74(1):71-6.

22. Голяновський ОВ, Рубінштейн АМ, Бачинська МА. Ефективність комбінованого застосування сублінгвальної та вагінальної форм мікронізованого прогестерону в терапії загрози передчасних пологів. Репродуктивна ендокринологія. 2016;1:41-6. doi: 10.18370/2309-4117.2016.27.41-46

23. Голяновський ОВ, Слободян ЮВ. Сучасна профілактика та терапія загрози передчасних пологів. Вісник Вінницького наці онального медичного університету. 2016;20(1 Ч 1):40-3.

24. Голяновський ОВ, Стецюк КВ. Профілактика і терапія загрози передчасних пологів у вагітних з передлежанням плаценти. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2017;21(1):280-3.

25. Голяновський ОВ, Супрунюк КВ, Фролов СВ. Оцінювання функції плацентарного комплексу і профілактика невиношування у вагітних із лейоміомою матки. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;5:45-50. doi: 10.30841/2708-8731.5.2022.265478

26. Гопчук ОМ. Диференційований підхід до застосування прогестерону в акушерсько-гінекологічній практиці. Здоров'я жінки. 2016;2:36-41. doi: 10.15574/HW.2016.108.37

27. 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. doi: 10.31071/promedosvity2021.02.018

28. Грищенко ОВ, Коровай СВ, Лахно ІВ. Патогенетичне обґрунтування методів профілактики передчасних пологів. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2021;7:21-9. doi: 10.26565/2617-409X-2021-7-03

29. Домакова НВ. Сучасна тактика ведення передчасних пологів при вилитті навколоплідних вод. В: Матеріали наук.-практ. семінару у форматі телемосту (Київ-Одеса-Миколаїв-Херсон) Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги; 2019 Вер 12; Київ. Київ; 2019, с. 112.

30. Дяк КВ. Прогнозування передчасних пологів у вагітних із загрозою передчасних пологів. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2018;8(2):87-92. doi: 10.24061/2413-4260.VIII.2.28.2018.13

31. Дяк КВ, Юзько ОМ, Приймак СГ. Роль фетального фібронектину в прогнозуванні передчасних пологів у вагітних групи ризику. Буковинський медичний вісник. 2017;21(4):62-7. doi: 10.24061/2413-0737.XXI.4.84.2017.124

32. Дяк КВ, Юзько ОМ. Причинні фактори передчасних пологів (новий погляд на проблему). Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2017;7(1):62-8. doi: 10.24061/2413-4260.VII.1.23.2017.11

33. Дяк КВ, Юзько ОМ. Прогнозування передчасних пологів: реалії і перспективи. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2017;7(4):87-90. doi: 10.24061/2413-4260.VII.1.23.2017.11

34. Жабченко ІА. Звичне невиношування: що необхідно робити і чого робити не слід. Здоров'я України. Гінекологія. Акушерство. Репродуктологія. 2017;3:10-1.

35. Живецька-Денисова АА, Воробйова П, Скрипченко НЯ, Ткаченко ВБ, Рудакова НВ. Невиношування вагітності: сучасні підходи до діагностики,

профілактики та лікування. Патологія. 2021;18(3):328-39. doi: 10.14739/2310-1237.2021.3.232302

36. Живецька-Денисова АА, Воробйова П, Толкач СМ, Раздайбедін СМ, Бондаренко ЮМ. Невиношування вагітності: сучасні підходи до діагностики, профілактики та лікування. Перинатологія і педіатрія. 2017;2:91-8. doi: 10.15574/PP.2017.70.91

37. Живецька-Денисова АА, Воробйова П, Скрипченко НЯ, Толкач СМ, Раздайбедін СМ, Бондаренко ЮМ. Плацентарні маркери невиношування вагітності. Патологія. 2021;18(3):328-39. doi: 10.14739/2310-1237.2021.3.232302

38. Жук СІ. Зниження перинатальних ризиків при невиношуванні вагітності на ранніх і пізніх термінах. Жіночий лікар. 2018;1:27-8.

39. Жук СІ, Ус ІВ. Стан плода у вагітних із загрозою передчасних пологів на фоні тромболітичних розладів після застосування протитромботичної терапії. Здоров'я жінки. 2016;3:36-9. doi: 10.15574/HW.2016.109.36

40. Жук СІ, Ус ІВ. Лікування вагітних із загрозою передчасних пологів на фоні тромбофілічних розладів. Здоров'я жінки. 2016;1:75-80.

41. Жук СІ, Чечуга СБ, Ночвіна ОА. Мікронізований прогестерон у комплексній прегравідарній підготовці та веденні вагітності в жінок зі звичним невиношуванням на фоні хронічного ендометриту. Репродуктивна ендокринологія. 2020;4:72-8. doi: 10.18370/2309-4117.2020.54.72-78

42. Заставний І, Ященко А, Ткач І, Луцик О. Результати скануючої електронної мікроскопії ворсинок хоріона ембріонів людини при ранньому невиношуванні вагітності. Biomedical and biosocial anthropology. 2017;29:40-5.

43. Заставний І, Ященко А, Ткач І, Шпонька І, Луцик О. Роль експресії Кі67 та іNOS у ранньому невиношуванні вагітності. Вісник проблем біології і медицини. 2018;1(1):280-5. doi: [10.29254/2077-4214-2018-1-1-142-280-285](https://doi.org/10.29254/2077-4214-2018-1-1-142-280-285)

44. Ібадова ТВ, Маляр ВВ, Маляр ВА, Маляр ВолВ. Комплексна оцінка перебігу загрози передчасних пологів у жінок з недиференційованою дисплазією сполучної тканини. Український медичний часопис. 2022;5:1-3. doi: 10.32471/umj.1680-3051.151.234210

45. Каліновська ІВ. Генетичні аспекти невиношування вагітності. Буковинський медичний вісник. 2016;20(2):35-8. doi: 10.24061/2413-0737.XX.2.78.2016.69
46. Комарасамі А, Девалл АДж. Спорадичний викидень і звичне невиношування вагітності. Репродуктивна ендокринологія. 2020;6:88-94. doi: 10.18370/2309-4117.2020.56.88-94
47. Коньков ДГ, Булавенко ОВ, Галич СР, Жабченко ІА, Старовер АВ, Журавльов ОЮ. Профілактика передчасних пологів. Київ; 2017. 56 с.
48. Коровай СВ. Стан системи «гістамін-гістаміназа» у жінок із загрозою невиношування вагітності. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2018;18(1):57-67.
49. Коровай С, Лахно І, Грищенко О, Дроговоз К, Блажко Ю, Луцький А. Оптимізація моніторингу скоротливої діяльності матки та стану плода в жінок із загрозою передчасних пологів. Репродуктивна ендокринологія. 2021;3:32-4. doi: 10.18370/2309-4117.2021.59.32-34
50. Корнієнко ВГ. Аналіз показників катехоламінів у вагітних із загрозою передчасних пологів. Буковинський медичний вісник. 2018;22(1):59-65. doi: 10.24061/2413-0737.XXII.1.85.2018.9
51. Коровай СВ. Вміст оксипроліну та глікозаміногліканів у сироватці крові у жінок з невиношуванням вагітності на ранніх і пізніх термінах. Вісник проблем біології і медицини. 2018;3:133-7. doi: 10.29254/2077-4214-2018-3-1-145-133-137
52. Коровай СВ, Лахно ІВ. Підвищення ефективності прогнозування передчасних пологів. Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина. 2021;42:51-6. doi: 10.26565/2313-6693-2021-42-06
53. Корчинська ОО, Бисага НЮ. Профілактика передчасних пологів у жінок із доброякісною патологією шийки матки в анамнезі. Здоров'я жінки. 2017;9:59-64. doi: 10.15574/HW.2017.125.59
54. Кравченко ОВ. Диференційовані підходи до профілактики перинатальних ускладнень у вагітних із невиношуванням на ранніх термінах гестації. Репродуктивна ендокринологія. 2020;1:51-4. doi: 10.18370/2309-4117.2020.51.51-54

55. Кравченко ОВ. Особливості формування судинного компонента хоріона при невиношуванні вагітності у I триместрі гестації. Здоров'я жінки. 2016;8:72-4. doi: 10.15574/HW.2016.114.72

56. Кривопустов ОС, Досенко ВС. Варіанти гена рецептора прогестерону як генетичний фактор ризику розвитку загрозливого аборту. Фізіологічний журнал. 2016;62(6):60-4. doi: 10.15407/fz62.06.060

57. Кривопустов ОС. Дослідження прогестерон індукованого блокуючого фактора при лікуванні жінок із загрозливим абортom з урахуванням поліморфізму гена рецептора прогестерону. Медичні перспективи. 2017;22(2):91-5. doi: 10.26641/2307-0404.2017.2.109836

58. Кривопустов ОС. Особливості клінічного перебігу загрозливого абортu у вагітних з різними варіантами алельного поліморфізму гена рецептора прогестерону. Хірургія України. 2017;3:73-7.

59. Кривопустов ОС. Прогнозування розвитку загрозливого абортu у жінок з урахуванням поліморфізму гена прогестеронового рецептора. Медицина сьогодні і завтра. 2016;70(1):66-71.

60. Кривопустов ОС. Прогнозування та оптимізація лікування загрозливого абортu у жінок з урахуванням алельного поліморфізму гена рецептора прогестерону [автореферат]. Київ; 2018. 21 с.

61. Кривопустов ОС. Роль прогестерон-індукованого блокуючого чинника в прогнозуванні й терапії невиношування вагітності. Акушерство. Гінекологія. Генетика. 2016;2(3):16-8.

62. Круть ЮЯ, Шевченко АО, Сюсюка ВГ, Беленічев ІФ. Оцінювання впливу комплексної терапії загрози передчасних пологів на особливості стресорезистентності вагітних, акушерські та перинатальні наслідки розродження. Перинатологія і педіатрія. Україна. 2019;2:27-31. doi: 10.15574/PP.2019.78.27

63. Лаба ОВ. Профілактика порушень фетоплацентарного комплексу у жінок із ризиком і загрозою передчасних пологів (Огляд літератури). Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;2:32-6. doi: 10.30841/2708-8731.2.2021.232522

64. Лахно ІВ, Коровай СВ. Актуальні питання прогнозування і профілактики передчасних пологів. Здоров'я жінки. 2020;1:8-12. doi: 10.15574/HW.2020.147.8

65. Лещева ТВ, Романенко КЛ. Невиношування вагітності у жінок, які народжують уперше у віці понад 40 років: рання діагностика та профілактика. Здоров'я жінки. 2017;1:66-7. doi: 10.15574/HW.2017.117.66

66. Лісова КМ, Каліновська ІВ, Токар ПЮ. Зміни гормонального статусу у вагітних з невиношуванням у ранні терміни гестації. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2021;10(4):35-40. doi: 10.24061/2413-4260.X.4.38.2020.3

67. Лісова КМ, Каліновська ІВ, Юзько ОМ. Зміни гормонального статусу у вагітних з невиношуванням у ранні терміни гестації. Лікарська справа. 2019;5-6:71-6. doi: 10.31640/JVD.5-6.2019(8)

68. Лоскутова ІВ, Бічевська РГ, Корнієць НГ. Нові аспекти в патогенезі невиношування вагітності в жінок із екстрагенітальною патологією. Репродуктивна ендокринологія. 2021;3:40-4. doi: 10.18370/2309-4117.2021.59.40-44

69. Маланчук ЛМ, Маланчин ІМ, Маланчук СЛ, Кучма ЗМ. Коротка шийка матки – предиктор передчасних пологів. Здоров'я жінки. 2016;1:67-9.

70. Маляр ВА, Федішин ТВ, Маляр ВолВ. Оптимізація системи лікувально-профілактичних заходів у жінок при невиношуванні вагітності, асоційованого з дисбіозом піхви. Науковий вісник Ужгородського університету. Серія Медицина. 2017;2:87-92.

71. Маркін ЛБ, Шатилович КЛ, Семенина ГБ. Профілактика невиношування вагітності після індукції овуляції в жінок з ендокринним непліддям в анамнезі. Запорізький медичний журнал. 2019;21(4):484-90. doi: 10.14739/2310-1210.2019.4.173345

72. Міщенко ВП, Міщенко ВВ, Лавриненко ГЛ, Головатюк-Юзефпольська ІЛ, Білоусов СВ, Котляренко ВМ. Патогенетичне обґрунтування алгоритму підготовки до вагітності майбутніх батьків зі звичним невиношуванням в анамнезі жінок. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2021;1:115-22. doi: 10.11603/24116-4944.2021.1.12366

73. Мосендз ОВ. Причини і клініка дуже ранніх передчасних пологів. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;6:44-9. doi: 10.30841/2708-8731.6.2021.244377
74. Мосендз ОВ. Тактика ведення дуже ранніх передчасних пологів. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;7-8:45-50. doi: 10.30841/2708-8731.7-8.2021.250832
75. Москаленко ВФ. Біостатистика. Київ: Книга плюс; 2009. 184 с.
76. Мунтян ОА. Діагностика та прогнозування патології імплантації у жінок із звичним невиношуванням вагітності [дисертація]. Вінниця; 2019. 189 с.
77. Набхан ОВ. Профілактика невиношування вагітності у II триместрі у жінок, які багато народжують. Здоров'я жінки. 2017;5:71-3. doi: 10.15574/HW.2017.121.71
78. Невгадовська ПМ, Чучуга СБ, Ночвіна ОА, Дзись НП. Клінічна характеристика жінок із звичним невиношуванням вагітності та хронічним ендометритом. Вісник Вінницького національного медичного університету.2020;24(4):629-32. doi: 10.31393/reports-vnmedical-2020-24(4)-12
79. Нікітіна ІМ, Бойчук АВ, Кондратюк ВК, Бабар ТВ. Застосування неінвазивного серкляжу у поєднанні з мікронізованим прогестером при невиношуванні багатоплідної вагітності. Галицький лікарський всник. 2017;24(4):26-30.
80. Нікітіна ІМ. Ефективність мікронізованого прогестерону при невиношуванні багатоплідної вагітності. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2017;21(1 Ч 2):283-9.
81. Нікітіна ІМ. Комбіноване застосування різних форм мікронізованого прогестерону в лікуванні загрози переривання вагітності при багатоплідді. Репродуктивна ендокринологія. 2017;3:68-73. doi: 10.18370/2309-4117.2017.35.68-73
82. Ночвіна ОА. Роль мікробіоценозу піхви в генезі невиношування вагітності. Репродуктивна ендокринологія. 2019;1:22-8. doi: 10.18370/2309-4117.2019.45.22-28

83. Опришко В, Мамчур В, Носівець Д, Прохач Г, Курт-Аметова Г. Ефективна, безпечна і раціональна фармакотерапія ендогенного дефіциту прогестерону. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;1:21-5. doi: 10.30841/2708-8731.1.2021.229705

84. Ошовський ВІ. Сучасні аспекти первинної профілактики передчасних пологів. Здоров'я України. Гінекологія. Акушерство. Репродуктологія. 2019;2:20.

