

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ДОМАКОВА НАТАЛІЯ ВАСИЛІВНА

УДК 618.396-06:618.33-007.29-007.12]-08-03

ДИСЕРТАЦІЯ
**ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ УСКЛАДНЕНЬ
ПРИ ПЕРЕДЧАСНОМУ РОЗРИВІ АМНІОТИЧНИХ ОБОЛОНОК**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

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



Домакова Н. В.

Науковий керівник: Артьоменко Володимир Вікторович, доктор медичних наук, професор

Одеса – 2021

АНОТАЦІЯ

Домакова Н. В. Профілактика та лікування ускладнень при передчасному розриві амніотичних оболонок. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 «Акушерство та гінекологія». – Одеський національний медичний університет МОЗ України; Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ, 2021.

Дисертаційна робота присвячена підвищенню ефективності профілактики перинатальних ускладнень при передчасному розриві амніотичних оболонок на підставі проведення клінічних, інструментальних, лабораторних і морфологічних досліджень, а також розробленню удосконаленого алгоритму тактики ведення вагітності та розродження. Для вирішення поставленої мети були визначені наступні завдання: встановити основні фактори ризику передчасного розриву амніотичних оболонок; провести порівняльний аналіз структури перинатальної летальності – залежно від терміну вагітності та тривалості безводного періоду; показати роль змін плацентарних білків у різні терміни вагітності; представити провідні морфологічні зміни посліду у жінок із різною тривалістю безводного періоду; удосконалити та оцінити ефективність алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів у жінок із передчасним розривом амніотичних оболонок.

Об'єкт дослідження – передчасний розрив амніотичних оболонок, перинатальна патологія.

Предмет дослідження – перебіг вагітності та пологів.

Методи дослідження – клінічні, ехографічні, кардіотокографічні, доплерометричні, біохімічні, морфологічні та статистичні.

Дисертаційне дослідження виконано протягом 2006–2017 рр. на базі спеціалізованого клінічного пологового будинку № 5 м. Одеси. На першому

етапі роботи проведено ретроспективний аналіз чинників ризику та клінічних наслідків вагітностей з передчасним розривом амніотичних оболонок, в якості первинного масиву даних використано архівні історії пологів 250 жінок, які складали ретроспективну групу. На підставі проведеного дослідження визначено основні етіопатогенетично значущі клінічні критерії прогнозу, використані на другому, проспективному етапі дослідження. На II етапі було проведено комплексне проспективне рандомізоване клініко-лабораторне обстеження 217 вагітних та їх новонароджених. Проаналізовано перебіг вагітності та пологів, стан новонародженого у вагітних з передчасним розривом амніотичних оболонок у терміні 22,5–33,5 тижнів вагітності. При здійсненні дисертаційного дослідження до загальної вибірки було включено вагітних, новонароджені яких знаходились на обстеженні й лікуванні в підрозділах інтенсивної терапії та реанімації клінічного пологового будинку № 5, а також на другому етапі виходжування новонароджених. Для зменшення впливу випадкових факторів і нормалізації розподілу ознак, що вивчаються у виборці, до неї не було включено вагітних з акушерськими ускладненнями, які б могли впливати на результати досліджень. Отже, в якості критеріїв виключення використано наступні нозоформи: прееклампсія вагітних середнього та важкого ступеня (враховували прееклампсію тільки легкого ступеня), багатоплідна вагітність, захворювання серцево-судинної системи, ендокринної системи у стадії суб- та декомпенсації (враховували тільки компенсовані стани), жінки віком до 20 та старше 35 років; також в обстеження не було включено жінок, новонароджені яких мали вроджені вади розвитку.

Ми вважали за доцільне виключити жінок до 20 років та після 35 років, оскільки перебіг вагітності й пологів у ці вікові категорії має свої специфічні особливості. Усіх вагітних, що прийняли участь у проспективному етапі дослідження, було розподілено на дві групи, залежно від терміну вагітності й терміну вилиття навколоплідних вод, тривалості безводного періоду. До I групи було включено 130 вагітних жінок із передчасним розривом

амніотичних оболонок, яким проводили пролонгацію вагітності в умовах тривалого безводного періоду, тривалість якого складала більше 48 годин. Відповідно до завдань дослідження цю групу було поділено на дві підгрупи: підгрупа ІА (тривалість безводного періоду до 168 годин) та підгрупа ІБ (тривалість безводного періоду понад 168 годин). До ІІ групи увійшло 87 жінок із тривалістю безводного періоду до 48 годин.

Встановлено нові аспекти патогенезу передчасного розриву амніотичних оболонок, які полягають у наявності взаємозв'язку між тривалістю безводного періоду, морфологічними змінами плаценти та рівня плацентарних білків. Показана роль сучасних факторів ризику в розвитку передчасного розриву амніотичних оболонок у різні терміни вагітності. Встановлено взаємозв'язок між морфологічними змінами в плаценті та плодових оболонках, мікробіологічним статусом відокремлюваного із цервікального каналу та мікробіоценозом статевих шляхів при розвитку передчасного розриву амніотичних оболонок. Отримані результати дозволили науково обґрунтувати необхідність підвищення ефективності ранньої діагностики та профілактики перинатальної патології у жінок з передчасним розривом амніотичних оболонок. Вивчено порівняльні аспекти чинників ризику передчасного розриву амніотичних оболонок при недоношеній вагітності. Виявлено найбільш інформативні методи спостереження за перебігом гестації у жінок із передчасним розривом амніотичних оболонок у різні терміни вагітності на підставі динамічного контролю основних лабораторних показників мікробіоценозу статевих шляхів, вмісту плацентарних білків, ендокринологічного статусу, ехографічних і кардіотокографічних змін. Удосконалено тактику ведення вагітності цих жінок, спрямовану на підвищення ефективності ранньої діагностики та профілактику перинатальної патології, що дозволяє своєчасно змінити тактику ведення вагітності та розродження. Автором написано всі розділи дисертації, сформульовано висновки, удосконалено алгоритм діагностичних і лікувально-профілактичних заходів, виконано статистичну обробку отриманих результатів. Мате-

ріали дисертанта викладено в наукових працях, опублікованих самостійно, а також у тій частині актів впровадження, які стосуються науково-практичної новизни. Основні положення дослідження докладалися і обговорювалися: на міжнародній науковій конференції студентів і молодих вчених, присвяченій 150-річчю з дня народження проф. М. Г. Гамалєї (м. Одеса, 23–24 квітня 2009 р.); на науково-практичному семінарі у форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (Київ-Одеса-Миколаїв-Херсон, 12 вересня 2019 р.); на Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України (м. Київ, 3–4 жовтня 2019 р.); на Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інноваційні технології в акушерстві та гінекології: від науки до практики» (м. Буковель, 12–13 грудня 2019 р.); на науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 150-річчю з дня народження В. В. Вороніна «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» (м. Одеса, 9–10 квітня 2020 р.). За темою кандидатської дисертації опубліковано 10 наукових робіт, з яких сім – статті в наукових виданнях, три – тези матеріалів конференцій.

Результати проведених досліджень свідчать, що основними факторами ризику передчасного розриву амніотичних оболонок є: супутні захворювання ендокринної системи (тиреоїдна дисфункція, метаболічний синдром, цукровий діабет), хронічний пієлонефрит, залізодефіцитна анемія, внутрішньоматкові втручання в анамнезі, хронічні запальні процеси репродуктивної системи (сальпінгооофрит, ендометрит) та обтяжений репродуктивний анамнез (невиношування, антенатальна загибель плода, передчасний розрив амніотичних оболонок в анамнезі). При порівняльному аналізі структури перинатальної летальності нами встановлено, що при безводному періоді до 48 годин вона складала 27,1%; до 168 годин – 37,1%, більше 168 годин – 62,9%. У терміні 22,0–27,5 тижнів вагітності померло 54,5% новонароджених; у терміні 28,0–30,5 тижнів – 10,7%, у терміні 31,0–33,5 тижнів – 8,7%. Найбільш високий показник смертності спостерігався при безводному періоді понад 168 годин у терміні 22,0–27,5 тижнів вагітності – 66,7%, в той час як при безводному

періоді до 168 годин цей показник складав 33,3%. При тривалості безводного періоду понад 168 годин у термін 22,0–27,5 тижнів вагітності відбуваються достовірні зміни вмісту плацентарних білків: зниження α -FP, PAMG, AMGF та SP1. У подальшому, при терміні 28,0–30,5 та 31,0–33,5 тижнів гестації, ступень виразності цих змін змінюється (з $p < 0,05$ до $p < 0,01$). Провідними морфологічними змінами посліду у жінок із різною тривалістю безводного періоду є інфікування. При тривалості безводного періоду до 48 годин частота децидуїту становила 40,0%; при тривалості до 168 годин рівень хоріоамніоніту складав 36,7%, а понад 168 годин – 26,7%. Рівень базального та центрального інтервіллітів складав 16,7%; лейкоцитарна інфільтрація строми ворсин – 6,7%, незалежно від тривалості безводного періоду. Обґрунтоване скорочення тривалості безводного періоду при активному клінічному веденні жінок із передчасним розривом амніотичних оболонок з більшою ймовірністю дає можливість провести пологи на фоні збережених функціональних і компенсаторних можливостей фетоплацентарного комплексу та покращити перинатальні наслідки розродження.

Тактика ведення жінок з передчасним розривом амніотичних оболонок залежить від терміна вагітності та результатів додаткових методів дослідження – вмісту плацентарних білків, а також від інформативної оцінки стану плода, його резервних можливостей і готовності до розродження.

Використання удосконаленого нами алгоритму лікувально-профілактичних заходів дозволяє зменшити в терміні 22,5–27,5 тижнів вагітності частоту патологій центральної нервової системи на 7,3%, внутрішньоутробного інфікування – на 16,8%; у 22,0–27,5 тижнів вагітності – респіраторного дистрес-синдрому на 6,4%; пневмонії – на 20,3% внутрішньоутробного інфікування – на 4,3%; у 31,0–33,5 тижнів вагітності – пневмонії на 10,1%, патологій центральної нервової системи – на 2,7% відповідно.

Ключові слова: передчасний розрив амніотичних оболонок, ускладнення, профілактика, лікування.

ANNOTATION

Domakova N. V. Prophylaxis and treatment of complications at the preterm premature rupture of the amniotic membranes. – Qualifying scientific work on the rights of manuscripts..

The dissertation is for obtaining the scientific degree of the candidate of medical sciences in the specialty 14.01.01 – obstetrics and gynecology. Odessa national medical university, Ministry of Health of Ukraine; Shupyk National University of Healthcare of Ukraine, Kyiv, 2021.

The dissertation is devoted to increase the effectiveness of prophylaxis of perinatal complications at the preterm premature rupture of the amniotic membranes on the basis of clinical, instrumental, laboratory and morphological researches, and also development of the improved algorithm for the management of conducting pregnancy and delivery. To achieve this goal, the following tasks were identified: to identify the main risk factors for preterm premature rupture of the amniotic membranes; to conduct the comparative analysis of the structure of perinatal mortality depending on the term of pregnancy and duration of the amniotic fluid leakage period; to show the role of changes of placenta albumins in the different terms of pregnancy; to present the placental leading morphological changes in women with different duration of amniotic fluid leakage period; to perfect and estimate efficiency of diagnostic, treatment and prophylaxis algorithm for women with the preterm premature rupture of the amniotic membranes. A research object was a preterm premature rupture of the amniotic membranes, perinatal pathology. The article of research was pregnancy and birth process. Research methods – clinical, ultrasound, cardiotocographic, Doppler, biochemical, morphological and statistical. Dissertation research was provided during 2006–2017 on the base of the specialized clinical maternity hospital № 5 of Odessa. At the first stage of the work, a retrospective analysis of risk factors and clinical consequences of pregnancies was conducted with the preterm premature rupture of the amniotic membranes, primary data source the archived histories of births were

used 250 women which made a retrospective group. On the conducted research basis, the main etiopathogenetic prognosis criteria were determined, which were used on the second prospective research stage. At the II stage was conducted complex prospective randomised clinical and laboratory examination of 217 pregnant women and their newborn. Conduction of pregnancy, childbirths and the condition of the newborn were analysed for pregnant women with the premature rupture of the amniotic membranes at 22.0–33.5 weeks of gestation. During realisation of dissertation research, the general group included pregnant women whose newborns were examined and treated in the intensive care units of the clinical maternity hospital № 5, as well as in the second stage of neonatal care. To reduce the influence of random factors and normalise the distribution of the characteristics studied in the group, pregnant women with obstetric complications that could affect the research results were not included in it. Thus, following diseases were used as exclusion criteria: moderate and severe pre-eclampsia of pregnant women (only mild preeclampsia were taken into account), multipara, diseases of the cardiovascular system, endocrine system at the stage of sub- and decompensation (only compensated conditions were taken into account), women under the age of 20 and over 35 years old, and women whose newborns were with congenital malformations were also not included in the survey. We considered it appropriate to exclude women under 20 and over 35 because the course of pregnancy and childbirth in these age groups has its own specific characteristics. All pregnant women who took part in the prospective stage of the research were divided into two groups depending on the term of pregnancy and the duration of amniotic fluid leakage period. Group I included 130 pregnant women with the preterm premature rupture of the amniotic membranes, which conducted prolongation of pregnancy under the conditions of the prolonged amniotic fluid leakage period more than 48 hours. In accordance with the tasks of research, this group was divided into two subgroups: IA subgroup (the duration of the amniotic fluid leakage period up to 168 hours) and IB subgroup (the duration of the amniotic fluid leakage period is more than 168 hours). Group II included

87 pregnant women with the amniotic fluid leakage period up to 48 hours.

New aspects of the pathogenesis of preterm premature rupture of the amniotic membranes have been established which consist in the presence of intercommunication between the duration of amniotic fluid leakage period, morphological changes of the placenta and the level of placental albumins. The role of modern risk factors in the development of preterm premature rupture of the amniotic membranes at different terms of pregnancy is shown. Intercommunication is set between morphological changes of the placenta and fetal membranes, as well as the microbiological status of the discharge from the cervical canal and the microbiocenosis of the genital tract with the development of premature rupture of the amniotic membranes. The results obtained made it possible to scientifically substantiate the necessity to improve the efficiency of early diagnosis and prophylaxis of perinatal pathology in women with preterm premature rupture of the amniotic membranes. The comparative aspects of risk factors for preterm premature rupture of the amniotic membranes have been studied. Found out the main methods of pregnant women monitoring with the preterm premature rupture of the amniotic membranes in the different terms of pregnancy on the basis of dynamic control of basic laboratory parameters, microbiocenosis of the genital tract, placental protein content, endocrinological status, echographic and cardiotocographic changes. The tactics of pregnancy management of these women have been improved, aimed at increasing the effectiveness of early diagnosis and prevention of perinatal pathology, which allows timely changing the tactics of pregnancy and delivery.

The author has written all sections of the dissertation, formulated conclusions and improved the algorithm of diagnostic and treatment and prophylactic measures. The author has performed statistical processing of the results.

The materials of candidate for a degree set out in scientific works, published independently, and also in the part of the acts of introduction, that relate to scientific and practical novelty.

The main statements and results of the work were presented and discussed at the international scientific conference of students and young scientists, dedicated to the 150th anniversary of professor M. G. Gamaleya birthday (Odessa, April 23–24, 2009), Plenary Sessions of the Association of Obstetricians and Gynecologists of Ukraine (Kyiv, October 3–4, 2019); at the scientific-practical seminar in the format of a teleconference "International and national standards of gynecological care" (September 12, 2019, Kyiv-Odessa-Mykolaiv-Kherson); at the scientific-practical conference with international participation «Innovative technologies in obstetrics and gynecology: from science to practice» (Bukovel, December, 12–13 in 2019) and at the scientific and practical conference with international participation, dedicated to the 150th anniversary of V.V. Voronin's birthday «Modern theoretical and practical aspects of clinical medicine» (Odessa, April, 9–10 in 2020). On the topic of the candidate's dissertation 10 scientific works were published, of which 7 – articles in scientific publications and 3 – abstracts in conference proceedings.

The results of the conducted researches indicate that the main factors for preterm premature rupture of amniotic membranes are: concomitant diseases of the endocrine system (thyroid dysfunction, metabolic syndrome, diabetes mellitus), chronic pyelonephritis, iron deficiency anemia, intrauterine interventions in anamnesis, chronic inflammatory processes of the reproductive system (salpingo-oophritis, endometritis) and complicated reproductive history (miscarriage, antenatal fetal death, preterm premature rupture of amniotic membranes in the anamnesis). In a comparative analysis of the perinatal mortality structure, we found that with an amniotic fluid leakage period up to 48 hours it was 27.1%; up to 168 hours – 37.1% and more than 168 hours – 62.9%. 54.5% of newborns died within 22.0–27.5 weeks of pregnancy; in the period of 28.0–30.5 weeks – 10.7% and in the period of 31.0–33.5 weeks – 8.7%. The highest mortality index was at amniotic fluid leakage period more than 168 hours in a term 22.0–27.5 weeks of gestation – 66.7%, while at an amniotic fluid leakage period of up to 168 hours this index was 33.3%. With the duration of the amniotic fluid leakage period more than

168 hours at 22.0–27.5 weeks of gestation, significant changes in the content of placental proteins occur: decrease α -FP; PAMG; AMGF and SP1. At 28.0–30.5 and 31–33.5 weeks of gestation the severity of these index changes (from $p < 0.05$ to $p < 0.01$). The level of basal and central intervillitis was 16.7%; leukocyte infiltration of the stroma of the villi (6.7%) – regardless of the duration of the amniotic fluid leakage period. Reasonable reduction of the duration of the amniotic fluid leakage period in active clinical management of women with preterm premature rupture of amniotic membranes is more likely to give birth against the background of preserved functional and compensatory capabilities of the fetoplacental complex and improve the perinatal consequences of delivery. Tactics of women management with preterm premature rupture of amniotic membranes depends on the duration of pregnancy and the results of additional research methods – the content of placental proteins, as well as an informative assessment of the fetus, its reserve capacity and readiness for delivery. The use of our improved algorithm of treatment and prevention measures can reduce at 22.0–27.5 weeks of pregnancy the incidence of pathology of the central nervous system by 7.3% and intrauterine infection – by 16.8%; at 22.0–27.5 weeks of pregnancy – respiratory distress syndrome by 6.4%; pneumonia – 20.3% and intrauterine infection – by 4.3%; at 31.0–33.5 weeks of pregnancy – pneumonia by 10.1% and pathology of the central nervous system – by 2.7%, respectively.

Key words: preterm premature rupture of amniotic membranes, complications, prevention, treatment.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Видання, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Унтілова Н. В. Ведення передчасних пологів при передчасному вилитті навколоплідних вод. *Актуальні питання медичної науки та практики* : збірник наукових праць ЗМАПО. Випуск 74. Запоріжжя, 2008. С. 167–171.

2. Зелінський О. О., Унтілова Н. В. Особливості мікробіоценозу піхви у вагітних з передчасним розривом плодових оболонок. *Збірник наукових праць*

Асоціації акушерів-гінекологів України. 2011. С. 392–396. (Дисертант провів аналіз літературних джерел, написав вступ і сформулював висновки статті)

3. Zelynskyy O. O., Domakova N. V. State of the protein-synthesizing function of the placenta with premature rupture of membranes. *Journal of Health Sciences*. 2014. № 4 (14). P. 57–62. (Дисертант провів аналіз матеріалу і підготував статтю до друку).

4. Зелінський О. О., Домакова Н. В. Оцінка висоти стовпа амніотичної рідини у прогнозуванні перинатальних наслідків при недоношеній вагітності, ускладненій передчасним розривом плодових оболонок. *Вісник проблем біології медицини*. 2015. Вип. 2. Том 3 (120). С. 123–126. (Дисертант самостійно провів набір клінічного матеріалу, виконав статистичну обробку результатів лабораторних досліджень, підготував статтю до друку)

5. Зелінський О. О., Домакова Н. В. Стан білоксинтезувальної функції плаценти при передчасному розриві плодових оболонок. *Здоров'я жінчини*. 2015. № 4. С. 93–95. (Дисертант самостійно провів набір клінічного матеріалу, сформулював практичні рекомендації, підготував статтю до друку)

6. Артьоменко В. В., Домакова Н. В. Порівняльні аспекти активної та очікувальної тактики ведення передчасних пологів при вилитті навколоплідних вод. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. Київ, 2019. С. 19–24. (Дисертант провів аналіз матеріалу і підготував статтю до друку)

7. Зелінський О. О., Унтілова Н. В. Можливості прогнозування хоріо-намніоніту при передчасних пологах, ускладнених передчасним розривом плодових оболонок у жінок Приморського регіону України. *Вісник морської медицини*. 2009. № 3 (45). С. 34–37. (Дисертант самостійно провів набір й оцінку клінічного матеріалу і підготував статтю до друку)

Видання, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

8. Унтілова Н. В. Інфекційні ускладнення у вагітних, роділей і породілей з передчасним розривом плодових оболонок. *Молодь – медицині майбутнього*

: тези доповідей Міжнар. наук. конфер. студентів (м. Одеса, 22–23 квітня 2010 р.). Одеса, 2010. С. 196.

9. Домакова Н. В. Сучасна тактика ведення передчасних пологів при вилитті навколоплідних вод. *Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги* : тези наук.-практ. семінару у форматі телемосту (Київ–Одеса–Миколаїв–Херсон, 12 вересня 2019 р.) : збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика, Київ, 2019. С. 112.

10. Домакова Н. В. Функціональний стан плаценти при передчасному розриві амніотичних оболонок. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини* : тези доповідей наук.-практ. конфер. з міжнар. участю, присвяченої 150-річчю з дня народження В. В. Вороніна (м. Одеса, 9–10 квітня 2020 р.). Одеса, 2020. С. 120.

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	15
ВСТУП	19
РОЗДІЛ 1	
СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ ПЕРЕДЧАСНОМУ РОЗРИВІ АМНІОТИЧНИХ ОБОЛОНОК (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	24
1.1. Етіопатогенетичні механізми передчасного розриву амніотичних оболонок	24
1.2. Акушерська тактика та перинатальні ускладнення передчасного розриву амніотичних оболонок	32
РОЗДІЛ 2	
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	50
2.1. Програма дослідження	50
2.2. Тактика ведення вагітних з ПРАО.	54
2.3. Програма клінічного моніторингу.	57
2.3.1. Клініко-лабораторні методи дослідження	58
2. Клініко-інструментальні методи дослідження	60
2.4. Методи морфологічного дослідження.	66
5. Статистичне опрацювання одержаних результатів	68
РОЗДІЛ 3	
ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ У ЖІНОК ІЗ ПЕРЕДЧАСНИМ РОЗРИВОМ АМНІОТИЧНИХ ОБОЛОНОК	69
3.1. Клініко-анамнестична характеристика факторів ризику ПРАО	69
3.2. Клінічні наслідки вагітностей з ПРАО	86
3.3. Особливості лабораторного та інфекційного статусу обстежених жінок	90

РОЗДІЛ 4

РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНОГО ОБСТЕЖЕННЯ

ЖІНОК І НОВОНАРОДЖЕНИХ 95

4.1 Особливості ендокринологічних змін і вмісту

плацентарних білків 95

4.2 Перинатальні наслідки розродження жінок з ПРАО 99

4.3 Особливості інфекційного статусу жінок і новонароджених 108

4.4 Особливості інфекційного статусу жінок та новонароджених
при використанні удосконаленого нами алгоритму 112

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ 121

ВИСНОВКИ 135

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ 137

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 138

ДОДАТКИ 169

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

α -ФП – α -фетопротеїн
АМГФ або PP14- α 2 – мікроглобулін фертильності
АТ – артеріальний тиск
АП – артерії пуповини
АР – амніотична рідина
БПР – біпаріетальний розмір голівки плода
БП – безводний проміжок
БФПП – біофізичний профіль плода
БЧСС – базальна частота серцевих скорочень
ВСАР – висота стояння амніотичної рідини
ВР – відносний ризик
ВУІ – внутрішньоутробне інфікування
ГАГ – глікоаміноглікани
ГАС – гіперандрогенні стани
ДГЕА-с – дегідроепіандростерон-сульфату
ДІ – довірчий інтервал
ДЖ – діаметр живота
ДС – довжина стегнової кістки плода
ЕЗ – естріол
ІАР – індекс амніотичної рідини
ІР – індекс резистентності
ЗАК – загальний аналіз крові
ЗДА – залізодефіцитна анемія
ЗРП – затримка розвитку плода
КТГ – кардіотахограма
К – кортизол
МА – маткові артерії
НСТ – нестресовий тест

ОД – одиниці

17-ОП – 17-оксипрогестерону

ОНВ – об'єм навколоплідних вод

ПАМГ-1 або PP12 – плацентарний α 1-мікроглобулін

ПГ – прогестерон

ПД – плацентарна дисфункція

ПІ – пульсаційний індекс

ПЛ – плацентарний лактоген

Прл – пролактин

ПП – передчасні пологи

ПРАО – передчасний розрив амніотичних оболонок

ПЦР – полімеразна цепна реакція

РДС – респіраторний дистрес-синдром

СДВ – систоло-діастолічне відношення

СМА – середня мозкова артерія

Т – тестостерон

ТБГ або SP1 – трофічний β глікопротеїд

ТЕГ – тромбоеластограма

ТЕЗГ або SSBG тестостеронестрадіолзв'язуючий глобулін

ЦК – цервікальний канал

ШВЛ – штучна вентиляція легень

ШЗЕ – швидкість зсідання еритроцитів

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ХГЛ – хоріонічний гонадотропін людини

ХА – хоріоамніоніт

ХЕ – хронічний ендометрит

ХП – хронічний пієлонефрит

ЧСС – частота серцевих скорочень

ФПК – фетоплацентарний комплекс

Скорочення статистичної обробки

D – дисперсії

M – середнє арифметичне

m – помилка середнього

δ – стандартне відхилення

ВСТУП

Актуальність теми. В сучасному акушерстві та перинатології проблема невиношування вагітності визначається як одна з найактуальніших, вона має як медичне, так і соціальне значення. Частота передчасних пологів (ПП) складає, за даними різних авторів, від 7 до 16% [16, 28].

Передчасний розрив амніотичних оболонок (ПРАО) – одне з найактуальніших питань, яке в практичному акушерстві є супутнім у жінок, що страждають на невиношування вагітності та мають ризик розвитку ПП. На думку ряду авторів [70, 91, 125], у кожному третьому випадку причиною ПП є ПРАО, при цьому патологія поєднана з респіраторним дистрес-синдромом (РДС) новонароджених, низькою масою тіла. Окрім цього, допологове відходження навколоплодових вод є фактором, який сприяє інфікуванню як організму матері, так і організму плода, та може бути причиною розвитку гнійно-септичних ускладнень [89, 127]. Таким чином, у поліетіологічній структурі причин невиношування ПРАО складає від 3 до 40% і посідає одне з провідних місць у структурі основних причин перинатальної захворюваності та смертності.

Відомо, що на розвиток і формування амніотичних оболонок впливають численні фактори: здоров'я батьків, стан навколишнього середовища, функціональний стан фетоплацентарного комплексу (ФПК), мікроекологія нижніх відділів статевих шляхів [35, 131].

В останні роки з'явилися повідомлення про можливу роль ендокринологічних і морфологічних змін у розвитку ПРАО [54, 134]. Водночас результати клінічних спостережень свідчать про появу ПРАО у жінок з відсутністю як клінічних, так і функціональних змін стану плаценти та внутрішньоутробного плода. В літературі також немає єдиної думки щодо тактики ведення жінок з ПРАО, особливо в терміні вагітності 23–30 тижнів, де народжені діти, згідно сучасної номенклатури, входять до статистики реєстрації перинатальних показників захворюваності та смертності [38, 134].

В літературі наводяться поодинокі повідомлення, присвячені акушерській тактиці при ПРАО та особливостям пологової діяльності при недоношеній вагітності. Відсутні також дані про обґрунтування раціональної тактики вибору способу розродження в жінок із ПРАО й обґрунтування доцільності оперативного розродження.

Подальше вивчення проблеми ПРАО з позиції комплексної оцінки стану ФПК, піхвового біоценозу має не лише пізнавальну, але й значну діагностичну цінність і практичне значення. Не виключено, що передчасне формування факторів ризику розвитку ПРАО і розробка методів її профілактики може позитивно вплинути на показники ранньої перинатальної та неонатальної смертності та зменшити економічні витрати, пов'язані з виходжуванням недоношених дітей.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Виконана науково-дослідна робота є фрагментом наукових робіт кафедри акушерства та гінекології № 2 Одеського національного медичного університету МОЗ України «Профілактика, діагностика і терапія синдрому уповільненого розвитку та недостатності живлення плоду» (державний реєстраційний номер 0110U006661, 2007–2011 рр.); «Стан мікроциркуляторно-тканинних, клітинних та ендокринних факторів у розвитку гіпер-, гіпопластичних процесів ендометрія і плацентарного комплексу та етіопатогенетичні напрямки їх корекції» (державний реєстраційний номер 0115U006647, 2016–2020 рр.).

Мета та завдання дослідження. Метою дослідження є підвищення ефективності профілактики перинатальних ускладнень при передчасному розриві амніотичних оболонок на підставі проведення клінічних, інструментальних, лабораторних і морфологічних досліджень, а також розроблення удосконаленого алгоритму тактики ведення вагітності та розродження.

Для вирішення поставленої мети були визначені наступні **завдання**.

- встановити основні фактори ризику передчасного розриву амніотичних оболонок;

- провести порівняльний аналіз структури перинатальної летальності залежно від терміну вагітності та тривалості безводного періоду;
- показати зміни плацентарних білків у різні терміни вагітності та тривалості безводного періоду;
- представити провідні морфологічні зміни посліду в жінок із різною тривалістю безводного періоду;
- удосконалити та оцінити ефективність алгоритмудіагностичних ілікувально-профілактичних заходів у жінок із передчасним розривом амніотичних оболонок.

Об'єкт дослідження – передчасний розрив амніотичних оболонок, перинатальна патологія.

Предмет дослідження – перебіг вагітності та пологів.

Методи дослідження – клінічні, ехографічні, кардіотокографічні, доплерометричні, біохімічні, морфологічні та статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Установлено нові аспекти патогенезу передчасного розриву амніотичних оболонок, які полягають у наявності взаємозв'язку між тривалістю безводного періоду, морфологічними змінами плаценти та рівня плацентарних білків. Показано роль сучасних факторів ризику в розвитку передчасного розриву амніотичних оболонок у різні терміни вагітності.

Установлено взаємозв'язок між морфологічними зміни плаценти і плодових оболонок, а також мікробіологічним статусом відокремлюваного з цервікального каналу і мікробіоценозом статевих шляхів при розвитку передчасного розриву амніотичних оболонок.

Отримані результати дозволили науково обґрунтувати необхідність підвищення ефективності ранньої діагностики та профілактики перинатальної патології в жінок із передчасним розривом амніотичних оболонок.

Практичне значення одержаних результатів. Досліджено порівняльні аспекти чинників ризику передчасного розриву амніотичних оболонок при недоношеній вагітності. Виявлено основні методи спостереження за перебігом

гестації в жінок із передчасним розривом амніотичних оболонок у різні терміни вагітності на підставі динамічного контролю основних лабораторних показників мікробіоценозу статевих шляхів, вмісту плацентарних білків, ендокринологічного статусу, ехографічних і кардіотокографічних змін.

Удосконалено тактику ведення вагітності цих жінок, спрямовану на підвищення ефективності ранньої діагностики та профілактики перинатальної патології, що дозволяє своєчасно змінити методику ведення гестації та розродження.

Удосконалений алгоритм впроваджено у роботу пологих будинків № 2 та № 5 м. Одеси.

Особистий вклад дисертанта. Планування і проведення всіх досліджень виконано за період з 2006 по 2019 роки. Автором проведено клініко-лабораторне і функціональне обстеження 250 жінок ретроспективної групи та 217 – проспективної групи із різною тривалістю безводного періоду, до яких застосовано різні діагностичні та лікувально-профілактичні методики. Самостійно зроблено забір і підготовку біологічного матеріалу. Автором написано всі розділи дисертації, сформульовано висновки, удосконалено алгоритм діагностичних і лікувально-профілактичних заходів, виконано статистичну обробку отриманих результатів. Матеріали дисертанта викладено в наукових працях, опублікованих самостійно, а також у тій частині актів впровадження, які стосуються науково-практичної новизни.

Апробація результатів роботи. Основні положення роботи доповідалися й обговорювалися: на міжнародній науковій конференції студентів і молодих вчених, присвяченій 150-річчю з дня народження професора М. Г. Гамалєї (м. Одеса, 23–24 квітня 2009 р.); на науково-практичному семінарі у форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (Київ-Одеса-Миколаїв-Херсон, 12 вересня 2019 р.); на Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України (м. Київ, 3–4 жовтня 2019 р.); на Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інноваційні технології в акушерстві та гінекології: від науки до практики» (м. Буковель, 12–13 грудня 2019 р.) та на науково-практичній

конференції з міжнародною участю, присвяченій 150-річчю з дня народження В. В. Вороніна, «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» (м. Одеса, 9–10 квітня 2020 р.).

Публікації. За темою кандидатської дисертації опубліковано 10 наукових робіт, із яких сім – статті в наукових виданнях, рекомендованих МОН України, три – тези матеріалів конференцій.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація складається із анотації, вступу, огляду літератури, розділу, присвяченого методам дослідження й лікування, двох розділів власних досліджень, їх обговорення, висновків і списку використаних джерел (265 джерел кирилицею і латиною). Загальний обсяг дисертації становить 171 сторінку, у тому числі список використаних джерел – 31 сторінку. Робота ілюстрована 22 таблицями та 29 рисунками.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ ПЕРЕДЧАСНОМУ РОЗРИВІ АМНІОТИЧНИХ ОБОЛОНОК

1.1 Етіопатогенетичні механізми передчасного розриву амніотичних оболонок

Передчасний розрив амніотичних оболонок (ПРАО) являє собою одну з найбільш важливих і дискусійних проблем в акушерській практиці. Актуальність її безсумнівна, зважаючи на збільшення материнської захворюваності, неонатальної смертності та захворюваності, асоційованих із ПРАО [1, 8, 9, 26, 34, 45, 53, 65, 98, 99, 129, 153, 186, 216, 221, 233].

За даними літератури, ПРАО супроводжує від 21,0 до 80,0% передчасних пологів і в 18–20% випадків виступає незалежним фактором перинатальної патології та смертності [5, 28, 64, 78, 97, 109, 168, 199, 250].

У сьогоденні науковці вказують, що ПРАО набуває актуальності не лише в медичному аспекті, але й призводить до виникнення економічних, етичних і моральних проблем. Частота і важкість перинатальних наслідків ПРАО залежать насамперед від терміну вагітності, в якому стався розрив оболонок [7, 29, 87, 115, 255, 259].

Автори підкреслюють, що особливо трагічним передчасний розрив оболонок є при екстремально недоношеній вагітності, оскільки продовження вагітності для плода з критично низькою масою тіла асоційовано зі зростанням ризику інфікування та зменшенням шансів на виживання [8, 30, 194, 220, 253].

Згідно міжнародних даних, витрати на виходжування дітей, що народились недоношеними, можуть скласти майже третину витрат на медицину в цілому і приблизно десяту частину загальних витрат на медичну допомогу дітям [9, 37, 214, 244, 263].

Проблема передчасних пологів має психосоціальний аспект, бо народження недоношеної дитини, її хвороба або втрата є великою психологічною травмою [12, 38, 56].

За сучасними уявленнями, частота виникнення неврологічних захворювань недоношеної дитини становить 50%, в тому числі дитячий церебральний параліч, порушення зору, слуху, важкі хронічні захворювання легенів [19, 45, 109, 119, 147, 151, 215, 260]. Розвиток інтраамніотичної інфекції спостерігають у 15–30% випадків ПРАО, у 2–13% таких породіль діагностують післяпологовий ендометрит [1, 21, 56, 104, 120, 235].

За даними літератури, плід оточує цілісний морфофункціональний комплекс, який включає в себе плідні (амніальні) оболонки, плаценту, пуповину. Амніотична рідина виконує ряд життєво важливих функцій: захищає плід від механічних впливів, перешкоджає перетисненню пуповини, є звукопровідним середовищем, що необхідно для розвитку слухового апарату плода, забезпечує вільні рухи плода, є необхідним компонентом для формування дихальної та сечовидільної, скелетно-м'язової систем, бере участь в обміні речовин і терморегуляції, газообміні, запобігає розвитку інфекцій [5, 10, 31, 64, 258].

З біохімічної точки зору навколоплідні води є колоїдним розчином складного хімічного складу, в якому представлені практично всі речовини, які присутні в крові матері й плода: електролітний склад, білки, ліпіди, вуглеводи, гормони, ферменти, різноманітні біологічно активні речовини, вітаміни. Фізіологічний перебіг вагітності супроводжується значними змінами продукції оксиду азоту, активності оксиду азоту-сінтази і аргінази, а також ряду амінокислот (аргініну, проліну, цитруліну) у навколоплідних водах. При ускладненій вагітності в плодових оболонках має місце зниження вмісту аргініну й проліну. Дослідники констатують, що міцність амніотичних оболонок залежить від стану колагену, їх складу та щільності контакту між шарами [7, 34, 83–85, 238, 256].

Незважаючи на обсяг накопичених знань про причини ПРАО, пошук можливих причин ПРАО продовжує цікавити дослідників.

Більшість науковців виділяють три групи факторів ризику ПРАО при недоношеній вагітності: материнські, матково-плацентарні й плодові. До числа материнських факторів належать позашлюбна вагітність, низький соціально-економічний статус, шкідливі звички (тютюнопаління, наркоманія). З переліку матково-плацентарних і плодових факторів найбільша увага приділяється аномаліям розвитку матки, передчасному відшаруванню нормально розташованої плаценти, прогресуючій істміко-цервікальній недостатності, перерозтягненню матки різного генезу, хоріоамніоніту, багатозразовим піхвовим бімануальним і трансвагінальним ультразвуковим дослідженням, багатоплідності [1, 34, 41, 65, 80, 98, 162, 179, 218, 236, 265].