85. Павловська ОМ, Павловська КМ, Краснова ЖО. Особливості стану інтестинальної мікробіоти у жінок зі звичним невиношуванням вагітності. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2019;2:58-62. doi: 10.11603/24116-4944.2019.2.10919

86. Павловська ОМ, Павловська КМ. Порівняльний аналіз передчасних пологів у жінок із нормальною та надмірною масою тіла. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2016;1:110-1.

87. Панчук ЕА. Стан згортаючої системи крові у вагітних із загрозою передчасних пологів при застосуванні метаболічної терапії. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2019;9(1):47-50. doi: 10.24061/2413-4260.IX.1.31.2019.7

88. Перхулин ОМ. Профілактика невиношування вагітності, ускладненої істміко-цервікальною недостатністю, у жінок з ановулярним непліддям [дисертація]. Івано-Франківськ; 2021. 249 с.

89. Петренко ЄВ, Струбчевська КР. Передчасні пологи: питання прогнозування, профілактики та ведення (Огляд літератури). Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;3:57-64. doi: 10.30841/2708-8731.3.2021.234245

90. Пирогова ВІ, Козловський ІВ, Вереснюк НС, Малачинська МЙ. Ефективність застосування різних форм мікронізованого прогестерону під час лікування загрози абортів. Здоров'я жінки. 2017;5:74-7. doi: 10.15574/HW.2017.121.74

91. Пирогова ВІ, Ошуркевич ОО. Антифібринолітична терапія у клініці невиношування вагітності – аспекти лікувальної тактики. Здоров'я жінки. 2017;4:78-82. doi: 10.15574/HW.2017.120.78

92. Радько ВЮ. Профілактика невиношування вагітності у жінок з хронічним ендометритом в анамнезі [автореферат]. Київ; 2016. 21 с.
93. Резніченко ГІ, Резніченко НЮ, Потебня ВЮ, Антонюк ІЛ. Перспективи лікування загрози передчасних пологів із застосуванням сублінгвальної форми мікронізованого прогестерону. Здоров'я жінки. 2016;7:28-32. doi: 10.15574/HW.2016.113.28
94. Рижов ОА, Пенкін ЮМ. Статистичні методи опрацювання результатів медично-біологічних досліджень. Львів: Магнолія 2006; 2022. 160 с.
95. Романенко ТГ. Плацентарна дисфункція як предиктор невиношування вагітності. Репродуктивна ендокринологія. 2017;1:77-82. doi: 10.18370/2309-4117.2017.33.77-82
96. Седзюх ІМ, Дяк КВ, Семеняк АВ. Особливості загрози передчасних пологів у першородящих та повторнородящих. Медичний форум. 2017;12:84-6.
97. Сіліна НК, Коваль ГМ, Сіліна ТМ, Бережной ВВ, Нестерова ЮМ. Мікробіологічні аспекти дисбіозу при безплідності і невиношуванні вагітності та їхня корекція. Здоров'я жінки. 2017;10:50-2. doi: 10.15574/HW.2017.126.50
98. Скрипниченко НЯ, Воробйова ІІ, Мазур ТМ, Ткаченко ВБ. Оцінювання цитокінового статусу жінок з невиношуванням вагітності. Здоров'я жінки. 2019;4:59-63. doi: 10.15574/HW.2019.140.59
99. Соловей ВМ. Діагностика плацентарної дисфункції та прогнозування перинатальних ускладнень у жінок із невиношуванням у ранні терміни гестації (огляд літератури). Клінічна та експериментальна патологія. 2020;19(2):91-7. doi: 10.24061/1727-4338.XIX.2.72.2020.13
100. Соловей ВМ. Прогнозування перинатальних ускладнень у жінок із невиношуванням вагітності у ранні терміни гестації (огляд літератури). Клінічна та експериментальна патологія. 2021;20(3):96-105. doi: 10.24061/1727-4338.XX.3.77.2021.14
101. Ткаліч ВО, Поладич ІВ. Імуногістохімічні особливості експресії прогестеронових рецепторів плацентарних структур при передчасних пологах. Здоров'я жінки. 2020;8:37-41. doi: 10.30841/2708-8731.6.2022.267680

102. Ткаліч ВО, Поладич ІВ, Купчік ВІ. Особливості плацентарних структур у жінок з передчасними пологами. Здоров'я жінки. 2020;8:37-41. doi: 10.15574/HW.2020.154.37

103. Ткаченко ВБ, Раздайбедіна АС, Воробйова ІІ. Оцінка ризику спонтанного викидня залежно від генетичних характеристик. Перинатологія та педіатрія. 2018;1:74-9. doi: 10.15574/PP.2018.73.74

104. Тот Б, Вюрфель В, Больман М, Зшокке Й, Рудник-Шеноборн С, Наврот Ф. та ін. Звичне невиношування вагітності: діагностичні та лікувальні підходи. Клінічний протокол Німецького, Австрійського і Швейцарського товариств гінекології та акушерства (DGGG, OEGGG and SGGG) (рівень S2k, номер реєстру AWMF 015/050). Медичні аспекти здоров'я жінки. 2020;1:14-6. doi: 10.1055/a-0586-4568

105. Туманова ЛЄ, Коломієць ОВ. Передній матково-шийковий кут як новий ультразвуковий маркер передчасних пологів у вагітних з ендокринним і поєднаним безпліддям в анамнезі. Репродуктивна ендокринологія. 2021;4:34-8. doi: 10.18370/2309-4117.2021.60.34-38

106. Тутченко ТМ, Бурка ОА, Самілик ВС, Трохимович ОВ, Кротик ОІ, Громова ОЛ. Час зменшити відсоток звичного невиношування вагітності неясного генезу. Репродуктивна ендокринологія. 2020;5:21-8. doi: 10.18370/2309-4117.2020.55.21-28

107. Федішин ТВ. Оптимізація діагностично-терапевтичних заходів при спонтанному і звичному невиношуванні вагітностей в анамнезі, асоційованих із дисбіозом піхви. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2017;1:120-3. doi: 10.11603/24116-4944.2017.1.7515

108. Федішин ТВ. Особливість патогенезу спорадичного і звичного невиношування у жінок, асоційованих із дисбіозом піхви, та корекція порушень [дисертація]. Ужгород; 2018. 178 с.

109. Франчук МО, Маланчук ЛМ, Франчук ОА. Сучасні шляхи корекції і профілактики невиношування багатоплідної вагітності, що наступила після

застосування допоміжних репродуктивних технологій. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2022;2:85-91. doi: 10.11603/24116-4944.2022.2.13456

110. Чуприна Л. Невиношування, втрати вагітності та неплідність – чи є спільний знаменник? З турботою про жінку. 2018;6:3-5.

111. Шевченко АО. Особливості акушерської та перинатальної патології на тлі загрози передчасних пологів. Запорізький медичний журнал. 2017;19(2):190-4. doi: 10.14739/2310-1210.2017.2.95690

112. Шевченко АО, Любомирська КС, Кирилук ОД. Невиношування вагітності: акцент на чинники ризику, патогенез та прогнозування. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. 2016;10(2-3):58–63.

113. Шурпяк СО, Пирогова ВІ. Важливість прогестерону для збереження вагітності на ранніх і пізніх термінах. Огляд літератури. Репродуктивна ендокринологія. 2019;4:49-54. doi: 10.18370/2309-4117.2018.48.49-54

114. Шурпяк СО, Пирогова ВІ. Спорадичне та звичне невиношування – сучасні світові підходи до діагностики та лікування (Системний огляд). Здоров'я жінки. 2017;10:122-7.

115. Щербина МО, Ліпко ОП, Щербина ІМ. Нові підходи до профілактики несприятливих перинатальних наслідків у жінок із невиношуванням вагітності. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2019;1:156-9. doi: 10.11603/24116-4944.2019.1.10205

116. Щербина МО, Потапова ЛВ, Ліпко ОП, Щербина ІМ, Мерцалова ОВ. Біорегуляторні та імунологічні особливості розвитку передчасних пологів. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2022;1:48-51. doi: 10.11603/24116-4944.2022.1.13250

117. Щурук НВ, Пирогова ВІ. Обґрунтування лікувальної тактики на прекоцепційному етапі у пацієнток з патологічними вагінальними виділеннями та обтяженим невиношуванням анамнезом. Здоров'я жінки. 2016;6:52-6. doi: 10.15574/HW.2016.112.52

118. Яроцький МЄ, Семенюк ЛМ. До питання оптимізації відновлення рецепторного потенціалу ендометрія пацієнток із синдромом полікістозних

яєчників та звичним невиношуванням вагітності в анамнезі. Здоров'я жінки. 2016;1:162-6.

119. Яєніковська СМ, Гошовська АВ. Вплив асоційованої інфекції на розвиток невиношування вагітності. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2020;19(1):37-41. doi: 10.24061/1727-0847.19.1.2020.6

120. Alfirevic Z, Stampalija T, Medley N. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017[cited 2022 Dec 10];6(6):CD008991. Available from:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6481522/pdf/CD008991.pdf> doi: 10.1002/14651858.CD008991.pub3

121. Andrikopoulou M, Purisch SE, Handal-Orefice R, Gyamfi-Bannerman C. Low-dose aspirin is associated with reduced spontaneous preterm birth in nulliparous women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2018;219(4):399. doi: 10.1016/j.ajog.2018.06.011

122. Areia AL, Mota-Pinto A. Inflammation and Preterm Birth: A Systematic Review. *Reprod Med*. 2022;3:101-11. doi: 10.3390/reprodmed3020009

123. Ashoush S, El-Kady O, Al-Hawwary G, Othman A. The value of oral micronized progesterone in the prevention of recurrent spontaneous preterm birth: a randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96:1460-6. doi: 10.1111/aogs.13236

124. Aung MT, Yu Y, Ferguson KK, Cantonwine DE, Zeng L, McElrath TF, et al. Prediction and associations of preterm birth and its subtypes with eicosanoid enzymatic pathways and inflammatory markers. *Sci Rep* [Internet]. 2019[cited 2023 Jan 18];9(1):17049. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6863859/pdf/41598_2019_Article_53448.pdf doi: 10.1038/s41598-019-53448-z

125. Bachkangi P, Taylor AH, Bari M, Maccarrone M, Konje JC. Prediction of preterm labour from a single blood test: The role of the endocannabinoid system in predicting preterm birth in high-risk women. *Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;243:1-6. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.09.029

126. Baer RJ, McLemore MR, Adler N, Oltman SP, Chambers BD, Kuppermann M, et al. Pre-pregnancy or first-trimester risk scoring to identify women at high risk of preterm birth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;231:235-40. doi: [10.1016/j.ejogrb.2018.11.004](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.11.004)

127. Baños N, Burgos-Artizzu XP, Valenzuela-Alcaraz B, Coronado-Gutiérrez D, Perez-Moreno Á, Ponce J. Intra-and interobserver reproducibility of second trimester ultrasound cervical length measurement in a general population. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(5):999-1002. doi: [10.1080/14767058.2020.1733516](https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1733516)

128. Banos N, Murillo-Bravo C, Julia C, Migliorelli F, Perez-Moreno A, Rios J, et al. Mid-trimester sonographic Cervical Consistency Index to predict spontaneous preterm birth in a low-risk population. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(5):629-36. doi: [10.1002/uog.17482](https://doi.org/10.1002/uog.17482)

129. Baños N, Perez-Moreno A, Julià C, Murillo-Bravo C, Coronado D, Gratacos E, et al. Quantitative analysis of cervical texture by ultrasound in mid-pregnancy and association with spontaneous preterm birth. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* 2018;51(5):637-43. doi: [10.1002/uog.17525](https://doi.org/10.1002/uog.17525)

130. Barfield WD. Public Health Implications of Very Preterm Birth. *Clin Perinatol.* 2018;45(3):565-77. doi: [10.1016/j.clp.2018.05.007](https://doi.org/10.1016/j.clp.2018.05.007) \

131. Been JV, Millett C. Reducing the global burden of preterm births. *Lancet Glob Health.* 2019;7(4):414. doi: [10.1016/S2214-109X\(19\)30059-2](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30059-2)

132. Belaghi RA, Beyene J, McDonald SD. Prediction of preterm birth in nulliparous women using logistic regression and machine learning. *PLoS One* [Internet]. 2021[cited 2022 Dec 16];16(6):e0252025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8244906/pdf/pone.0252025.pdf> doi:10.1371/journal.pone.0252025

133. Berghella V, Palacio M, Ness A, Alfirevic Z, Nicolaides KH, Saccone G. Cervical length screening for prevention of preterm birth in singleton pregnancy with threatened preterm labor: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials using individual patient-level data. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(3):322-9. doi: [10.1002/uog.17388](https://doi.org/10.1002/uog.17388)

134. Berghella V, Saccone G. Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2019[cited 2023 Dec 15];9:CD007235. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6953418/pdf/CD007235.pdf> doi: 10.1002/14651858.CD007235.pub4
135. Boelig RC, Schoen CN, Frey H, Gimovsky AC, Springel E, Backley S, et al. Vaginal progesterone vs intramuscular 17-hydroxyprogesterone caproate for prevention of recurrent preterm birth: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecology*. 2022; 226(5):722. doi: [10.1016/j.ajog.2022.02.012](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.02.012)
136. Boiko VI, Nikitina IM, Babar TV, Boiko AV. The problem of miscarriage in multiple pregnancy. *Wiadomości Lekarskie*. 2018;71(7):1195-9.
137. Bonney EA, Johnson MR. The role of maternal T cell and macrophage activation in preterm birth: Cause or consequence? *Placenta*. 2019;79:53–61. doi: [10.1016/j.placenta.2019.03.003](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2019.03.003)
138. Boelig RC, CorteLD, Ashoush S, McKenna D, Saccone G, Rajaram S, et al. Oral progesterone for the prevention of recurrent preterm birth: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2019;1(1):50-62. doi: [10.1016/j.ajogmf.2019.03.001](https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2019.03.001)
139. Boyle AK, Rinaldi SF, Norman JE, Stock SJ. Preterm birth: Inflammation, fetal injury and treatment strategies. *Reprod Immunol*. 2017;119;62-6. doi: [10.1016/j.jri.2016.11.008](https://doi.org/10.1016/j.jri.2016.11.008)
140. Bronstein JM, Wingate MS, Brisendine AE. Why is the U.S. PTB rate so much higher than the rates in Canada, Great Britain and Western Europe? *Int J Health Serv*. 2018;48:622–40. doi: [10.1177/0020731418786360](https://doi.org/10.1177/0020731418786360)
141. Camen IV, Manolea MM, Vrabie SC, Sandulescu MS, Serbanescu MS, Boldeanu MV, et al. Prediction of Preterm Birth with Serial Measurements of Ultrasound Markers. *Curr Health Sci J*. 2022;48(2):162-8. doi: [10.12865/CHSJ.48.02.04](https://doi.org/10.12865/CHSJ.48.02.04)
142. Campbell F, Salam S, Sutton A, Jayasooriya SM, Mitchell C, Amabebe E, et al. Interventions for the prevention of spontaneous preterm birth: a scoping review of systematic reviews. *BMJ Open* [Internet]. 2022[cited 2023 Jan 28];12(5):e052576.

Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9109033/pdf/bmjopen-2021-052576.pdf> doi: 10.1136/bmjopen-2021-052576

143. Cetin O, Karaman E, Boza B, Cim N, Sahin HG. Maternal serum calponin 1 level as a biomarker for the short-term prediction of preterm birth in women with threatened preterm labor. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(2):216–22. doi: 10.1080/14767058.2017.1280021

144. Cetinkaya S, Ozaksit G, Biberoglu EH, Oskovi A, Kirbas A. The value of acute phase reactants in predicting preterm delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(24):3004-8. doi: 10.1080/14767058.2016.1271409

145. 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 Glob Health [Internet].* 2019[cited 2022 Dec 21];7(1):e37–e46. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6293055/doi:10.1016/S2214-109X\(18\)30451-0](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6293055/doi:10.1016/S2214-109X(18)30451-0)

146. Chuang MT, Tsai PY. Optimizing the strategy of antenatal corticosteroids in threatened preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;227(1):115-6. doi: 10.1016/j.ajog.2022.02.004

147. Cobo T, Kacerovsky M, Jacobsson B. Risk factors for spontaneous preterm delivery. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020;150(1):17-23. doi: 10.1002/ijgo.13184

148. Coler BS, Shynlova O, Boros-Rausch A, Lye S, McCartney S, Leimert KB, et al. Landscape of Preterm Birth Therapeutics and a Path Forward. *Clin Med [Internet].* 2021[cited 2022 Dec 17];10(13):2912. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8268657/pdf/jcm-10-02912.pdf>doi: 10.3390/jcm10132912

149. Conde-Agudelo A, Romero R. Does vaginal progesterone prevent recurrent preterm birth in women with a singleton gestation and a history of spontaneous preterm birth? Evidence from a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;227(3):440-61. doi: [10.1016/j.ajog.2022.04.023](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.04.023)

150. Conde-Agudelo A, Romero R, Da Fonseca E, O'Brien JM, Cetingoz E, Creasy GW, et al. Vaginal progesterone is as effective as cervical cerclage to prevent preterm birth in women with a singleton gestation, previous spontaneous preterm birth, and a short cervix: updated indirect comparison meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;219(1):10-25. doi: 10.1016/j.ajog.2018.03.028

151. Conde-Agudelo A, Romero R, Nicolaides KH. Cervical pessary to prevent preterm birth in asymptomatic high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(1):42-65. doi: 10.1016/j.ajog.2019.12.266

152. Coomarasamy A, Devall AJ, Brosens JJ, Quenby S, Stephenson MD, Sierra S, et al. Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: a critical evaluation of randomized evidence. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(2):167-76. doi: 10.1016/j.ajog.2019.12.006

153. Cope DI, Monsivais D. Progesterone Receptor Signaling in the Uterus Is Essential for Pregnancy Success. *Cells* [Internet]. 2022[cited 2022 Jan 19];11(9):1474. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9104461/pdf/cells-11-01474.pdf> doi: 10.3390/cells11091474

154. Crowther CA, Ashwood P, McPhee AJ, Flenady V, Tran T, Dodd JM, et al. Vaginal progesterone pessaries for pregnant women with a previous preterm birth to prevent neonatal respiratory distress syndrome (the PROGRESS Study): A multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *PLoS Med* [Internet]. 2017[cited 2022 Dec 11];14(9):e1002390. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5614421/pdf/pmed.1002390.pdf> doi: 10.1371/journal.pmed.1002390

155. Crump C, Groves A, Sundquist J, Sundquist K. Association of preterm birth with long-term risk of heart failure into adulthood. *Pediatrics*. 2021;175(7):689-97. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.0131

156. Crump C, Sundquist J, Winkleby MA, Sundquist K. Preterm birth and risk of chronic kidney disease from childhood into mid-adulthood: national cohort study. *BMJ* [Internet]. 2019[cited 2022 Dec 21];365:l1346. Available from: <https://www.bmj.com/content/bmj/365/bmj.l1346.full.pdf>doi: [10.1136/bmj.l1346](https://doi.org/10.1136/bmj.l1346)

157. da Fonseca EB, Damião R, Moreira DA. Preterm birth prevention. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2020;69:40-9. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.09.003
158. D'Antonio F, Berghella V, Di Mascio D, Saccone G, Sileo F, Flacco ME, et al. Role of progesterone, cerclage and pessary in preventing preterm birth in twin pregnancies: A systematic review and network meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;261:166-77. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.04.023
159. Dang VQ, Nguyen LK, Pham TD, He YTN, Vu KN, Phan MTN, et al. Pessary Compared With Vaginal Progesterone for the Prevention of Preterm Birth in Women With Twin Pregnancies and Cervical Length Less Than 38 mm: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2019;133(3):459-67. doi: 10.1097/AOG.0000000000003136
160. Debray TP, Damen JA, Snell KI, Ensor J, Hooft L, Reitsma JB, et al. A guide to systematic review and meta-analysis of prediction model performance. *BMJ [Internet].* 2017[cited 2023 Jan 29];356:i6460. Available from: <https://www.bmj.com/content/bmj/356/bmj.i6460.full.pdf> doi: 10.1136/bmj.i6460
161. Delnord M, Zeitlin J. Epidemiology of late preterm and early term births - An international perspective. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2019;24(1):3-10. doi: [10.1016/j.siny.2018.09.001](https://doi.org/10.1016/j.siny.2018.09.001)
162. Devall AJ, Coomarasamy A. Sporadic pregnancy loss and recurrent miscarriage. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2020;69:30-9. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.09.002
163. Devall AJ, Papadopoulou A, Podesek M, Haas DM, Price MJ, Coomarasamy A, et al. Progestogens for preventing miscarriage: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 2021[cited 2023 Jan 18];4(4):CD013792. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8406671/pdf/CD013792.pdf> doi: 10.1002/14651858.cd013792.pub2
164. Di Renzo GC, Roura CL, Facchinetti F, Helmer H, Hubinont C, Jacobsson B, et al. Керівництво. Передчасні спонтанні пологи та ведення пологів: рекомендації Європейської асоціації перинатальної медицини. *Перинатологія і педіатрія. Україна.* 2018;3:7-26. doi: 10.1080/14767058.2017.1323860

165. Di Renzo GC, Roura CL, Facchinetti F, Helmer H, Hubinont HC, Jacobsson B, et al. Preterm labor and birth management: Recommendations from the European association of Perinatal Medicine. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(17):2011–30. doi: 10.1080/14767058.2017.1323860

166. Di Renzo GC, Tosto V, Giardina I. The biological basis and prevention of preterm birth. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2018;52:13–22. doi: [10.1016/j.bpobgyn.2018.01.022](https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.01.022)

167. Dinh DT, Breen J, Akison LK, DeMayo FJ, Brown HM, Robker RL, et al. Tissue-specific progesterone receptor-chromatin binding and the regulation of progesterone-dependent gene expression. *Scientific Reports* [Internet]. 2019[cited 2022 Dec 15];9:11966. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-48333-8> doi: 10.1038/s41598-019-48333-8

168. Dodd JM, Grivell RM, O'Brien CM, Dowswell T, Deussen AR. Prenatal administration of progestogens for preventing spontaneous preterm birth in women with a multiple pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017[cited 2022 Dec 22];10(10):CD012024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6485912/pdf/CD012024.pdf> doi: 10.1002/14651858.CD012024.pub2

169. Eick SM, Meeker JD, Swartzendruber A, Rios-McConnell R, Brown P, Vélez-Vega C, et al. Relationships between psychosocial factors during pregnancy and preterm birth in Puerto Rico. *PLoS One* [Internet]. 2020[cited 2023 Jan 17];15(1):e0227976. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6988967/pdf/pone.0227976.pdf> doi:10.1371/journal.pone.0227976

170. Eleje GU, Ezugwu EC, Eke AC, et al. Accuracy of a combined insulin-like growth factor-binding protein-1/interleukin-6 test (Premaquick) in predicting delivery in women with threatened preterm labor. *J Perinat Med.* 2017;45(8):915-24. doi: 10.1515/jpm-2016-0339

171. Ely DM, Driscoll AK. Infant mortality in the United States, 2018: Data from the period linked birth/infant death file. *Natl Vital Stat Rep.* 2020;69(7):1-18.

172. EPPPIC Group. Evaluating progestogens for preventing preterm birth international collaborative (EPPPIC): meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet* 2021;397:1183-94. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00217-8

173. Esplin MS, Elovitz MA, Iams JD, Parker CB, Wapner RJ, Grobman WA, et al. Predictive accuracy of serial transvaginal cervical lengths and quantitative vaginal fetal fibronectin levels for spontaneous preterm birth among nulliparous women. *JAMA*. 2017;317(10):1047-56. doi: 10.1001/jama.2017.1373

174. Fedyshyn TV, Malyar VA. Reproductive Health of women with early miscarriages in anamnesis associated with vaginal dysbiosis. *Лікарська справа*. 2017;5-6:117-20. doi: 10.31640/LS-2017(5-6)20

175. Figarella A, Chau C, Loundou A, d'Ercole C, Bretelle. The introduction of a universal transvaginal cervical length screening program is associated with a reduced preterm birth rate. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2022[cited 2022 Dec 10];S0002-9378(22)00614-7. Available from: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(22\)00614-7/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(22)00614-7/fulltext) doi: 10.1016/j.ajog.2022.07.046

176. Finneran MM, Waickman C, Shellhaas C, Cackovic M, Frey HA. Optimal antenatal corticosteroid exposure in women with history of preterm birth and asymptomatic short cervical length. *Am J Obstet Gynecol MFM* [Internet]. 2021[cited 2022 Dec 28];3(4):100371. Available from: [https://www.ajogmfm.org/article/S2589-9333\(21\)00066-5/fulltext](https://www.ajogmfm.org/article/S2589-9333(21)00066-5/fulltext) doi: 10.1016/j.ajogmf.2021.100371

177. Fowler AM, Salem K, DeGrave M, Ong IM, Rassman S, Powers GL, et al. Progesterone Receptor Gene Variants in Metastatic Estrogen Receptor Positive Breast Cancer. *Horm Cancer*. 2020;11(2):63-75. doi: 10.1007/s12672-020-00377-3

178. Frick AP. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2021;70:92-100. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.07.005

179. Galindo-Sevilla N, Reyes-Arroyo F, Mancilla-Ramírez J. The role of complement in preterm birth and prematurity. *Perinat Med*. 2019;47(8):793-803. doi: 10.1515/jpm-2019-0175

180. Gawlik NR, Makrides M, Kettler L, Yelland LN, Leemaqz S, Gould JF. The influence of DHA supplementation during pregnancy on language development across childhood: Follow-up of a randomised controlled trial. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2020;163:102207. doi: 10.1016/j.plefa.2020.102207
181. Gete DG, Waller M, Mishra GD. Prepregnancy dietary patterns and risk of preterm birth and low birth weight: findings from the Australian longitudinal study on Women's health. *Am J Clin Nutr*. 2020;111(5):1048–58. doi: 10.1093/ajcn/nqaa057
182. Ghali RM, Al-Mutawa MA, Ebrahim BH, Jrah HH, Zaied S, Bhiri H, et al. *Pathol Oncol Res*. 2020;26(1):141-7. doi: 10.1007/s12253-017-0379-z
183. Gibson KS, Brackney K. Periviable Premature Rupture of Membranes. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2020;47(4):633-51. doi: [10.1016/j.ogc.2020.08.007](https://doi.org/10.1016/j.ogc.2020.08.007)
184. Gilman-Sachs A, Dambaeva S, Garcia MDS, Hussein Y, Kwak-Kim J, Beaman K. Inflammation induced preterm labor and birth. *J Reprod Immunol*. 2018;129:53-8. doi: 10.1016/j.jri.2018.06.029
185. Gioan M, Fenollar F, Loundou A, Menard JP, Blanc J, D'Ercole C, et al. Development of a nomogram for individual preterm birth risk evaluation. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2018;47(10):545–8. doi: 10.1016/j.jogoh.2018.08.014
186. Giurgescu C, Misra DP. Psychosocial factors and preterm birth among black mothers and fathers. *MCN Am J Matern Child Nurs*. 2018;43(5):245-51. doi: 10.1097/nmc.0000000000000458
187. Glover AV, Manuck TA. Screening for spontaneous preterm birth and resultant therapies to reduce neonatal morbidity and mortality: A review. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2018;23(2):126-32. doi: 10.1016/j.siny.2017.11.007
188. Gomez-Lopez N, Romero R, Schwenkel G, Garcia-Flores V, Panaitescu B, Varrey A, et al. Cell-Free Fetal DNA Increases Prior to Labor at Term and in a Subset of Preterm Births. *Reprod Sci*. 2020;27(1):218-32. doi: 10.1007/s43032-019-00023-6
189. Goodfellow L, Care A, Sharp A, Ivandic J, Poljak B, Roberts D, et al. Effect of QUIPP prediction algorithm on treatment decisions in women with a previous preterm birth: A prospective cohort study. *BJOG*. 2019;126(13):1569–75. doi: 10.1111/1471-0528.15886

190. Griggs KM, Hrelac DA, Williams N, McEwen-Campbell M, Cypher R. Preterm Labor and Birth: A Clinical Review. *MCN Am J Matern Child Nurs*. 2020;45(6):328-37. doi: 10.1097/NMC.0000000000000656