Ятрогенні причини передчасного розриву оболонок при недоношеній вагітності зустрічаються рідко, переважно в процесі інвазійних внутрішньоматкових втручань, які виконуються під час вагітності, що теж може спричинити пошкодження оболонок, призводячи до підтікання вод, але ці причини ПРАО належать до рідкісних [41, 45, 65, 115].

Встановлено, що хірургічна корекція істміко-цервікальної недостатності також є достовірним предиктором ПРАО, збільшуючи шанс останнього у 5 разів [53, 65, 187].

Когортне дослідження, проведене Getahun D., показало, що вагітність, ускладнена ПРАО, піддається підвищеному ризику рецидивуючого ПРАО у наступних вагітностях. Це дослідження також встановило, що короткий інтервал між вагітностями пов'язаний з більшим ризиком ПРАО [156].

Іншими авторами виявлено, що біологічна неготовність організму до пологів сприяє ПРАО в 75,6% [1, 5, 19, 65]. Також встановлено роль ектопії шийки матки в ПРАО у терміні вагітності до 21-го тижня [7, 21, 34, 65].

Проте в більшості випадків ПРАО зустрічається у здорових жінок без ідентифікованих факторів ризику [1, 2, 5, 9, 21, 41, 61].

Дані епідеміологічних досліджень свідчать, що близько 30–40% випадків передчасних пологів обумовлені інфекцією [32, 109, 119, 189, 222].

Більшість науковців погоджуються, що наявність бактеріальної інфекції збільшує шанс ПРАО в 3,2 рази. Вченими виявлено, що при ПРАО бактеріальний вагіноз діагностовано в 58,8% випадках, неспецифічний бактеріальний вагініт – у 41,2% спостережень [62, 65, 74, 109].

Встановлено, що мікробна інвазія амніотичної порожнини протягом першої доби після ПРАО становить від 37,9 до 58,5% [8, 20, 31, 45, 64, 89, 109].

За результатами багатьох досліджень, серед інфекційних агентів безпосередньою причиною виникнення висхідної інфекції є переважно *Escherichiacoli*, *Staphylococcusaureus*, *Streptococcusfecalis*, *StreptococcusB*, *Bacteroidesfragilis*, *Corinobacter*, *Campylobacter*, *Clebsiellapneumonia*. Ряд авторів підкреслює роль анаеробних бактерій в етіології висхідного інфікування, зокрема *Fusobacterium* [68, 88, 100, 109, 237].

Роль представників мікробних асоціацій, що часто зустрічаються (*Ureaplasmaurealiticum*, *Mycoplasma hominis*, *Gardnerellavaginalis*), до кінця не вивчені, оскільки їх широке поширення, стерта клінічна картина й труднощі діагностики ускладнюють визначення ролі цих мікроорганізмів в етіології та патогенезі передчасних пологів і ПРАО [90, 109, 175, 184, 211].

Науковцями виявлено, що лейкоцитарна інфільтрація при розриві амніотичних оболонок над внутрішнім вічком виявляється в 1/3 випадків ПРАО. Автори зазначають, що внутрішньоутробна інфекція і децидуальна кровотеча (відшарування плаценти), що наступили задовго до пологів, можуть спровокувати викид протеаз у тканину хоріону та амніотичну рідину, що відповідно призводить до розриву оболонок. Відомо, що відшарування плаценти спостерігається в 4–12% вагітностей, ускладнених ПРАО, і частіше зустрічається при вагітності, ускладненій ПРАО до 28-ми тижнів вагітності [15, 41, 94, 101, 122, 181].

Дані наукової літератури свідчать, що висхідна вагінальна інфекція патофізіологічно призводить до посилення виробництва цитокінів і простагландинів (E2 і F2) [17, 50, 126, 137, 145, 148, 185, 190].

За результатами досліджень українських вчених, у вагітних із ПРАО на тлі недоношеної вагітності незалежно від терміну гестації виявлено зростання концентрації запальних інтерлейкінів у навколоплідних водах. Це підтверджує концепцію про запальний характер ПРАО, причому джерелом запальних цитокінів встановлено саме хоріон. Показано, що у здорових жінок концентрація запальних цитокінів у водах має нормальні значення аж до активної фази I періоду пологів. Вагітні в терміні 28–36 тижнів зазвичай мають підвищену концентрацію прозапальних інтерлейкінів у сироватці. Домінування в терміні 28–36 тижнів інтерлейкінів прозапальної дії свідчить про порушену толерантність материнського організму. Причинами цього автори вважають вогнище запалення, як генітальної, так і екстрагенітальної локалізації. А одним із численних наслідків цитокінового дисбалансу вважається стимуляція синтезу простагландинів – основної утеротонічної речовини, що було доведено численними дослідженнями. Отже, науковці встановили, що вагітні з терміном вагітності 22–27 тижнів відрізняються від пацієнток із гестаційним терміном 28–34 тижні саме відсутністю системного цитокінового дисбалансу. Тому виявлено, що ПРАО в терміні 28–36 тижнів є результатом системної запальної відповіді, а до 28-ми тижнів – лише локального процесу в хоріоні та плодових оболонках. Таким чином, дослідники вважають, що окрім більш несприятливих перинатальних наслідків, вкрай передчасні пологи мають менші можливості прогнозування – біохімічні зміни є локальними, їх можна виявити лише в навколоплідних водах. За даними цих авторів, 93% передчасних пологів у терміні 22–28 тижнів є індукованими ПРАО, в той час як у більш пізні терміни – лише 45– 50% [26–29].

Американська колегія акушерів-гінекологів у своєму бюлетені, присвяченому ПРАО, підкреслювала, що провідним патогенетичним механізмом його розвитку є інфікування нижнього полюсу плідного яйця. Таким чином, сучасні погляди на патогенез ПРАО при недоношеній вагітності базуються на ролі запальної реакції, у тому числі – інфекційного походження [56].

Враховуючи походження та будову плодової оболонки, порушення метаболізму її тканин вчені пояснюють зниженням еластичності амніотичної оболонки за рахунок активації процесів апоптозу, зниженням вмісту колагенових волокон, підвищенням його розчинності, зростанням колагенолітичної активності [43, 52, 56, 154, 169, 174, 198, 247].

Науковці вважають, що передчасні пологи в терміні 22–27 тижнів вагітності здебільшого обумовлені інфекційною етіологією та вродженою спадковою патологією плода; на 28–33-му тижні інфекційна етіологія переважає тільки у 50% випадків, з 34-го тижня передчасні пологи обумовлені безліччю інших причин, не пов'язаних з інфекцією [1, 109, 115].

Більшість дослідників констатують, що ПРАО при терміні гестації 22–37 тижні може бути наслідком численних причин, що діють за різними патофізіологічними шляхами, які часто перекриваються, і виділити домінуючий етіологічний фактор не уявляється можливим [5, 7, 21, 65].

Деякі вчені гадають, що можливою причиною може з'явитися зменшення опору амніона. Починаючи з 20-го тижня вагітності зменшується синтез колагену і вироблення колаген-стабілізуючих ферментів, таких як лізілоксідази. Іншим механізмом є збільшення руйнування колагену конкретними матриксними металопротеїназами (ММП), в основному ММП-1, -8 і -9 (специфічні інгібітори росту тканини) [49, 65, 71, 146, 158, 200, 261].

Інші дослідники встановили залежність показників рівня експресії ММП-1 в амніотичних оболонках і фактора некрозу пухлини в сироватці периферичної крові у пацієнток з ПРАО [1, 8, 126, 145].

Згідно з гормональною теорією, важливу роль у патогенезі ПРАО відіграють прогестерон і релаксин. Прогестерон пригнічує екстрацелюлярне моделювання матриксу в репродуктивних тканинах за рахунок зменшення концентрації ММП-1 та ММП-3 і збільшення концентрації тканинних інгібіторів ММП, недостатня його кількість підвищує продукцію колагеназ. Білковий гормон релаксин регулює ремоделювання сполучних тканин,

продукується місцево в децидуальній тканині й плаценті та змінює гальмуючий вплив прогестерону за рахунок збільшення активності ММП-1, ММП-3 та ММП-9 в плодових оболонках, тобто релаксин місцево викликає активацію специфічного каскаду ензимів, що може викликати деградацію та розрив оболонок. Концентрація цього гормону збільшується перед пологами [35, 82].

Вивчення механізму розриву амніотичних оболонок на тканинному і клітинному рівні дозволило вченим дослідити в області розриву оболонок змінену зону, яка морфологічно характеризувалася потовщенням сполучно-тканинного компонента, витонченням шару цитотрофобласту і децидуальної оболонки, а також руйнуванням зв'язку між амніоном і хоріоном [8, 19, 31, 65].

На клітинному рівні в області розриву оболонок були виявлені ферменти (фосфоліпази, еластази, ММП і/або інших протеаз) і біологічно активні речовини (ейкозаноїди, особливо простагландини класу E₂, цитокіни). Зазначені зміни аналогічні фізіологічним, котрі відбуваються при розриві оболонок у процесі своєчасних пологів, проте стимули, що провокують розрив оболонок при недоношеній і доношеній вагітності, найімовірніше, різні. Крім того, причиною дострокового розриву плодових оболонок деякі автори вважають вплив судинного ендотеліального фактора, тоді як місцеве запалення виникає вдруге після ПРАО [65, 128, 130, 170, 232].

За результатами досліджень механічних властивостей і морфології амніотичних оболонок іншими науковцями не виявлено відхилення від нормальної структури в оболонках із передчасним і своєчасним вилиттям навколоплідних вод, за винятком лейкоцитарної інфільтрації при ПРАО [41].

За даними літератури, основними властивостями оксиду азоту є вазодилатація і забезпечення дезагрегуючого ефекту щодо тромбоцитів, а також антиоксидантні й мембранопротекторні ефекти. У зв'язку з цим виявлене деякими вченими зниження рівня метаболітів оксиду азоту в крові вагітних з ПРАО є одним із факторів ризику розвитку вазоконстрикції й тромбофілії [65, 245].

Науковцями встановлено патогенетичний взаємозв'язок між активацією процесів ліпопероксидації, котра виявляється надлишковим накопиченням у крові та навколоплідних водах малонового діальдегіду і дієнових кон'югатів на тлі відносної недостатності антиоксидантної системи, і розвитком дегенеративних процесів у амніотичній і хоріальній оболонках плода в умовах пролонгації вагітності у пацієнток з ПРАО [65, 124, 152].

Протягом останніх 10 років з'явилися роботи, за допомогою яких вивчався поліморфізм деяких генів, пов'язаних із ПРАО. Науковці вважають, що можна виявити групу ризику щодо розвитку ПРАО в терміні гестації 30–36 тижнів у поєднанні з наявністю гетерозиготного аллельного варіанту генів антагоніста рецептора інтерлейкіну-1, гомозиготного аллельного варіанту генів інтерлейкіну-4 і фактору некрозу пухлини- α . Дослідники встановили, що факторами ризику ПРАО слугують зниження концентрації в материнській крові антагоніста рецептора інтерлейкіну-1 β і підвищення інтерлейкіну-1 β , що призводять до підвищення синтезу білків з протизапальною дією, підвищення концентрації в амніотичній рідині лактоферину й інтерлейкіну- β . Одночасно зменшується рівень протизапальних протективних молекул гамма-інтерферонів і антагоніста рецептора інтерлейкіну-1 β в навколоплідних водах [5, 18, 61, 65, 102, 131, 171, 218, 219, 228].

Інші вчені виявили зв'язок ПРАО з наявністю поліморфізмів у генах системи гемостазу та обміну фолатів. Виявлено високий ступінь асоціації гетерозиготного носійства інгібітора активатора плазміногену 1 [-675 5G/4G] з ПРАО при терміні гестації менше 37-ми тижнів [62, 65, 86, 241]. Проведено генотипування вагітних і їх новонароджених за двома поліморфними локусами гена естрагенового рецептора.

Автори вважають, що наявність гаплотипу CG у плода слід розглядати як фактор ризику ПРАО. Маркером протективного гаплотипу у плода є генотип – 351A/A. Отримані дані свідчать про важливу роль генотипу плода у формуванні генетично обумовленої схильності до ПРАО [63, 65, 86, 241].

Серед новітніх біохімічних прогностичних чинників ПРАО особливе місце посідає концентрація специфічних білків [30, 56, 243] і прозапальних цитокінів [46, 56, 243].

У працях українських вчених повідомлялось про знижену концентрацію фетуїну в навколоплідних водах при ПРАО (понад 72%). В рамках даного дослідження було встановлено, що знижена концентрація цього фактору притаманна лише учасницям із недоношеною вагітністю [30, 47].

Науковці стверджують, що на концентрацію фетуїну впливають різноманітні цитокіни, насамперед інтерлейкіни запальної спрямованості. Дослідники вважають, що виходячи із концепції синдрому системної запальної відповіді, яка лежить в основі будь-яких ПРАО, визначення кореляції між концентрацією фетуїну В у сироватці та навколоплідних водах могло б виступати чинником прогнозування ПРАО [30, 48].

З такої точки зору надзвичайно актуальним питанням є вивчення механізмів ПРАО та розробка шляхів його попередження.

Вчені підкреслюють: якщо певні фактори ризику (соціально-економічний статус, спадковість, аномалії розвитку статевих органів) не підлягають модифікації, то інфекції, дисгормональні порушення або набуту патологію системи гемостазу можна прогнозувати й запобігати їм. Згідно сучасним уявленням, патогенез ПРАО не є досконало вивченим і не має розроблених чутливих діагностичних критеріїв і профілактичних заходів.

1.2 Акушерська тактика та перинатальні ускладнення передчасного розриву амніотичних оболонок

Питання передчасних пологів при ПРАО продовжують зберігати свою актуальність і статус найбільш пріоритетних напрямків сучасного акушерства у зв'язку зі стабільно високою частотою у світовій популяції та значною поширеністю несприятливих результатів вагітності для матері й новонародженого [7, 23, 73, 79, 172, 214, 225, 244].

Вважається, що частота передчасних пологів в Україні складає від 12 до 46% та є однією з основних причин пренатальної захворюваності й смертності [31, 37, 70].

Велика кількість науковців присвятила свої дослідження вивченню патогенезу ПРАО, проте з практичної точки зору більшість лікарів контактують з проблемою ПРАО на етапі невідворотності пологів і необхідності вибору тактики, з огляду на незрілість плода, готовність пологових шляхів і ризик інфікування плідного яйця, що робить вкрай актуальним питання тактики ведення вагітної з цим ускладненням [1, 5, 7, 8, 21, 26, 31, 34, 69, 205].

Дослідники констатують, що клінічна картина ПРАО може проявитися двома сценаріями: 1 – несподіваним вилиттям великої кількості рідини з піхви з наступним відчуттям постійного неконтрольованого підтікання; 2 – періодичним підтіканням невеликої кількості рідини або постійною вологістю в ділянці промежини [9, 19, 45, 62, 91, 128].

За результатами досліджень, для ідентифікації навколоплідних вод застосовують різноманітні діагностичні тести: біологічні, імуноферментні, ультразвукову сонографію, амніоскопію [19, 91, 132, 141, 150, 223, 242, 254].

В Наказі МОЗ України № 782 для діагностики (підтвердження) ПРАО проводиться огляд шийки матки в дзеркалах і візуально встановлюється вилиття амніотичної рідини із каналу шийки матки. В разі утруднень у встановленні діагнозу, в сумнівних випадках використовують один або декілька тестів: нітразиновий тест, «тест папороті», цитологічний тест, визначення рН за допомогою тест-смужки. Хибнопозитивні результати можливі при попаданні крові, сечі або антисептиків [81].

Науковці встановили, що біологічні тести характеризуються малою специфічністю і низькою чутливістю (13–77 %). Згідно сучасним уявленням, швидкі імуноферментні тести, засновані на виявленні присутності специфічних молекул, які у високій концентрації містяться в амніотичній рідині, такі як діамін оксидаза, фібронектин плодовий, плацентарний α -мікро-

глобулін-1 (ПАМГ-1), білок-1, який зв'язує інсуліноподібні фактори росту, є найбільш діагностично значущими та мають специфічність і чутливість 96,5–98,0%, прогностичну цінність позитивного та негативного результату 96,2–98,2% [91, 101, 132, 150, 155, 223, 229, 242].

Згідно Наказу МОЗ України № 782, для верифікації діагнозу ПРАО обов'язковим є визначення кількості амніотичної рідини ультразвукографічним методом: якщо показник індексу амніотичної рідини нормальний – діагноз ПРАО вважається сумнівним. У разі виявлення маловоддя та за умови хоча б одного позитивного тесту на навколоплідні води встановлюється діагноз ПРАО [81].

За даними деяких авторів, ультразвуковий метод дозволяє виявити неспроможність амніотичних оболонок нижнього полюса зі специфічністю 71% [78, 229, 251, 254].

Водночас, згідно рекомендацій Королівського коледжу акушерів і гінекологів (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, RCOG) від 2019 р., стосовно тактики ведення жінок при підозрі на ПРАО в терміні вагітності від 24+0 до 36+6, не було встановлено жодних досліджень щодо ефективності ультразвукового дослідження для визначення обсягу навколоплідних вод у жінок з підозрою на ПРАО. Вказується, що ультразвукове дослідження, яке демонструє олігогідрамніон, може бути корисним для підтримки клінічного діагнозу ПРАО [81, 248].

Вчені підкреслюють, що терміни діагнозу ПРАО є дуже важливими [1, 5, 9, 21, 34, 41, 53, 61, 68].

За даними літератури, початкове ведення жінки з підозрою на ПРАО має бути спрямовано на підтвердження діагнозу, підтвердження гестаційного віку, документування стану плода і прийняття рішення про спосіб пологів (який, своєю чергою, залежить від гестаційного віку, передлежання плода і стану шийки матки). Усі зусилля мають бути спрямовані на виключення протипоказань до очікування [7, 8, 9, 19, 34, 41, 61, 64, 68, 93, 94].

Абсолютні протипоказання включають внутрішньоутробне інфікування (хоріоамніоніт), несприятливий стан плода при обстеженні та активну

пологову діяльність, ускладнення вагітності, що вимагають термінового розродження (пreekлампсія/еклампсія, відшарування плаценти, кровотеча при передлежанні плаценти), а також декомпенсовані стани матері [1, 5, 8, 9, 21, 31, 41, 45, 53, 72, 93, 205].

Згідно Наказу МОЗ України № 782, діагноз хоріоамніоніту встановлюється за наявності двох або більше симптомів, таких як підвищення температури тіла $\geq 38^{\circ}\text{C}$, запах навколоплідних вод, серцебиття плода ≥ 170 уд./хв. [81]. Також дослідники вказують на вразливість матки як ознаку хоріоамніоніта [66, 109, 159].

У разі вибору очікувальної тактики в акушерському стаціонарі, згідно Наказу МОЗ України № 782 жінка з ПРАО потребує: вимірювання температури тіла та пульсометрію двічі на добу; визначення кількості лейкоцитів у периферичній крові не рідше, ніж один раз на три доби; бактеріоскопічне дослідження виділень із піхви один раз на три доби (з підрахунком кількості лейкоцитів у мазку); спостереження за станом плода методом аускультатії двічі на добу; за необхідності, запису кардіотокографії плода не рідше одного разу на добу з 32-х тижнів вагітності; самостійного проведення тесту рухів плода [81].

Водночас National Institute for Health and Care Excellence (США) в рекомендації № 25 від 2015 р. рекомендує для діагностики клінічної інфекції комбінувати клінічну оцінку (пульс, тиск, температура та симптоми), аналізи крові матері (кількість С-реактивного білка й лейкоцитів крові) та частоту серцебиття плода за допомогою кардіотокографії [213].

Caloone J. і співавтори (2018) провели систематичний огляд і мета-аналіз 13-ти обсерваційних досліджень декілька маркерів сироватки крові для прогнозування гістологічного хоріоамніоніту після ПРАО та зробили висновок, що підвищений С-реактивний білок є найбільш інформативним [133]. Але Sabogal C. P. і співавтори (2018) встановили, що С-реактивний білок при діагностиці гістологічного хоріоамніоніту має чутливість лише 68,7% та специфічність 77,1% [234].

За результатами бактеріологічних досліджень флори цервікального каналу при ПРАО в залежності від тривалості безводного проміжка (БП) було встановлено, що у жінок з передчасними пологамі визначається висока частота інфекційного ураження плодово-плацентарного комплексу, нерідко без клінічних проявів інфекції під час вагітності [37–39, 44, 55, 67, 201, 206, 212, 246, 257].

За даними українських вчених встановлено, що прогностично несприятливим критерієм реалізації внутрішньоутробного інфікування та летальності недоношених дітей при ПРАО є збільшення тривалості безводного проміжку більше 168 годин [82].

Українські дослідники довели, що достовірними прогностичними критеріями реалізації внутрішньоутробного інфікування при недоношеній вагітності та ПРАО є наявність у жінки активних маркерів урогенітальної інфекції, індекс амніотичної рідини < 3 см, підвищення рівня С-реактивного білка $> +$, зниження концентрації глюкози в амніотичній рідині < 1 ммоль/л, порушення кровотоку в середній мозковій артерії плода, гнійне запалення в плаценті [82].

Вчені підкреслюють, що необхідно постійно порівнювати ризики використання консервативно-очікувальної тактики (плодові ризики – недоношеність, неонатальний сепсис, легенева гіпоплазія, респіраторний дистрес-синдром, контрактури і деформації, компресія пуповини; материнські ризики – передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, хоріо-амніоніт, сепсис, післяпологова гіпотонія матки, лихоманка й ендометрит у післяпологовому періоді) з ризиками вибору активно очікувальної тактики (преіндукція, індукція пологів) або активної тактики (кесарів розтин) [1, 5, 7, 9, 19, 21, 26, 27, 34, 45, 61, 73, 92, 117, 203, 207].

Авторами доведено, що тривале пролонгування вагітності, ускладненої ПРАО, збільшує ризик тромбоемболічних ускладнень. При обмеженні рухливості вагітних із ПРАО збільшується ризик розвитку тромбоемболічних ускладнень у 19,5 разів [28, 29, 51, 183].

Bond D. M. і співавтори (2017) в огляді бібліотеки Кохрейна на прикладі 3 617 жінок дослідили ефективність активної тактики розродження проти очікувальної тактики для жінок з ПРАО та зробили висновок, що очікувальна тактика з ретельним контролем пропонує кращі результати для матері та дитини. Науковці не виявили відмінностей в частоті неонатального сепсису або інфекційних ускладнень у породіль між активною та очікувальною тактикою. При пологах внаслідок активної тактики була встановлена більша частота респіраторного дистрес-синдрому новонароджених, неонатальної смертності та збільшення частоти кесаревого розтину. Не було виявлено відмінностей у загальній перинатальній та антенатальній смертності при порівнянні активної тактики розродження проти очікувальної тактики [127].

Вітчизняні вчені вказують, що активна тактика також характеризується можливими ризиками розвитку ускладнень, таких як респіраторний дистрес-синдром, внутрішньочерепний крововилив у плода, септичні ускладнення у матері та ін. Встановлено, що частота випадків інфікування і кесаревого розтину зростає за відсутності ефекту від медикаментозного пологодзбуження після 72-годинного безводного проміжку [8, 31, 53, 62, 109].

За літературними даними, імовірність розвитку пологової діяльності при ПРАО безпосередньо залежить від гестаційного терміну: чим менше термін, тим триваліше період до розвитку регулярної пологової діяльності (латентний період). Науковцями встановлено, що в межах першої доби після ПРАО спонтанні пологи починаються в 26% випадків при масі плода 500–1000 г, у 51% при масі плода 1000–2500 г, у 81% випадків при масі плода більше 2500 г [5, 8, 19, 93, 109].

Деякі вчені вважають, що для плодів із гестаційним віком менше 28 тижнів кожен день пролонгування вагітності збільшує шанси на виживання на 1% [27, 94, 118].

Тактика профілактики РДС залежить від терміну вагітності, особливо в аспекті проведення стероїдної профілактики [56, 103, 114, 249].

Magann E. F. зі співавторами (2017) провів метааналіз 17-ти рандомізованих контрольованих досліджень і довів, що введення кортикостероїдів жінкам із ПРАО зменшує ризики респіраторного дистрес-синдрому та внутрішньошлункового крововиливу. Дослідники не виявили різниці з контрольною групою щодо ризику некротизуючого ентероколіту, сепсису новонароджених та оцінки за шкалою Апгар менше 7 балів на 5-й хвилині. Перинатальна смертність була схожа між групою зі стероїдами та групою без стероїдів [196].

Метааналіз Been J. V. та співавторів свідчить про відсутність підвищеного ризику виникнення хоріоамніоніту чи неонатального сепсису при застосуванні стероїдів вагітній [123].

Згідно рекомендацій RCOG (2019) кортикостероїди рекомендуються жінкам із ПРАО в терміні від 24+0 до 33+6 тижнів вагітності. В терміні вагітності 34+0 – 35+6 доцільність введення кортикостероїдів вирішується індивідуально. Повторювати курси кортикостероїдів регулярно не рекомендується, але слід враховувати інтервал від останнього курсу, вік гестації та ймовірність настання пологів протягом наступних 48-ми годин [1, 7, 56, 95, 248].

Враховуючи невідворотність пологів унаслідок ПРАО, було здійснено велику кількість спроб попередження подальшого витікання навколоплідних вод. З цією метою застосовували механічні пристрої, желатинові та колагенові тампони, фібринові імпланти. Деякі автори пропонували застосовувати спеціальний біологічно активний матеріал, котрий містить стимулятори клітинної проліферації. Але на сучасному етапі розвитку акушерства питання відновлення плодових оболонок не є перспективним [56].

Van Teeffelen S. (2013) досліджував амніоінфузію із ПРАО, що відбулась до 26-го тижня вагітності, але не виявив слушних досліджень [252]. Hofmeur G. та співавтори (2014) в рамках Кокрейнівського співтовариства опублікували аналіз досліджень, який продемонстрував ефективність

амніоінфузії при доношеній вагітності з точки зору зменшення частоти кесаревого розтину з причини дистресу плода [167].

Тим не менш, на сучасному етапі акушерства не існує достатньої кількості та якості доказів щодо ефективності амніоінфузії для зниження частоти кесаревого розтину, народження дітей з низькою оцінкою за Апгар та неонатальної смертності. Отже, медична спільнота не рекомендує її застосування [56].

Було досліджено також економічну доцільність госпіталізації пацієнток із ПРАО. Українські вчені та діючі установи вважають, що ризик дистресу плода, спричиненого здавленням пуповини або її випадінням, передчасного відшарування плаценти не виправдовує перебування таких пацієнток вдома ані з точки зору неонатальних наслідків, ані з економічних позицій [56].

Згідно рекомендацій RCOG (2019), при догляді за вагітними з ПРАО амбулаторно слід попередити жінок про симптоми хоріоамніоніту та проводити регулярний огляд (включаючи аналізи крові на рівень лейкоцитів та С-реактивний білок), моніторинг частоти серцевих скорочень плода, наприклад, у відділенні денного стаціонару або в антенатальному відділенні, один або два рази на тиждень [248].

Е. І. Abou та G. Senoun (2014) опублікували результати метааналізу, присвяченого порівнянню материнських і неонатальних наслідків госпіталізації та домашнього перебування пацієнток із ПРАО при недоношеній вагітності [113].

Ретроспективне когортне дослідження в Канаді (173 жінки), виконане L. Palmer (2017) та у Франції (414 жінок), проведене С. Dussaux (2018), не виявило різниці у захворюваності матері чи новонародженого або смертності між групами жінок, які перебували на амбулаторному або на стаціонарному догляді [144, 224].

Автори вважають: якщо пологи здаються неминучими, тоді показана стаціонарна допомога, щоб підготувати жінку до народження (включаючи, якщо це доречно, введення внутрішньовенного сульфату магнію). Рішення

про надання амбулаторної або стаціонарної допомоги жінкам з ПРАО складаються індивідуально на підставі таких факторів, як акушерський анамнез, підтримка вдома та на відстані з лікарні, оцінка маркерів затримки пологів, обсяг навколоплідних вод, вік гестації, при якому відбувся ПРАО, та клініко-лабораторні маркери інфекції [144, 224].

А. М. Peaseman та співавтори (2015) встановили, що термін до пологів залишається відносно постійним залежно від віку гестації, при якому відбувся ПРАО, та складає при терміні вагітності від 24+0 до 28+0 тижнів 8–10 днів, а потім зменшується до 5-ти днів при терміні 31+0 тижнів [226].

S. Mehra та співавтори (2015) провели випадкове контрольоване дослідження та показали, що жінки з клінічно діагностованим ПРАО, при зниженні обсягу навколоплідних вод і при ультразвуковому дослідженні, частіше народжують протягом 7-ми днів після ПРАО [202].

C. Petit та співавтори (2018) у ретроспективному когортному дослідженні жінок з ПРАО, які планували догляд в домашніх умовах, виявили, що розрив амніотичних мембран у терміні до 26+0 тижнів та олігогідрамніон спричиняють підвищений ризик ускладнень, таких як загибель плода, відшарування плаценти, випадіння пуповини та смерть новонароджених. Автори дійшли висновку, що жінкам, які мають ці ознаки, слід рекомендувати догляд у лікарні [227].

У Великобританії більшість клініцистів щотижня при ультразвуковому скануванні контролюють зростання плода, визначають рівень навколоплідної рідини та проводять доплерівське дослідження пупкової артерії, хоча Кокрейнівський огляд (Sharp G. C., 2014) щодо методів ультразвукового моніторингу плода при ПРАО виявив недостатньо доказів (три рандомізованих контрольованих випробування) для надання рекомендацій [125, 240].

Суперечливим є питання про застосування антибіотикотерапії. Одні автори не рекомендують їх застосування з метою профілактики септичних ускладнень у матері та плода. Інші акушери вважають за необхідне

призначати антибіотикотерапію лише вагітним групи ризику або лише в разі розвитку хоріоамніоніту [41, 180].

Більшість вітчизняних дослідників вважає, що призначення антибіотиків у разі ПРАО при вагітності менше 34-х тижнів є обов'язковим з метою подовження латентної фази [56, 116].

S. Kenyon та співавтори (2013) провели Кохрейнівський огляд з метою дослідження ролі антибіотиків для жінок з підтвердженим ПРАО та виявили, що використання антибіотиків пов'язано зі статистично значущим зниженням хоріоамніоніту та зменшенням кількості пологів протягом 48-ми годин після ПРАО. Також було встановлено зменшення неонатальної інфекції, частоти використання сурфактанту, кисневої терапії та патологічних відхилень при ультразвуковому дослідженні головного мозку новонароджених. Не було зафіксовано значного зниження перинатальної смертності та стану здоров'я дітей у 7-річному віці [176].

Згідно Наказу МОЗ України № 782, жінці з ПРАО в терміні вагітності 26–34 тижні призначається антибактеріальна терапія з моменту госпіталізації в акушерський стаціонар – профілактичне введення напівсинтетичних пеніцилінів або цефалоспоринів II генерації в середніх терапевтичних дозах з моменту госпіталізації протягом 5–7 діб. У разі розвитку хоріоамніоніту показано завершення вагітності та в лікувальному режимі призначають цефалоспорины III–IV генерації й метронідазол (або орнідазол) за 30 хвилин до введення цефалоспоринів [81].

National Institute for Health and Care Excellence (США) в рекомендаціях № 25 (2015) пропонують еритроміцин по 250 мг чотири рази на день протягом 10-ти днів або до пологів [213]. J. H. Lee (2016) та K. H. Chang (2017) досліджували альтернативні схеми антибіотиків і рекомендують застосовувати пеніцилін жінкам, які не переносять еритроміцин [134,188].

Ще в 2008 р. було опубліковано рандомізоване дослідження ORACLE I, в якому S. L. Kenyon та співавтори рекомендували уникати амоксициліна клавуланата, оскільки він може підвищити ризик у новонароджених некротизуючого ентероколіту [41, 177, 193].

За рекомендаціями RCOG (2019), жінкам з ПРАО в терміні між 24+0 і 29+6 тижнів вагітності, в яких починаються пологи, або які мають ризик початку передчасних пологів протягом 24-х годин, слід запропонувати внутрішньовенно сульфат магнію (рівень рекомендації А) [248]. Дані рекомендації підтримуються метааналізами рандомізованих контрольованих досліджень Doyle L. W., Costantine M. M., Conde-Agudelo A., які показали, що введення сульфата магнію цим жінкам зменшує ризик церебрального паралічу та рухової дисфункції у новонароджених [136, 138, 142].

Е. J. Jung (2018) у когортному дослідженні в терміні гестації до 32-х тижнів також продемонстрував нейропротекторний ефект сульфату магнію у жінок з ПРАО [173].

National Institute for Health and Care Excellence (США) в рекомендації № 25 (2015) також рекомендує використовувати сульфат магнію, якщо передчасне народження очікується в терміні між 30+0 та 33+6 тижнів [213].

А. D. Mackeen та співавтори (2014 р.) провели Кокрейнівський огляд та виявили, що порівняно з плацебо, токоліз при ПРАО може затримати пологи у середньому на 73 години та зменшити кількість пологів протягом 48-ми годин після ПРАО. Також автори виявили, що при токолізі має місце підвищений ризик оцінки Апгар менше 7 балів на 5-й хвилині та потреба у вентиляційній підтримці новонароджених. Встановлено, що для жінок до 34+0 тижнів вагітності токоліз супроводжується збільшенням ризику виникнення хоріоамніоніту. Зрештою було зроблено висновок про відсутність достатніх доказів для рекомендування використання токолізу у жінок з ПРАО, оскільки спостерігається збільшення хоріоамніоніту матері без значної переваги для стану новонароджених [195].

Т. А. Nijman (2016) та Е. Lorthе (2017) також показали, що токоліз не асоціюється з покращенням неонатальних показників [191, 217].

Водночас, Швейцарське товариство гінекології та акушерства схвалює бета-міметики для токоліза та вважає, що їх можна використовувати в якості токолітичного препарату першого вибору [125].

Багатьма дослідженнями встановлено, що плацентарна дисфункція (ПД) в групі з ПРАО, порівняно з групою зі своєчасним виливом вод, зустрічається достовірно частіше в шість разів [1, 2, 7, 9, 21, 25, 65].

За даними літератури, для діагностики ПД застосовується: дослідження матково-плацентарного кровообігу за допомогою динамічної доплерометрії, кардіомоніторингу; ультразвукове сканування (локалізація плаценти, її структура і величина); одночасне визначення й зіставлення рівнів гормонів фетоплацентарного комплексу – хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ), плацентарного лактогену (ПЛ), естріолу (E_3), прогестерону (ПГ) [3, 6, 10, 24, 65].

Науковці свідчать, що початкова ПД супроводжується зниженням лише плацентарних гормонів (ХГЛ, ПЛ, ПГ). Хронічна ПД характеризується зниженням як плацентарних, так і фетальних (E_3) показників на 30–50% від норми [3, 5, 8, 11, 19, 21, 31, 33, 45, 61].

Деякі автори вивчили концентрацію ПЛ у вагітних з ПРАО в терміні 29–36 тижнів та виявили, що рівень ПЛ у крові був практично вдвічі нижче ніж у жінок із фізіологічною вагітністю [1].

В останні роки дослідники надають значну увагу пошуку і вивченню показників раннього прогнозування ризику розвитку та діагностики ПД, зокрема білкам зони вагітності: трофобластичному β -глікопротеїну (ТБГ) і ПАМГ. ТБГ-білок, що синтезується синцитіотрофобластом протягом всієї вагітності, біологічна роль якого і функції залишаються недостатньо вивченими, є специфічним маркером плодової частини плаценти, вміст якого корелює з терміном вагітності, тому науковці вважають, що кількісне визначення ТБГ дозволяє об'єктивно оцінити функцію фетоплацентарної системи на всіх етапах розвитку вагітності. Дослідниками встановлено, що низькі темпи приросту ТБГ або відсутність його приросту в крові при прогресуванні вагітності свідчить про розвиток ПД [1, 90]. Деякі вчені показали, що у жінок з ПРАО в 16–36 тижнів вагітності концентрація ТБГ була знижена на 75–85% порівняно із жінками, які мають фізіологічний перебіг вагітності [1].

Одним із основних секреторних білків децидуальних клітин є ПАМГ, який синтезується в материнській частині плаценти і є індикатором функції децидуальної тканини. За даними різних авторів, децидуальна тканина секретує ПАМГ в амніотичну рідину, починаючи з 10-го тижня вагітності, потім концентрація його доволі швидко зростає, досягаючи максимальних значень на 20–24 тиждень, після чого знижується в 8–14 разів в останньому триместрі вагітності (найбільш різко рівень ПАМГ падає на 30–32-му тижні). Під час фізіологічного перебігу вагітності концентрація ПАМГ у сироватці крові зростає до максимуму на 19–20 тижнях. Дослідниками встановлено, що основною функцією ПАМГ є регуляція мітогенної активності інсуліно-подібних факторів росту. Доведено, що підвищення рівня ПАМГ – це ознака ПД [90].

Деякі науковці виявили зв'язок між низькою концентрацією ТБГ і ПАМГ-2 у сироватці крові в ранні терміни вагітності, а також високим рівнем ПАМГ-1 в пізні терміни і розвитком ПД. Інші дослідники показали регулюючу дію ТБГ і ПАМГ-1 на експресію активаційних маркерів імунокомпетентними клітинами децидуальної оболонки. У зв'язку з цим вчені припустили, що плацентарні білки можуть регулювати процеси апоптозу. Деякі дослідження показали сильний кореляційний зв'язок між ПАМГ і рівнем лімфоцитів CD95 +, при цьому виявлено, що чим більше був ступінь тяжкості ПД, тим вище кореляційний зв'язок між показниками. У II триместрі вагітності прогностично значущими критеріями щодо декомпенсованої ПД науковці встановили підвищення рівня ПАМГ – до $74,7 \pm 6,5$ нг/мл [71].