191. Green ES, Arck PC. Pathogenesis of preterm birth: Bidirectional inflammation in mother and fetus. *Semin Immunopathol*. 2020;42:413-29. doi: 10.1007/s00281-020-00807-y

192. Guo FF, Yang JX, Huang YL, Qi YM, Hou YP, Peng HS, et al. Association between fetal fraction at the second trimester and subsequent spontaneous preterm birth. *Prenat Diagn*. 2019;39(13):1191-7. doi: 10.1002/pd.5566

193. Haas DM, Hathaway TJ, Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage in women with recurrent miscarriage of unclear etiology. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018[cited 2023 Jan 11];10(10):CD003511. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6516817/pdf/CD003511.pdf> doi: 10.1002/14651858.cd003511.pub4

194. Habelrih T, Tremblay DÉ, Di Battista E, Hou X, Reuben A, Ferri B, et al. Pharmacodynamic characterization of rytvela, a novel allosteric anti-inflammatory therapeutic, to prevent preterm birth and improve fetal and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2022[cited 2022 Dec 23];S0002-9378(22)00812-2. Available from: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(22\)00812-2/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(22)00812-2/fulltext) doi: 10.1016/j.ajog.2022.10.007

195. Hansen A, Moloney ME, Cockerham-Morris C, Li J, Chavan NR. Preterm Birth Prevention in Appalachian Kentucky: Understanding Barriers and Facilitators Related to Transvaginal Ultrasound Cervical Length Surveillance Among Prenatal Care Providers. *Womens Health Rep (New Rochelle)*. 2020;1(1):293-300. doi: [10.1089/whr.2019.0023](https://doi.org/10.1089/whr.2019.0023)

196. Herrera CA, Stoerker J, Carlquist J, Stoddard GJ, Jackson M, Esplin S, et al. Cell-free DNA, inflammation, and the initiation of spontaneous term labor. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2017[cited 2023 Jan 09];217(5):583. Available from: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(17\)30636-1/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(17)30636-1/fulltext) doi: 10.1016/j.ajog.2017.05.027

197. Hezelgrave NL, Kuhrt K, Cottam K, Seed PT, Tribe RM, Shennan AH. The effect of blood staining on cervicovaginal quantitative fetal fibronectin concentration and prediction of spontaneous preterm birth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;208:103-8. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.11.027

198. Hoffman MK, Goudar SS, Kodkany BS, Metgud M, Somannavar M, Okitawutshu J, et al. Low-dose aspirin for the prevention of preterm delivery in nulliparous women with a singleton pregnancy (ASPIRIN): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2020;395(10220):285-93. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32973-3

199. Huang J, Sun C, Liu DT, Zhao NN, Shavit JA, Zhu Y, et al. Nuclear Progesterone Receptor-mediated Linkage of Blood Coagulation and Ovulation. *Endocrinology* [Internet]. 2022[cited 2022 Dec 15];163(7):bqac057. Available from: <https://academic.oup.com/endo/article-abstract/163/7/bqac057/6576525?redirectedFrom=fulltext&login=false> doi: 10.1210/endo/bqac057

200. Huras H, Kalinka J, Dębski R. Short cervix in twin pregnancies: current state of knowledge and the proposed scheme of treatment. *Ginekol Pol.* 2017;88(11):626-32. doi: 10.5603/GP.a2017.0112

201. Hrubaru I, Motoc A, Moise ML, Miutescu B, Citu IM, Pingilati RA, et al. The Predictive Role of Maternal Biological Markers and Inflammatory Scores NLR, PLR, MLR, SII, and SIRI for the Risk of Preterm Delivery. *J Clin Med* [Internet]. 2022[cited 2022 Dec 26];11(23):6982. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9738289/pdf/jcm-11-06982.pdf>doi: 10.3390/jcm11236982

202. Ibrahim SA, Haas DM. Role of progestogens in women at risk for spontaneous preterm birth: the final word? *The Lancet.* 2021;397(10280):1158–9. doi: 10.1016/s0140-6736(21)00308-1

203. Jaber E, Roksana M. A study on preterm births during 2013-2015, Shiraz, Iran. *Obstet Gynaecol.* 2018;38(1):22-26. doi: 10.1080/01443615.2017.1322565

204. Jarde A, Lutsiv O, Park CK, Beyene J, Dodd JM, Barrett J, et al. Effectiveness of progesterone, cerclage and pessary for preventing preterm birth in singleton pregnancies: a systematic review and network meta-analysis. *BJOG*. 2017;124(8):1176-89. doi: 10.1111/1471-0528.14624

205. Jarde A, Lutsiv O, Beyene SD, McDonald J. Vaginal progesterone, oral progesterone, 17-OHPC, cerclage, and pessary for preventing preterm birth in at-risk singleton pregnancies: an updated systematic review and network meta-analysis. *BJOG*. 2019;126(5):556-67. doi: 10.1111/1471-0528.15566

206. Jiang M, Mishu MM, Lu D, Yin X. A case control study of risk factors and neonatal outcomes of preterm birth. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2018;57(6):814-8. doi: 10.1016/j.tjog.2018.10.008

207. Kaplan ZAO, Ozgu-Erdinc AS. Prediction of Preterm Birth: Maternal Characteristics, Ultrasound Markers, and Biomarkers: An Updated Overview. *J Pregnancy* [Internet]. 2018[cited 2022 Dec 27];2018:8367571. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6199875/pdf/JP2018-8367571.pdf> doi: 10.1155/2018/8367571

208. Kc S, Gissler M, Virtanen SM, Klemetti R. Risks of adverse perinatal outcomes after repeat terminations of pregnancy by their methods: a nationwide register-based cohort study in finland 1996–2013. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2017;31(6):485-92. doi: 10.1111/ppe.12389

209. Ke L, Lin W, Liu Y, Ou W, Lin Z. Association of induced abortion with preterm birth risk in first-time mothers. *Scientific Reports* [Internet]. 2018[cited 2022 Dec 16];5353. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-23695-7> doi: 10.1038/s41598-018-23695-7

210. 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

211. Khader N, Shchuka VM, Shynlova O, Mitchell JA. Transcriptional control of parturition: insights from gene regulation studies in the myometrium. *Mol Hum Reprod* [Internet]. 2021[cited 2023 Jan 12];27(5):gaab024. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8126590/pdf/gaab024.pdf> doi:
10.1093/molehr/gaab024

212. Kim H, Hwang HS. Elastographic measurement of the cervix during pregnancy: Current status and future challenges. *Obstet Gynecol Sci.* 2017;60(1):1-7. doi: 10.5468/ogs.2017.60.1.1

213. Kim JI. Preterm labor and birth: Definition, assessment, and management. *Korean Journal of Women Health Nursing.* 2018;24(3):231-2. doi: 10.4069/kjwhn.2018.24.3.231

214. Kim JI, Cho MO, Choi GY. Multiple factors in the second trimester of pregnancy on preterm labor symptoms and preterm birth. *J Korean Acad Nurs.* 2017;47(3):357–66. doi: [10.4040/jkan.2017.47.3.357](https://doi.org/10.4040/jkan.2017.47.3.357)

215. Kim JI, Lee JY. Systematic review of prediction models for preterm birth using CHARMS. *Biol Res Nurs.* 2021;23:708–22. doi: 10.1177/1099800421102564

216. Koullali B, Westervelt AR, Myers KM, House MD. Prevention of preterm birth: Novel interventions for the cervix. *Semin Perinatol.* 2017;41(8):505-10. doi: 10.1053/j.semperi.2017.08.009

217. Kondracki AJ, Hofferth SL. A gestational vulnerability window for smoking exposure and the increased risk of preterm birth: how timing and intensity of maternal smoking matter. *Reprod Health [Internet].* 2019[cited 2022 Dec 20];16(1):43. Available from:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6469085/pdf/12978_2019_Article_705.pdf doi: 10.1186/s12978-019-0705-x

218. Krut YuYa, Shevchenko AA, Syusyuka VG. Current opportunities for determining of predictors of threatened preterm labor. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології.* 2019;1:160-4. doi: 10.11603/24116-4944.2019.1.10206

219. Kuusela P, Jacobsson B, Hagberg H, Fadl H, Lindgren P, Wesström J, et al. Second-trimester transvaginal ultrasound measurement of cervical length for prediction of preterm birth: a blinded prospective multicentre diagnostic accuracy study. *BJOG.* 2021;128(2):195-206. doi: 10.1111/1471-0528.16519

220. Kuwahara M, Yamasato K, Tschann M, Kaneshiro B. Interpregnancy interval and subsequent pregnancy outcomes after dilation and evacuation. *J Obstet Gynaecol.* 2018;38(4):516–20. doi: 10.1080/01443615.2017.1361389

221. Kwegyir-Afful E, Adu G, Spelten ER, Rasanen K, Verbeek J. Maternity leave duration and adverse pregnancy outcomes: an international country-level comparison. *Scand J Public Health.* 2018;46(8):798–804. doi: 10.1177/1403494817745737

222. Lee JY, Kim E, Hwang JY, Song HS. Maternal administration of melatonin for prevention of preterm birth and fetal brain injury associated with premature birth in a mouse model. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(1):S6-S7. doi: 10.1016/j.ajog.2017.10.418

223. Leimert KB, Xu W, Princ MM, Chemtob S, Olson DM. Inflammatory Amplification: A Central Tenet of Uterine Transition for Labor. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2021[cited 2022 Dec 11];11:660983. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8417473/pdf/fcimb-11-660983.pdf> doi: 10.3389/fcimb.2021.660983

224. Leow SM, Di Quinzio MK, Ng ZL, Grant C, Amitay T, Wei Y, et al. Preterm birth prediction in asymptomatic women at mid-gestation using a panel of novel protein biomarkers: the Prediction of PreTerm Labor (PPeTaL) study. *Am J Obstet Gynecol MFM* [Internet]. 2020[cited 2022 Dec 22];2(2):100084. Available from: <https://www.ajogmfm.org/action/showPdf?pii=S2589-9333%2819%2930124-7> doi: 10.1016/j.ajogmf.2019.100084

225. Liu B, Xu G, Sun Y, Du Y, Gao R, Snetselaar LG, et al. Association between maternal pre-pregnancy obesity and preterm birth according to maternal age and race or ethnicity: a population-based study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(9):707-14. doi: 10.1016/s2213-8587(19)30193-7

226. Liu W, Wu Y, Zhang N, Liu S, Zhou L. Disordered Maternal and Fetal Iron Metabolism Occurs in Preterm Births in Human. *Dis Markers* [Internet]. 2022[cited 2023 Jan 13];2022:1664474. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9423993/pdf/DM2022-1664474.pdf> doi: 10.1155/2022/1664474

227. Lorthe E, Torchin H, Delorme P, Ancel PY, Marchand-Martin L, Foix-L'Hélias L, et al. Preterm premature rupture of membranes at 22-25 weeks' gestation: perinatal and 2-year outcomes within a national population-based study (EPIPAGE-2). *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2018[cited 2022 Jan 22];219(3):298. Available from: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(18\)30439-3/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(18)30439-3/fulltext)
doi: 10.1016/j.ajog.2018.05.029

228. Lynch AM, Wagner BD, Hodges JK, Thevarajah TS, McCourt EA, Cerda AM, et al. The relationship of the subtypes of preterm birth with retinopathy of prematurity. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2017[cited 2022 Dec 18];217(3):354. Available from: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(17\)30640-3/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(17)30640-3/fulltext)
doi: 10.1016/j.ajog.2017.05.029

229. MacDorman MF, Thoma M, Declercq E, Howell EA. The relationship between obstetrical interventions and the increase in U.S. preterm births, 2014-2019. *PLoS One* [Internet]. 2022[cited 2022 Dec 05];17(3):e0265146. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8967025/pdf/pone.0265146.pdf> doi: 10.1371/journal.pone.0265146

230. Manuck TA. Racial and ethnic differences in preterm birth: A complex, multifactorial problem. *Semin Perinatol*. 2017;41(8):511-8. doi: 10.1053/j.semperi.2017.08.010

231. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK, Driscoll AK. Births: Final Data for 2019. *Natl Vital Stat Rep*. 2021;70(2):1-51.

232. Martin JA, Osterman MJK. Describing the increase in PTBs in the United States, 2014–2016. *NCHS Data Brief*. 2018;312:1–8.

233. Martin JN Jr, D'Alton M, Jacobsson B, Norman JE. In pursuit of Progress toward effective preterm birth reduction. *Obstet Gynecol*. 2017;129:715-9. doi: 10.1097/AOG.0000000000001923

234. Martins D, Batista A, Mouriño H, Russo S, Esgalhado F, Dos Reis CRP, et al. Adaptive Filtering for the Maternal Respiration Signal Attenuation in the Uterine Electromyogram. *Sensors (Basel)* [Internet]. 2022[cited 2023 Jan 26];22(19):7638.

Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9571637/pdf/sensors-22-07638.pdf> doi: 10.3390/s22197638

235. Matos J, Amorim M, Silva S, Nogueira C, Alves E. Prematurity-related knowledge among mothers and fathers of very preterm infants. *J Clin Nurs*. 2020;29:2886-96. doi: 10.1111/jocn.15361

236. McGoldrick E, Stewart F, Parker R, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2020[cited 2023 Jan 11];12(12):CD004454. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004454.pub4/full> doi: 10.1002/14651858.CD004454.pub4

237. Medley N, Vogel JP, Care A, Alfrevic Z. Interventions during pregnancy to prevent preterm birth: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018[cited 2022 Dec 17];11(11):CD012505. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6516886/pdf/CD012505.pdf> doi: 10.1002/14651858.CD012505.pub2

238. Mesiano SA, Peters GA, Amini P, Wilson RA, Tochtrop GP, van Den Akker F. Progestin therapy to prevent preterm birth: History and effectiveness of current strategies and development of novel approaches. *Placenta*. 2019;9:46–52. doi: 10.1016/j.placenta.2019.01.018

239. Melchor JC, Khalil A, Wing D, Schleussner E, Surbek D. Prediction of preterm delivery in symptomatic women using placental alpha-microglobulin-1, fetal fibronectin and phosphorylated insulin-like growth factor-binding protein-1 tests: systematic review and meta-analysis stratified by risk. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;52(4):442-51. doi: [10.1002/uog.19119](https://doi.org/10.1002/uog.19119)

240. Menon R, Behnia F, Poletini J, Richardson LS. Novel pathways of inflammation in human fetal membranes associated with preterm birth and preterm pre-labor rupture of the membranes. *Semin Immunopathol*. 2020;42(4):431-50. doi: 10.1007/s00281-020-00808-x

241. Mir A, Vartak RV, Patel K, Yellon SM, Reznik SE. Vaginal Nanoformulations for the Management of Preterm Birth. *Pharmaceutics* [Internet]. 2022[cited 2022 Dec

- 05];14(10):2019. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9611874/pdf/pharmaceutics-14-02019.pdf> doi: 10.3390/pharmaceutics14102019
242. Mishchenko VP, Rudenko IV, Likhachov VK, Gromova AM, Tarasenko KV. Folate cycle drugs in the complex preventive therapy for the miscarriage. *Світ медицини та біології*. 2021;2:93-8. doi: 10.26724/2079-8334-2021-2-76-93-98
243. Mishra S, Bagga R, Kalra J, Jain V, Dutta S. Routine second trimester cervical length screening in low risk women identified women at risk of a 'very' preterm birth but did not reduce the preterm birth rate: a randomised study from India. *Obstet Gynaecol*. 2018;38(6):789-95. doi: 10.1080/01443615.2017.1419461
244. Mosbah A, Barakat R, Nabel Y, Barakat G. High-risk and low-risk human papilloma virus in association to spontaneous preterm labor: a case-control study in a tertiary center, Egypt. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(6):720-5. doi: 10.1080/14767058.2017.1297403
245. Nelson DB, McIntire DD, McDonald J, Gard J, Turrichi P, Leveno KJ. 17-alpha Hydroxyprogesterone caproate did not reduce the rate of recurrent preterm birth in a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2017[cited 2023 Jan 17];216(6):600. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5449222/pdf/nihms853800.pdf>doi: 10.1016/j.ajog.2017.02.025
246. Newnham JP, Schilling C, Petrou S, Morris JM, Wallace EM, Brown K, et al. The health and educational costs of preterm birth to 18 years of age in Australia. *Aust NZJ Obst Gynaecol*. 2022;62(1):55-61. doi: 10.1111/ajo.13405
247. Newnham JP, White SW, Meharry S, Lee HS, Pedretti MK, Arrese CA, et al. Reducing preterm birth by a statewide multifaceted program: an implementation study. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(5):434-42. doi: 10.1016/j.ajog.2016.11.1037
248. Ngo TTM, Moufarrej MN, Rasmussen MH, Camunas-Soler J, Pan W, Okamoto J, et al. Noninvasive blood tests for fetal development predict gestational age and preterm delivery. *Science*. 2018;360(6393):1133-6. doi: [10.1126/science.aar3819](https://doi.org/10.1126/science.aar3819)

249. Ning A, Vladutiu CJ, Dotters-Katz SK, Goodnight WH, Manuck TA. Gestational age at initiation of 17-alpha hydroxyprogesterone caproate and recurrent preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2017[cited 2022 Dec 23];217(3):371. Available from: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(17\)30631-2/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(17)30631-2/fulltext) doi: 10.1016/j.ajog.2017.05.022

250. 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;13(4):536-42. doi: 10.25122/jml-2020-0069

251. Omani-Samani R, Mansournia MA, Sepidarkish M, Almasi-Hashiani A, Safiri S, Vesali S, et al. Cross-sectional study of associations between prior spontaneous abortions and preterm delivery. *Int J Gynecol Obstet*. 2018;140(1):81-6. doi: 10.1002/ijgo.12348

252. Opiyo N, Stones W. Corticosteroids for preterm deliveries: missing evidence. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017[cited 2023 Jan 17];5:ED000121. Available from: https://core.ac.uk/reader/83928302?utm_source=linkout doi: 10.1002/14651858.ed000121

253. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* [Internet]. 2021[cited 2022 Dec 05];372:n71. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8005924/> doi: 10.1136/bmj.n71

254. Pakharenko LV. Evaluation of progesterone and progesterone receptor gene PROGINS polymorphism in the development of some forms of premenstrual syndrome. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2020;1:10-4. doi: 10.30841/2708-8731.1.2020.471241

255. Park HS, Kwon H, McElrath TF. Assisted reproductive technology and the risk of unplanned peripartum hysterectomy: analysis using propensity score matching. *Hum Reprod*. 2018;33(8):1466-73. doi: 10.1093/humrep/dey228

256. Pavlidis I, Stock SJ. Preterm Birth Therapies to Target Inflammation. *Clin Pharmacol*. 2022;62(1):79-93. doi: 10.1002/jcph.2107

257. Petrou S, Yiu HH, Kwon J. Economic consequences of preterm birth: a systematic review of the recent literature (2009–2017). *Arch Dis Child*. 2019;104(5):456-65. doi: 10.1136/archdischild-2018-315778
258. Pradhan D, Nishizawa Y, Chhetri HP. Prevalence and Outcome of Preterm Births in the National Referral Hospital in Bhutan: An Observational Study. *J Trop Pediatr*. 2020;66(2):163-70. doi: 10.1093/tropej/fmz046
259. Purisch SE, Gyamfi-Bannerman C. Epidemiology of preterm birth. *Semin Perinatol*. 2017;41(7):387-91. doi: 10.1053/j.semperi.2017.07.009
260. Pustotina O. Effectiveness of dydrogesterone, 17-OH progesterone and micronized progesterone in prevention of preterm birth in women with a short cervix. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(4):1830-8. doi: 10.1080/14767058.2017.1330406
261. Putora K, Hornung R, Kinkel J, Fischer T, Putora PM. Progesterone, cervical cerclage or cervical pessary to prevent preterm birth: a decision-making analysis of international guidelines. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2022[cited 2023 Jan 20];22(1):355. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9034550/pdf/12884_2022_Article_4584.pdf doi: 10.1186/s12884-022-04584-4
262. Quinlivan JA. Simple and safe: preventing preterm birth with aspirin. *Lancet*. 2020;395(10220):250-2. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30106-9
263. Reis FM, Coutinho LM, Vannuccini S, Batteux F, Chapron C, Petraglia F. Progesterone receptor ligands for the treatment of endometriosis: the mechanisms behind therapeutic success and failure. *Hum Reprod Update*. 2020;26(4):565-85. doi: 10.1093/humupd/dmaa009
264. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017[cited 2022 Dec 13];3(3):CD004454. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6464568/pdf/CD004454.pdf> doi: 10.1002/14651858.CD004454.pub3

265. Roepke ER, Hellgren M, Hjertberg R, Blomqvist L, Matthiesen L, Henic E, et al. Treatment efficacy for idiopathic recurrent pregnancy loss - a systematic review and meta-analyses. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018;97(8):921-41. doi: 10.1111/aogs.13352

266. Roman A, Ramirez A, Fox NS. Prevention of preterm birth in twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2022;4(2 Suppl):100551. doi: 10.1016/j.ajogmf.2021.100551

267. Roman A, Ramirez A, Fox NS. Screening for preterm birth in twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2022;4(2 Suppl):100531. doi: 10.1016/j.ajogmf.2021.100531

268. Romero R, Conde-Agudelo A, Da Fonseca E, O'Brien JM, Cetingoz E, Creasy GW, et al. Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data. *Obstet Gynecol.* 2018;218(2):161-80. doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.576

269. Saccone G, Khalifeh A, Elimian A, Bahrami E, Chaman-Ara K, Bahrami MA, et al. Vaginal progesterone versus intramuscular 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate for prevention of recurrent spontaneous preterm birth in singleton gestations: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49:315-21. doi: 10.1002/uog.17245

270. Saccone G, Maruotti GM, Giudicepietro A, Martinelli P. Effect of cervical pessary on spontaneous preterm birth in women with singleton pregnancies and short cervical length: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;318:2317-24. doi: 10.1001/jama.2017.18956

271. Sepúlveda-Martínez A, Díaz F, Muñoz H, Valdés E, Parra-Cordero M. Second-Trimester Anterior Cervical Angle in a Low-Risk Population as a Marker for Spontaneous Preterm Delivery. *Fetal Diagnosis and Therapy.* 2017;41(3):220-5. doi: 10.1159/000447588

272. Shah PS, McDonald SD, Barrett J, Synnes A, Robson K, Foster J, et al. The Canadian Preterm Birth Network: a study protocol for improving outcomes for preterm infants and their families. *CMAJ Open [Internet].* 2018[cited 2022 Dec 11];6(1):E44-9. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5878956/pdf/cmajo.20170128.pdf> doi: 10.9778/cmajo.20170128

273. Shambhavi S, Bagga R, Bansal P, Kalra J, Kumar P. A randomised trial to compare 200 mg micronised progesterone effervescent vaginal tablet daily with 250 mg intramuscular 17 alpha hydroxy progesterone caproate weekly for prevention of recurrent preterm birth. *Obstet Gynaecol.* 2018;38(6):800-6. doi: 10.1080/01443615.2018.1425380

274. Shennan A, Suff N, Simpson JL, Jacobsson B, Mol BW, Grobman WA. FIGO Working Group for Preterm Birth. FIGO good practice recommendations on progestogens for prevention of preterm delivery. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021;155(1):16-8. doi: 10.1002/ijgo.13852

275. Simons NE, Leeuw M, Van't Hooft J, Limpens J, Roseboom TJ, Oudijk MA, et al. The long-term effect of prenatal progesterone treatment on child development, behaviour and health: a systematic review. *BJOG.* 2021;128(6):964-74. doi: 10.1111/1471-0528.16582

276. Simpson SJ, Hallberg J. The PELICAN (Prematurity's Effect on the Lungs In Children and Adults Network) ERS Clinical Research Collaboration: understanding the impact of preterm birth on lung health throughout life. *Eur Respir J [Internet].* 2021[cited 2022 Dec 12];57(4):2004387 Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/erj/57/4/2004387.full.pdf> doi: 10.1183/13993003.04387-2020

277. Singh N, Bonney E, McElrath T, Lamont RF. Preterm Birth International collaborative (PREBIC). Prevention of preterm birth: Proactive and reactive clinical practice-are we on the right track? *Placenta.* 2020;98:6-12. doi: 10.1016/j.placenta.2020.07.021

278. Sitnikova VO, Nadvorna OM, Kashiyan OV. Morphological research of placenta in women with preterm labor. *Вісник наукових досліджень.* 2019;2:58-61. doi: 10.11603/2415-8798.2019.2.10272

279. Smith LK, Dickens J, Atik RB, Bevan C, Fisher J, Hinton L. Parents' experiences of care following the loss of a baby at the margins between miscarriage,

stillbirth and neonatal death: a UK qualitative study. *BJOG*. 2020;127(7):868-74. doi: 10.1111/1471-0528.16152

280. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Publications Committee. The choice of progestogen for the prevention of preterm birth in women with singleton pregnancy and prior preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2017[cited 2023 Jan 17];216(3):B11-3. Available from: <https://www.ajog.org/action/showPdf?pii=S0002-9378%2817%2930129-1> doi: 10.1016/j.ajog.2017.01.022

281. Son M, Miller ES. Predicting preterm birth: cervical length and fetal fibronectin. *Semin Perinatol*. 2017;41:445–51. doi: 10.1053/j.semperi.2017.08.002

282. Son GH, Lee JJ, Kim Y, Lee KY. The Role of Antimicrobial Peptides in Preterm Birth. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021[cited 2022 Dec 13];22(16):8905. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8396209/pdf/ijms-22-08905.pdf>doi: 10.3390/ijms22168905

283. Standeven LR, McEvoy KO, Osborne LM. Progesterone, reproduction, and psychiatric illness. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020;69:108-26. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.06.001

284. Stephenson MD, McQueen D, Winter M, Kliman HJ. Luteal start vaginal micronized progesterone improves pregnancy success in women with recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2017;107(3):684-90. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.11.029

285. Stock SJ, Bauld L. Maternal smoking and preterm birth: an unresolved health challenge. *PLoS Med* [Internet]. 2020[cited 2022 Dec 16];17(9):e1003386. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7489523/pdf/pmed.1003386.pdf> doi: 10.1371/journal.pmed.1003386

286. Stewart LA, Simmonds M, Duley L, Dietz KC, Harden M, Hodkinson A, et al. Evaluating progestogens for prevention of preterm birth international collaborative (EPPPIC) individual participant data (IPD) meta-analysis: protocol. *Syst Rev* [Internet]. 2017[cited 2023 Jan 09];6(1):235. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5706301/pdf/13643_2017_Article_600.pdf doi: 10.1186/s13643-017-0600-x

287. Strauss JF, Romero R, Gomez-Lopez N, Haymond-Thornburg H, Modi BP, Teves ME, et al. Spontaneous preterm birth: Advances toward the discovery of genetic predisposition. *Obstet Gynecol.* 2018;218(3):294-314. doi: 10.1016/j.ajog.2017.12.009
288. Suff N, Story L, Shennan A. The prediction of preterm delivery: What is new. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2019;24(1):27–32. doi: 10.1016/j.siny.2018.09.006
289. Sykes L, Bennett PR. Efficacy of progesterone for prevention of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;52:126-36. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.08.006
290. Tatarchuk TF, Herman DG. Progesterone: a little-known role of the well-known hero. *Репродуктивна ендокринологія.* 2016;4:56-62. doi: 10.18370/2309-4117.2016.30.56-62
291. Taylor GL, O'Shea TM. Extreme prematurity: Risk and resiliency. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* [Internet]. 2022[cited 2022 Dec 20];52(2):101132. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1538544222000013?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.cppeds.2022.101132
292. Tan MY, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Cicero S, Janga D, et al. Comparison of diagnostic accuracy of early screening for pre-eclampsia by NICE guidelines and a method combining maternal factors and biomarkers: results of SPREE. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(6):743-50. doi: 10.1002/uog.19039
293. Torchin H, Morgan AS, Ancel PY. International comparisons of neurodevelopmental outcomes in infants born very preterm. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2020[cited 2023 Jan 11];25(3):101109. Available from: [https://www.sfnjournal.com/article/S1744-165X\(20\)30034-2/fulltext](https://www.sfnjournal.com/article/S1744-165X(20)30034-2/fulltext) doi: [10.1016/j.siny.2020.101109](https://doi.org/10.1016/j.siny.2020.101109)
294. Tosto V, Giardina I, Tsibizova V, Renzo GCD. Preterm birth, from the biological knowledges to the prevention: an overview. *Maternal-Fetal Medicine.* 2020;2(3):162-71. doi: [10.1097/FM9.0000000000000054](https://doi.org/10.1097/FM9.0000000000000054)