Інші вчені встановили відхилення/зниженні рівня ТБГ у жінок на 28–34 тижнях вагітності з діагнозом загрозливих передчасних пологів, що вказує на те, що передчасні пологи в 40% випадків супроводжуються ПД. Також науковцями були виявлені відмінності показників ПАМГ в материнській сироватці від референсних значень у 36% пацієнток зі спонтанними передчасними пологами. У літературі є дані про збільшення вмісту ПАМГ у сироватці при загрозі переривання вагітності в терміни 28–34 тижні [79].

Таким чином, визначення в сироватці крові вагітних жінок з ПРАО білків зони вагітності вважається необхідним з метою можливості їх використання в прогнозуванні та ранній діагностиці важких форм ПД.

Протягом останнього часу активно вивчається роль ендотеліальної дисфункції у патогенезі ПД. Розглядаючи ендотеліальну дисфункцію як дисбаланс між медіаторами, що в нормі забезпечують фізіологічне співвідношення між продукцією судинорозширювальних, ангіопротекторних, антипроліферативних субстанцій з одного боку, і вмістом судинозвужувальних, протромботичних, проліферативних факторів – з іншого, автори встановили, що тривала дія запального агента призводить до альтерації ендотеліального вистилання судин. Це проявляється неспроможністю ендотелію синтезувати в достатній кількості оксид азоту. Науковці констатують, що в умовах подовженої дії запального агента порушуються процеси біосинтезу та утилізації оксиду азоту, що призводить до поступового виснаження функціональної активності біорегуляторної системи L-аргінін – оксид азоту, за участю якої синтезується оксид азоту з гуанідинового атома азоту. Це спричинює патологічні зміни у системі матково-плацентарно-плодової мікроциркуляції, спричинює розвиток ПД і призводить до підвищення контрактильної активності міометрія [3, 14, 16, 152, 204].

Результати патогістологічних досліджень при ПРАО виявили, що мірою подовження БП розлад плодового кровообігу в плаценті зростає, з'являється ангіоматоз ворсин, спостерігається наближення судин до периферії, потоншення синцитія васкулярних мембран, формування осередків компактного розташування ворсин із відсутністю міжворсинчатого простору, «комкування» в цих осередках синцитіальних ядер у вигляді химерних форм (трикутників, ком та ін.). Така патоморфологічна картина була встановлена у 26% спостереженнях із тривалістю БП 2 години і більше. Заслуговує на увагу те, що помірно нерівномірний розлад плодового кровотоку відзначається у плацентах всіх породіль із ПРАО з тривалістю БП 8 і більше годин [22, 41, 165, 182].

Надзвичайно важливе і складне завдання полягає у виборі методу розродження при передчасних пологах, який має бути максимально щадним. За даними літератури, пологову травму при передчасних пологах діагностують у 7 раз частіше, і вона є найбільш серйозним наслідком для недоношеної дитини [73, 160, 208].

Шалина Р. І. та співавтори зазначають, що 30% передчасних пологів супроводжується аномаліями пологової діяльності – з надмірною (35–60%), слабкою (16%) або дискоординованою пологовою діяльністю (28%) [110].

Численні роботи науковців доводять, що надмірна скорочувальна діяльність матки призводить до зниження матково-плацентарного кровоплину, наслідком чого і є гіпоксія плода а в подальшому гіпоксично-ішемічне ушкодження центральної нервової системи, що є однією із причин смертності та розвитку важкої патології мозку у новонароджених. Є дані про те, що передчасні пологи в 62% випадків супроводжуються ПД [111, 112, 161].

Австрійська асоціація гінекології та акушерства опублікувала дані щодо методу родорозродження жінок з ПРАО в терміні гестації 25–34 тижнів і зробило висновок, що кесарів розтин не знижує ризик перинатального крововиливу в мозок новонароджених. Автори дотримуються думки, що спосіб розродження в терміні гестації 22+0 – 24+6 вирішується індивідуально, залежно від стану матері та плода [125, 157].

За даними літератури, мікрофлора носоглотки новонародженого до першого крику є тотожною з мікрофлорою пологових шляхів. Результати досліджень показують, що при мінімальному БП посіви були забрудненими у 13,2% випадків, при БП 6 годин – у 35%, понад 9–12 годин – у 76,7%. Мікробні асоціації виявляються у 22% випадків [37]. Аналізуючи стан захворюваності новонароджених, автори зазначають, що зі збільшенням БП понад 6 годин до 25% збільшувалась загальна захворюваність дітей, а при БП понад 9–12 годин загальна захворюваність зростала до 56,6%. У дітей з тривалим БП дослідниками були встановлені малі форми септичної інфекції

(кон'юнктивіт, поодинокі елементи піодермії, молочниця). В 6,6% випадків було діагностовано септичні захворювання більш тяжкої форми (абсцес шкіри голови, пневмонія, піодермія) [38, 39, 40, 54, 209].

Lorthe E. та співавтори (2017) опублікували результати національного популяційного когортного дослідження у Франції, де вивчався вплив тривалості БП на прогноз у 702-х недоношених дітей після ПРАО в гестаційному віці від 24 до 32 тижнів. Тривалість БП автори визначали як час від мимовільного розриву мембран до пологів та розділили його на 4 періоди (від 12 годин до 2 днів (18%), 3–7 днів (38%), 8–14 днів (24%), більше 14 днів (20%)). Показники виживання без важкої захворюваності чи сепсису з раннім початком склали 93,5%, 85,4% і 3,4% відповідно. Прямий зв'язок між тривалістю БП і поліпшенням виживання зник при коригуванні гестаційного віку при народженні. Таким чином, автори дійшли висновку, що тривалий БП не впливає на показники виживання новонароджених або раннього сепсису [192, 210].

Літературні дані свідчать, що у структурі захворюваності й смертності недоношених при ПРАО основне місце посідають: синдром дихальних розладів, внутрішньоутробна інфекція, гіпоксичне ураження головного мозку у вигляді внутрішньошлуночкових крововиливів і перивентрикулярної лейкомаляції. Синдром дихальних розладів проявляється наростанням симптомів дихальної недостатності на тлі пригнічення життєво важливих функцій організму. Основною причиною розвитку синдрому дихальних розладів є дефіцит сурфактанту або його інактивація. Ступінь тяжкості й частота реалізації синдрому дихальних розладів прогресивно знижуються зі збільшенням терміну вагітності та ступеня зрілості плода і складають близько 65% у термін до 30-ти тижнів вагітності, 35% – в 31–32 тижні, 20% – в 33–34 тижні, 5% – в 35–36 тижнів, менше 1% – в 37 тижнів і більше [109, 139, 149, 230].

Більшість науковців погоджується, що одним із найбільш значущих чинників ризику несприятливих перинатальних наслідків є внутрішньо-

утробна інфекція. Мертвонароджуваність і рання неонатальна смертність при внутрішньоутробній інфекції пов'язана зі ступенем тяжкості запального процесу, що залежить від гестаційного віку плода, типу і вірулентності збудника, захисних факторів навколоплідних вод і вродженого імунітету, і становить, за даними літератури, 14,9–16,8% і 5,3–27,4% відповідно [96, 109, 121, 135, 231].

Однією з найбільш поширених клінічних форм внутрішньоутробної інфекції є пневмонія (до 80% випадків), пов'язана, як правило, з аспірацією інфікованими водами. Пневмонія часто поєднується з ознаками виразково некротичного ентероколіту. Прогресування вогнищ первинного запалення в легенях або кишечнику плода обумовлює можливість розвитку метастатичного гнійного менінгіту, перитоніту, а також внутрішньоутробного сепсису (до 28% випадків). Одним із основних факторів ризику розвитку неонатального сепсису є хоріоамніоніт [109, 143, 151].

Серед ускладнень перинатального періоду особливу увагу вчені приділяють постгіпоксичному ураженню головного мозку. Перивентрикулярна лейкомаляція являє собою коагуляційний некроз білої речовини з подальшою дегенерацією астроцитів, з проліферацією мікроглії внаслідок гіпоксемії та ішемії головного мозку.

Ускладнення перивентрикулярної лейкомаляції негативно впливають на формування міжнейрональних асоціативних зв'язків і процеси мієлінізації білої речовини, можуть стати причиною когнітивних порушень [36, 109].

Останнім часом дуже гостро постає проблема внутрішньошлуночкових крововиливів у недоношених дітей. Внутрішньошлуночкові крововиливи II та III ступенів є однією з головних причин смертей у недоношених дітей, а у тих, хто виживає, в 55,4% випадків є причиною психоневрологічних порушень, що посідають перше місце (30%) серед причин дитячої інвалідності [33, 163, 164, 166, 178, 239].

Вибір оптимальної тактики ведення випадку, індивідуальний підхід до вирішення питання пролонгування вагітності сприяє зменшенню акушерських ускладнень і покращенню перинатальних наслідків.

Отже, аналіз сучасних даних вітчизняної та світової літератури свідчить, що ПРАО незалежно від термінів гестації є складною акушерською проблемою. Питання етіології та патогенезу, прогнозування і своєчасної діагностики, вибору тактики ведення вагітності, ускладненої ПРАО, безпечної для матері та плода, потребують подальшого вивчення.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Програма дослідження

Дисертаційне дослідження виконано протягом 2006–2019 рр. на базі спеціалізованого клінічного пологового будинку № 5 м. Одеси (головний лікар В. С. Гордєєв). На першому етапі роботи проведено ретроспективний аналіз чинників ризику та клінічних наслідків вагітностей з передчасним розривом амніотичних оболонок (ПРАО), в якості первинного масиву даних використано архівні історії пологів 250-ти жінок, які склали ретроспективну групу (РГ). На підставі проведеного дослідження визначено основні етіопатогенетично значущі клінічні критерії прогнозу, використані на другому, проспективному етапі дослідження, які будуть представлені у 3-му розділі.

На II етапі було проведено комплексне проспективне рандомізоване клініко-лабораторне обстеження 217-ти вагітних та їх новонароджених. Проаналізовано перебіг вагітності та пологів, стан новонародженого у вагітних з ПРАО в терміні 22,0–33,5 тижня вагітності.

При здійсненні дисертаційного дослідження до загальної вибірки було включено вагітних, новонароджені яких знаходились на обстеженні та лікуванні в підрозділах інтенсивної терапії та реанімації клінічного пологового будинку № 5, а також на другому етапі виходжування новонароджених. Для зменшення впливу випадкових факторів і нормалізації розподілу ознак, що вивчаються у виборці, до неї не було включено вагітних з акушерськими ускладненнями, які б могли впливати на результати досліджень. Таким чином, в якості критеріїв виключення використано наступні нозоформи: прееклампсія вагітних середнього та важкого ступеня (враховували прееклампсію тільки легкого ступеня), багатоплідна вагітність, захворювання серцево-судинної системи, ендокринної системи у стадії суб-

та декомпенсації (враховували тільки компенсовані стани), жінки віком до 20-ти та старше 35-ти років; в обстеження не було включено жінок, новонароджені яких мали вроджені вади розвитку. Ми вважали за доцільне виключити жінок до 20-ти років та після 35-ти років, тому що згідно даних сучасної літератури [74] перебіг вагітності та пологів у цих вікових категоріях має свої специфічні особливості.

Усіх вагітних, що прийняли участь у проспективному етапі дослідження, було розподілено на дві групи, залежно від терміну вагітності, терміну вибиття навколоплідних вод і тривалості безводного періоду (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Розподіл вагітних на групи та підгрупи залежно від терміну гестації та тривалості підтікання навколоплідних вод (n=217)

Підгрупи (термін гестації, тижні)	І група, БП > 48 годин						II група, БП < 48 годин	
	IA підгрупа, 48 < БП < 168 годин		IB підгрупа, БП > 168 годин		Всього			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Перша підгрупа (22,0–27,5 тиж.)	13	43,3	17	56,7	30	23,1	20	23,0
Друга підгрупа (28,0–30,5 тиж.)	38	73,1	14	26,9	52	40,0	31	35,6
Третя підгрупа (31,0–33,5 тиж.)	41	85,4	7	14,6	48	36,9	36	41,4
Всього	92	100	38	100	130	100	87	100

До І групи було включено 130 вагітних жінок з ПРАО, яким проводили пролонгацію вагітності в умовах тривалого безводного періоду, тривалість якого складала більше 48-ми годин. Відповідно до завдань дослідження цю групу було поділено на дві підгрупи: ІА підгрупа (тривалість безводного періоду (БП) до 168 годин) та ІБ підгрупа (тривалість БП більше 168 годин).

Ми зробили такий розподіл (щодо 168 годин безводного періоду) згідно рекомендацій сучасної літератури [16, 91] про вплив саме тривалості безводного періоду на функціональний стан плода. Крім того, дослідження починали проводити з 2006 року, коли останній протокол ще не було затверджено. Ми вважали за доцільне залишити саме цю підгрупу для наукового обґрунтування удоконаленого нами алгоритму.

Критерієм для такого розподілу була тривалість БП. У підгрупі ІА БП тривалістю від 48 до 168 годин в термін гестації 22,0–33,5 тижнів, а в підгрупі ІБ БП склав більше 168 годин у жінок з такими ж термінами гестації.

ІІ групу (групу порівняння) склало 87 вагітних, у яких були передчасні пологи в різні терміни вагітності, а тривалість БП дорівнювала тривалості пологів у цілому – до 48-ми годин. Враховуючи, що наслідки вагітності в різні гестаційні періоди були різними, проведено додатковий розподіл основної та групи порівняння на три (1, 2 та 3) підгрупи. В основі цього поділу лежала залежність від терміну вагітності на момент ПРАО: так 1 підгрупу склали вагітні з ПРАО в терміні 22,0–27,5 тижнів, 2 підгрупу – в терміні 28,0–30,5 тижнів, 3 підгрупу – в терміні 31,0–33,5 тижнів.

Середній вік вагітних у проспективному етапі дослідження достовірно не відрізнявся в І та ІІ групах ($p>0,05$). У І групі середній вік вагітних склав $27,2\pm 0,4$ років і коливався від 20 до 35 років, а в ІІ групі – $28,7\pm 0,6$ років і знаходився в межах від 20 до 35 років (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Середній вік вагітних проспективної групи дослідження

Вік, років	І група		ІІ група	
	n=130	%	n=87	%
20–25	60	46,2	28	32,1
25–30	39	30	26	29,9
30–35	31	23,9	33	37,9

Абсолютна більшість обстежених жінок перебувала в офіційному шлюбі – 68,5% – у I групі та 72,4% – у II групі. Вищу освіту мали 71,9% жінок, середню спеціальну – 18,0%.

Ми зробили розподіл вагітних, які увійшли в ретроспективний етап дослідження, на підгрупи залежно від терміну гестації та тривалості підтікання навколоплідних вод (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Розподіл ретроспективної групи вагітних на підгрупи залежно від терміну гестації та тривалості підтікання навколоплідних вод (n=250)

Підгрупи (термін гестації, тижні)	І група, БП > 48 годин						II група, БП < 48 годин	
	IA підгрупа, 48 < БП < 168 годин		ІБ підгрупа, БП > 168 годин		Всього			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Перша підгрупа (22,0–27,5 тиж.)	18	43,4	24	57,1	42	25,5	11	12,9
Друга підгрупа (28,0–30,5 тиж.)	17	34,7	32	65,3	49	29,7	28	32,9
Третя підгрупа (31,0–33,5 тиж.)	57	77,0	17	23	74	44,8	46	54,2
Всього	92	100	73	100	165	100	85	100

Відповідно до отриманих результатів, у 1 підгрупу II групи (термін вагітності 22,0–27,5 тижнів) було включено 11 жінок (12,9%); у 2 (28,0–30,5 тижнів) – 28 (32,9%), у 3 (31–33,5 тижнів) – 46 (54,2%) відповідно. У I групі аналогічний розподіл складав 42 (25,5%); 49 (29,7%) та 74 (44,8%). Залежно від тривалості БП у підгрупі IA переважали жінки в терміні 31,0–33,5 тижнів (77,0%), в підгрупі IB – у терміні 28–30,5 тижнів (65,3%).

У вагітних жінок, які увійшли в ретроспективний етап дослідження, середній вік вагітних достовірно не відрізнявся в I та II групах ($p > 0,05$).

У I та II групі середній вік вагітних перебував у межах від 20-ти до 35-ти років (табл. 2.4).

Таблиця 2.4

Середній вік вагітних

Вік, років	I група		II група	
	n=165	%	n=85	%
20–25	74	44,8	25	29,4
25–30	49	29,7	29	34,1
30–35	42	25,5	31	36,5

У офіційному шлюбі в I групі перебувало 62,4%, у II групі – 64%. Вищу освіту в I групі мали 58% жінок, середню спеціальну – 26%, в II групі – вищу – 72%, середню – 20%.

Обсяг і зміст діагностичної програми відповідав вимогам чинних клінічних протоколів, а також наказів МОЗ України № 628 «Передчасні пологи» та № 782 «Передчасний розрив плодових оболонок» (2013 р.).

Діагноз ПРАО встановлювали клінічно. З метою визначення наявності АР у піхву вводили стерильне дзеркало та спостерігали витікання навколоплідної рідини з цервікального каналу. Для ідентифікації навколоплідних вод використовували феномен утворення папоротеподібного рисунку на предметному склі при висиханні рідини. Діагноз уточнювали за допомогою УЗД, визначенням кількості навколоплідних вод, що залишилися у матці [74].

2.2 Тактика ведення вагітних з ПРАО

Акушерська тактика ведення вагітних із ПРАО полягала в максимальній пролонгації вагітності за відсутності протипоказань і застосуванні комплексної терапії, спрямованої на профілактику респіраторного дистресу плода (РДС) та інфекційних ускладнень на тлі контрольованого застосування токолітиків.

Пацієнтки отримували лікування згідно з клінічними протоколами, за наказами МОЗ України № 628 «Передчасні пологи» та № 782 «Передчасний розрив плодових оболонок», згідно яких очікувальна тактика триває до досягнення терміну вагітності 33 тижні та 6 днів включно, розродження проводиться шляхом *per vias naturales* [28]. При виникненні ургентних показань з боку вагітної чи плода, вагітних було розроджено шляхом ургентного кесаревого розтину.

Усі пацієнтки I групи отримували емпіричну антибактеріальну терапію з дня госпіталізації, після забору матеріалу із цервікального каналу для мікробіологічного дослідження. В якості елективного препарату було обрано антибіотики цефалоспоринового ряду за схемою: 1,5 г 3 рази на добу внутрішньовенно крапельно на 100 мл фізіологічного розчину.

В подальшому залежно від даних антибіотикограми призначали антибактеріальні препарати широкого спектру дії у загально терапевтичному дозуванні.

З метою попередження грибкових ускладнень антибактеріальної терапії 1 раз на 3 доби вагітним призначали антимікотичні препарати – бензидаміна гідрохлорид 0,1 г місцево на протязі 3–5 днів. У разі оперативного розродження проводили інтенсивну антибактеріальну терапію (два антибіотики, один із яких нітроїмідазолового ряду) у лікувальному режимі не менше ніж 7 діб [70].

Згідно наказу МОЗ України № 624 від 03.11.2008, профілактику респіраторного дистрес-синдрому плода здійснювали внутрішньом'язовим введенням синтетичних глюкокортикоїдів – 6 мг кожні 12 годин чотирикратно (на курс 24 мг) за стандартною схемою. Повторні курси профілактики не проводили [16]. Кортикостероїди не використовували за наявності клінічних проявів важкої інфекції.

Токолітичну терапію проводили селективним бета-2 симпатоміметиком (гініпрал) та/або застосовували магнезіальну терапію за загальноприйнятою дозировкою. Критеріями виключення були відсутність ознак запальної

реакції, вираженого маловоддя, дистресу плода. Гініпрал вводили внутрішньовенно крапельно у дозі 50 мкг на 400 мл фізіологічного розчину із швидкістю 20–25 крапель/хв. у режимі активного токолізу та 10–15 крапель/хв. – в режимі підтримуючого токолізу. Надалі призначали препарат у таблетованому вигляді у дозі 1,5–3,0 мг на добу. При вираженій тахікардії застосовували блокатор кальцієвих каналів (верапаміл) – доза до 240 мг на добу.

Удосконалений нами алгоритм ведення жінок із ПРАО при тривалості БП більше 48 годин (І група) полягав у додатковому використанні терапії для покращання матково-плацентарного кровообігу: призначали аргінін – внутрішньовенно крапельно по 500 мг у 400 мл фізіологічного розчину глюкози та карнітіну хлорид (10,0 мг). Тривалість і збільшення дози препаратів залежали від функціонального стану плода.

Пологи вели під динамічним моніторингом стану породіллі, з урахуванням стану гемодинаміки, термометрії, діурезу. З метою зменшення пологового травматизму, профілактики та корекції дискоординованої пологової діяльності застосовували епідуральну анестезію. За наявності протипоказань до застосування епідуральної анестезії, знеболення проводили шляхом інгаляції суміші закису азоту та зволоженого кисню у співвідношенні 1:1. Стан плода оцінювали за допомогою динамічного кардіо-моніторингу. З метою профілактики гіпоксії плода та гнійно-септичних ускладнень матері в інтра- та постнатальному періодах здійснювали інфузійну терапію кристалоїдами.

При досягненні плодом життєздатного віку (після 22-х тижнів вагітності), у випадках вираженої гіпоксії плода, при незрілій шийці матки (менше 5 балів за *Bishop*) та тазовому передлежанні плода незалежно від тривалості БП проводили розродження шляхом операції кесаревого розтину в нижньому сегменті матки із застосуванням синтетичних шовних матеріалів. Пологостимуляцію проводили за відсутності вираженої гіпоксії плода, зрілій шийці матки (більше 5 балів за *Bishop*), а також при головному передлежанні.

З метою зниження ризику інфекційних ускладнень застосовували санацію порожнини матки антисептиками, дренування черевної порожнини, комплексну антибактеріальну терапію з урахуванням чутливості мікрофлори. У післяопераційному періоді проводили активну інфузійну терапію з контролем гемодинамічних показників та діурезу.

Пологи вели за участю кваліфікованої бригади неонатологів і реаніматологів. Моніторинг стану новонародженого проводили з моменту народження, із застосуванням при необхідності реанімаційних заходів, регламентованих клінічним протоколом і наказами МОЗ України № 628, 782 «Передчасні пологи» та «Передчасний розрив плодових оболонок» (2013 р.).

2.3 Програма клінічного моніторингу

Відповідно до чинних клінічних протоколів проводили огляд із визначенням конституціонального типу та габітусу вагітної, робили антропометричні виміри. При фізикальному обстеженні звертали увагу на зовнішній вигляд пацієнтки, ступінь розвитку підшкірно-жирової клітковини, тургор шкіри. Огляд проводили в положенні пацієнтки лежачи та стоячи, виконували перкусію, пальпацію й аускультацию грудної клітини та черевної порожнини. Оцінювали стан гемодинаміки, ЧСС, АТ на обох руках, температуру тіла.

Звертали увагу на темп і величину прибавки маси тіла протягом вагітності. Оцінювали стан нервової, серцево-судинної, сечостатевої систем, шлунково-кишково-печінкового комплексу. При гінекологічному дослідженні визначали термін вагітності, особливу увагу приділяли розмірам матки у вагітних з міомою матки, симптомам істміко-цервікальної недостатності. При зовнішньому акушерському обстеженні вимірювали висоту дна матки над лобком, окружність живота, оцінювали їх відповідність гестаційному віку; встановлювали положення, передлежання, позицію плода; оцінювали характер його серцевого ритму, рухової активності, обсяг навколоплідних вод.

У подальшому проводили щоденний динамічний контроль за станом матері, в тому числі тригодинну термометрію, контроль пульсу, АТ і діурезу, кількості та якості амніотичних вод, що підтікають. Щодня виконували загальний клінічний аналіз крові з підрахунком лейкоцитарної формули та визначенням швидкості зсідання еритроцитів (ШЗЕ) за стандартними методиками. Визначали окружність черева та висоту стояння дна матки. Додатково (залежно від клінічної ситуації) проводили мікробіологічне дослідження мікрофлори піхви та цервікального каналу із визначенням чутливості до антибактеріальних препаратів при надходженні та через 6–7 днів після пологів.

Крім того проводили антенатальну оцінку стану плода, в тому числі УЗД із визначенням біофізичного профілю плода (БФПП), кардіотокографію, щоденну оцінку ВСАР та індексу АР, доплерометрію кровотоку в артерії пуповини, аорті та середній мозковій артерії плода й маткових артеріях.

Оцінювали перебіг пологів, здійснювали інтранатальний моніторинг серцевої діяльності плода. Відразу після народження визначали стан дитини за шкалою Апгар, масу тіла і зріст, доношеність і зрілість. Вивчали динаміку маси тіла дітей, перебіг періоду адаптації, захворюваність у ранньому неонатальному періоді спільно з неонатологом.

2.3.1. Клініко-лабораторні методи дослідження. Параклінічні методи дослідження в динаміці вагітності включали загальноклінічні аналізи крові та сечі, визначення групи крові, резус-приналежності, дослідження крові на вірус імунодефіциту людини, австралійський антиген, реакцію Васермана. При біохімічному аналізі крові вивчали вміст загального білка та його фракцій, рівень глюкози, ліпідів різних фракцій (ліпопротеїни високої щільності, ліпопротеїни низької щільності, ліпопротеїни наднизької щільності). Вміст білірубину визначали за Ієндрашиком, сечовини – за кольоровою реакцією з діацетилмонооксидом, залишкового азоту – розрахунковим методом, креатиніну – методом Поппера, електролітів крові (K^+ , Na^+) – методом плазмової фотометрії [80].

Вивчення показників функціонального стану печінки включало також вивчення активності у сироватці крові аланінамінотрансферази, аспартат-амінотрансферази, глутамілтрансферази. Для проведення зазначених тестів використовували стандартні набори реактивів фірми «Analiticon» (Австрія) і автоматичний біохімічний аналізатор «Ch-100» фірми «Sclavo» (Італія). Тимолову пробу виконували за уніфікованим методом, із застосуванням стандартних наборів реактивів Біо-Ла-Тест «Тимолова проба» фірми «Лахема» (Чехія).

Для гемостазіологічних досліджень кров брали шляхом пункції голкою ліктьової вени. Як стабілізатор використовували 3,8% розчин трьохзамісного нітрату натрію у співвідношенні з кров'ю 1/9.

Стан системи гемостазу оцінювали за тестами гемостазіограми, показниками тромбоеластограми (ТЕГ), кількістю тромбоцитів, величиною гематокриту. Визначали час зсідання крові за методом Лі-Уайта, час рекальцифікації плазми за методом Бергерхофа, толерантність плазми до гепарину за методом Поллер, концентрацію фібриногену в плазмі за методом Рутберг, тромботест за методом Фуенте Іта, фібринолітичну активність крові за методом Ковальського, Копека і Ніверського, протромбіновий індекс, підраховували кількість тромбоцитів у камері Горяєва.

У всіх обстежених жінок досліджували вміст у периферичній крові деяких гормонів: пролактину (Прл), естріолу (Е3), прогестерону (ПГ), плацентарного лактогену (ПЛ), хоріонічного гонадотропіну (ХГ), тизолу (К), дегідроепіандростерон-сульфата (ДГЕА-с), тестостерону (Т), 17-оксипрогестерону (17-ОП), а також плацентарних білків: α -фетопротейну (α -ФП), плацентарного β 1-мікроглобуліна (ПАМГ-1 або PP12), α 2-мікроглобуліна фертильності (АМГФ або PP14), трофічного β -глікопротеїду (ТБГ або SP1) і тестостерон-естрадіолзв'язуючого глобуліну (ТЕЗГ або SSBG). Визначення гормонів і плацентарних білків проводили імуноферментним аналізом із використанням наборів «Placental Lactogen Diagnostic Kit HPL EI KI» (BCM-Diagnostics, США), ІФА-набору 449-3700 «Ultra-Sensitive Unconjugated Estriol» (DSL-10-

3700) (Diagnostic Systems Laboratories, США), «Стероїд Ифа-кортизол» (Росія) за загальноприйнятими методиками [80].

Дослідження проводили одразу при надходженні жінок у стаціонар із врахуванням тривалості БП, а повторний забір проводили індивідуально, залежно від клінічної ситуації.

Додатково проводили бактеріоскопічне вивчення чистоти піхвових мазків і бактеріологічне дослідження з посівом виділень цервікального каналу, уретри та піхви на рідкі та тверді середовища з метою кількісного визначення представників аеробних і анаеробних інфекцій та чутливості їх до антибактеріальних препаратів. Діагностично значуща кількість міко- та уреapлазм відповідала більше 10^4 мікроорганізмів [89].

Скринінг на наявність TORCH-інфекції проводили методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЦР). Для визначення збудників у цервікальному каналі уретральним кінцем ложки Фолькмана або спеціальним зондом одноразового використання для взяття біоматеріалу, після видалення ватним тампоном слизу, проводили забір матеріалу з поверхневими клітинами цервікального каналу. Забраний матеріал переносили в мікроцентрифужну пробірку типу Епендорф, в яку попередньо наливали 0,1 мл 0,9% розчину хлориду натрію. Пробірки та інструмент були стерильними.

2.3.2. Клініко-інструментальні методи дослідження. Ультразвукове дослідження (УЗД) проводили на апаратах «SIEMENS-SL-250» (Німеччина), «Aloka SSD-680» (Японія) та «Toshiba Xario SSA – 6A» (Японія) в реальному масштабі часу, тривалістю 30–40 хвилин із використанням секторального, конвексного (3,5 МГц) та доплерівського датчиків. Обстеження вагітних виконували протягом усього періоду спостереження. За допомогою УЗД здійснювали динамічний моніторинг за внутрішньоутробним розвитком і зростанням плода, локалізацією і структурою плаценти [6].

Проводили ультразвукову фетометрію з вимірюванням біпаріетального розміру голівки плода (БПР), діаметру живота плода (ДЖ), довжини стегнової кістки плода (ДС) та співвідношення між показниками БПР/ДЖ за

методикою Л. Б. Маркіна та співавт. [74]. Одержані результати порівнювали з нормативними і розраховували очікувану масу тіла та довжину плода. Біофізичний профіль плода оцінювали за методикою А. Vintzileos у модифікації О. О. Зелінського та співавторів [74] з 30-ти тижнів гестації за показаннями.

Ультразвукова плацентографія включала вивчення розташування, товщини і структури плаценти, ступеня її зрілості за Р. Grannum зі співавт. (2009), характеристику та кількість навколоплідних вод оцінювали шляхом розрахунку індексу AP (IAP) за методом J. Phelan та співавт. [6].

Доплерометрію проводили в терміні після 22-х тижнів вагітності на апараті ультразвукової діагностики, при куті сканування 60°, у положенні вагітної на боці, для профілактики синдрому здавлення порожнистої вени, в період *анное* і рухального спокою плода. Оцінювали криву швидкостей кровотоку в судинах матково-плацентарно-плодового кровообігу, обраховували індекси судинного опору, проводили аналіз отриманих результатів.

Для якісного аналізу стану кровотоку обраховували індекси судинного опору (ICO):

- систоло-діастолічне відношення (СДВ);
- індекс резистентності (ІР);
- пульсаційний індекс (ПІ).

$$\text{СДВ} = A/D; \text{ПІ} = (A-D); \text{ІР} = (A-D)/A.$$

Всі індекси відображають ступінь затухання пульсової хвилі при проходженні через периферичне судинне русло і використовуються як показники, що характеризують периферичний судинний опір [6].

Для діагностики порушень матково-плацентарної гемодинаміки проводили дослідження в маткових артеріях (МА) з обох боків, отримання кривих швидкостей кровотоку (КШК) в МА здійснювали при поздовжньому скенуванні в ділянці бічних стінок нижніх відділів тіла матки. Кровотік у спіральних артеріях досліджували в материнській частині плаценти близько до базальної мембрани, у зоні підвищеної ехогенності.

Допплерометричну оцінку плодово-плацентарного кровообігу проводили за станом кровотоку в артеріях пуповини (АП), оскільки єдиним периферичним руслом для них є мікроваскулярна сітка плодової частини плаценти. З метою підвищення чутливості та надійності доплерометричне дослідження проводили в обох АП та орієнтувалися на гірші показники [6].

Стан гемодинаміки в аорті плода визначали як резистентністю периферичного судинного русла (судин плода і плаценти), так і насосною функцією серця плода, тобто величиною серцевого викиду.

Проведення доплерометричного дослідження гемодинаміки головного мозку плода було проведено в середній мозковій артерії (СМА), яка має найбільший діаметр, чіткий анатомічний орієнтир розміщення та виражену модуляцію сигналів.

Моніторинг серцевої діяльності плода з урахуванням добових ритмів здійснювали шляхом зовнішньої кардіотокографії за допомогою апарату «BMT 9141» (Німеччина) та «Sonicaid Team Duo» (Велика Британія). В динаміці проводили нестресовий тест (НСТ). Запис здійснювали протягом 40-60 хвилин у положенні вагітної на боці. Оцінку кардіотокографії (КТГ) проводили за шкалою W. Fischer у модифікації Л. Б. Маркіна та співавт. (2011) [74] з урахуванням сучасних рекомендацій щодо інтерпретації КТГ [38].

При дослідженні БФПП оцінювали суму балів на підставі результатів УЗД окремих біофізичних параметрів: дихальних рухів плода, рухової активності плода, реактивності серцевої діяльності плода на нестресовий тест (НСТ), обсягу навколоплідних вод (ОНВ).

ВСАР оцінювали за максимальним геометричним вертикальним перетином, додатково оцінювали індекс AP (IAP) за Phelan [6] шляхом сумації вертикальних діаметрів максимальних «кишень» вод у кожному із чотирьох квадрантів матки в повздовжньому перетині.

КТГ дослідження проводили з використанням кардіотокографу «Huntleigh Diagnostics BD4000» (Німеччина), «BMT 9141» (Німеччина) та «Sonicaid Team Duo» (Велика Британія). У ході дослідження визначали наступні основні параметри ЧСС (частота серцевих скорочень) плода:

- базальна частота (базальний ритм) – це середня ЧСС плода (з коливаннями до 5 в 1 хв) протягом 10-хвилинного інтервалу;
- амплітуда (ширина запису) – розраховується як різниця між максимальним і мінімальним ЧСС протягом 1 хв і рахується в ударах за хвилину;
- частота – кількість перетинань лінії, проведеної через середину осциляцій за годину, що відповідають 1-й хвилині;
- акцелерація – короткочасне підвищення ЧСС плода стосовно базальної частоти з амплітудою 15 уд/хв в інтервалі часу 15 с – 2 хв (від початку до повернення до базальної частоти);
- децелерація – вповільнення ЧСС стосовно БЧСС (базальної частоти серцевих скорочень), пов'язане зі скороченнями матки.

Основні критерії оцінки кардіотокограми наведено у таблиці 2.5.

Таблиця 2.5

Основні характеристики кардіотокограми за *Fischer*

Основні параметри ЧСС	Бали		
	0	1	2
Базальна частота, уд./хв.	Менше 100 Більше 180	100 – 120 160 – 180	120 – 160
Амплітуда ЧСС	<5 <3	5 – 10 3 – 6	10 – 30 >6
Акцелерації	Відсутні	Періодичні	Спонтанні
Децелерації	Пізні, неваріабельні	Варіабельні	Відсутні

За шкалою *Fischer* кожний показник оцінюється від 0 до 2 балів. Нормальному стану плода відповідає оцінка від 8–10 балів, компенсованій гіпоксії – 5–7 балів, декомпенсованій – менше 5 балів.

Визначення БФПП проводили з використанням основних критеріїв оцінки біофізичних параметрів (Vintzileos A. у модифікації Л. Б. Маркіна та співавт. [74]), показники представлено в таблицях 2.6 та 2.7.

Основні критерії оцінки біофізичних параметрів

Параметр	2 бали	1 бал	0 балів
Нестресовий тест	5 акцелерацій і більше, амплітудою не менш 15 уд./хв, тривалістю не менше 15 с, пов'язаних із рухами плода, за 20 хв спостереження	2–4 акцелерацій і більше амплітудою не менше 15 уд./хв, пов'язаних з рухами плода, за 20 хв. спостереження	1 акцелерація або їх відсутність протягом 20 хв. спостереження
Дихальні рухи плода	Не менше одного епізоду ДРП тривалістю 60 с та більше за 30 хв. спостереження	Не менше одного епізоду ДРП тривалістю від 30 до 60 с за 30 хв. спостереження	ДДП тривалістю менше 30 хв або їх відсутність за 30 хв. спостереження
Рухова активність плода	Не менше трьох генералізованих рухів плода за 30 хв. спостереження	1 або 2 генералізованих рухів плода за 30 хв. спостереження	Відсутність генералізованих рухів
Тонус плода	Один епізод та більше розгинання із поверненням у згинальне положення хребта та кінцівок за 30 хв. спостереження	Не менше одного епізоду розгинання із поверненням у згинальне положення або кінцівок або хребта протягом 30 хв спостереження	Кінцівки у розгинальному положенні
Обсяг навколоплідних вод	Води чітко визначаються у матці, вертикальний діаметр вільної ділянки вод 2 см та більше	Вертикальний діаметр вільної ділянки вод більше 1 см, але менше 2 см	Тісне розташування дрібних частин плода, вертикальний діаметр вільної ділянки вод менше 1 см
Ступінь зрілості плаценти	0, I та II ступінь зрілості	Розташування плаценти на задній стінці матки, що утруднює її дослідження	III ступінь зрілості плацент

Товщина плаценти при фізіологічній вагітності [54]

Термін вагітності, тижнів	Товщина плаценти, мм	Термін вагітності, тижнів	Товщина плаценти, мм
7	10,89	24	25,37
8	11,74	25	26,22
9	12,59	26	27,07
10	13,44	27	27,92
11	14,29	28	28,87
12	15,14	29	29,63
13	16,00	30	30,48
14	16,85	31	31,33
15	17,70	32	32,18
16	18,55	33	33,04
17	19,40	34	33,89
18	20,26	35	34,74
19	21,11	36	35,60
20	21,98	37	34,35
21	22,81	38	34,07
22	23,66	39	33,78
23	24,52	40	33,50

Сума балів 9–12 свідчить про нормальний стан плода. Оцінка БФПП у 7–8 балів – про сумнівний стан плода і можливість розвитку ускладнень. Сума балів 6 і менше свідчить про наявність дистрес-синдрому плода і високий ризик розвитку перинатальних ускладнень [74].