295. Triggs T, Kumar S, Mitchell M. Experimental drugs for the inhibition of preterm labor. *Expert Opin Investig Drugs*. 2020;29:507-23. doi: 10.1080/13543784.2020.1752661

296. van Limburg Stirum EVJ, van der Windt LI, van Dijk CE, van Baar AL, Leemhuis AG, van Wely M, et al. Pessary or progesterone to prevent preterm birth in women with short cervical length: protocol of the 4-6 year follow-up of a randomised controlled trial (Quadruple-P). *BMJ Open* [Internet]. 2022[cited 2023 Jan 21];12(8):e064049. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9413189/pdf/bmjopen-2022-064049.pdf> doi: 10.1136/bmjopen-2022-064049

297. Varol F, Er N, Süt N, Sayin CN. A local study on antenatal features of preterm births at 26-32 versus 33-36 weeks of pregnancy. *Gynecol Obstet Reprod Med*. 2018;24(1):1–6. doi: [10.21613/GORM.2016.695](https://doi.org/10.21613/GORM.2016.695)

298. Ville Y, Rozenberg P. Predictors of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;52:23-32. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.05.002

299. Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller AB, Watananirun K, Bonet M, Lumbiganon P. The global epidemiology of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;52:3-12. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.04.003

300. Vogel JP, Chawanpaiboon S, Gülmezoglu AM. Reducing the global burden of disease in childhood - Authors' reply. *Lancet Glob Health*. 2019;7(4):416. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30061-0

301. Vora B, Wang A, Kosti I, Huang H, Paranjpe I, Woodruff TJ, et al. Meta-Analysis of Maternal and Fetal Transcriptomic Data Elucidates the Role of Adaptive and Innate Immunity in Preterm Birth. *Front Immunol* [Internet]. 2018[cited 2022 Dec 18];9:993 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5954243/pdf/fimmu-09-00993.pdf> doi: 10.3389/fimmu.2018.00993

302. Vwalika B, Price JT, Rosenbaum A, Stringer JSA. Reducing the global burden of preterm births. *Lancet Glob Health*. 2019;7(4):415. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30060-9

303. Wahabi HA, Fayed AA, Esmail SA, Bahkali KH. Progesterone for treating threatened miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018[cited 2022 Dec 17];8(8):CD005943. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6513446/pdf/CD005943.pdf> doi: 10.1002/14651858.cd005943.pub5

304. Waitzman NJ, Jalali A, Grosse SD. Preterm birth lifetime costs in the United States in 2016: An update. *Semin Perinatol* [Internet]. 2021[cited 2023 Jan 19];45(3):151390. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0146000521000033?via%3Dihub> doi: 10.1016/j.semperi.2021.151390

305. Walani SR. Global burden of preterm birth. *Int J Gynaecol Obstetr.* 2020;150(1):31–3. doi: 10.1002/ijgo.13195

306. Wallace JL, Aland KL, Blatt K, Moore E, DeFranco EA. Modifying the risk of recurrent preterm birth: influence of trimester-specific changes in smoking behaviors. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2017[cited 2022 Dec 11];216(3):310. Available from: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(16\)32058-0/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(16)32058-0/fulltext) doi: 10.1016/j.ajog.2016.11.1034

307. Walters A, McKinlay C, Middleton P, Harding JE, Crowther CA. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2022[cited 2023 Jan 21];4(4):CD003935. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7104525/pdf/CD003935.pdf> doi: 10.1002/14651858.CD003935.pub5

308. Ward A, Greenberg V, Valcarcel B, Boelig RC, Al-Kouatly HB, Berghella V. Intramuscular progesterone in women with twins and a prior singleton spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol MFM* [Internet]. 2020[cited 2022 Dec 18];2(3):100124. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8460070/pdf/nihms-1711174.pdf> doi: [10.1016/j.ajogmf.2020.100124](https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100124)

309. Wax JR, Cartin A, Pinette MG. Cervical Evaluation in Pregnancy: Proper Measurement, Evaluation, and Management. *Clin Obstet Gynecol.* 2017;60(3):608-20. doi: 10.1097/GRF.0000000000000304

310. Weber A, Darmstadt GL, Gruber S, Foeller ME, Carmichael SL, Stevenson DK, et al. Application of machine-learning to predict early spontaneous preterm birth among nulliparous non-Hispanic black and white women. *Ann Epidemiol.* 2018;28(11):783–9. doi: 10.1016/j.annepidem.2018.08.008

311. Wikström T, Kuusela P, Jacobsson B, Hagberg H, Lindgren P, Svensson M, et al. Cost-effectiveness of cervical length screening and progesterone treatment to prevent spontaneous preterm delivery in Sweden. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022;59(6):778-92. doi: 10.1002/uog.24884

312. Williams C, Fong R, Murray SM, Stock SJ. Caesarean birth and risk of subsequent preterm birth: a retrospective cohort study. *BJOG.* 2021;128(6):1020-8. doi: 10.1111/1471-0528.16566

313. Wolff RF, Moons KGM, Riley RD, Whiting PF, Westwood M, Collins GS, et al. PROBAST: A tool to assess the risk of bias and applicability of prediction model studies. *Ann Intern Med.* 2019;170(1):51-8. doi: 10.7326/M18-1376

314. Wright D, Tan MY, O'Gorman N, Poon LC, Syngelaki A, Wright A, et al. Predictive performance of the competing risk model in screening for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2019[cited 2022 Dec 22];220(2):199. Available from: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(18\)32112-4/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(18)32112-4/fulltext) doi: 10.1016/j.ajog.2018.11.1087

315. Xiong YQ, Tan J, Liu YM, Qi YN, He Q, Li L, et al. Cervical pessary for preventing preterm birth in singletons and twin pregnancies: an update systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;35(1):100-9. doi: 10.1080/14767058.2020.1712705

316. Yang Q, Li M, Zhao M, Lu F, Yu X, Li Li, et al. Progesterone modulates CD4+CD25+FoxP3+ regulatory T Cells and TGF- β 1 in the maternal-fetal interface of the late pregnant mouse. *Am J Reprod Immunol* [Internet]. 2022[cited 2022 Dec

05];88(2):e13541. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/aji.13541>
doi: 10.1111/aji.13541

317. Zahedi-Spung LD, Raghuraman N, Macones GA, Cahill AG, Rosenbloom JI. Neonatal morbidity and mortality by mode of delivery in very preterm neonates. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2021[cited 2023 Jan 11];226(1):114. Available from: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(21\)00827-9/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(21)00827-9/fulltext) doi: 10.1016/j.ajog.2021.07.013

318. Zeberg H, Kelso J, Pääbo S. The Neandertal Progesterone Receptor. *Mol Biol Evol*. 2020;37(9):2655-60. doi: 10.1093/molbev/msaa119

319. Zhu YZ, Peng GQ, Tian GX, Qu XL, Xiao SY. New model for predicting preterm delivery during the second trimester of pregnancy. *Sci Rep* [Internet]. 2017[cited 2023 Jan 21];7(1):11294. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5595960/pdf/41598_2017_Article_11286.pdf doi: 10.1038/s41598-017-11286-x

320. Zhuang Y, Li H, Na Q, Yin S, Li N. Prevention of Preterm Birth by Cervical Pessary Combined with Vaginal Progesterone: a Systematic Review and Meta-analysis with Trial Sequential Analysis. *Reprod Sci* [Internet]. 2022[cited 2022 Dec 10]. Available from: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s43032-022-00926-x.pdf?pdf=button> doi: 10.1007/s43032-022-00926-x

321. Zierden HC, Shapiro RL, DeLongK, Carter DM, Ensign LM. Next generation strategies for preventing preterm birth. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2021;174:190-209. doi: 10.1016/j.addr.2021.04.021

ДОДАТОК А

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Токар ПЮ, Каліновська ІВ. Фактори ризику виникнення передчасних пологів. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2023;22(2):86-90. doi: 10.24061/1727-0847.22.2.2023.21 **(Фахове видання)** *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).*
2. Tokar PY. Histochemical and immunohistochemical features of differentiated trophoblast in chorionic villi of the placenta in preterm labor. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2024;14(1):84-90. doi: 10.24061/2413-4260.XIV.1.51.2024.12 **(Українське видання, яке індексується БД Scopus, Q4)**
3. Токар ПЮ. Сучасні уявлення про етіопатогенез, прогнозування та профілактику передчасних пологів (огляд літератури). Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2024;23(2):97-107. doi: 10.24061/1727-0847.23.2.2024.36 **(Фахове видання)**
4. Токар ПЮ. Гістометричні параметри строми хоріальних ворсинок плаценти при передчасних пологах. Клінічна та експериментальна патологія. 2024;23(1):42-8. doi: 10.24061/1727-4338.XXIII.1.87.2024.06 **(Фахове видання)**
5. Токар ПЮ. Поліморфізм гена рецептора прогестерону як чинник виникнення передчасних пологів (огляд літератури). Клінічна та експериментальна патологія. 2023;22(1):76-81. doi: 10.24061/1727-4338.XXII.1.83.2023.12 **(Фахове видання)**
6. Токар ПЮ. Морфометричні параметри зрілості хоріальних ворсинок плаценти при передчасних пологах. Буковинський медичний вісник. 2024;28(1):80-7. doi: 10.24061/2413-0737.28.1.109.2024.13 **(Фахове видання)**
7. Токар ПЮ, Каліновська ІВ. Дисбаланс гормонів фетоплацентарного комплексу як фактор розвитку передчасних пологів. Буковинський медичний вісник.

2023;27(3):10-4. doi: 10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.2 **(Фахове видання)**
(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання та підготовку статті до друку).

8. Tokar PYu. The progins variant of the pgr gene and placental endocrine function at risk of preterm labor: a pilot study. Буковинський медичний вісник. 2024;28(3):69-75. doi: 10.24061/2413-0737.28.3.111.2024.12 **(Фахове видання)**

Наукові праці, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Токар ПЮ. Ретроспективний аналіз перебігу вагітності та пологів у жінок з передчасними пологами. В: Матеріали 105-ї наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету, присвяченої 80-річчю БДМУ; 2024 Лют 05, 07, 12; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2024, с. 254-5.).

2. Токар ПЮ. Сучасні аспекти прогнозування та профілактики передчасних пологів у жінок. Огляд літератури. В: Матеріали 104-ї підсумкової наук.-практ. конф. з міжнар. участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2023 Лют 06, 08, 13; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2023, с. 241.

3. Tokar P. Chorionic villi of the placenta: morphometric maturity parameters in preterm births. In: Proceedings of the VII International Scientific and Practical Conference Débats scientifiques et orientations prospectives du développement scientifique; 2024 Sep 20; Paris, France. Paris: Collection of Scientific Papers «ΛΟΓΟΣ»; 2024, p. 278-80. doi: 10.36074/logos-20.09.2024.054

4. Токар П. Гістометричні характеристики структури хоріальних ворсинок плаценти при передчасних пологах. In: Proceedings of the VI International Scientific and Practical Conference Education and science of today: intersectoral issues and development of sciences; 2024 Mar 29; Cambridge, UK. Cambridge:Collection of Scientific Papers «ΛΟΓΟΣ»; 2024, p. 514-6. doi: 10.36074/logos-29.03.2024.109

5. Токар ПЮ. Ретроспективний аналіз перебігу вагітності та пологів у жінок з передчасними пологами. In: Proceedings of the V International Scientific and Practical Conference Grundlagen der modernen wissenschaftlichen forschung; 2023 Oct 27; Zurich, Switzerland. Zurich:Collection of Scientific Papers «ΛΟΓΟΣ»; 2023, p. 247-8. doi: 10.36074/logos-27.10.2023.77

6. Токар ПЮ. Передчасні пологи: прогнозування, профілактика. Сучасний погляд на проблему. В: Матеріали наук.-практ. конф. Сучасні виклики та актуальні проблеми науки, освіти і суспільства; 2023 Гру 23; Полтава. Полтава: Центр фінансово-економічних наукових досліджень; 2023, с. 36-7.

7. Токар ПЮ, Каліновська ІВ. Прогнозування та профілактика передчасних пологів: нові перспективи досліджень. В: Матеріали наук.-практ. конф. Наука, освіта та технології: актуальні проблеми теорії та практики; 2023 Тра 19; Дрогобич. Дрогобич: Центр фінансово-економічних наукових досліджень; 2023, Ч. 1; с. 62-3. *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез)*

8. Токар ПЮ, Каліновська ІВ. Тактика ведення вагітних групи ризику з передчасними пологами. В: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю Досягнення та перспективи розвитку медицини та фармації. Погляд молодих вчених; 2024 Лис 06-07; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2024, с. 33. *(Здобувач проводив відбір та обстеження хворих, аналіз та статистичну обробку даних, написання тез)*

ДОДАТОК Б

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор загалу вищої освіти з науково-педагогічної роботи Буковинського державного медичного університету
доцент  Володимир ХОДОРОВСЬКИЙ

“ 01 ” 1 2024 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: “Дисбаланс гормонів фетоплацентарного комплексу як фактор розвитку передчасних пологів”.

2. Установа-розробник, адреса, виконавці: Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2; аспірант кафедри акушерства та гінекології Токар П.Ю.

3. Джерело інформації: Токар П.Ю., Каліновська ІВ. Дисбаланс гормонів фетоплацентарного комплексу як фактор розвитку передчасних пологів. Буковинський медичний вісник. 2023;27(3):10-4.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету.

5. Форма впровадження: у навчальний процес кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету як матеріал для лекційних і практичних занять, для навчання студентів медичних факультетів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, наукової роботи.

6. Термін впровадження: вересень 2023 р. – червень 2024 р.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету.

Протокол № 3 від «19» 10 2024 року.

7. Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри акушерства та гінекології Буковинського державного медичного університету
д.мед.н., професор

Андрій БЕРБЕЦЬ



Підпис	БЕРБЕЦЯ Андрія
засвідчую.	
Начальник відділу кадрів Буковинського державного медичного університету	

Тетяна ЛЕОНТІЙ

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної роботи Буковинського державного медичного університету
доцент *[підпис]* Володимир ХОДОРОВСЬКИЙ

“04” *[підпис]* 2024 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: “Гістохімічні та імуногістохімічні особливості диференційованого трофобласта хоріальних ворсинок плаценти при передчасних пологах”.

2. Установа-розробник, адреса, виконавці: Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2; аспірант кафедри акушерства та гінекології Токар П.Ю.

3. Джерело інформації: Токар, П. (2024). Гістохімічні та імуногістохімічні особливості диференційованого трофобласта хоріальних ворсинок плаценти при передчасних пологах. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина, 14(1(51)), 84–90.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра акушерства, гінекології та перинатології Буковинського державного медичного університету.

5. Форма впровадження: у навчальний процес кафедри акушерства, гінекології та перинатології Буковинського державного медичного університету як матеріал для лекційних і практичних занять, для навчання лікарів-слухачів, наукової роботи.

6. Термін впровадження: лютий 2024 р. – вересень 2024 р.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри акушерства, гінекології та перинатології Буковинського державного медичного університету.

Протокол № 1 від «28» 08 2024 року.

7. Відповідальний за впровадження: к.мед.н., доцент закладу вищої освіти Світлана ЯСНІКОВСЬКА.

Завідувач кафедри акушерства, гінекології та перинатології Буковинського державного медичного університету
д.мед.н., професор




[підпис]
засвідчую:
Начальник відділу кадрів
Буковинського державного медичного університету

[підпис]

Олена КРАВЧЕНКО

[підпис]

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної роботи Буковинського державного медичного університету
доцент  Володимир ХОДОРОВСЬКИЙ

“04” 10 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: “Морфометричні параметри зрілості хоріальних ворсинок плаценти при передчасних пологах”.

2. Установа-розробник, адреса, виконавці: Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2; аспірант кафедри акушерства та гінекології Токар П.Ю.

3. Джерело інформації: Токар П.Ю. Морфометричні параметри зрілості хоріальних ворсинок плаценти при передчасних пологах. Буковинський медичний вісник. 2024;28(1):80-87.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра гістології, цитології та ембріології Буковинського державного медичного університету.

5. Форма впровадження: у навчальний процес кафедри гістології, цитології та ембріології Буковинського державного медичного університету як матеріал для лекційних і практичних занять, для навчання студентів медичних факультетів, наукової роботи.

6. Термін впровадження: березень 2024 р. – вересень 2024 р.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри гістології, цитології та ембріології Буковинського державного медичного університету.

Протокол № 1 від «28» серпня 2024 року.

7. Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри гістології,
цитології та ембріології Буковинського
державного медичного університету
д.мед.н., професор

 Олександр ЦИГИКАЛО

Підпис	ЦИГИКАЛА
засвідчую,	Олександра
Начальник відділу кадрів Буковинського державного медичного університету	

 Тетяна ЛЕОНТІЙ

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної роботи Буковинського державного медичного університету
доцент  Володимир ХОДОРОВСЬКИЙ

“ 04 ” 10 2024 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: “Гістометричні параметри строми хоріальних ворсинок плаценти при передчасних пологах”.

2. Установа-розробник, адреса, виконавці: Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2; аспірант кафедри акушерства та гінекології Токар П.Ю.

3. Джерело інформації: Токар, П. (2024). Гістометричні параметри строми хоріальних ворсинок плаценти при передчасних пологах. Клінічна та експериментальна патологія. 2024; Т.23, №1 (87). С. 42-48.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра патологічної анатомії Буковинського державного медичного університету.

5. Форма впровадження: у навчальний процес кафедри патологічної анатомії Буковинського державного медичного університету як матеріал для лекційних і практичних занять, для навчання студентів медичних факультетів, наукової роботи.

6. Термін впровадження: травень 2024 р. – вересень 2024 р.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри патологічної анатомії Буковинського державного медичного університету.

Протокол № 1 від « 23 » 08 2024 року.

7. Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри патологічної анатомії
Буковинського державного медичного університету
д.мед.н., професор



Ігор ДАВИДЕНКО



Підпис	ДАВИДЕНКА
	Ігоря
засвідчую.	
Начальник відділу кадрів Буковинського державного медичного університету	



Тетяна ЛЕОНТІЙ

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної роботи Буковинського державного медичного університету
доцент  **Володимир ХОДОРОВСЬКИЙ**

“ 04 ” 10 2024 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: “Фактори ризику виникнення передчасних пологів”.

2. Установа-розробник, адреса, виконавці: Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2; аспірант кафедри акушерства та гінекології Токар П.Ю.

3. Джерело інформації: Токар П.Ю., Каліновська ІВ. Фактори ризику виникнення передчасних пологів. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2023;22(2):86-90.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра соціальної медицини та організації охорони здоров'я Буковинського державного медичного університету.

5. Форма впровадження: у навчальний процес кафедри соціальної медицини та організації охорони здоров'я Буковинського державного медичного університету як матеріал для лекційних і практичних занять, для навчання студентів медичних факультетів, наукової роботи.

6. Термін впровадження: травень 2023 р. – червень 2024 р.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри соціальної медицини та організації охорони здоров'я Буковинського державного медичного університету.

Протокол № 3 від « 18 » 09 2024 року.

7. Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри соціальної медицини та організації охорони здоров'я Буковинського державного медичного університету
к.мед.н., доцент



Ігор НАВЧУК



Підпис	НАВЧУКА
	Ігоря
засвідчую:	
Начальник відділу кадрів Буковинського державного медичного університету	



Тетяна ЛЕОНТІЙ

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Генеральний директор ОКНП

“Чернівецький обласний медичний
діагностично-реабілітаційний центр”

Борис П. УШИЛИК

45002411

2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Діагностика критеріїв передчасних пологів у вагітних групи ризику та диференційоване лікування (дослідження морфології плацент, генетичні та гормональні обстеження вагітних).

2. Установа-розробник, адреса, виконавці: Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2; аспірант кафедри акушерства та гінекології Токар П.Ю.

3. Джерело інформації:

1. Токар П.Ю., Каліновська ІВ. Дисбаланс гормонів фетоплацентарного комплексу як фактор розвитку передчасних пологів. Буковинський медичний вісник. 2023;27(3):10-4. doi: [10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.2](https://doi.org/10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.2)

2. Tokar P.Y. Histochemical and immunohistochemical features of differentiated trophoblast in chorionic villi of the placenta in preterm labor. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2024;14(1):84-90. doi: [10.24061/2413-4260.XIV.1.51.2024.12](https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIV.1.51.2024.12)

3. Токар П.Ю. The progins variant of the pgr gene and placental endocrine function at risk of preterm labor: a pilot study. Буковинський медичний вісник. 2024;28(3):69-75. doi: [10.24061/2413-0737.28.3.111.2024.12](https://doi.org/10.24061/2413-0737.28.3.111.2024.12)

4. Назва установи, де відбулось впровадження: ОКНП “Чернівецький обласний медичний діагностично-реабілітаційний центр”.

5. Термін впровадження: вересень 2023 р. – жовтень 2024 р.

6. Ефективність впровадження, відповідність критеріям, викладеним у джерелі: ефективність відповідає вказаним критеріям.

7. Зауваження та пропозиції: немає.

8. Відповідальний за впровадження:

Медичний директор



Тетяна БИКОВА

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

В.о. генерального директора
КНП “Чернівецький обласний
перинатальний центр”
Любов ГОДНЮК

“ ” 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Діагностика критеріїв передчасних пологів у вагітних групи ризику та диференційоване лікування (дослідження морфології плацент, генетичні та гормональні обстеження вагітних).

2. Установа-розробник, адреса, виконавці: Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2; аспірант кафедри акушерства та гінекології Токар П.Ю.

3. Джерело інформації:

1. Токар ПЮ, Каліновська ІВ. Дисбаланс гормонів фетоплацентарного комплексу як фактор розвитку передчасних пологів. Буковинський медичний вісник. 2023;27(3):10-4. doi: [10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.2](https://doi.org/10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.2)

2. Tokar PY. Histochemical and immunohistochemical features of differentiated trophoblast in chorionic villi of the placenta in preterm labor. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2024;14(1):84-90. doi: [10.24061/2413-4260.XIV.1.51.2024.12](https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIV.1.51.2024.12)

3. Токар ПЮ. The progins variant of the pgr gene and placental endocrine function at risk of preterm labor: a pilot study. Буковинський медичний вісник. 2024;28(3):69-75. doi: [10.24061/2413-0737.28.3.111.2024.12](https://doi.org/10.24061/2413-0737.28.3.111.2024.12)

4. Назва установи, де відбулось впровадження: КНП “Чернівецький обласний перинатальний центр”.

5. Термін впровадження: вересень 2023 р. – жовтень 2024 р.

6. Ефективність впровадження, відповідність критеріям, викладеним у джерелі: ефективність відповідає вказаним критеріям.

7. Зауваження та пропозиції: немає.

8. Відповідальний за впровадження:

Медичний директор



Василь РИНЖУК

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Генеральний директор
 КНП “Центральна міська клінічна
 лікарня” Чернівецької міської
 ради

Віктор ПРОЦ

“ ” 2024 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Діагностика критеріїв передчасних пологів у вагітних групи ризику та диференційоване лікування (дослідження морфології плацент, генетичні та гормональні обстеження вагітних).

2. Установа-розробник, адреса, виконавці: Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2; аспірант кафедри акушерства та гінекології Токар П.Ю.

3. Джерело інформації:

1. Токар П.Ю., Каліновська ІВ. Дисбаланс гормонів фетоплацентарного комплексу як фактор розвитку передчасних пологів. Буковинський медичний вісник. 2023;27(3):10-4. doi: [10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.2](https://doi.org/10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.2)

2. Tokar PY. Histochemical and immunohistochemical features of differentiated trophoblast in chorionic villi of the placenta in preterm labor. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2024;14(1):84-90. doi: [10.24061/2413-4260.XIV.1.51.2024.12](https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIV.1.51.2024.12)

3. Токар П.Ю. The progins variant of the pgr gene and placental endocrine function at risk of preterm labor: a pilot study. Буковинський медичний вісник. 2024;28(3):69-75. doi: [10.24061/2413-0737.28.3.111.2024.12](https://doi.org/10.24061/2413-0737.28.3.111.2024.12)

4. Назва установи, де відбулось впровадження: КНП “Центральна міська клінічна лікарня”.

5. Термін впровадження: вересень 2023 р. – жовтень 2024 р.

6. Ефективність впровадження, відповідність критеріям, викладеним у джерелі: ефективність відповідає вказаним критеріям.

7. Зауваження та пропозиції: немає.

8. Відповідальний за впровадження:

Медичний директор



Володимир КІРШЕНБЛАТ

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Генеральний директор
 КНП “Вижницька міська лікарня”
 Дмитро ПАЛАМАРІЮК

“ ” _____ 2024 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Діагностика критеріїв передчасних пологів у вагітних групи ризику та диференційоване лікування (дослідження морфології плацент, генетичні та гормональні обстеження вагітних).

2. Установа-розробник, адреса, виконавці: Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2; аспірант кафедри акушерства та гінекології Токар П.Ю.

3. Джерело інформації:

1. Токар П.Ю., Каліновська ІВ. Дисбаланс гормонів фетоплацентарного комплексу як фактор розвитку передчасних пологів. Буковинський медичний вісник. 2023;27(3):10-4. doi: [10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.2](https://doi.org/10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.2)

2. Tokar PY. Histochemical and immunohistochemical features of differentiated trophoblast in chorionic villi of the placenta in preterm labor. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2024;14(1):84-90. doi: [10.24061/2413-4260.XIV.1.51.2024.12](https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIV.1.51.2024.12)

3. Токар П.Ю. The progins variant of the pgr gene and placental endocrine function at risk of preterm labor: a pilot study. Буковинський медичний вісник. 2024;28(3):69-75. doi: [10.24061/2413-0737.28.3.111.2024.12](https://doi.org/10.24061/2413-0737.28.3.111.2024.12)

4. Назва установи, де відбулось впровадження: КНП “Вижницька міська лікарня”.

5. Термін впровадження: вересень 2023 р. – жовтень 2024 р.

6. Ефективність впровадження, відповідність критеріям, викладеним у джерелі: ефективність відповідає вказаним критеріям.

7. Зауваження та пропозиції: немає.

8. Відповідальний за впровадження:

Медичний директор



Igor BOBK

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Т. в. о. генерального директора
КНП “Глибоцька багатопрофільна
лікарня”

Роман ДУБІНСЬКИЙ

“ _____ 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Діагностика критеріїв передчасних пологів у вагітних групи ризику та диференційоване лікування (дослідження морфології плацент, генетичні та гормональні обстеження вагітних).

2. Установа-розробник, адреса, виконавці: Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2; аспірант кафедри акушерства та гінекології Токар П.Ю.

3. Джерело інформації:

1. Токар П.Ю., Каліновська ІВ. Дисбаланс гормонів фетоплацентарного комплексу як фактор розвитку передчасних пологів. Буковинський медичний вісник. 2023;27(3):10-4. doi: [10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.2](https://doi.org/10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.2)

2. Tokar P.Y. Histochemical and immunohistochemical features of differentiated trophoblast in chorionic villi of the placenta in preterm labor. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2024;14(1):84-90. doi: [10.24061/2413-4260.XIV.1.51.2024.12](https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIV.1.51.2024.12)

3. Токар П.Ю. The progins variant of the pgr gene and placental endocrine function at risk of preterm labor: a pilot study. Буковинський медичний вісник. 2024;28(3):69-75. doi: [10.24061/2413-0737.28.3.111.2024.12](https://doi.org/10.24061/2413-0737.28.3.111.2024.12)

4. Назва установи, де відбулось впровадження: КНП “Глибоцька багатопрофільна лікарня”.

5. Термін впровадження: вересень 2023 р. – жовтень 2024 р.

6. Ефективність впровадження, відповідність критеріям, викладеним у джерелі: ефективність відповідає вказаним критеріям.

7. Зауваження та пропозиції: немає.

8. Відповідальний за впровадження:

Медичний директор



Іван КОВРИК



“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Директор КНП “Герцаївська міська лікарня”

Корнелій АНДРІЄСКУ

_____ 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Діагностика критеріїв передчасних пологів у вагітних групи ризику та диференційоване лікування (дослідження морфології плацент, генетичні та гормональні обстеження вагітних).

2. Установа-розробник, адреса, виконавці: Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2; аспірант кафедри акушерства та гінекології Токар П.Ю.

3. Джерело інформації:

1. Токар П.Ю., Каліновська ІВ. Дисбаланс гормонів фетоплацентарного комплексу як фактор розвитку передчасних пологів. Буковинський медичний вісник. 2023;27(3):10-4. doi: [10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.2](https://doi.org/10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.2)

2. Tokar PY. Histochemical and immunohistochemical features of differentiated trophoblast in chorionic villi of the placenta in preterm labor. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2024;14(1):84-90. doi: [10.24061/2413-4260.XIV.1.51.2024.12](https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIV.1.51.2024.12)

3. Токар П.Ю. The progins variant of the pgr gene and placental endocrine function at risk of preterm labor: a pilot study. Буковинський медичний вісник. 2024;28(3):69-75. doi: [10.24061/2413-0737.28.3.111.2024.12](https://doi.org/10.24061/2413-0737.28.3.111.2024.12)

4. Назва установи, де відбулось впровадження: КНП “Герцаївська міська лікарня”.