При УЗД плаценти визначали її локалізацію, ступінь зрілості, товщину (табл. 2.7) та ознаки її патології.

Ультразвукові ознаки змін плаценти залежно від ступеня її зрілості представлено в табл. 2.8.

Ультразвукові ознаки змін у плаценти

Ступінь зрілості плаценти	Хоріальна Мембрана	Паренхіма	Базальний шар
0	Пряма, гладенька	Гомогенна	Не ідентифікується
I	Дещо хвиляста	Невелика кількість ехогенних зон	Не ідентифікується
II	Із заглибленнями	Лінійні ехогенні ущільнення (у вигляді коми)	Лінійний розподіл невеликих ехогенних зон (базальний пунктир)
III	Із заглибленнями, що сягають базального шару	Округлі ущільнення з розрідженням у центрі	Великі й частково злиті ехогенні зони, що утворюють акустичну тінь

2.4 Методи морфологічного дослідження

Макро- та мікроскопічному дослідженню піддавалися плацента, позаплацентарні оболонки і пуповина. Вивчення плаценти проводили за методикою А. П. Милованова та співавт. [54].

Визначали цілісність тканини плаценти, стан материнської та плодової поверхні, пупкового канатика, оболонок. Під час огляду материнської поверхні звертали увагу на цілісність, форму, розміри плаценти, наявність додаткових часточок, їх кількість і розміри, виразність і глибину борозен. Також відзначали виразність зон із нетиповим забарвленням і ущільненням, кількість свіжих і старих згустків крові. При огляді плодової поверхні плаценти оцінювали форму та контури, кількість основних судин хоріона, забарвлення амніону, місце прикріплення пуповини, ділянки ушкодження, відшарування, наявність валика та обідка на плаценті, а також утворень, які

деформують поверхню, а саме – кіст і пухлин. Під час вивчення амніотичних оболонок відзначали їх товщину, забарвлення, включення (кров, меконій), набряк.

При дослідженні пуповини звертали увагу на колір, довжину, товщину, набряк вартонових драглів, наявність справжніх і несправжніх вузлів, гематом, травматичних ушкоджень.

Після видалення оболонок визначали масу плаценти з куксою пуповини до 1 см, обсяг за витісненою водою у мірному циліндрі. Обраховували плацентарно-плодовий коефіцієнт. Гострим ножем виконували розрізи через усю товщу органа з інтервалом 1 см для визначення ступеня кровонаповнення судин, інфарктів, кіст, тромбів, ретроплацентарних гематом.

У випадковому порядку через усю товщу плаценти виділяли по два шматочки розміром 1,8x0,8 см із центральної, парацентральної та периферичної частин таким чином, щоб в одному із двох обов'язково були хоріальна пластина, ворсинчастий хоріон і материнська поверхня. Ці шматочки брали з макроскопічно не змінених осередків, фіксували у 10% нейтральному формаліні протягом двох діб. Далі матеріал обробляли за загальноприйнятою методикою. Зрізи товщиною 5–7 мкм забарвлювали гематоксиліном і еозином.

Для мікроскопічного дослідження застосовували такі методи забарвлення:

- забарвлення гематоксилін-еозином;
- забарвлення пікрофуксином за Ван Гізоном;
- забарвлення фібрину за Шуєніновим – дана методика дозволяє виявити фібрин серед мас фібриноїду;
- імпрегнація солями срібла за Футом ретикулярних волокон;
- забарвлення солей кальцію за Косса – дана методика дозволяє виявити нагромадження фосфорнокислого вапна;
- забарвлення еластичних волокон позаплацентарних оболонок і пуповини за Хартон.

2.5 Статистичне опрацювання одержаних результатів

Отримані в результаті досліджень дані опрацьовували методом варіаційної статистики за допомогою пакета прикладних програм «Statistica 7.0». Розраховували значення середнього арифметичного (M), помилки середнього (m), стандартного відхилення (σ) і дисперсії (D) у всіх групах і підгрупах спостереження [76].

Частоту спостерігаємих кількісних і якісних ознак порівнювали за допомогою критерію χ^2 : для незалежних вибірок – за *Pearson*, для оцінки динаміки частотних показників застосовували *Cochran Q-test* [76]. При порівнянні розбіжностей якісних ознак у рівновеликих вибірках застосовували метод Чебишева [76].

Для узагальнення даних про динаміку функціонального статусу хворих використовували модель випадкових ефектів, для узагальнення результатів щодо всіх клінічних виходів при довгостроковому спостереженні – модель постійних ефектів [76].

Оцінка взаємного впливу ознак і впливу на їх частоту проведена за допомогою дисперсійного аналізу в однофакторному дисперсійному комплексі [76]. Розбіжності вважали достовірними при $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ У ЖІНОК ІЗ ПЕРЕДЧАСНИМ РОЗРИВОМ АМНІОТИЧНИХ ОБОЛОНОК

3.1 Клініко-анамнестична характеристика факторів ризику ПРАО

За даними ретроспективного аналізу медичної документації 250-ти вагітностей, що закінчилися ПП, встановлено, що в якості основних факторів ризику ПРАО виступали внутрішньоутробне інфікування (ВУІ) та дизметаболічно-дизрегуляторні порушення. Зокрема, відносний ризик ПРАО за наявності ХЕ збільшувався майже в 4 рази (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Відносний ризик ПРАО у жінок групи ризику (n=250)

Фактор ризику	ВР	ДІ (95%)	
		max	min
ВУІ	0,64	0,55	0,73
ХЕ	0,75	0,67	0,82
Хронічний сальпінгофорит	0,34	0,26	0,43
ПРАО в анамнезі	0,68	0,59	0,76
Ендокринна патологія	0,23	0,16	0,30
Гестаційна анемія	0,25	0,18	0,32
Прееклампсія середнього ступеня	0,31	0,23	0,39
Маловоддя	0,18	0,12	0,23
Багатоводдя	0,13	0,09	0,18
ПЦН	0,41	0,32	0,51
ДП	0,58	0,49	0,68
Хронічний пієлонефрит (ХП)	0,16	0,11	0,22
ГАС	0,09	0,06	0,12
Вади розвитку матки	0,05	0,03	0,06

Також певне значення у детермінації клінічних наслідків мав вік вагітних і наявність гінекологічної екстрагенітальної патології на прегравідарному етапі (рис. 3.1, 3.2). Найчастіше ПРАО спостерігався у жінок віком 20–22 роки та 33–35 років.

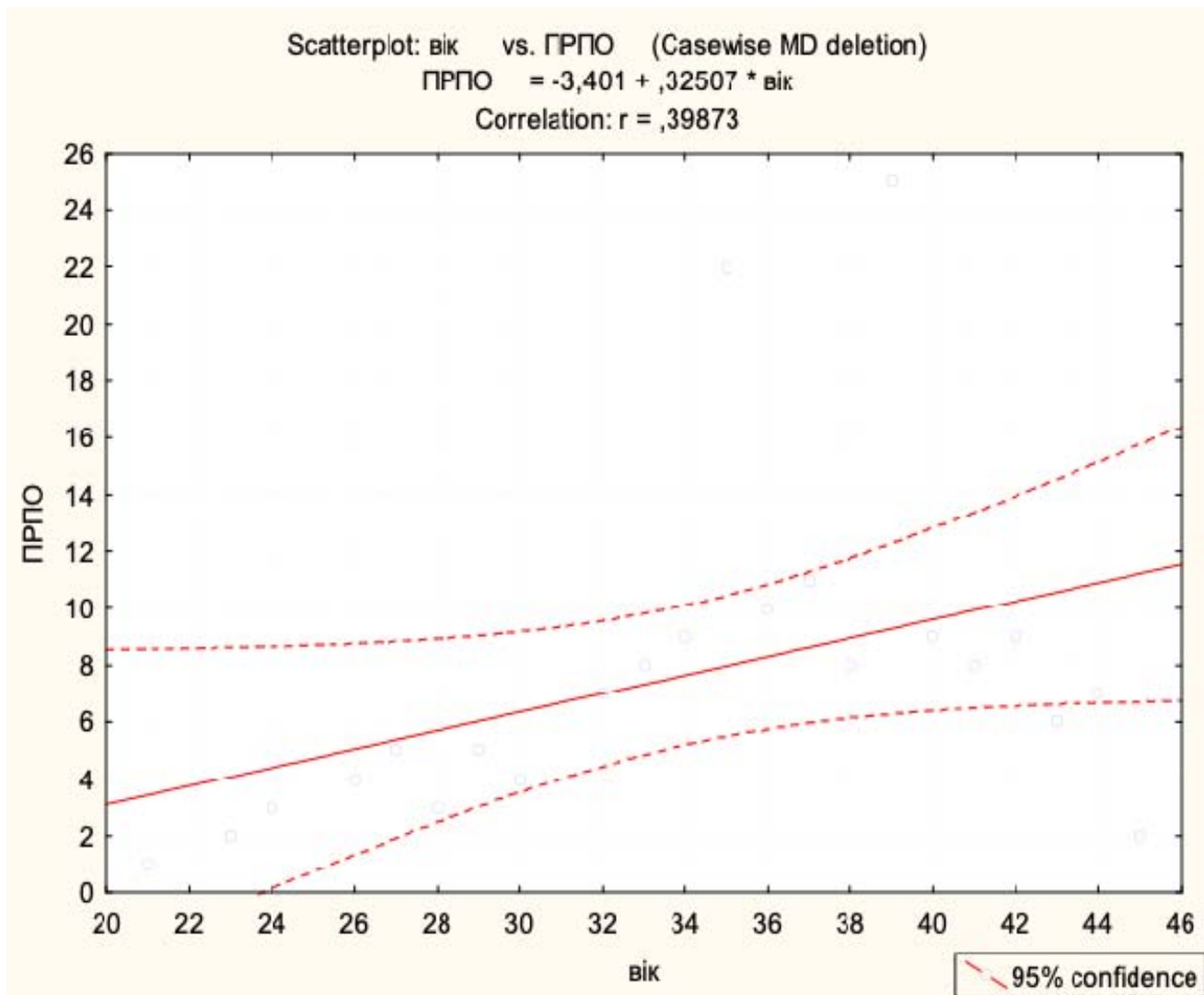


Рис. 3.1. Кореляція частоти ПРАО за віком

Як видно із наведених даних, частота виникнення ПРАО у жінок молодше 30-ти років є відносно невисокою. Найчастіше даний клінічний феномен спостерігався у жінок віком 28–32 років. Відносне зниження частоти ПРАО у жінок 33–35 років обумовлено їх малою репрезентацією в загальній вибірці. Втім, кореляційний зв'язок між частотою ПРАО та віком жінок був незначним ($r=0,40$ $p<0,05$).

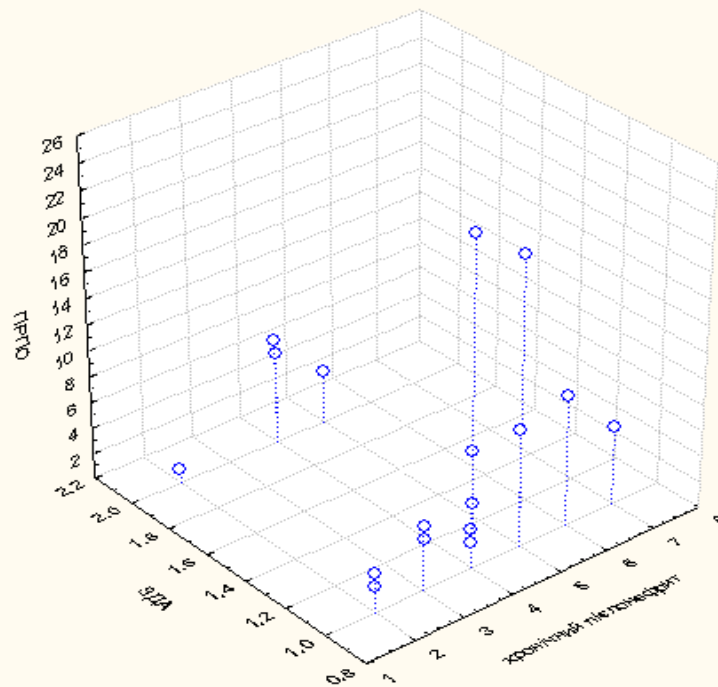


Рис. 3.2. Кореляція частоти ПРАО з наявністю екстрагенітальної патології

Натомість, за наявності екстрагенітальної патології частота ПРАО була високою у всіх вікових підгрупах (рис. 3.2). При цьому найбільший внесок у реалізацію ризику ПП належав захворюванням ендокринної системи (тиреоїдна дисфункція, метаболічний синдром, цукровий діабет), ХП та ЗДА, що є кофакторами розвитку ПД. Зокрема, наявність анемії обумовлює розвиток гіпоксії з наступною активацією каскаду фізіологічних реакцій, у яких бере участь система гемостазу та ренін-ангіотензинова система, що призводить до артеріальної гіпертензії та тромбофілічних станів, а також до зміни секреції біологічно активних субстанцій з імуномодуючими та токолітичними властивостями.

Крім того, у пацієнток з синдромом вегетативної дисфункції, захворюваннями нирок і гормональними порушеннями ризик ПП також збільшувався. Натомість хронічна гастроентерологічна патологія на наслідки вагітності практично не впливала.

При дослідженні клінічних наслідків попередніх вагітностей встановлено, що більшість жінок з ПРАО мали в анамнезі багаторазові аборти та внутрішньоматкові втручання. Це дає змогу розглядати подібні інструментальні втручання в ролі додаткових факторів ризику виникнення інфекційних ускладнень як на прегравідарному етапі, так і під час вагітності, в тому числі на пізніх термінах гестації.

При дослідженні частоти та структури екстрагенітальної патології в обстежених жінок встановлено, що найчастіше у них реєструвалися захворювання органів травлення та сечовивідної системи, вегето-судинна дистонія. Дещо рідше, за даними ретроспективного дослідження, у вагітних були виявлені захворювання серцево-судинної та ендокринної системи. Звертає на себе увагу також порівняно невелика кількість жінок із верифікованими хронічними інфекціями (табл. 3.2; рис. 3.3).

Таблиця 3.2

Екстрагенітальна патологія у жінок з ПРАО (n=250)

Нозоформа	Частота	
	Абс.	%
Хронічний пієлонефрит	49	19,6
Хронічний цистит	29	11,6
Варикозна хвороба	19	7,6
Цукровий діабет	27	10,8
Залізо-дефіцитна анемія	56	22,4
ЛОР-патологія	29	11,6
Хронічний гастрит	18	7,2
Хронічний панкреатит	13	5,2
Хронічний холецистит	10	4
Гіпотиреоз	6	2,4
Гіпертиреоз	4	1,6
Вегето-судинна дистонія	49	19,6

Продовження табл. 3.2

Нозоформа	Частота	
	Абс.	%
Хронічний бронхіт	14	5,6
Хронічний вірусний гепатит	8	3,2
Системні захворювання	10	4,0

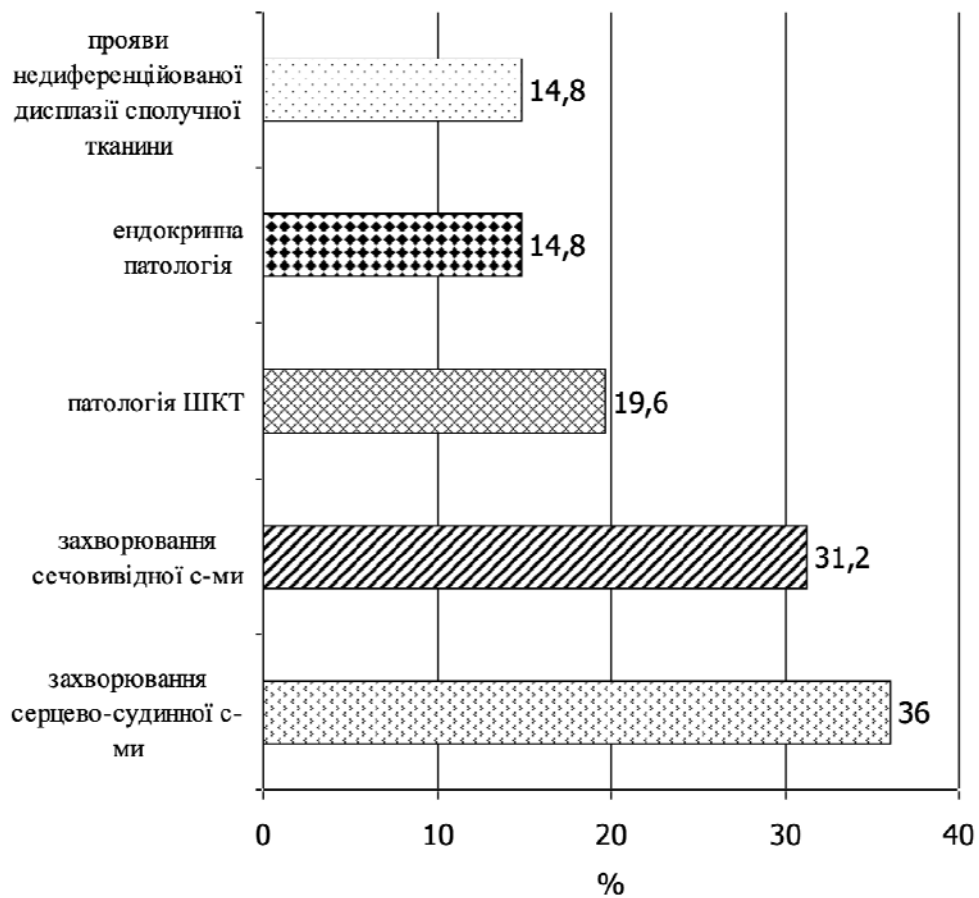


Рис. 3.3. Провідні варіанти екстрагенітальної патології (%) (n=250).

За нашими даними, провідними варіантами супутньої соматичної захворюваності у обстежених жінок були: захворювання серцево-судинної системи – 36,0%, сечовивідної системи – 31,2%, патологія шлунково-кишкового тракту (ШКТ) – 19,6%, ендокринна патологія – 14,8%.

Водночас при вивченні частоти супутньої гінекологічної патології визначено, що жінкам, у яких вагітність закінчилася ПП з ПРАО, були

притаманні різноманітні хронічні запальні захворювання статеві сфери, в тому числі сальпінгоофорит та ХЕ (рис. 3.4).

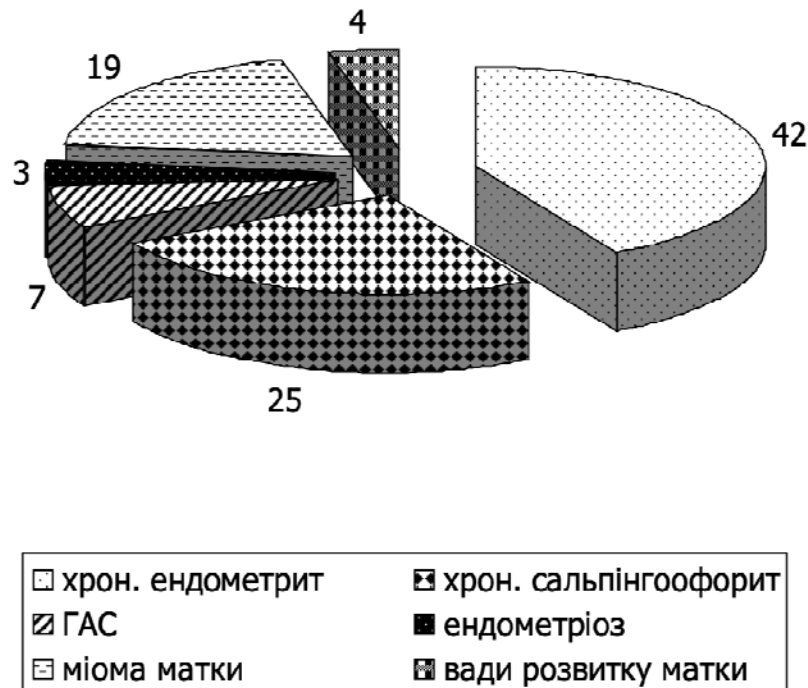


Рис. 3.4. Супутня гінекологічна патологія у жінок з ПРАО (n=250)

Як видно з цієї схеми, вади розвитку матки зустрічалися рідко, в середньому у 4,0% випадків. ХЕ зустрічався у кожної другої жінки, що відповідає літературним даним [28].

Незважаючи на те, що ГАС у обстежених жінок не були частим явищем, їх вплив на перебіг вагітності у хворих жінок, безперечно, може бути вирішальним. Втім, нам не вдалося визначити, наскільки специфічними для виникнення ПРАО були прояви гіперандрогенії, оскільки в архівній документації було замало даних щодо з'ясування характеру зв'язку між наявністю гіперандрогенії різного генезу та передчасним перериванням вагітності, що також відзначають у сучасній літературі [70].

Частота міоми матки у вагітних на ретроспективному етапі складала 19,0% від загальної чисельності вибірки, при цьому реєстрації підлягали переважно невеликі міоматозні вузли, частіше субсерозної (16,2%) та змішаної (2,8%) локалізації.

Досить часто в анамнезі вагітних із ПРАО зустрічалися вказівки на лікування від неплідності – як вторинної, так і первинної. Основними причинами неплідності були хронічні запальні захворювання статевих органів та ендометріоз.

Попередні вагітності мали 108 жінок (43,2%). У значної кількості з них під час попередніх вагітностей були ПП – у 27-ми із 108-ми (25,0%). Натомість, пологи у терміні 38–40 тижнів відзначалися у 32-х із 108-ми жінок (29,6%), у двох випадках (1,9%) реєстрували антенатальну загибель плода, у трьох випадках (2,8%) завмерлу вагітність. Спонтанні аборти на різних термінах вагітності відбулися у 30-ти із 108-ми (27,8%) жінок. Артифіційні аборти у I триместрі було виконано 34 жінкам (31,5%), 3 жінкам (2,8%) артифіційний аборт було виконано у II триместрі (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Клінічні наслідки попередніх 108-ми вагітностей

Клінічні наслідки	Частота	
	Абс.	%
Пологи у термін	32	29,6
Передчасні пологи	27	25,0
Антенатальна загибель плода	2	1,9
Аборти артифіційні у I триместрі	34	31,5
Переривання вагітності у II триместрі	3	2,8
Аборти самовільні	30	27,8
Завмерла вагітність	6	5,6

ПРАО в анамнезі попередніх вагітностей зустрічався у 21-ми із 108-ми жінок (19,4%) або у 21 з 27 (77,8%) серед жінок із ПП в анамнезі. Отже, відносний ризик виникнення ПРАО приблизно складає 0,7 (ВР=0,68, ДІ95%: 0,59; 0,76).

Вищезазначене є підтвердженням того, що клінічні наслідки вагітності багато в чому визначаються особливостями перебігу попередніх вагітностей,

зокрема терміном, у якому відбулися пологи. Значна кількість спонтанних і артифіційних абортів у анамнезі жінок з ПРАО прогнозує можливість виникнення післяабортних інфекційних ускладнень. Це певною мірою підтверджується і високою частотою ХЕ та інших запальних захворювань статеві сфери. Особливе занепокоєння викликають випадки антенатальної загибелі плода, яких можна було б уникнути при наявності ефективних засобів профілактики перинатальних втрат.

Своєчасно (до 12 тижнів) були взяті на облік 198 (79,2%) вагітних. Отже, кожна п'ята жінка відвідувала жіночу консультацію лише з II триместру. Слід зазначити, що 4 жінки спостерігалися фахівцем лише у III триместрі вагітності, а одна не спостерігалася протягом вагітності взагалі.

Проміскуїтетну статеву поведінку, за даними анамнезу, відзначено у 44-х (17,6%) жінок групи ризику, але одночасно з цим фактором у виникненні ХЕ та інших асоційованих з ПРАО патологічних станів відігравали значну роль інші чинники, такі як порушена імунологічна реактивність. Причиною порушеної імунологічної реактивності можуть бути як ендокринні розлади, так і ЗДА, гострі й хронічні вірусні інфекції [89].

При визначенні впливу конституційних особливостей на ризик виникнення ПРАО встановлено, що надлишкова вага тіла є важливою детермінантою даного ускладнення вагітності. Найвищий ризик був характерний для жінок з дефіцитним ($<18,2 \text{ кг/м}^2$) або надлишковим ($>29,9 \text{ кг/м}^2$) аліментарним статусом.

Значний інтерес представляє частота і розподіл ускладнень вагітності, що завершилися ПП із ПРАО (табл. 3.4).

Як видно з таблиці, у пацієнок порівняно часто реєстрували прояви ПД, прееклампсію, загрозу переривання вагітності у різні терміни гестації. У значної кількості жінок під час вагітності виникали ознаки ЗРП. У 56-ти вагітних відзначалися ознаки анемії вагітних, що є патогенетично значущим чинником ризику імунологічних порушень.

Ускладнення вагітності у обстежених 250-ти жінок

Клінічні наслідки	Частота	
	Абс.	%
Загроза переривання вагітності у I триместрі	102	40,8
Загроза переривання вагітності у II триместрі	89	35,6
Загроза переривання вагітності у III триместрі	18	7,2
Токсикоз I половини вагітності	96	38,4
Прееклампсія	100	40
ПРАО	250	100
Передлежання плаценти	4	1,6
Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти	3	1,2
ПД	92	36,8
ЗРП	79	31,6
Гестаційний пієлонефрит	49	19,6
Гестаційна анемія вагітних	56	22,4
ІЦН	73	29,2
Маловоддя	38	15,2
Багатоводдя	29	11,6
ВУІ	98	39,2

З огляду на високу частоту загрози переривання вагітності кількість виявлених випадків ПД виглядає заниженою, що свідчить про дефекти діагностики порушень гемодинаміки в системі «мати-плід» і про недостатнє використання біохімічних маркерів ПД під час вагітності на ретроспективному етапі спостереження. Слід зазначити, що за даними медичної документації жодній із жінок не проводили визначення динаміки

специфічних ендометріальних білків, а доплерометричні визначення характеристик кровотоку проводили 96,0% жінок.

При співставленні виявлених епізодів ЗРП і проявів ПД визначено прямий сильний кореляційний зв'язок ($r_{bs}=0,98$ $p<0,001$), що є цілком природним, бо в основі ЗРП лежать гіпоксичні та дисметаболічні зміни, обумовлені порушеннями кровотоку як у домінантній, так і в контрлатеральній матковій артерії, а також в артеріях плаценти.

Клінічні уявлення про поширеність ПД були доповнені даними ультразвукової плацентографії. Структурні зміни в тканині плаценти реєструвалися у всіх обстежених пацієнток. Втім, загальна кількість пацієнток з верифікованою ПД була меншою, ніж кількість жінок з виявленими структурними порушеннями, серед яких переважали випадки гіперплазії плаценти, наявності гіпо- та гіперехогенних включень. Незважаючи на те, що деякі автори [6] вважають припустимим існування подібних ехографічних феноменів при нормальній фізіологічній вагітності, ці зміни все ж є свідченням наявності метаболічних і дисциркуляторних порушень у плаценті, тобто безпосередньо ПД.

При кардіотокографії показники базальної ЧСС були дещо вищими від клінічної норми і складали в середньому $145,5 \pm 2,8$ хв. Амплітуда осциляцій складала $8,0 \pm 0,7$ хв. при частоті осциляцій $4,8 \pm 0,2$ хв. і середній кількості осциляцій на рівні $3,8 \pm 0,2$ за 30 хвилин. Амплітуда акцелерацій не перевищувала $19,1 \pm 0,3$ хв. при тривалості акцелерацій $3,3 \pm 0,2$ хв. в середньому. У вагітних з ПРАО досить часто виявлялися епізоди децелерації кількістю $0,3 \pm 0,01$ за 30 хвилин при глибині децелерації $19,3 \pm 0,5$ хв. і тривалості $12,2 \pm 0,9$ с.

Вищезазначене свідчить про наявність у дітей, народжених при ПП з різною тривалістю безводного проміжку при ПРАО, ознак хронічної гіпоксії на антенатальному етапі розвитку, однак даних, придатних для поглибленого аналізу характеру гіпоксичних порушень, у медичній документації було обмаль.

При розподілі новонароджених за шкалою Апгар показник 6–7 балів у терміні 22,0–27,5 тижнів складав 43,2%; у терміні 28,0–30,5 тижня – 14,4%; показник 7–8 балів у терміні 28,0–30,5 тижня – 17,5% відповідно (рис. 3.5–3.7). Так, у II групі практично у половині випадків (45,4%) стан оцінювали у 5–6 балів. У групі IA цей показник складав 44,4%, а у групі IB – 83,3% відповідно.

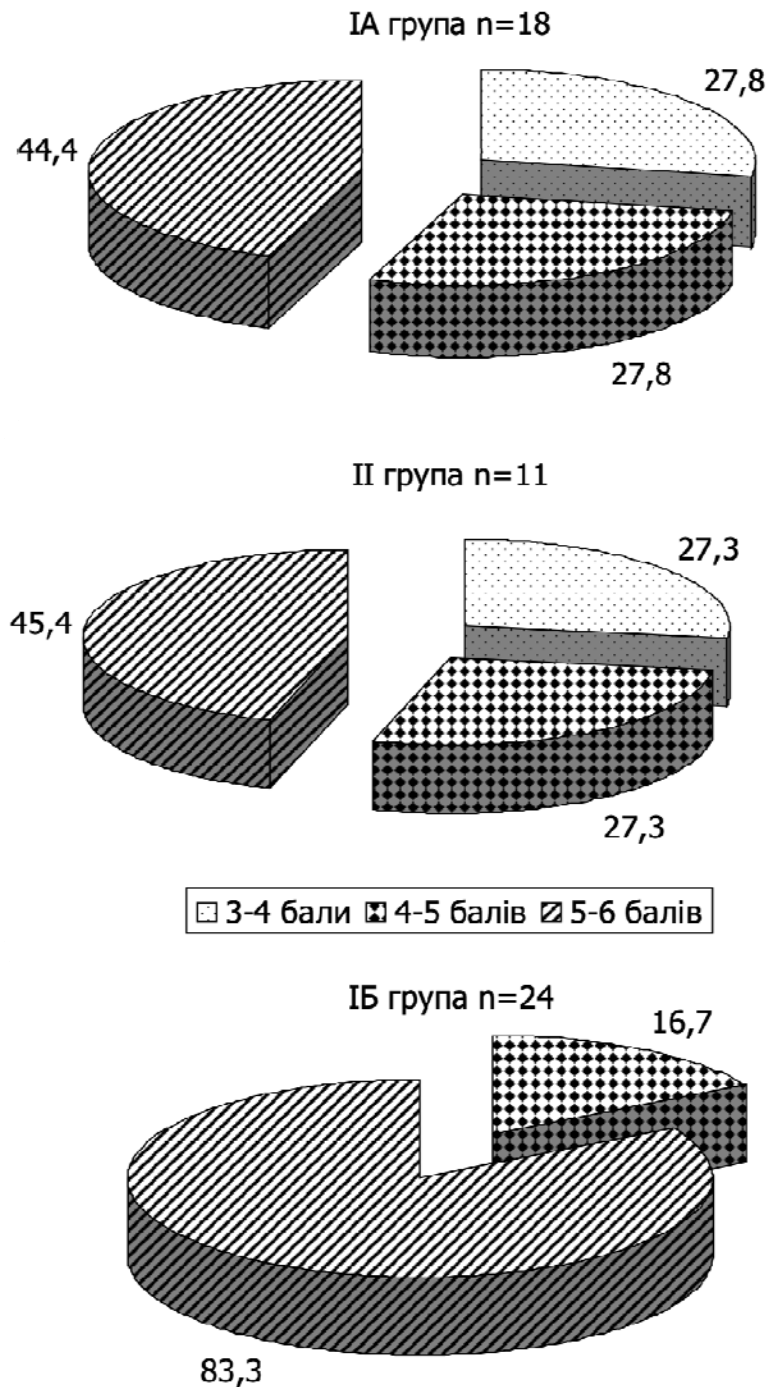


Рис. 3.5. Стан новонароджених по Апгар у 22,0–27,5 тижнів (%)

На наступному етапі досліджень у 28,0–30,5 тижнів вагітності серед новонароджених II групи частіше зустрічався показник 7–8 балів (53,6%). У групі IA у 58,8% випадках мав місце показник 6–7 балів, а в групі IB – у 53,1% – показник 7–8 балів відповідно.

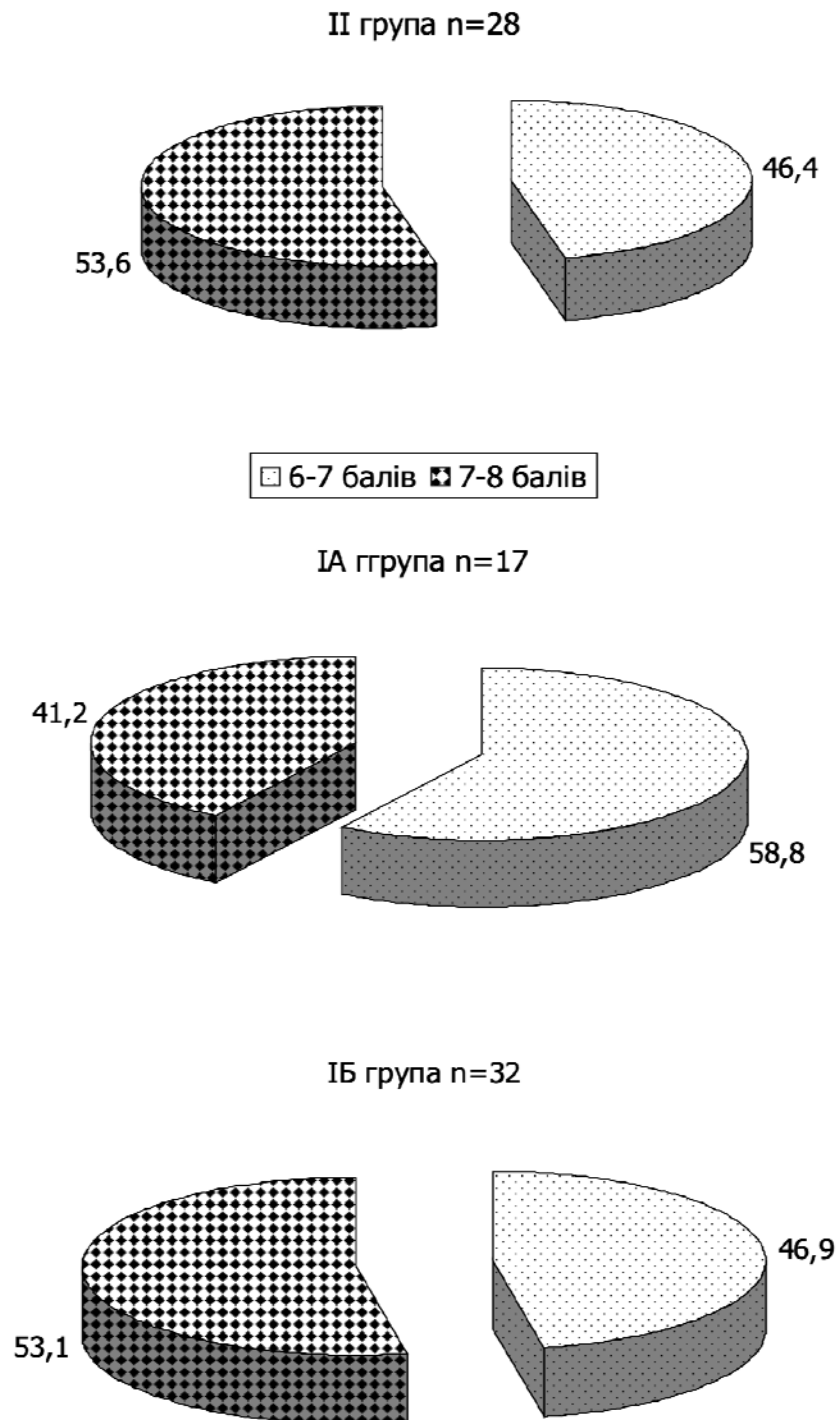


Рис. 3.6. Стан новонароджених по Апгар у 28,0–30,5 тижнів (%)

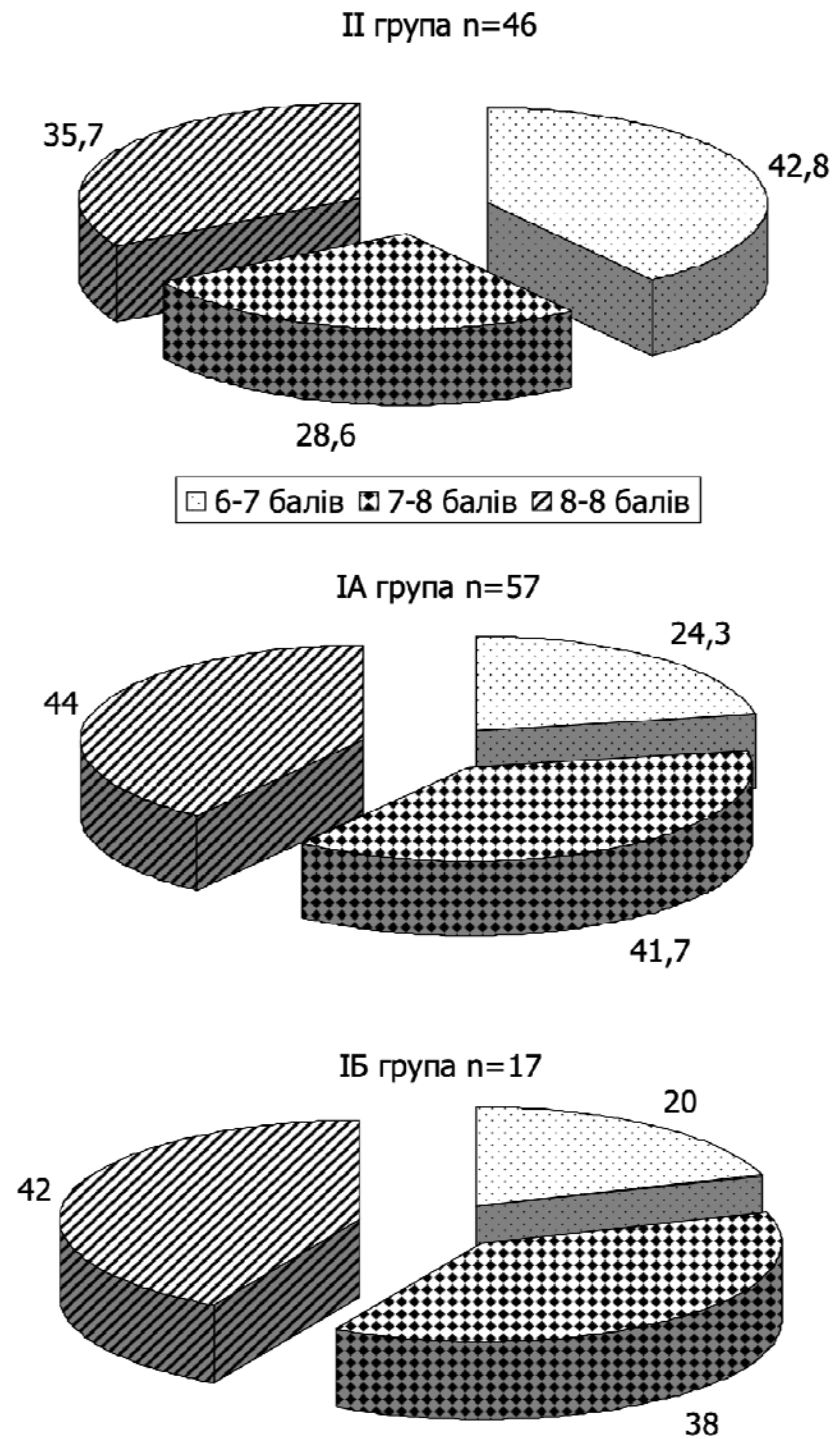


Рис. 3.7. Стан новонароджених по Апгар у 31,0–33,5 тижнів (%)

При дослідженні у 31,0–33,5 тижнів вагітності у жінок I групи частіше зустрічався показник 6–7 балів (42,8%); у групі IA – показник 8–8 балів (44,0%), а у IB – також показник 8–8 балів – 42,0% відповідно.