5. Термін впровадження: вересень 2023 р. – жовтень 2024 р.

6. Ефективність впровадження, відповідність критеріям, викладеним у джерелі: ефективність відповідає вказаним критеріям.

7. Зауваження та пропозиції: немає.

8. Відповідальний за впровадження:

Медичний директор



Наталія БІРКОВИЧ

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Генеральний директор
КНП “Заставнівська
багатопрофільна лікарня”



Василь ЛИПКА

“ ” 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Діагностика критеріїв передчасних пологів у вагітних групи ризику та диференційоване лікування (дослідження морфології плацент, генетичні та гормональні обстеження вагітних).

2. Установа-розробник, адреса, виконавці: Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2; аспірант кафедри акушерства та гінекології Токар П.Ю.

3. Джерело інформації:

1. Токар П.Ю., Каліновська ІВ. Дисбаланс гормонів фетоплацентарного комплексу як фактор розвитку передчасних пологів. Буковинський медичний вісник. 2023;27(3):10-4. doi: [10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.2](https://doi.org/10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.2)

2. Tokar P.Y. Histochemical and immunohistochemical features of differentiated trophoblast in chorionic villi of the placenta in preterm labor. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2024;14(1):84-90. doi: [10.24061/2413-4260.XIV.1.51.2024.12](https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIV.1.51.2024.12)

3. Токар П.Ю. The progins variant of the pgr gene and placental endocrine function at risk of preterm labor: a pilot study. Буковинський медичний вісник. 2024;28(3):69-75. doi: [10.24061/2413-0737.28.3.111.2024.12](https://doi.org/10.24061/2413-0737.28.3.111.2024.12)

4. Назва установи, де відбулось впровадження: КНП “Заставнівська багатопрофільна лікарня”.

5. Термін впровадження: вересень 2023 р. – жовтень 2024 р.

6. Ефективність впровадження, відповідність критеріям, викладеним у джерелі: ефективність відповідає вказаним критеріям.

7. Зауваження та пропозиції: немає.

8. Відповідальний за впровадження:

Медичний директор

Василь ПРОЦЮК

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Генеральний директор
КНП “Кіцманська багатoproфільна
лікарня інтенсивного лікування”
_____ Володимир ХРОМІЮК

“___” _____ 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Діагностика критеріїв передчасних пологів у вагітних групи ризику та диференційоване лікування (дослідження морфології плацент, генетичні та гормональні обстеження вагітних).

2. Установа-розробник, адреса, виконавці: Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2; аспірант кафедри акушерства та гінекології Токар П.Ю.

3. Джерело інформації:

1. Токар П.Ю., Каліновська ІВ. Дисбаланс гормонів фетоплацентарного комплексу як фактор розвитку передчасних пологів. Буковинський медичний вісник. 2023;27(3):10-4. doi: [10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.2](https://doi.org/10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.2)

2. Токар Р.У. Histochemical and immunohistochemical features of differentiated trophoblast in chorionic villi of the placenta in preterm labor. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2024;14(1):84-90. doi: [10.24061/2413-4260.XIV.1.51.2024.12](https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIV.1.51.2024.12)

3. Токар П.Ю. The progins variant of the pgr gene and placental endocrine function at risk of preterm labor: a pilot study. Буковинський медичний вісник. 2024;28(3):69-75. doi: [10.24061/2413-0737.28.3.111.2024.12](https://doi.org/10.24061/2413-0737.28.3.111.2024.12)

4. Назва установи, де відбулось впровадження: КНП “Кіцманська багатoproфільна лікарня інтенсивного лікування”.

5. Термін впровадження: вересень 2023 р. – жовтень 2024 р.

6. Ефективність впровадження, відповідність критеріям, викладеним у джерелі: ефективність відповідає вказаним критеріям.

7. Зауваження та пропозиції: немає.

8. Відповідальний за впровадження:

Медичний директор

Дмитро ФІВЧУК

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар

КНП “Новоселицька лікарня”

Руслан РОМАНЮК

2024 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Діагностика критеріїв передчасних пологів у вагітних групи ризику та диференційоване лікування (дослідження морфології плацент, генетичні та гормональні обстеження вагітних).

2. Установа-розробник, адреса, виконавці: Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2; аспірант кафедри акушерства та гінекології Токар П.Ю.

3. Джерело інформації:

1. Токар П.Ю., Каліновська ІВ. Дисбаланс гормонів фетоплацентарного комплексу як фактор розвитку передчасних пологів. Буковинський медичний вісник. 2023;27(3):10-4. doi: [10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.2](https://doi.org/10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.2)

2. Tokar P.Y. Histochemical and immunohistochemical features of differentiated trophoblast in chorionic villi of the placenta in preterm labor. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2024;14(1):84-90. doi: [10.24061/2413-4260.XIV.1.51.2024.12](https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIV.1.51.2024.12)

3. Токар П.Ю. The progins variant of the pgr gene and placental endocrine function at risk of preterm labor: a pilot study. Буковинський медичний вісник. 2024;28(3):69-75. doi: [10.24061/2413-0737.28.3.111.2024.12](https://doi.org/10.24061/2413-0737.28.3.111.2024.12)

4. Назва установи, де відбулось впровадження: КНП “Новоселицька лікарня”.

5. Термін впровадження: вересень 2023 р. – жовтень 2024 р.

6. Ефективність впровадження, відповідність критеріям, викладеним у джерелі: ефективність відповідає вказаним критеріям.

7. Зауваження та пропозиції: немає.

8. Відповідальний за впровадження:

Заступник з лікувальної роботи

Андрій РУДЬКО

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Директор КНП “Кельменецька
багатопрофільна лікарня”

Олександр ДОГОТАР

“ ” 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Діагностика критеріїв передчасних пологів у вагітних групи ризику та диференційоване лікування (дослідження морфології плацент, генетичні та гормональні обстеження вагітних).

2. Установа-розробник, адреса, виконавці: Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2; аспірант кафедри акушерства та гінекології Токар П.Ю.

3. Джерело інформації:

1. Токар П.Ю., Каліновська І.В. Дисбаланс гормонів фетоплацентарного комплексу як фактор розвитку передчасних пологів. Буковинський медичний вісник. 2023;27(3):10-4. doi: [10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.2](https://doi.org/10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.2)

2. Tokar P.Y. Histochemical and immunohistochemical features of differentiated trophoblast in chorionic villi of the placenta in preterm labor. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2024;14(1):84-90. doi: [10.24061/2413-4260.XIV.1.51.2024.12](https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIV.1.51.2024.12)

3. Токар П.Ю. The progins variant of the pgr gene and placental endocrine function at risk of preterm labor: a pilot study. Буковинський медичний вісник. 2024;28(3):69-75. doi: [10.24061/2413-0737.28.3.111.2024.12](https://doi.org/10.24061/2413-0737.28.3.111.2024.12)

4. Назва установи, де відбулось впровадження: КНП “Кельменецька багатопрофільна лікарня”.

5. Термін впровадження: вересень 2023 р. – жовтень 2024 р.

6. Ефективність впровадження, відповідність критеріям, викладеним у джерелі: ефективність відповідає вказаним критеріям.

7. Зауваження та пропозиції: немає.

8. Відповідальний за впровадження:

В.о. медичного директора



Олександра БЕЖНАР

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

В.о. директора

КНП “Путильська багатoproфільна лікарня”

Ігор ЯНОВСЬКИЙ

2024 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Діагностика критеріїв передчасних пологів у вагітних групи ризику та диференційоване лікування (дослідження морфології плацент, генетичні та гормональні обстеження вагітних).

2. Установа-розробник, адреса, виконавці: Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2; аспірант кафедри акушерства та гінекології Токар П.Ю.

3. Джерело інформації:

1. Токар П.Ю., Каліновська ІВ. Дисбаланс гормонів фетоплацентарного комплексу як фактор розвитку передчасних пологів. Буковинський медичний вісник. 2023;27(3):10-4. doi: [10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.2](https://doi.org/10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.2)

2. Tokar P.Y. Histochemical and immunohistochemical features of differentiated trophoblast in chorionic villi of the placenta in preterm labor. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2024;14(1):84-90. doi: [10.24061/2413-4260.XIV.1.51.2024.12](https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIV.1.51.2024.12)

3. Токар П.Ю. The progins variant of the pgr gene and placental endocrine function at risk of preterm labor: a pilot study. Буковинський медичний вісник. 2024;28(3):69-75. doi: [10.24061/2413-0737.28.3.111.2024.12](https://doi.org/10.24061/2413-0737.28.3.111.2024.12)

4. Назва установи, де відбулось впровадження: КНП “Путильська багатoproфільна лікарня”.

5. Термін впровадження: вересень 2023 р. – жовтень 2024 р.

6. Ефективність впровадження, відповідність критеріям, викладеним у джерелі: ефективність відповідає вказаним критеріям.

7. Зауваження та пропозиції: немає.

8. Відповідальний за впровадження:

Медичний директор



Олена КАРПЕНКО

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Директор КНП “Сокирянська
лікарня”

Олександр АНДРІЙЧУК

“ _____ 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Діагностика критеріїв передчасних пологів у вагітних групи ризику та диференційоване лікування (дослідження морфології плацент, генетичні та гормональні обстеження вагітних).

2. Установа-розробник, адреса, виконавці: Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2; аспірант кафедри акушерства та гінекології Токар П.Ю.

3. Джерело інформації:

1. Токар П.Ю., Каліновська ІВ. Дисбаланс гормонів фетоплацентарного комплексу як фактор розвитку передчасних пологів. Буковинський медичний вісник. 2023;27(3):10-4. doi: [10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.2](https://doi.org/10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.2)

2. Tokar PY. Histochemical and immunohistochemical features of differentiated trophoblast in chorionic villi of the placenta in preterm labor. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2024;14(1):84-90. doi: [10.24061/2413-4260.XIV.1.51.2024.12](https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIV.1.51.2024.12)

3. Токар П.Ю. The progins variant of the pgr gene and placental endocrine function at risk of preterm labor: a pilot study. Буковинський медичний вісник. 2024;28(3):69-75. doi: [10.24061/2413-0737.28.3.111.2024.12](https://doi.org/10.24061/2413-0737.28.3.111.2024.12)

4. Назва установи, де відбулось впровадження: КНП “Сокирянська лікарня”.

5. Термін впровадження: вересень 2023 р. – жовтень 2024 р.

6. Ефективність впровадження, відповідність критеріям, викладеним у джерелі: ефективність відповідає вказаним критеріям.

7. Зауваження та пропозиції: немає.

8. Відповідальний за впровадження:

Медичний директор



Наталія МАКСИМЮК

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Директор КНП “Сторожинецька
 багатопрофільна лікарня інтенсивного
 лікування”
 Олександр ВОЙЦЕХОВСЬКИЙ
 “ ” 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Діагностика критеріїв передчасних пологів у вагітних групи ризику та диференційоване лікування (дослідження морфології плацент, генетичні та гормональні обстеження вагітних).

2. Установа-розробник, адреса, виконавці: Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2; аспірант кафедри акушерства та гінекології Токар П.Ю.

3. Джерело інформації:

1. Токар П.Ю., Каліновська ІВ. Дисбаланс гормонів фетоплацентарного комплексу як фактор розвитку передчасних пологів. Буковинський медичний вісник. 2023;27(3):10-4. doi: [10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.2](https://doi.org/10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.2)

2. Tokar PY. Histochemical and immunohistochemical features of differentiated trophoblast in chorionic villi of the placenta in preterm labor. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2024;14(1):84-90. doi: [10.24061/2413-4260.XIV.1.51.2024.12](https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIV.1.51.2024.12)

3. Токар П.Ю. The progins variant of the pgr gene and placental endocrine function at risk of preterm labor: a pilot study. Буковинський медичний вісник. 2024;28(3):69-75. doi: [10.24061/2413-0737.28.3.111.2024.12](https://doi.org/10.24061/2413-0737.28.3.111.2024.12)

4. Назва установи, де відбулось впровадження: КНП “Сторожинецька багатопрофільна лікарня інтенсивного лікування”.

5. Термін впровадження: вересень 2023 р. – жовтень 2024 р.

6. Ефективність впровадження, відповідність критеріям, викладеним у джерелі: ефективність відповідає вказаним критеріям.

7. Зауваження та пропозиції: немає.

8. Відповідальний за впровадження:

Медичний директор



Микола ДІДУХ

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Генеральний директор
КНП “Хотинська багатопрофільна
лікарня”

Тетяна БРИНЬ

“ ” 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Діагностика критеріїв передчасних пологів у вагітних групи ризику та диференційоване лікування (дослідження морфології плацент, генетичні та гормональні обстеження вагітних).

2. Установа-розробник, адреса, виконавці: Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці. Театральна площа, 2; аспірант кафедри акушерства та гінекології Токар П.Ю.

3. Джерело інформації:

1. Токар П.Ю., Каліновська ІВ. Дисбаланс гормонів фетоплацентарного комплексу як фактор розвитку передчасних пологів. Буковинський медичний вісник. 2023;27(3):10-4. doi: [10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.2](https://doi.org/10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.2)

2. Tokar P.Y. Histochemical and immunohistochemical features of differentiated trophoblast in chorionic villi of the placenta in preterm labor. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2024;14(1):84-90. doi: [10.24061/2413-4260.XIV.1.51.2024.12](https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIV.1.51.2024.12)

3. Токар П.Ю. The progins variant of the pgr gene and placental endocrine function at risk of preterm labor: a pilot study. Буковинський медичний вісник. 2024;28(3):69-75. doi: [10.24061/2413-0737.28.3.111.2024.12](https://doi.org/10.24061/2413-0737.28.3.111.2024.12)

4. Назва установи, де відбулось впровадження: КНП “Хотинська багатопрофільна лікарня”.

5. Термін впровадження: вересень 2023 р. – жовтень 2024 р.

6. Ефективність впровадження, відповідність критеріям, викладеним у джерелі: ефективність відповідає вказаним критеріям.

7. Зауваження та пропозиції: немає.

8. Відповідальний за впровадження:

Медичний директор



Алла ЯКОВЕНКО