Структура маси тіла новонароджених при різній тривалості безводного проміжку у різні терміни вагітності представлена на рис. 3.8–3.10. Так, у 22,0–27,5 тижнів вагітності, при оцінці новонароджених із масою тіла 500–999 г у 42,4% тривалість БП складала 48–168 годин та більше 168 годин відповідно. При масі тіла 1000–1500 г – по 50,0%, тривалість БП – 48–168 годин та більше 168 годин.

У 28,0–30,5 тижнів вагітності при тривалості БП більш 168 годин маса тіла 1000–1500 г зустрічалась у 43,8%, а при БП менше 48 годин –лише 28,1%. Маса тіла 1500–2500 г у 73,3% мала місце при тривалості БП більше 168 годин.

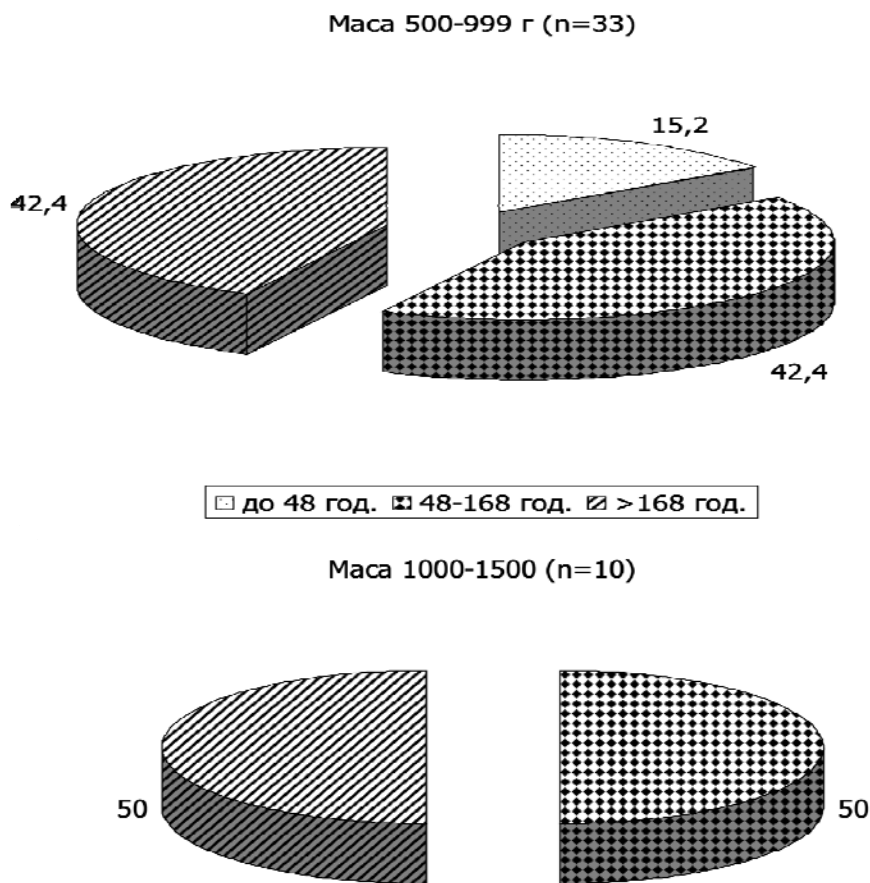


Рис. 3.8. Структура маси тіла новонароджених у 22,0–27,5 тижнів при різній тривалості БП (%)

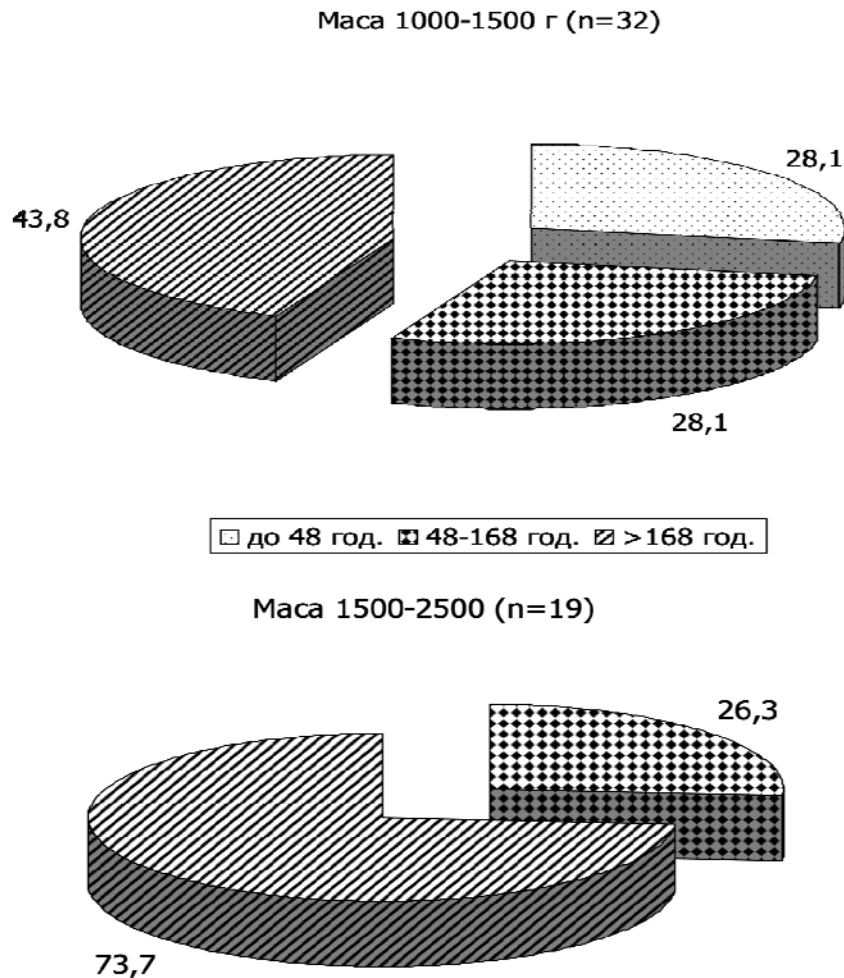


Рис. 3.9. Структура маси тіла новонароджених у 28,0–30,5 тижнів при різній тривалості БП (%)

У 31,0–33,5 тижнів вагітності у половині випадків (50,4%) маса тіла 1500–2500 г спостерігалась при тривалості БП менше 48 годин, а у 42,7% – при 48–168 годин відповідно. Маса тіла більше 2500 г відзначалась у всіх випадках при тривалості БП більше 168 годин.

Ми проаналізували перинатальні наслідки у жінок ретроспективної групи (табл. 3.5). Отримані результати свідчать, що серед усіх 48-ми померлих новонароджених у II групі померло 13 із 48-ми (27,1%), в I – 35 із 48-ми (72,9%). При цьому в підгрупі ІА – 13 із 35-ти (37,1%), в ІБ – 22 із 35-ти (62,9%). У терміні 22–27,5 тижнів вагітності померло 28 із 48-ти (58,3%) новонароджених; у терміні 28–30,5% – 9 із 48 (18,8%), у терміні 31–33,5 тижнів – 11 із 48 (22,9%).

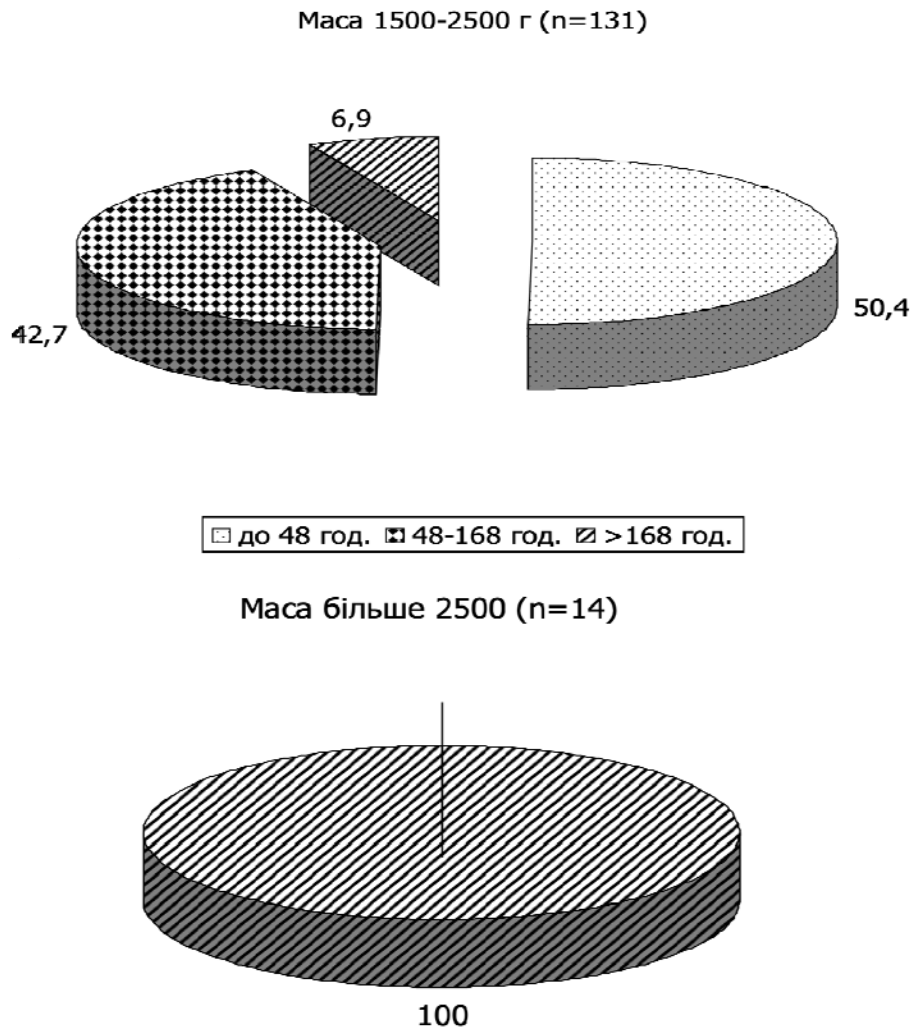


Рис. 3.10. Структура маси тіла новонароджених у 31,0–33,5 тиж.
при різній тривалості БП (%).

Найбільш високий показник смертності спостерігався серед новонароджених ІБ групи у терміні 22,0–27,5 тижнів вагітності – 16 із 24-х (66,7%), в той час як у ІА групі цей показник складав 33,3% (6 із 18-ти новонароджених).

Аналіз загальної частоти патологічних станів і захворювань у неонатальному періоді дозволив встановити наявність таких станів, як гіпотрофія (12,7%), патологічна втрата маси тіла (22,0%) і кон'югаційна жовтяниця (32,2%) (рис. 3.11). Структура захворюваності новонароджених за термінами вагітності та тривалості БП буде представлена у наступному підрозділі.

Таблиця 3.5

Перинатальні наслідки у жінок ретроспективної групи

Підгрупи		II група до 48 годин		I група					
				Всього		IA група (БП до 168 годин)		IB група (БП більше 168 годин)	
		п	%	п	%	п	%	п	%
1 (22,0–27,5 тижнів)	народилось	11	12,9	42	25,5	18	19,6	24	32,9
	померло	6	54,5	22	52,4	6	33,3	16	66,7
2 (28,0–30,5 тижнів)	народилось	28	32,9	49	29,7	17	18,5	32	43,8
	померло	3	10,7	6	12,2	2	11,8	4	12,5
3 (31,0–33,5 тижнів)	народилось	46	54,1	74	44,8	57	61,9	17	23,3
	померло	4	8,7	7	9,5	5	8,8	2	11,8
Всього		85	100,0	165	100,0	92	100,0	73	100,0

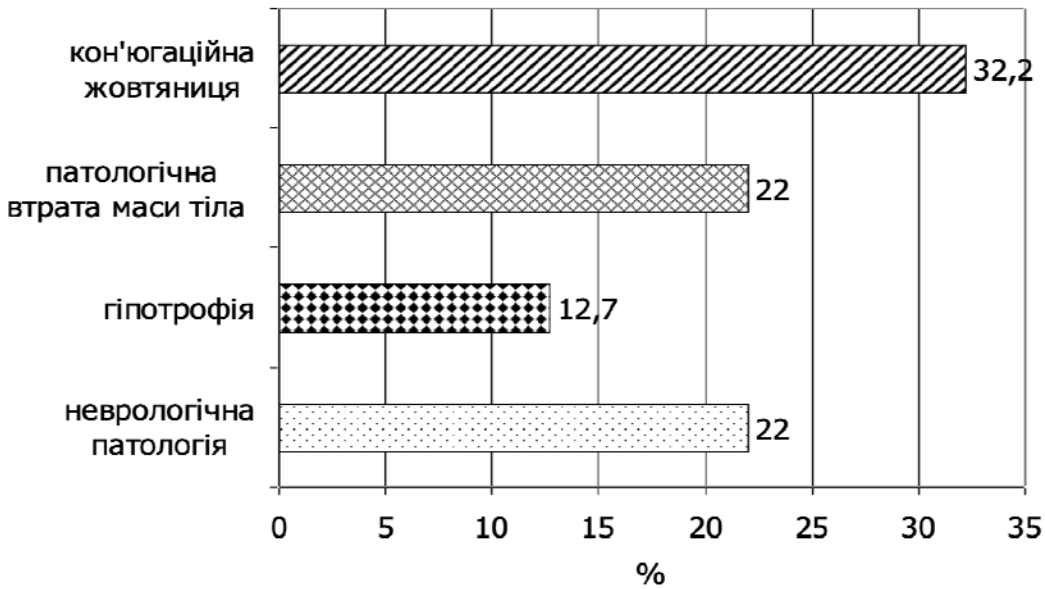


Рис. 3.11. Частота загальної захворюваності народжених при передчасних пологах з ПРАО (%) (п=250)

Отже, вищезазначене свідчить про необхідність застосування комплексної профілактики несприятливих перинатальних наслідків у вагітних групи ризику щодо виникнення ПРАО. Водночас, наявні механізми скринінгу не дозволяють завчасно виявити загрозу ПП, а при ПРАО – визначити оптимальний термін очікувальної тактики щодо лікування породіль з цією патологією. До перспективних моделей скринінгу можна віднести оцінку динаміки секреції специфічних ендометріальних білків і гормонального профілю, а також широке застосування сучасних технологій медичної візуалізації.

3.2 Клінічні наслідки вагітностей з ПРАО

При дослідженні особливостей перинатальних наслідків на проспективному етапі ми спиралися на припущення, що виявлені під час ретроспективного аналізу медичної документації закономірності мають бути універсальними для всіх подібних випадків. Певною мірою це припущення ствердилося.

Так, у пацієток І групи, яким проводили пролонгацію вагітності в умовах тривалого БП, тривалість якого складала більше 48-ми годин, загальна кількість перинатальних втрат склала 43 випадки, із них найбільша кількість припадала на термін гестації 22–28 тижнів при тривалості БП 168 годин та більше. Основними причинами перинатальної смертності були: пневмонія новонароджених, специфічні серозно-гнійні запальні захворювання респіраторної системи, менінгіт, у тому числі на тлі ХА (табл. 3.6 і рис. 3.12–3.14).

Слід зазначити, що при дослідженні послідів патологічні зміни, які можуть бути інтерпретовані як прояви ПД, були виявлені в усіх випадках спостереження. При цьому найчастіше зустрічалися інволютивно-дистрофічні зміни, у тому числі аномалії розвитку посліду, різні варіанти патологічної незрілості та диспластичного розвитку ворсин плаценти.

Отже, передчасні пологи при ПРАО незалежно від терміну супроводжуються морфо-структурними змінами у плацентарній тканині. Ці зміни проявляються у вигляді порушень процесів дозрівання ворсин, наявності інволютивно-дистрофічних і запальних змін, наслідком яких є розвиток ПД, що призводить до значного зменшення і вичерпання функціональних резервів захисних механізмів плаценти. Основним альтернативним і тригерним фактором у патоморфозі при цьому може бути ВУІ. Втім, для перевірки цього припущення є необхідним проведення додаткових досліджень.

Таблиця 3.6

Перинатальні наслідки розродження

		Кількість	Пневмонії	В/у інфікування	Кон'югаційна жовтяниця	Енцефалопатія	РДС		ХА
							I ст.	II-III ст.	
22,0–27,5 тижня	Група II (до 48 годин)	11	8 (72,7%)	6 (54,5%)	2 (18,2%)	6 (54,5%)	8 (72,7%)	3 (27,3%)	5 (45,5%)
	ІА (48-168 годин)	18	9 (50,0%)	9 (50,0%)	1 (5,6%)	9 (50,0%)	18 (100,0%)	-	8 (44,4%)
	ІБ (більше 168 годин)	24	18 (75,0%)	20 (83,3%)	5 (20,8%)	8 (33,3%)	24 (100,0%)	-	18 (75,0%)
28,0–30,5 тижня	Група II (до 48 годин)	28	21 (75,0%)	14 (50,0%)	12 (42,9%)	19 (67,9%)	20 (71,4%)	8 (28,6%)	12 (42,9%)
	ІА (48-168 годин)	17	10 (58,8%)	10 (58,8%)	2 (11,8%)	15 (88,2%)	17 (100,0%)	-	9 (52,9%)
	ІБ (більше 168 годин)	32	15 (46,9%)	28 (87,5%)	11 (34,4%)	15 (46,9%)	23 (71,9%)	1 (3,1%)	26 (81,3%)

		Кількість	Пневмонії	В/у інфікування	Кон'югаційна жовтяниця	Енцефалопатія	I ст.	II-III ст.	ХА
31,0–33,5 тиж.ня	Група II (до 48 годин)						34 (73,9%)	7 (15,2%)	22 (47,8%)
	ІА (48-168 годин)	57	3 (5,3%)	9 (15,8%)	32 (56,1%)	40 (70,2%)	33 (57,9%)	-	8 (14,0%)
	ІБ (більше 168 годин)	17	1 (5,9%)	4 (23,5%)	2 (11,8%)	7 (41,2%)	3 (17,6%)	-	3 (17,6%)

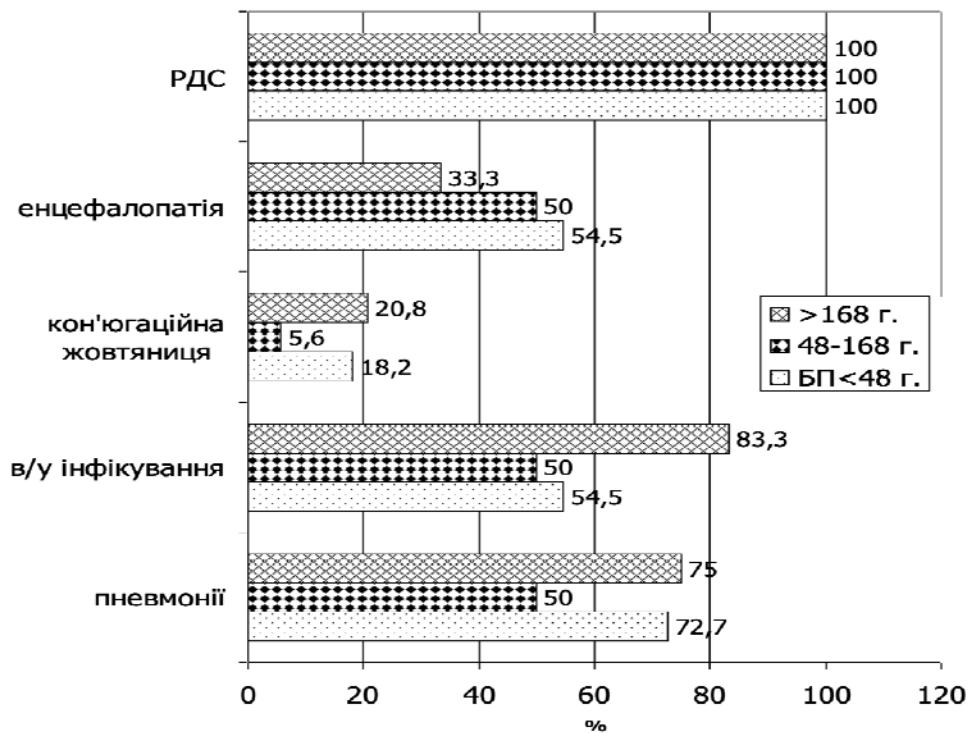


Рис. 3.12. Перинатальна патологія у 22,0–27,5 тижнів вагітності (%).

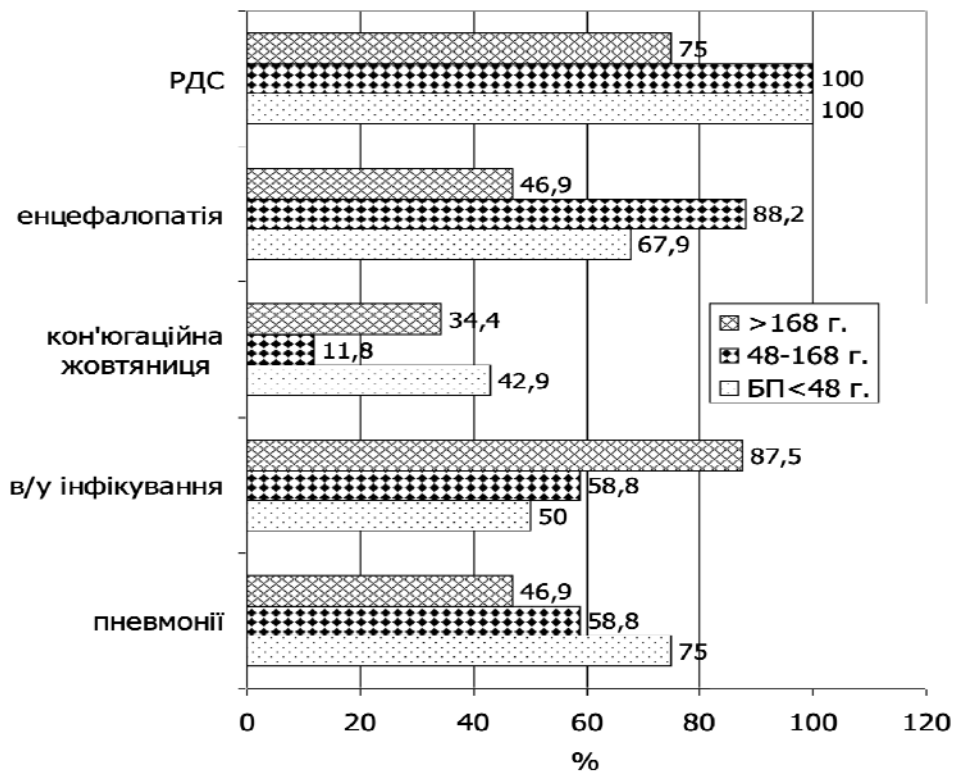


Рис. 3.13. Перинатальна патологія у 28,0–30,5 тижнів вагітності (%)

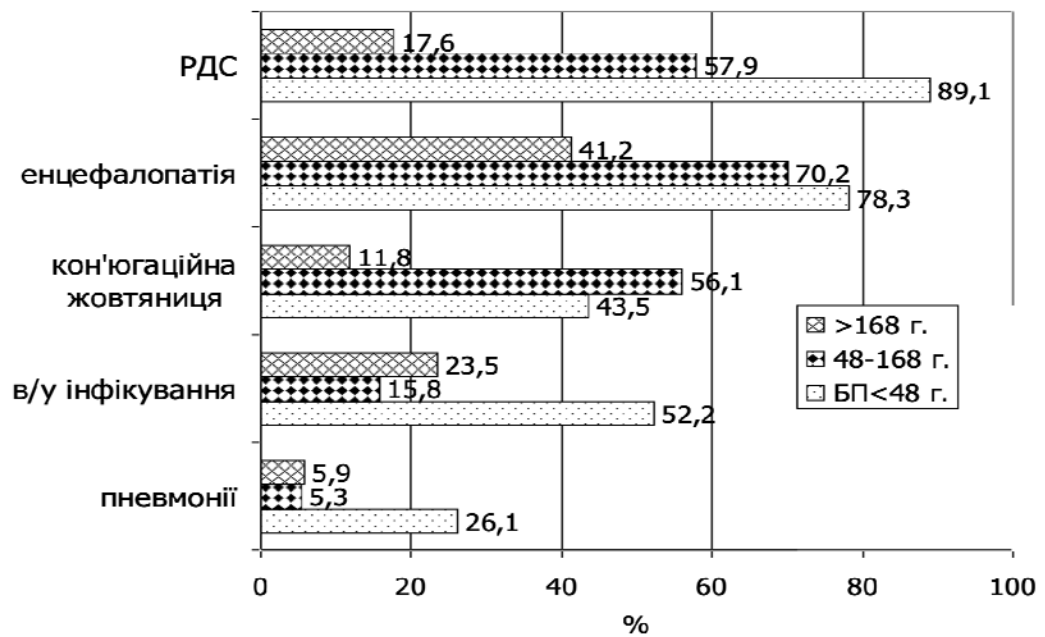


Рис. 3.14. Перинатальна патологія у 31,0–33,5 тижнів вагітності (%)

3.3 Особливості лабораторного та інфекційного статусу обстежених жінок

При оцінці показників загального аналізу крові (ЗАК) встановлено, що у терміні 22,0–27,5 тижнів середня кількість лейкоцитів складала $9,3 \pm 0,2 \cdot 10^9/\text{л}$, тобто визначалася чітка тенденція до лейкоцитозу зі зсувом лейкоцитарної формули вліво (кількість паличкоядерних нейтрофілів у середньому складала $7,1 \pm 0,2\%$). При цьому значення швидкості зсідання еритроцитів (ШЗЕ) коливалися у межах 12–33 мм/хв при середніх значеннях $20,6 \pm 1,8$ мм/хв. Слід зазначити, що описані зміни були більш характерними для випадків, коли тривалість БП перевищувала 168 годин (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Показники загального аналізу крові у обстежених жінок (n=250)

Термін гестації	Тривалість БП, год.	Лейкоцити, $10^9/\text{л}$	Паличкоядерні нейтрофіли, %	ШЗЕ, мм/хв.
22,0–27,5 тижнів	до 168	$8,3 \pm 0,3$	$8,0 \pm 0,3$	$20,1 \pm 2,0$
	більше 168	$9,9 \pm 0,2$	$6,6 \pm 0,3$	$21,2 \pm 2,2$
28,0–30,5 тижнів	до 168	$9,7 \pm 0,2$	$10,3 \pm 1,6$	$22,5 \pm 2,5$
	більше 168	$7,9 \pm 0,3$	$9,9 \pm 1,1$	$21,7 \pm 2,2$
31,0–33,5 тижнів	до 168	$8,9 \pm 0,2$	$9,5 \pm 0,3$	$20,1 \pm 1,7$
	більше 168	$8,6 \pm 0,4$	$8,9 \pm 0,3$	$18,3 \pm 2,2$

Натомість, у терміні гестації 31,0–33,5 тижнів вагітності показники ЗАК відрізнялися більш рівномірним розподілом і, відповідно, меншими значеннями дисперсії. Так, при тривалості БП до 168 годин кількість лейкоцитів у середньому складала $9,7 \pm 0,2 \cdot 10^9/\text{л}$ при середній кількості паличкоядерних нейтрофілів $10,3 \pm 1,6\%$ і швидкості зсідання еритроцитів (ШЗЕ) на рівні $22,5 \pm 2,5$ мм/хв. При більшій тривалості ПРАО вираженість лейкоцитозу була дещо меншою – середній вміст лейкоцитів не перевищував

$7,9 \pm 0,3 \cdot 10^9/\text{л}$, а ШЗЕ складала $21,7 \pm 2,2$ мм/хв. Таким чином, зі збільшенням терміну гестації вираженість змін ЗАК, що свідчать про наявність запальної реакції, зменшується. Це означає, що за наявності інфікування фетоплацентарного комплексу (ФПК) з одного боку збільшується ймовірність ПП, а з іншого – вираженість запальної реакції корелює з клінічними наслідками вагітності.

У вагітних, що народжували у терміні 31–33,5 тижнів, зміни ЗАК щодо референтних значень були менш вираженими, ніж у тих, у яких відбулися ПП. При цьому ніякої залежності від тривалості БП у динаміці досліджуваних показників визначено не було. Це пояснюється не дуже високою чутливістю показників ЗАК в якості маркеру запалення, а також кращою компенсацією патологічного процесу, що дозволило жінкам цієї клінічної підгрупи доносити вагітність до цього терміну.

Слід зазначити, що середня кількість лейкоцитів мала тенденцію до зростання при розвитку внутрішньоматкової інфекції. Крім того, це зростання відбувалося навіть на тлі антибіотикотерапії та застосування кортикостероїдів з метою профілактики СДР.

Такий феномен може бути пояснений адаптаційними змінами у патологічно змінених тканинах при застосуванні відповідної медикаментозної терапії. Ми вважаємо, що високий лейкоцитоз, який є індикатором запального процесу, не є протипоказанням для пролонгації вагітності з ПРАО, особливо в терміні до 31-го тижня вагітності. Натомість, при більш пізніх термінах гестації пролонгація вагітності можлива тільки на період проведення заходів з профілактики СДР.

При дослідженні характеру мікробіоценозів піхви у вагітних з ПРАО встановлено, що за умов застосування адекватних режимів антибіотикотерапії кількість умовно-патогенних мікроорганізмів, що висіваються з вагінальних змивів, значно зменшується (табл. 3.8). При цьому максимальне зниження кількості позитивних щодо мікробного зростання проб спостерігається щодо неспецифічної флори.

**Стан мікробіоценозів статевих шляхів у жінок з ПРАО
на ретроспективному етапі (n=250)**

Збудник	n=250	
	Абс.	%
Staphilococcus spp.	33	13,2
Streptococcus pyogenes	8	3,2
Gardnerella	8	3,2
Mycoplasma hominis	25	10,0
Ureaplasma urealiticum	22	8,8
Chlamidia Trachomatis	33	13,2
Candida spp.	45	18,0
HSV	18	7,2
Herpes Zoster	8	3,2
CMV	11	4,4
Поєднана бактеріально-вірусна інфекція	71	28,4
Бактеріальний вагіноз	48	19,2

З наведеної таблиці видно, що частота виявлення різних інфект-агентів була досить високою: особливо в аспекті наявності поєднаної бактеріально-вірусної інфекції (28,4%); Candida spp. (18,0%); Staphilococcus spp. (13,2%); Chlamidia Trachomatis (13,2%). Досить показовим є і той факт, що сумарна частота бактеріального вагінозу складала 19,2% відповідно.

Загалом, при аналізі частоти розвитку інфекційних ускладнень у вагітних нами виявлено, що при розриві оболонок до 31-го тижня вагітності поява запальних захворювань у матері й новонародженого практично не залежить від тривалості безводного проміжку, якщо він не перевищує 2 доби. Водночас після 31-го тижня ризик інфекційних ускладнень значно збільшується зі збільшенням латентного періоду.

Слід також зазначити, що відповідно до сучасних уявлень пологи на будь-якому терміні гестації являють собою системну запальну реакцію організму, що починається зі збільшення продукції цитокінів і простагландинів, а також фактору активації тромбоцитів у матці. При цьому запальні клітини мігрують до плодового міхура, міометрія та шийки матки, стимулюючи початок пологової діяльності [38]. Наші спостереження свідчать, що незважаючи на наявність у вагітних з ПРАО численних чинників ризику, пов'язаних із загрозою внутрішньоутробного інфікування та генералізації інфекційно-запального процесу, ризик системних порушень функціонування основних регуляторних механізмів організму є мінімальним, що дозволяє розширити діапазон терапевтичних впливів.

Це тим більш актуально, що за наявності інфекційного агента існує високий ризик внутрішньоутробного інфікування та гнійно-септичних ускладнень у матері, тому загальноприйнята консервативно-вичікувальна тактика досить ризикована.

Наведені у розділі результати власних досліджень були опубліковані у наступних фахових виданнях:

1. Унтілова Н. В. Ведення передчасних пологів при передчасному вилитті навколоплідних вод. Актуальні питання медичної науки та практики : збірник наукових праць ЗМАПО. Випуск 74. Запоріжжя, 2008. С. 167–171.
2. Зелінський О. О., Унтілова Н. В. Особливості мікробіоценозу піхви у вагітних з передчасним розривом плодових оболонок. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. 2011. С. 392–396.
3. Зелінський О. О., Домакова Н. В. Оцінка висоти стовпа амніотичної рідини у прогнозуванні перинатальних наслідків при недоношеній вагітності, ускладненій передчасним розривом плодових оболонок. *Вісник проблем біології медицини*. 2015. Вип. 2. Том 3 (120). С. 123–126.
4. Артьоменко В. В., Домакова Н. В. Порівняльні аспекти активної та очікувальної тактики ведення передчасних пологів при вилитті навколо-

плідних вод : збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ, 2019. С. 19–24.

5. Домакова Н. В. Сучасна тактика ведення передчасних пологів при вилитті навколоплідних вод. *Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги* : тези наук.-практ. семінару у форматі телемосту (Київ-Одеса-Миколаїв-Херсон, 12 вересня 2019 р.) : збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ, 2019. С. 112.

РОЗДІЛ 4

РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНОГО ОБСТЕЖЕННЯ ЖІНОК І НОВОНАРОДЖЕНИХ

4.1 Клінічна характеристика проспективної групи

Усіх вагітних, що прийняли участь у проспективному етапі дослідження, було поділено на дві групи, залежно від терміну вагітності та від терміну вилиття навколоплідних вод, тривалості безводного періоду (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

**Розподіл вагітних на групи та підгрупи залежно від терміну гестації
та тривалості підтікання навколоплідних вод (n=217)**

Підгрупи (термін гестації, тижні)	І група, БП > 48 годин						II група, БП < 48 годин	
	IA підгрупа, 48 < БП < 168 годин		IB підгрупа, БП > 168 годин		Всього			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Перша підгрупа (22,0–27,5 тиж.)	13	43,3	17	56,7	30	23,1	20	23,0
Друга підгрупа (28,0–30,5 тиж.)	38	73,1	14	26,9	52	40,0	31	35,6
Третя підгрупа (31,0–33,5 тиж.)	41	85,4	7	14,6	48	36,9	36	41,4
Всього	92	100	38	100	130	100	87	100

До І групи було включено 130 вагітних жінок з ПРАО, яким проводили пролонгацію вагітності в умовах тривалого безводного періоду, тривалість якого складала більше 48-ми годин. Відповідно до завдань дослідження цю групу було поділено на дві підгрупи: ІА підгрупа (тривалість безводного періоду (БП) до 168 годин) та ІБ підгрупа (тривалість БП більше 168 годин).

Ми зробили такий розподіл відносно 168-ми годин безводного періоду згідно рекомендацій сучасної літератури [16, 91] про вплив саме тривалості

безводного періоду на функціональний стан плода. Крім того, дослідження починали проводити з 2006 р., коли останній протокол ще не було затверджено. Ми вважали за доцільне залишити саме цю підгрупу для наукового обґрунтування удосконаленого нами алгоритму.

Критерієм для такого розподілу була тривалість БП. У підгрупі ІА БП тривалістю від 48 до 168 годин у термін гестації 22–33,5 тижнів і в підгрупі ІБ БП склав більше 168 годин у цих же жінок у термінах гестації.

ІІ групу (групу порівняння) склали 87 вагітних, які мали передчасні пологи в різні терміни вагітності, а тривалість БП дорівнювала тривалості пологів у цілому – до 48-ми годин. Враховуючи, що наслідки вагітності в різні гестаційні періоди були різними, проведено додатковий розподіл основної групи та групи порівняння на три підгрупи (1, 2 та 3). Поділ відбувався на підставі залежності від терміну вагітності на момент ПРАО, так 1 підгрупу склали вагітні з ПРАО в терміні 22–27,5 тижнів, 2 підгрупу – в терміні 28–30,5 тижнів, 3 підгрупу – 31–33,5 тижнів.

Середній вік вагітних у проспективному етапі дослідження достовірно не відрізнявся в І та ІІ групах ($p>0,05$). У І групі середній вік вагітних складав $27,2\pm 0,4$ років і коливався від 20-ти до 35-ти років, а в ІІ групі – $28,7\pm 0,6$ років і знаходився в межах від 20-ти до 35-ти років (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Середній вік вагітних проспективної групи дослідження

Вік, років	І група		ІІ група	
	n=130	%	n=87	%
20–25	60	46,2	28	32,1
25–30	39	30	26	29,9
30–35	31	23,9	33	37,9

Абсолютна більшість обстежених жінок перебувала в офіційному шлюбі – 68,5% у І групі та 72,4% у ІІ групі. Вищу освіту мали 71,9% жінок, середню спеціальну – 18,0%.

У табл. 4.3 представлено частоту екстрагенітальної патології у жінок проспективної групи. За нашими даними, частіше зустрічались запальні захворювання сечовивідної системи (пієлонефрит та цистит) – 31,3%; залізо-дефіцитна анемія – 22,6% та вегето-судинна дистонія – 19,8% відповідно.

Таблиця 4.3

Екстрагенітальна патологія у жінок проспективної групи (n=217)

Нозоформа	Частота	
	Абс.	%
Хронічний пієлонефрит	43	19,8
Хронічний цистит	25	11,5
Варикозна хвороба	16	7,4
Цукровий діабет	23	10,6
Залізо-дефіцитна анемія	49	22,6
ЛОР-патологія	25	11,5
Хронічний гастрит	16	7,4
Хронічний панкреатит	11	5,1
Хронічний холецистит	9	4,1
Гіпотиреоз	5	2,3
Гіпертиреоз	3	1,4
Вегето-судинна дистонія	43	19,8
Хронічний бронхіт	12	5,5
Хронічний вірусний гепатит	7	3,2
Системні захворювання	9	4,1

Водночас, при вивченні частоти супутньої гінекологічної патології визначено, що проспективній групі були притаманні різноманітні хронічні запальні захворювання статеві сфери, в тому числі сальпінгоофорит (24,9%) і ХЕ (41,9%) (рис. 4.1).

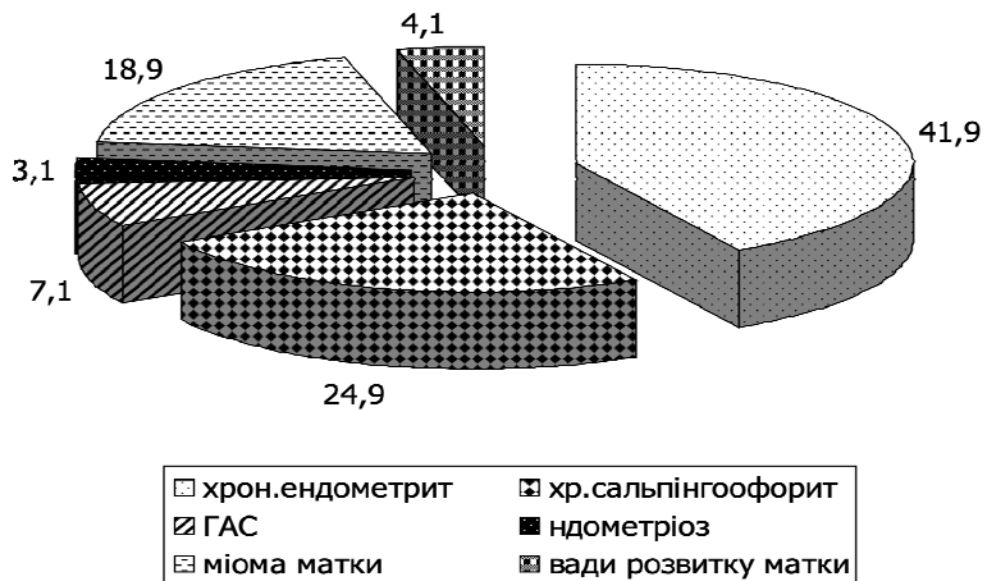


Рис. 4.1. Супутня гінекологічна патологія у жінок проспективної групи (n=217).

Як видно з наведеного нижче рисунку, вади розвитку матки зустрічалися рідко, в середньому у 4,1% випадків. ХЕ зустрічався у кожної другої жінки, що відповідає літературним даним [28].

Частота міоми матки у вагітних на проспективному етапі складала 18,9%, при цьому реєстрації підлягали переважно невеликі міоматозні вузли, частіше субсерозної (16,1%) та змішаної (2,9%) локалізації.

Досить часто в анамнезі вагітних проспективної групи зустрічалися вказівки на лікування від неплідності – як вторинної, так і первинної. Основними причинами неплідності були хронічні запальні захворювання статевих органів та ендометріоз.

Попередні вагітності були у 94 (43,3%) жінок. У значної кількості з них під час попередніх вагітностей спостерігались ПП – у 24-х із 94-х (25,5%). Натомість пологи у терміні 38–40 тиж. відзначалися у 28-ми із 94-х жінок (29,8%), у одному випадку (0,5%) реєстрували антенатальну загибель плода, у трьох спостереженнях (1,4%) завмерлу вагітність.

Спонтанні аборти на різних термінах вагітності відбулися у 26 із 94 (27,7%) жінок. Артифіційні аборти у I триместрі було виконано 30 із 94

(31,9%), двом жінкам (0,9%) артифіційний аборт було виконано у II триместрі. ПРАО в анамнезі попередніх вагітностей зустрічався у 18-ти із 94-х жінок (19,1%) або у 18-ти із 24-х (75,0%) серед жінок із ПП в анамнезі.

Тобто отримані нами результати свідчать, що перебіг вагітності залежить від акушерського анамнезу, а саме – від наявності акушерських і перинатальних ускладнень при попередній гестації. Привертає увагу значна кількість артифіційних і самовільних абортів, які ускладнялись інфекційними запальними процесами.

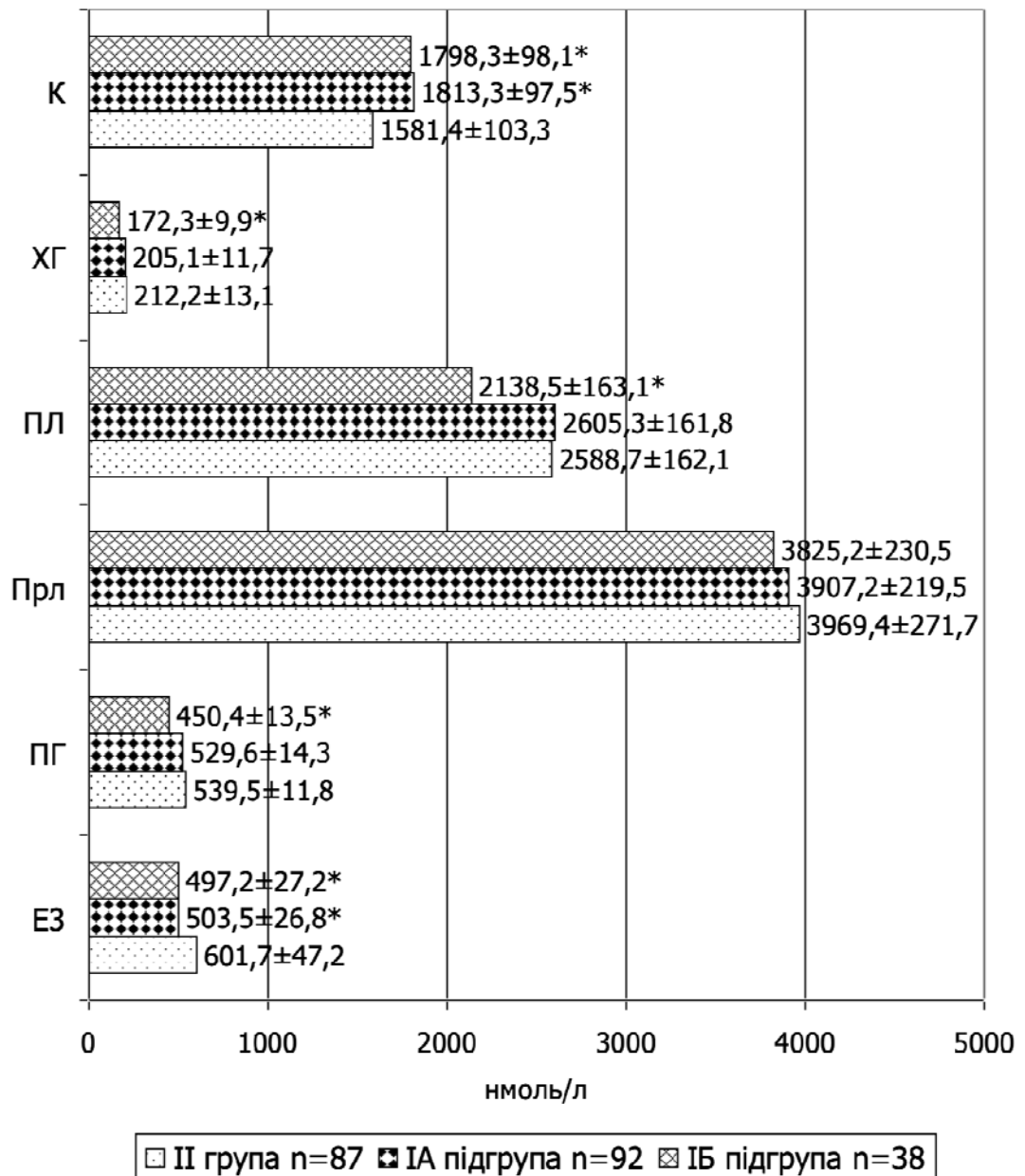
В якості підтвердження можна відзначити високу частоту ХЕ та запальних процесів придатків матки. Окремо заслуговують на увагу випадки антенатальної загибелі плода, що підтверджує недостатню ефективність лікувально-профілактичних заходів у аспекті зниження перинатальних втрат. При оцінці термінів взяття на облік жінок проспективної групи нами встановлено, що більшість (190 із 217-ти) були взяті на облік до 12-ти тижнів вагітності, і тільки 3 жінки із 217-ти (1,4%) почали спостерігатися лише з III триместра, а одна (0,5%) не спостерігалась протягом вагітності взагалі.

Наведена клінічна характеристика жінок проспективної групи свідчить про відповідність пацієнток меті та завданням нашого наукового дослідження.

4.2 Зміни гормональних і метаболічних показників

Згідно даних сучасної літератури [28, 127] фетоплацентарна система є відповідальною за нормальний розвиток плода. Водночас різні ускладнення вагітності можуть привести до затримки його росту та гіпоксії. Ми вважали за доцільне провести динамічну (22,0–27,5; 28,0–30,5 й 31,0–33,5 тижнів вагітності) оцінку вмісту гормонів і плацентарних білків.

Дослідження в групах проводились відповідно до тривалості БП. Так, у II групі на 2 сутки БП; у групі ІА – на 5-6 сутки; у ІБ – відповідно після 7 діб БП. Отримані нами результати (рис. 4.2) свідчать про достовірні розбіжності між контрольною групою та у жінок підгрупи ІБ.2, що відзначено у вигляді зниження вмісту ЕЗ ($p < 0,05$) при одночасному збільшенні вмісту К ($p < 0,05$).



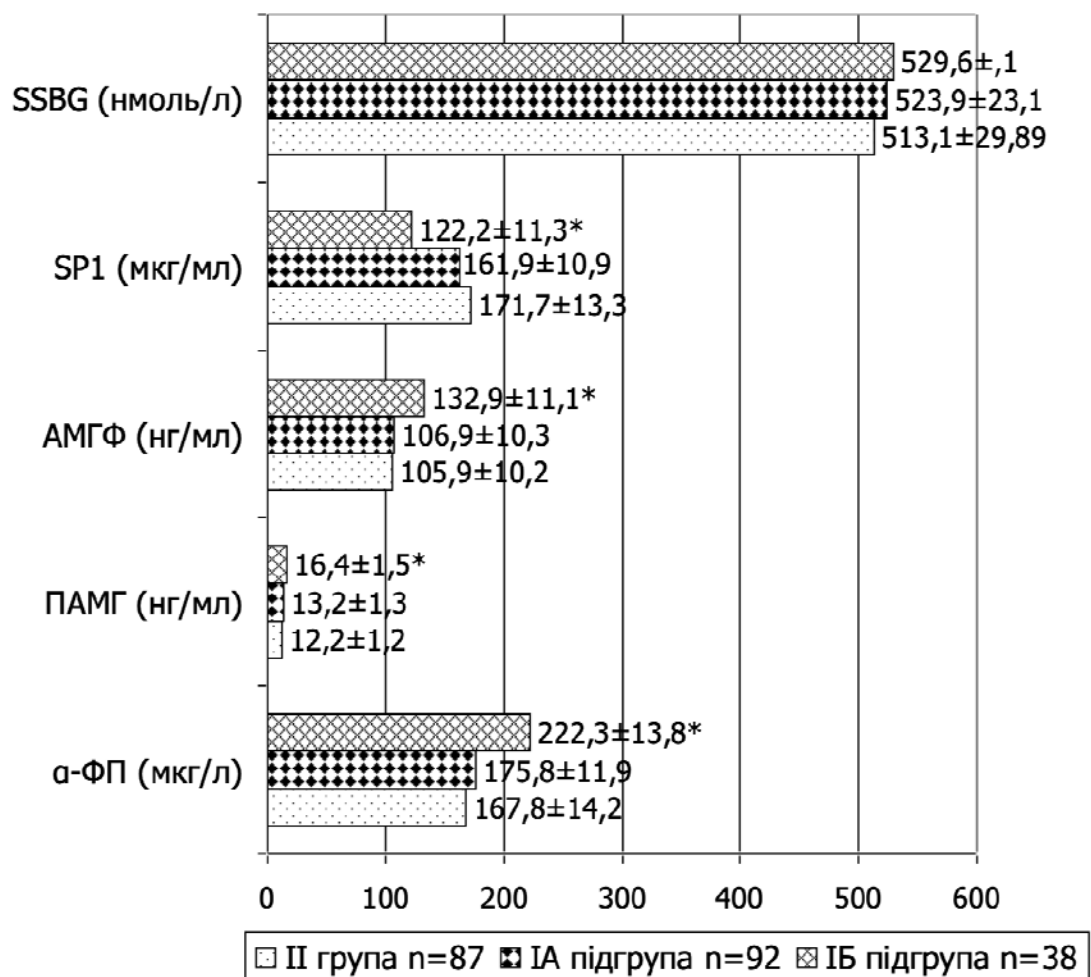
Примітка: достовірність р відносно II групи: * - <0,05

Рис. 4.2. Ендокринологічні показники у обстежених пацієнток на 22.0–27,5 тижні вагітності.

У механізмах імунологічної резистентності організму матері до семіалогенного плода важливу роль відіграють синтезовані плацентою білки. Маючи могутню імунносупресивну активність, ці білки беруть участь у пригніченні трансплацентарної реакції матері, забезпечуючи розвиток імунологічної толерантності вагітної жінки до генетично чужорідного плода [16, 125]. У даний час виділено і зареєстровано близько 40 з'єднань білкової

структури, синтез яких пов'язаний із вагітністю або здійснюється переважно під час вагітності. Наразі показана висока діагностична цінність деяких із них: SP1; PP12 (ПАМГ); PP14 (АМГФ); SSBG і α -ФП. Будучи маркерами як материнської (PP12 і PP14), так і плодової (SP1) частин плаценти, вони дозволяють оцінювати взаємозв'язки у фетоплацентарній системі, проводити ранню діагностику порушень стану плода при ПРАО [80].

Виходячи з отриманих результатів, у 22,0–27,5 тижнів вагітності (рис. 4.3) зміни вмісту основних плацентарних білків були не достовірними в підгрупі ІА ($p>0,05$).



Примітка: достовірність р відносно ІІ групи: * - $<0,05$

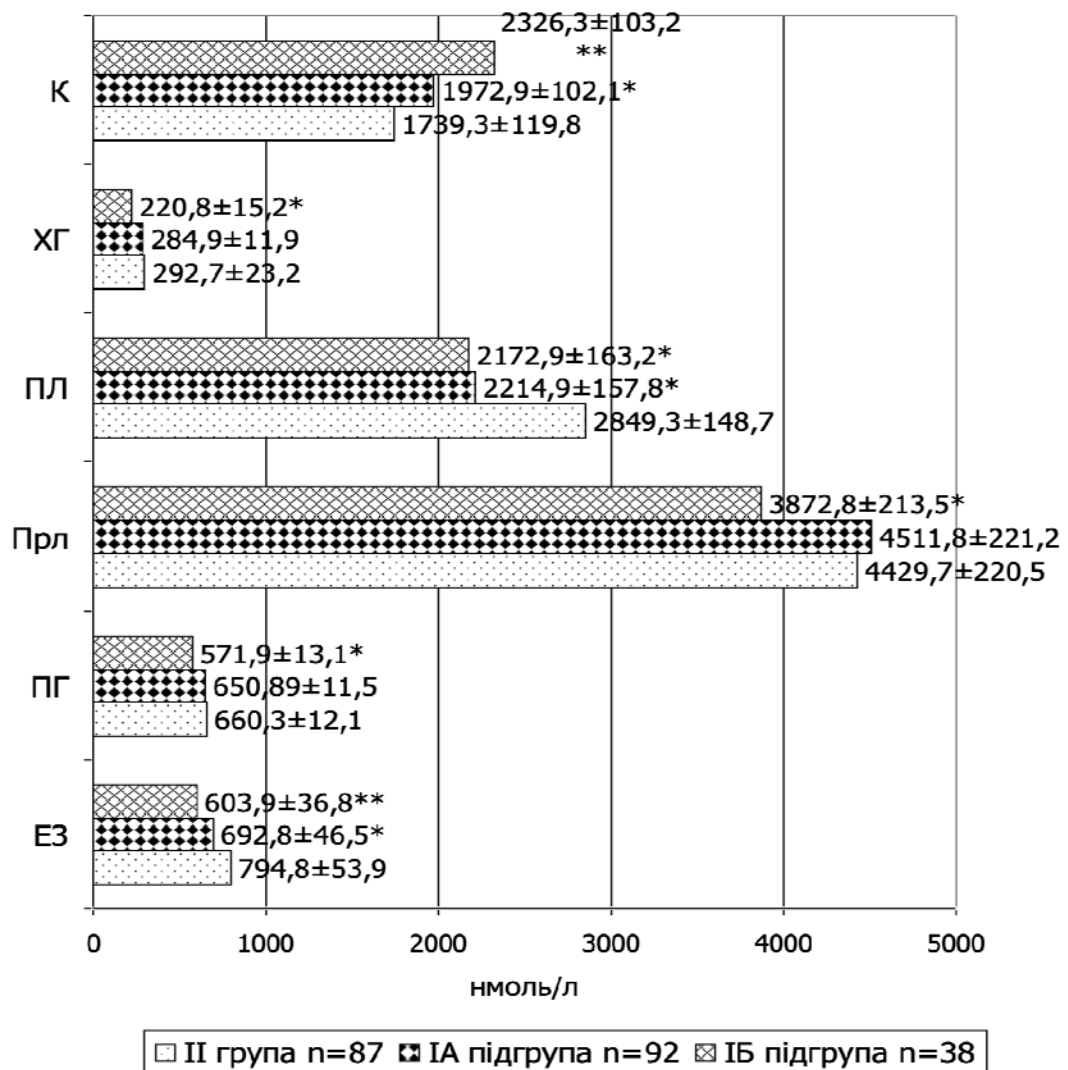
Рис 4.3. Вміст плацентарних білків крові обстежених пацієнток на 22,0–27,5 тижнях вагітності.

Порівняно з цим у підгрупі ІБ відзначено достовірне зниження вмісту плацентарних білків, котрі відображають функцію плаценти: α -ФП, ПАМГ і

АМГФ ($p < 0,05$) при одночасному зниженні показника, який відображає безпосередньо стан плода – SP1 ($p < 0,05$).

Отже, як свідчать отримані результати функціонального стану фетоплацентарного комплексу в 22.0–27,5 тижнів вагітності, у пацієток із ПРАО в підгрупі ІА спостерігаються початкові прояви ПД. Найбільш серйозна картина ПД відзначена у пацієток підгрупи ІБ, що клінічно підтверджується значною частотою перинатальних ускладнень.

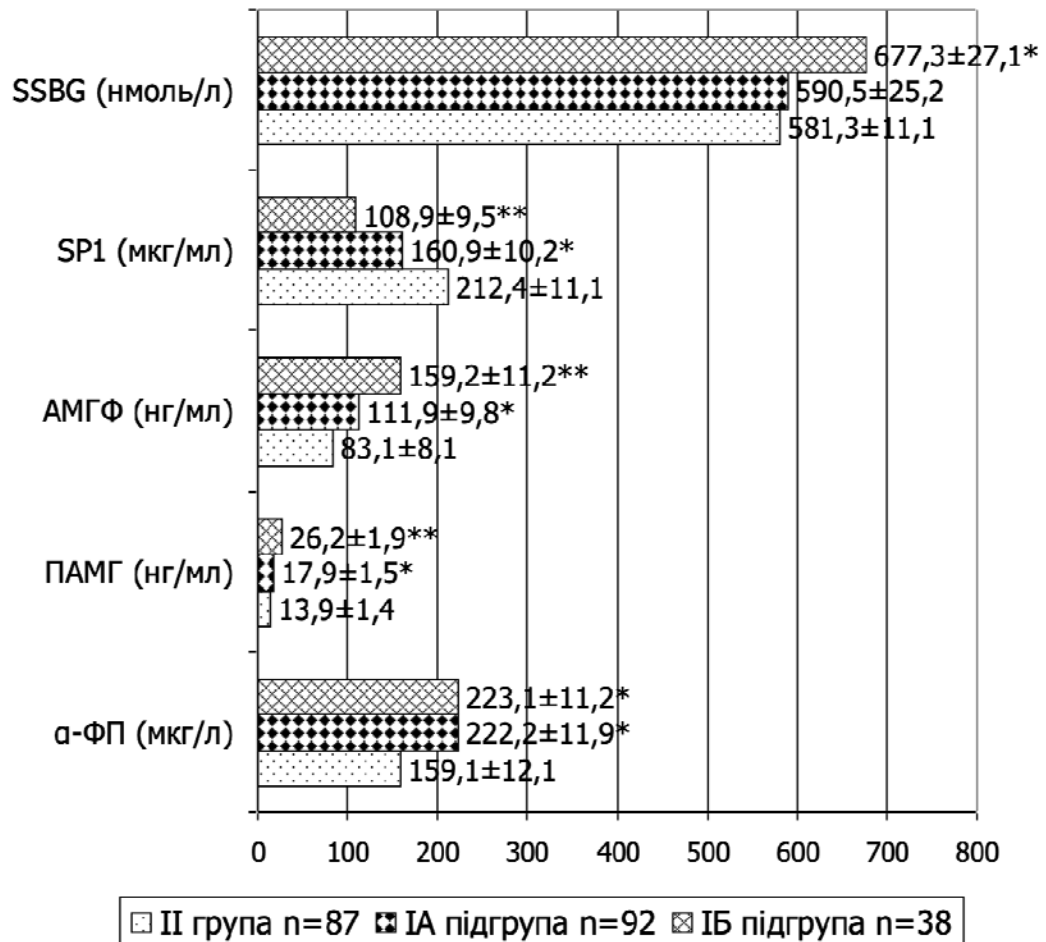
Результати проведених ендокринологічних досліджень мають аналогічні значення, що й при терміні 22.0–27,5 тижнів вагітності, як представлено на рис. 4.4.



Примітка: достовірність р відносно ІІ групи: * - $< 0,05$; ** - $< 0,01$

Рис. 4.4. Ендокринологічні показники на 28,0–30,5 тижнях вагітності.

Виходячи з отриманих результатів (рис. 4.5), у пацієток підгрупи 1А відзначено достовірне збільшення вмісту таких показників, як α -ФП ($p<0,05$), ПАМГ ($p<0,05$) і АМГФ ($p<0,05$), при одночасному зниженні SP1 ($p<0,05$). У підгрупі ІБ зміни вмісту плацентарних білків носять більше виражений характер, про що свідчить зниження коефіцієнта вірогідності з 0,05 до 0,01, а також зменшення вмісту такого параметра, як SSBG ($p<0,05$).

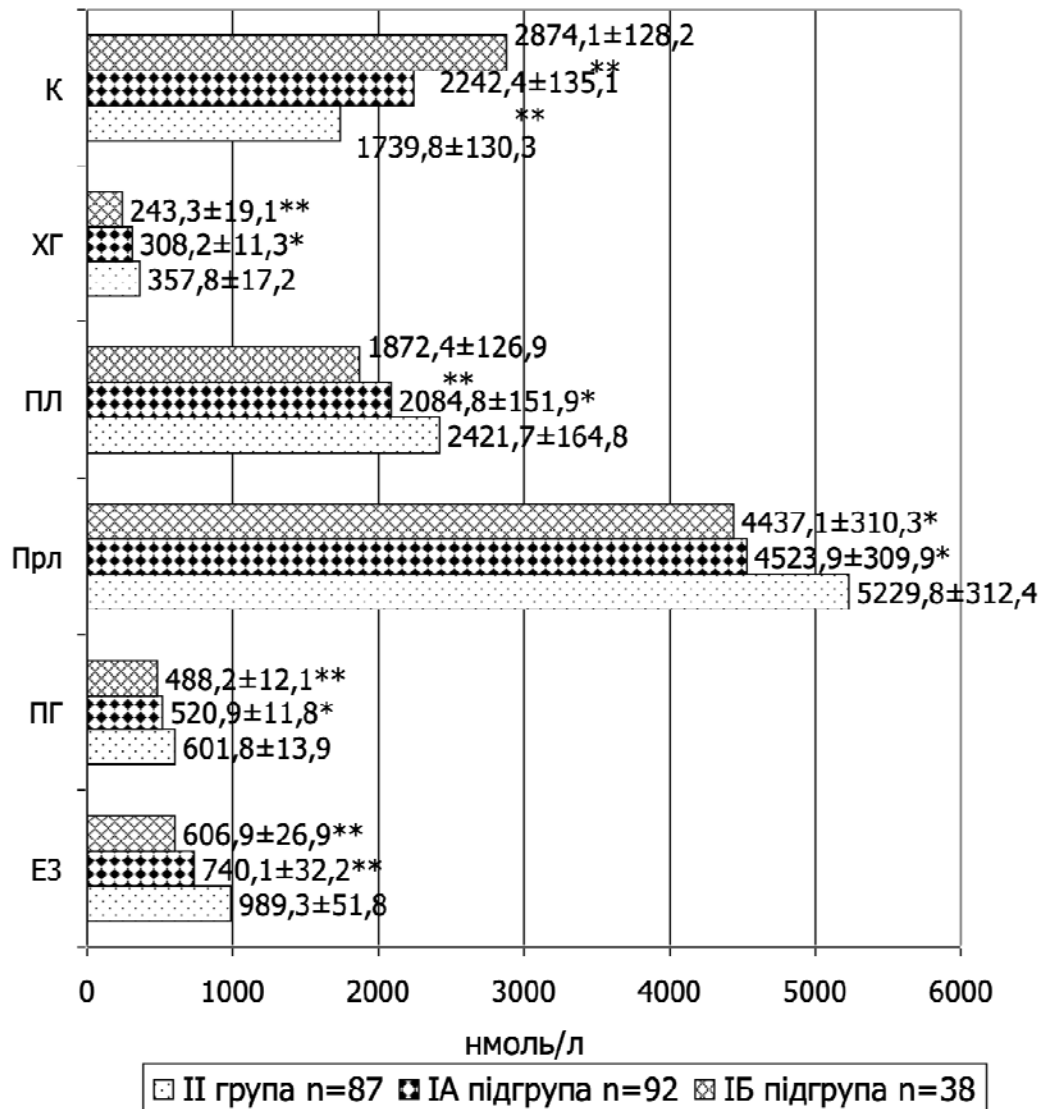


Примітка: достовірність р відносно ІІ групи: * - $<0,05$; ** - $<0,01$

Рис. 4.5. Вміст плацентарних білків у крові обстежених пацієток на 28,0–30,5 тижнях вагітності.

Отже, на 28,0–30,5 тижнях вагітності порушення стану плода мають виражений характер, що треба враховувати при розробці алгоритму ведення пацієток із ПРАО.

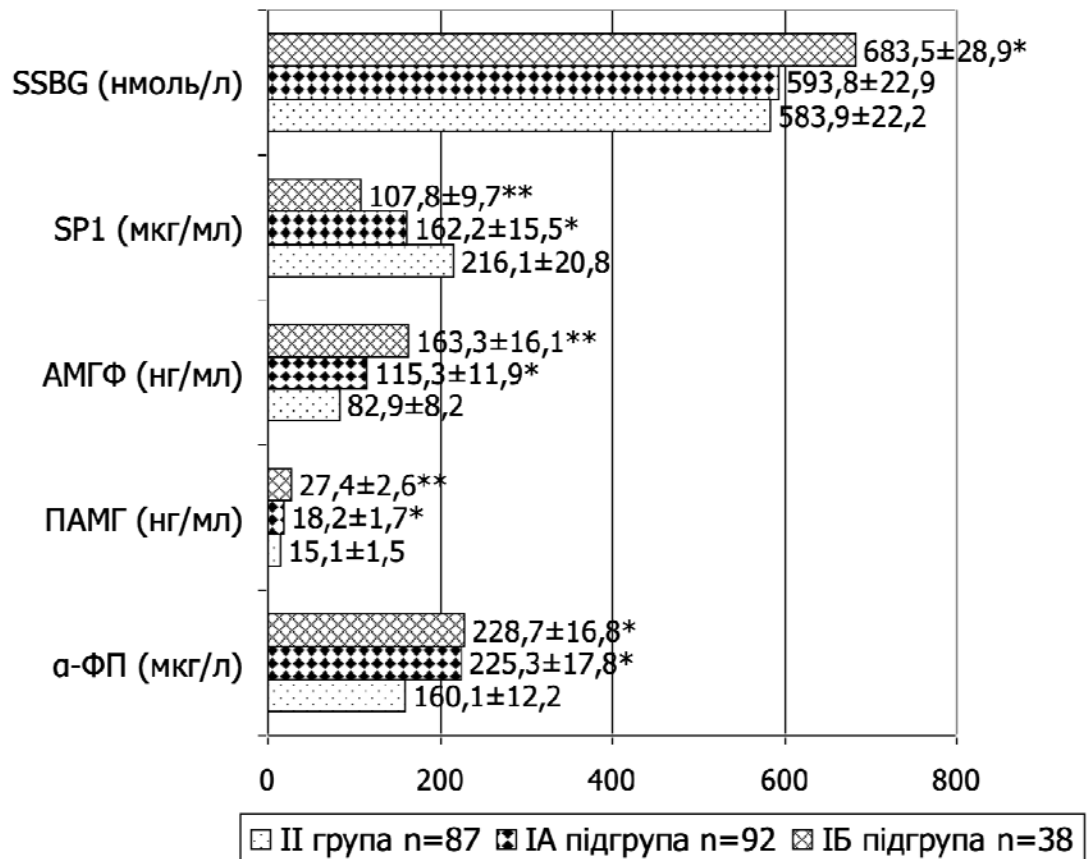
Порівняно з попередніми даними (рис. 4.6), у пацієток підгрупи ІА на 31,0–33,5 тижнях відзначено достовірне зниження ЕЗ і ПЛ ($p<0,05$) при одночасному збільшенні рівня К ($p<0,05$). У пацієток підгрупи ІБ ендокринологічні порушення носять більш виражений характер і полягають у достовірному зниженні вмісту ЕЗ ($p<0,01$); ПГ ($p<0,05$), Прл ($p<0,05$); ПЛ ($p<0,05$) і ХГ ($p<0,05$) на фоні значного підвищення рівня К ($p<0,01$).



Примітка: достовірність р відносно ІІ групи: * - $<0,05$; ** - $<0,01$

Рис. 4.6. Ендокринологічні показники у обстежених пацієток на 31,0–33,5 тижнях вагітності.

Особливий інтерес представляють дані про зміну вмісту основних плацентарних білків на 3,01–33,5 тижнях вагітності (рис. 4.7).



Примітка: достовірність р відносно II групи: * - <0,05; ** - <0,01

Рис. 4.7. Вміст плацентарних білків у крові обстежених пацієнток на 31,0–33,5 тижнях вагітності.

Порівняно з попередніми даними зміни вмісту плацентарних білків, у пацієнток II групи і у двох підгрупах ми констатували вищеописані зміни, але більш виражений характер вони мали в підгрупі IB ($p < 0,05$ і $p < 0,01$).

Ми вважали за доцільне оцінити рівень найбільш інформативних показників гормонального статусу та плацентарних білків залежно від тривалості БП.

Так, при оцінюванні вмісту Е3 (рис. 4.8) встановлено, що при тривалості до 48 годин вміст складав $989,3 \pm 42,7$ нг/мл. При БП 168 годин у жінок, які отримували удосконалений нами алгоритм, мав місце більш високий рівень цього показника (на $121,4 \pm 10,4$ нг/л) порівняно з тривалістю 96 годин у ПА групі.

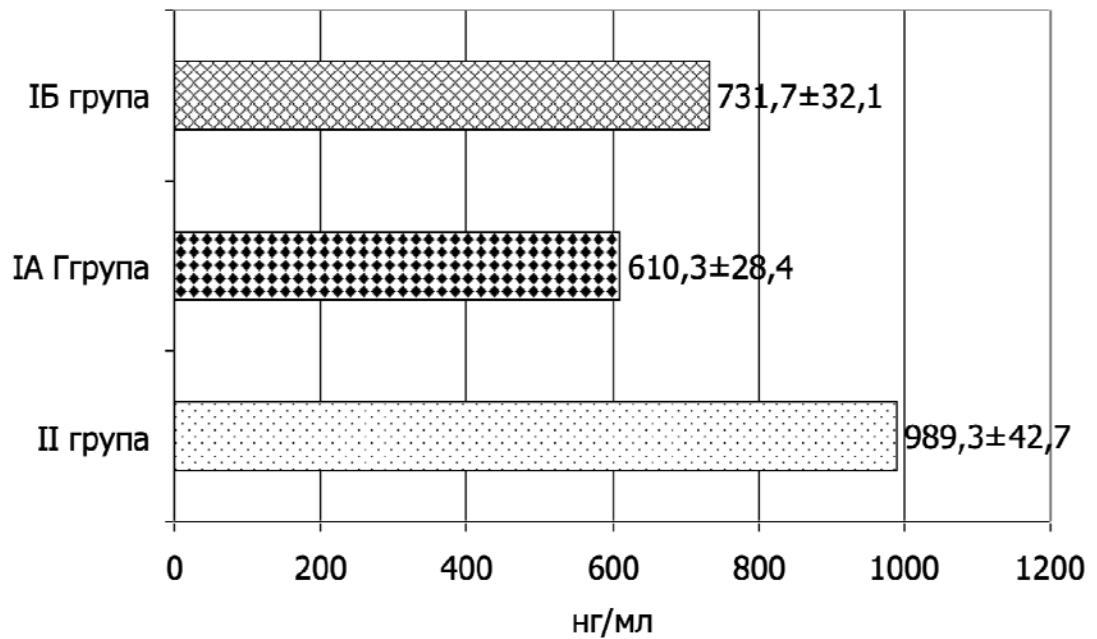


Рис. 4.8. Зміни ЕЗ (нг/мл) залежності від тривалості БП.

Результати, представлені на рис. 4.9, свідчать, що у жінок ІІ групи вміст ПЛ складав $2412,3 \pm 110,4$ пг/л. У порівняльному аспекті, у жінок ІБ групи (тривалість 168 годин) цей показник був на $219,1 \pm 16,4$ пг/л вище ніж у ІА групи (96 годин).

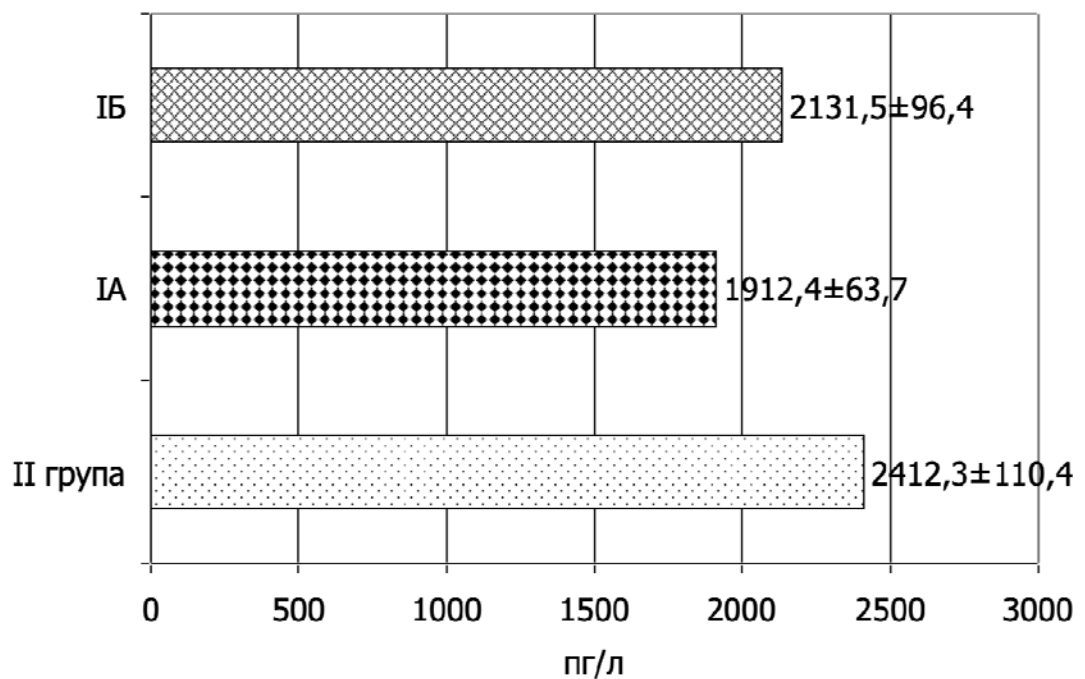


Рис. 4.9 Зміни ПЛ (г/л) залежно від тривалості БП.

Серед широкого спектру плацентарних білків ми дослідили зміни АМГФ залежно від тривалості БП (рис. 4.10).

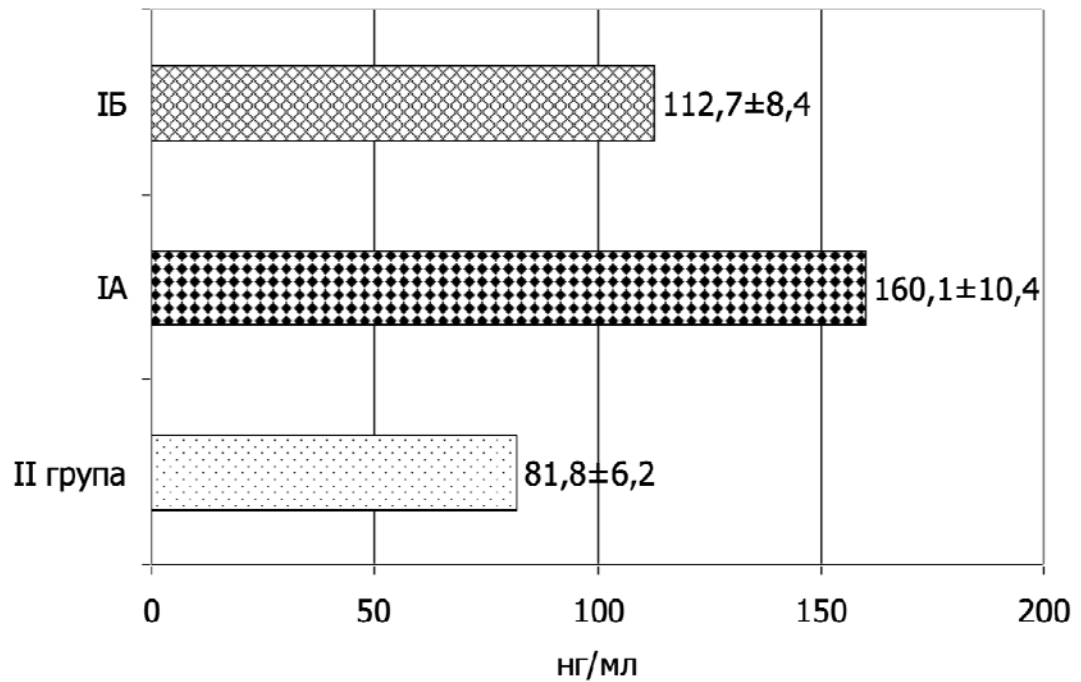


Рис. 4.10. Зміни АМГФ (нг/мл) залежно від тривалості БП.

При дослідженні показника SP1 (рис. 4.11) нами встановлено, що при тривалості БП 48 годин (ІІ групи) він складав 215,8 ± 12,4 мкг/л.

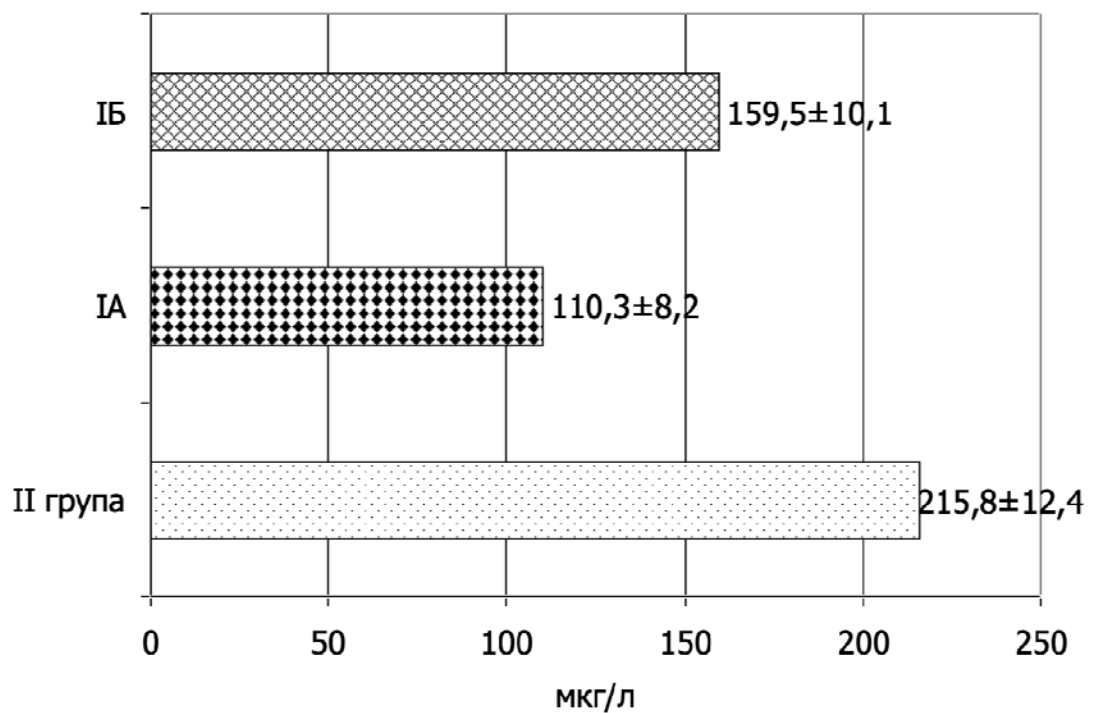


Рис. 4.11 Зміни SP1 (мкг/л) залежно від тривалості БП.

У жінок II групи вміст АМГФ складав $81,8 \pm 6,2$ нг/мл. При використанні удосконаленого нами алгоритму (168 годин) показник був нижче на $47,4 \pm 4,1$ нг/мл, ніж у групи IA (тривалість БП – 96 годин). У групі IA (БП – 96 годин) цей показник був $49,2 \pm 4,3$ мкг/л нижче порівняно з IB (удосконалений нами алгоритм).

Отже, як свідчать результати даної частини нашої наукової праці, ПРАО має місце на фоні порушень функціонального стану фетоплацентарного комплексу, частота і ступінь виразності яких залежать від терміну вагітності та тривалості безводного періоду. Отримані результати диктують необхідність проведення клінічних досліджень в аспекті перинатальних наслідків ПРАО.

4.3 Перинатальні наслідки розродження

При дослідженні особливостей перинатальних наслідків на проспективному етапі ми спиралися на припущення, що виявлені під час ретроспективного аналізу медичної документації закономірності мають бути універсальними для всіх подібних випадків. Певною мірою це припущення ствердилося. Так, у пацієнток I групи, яким проводили пролонгацію вагітності в умовах тривалого БП, тривалість якого складала більше 48 годин, загальна кількість перинатальних втрат склала 43 випадки, з них найбільша кількість припадала на термін гестації 22–28 тижнів при тривалості БП 168 годин і більше. Основними причинами перинатальної смертності були пневмонії новонароджених, специфічні серозно-гнійні запальні захворювання респіраторної системи і лептоменінгіт, у тому числі на тлі ХА (табл. 4.4). Слід зазначити, що при дослідженні послідів патологічні зміни, які можуть бути інтерпретовані як прояви ПД, були виявлені в усіх випадках спостереження. При цьому найчастіше зустрічалися інволютивно-дистрофічні зміни, в тому числі аномалії розвитку посліду, різні варіанти патологічної незрілості та диспластичного розвитку ворсин плаценти.

Клінічні наслідки на проспективному етапі спостереження

Термін гестації	Група/ підгрупа жінок	Перинатальна патологія										Померло	
		Поліорганна недостатність (сепсис)		РДС		Пневмонії		Патологія ЦНС		Внутрішньо-утробне інфікування			
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
22,0–27,5 тижнів	ІА п=13	1	7,7	12	92,3	7	53,8	4	30,8	6	46,2	5	38,5
	ІБ п=17	-	-	16	94,1	14	82,4	4	23,5	5	29,4	4	23,5
	ІІ п= 11	1	9,1	18	100,0	8	72,7	6	54,4	6	54,5	6	54,5
28,0–30,5 тижнів	ІА п=38	1	2,6	35	92,1	24	63,2	15	39,5	15	39,5	8	21,1
	ІБ п=14	1	7,1	12	85,7	6	42,9	6	42,9	5	35,2	1	7,1
	ІІ п= 28	1	3,6	20	71,4	21	75,0	19	67,9	14	50,0	3	10,7
31,0–33,5 тижнів	ІА п=41	1	2,4	21	51,2	10	24,4	7	17,0	11	26,8	3	7,3
	ІБ п=7	-	-	-	-	1	14,3	1	14,3	2	28,6	-	-
	ІІ п=46	1	2,2	33	57,9	12	26,1	36	78,3	24	52,2	4	8,7

Частим явищем було інфікування посліду. У більшості випадків (40,0%) були зареєстровані явища децидуїту, дещо рідше зустрічалися

прояви хоріодецидуїту та безпосередньо ХА (26,7% й 36,7% відповідно). Рідше траплявся базальний і центральний інтервіллізит (16,7%). У 6,7% послідів запалення поширювалося й на ворсини, при цьому у стромі ворсин спостерігалася лейкоцитарна інфільтрація.

Дані таблиці 4.4. свідчать, що найбільш низький показник летальності мав місце у групі ІБ (удосконалений нами алгоритм), причому у різні терміни вагітності:

- 22,0–27,5 тижні вагітності – 23,5% порівняно з 38,5% у ІА та 54,5% у ІІ групі;
- 28,0–30,5 тижні вагітності – 7,1% проти 21,1% у ІА та 10,7% у ІІ групі;
- 31,0–33,5 тижні вагітності – у групі ІБ втрати були відсутні, порівняно з 7,3% в ІА та 8,7% у ІІ групі.

Отримані результати свідчать про клінічну ефективність удосконаленого нами алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

Нами встановлено, що ПП у терміні гестації 22–27 тижнів при ПРАО супроводжуються морфо-структурними змінами у плацентарній тканині, які проявляються у порушенні процесів дозрівання ворсин і наявності інволютивно-дистрофічних та запальних змін, наслідком яких є розвиток ПД, що призводить до значного зниження й вичерпання функціональних резервів захисних механізмів плаценти. Основним альтеруючим й тригерним фактором у патоморфозі при цьому може бути внутрішньоутробне інфікування. Втім, для перевірки цього припущення потребується проведення додаткових досліджень.

Частим явищем у новонароджених в цьому терміні гестації були прояви порушення функцій ЦНС у вигляді пригнічення рефлексів (7 випадків або 23,3%), субарахноїдальних крововиливів (3 випадки або 10,0%).

З огляду на важкий стан дитини вдатися до ШВЛ були змушені у 8-ми випадках при тривалості ПРАО до 7 діб, і в 11-ти випадках – при більшій тривалості ПРАО.

У терміні 28,0–30,5 тижнів при тривалості ПРАО до 168 годин народилося 38 дитини, з яких протягом раннього неонатального періоду померло 3 (7,9%). Ще одна дитина померла після 7-ї доби життя. У 37-ми (71,2%) випадках діти, що народилися в терміні 28,0–30,5 тижнів, мали визначені ультрасонографічні й морфологічні ознаки ХА та запальних змін посліду.

На тому ж терміні гестації пролонгація часу ПРАО до 7-ми діб практично не вплинула на частоту й структуру перинатальних втрат. Загальна кількість дітей, що народилися за умов такої тривалості БП, склала 14 осіб, із них померло 3 (21,4%). Основними причинами смерті були пневмонії, у 38,5% випадків був верифікований ХА.

Явища синдрому пригнічення ЦНС були визначені у 15-ти (39,5%) дітей, що народилися в терміні 28–32 тижнів при тривалості ПРАО до 168 годин, й у 5 (35,7%).

Привертає увагу порівняно висока частота РДС у новонароджених, залежна від тривалості БП. При тривалості ПРАО до 168 годин клінічні маніфестації РДС зустрічалися у 92,1%, а при більшій тривалості ПРАО – у 85,7% випадків.

У зв'язку із виникненням вираженого РДС 15-ти новонародженим було призначено препарат «Курсорф». На ШВЛ після пологів знаходилися 14 дітей, у тому числі 9 із тих, що народилися при тривалості ПРАО до 168 годин. Таким чином, пролонгація вагітності в умовах тривалого БП в цілому позитивно впливала на перинатальні наслідки при пологах у терміні 28–32 тижні.

На більш пізніх термінах гестації (31,0–33,5 тижнів) кількість несприятливих клінічних наслідків значно скорочується, причому випадків перинатальної смертності при тривалості ПРАО більше 168 годин взагалі не було. Втім частим явищем залишався ХА – його ознаки визначалися у 13-ти випадках (27,1%).

4.4 Особливості інфекційного статусу жінок та новонароджених при використанні удосконаленого нами алгоритму

При оцінці показників ЗАК встановлено, що у терміні 22,0–27,5 тижнів середня кількість лейкоцитів складала $9,3 \pm 0,2 \cdot 10^9/\text{л}$, тобто визначалася чітка тенденція до лейкоцитозу із зсувом лейкоцитарної формули вліво (кількість паличкоядерних нейтрофілів у середньому складала $7,1 \pm 0,2\%$). При цьому значення ШОЕ коливалися в межах 12–33 мм/хв при середніх значеннях $20,6 \pm 1,8$ мм/хв. Слід зазначити, що описані зміни були більш характерними для випадків, коли тривалість БП перевищувала 168 годин, і використовували удосконалений нами алгоритм (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Показники загального аналізу крові у обстежених жінок

Термін гестації	Група / підгрупа жінок	Лейкоцити, $10^9/\text{л}$	Паличкоядерні нейтрофіли, %	ШОЕ, мм/хв.
22,0–27,5 тижнів	ІА	$8,2 \pm 0,4$	$8,1 \pm 0,4$	$20,2 \pm 2,1$
	ІБ	$9,8 \pm 0,3$	$6,5 \pm 0,2$	$21,1 \pm 2,1$
	ІІ	$9,1 \pm 0,5$	$7,6 \pm 0,4$	$20,8 \pm 3,3$
28,0–30,5 тижнів	ІА	$9,6 \pm 0,3$	$10,2 \pm 1,1$	$22,6 \pm 2,2$
	ІБ	$7,8 \pm 0,4$	$9,0 \pm 0,9$	$21,8 \pm 2,1$
	ІІ	$8,8 \pm 0,4$	$8,7 \pm 0,5$	$22,1 \pm 2,2$
31,0–33,5 тижнів	ІА	$8,8 \pm 0,3$	$9,4 \pm 0,4$	$20,2 \pm 1,8$
	ІБ	$8,5 \pm 0,5$	$8,8 \pm 0,4$	$18,2 \pm 1,8$
	ІІ	$8,6 \pm 0,3$	$8,7 \pm 0,5$	$19,8 \pm 1,3$

Натомість, у терміні гестації показники ЗАК відрізнялися більш рівномірним розподілом і, відповідно, меншими значеннями дисперсії. Так, при тривалості БП до 168 годин кількість лейкоцитів у середньому складала $9,7 \pm 0,2 \cdot 10^9/\text{л}$ при середній кількості паличкоядерних нейтрофілів $10,2 \pm 1,1\%$ й ШОЕ на рівні $22,6 \pm 2,2$ мм/хв. При більшій тривалості ПРАО вираженість лейкоцитозу була дещо меншою – середній вміст лейкоцитів не перевищував $7,8 \pm 0,4 \cdot 10^9/\text{л}$, а ШОЕ складало $21,8 \pm 2,1$ мм/хв.

Отже, зі збільшенням терміну гестації вираженість змін ЗАК, які свідчать про наявність запальної реакції, зменшується. Тобто за наявності інфікування ФПК з одного боку збільшується ймовірність ПП, а з іншого – вираженість запальної реакції корелює з клінічними наслідками вагітності.

У вагітних, що народжували в терміні 31,0–33,5 тижнів, зміни ЗАК порівняно референсних значень були менш вираженими, ніж у тих, де відбулися ПП. При цьому ніякої залежності від тривалості БП у динаміці досліджуваних показників визначено не було. Це пояснюється не дуже високою чутливістю показників ЗАК як маркеру запалення, а також кращою компенсованістю патологічного процесу, що й дозволило жінкам цієї клінічної підгрупи зберегти вагітність до цього терміну.

Слід зазначити, що середня кількість лейкоцитів мала тенденцію до зростання при розвитку внутрішньоматкової інфекції. Крім того, це зростання відбувалося навіть на тлі антибіотикотерапії та застосування кортикостероїдів з метою профілактики СДР. Цей феномен може бути пояснений адаптаційними змінами у патологічно змінених тканинах при застосуванні відповідної медикаментозної терапії.

Ми вважаємо, що високий лейкоцитоз, який є індикатором запального процесу, не є протипоказанням для пролонгації вагітності з ПРАО, особливо у терміні до 31-го тижня вагітності. Натомість, при більш пізніх термінах гестації пролонгація вагітності можлива лише на період проведення заходів з профілактики СДР.

При дослідженні характеру мікробіоценозів піхви у вагітних з ПРАО встановлено, що за умов застосування адекватних режимів антибіотикотерапії кількість умовно-патогенних мікроорганізмів, що висіваються з вагінальних змивів, значно зменшується (табл. 4.6). При цьому максимальне зниження кількості позитивних щодо мікробного росту проб спостерігається стосовно неспецифічної флори.

Таблиця 4.6

Стан мікробіоценозів статевих шляхів

Інфектагент	Групи та підгрупи					
	ІА (n=92)		ІБ (n=38)		ІІ (n=87)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Staphilococci spp.	15	16,3	6	15,8	12	13,8
Mycoplasma hominis	12	13,0	4	10,5	9	10,3
Ureaplasma urealiticum	11	12,0	3	7,9	8	9,2
Chlamidia spp.	18	19,6	3	7,9	11	12,6
Candida spp.	23	25,0	3	7,9	19	21,8
HSV	9	9,8	2	5,3	7	8,0
CMV	5	5,4	2	5,3	4	4,6
Поєднана інфекція	33	35,9	9	23,7	29	33,3

Із наведеної вище таблиці видно, що частота виявлення різних інфектагентів у клінічних підгрупах була порівняною. Однак у пацієнток ІБ підгрупи з тривалістю БП більше 168 годин, які отримували удосконалений нами алгоритм, дещо рідше спостерігалася поєднана інфекція та інфікування хламідіями й неспецифічною бактеріальною флорою. Ці відмінності ми пояснюємо активною тактикою щодо пролонгації вагітності.

Загалом, при аналізі частоти розвитку інфекційних ускладнень у вагітних нами виявлено, що при розриві оболонок до 31-го тижня вагітності поява запальних захворювань у матері й новонародженого практично не залежить від тривалості БП, якщо він не перевищує 2 доби. Водночас після 31-го тижня ризик інфекційних ускладнень значно збільшується зі збільшенням латентного періоду.

Слід також зазначити, що відповідно до сучасних уявлень пологи на будь-якому терміні гестації являють собою системну запальну реакцію організму, яка починається зі збільшення продукції цитокінів і простагландинів, а також фактора активації тромбоцитів у матці. При цьому запальні клітки мігрують до плодового міхура, міометрію та шийки матки, стимулюючи початок пологової діяльності [35, 131].

Наші спостереження свідчать, що незважаючи на наявність у вагітних з ПРАО численних чинників ризику, пов'язаних із загрозою внутрішньо-утробного інфікування та генералізації інфекційно-запального процесу, ризик системних порушень функціонування основних регуляторних механізмів організму є мінімальним, що дозволяє розширити діапазон терапевтичних впливів. Це тим більш актуально, що за наявності інфекційного агента існує високий ризик внутрішньоутробного інфікування та гнійно-септичних ускладнень у матері, тому загальноприйнята консервативно-всичкувальна тактика є досить ризикованою.

Аналізуючи причини ПРАО (рис. 4.12) слід зазначити суттєву роль патоморфологічних змін у структурі сполучно-тканинних елементів, у тому числі обумовлених хронічним запальним процесом (ХА тощо).



Рис. 4.12 Причини ПРАО

На нашу думку, це вимагає подальшого пошуку ефективних засобів клінічного моніторингу, в тому числі із застосуванням високоспецифічних біомаркерів прогнозу. Такими маркерами можуть бути зниження вмісту в сироватці крові N-ацетилглюкозаміну, переважно за рахунок зв'язаної з білками фракції у сполученні з підвищенням у крові ГАГ, глюкуронової кислоти й серомукоїдів, які відбивають ступінь деструктивних змін сполучної тканини й свідчать про системне вичерпання регенераторних механізмів матриксу сполучної тканини.

На жаль, в умовах нашого дослідження можливості безпосередньо оцінити рівень біохімічних маркерів деструкції сполучної тканини у нас не було, тому ми обмежилися переважно патоморфологічними дослідженнями (рис. 4.13, 4.14).

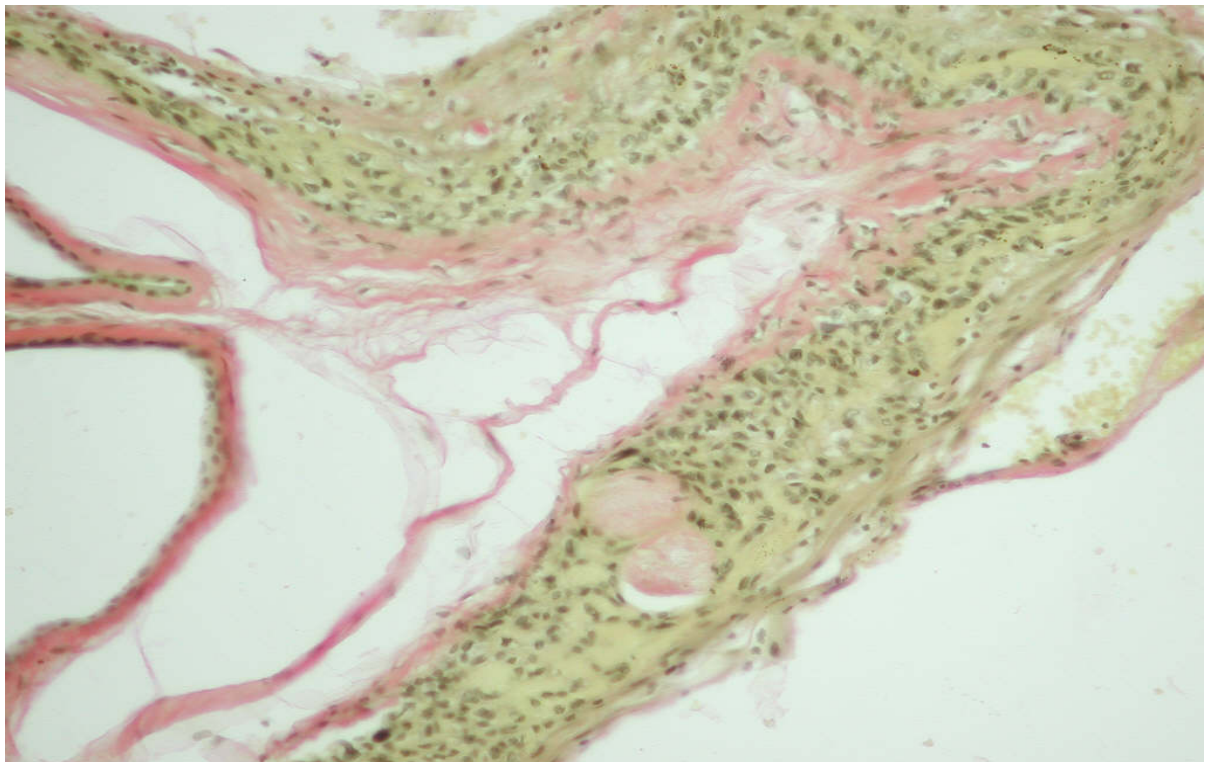


Рис. 4.13 Патологічні зміни амніотичних оболонок при ХА.
Забарвлення за Ван-Гізономю 3б. $\times 200$.

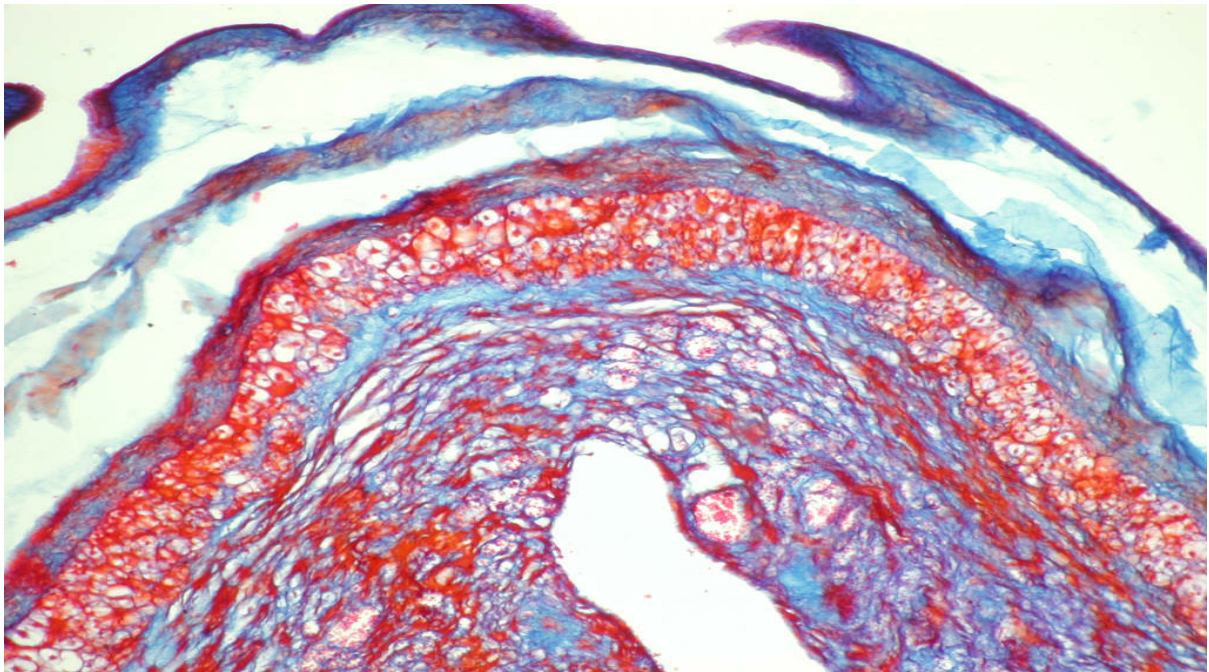


Рис. 4.14 Відкладення фібриноїду в амніотичних оболонках.
Забарвлення за Маллорі. 3б. $\times 100$.

Як видно з наведеної мікрофотографії (див. рис. 4.13), при ХА відбувається розшарування та розрихлення сполучнотканинних елементів амніотичних оболонок. Причинами цього є утворення фібриноїдних відкладень між цитотрофобластом і децидуальною оболонкою. Характерним для ХА також є збіднення залозистих компонентів і загальне потоншення амніотичної оболонки. Ще краще візуалізується накопичення фібриноїду при використанні забарвлення за Маллорі (див. рис. 4.14).

Для оцінки впливу різних факторів на клінічні наслідки пологів з ПРАО нами було проведено *data mining* аналіз (рис. 4.15). Як видно з наведеного рисунку, найбільшу роль у визначенні прогнозу для матері й плода відіграє термін гестації та тривалість БП, а також наявність проявів ХА. Натомість якісний склад мікробних асоціацій не є значущим фактором у детермінації перинатальних результатів.

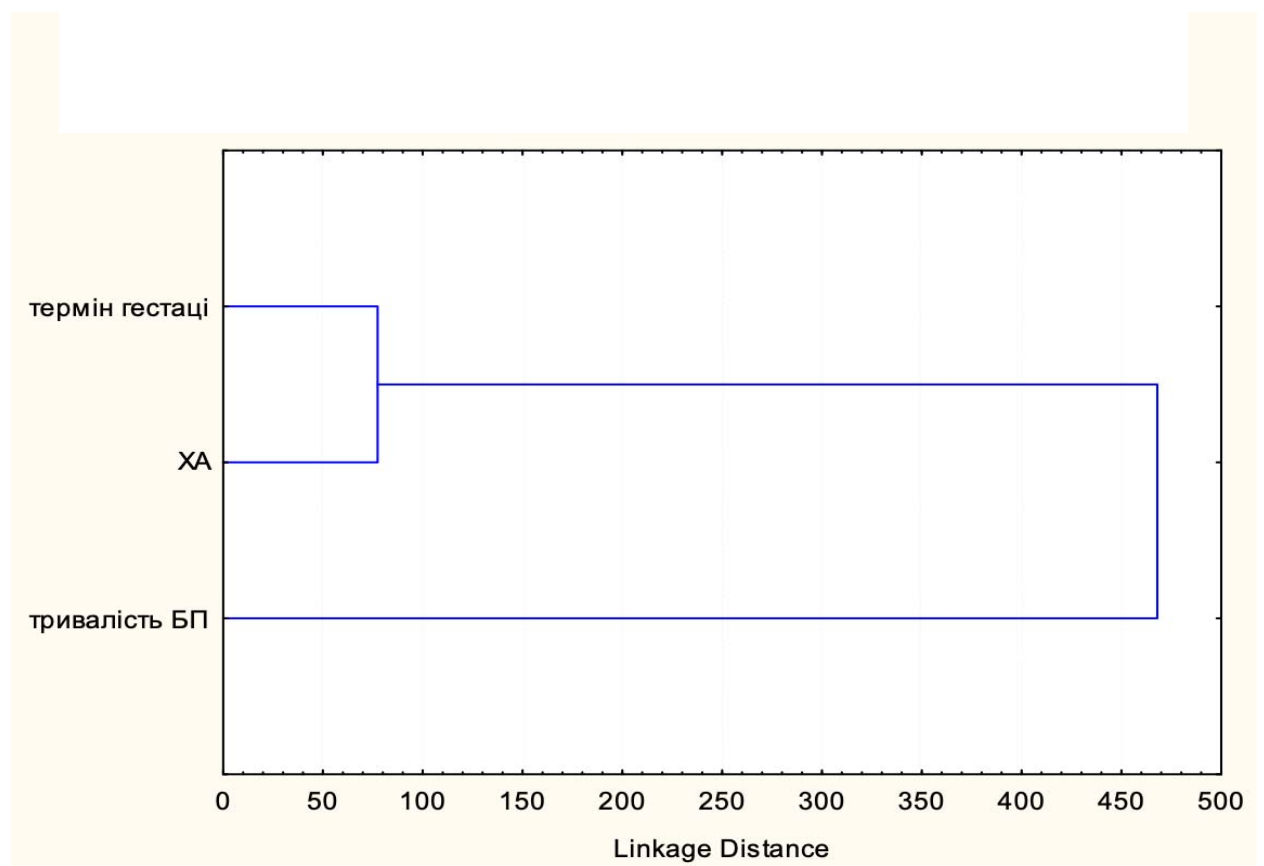


Рис. 4.15 Фактори, які визначають клінічні наслідки пологів з ПРАО.

Отже, проведене дослідження свідчить про те, що частота виникнення ХА при пролонгуванні вагітності з 22–27 тижнів не залежить від тривалості БП, а в терміні 28–32 тижні вірогідно підвищується при збільшенні тривалості БП більше 168 годин.

Натомість, при розвитку ПРАО у терміні 22–27 тижнів максимальне пролонгування вагітності на термін не менше 168-ти годин є єдиним можливим способом вірогідно знизити перинатальну й постнатальну смертність.

При розвитку ПРАО в термін 28–32 тижні пролонгування вагітності більше 48-ми годин із проведенням профілактики РДС сприяє достовірному зниженню перинатальної й постнатальної летальності, а подовження латентного періоду більше 168-ти годин вірогідно зменшую дитячу захворюваність.

При розвитку ПРАО в більш пізні терміни пролонгування вагітності більше 48-ми годин, із симультанним проведенням профілактики РДС, також сприяє достовірному зниженню перинатальної та постнатальної смертності, а так само зниженню дитячої захворюваності.

Матеріали цього розділу представлено в наступних публікаціях:

1. Зелінський О. О., Унтілова Н. В. Можливості прогнозування хоріонамніоніту при передчасних пологах, ускладнених передчасним розривом плодових оболонок у жінок Приморського регіону України. *Вісник морської медицини*. 2009. № 3 (45). С. 34–37.

2. Унтілова Н. В. Інфекційні ускладнення у вагітних, роділей і породілей з передчасним розривом плодових оболонок. *Молодь – медицині майбутнього* : тези доповідей науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю (Одеса, 22–23 квітня 2010 р.). Одеса, 2010. С. 196.

3. Zelynskyy O. O., Domakova N. V. State of the protein-synthesizing function of the placenta with premature rupture of membranes. *Journal of Health Sciences*. 2014. № 4 (14). P. 57–62.

4. Зелінський О. О., Домакова Н. В. Стан білоксинтезувальної функції плаценти при передчасному розриві плодових оболонок. *Здоровье женщины*. 2015. № 4. С. 93–95.

5. Домакова Н. В. Функціональний стан плаценти при передчасному розриві амніотичних оболонок. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини* : тези доповідей наук.-практ. конфер. з міжнародною участю, присвяченої 150-річчю з дня народження В. В. Вороніна. (м. Одеса, 9–10 квітня 2020 р.). Одеса, 2020. С. 120.

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

У вагітних жінок, які увійшли до ретроспективного етапу дослідження, середній вік достовірно не відрізнявся в I та II групах ($p > 0,05$), тобто перебував у межах від 20-ти до 35-ти років – $26,2 \pm 2,5$ років.

За даними ретроспективного аналізу медичної документації 250-ти вагітностей, що закінчилися ПП, встановлено, що в якості основних факторів ризику ПРАО виступали внутрішньоутробне інфікування (ВУІ) та дизметаболічно-дизрегуляторні порушення. Зокрема, відносний ризик ПРАО за наявності ХЕ збільшувався майже в 4 рази, що співпадає з думкою ряду авторів [16, 125] про негативний вплив хронічного запалення ендометрія.

За наявності екстрагенітальної патології частота ПРАО залишається високою [38, 127]. За нашими даними, найбільший внесок у реалізацію ризику ПП належав захворюванням ендокринної системи (тиреоїдна дисфункція, метаболічний синдром, цукровий діабет), ХП та ЗДА, що є кофакторами розвитку ПД. Зокрема, наявність анемії обумовлює розвиток гіпоксії з наступною активацією каскаду фізіологічних реакцій, в яких бере участь система гемостазу та ренін-ангіотензинова система, що призводить до артеріальної гіпертензії та тромбофілічних станів, а також до зміни секреції біологічно активних субстанцій з імуномодуючими і токолітичними властивостями [54].

За нашими даними, провідними варіантами супутньої соматичної захворюваності у обстежених жінок були: захворювання серцево-судинної – 36,0% та сечовивідної систем – 31,2%, патологія шлунково-кишкового тракту (ШКТ) – 19,6% та ендокринна патологія – 14,8%.

Водночас при вивченні частоти супутньої гінекологічної патології визначено, що жінкам, у яких вагітність закінчилася ПП з ПРАО, були притаманні різноманітні хронічні запальні захворювання статеві сфери, в тому числі сальпінгоофорит і ХЕ (25,0% та 42,0%) відповідно, про що також йдеться в сучасній літературі [28].

Попередні вагітності мали 108 жінок (43,2%). У значної кількості з них під час попередніх вагітностей були ПП – у 27-ми із 108-ми (25,0%). Натомість, пологи у терміні 38–40 тиж. відзначалися у 32-х із 108-ми жінок (29,6%), у двох випадках (1,9%) реєстрували антенатальну загибель плода, у трьох спостереженнях (2,8%) – завмерлу вагітність. Спонтанні аборти на різних термінах вагітності відбулися у 30-ти із 108-ми жінок (27,8%). Артифіційні аборти у I триместрі було виконано 34-м жінкам (31,5%), 3-м жінкам (2,8%) артифіційний аборт було виконано у II триместрі.

ПРАО в анамнезі попередніх вагітностей зустрічався у 21-ї із 108-ми жінок (19,4%) чи то у 21-ї із 27-ми (77,8%) жінок із ПП в анамнезі. Отже, відносний ризик виникнення ПРАО складає приблизно 0,7 (ВР=0,68, ДІ95%: 0,59; 0,76).

Вищезазначене є підтвердженням того, що клінічні наслідки вагітності багато в чому визначаються особливостями перебігу попередніх вагітностей, зокрема терміном, в якому відбулися пологи. Значна кількість спонтанних та артифіційних абортів у анамнезі жінок з ПРАО свідчить про можливість виникнення післяабортних інфекційних ускладнень. Це певною мірою підтверджується і високою частотою ХЕ та інших запальних захворювань статеві сфери. Особливе занепокоєння викликають випадки антенатальної загибелі плода, яких можна було б уникнути за наявності ефективних засобів профілактики перинатальних втрат.

Значну дискусію в літературі [28, 131] та інтерес викликає частота і причини ПРАО при ПП.

Як свідчать отримані нами данні, у пацієнток порівняно часто реєстрували прояви ПД, прееклампсію, загрозу переривання вагітності у різні терміни гестації. При співставленні виявлених епізодів ЗРП і проявів ПД визначено прямий сильний кореляційний зв'язок ($r_{bs}=0,98$ $p<0,001$), що є цілком природно, бо в основі ЗРП лежать гіпоксичні та дисметаболичні зміни, обумовлені порушеннями кровотоку як у домінантній, так і в контрлатеральній матковій артерії, а також в артеріях плаценти.

Клінічні уявлення про поширеність ПД були доповнені даними ультразвукової плацентографії [6, 134]. Структурні зміни в тканині плаценти спостерігалися у всіх обстежених пацієнток. Втім, загальна кількість пацієнток з верифікованою ПД була меншою, ніж кількість жінок з виявленими структурними порушеннями, серед яких переважали випадки гіперплазії плаценти, наявності гіпо- та гіперехогенних включень. Незважаючи на те, що деякі автори [6] вважають припустимим існування 0-подібних ехографічних феноменів при нормальній фізіологічній вагітності, ці зміни все ж є свідченням наявності метаболічних і дисциркуляторних порушень у плаценті, тобто безпосередньо ПД.

При кардіотокографії показники базальної ЧСС були дещо вищими від клінічної норми і складали в середньому $145,5 \pm 2,8$ уд/хв. Амплітуда осциляцій складала $8,0 \pm 0,7$ хв при частоті осциляцій $4,8 \pm 0,2$ хв. і середній кількості осциляцій на рівні $3,8 \pm 0,2$ за 30 хвилин. Амплітуда акцелерацій не перевищувала $19,1 \pm 0,3$ хв. при тривалості акцелерацій $3,3 \pm 0,2$ хв. у середньому. У вагітних з ПРАО досить часто виявлялися епізоди децелерації кількістю $0,3 \pm 0,01$ за 30 хвилин при глибині децелерації $19,3 \pm 0,5$ хв. і тривалості $12,2 \pm 0,9$ с.

Вищезазначене свідчить про наявність у дітей, народжених при ПП з різною тривалістю безводного проміжку при ПРАО, ознак хронічної гіпоксії на антенатальному етапі розвитку, однак даних, придатних для поглибленого аналізу характеру гіпоксичних порушень, у медичній документації було обмаль.

Перинатальні наслідки ПП є предметом численних дискусій [91, 144]. За нашими даними, розподіл новонароджених за шкалою Апгар був наступним:

– 22,0–27,5 тижнів:

II група: 3–4 бали 27,3%; 4–5 балів 27,3%; 5–6 балів 45,4%;

IA група: 3–4 бали 27,8%; 5–6 балів 27,8%; 6–7 балів 44,4%;

IB група: 5–6 балів 16,7%; 6–7 балів 83,3%;

– 28,0–30,5 тижнів:

II група – 6–7 балів 46,4%; 7–8 балів 53,6%; IA група – 6–7 балів 58,8%; 7–8 балів 41,2%; IB група – 6–7 балів 46,9%; 7–8 балів 53,1%;

– 31,0–33,5 тижнів:

II група – 6–7 балів 42,8%; 7–8 балів 28,6%; 8–8 балів 35,7%;
IA група – 6–7 балів 24,3%; 7–8 балів 41,7%; 8–8 балів 44%;
IB група – балів 20%; 7–8 балів 38%; 8–8 балів 42%.

На 28,0–31,5 тижнях вагітності при тривалості БП понад 168 годин маса тіла 1000–1500 г зустрічалась у 43,8% новонароджених, а при БП менше 48 годин – лише у 28,1%. Маса тіла 1500–2500 г мала місце у 73,3% при тривалості БП понад 168 годин.

На 31,0–33,5 тижнях вагітності у половині випадків (50,4%) маса тіла 1500–2500 г спостерігалась при тривалості БП менше 48 годин, а у 42,7% – при 48–168-ми годин відповідно. Маса тіла більше 2500 г відзначалась у всіх випадках при тривалості БП понад 168 годин.

Ми проаналізували перинатальні наслідки у жінок ретроспективної групи. Отримані результати свідчать, що серед усіх 48-ми померлих новонароджених у II групі померло 13 із 48-ми (27,1%), в I – 35 із 48-ми (72,9%). При цьому в підгрупі IA – 13 із 35-ти (37,1%) і в IB – 22 із 35-ти (62,9%). При терміні 22,0–27,5 тижнів вагітності померло 28 із 48-ми (58,3%) новонароджених; при терміні 28–30,5 тижнів – 9 із 48-ми (18,8%), при терміні 31,0–33,5 тижнів – 11 із 48-ми (22,9%).

Найбільш високий показник смертності був серед новонароджених IB групи – при терміні 22,0–27,5 тижнів вагітності – 16 із 24-х (66,7%), в той час як у IA групі цей показник складав 33,3% (6 із 18-ти новонароджених).

Аналіз загальної частоти патологічних станів і захворювань у неонатальному періоді дозволив встановити наявність таких станів, як гіпотрофія (12,7%), патологічна втрата маси тіла (22,0%), кон'югаційна жовтяниця (32,2%), що співпадає з даними літератури [70, 168].

Отже, вищезазначене свідчить про необхідність застосування комплексної профілактики несприятливих перинатальних наслідків щодо вагітних групи ризику (стосовно виникнення ПРАО). Водночас наявні механізми скринінгу не дозволяють завчасно виявити загрозу ПП, а при ПРАО – визначити оптимальний термін очікувальної тактики щодо лікування породіль з цією патологією. До перспективних моделей скринінгу можна віднести оцінку динаміки секреції специфічних ендометріальних білків і гормонального профілю, а також широке застосування сучасних технологій медичної візуалізації [76, 80].

Усіх вагітних, що взяли участь у проспективному етапі дослідження, було поділено на дві групи, залежно від терміну вагітності, терміну вилиття навколоплідних вод і тривалості безводного періоду.

До I групи було включено 130 вагітних жінок з ПРАО, яким проводили пролонгацію вагітності в умовах тривалого безводного періоду, тривалість якого складала більше 48-ми годин. Відповідно до завдань дослідження цю групу було поділено на дві підгрупи: IA підгрупа (тривалість безводного періоду (БП) до 168 годин) та IB підгрупа (тривалість БП більше 168 годин).

Ми зробили такий поділ щодо 168 годин безводного періоду згідно рекомендацій сучасної літератури [16, 91] про вплив саме тривалості безводного періоду на функціональний стан плода. Крім того, дослідження починали проводити з 2006 року, коли останній протокол ще не було затверджено. Ми вважали за доцільне залишити саме цю підгрупу для наукового обґрунтування удосконаленого нами алгоритму.

Критерієм для такого розподілу була тривалість БП. У підгрупі IA БП тривалістю від 48 до 168 годин у термін гестації 22–33,5 тижнів і в підгрупі IB БП склав більше 168 годин у цих же жінок у термінах гестації.

II групу (групу порівняння) склали 87 вагітних, у яких були передчасні пологи в різні терміни вагітності та тривалість БП дорівнювала тривалості пологів у цілому – до 48 годин. Враховуючи, що наслідки вагітності в різні гестаційні періоди були різними, проведено додатковий розподіл основної та

групи порівняння на три підгрупи (1, 2 та 3). В основі цього поділу полягала залежність від терміну вагітності на момент ПРАО: так 1 підгрупу склали вагітні з ПРАО в терміні 22,0–27,5 тижнів, 2 підгрупу в терміні 28,0–30,5 тижнів, 3 підгрупу – 31,0–33,5 тижнів.

Середній вік вагітних у проспективному етапі дослідження достовірно не відрізнявся в I та II групах ($p>0,05$). У I групі середній вік вагітних складав $27,2\pm0,4$ років і коливався від 20-ти до 35-ти років, а в II групі – $28,7\pm0,6$ років і знаходився в межах від 20-ти до 35-ти років.

Попередні вагітності мали 94 жінки (43,3%). У значної кількості з них під час попередніх вагітностей були ПП – у 24-х із 94-ти (25,5%). Натомість, пологи у терміні 38–40 тиж. відзначалися у 28-ми із 94 жінок (29,8%), в одному випадку (0,5%) була зареєстрована антенатальна загибель плода, у трьох спостереженнях (1,4%) – завмерла вагітність. Спонтанні аборти на різних термінах вагітності відбулися у 26-ти із 94-ти жінок (27,7%). Артифіційні аборти у I триместрі було виконано 30-ти із 94-х жінкам (31,9%), 2-м жінкам (0,9%) артифіційний аборт було виконано у II триместрі. ПРАО в анамнезі попередніх вагітностей зустрічався у 18-ти із 94-х жінок (19,1%) або у 18-ти із 24-х (75,0%) серед жінок з ПП в анамнезі.

Показана клінічна характеристика жінок проспективної групи свідчить про відповідність пацієнток меті та завданням нашого наукового дослідження.

Згідно даних сучасної літератури [28, 127] фетоплацентарна система є відповідальною за нормальний розвиток плода. При цьому різні ускладнення вагітності можуть призвести до дистресу плода.

Ми вважали за доцільне провести динамічну (22,0–27,5; 28,0–30,5 й 31,0–33,5 тижнів вагітності) оцінку вмісту гормонів і плацентарних білків.

Дослідження в групах проводились відповідно до тривалості БП. Так, у II групі у першу або другу добу БП (залежно від часу пологів); у групі IA – на 3–4 або 5–6 сутки (залежно від часу пологів); у IB – відповідно після 7 суток БП.

Отримані нами результати вказують на достовірні розбіжності між здоровими жінками в аналогічному терміні вагітності та жінками групи ІБ, що відзначено у вигляді зниження вмісту ЕЗ ($p < 0,05$) при одночасному збільшенні вмісту К ($p < 0,05$). В підгрупі ІА окрім цих змін мало місце достовірне зменшення рівня ПГ, Прл і ХГ ($p < 0,05$). Отримані результати свідчать про наявність ознак ПД у підгрупах ІА і ІБ.

У механізмах імунологічної резистентності організму матері до семіалогенного плода важливу роль відіграють синтезовані плацентою білки. Маючи могутню імуносупресивну активність, ці білки беруть участь у пригніченні трансплацентарної реакції матері, забезпечуючи розвиток імунологічної толерантності вагітної жінки до генетично чужорідного плода [16, 125]. У даний час виділено і зареєстровано майже 40 з'єднань білкової структури, синтез яких пов'язаний з вагітністю або здійснюється переважно під час вагітності. Наразі показана висока діагностична цінність деяких з них: SP1; PP12 (ПАМГ); PP14 (АМГФ); SSBG і α -ФП. Будучи маркерами як материнської (PP12 і PP14), так і плодової (SP1) частин плаценти, вони дозволяють оцінювати взаємозв'язки у фетоплацентарній системі, проводити ранню діагностику порушень стану плода при ПРАО [80].

Виходячи з отриманих результатів, при терміні 22–27,5 тижнів вагітності зміни вмісту основних плацентарних білків були не достовірними в підгрупі ІА порівняно з групою здорових жінок у аналогічному терміні вагітності ($p > 0,05$). Порівняно з цим у підгрупі ІБ відзначено достовірне зниження вмісту плацентарних білків, які відображають функцію плаценти та плода: α -ФП, ПАМГ, АМГФ та SP1 ($p < 0,05$).

Отже, як свідчать отримані результати функціонального стану фетоплацентарного комплексу, на 22–27,5 тижнях вагітності у пацієнток із ПРАО у підгрупі ІА спостерігаються початкові прояви ПД. Найбільш складна картина ПД відзначена у пацієнток підгрупи ІБ, що клінічно підтверджується значною частотою перинатальних ускладнень.

Результати проведених ендокринологічних досліджень мають аналогічні значення, що й при терміні 22,0–27,5 тижнів вагітності.

Виходячи з отриманих результатів, у пацієнток підгрупи ІА відзначено достовірне збільшення щодо контрольної групи вмісту таких показників, як α -ФП ($p < 0,05$), ПАМГ ($p < 0,05$), АМГФ ($p < 0,05$) та SP1 ($p < 0,05$). У підгрупі ІБ зміни вмісту плацентарних білків носять більше виражений характер, про що свідчить зниження коефіцієнта вірогідності з 0,05 до 0,01, а також зменшення вмісту такого параметра, як SSBG ($p < 0,05$).

Отже, на 28,0–30,5 тижнях вагітності порушення стану плода мають виражений характер, що треба враховувати при розробці алгоритму ведення пацієнток із ПРАО.

У пацієнток підгрупи ІА на 31–33,5 тижнях відзначено достовірне зниження ЕЗ і ПЛ ($p < 0,05$), при одночасному збільшенні рівня К ($p < 0,05$). У пацієнток підгрупи ІБ ендокринологічні порушення носять більш виражений характер і полягають в достовірному зниженні вмісту ЕЗ ($p < 0,01$); ПГ ($p < 0,05$); Прл ($p < 0,05$); ПЛ ($p < 0,05$) і ХГ ($p < 0,05$) на фоні значного підвищення рівня К ($p < 0,01$).

Особливий інтерес представляють дані про зміну вмісту основних плацентарних білків на 31,0–33,5 тижнях вагітності.

Порівняно з попередніми даними зміни вмісту плацентарних білків, у пацієнток ІІ групи і у двох інших групах ми констатували вищеописані зміни, але більш достовірний характер вони мають у підгрупі ІБ ($p < 0,05$ і $p < 0,01$).

Ми вважали за доцільне оцінити рівень найбільш інформативних показників гормонального статусу та плацентарних білків залежно від тривалості БП.

Так, при оцінюванні вмісту ЕЗ встановлено, що при тривалості до 48 годин вміст складав $989,3 \pm 42,7$ нг/мл. При БП 168 годин у жінок, які отримували удосконалений нами алгоритм, мав місце більш високий рівень цього показника (на $121,4 \pm 10,4$ нг/л) порівняно з тривалістю 96 годин у ІА групі.

Отримані результати свідчать, що у жінок II групи вміст ПЛ складав $2412,3 \pm 110,4$ пг/л. У порівняльному аспекті, у жінок ІБ групи (тривалість 168 годин) цей показник був на $219,1 \pm 16,4$ пг/л вище ніж у ІА групи (96 годин).

Серед широкого спектру плацентарних білків ми дослідили зміни АМГФ залежно від тривалості БП. Так, у жінок II групи вміст АМГФ складав $81,8 \pm 6,2$ нг/мл. При використанні удосконаленого нами алгоритму (168 годин) показник був нижче на $47,4 \pm 4,1$ нг/мл проти групи ІА (тривалість БП – 96 годин).

В ході дослідженні показника SP1 нами встановлено, що при тривалості БП 48 годин (II групи) він складав $215,8 \pm 12,4$ мкг/л. У групі ІА (БП – 96 годин) цей показник був на $49,2 \pm 4,3$ мкг/л нижче порівняно з ІБ (удосконалений нами алгоритм).

Отже, як свідчать результати даної частини нашої наукової праці, ПРАО має місце на фоні порушень функціонального стану фетоплацентарного комплексу, частота і ступінь виразності яких залежать від терміну вагітності та тривалості безводного періоду. Отримані результати диктують необхідність проведення клінічних досліджень в аспекті перинатальних наслідків ПРАО.

При дослідженні особливостей перинатальних наслідків на проспективному етапі ми спиралися на припущення, що виявлені під час ретроспективного аналізу медичної документації закономірності мають бути універсальними для всіх подібних випадків. Певною мірою це припущення ствердилося. Так, у пацієток I групи, яким проводили пролонгацію вагітності в умовах тривалого БП, тривалість якого складала більше 48 годин, загальна кількість перинатальних втрат склала 43 випадки, з них найбільша кількість припадала на термін гестації 22–28 тижнів при тривалості БП 168 годин та більше. Основними причинами перинатальної смертності були пневмонії новонароджених, специфічні серозно-гнійні

запальні захворювання респіраторної системи, лептоменінгіт, у тому числі на тлі ХА [54, 168].

Слід зазначити, що при дослідженні послідів патологічні зміни, які можуть бути інтерпретовані як прояви ПД, були виявлені в усіх випадках спостереження. При цьому найчастіше зустрічалися інволютивно-дистрофічні зміни, в тому числі аномалії розвитку посліду, різні варіанти патологічної незрілості та диспластичного розвитку ворсин плаценти [54].

Частим явищем було інфікування посліду. У більшості випадків (40,0% – у II групі) реєструвалися явища децидуїту, дещо рідше зустрічалися прояви хоріодецидуїту та безпосередньо ХА (група ІБ – 26,7% й ІА – 36,7%, відповідно). Рідше зустрічався базальний і центральний інтервіллізит (16,7% – у групах ІА та ІБ). У 6,7% (групі ІА та ІБ) послідів запалення поширювалося й на ворсини, при цьому у стромі ворсин спостерігалася лейкоцитарна інфільтрація.

Отримані дані свідчать, що найбільш низький показник летальності мав місце у групі ІБ (удосконалений нами алгоритм), причому у різні терміни вагітності:

- 22,0–27,5 тижні вагітності – 23,5% порівняно з 38,5% у ІА та 54,5% у II групі;
- 28,0–30,5 тижні вагітності – 7,1% проти 21,1% у ІА та 10,7% у II групі;
- 31,0–33,5 тижні вагітності – у групі ІБ втрати були відсутні порівняно з 7,3% у ІА та 8,7% у II групі.

Одержані результати вказують на клінічну ефективність удосконаленого нами алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

Нами встановлено, що ПП у терміні гестації 22,0–27,5 тижнів при ПРАО супроводжуються морфо-структурними змінами у плацентарній тканині, які проявляються у порушенні процесів дозрівання ворсин і наявності інволютивно-дистрофічних та запальних змін, наслідком яких є розвиток ПД,

що призводить до значного зниження й вичерпання функціональних резервів захисних механізмів плаценти. Основним альтеруючим і тригерним фактором у патоморфозі при цьому може бути внутрішньоутробне інфікування [89, 173]. Втім, для перевірки цього припущення є необхідним проведення додаткових досліджень.

Частим явищем у новонароджених в цьому терміні гестації були прояви порушення функцій ЦНС у вигляді пригнічення рефлексів (7 випадків або 23,3% у групах ІА та ІБ), субарахноїдальних крововиливів (3 випадки – 10,0% у групах ІА та ІБ).

З огляду на важкий стан дитини вдатися до ШВЛ були змушені щодо 19-ти дітей (8 випадків при тривалості ПРАО до 7 діб, а 11 – при більшій тривалості ПРАО).

У терміні 28,0–30,5 тижнів при тривалості ПРАО у ІІ групі (БП до 48 годин) народилось 28 дітей, три з яких померли (10,0%); при БП до 168 годин народилося 38 дітей, із яких протягом раннього неонатального періоду померло троє (7,9%). Ще одна дитина померла після 7-ї доби життя. В 37-ми (71,2%) випадках у дітей, що народилися в терміні 28,0–30,5 тижнів, були виявлені ультрасонографічні та морфологічні ознаки ХА і запальних змін посліду.

На тому ж терміні гестації пролонгація часу ПРАО до 7-ми діб практично не вплинула на частоту й структуру перинатальних втрат. Із 14-ти дітей, що народилися за умов такої тривалості БП, померло троє (21,4%). Основними причинами смерті були пневмонії. У 38,5% випадків було верифіковано ХА, що співпадає з даними сучасної літератури [54].

Явища синдрому пригнічення ЦНС було визначено у 15 (39,5%) дітей, що народилися в терміні 28,0–30,5 тижнів при тривалості ПРАО до 168 годин, й у 5 (13,2%).

Привертає увагу порівняно висока частота РДС у новонароджених залежно від тривалості БП. При тривалості ПРАО до 168 годин клінічні маніфестації РДС зустрічалися у 92,1%, а при більшій тривалості ПРАО (ІБ

група) – у 85,7% випадків. У зв'язку із виникненням вираженого РДС 15-ти новонародженим було призначено препарат «Курсорф» [16]. На ШВЛ після пологів знаходилося 19 дітей, у тому числі 9 із тих, що народилися при тривалості ПРАО до 168 годин.

Таким чином, пролонгація вагітності в умовах тривалого БП в цілому позитивно впливала на перинатальні наслідки при пологах у терміні 28,0–30,5 тижнів.

На більш пізніх термінах гестації (31,0–33,5 тижнів) кількість несприятливих клінічних наслідків значно скорочується, при чому випадків перинатальної смертності при тривалості ПРАО більше 168 годин взагалі не було. Втім частим явищем залишався ХА – його ознаки визначалися у 13-ти (27,1%) випадках у групах ІА та ІБ.

При дослідженні характеру мікробіоценозів піхви у вагітних з ПРАО встановлено, що за умов застосування адекватних режимів антибіотикотерапії кількість умовно-патогенних мікроорганізмів, що висіваються з вагінальних змивів, значно зменшується. При цьому максимальне зниження кількості позитивних щодо мікробного росту проб спостерігається стосовно неспецифічної флори.

Із отриманих даних видно, що частота виявлення різних інфектагентів у клінічних підгрупах була порівняною. Однак у пацієнток ІБ підгрупи з тривалістю БП понад 168 годин, які отримували удосконалений нами алгоритм, дещо рідше спостерігалася поєднана інфекція та інфікування хламідіями й неспецифічною бактеріальною флорою. Ці відмінності ми пояснюємо активною тактикою щодо пролонгації вагітності.

Загалом при аналізі частоти розвитку інфекційних ускладнень у вагітних нами виявлено, що при розриві оболонок до 31-го тижня вагітності поява запальних захворювань у матері й новонародженого практично не залежить від тривалості БП, якщо він не перевищує 2 доби. Водночас після 31-го тижня ризик інфекційних ускладнень значно збільшується зі збільшенням латентного періоду.

Слід також зазначити, що відповідно до сучасних уявлень пологи на будь-якому терміні гестації являють собою системну запальну реакцію організму, яка починається зі збільшення продукції цитокінів і простагландинів, а також фактора активації тромбоцитів у матці. При цьому запальні клітки мігрують до плодового міхура, міометрію та шийки матки, стимулюючи початок пологової діяльності [35, 131].

Наші спостереження свідчать, що незважаючи на наявність у вагітних з ПРАО численних чинників ризику, пов'язаних із загрозою внутрішньо-утробного інфікування та генералізації інфекційно-запального процесу, ризик системних порушень функціонування основних регуляторних механізмів організму є мінімальним, що дозволяє розширити діапазон терапевтичних впливів.

Це тим більш актуально, що за наявності інфекційного агента існує високий ризик внутрішньоутробного інфікування та гнійно-септичних ускладнень у матері, тому загальноприйнята консервативно-вичікувальна тактика є досить ризикованою.

Для оцінки впливу різних факторів на клінічні наслідки пологів з ПРАО нами було проведено *data mining* аналіз. Як видно з наведеного рисунку, найбільшу роль у визначенні прогнозу для матері й плода відіграє термін гестації та тривалість БП, а також наявність проявів ХА. Натомість якісний склад мікробних асоціацій не є значущим фактором у детермінації перинатальних результатів.

Отже, проведене дослідження свідчить, що частота виникнення ХА при пролонгуванні вагітності з 22,0–27,5 тижнів не залежить від тривалості БП, а в терміні 28,0–30,5 тижнів вірогідно підвищується при збільшенні тривалості БП більше 168 годин. Натомість, при розвитку ПРАО у терміні 22,0–27,5 тижнів максимальне пролонгування вагітності на термін не менше 168 годин є єдиним можливим способом вірогідно знизити перинатальну й постнатальну смертність. При розвитку ПРАО у терміні 28,0–30,5 тижнів пролонгування вагітності більше 48 годин, із проведенням профілактики

РДС, сприяє достовірному зниженню перинатальної та постнатальної летальності, а подовження латентного періоду понад 168 годин вірогідно зменшує дитячу захворюваність. При розвитку ПРАО в більш пізні терміни пролонгування вагітності понад 48 годин, із симультанним проведенням профілактики РДС, також сприяє достовірному зменшенню перинатальної та постнатальної смертності, а так само зменшенню дитячої захворюваності. У цілому використання удосконаленого нами алгоритму лікувально-профілактичних заходів дозволяє знизити частоту респіраторного дистрес-синдрому на 16,7%, пневмоній – на 15,3%, патології центральної нервової системи – на 17,8%, а частоту перинатальних втрат – на 10,4% відповідно.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне обґрунтування та практичне вирішення наукового завдання щодо підвищення ефективності профілактики перинатальних ускладнень при передчасному розриві амніотичних оболонок, на підставі проведення клінічних, інструментальних, лабораторних і морфологічних досліджень, а також щодо розробки удосконаленого алгоритму тактики ведення вагітності та розродження.

1. Результати аналізу сучасної літератури свідчать, що рівень перинатальної патології у жінок із передчасним розривом плодових оболонок на фоні недоношеної вагітності залишається високим, а ефективність існуючих лікувально-профілактичних заходів – недостатньою.

2. Основними факторами ризику передчасного розриву амніотичних оболонок є: супутні захворювання ендокринної системи (тиреоїдна дисфункція, метаболічний синдром, цукровий діабет), хронічний пієлонефрит, залізодефіцитна анемія, внутрішньоматкові втручання, хронічні запальні процеси репродуктивної системи (сальпінгофорит, ендометрит) та обтяжений репродуктивний анамнез (невиношування, антенатальна загибель плода, передчасний розрив амніотичних оболонок в анамнезі).

3. При порівняльному аналізі структури перинатальної летальності нами встановлено, що при БП до 48 годин вона складала 28,3%; до 168 годин – 27,1%, більше 168 годин – 52,1%. При терміні 22,0–27,5 тижнів вагітності померло 52,4% новонароджених; при терміні 28,0–30,5 тижнів – 12,2%, при терміні 31,0–33,5 тижнів – 9,5%. Найбільш високий показник смертності спостерігався при БП більше 168 годин при терміні 22,0–27,5 тижнів вагітності – 66,7%, в той час як при БП до 168 годин цей показник складав 33,3%.

4. При тривалості БП понад 168 годин у термін 22,0–27,5 тижнів вагітності відбуваються достовірні зміни вмісту плацентарних білків: зниження α -ФП, ПАМГ, АМГФ та SP1. Надалі, у 28,0–30,5 та 31,0–33,5 тижнів гестації, ступень виразності цих змін змінюється (з $p < 0,05$ до $p < 0,01$).

5. Провідними морфологічними змінами посліду у жінок із різною тривалістю безводного проміжку є інфікування. При тривалості БП до 48 годин частота децидуїту становила 40,0%; при тривалості до 168 годин рівень хоріоамніоніту – 36,7%, а понад 168 годин – 26,7%. Рівень базального та центрального інтервізілітів складав 16,7%; лейкоцитарна інфільтрація строми ворсин – 6,7%, незалежно від тривалості безводного проміжку.

6. Використання удосконаленого нами алгоритму лікувально-профілактичних заходів дозволило зменшити в термін 22,0–27,5 тижнів вагітності частоту патології ЦНС на 7,3% та внутрішньоутробного інфікування – на 16,8%; у 28,0–30,5 тижнів вагітності – респіраторного дистрес-синдрому на 6,4%; пневмонії – на 20,3%, внутрішньоутробного інфікування – на 4,3%; у 31,0–33,5 тижнів вагітності – пневмонії на 10,1%, патології ЦНС – на 2,7% відповідно.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Обґрунтоване скорочення тривалості безводного періоду при активному клінічному веденні жінок з передчасним розривом амніотичних оболонок з більшою ймовірністю дає можливість провести пологи на фоні збережених функціональних і компенсаторних можливостей фетоплацентарного комплексу та покращити перинатальні наслідки розродження.

2. Тактика ведення жінок із передчасним розривом амніотичних оболонок залежить від терміну вагітності та результатів додаткових методів дослідження – вмісту плацентарних білків, а також від інформативної оцінки стану плода, його резервних можливостей і готовності до розродження.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абдуллаева Н. А. Оценка прогностической значимости определения специфических белков беременности в диагностике преждевременного разрыва плодных оболочек. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2011. № 3. С. 147.
2. Антоненко Л. І., Власенко Д. Н., Тищенко Б. М. Етіологія передчасного розриву амніотичного міхура. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 2014. № 5. С. 18–22.
3. Анчева И. А. Клиническая характеристика плацентарной дисфункции с позиции тенденции современного акушерства (обзор литературы). *Буковинський медичний вісник*. 2016. Т. 20, № 1. С. 196–199.
4. Артьоменко В. В., Домакова Н. В. Порівняльні аспекти активної та очікувальної тактики ведення передчасних пологів при вилитті навколоплідних вод. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. Київ, 2019. Вип. 36. С. 19–24.
5. Афанасьева М. Х., Болотских В. М., Полякова В. О. Сигнальные молекулы как биомаркеры прогнозирования преждевременного излития околоплодных вод (клинико-диагностические аспекты). *Журнал акушерства и женских болезней*. 2016. Т. LXV, В. 6. С. 19–27.
6. Бабкина Т. М. Эхографические методы исследования в акушерстве. *Клиническая медицина*. 2016. № 3. С. 56–62.
7. Баев О. Р., Васильченко О. Н., Кан Н. Е. Преждевременный разрыв плодных оболочек (преждевременное излитие вод). Клинические рекомендации. *Акушерство и гинекология*. 2013. № 9. С. 123–130.
8. Баев О. Р., Васильченко О. Н., Кан Н. Е., Клименченко Н. И. и др. Преждевременный разрыв плодных оболочек : клиническое руководство. Москва, 2013. 345 с.
9. Бапаева Г. Б., Джаманаева К. Б., Чувакова Т. К., Кулбаева С. Н. Преждевременный дородовой разрыв плодных оболочек при недоношенной

беременности: литературный обзор. *Наука и здравоохранение*. 2015. № 3. С. 17–28.

10. Басюга І. О. Актуальні питання плацентарної дисфункції при внутрішньоутробному інфікуванні та маловодді. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2015. Вип. 24, кн. 6, ч. 1. С. 10–15.

11. Басюга І. О. Особливості перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду жінок із олігогідрамніоном. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019. Вип. 1, том 1 (148). С. 92–95.

12. Басюга І. О. Особливості психоемоційного стану вагітних з маловоддям. *Галицький лікарський вісник*. 2016. № 4. С. 5–7.

13. Басюга І. О. Корекція плацентарної дисфункції при вагітності ускладненої олігоамніоном. *Здоровье женщины*. 2016. № 10. С. 82–87.

14. Басюга І. О. Комплексна терапія плацентарної дисфункції у вагітних з маловоддям. *Здоровье женщины*. 2017. № 1. С. 50–53.

15. Башмакова Н. В., Винокурова Е. А., Краева О. А. Прогнозирование преждевременных родов у женщин с первичными и вторичным привычным невынашиванием беременности в анамнезе. *Акушерство и гинекология*. 2012. № 5. С. 29–33.

16. Бенюк В. О., Корнієць Н. Г., Олешко В. Ф. Передчасний розрив плодових оболонок при недоношеній вагітності – сучасний погляд на етіологію та патогенез. *Здоровье женщины*. 2019. № 2 (138). С. 8–13.

17. Болотских В. М., Милютина Ю. П. Преждевременное излитие околоплодных вод: иммунологические и биохимические аспекты проблемы, вопросы диагностики и тактики ведения. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2011. № 4. С. 104–116.

18. Болотских В. М., Иващенко Т. Э. Особенности полиморфизма генов MMP-1, MMP-3, TNFα у беременных с ПИОВ при доношенном сроке. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2011. № 4. С. 21–25.

19. Болотских В. М., Борисова В. Ю., Афанасьева М. Х. Прежде-

временное излитие околоплодных вод: проблемы диагностики и родовозбуждения. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2015. Т. LXIV. Вип. 2. С. 18–24.

20. Бондаренко К. Р., Доброхотова Ю. Э., Новик М. Ю. Возможности профилактики поздних акушерских осложнений путем коррекции эндогенной микробиоты. *Медицинский алфавит*. 2017. № 23. С. 6–14.

21. Борщева А. А., Перцева Г. М., Логинов И. А. Факторы риска и исход родов при несвоевременном излитии околоплодных вод. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017. № 24 (5). С. 10–13.

22. Буль К. В. Калущко Т. Р. Гістологія плаценти та клінічні характеристики пацієнток із передчасними пологамі. *Міжнародний журнал акушерства, педіатрії та гінекології*. 2012. № 7. С. 42–50.

23. Вдовиченко Ю. П., Талько О. В. Шляхи зниження акушерських та перинатальних ускладнень у жінок віком понад 40 років. *Перинатологія та педіатрія*. 2013. № 2. С. 12–16.

24. Вдовиченко Ю. П., Дудка С. В. Ультразвукова діагностика затримки росту плода на фоні плацентарної недостатності в групах з високим ризиком. *Ехографія в перинатології та гінекології*. Кривий Ріг, 2013. С. 25–27.

25. Вдовиченко Ю. П., Ткаченко А. В. Прогнозування та корекція фетоплацентарної недостатності у вагітних зі звичним невиношуванням в анамнезі. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 2012. № 2. С. 78–85.

26. Венцківський Б. М., Біла В. В., Страшко І. В., Загородня О. С. Клінічна ефективність пентоксифіліну в лікуванні вагітних із передчасним розривом плодових оболонок при недоношеній вагітності. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2017. № 1. С. 42–46.

27. Венцовский Б. М., Загородняя А. С., Цапенко Т. В., Страшко И. В. Полиморфизм генов глутатион-S-трансферазы – независимый фактор риска преждевременного разрыва плодных оболочек. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2015. № 6 (42). С. 8–15.

28. Венцківська І. Б., Страшко І. В., Венцівський К. О., Загородня О. С. Передчасний розрив плодових оболонок: нові генетичні чинники та можливий патогенез їхньої реалізації. *Здоровье женщины*. 2017. № 2 (118). С. 26–29.
29. Венцківська І. Б., Страшко І. В., Вітовський Я. М., Загородня О. С. Тактика ведення пацієнток з передчасним розривом плодових оболонок при недоношеній вагітності з огляду на зміни в системі антиоксидантного захисту. *Вісник проблем біології і медицини*. 2017. Вип. 1 (135). С. 100–104.
30. Венцківська І. Б., Біла В. В., Леуш С. Ст., Загородня О. С. Концентрація фетуїну в навколоплідних водах та його роль в передчасному розриві плодових оболонок. *Таврический медико-биологический вестник*. 2013. Т. 16. № 2, ч. 1 (62). С. 39–42.
31. Веропотвелян П. Н., Веропотвелян Н. П., Панасенко А. Н. Преждевременное излитие околоплодных вод при недоношенной беременности – что делать? *Здоровье женщины*. 2012. № 1 (67). С. 99.
32. Веропотвелян П. Н., Гужевская И. В., Веропотвелян Н. П. Преждевременный разрыв плодових оболочек – инфекционный фактор. *Здоровье женщины*. 2013. № 5 (81). С. 57–64.
33. Гичка Н. М. Удосконалення діагностично-терапевтичних заходів при загрозі інтранатального пошкодження недоношеного плода : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Львівський Національний медичний університет імені Данила Галицького. Львів, 2016. 20 с.
34. Глухова Т. Н., Салов И. А., Аржаева И. А. Факторы риска преждевременного излития околоплодных вод у первобеременных. *Фундаментальные исследования*. 2011. № 11, ч. 1. С. 30–32.
35. Голяновський О. В., Рубінштейн А. М., Бачинська М. А. Ефективність комбінованого застосування сублінгвальної та вагінальної форм мікронізованого прогестерону в терапії загрози передчасних пологів. *Репродуктивна ендокринологія*. 2016. № 1 (27). С. 41–46.

36. Гордієнко І. В. Взаємозв'язок стану здоров'я та зростання у передчасно народжених дітей упродовж двох років життя. *Медицина сьогодні і завтра*. 2015. № 3 (68). С. 57–61.
37. Громова А. М., Мітюніна Н. І., Нестеренко Л. А., Тарасенко К. В., Талаш В. В. Клініко-мікробіологічні паралелі при передчасних пологах. *Світ медицини та біології*. 2013. № 3. С. 94–96.
38. Громова А. М., Громова О. Л., Мітюніна Н. І., Талаш В. В., Нестеренко Л. А. Патоморфологічні особливості плаценти та оболонок при передчасному вилитті навколоплідних вод. *Вісник проблем біології і медицини*. 2016. Вип. 2. Т. 2 (129). С. 78–81.
39. Громова А. М., Митюнина Н. И., Крутикова Э. И. Роль перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы плодных оболочек при их преждевременном разрыве. *Вісник проблем біології і медицини*. 2014. Вип. 3. Том 2 (111). С. 123–125.
40. Гурков Д. И., Мартыщенко К. А., Кириллов Л. Г. Внутриутробные бактериальные и вирусные инфекции плода и новорожденного. *Акушерство и гинекология*. 2013. № 4. С. 20–26.
41. Деменіна Н. К., Іщенко Г. І. Сучасна діагностика та лікування передчасного розриву плодових оболонок (огляд літератури). *Перинатология и педиатрия*. 2017. № 2 (70). С. 48–52.
42. Домакова Н. В. Особливості перебігу неонатального періоду недоношених новонароджених на 28–33 тижнях гестації від матерів після застосування допоміжних репродуктивних технологій. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2017. Вип. 28, ч. 3. С. 30–37.
43. Дмитриенко К. В., Игитова М. Б. Современные представления об этиологии преждевременного излития околоплодных вод. *Сибирский медицинский журнал*. 2014. № 4. С. 10–16.
44. Дядичкина О. В., Радецкая Л. Е. Клинико-микробиологические особенности системы «Мать-плод» при преждевременных родах. *Охрана материнства и детства*. 2015. № 1 (25). С. 5–8.

45. Дяк К. В., Юзько О. М. Причинні фактори передчасних пологів (новий погляд на проблему). *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2017. № 1 (23). С. 62–69.
46. Дяк К. В., Юзько О. М. Прогнозування передчасних пологів: реалії і перспективи. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2017. № 4 (26). С. 87–90.
47. Дяк К. В., Юзько О. М., Приймак С. Г. Роль фетального фібронектину в прогнозуванні передчасних пологів у вагітних групи ризику. *Буковинський медичний вісник*. 2017. № 4 (84). С. 62–68.
48. Дяк К. В. Прогнозування передчасних пологів у вагітних із загрозою передчасних пологів. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2018. № 2 (28). С. 82–86.
49. Дятлова Л. И., Михайлов А. В., Чеснокова Н. П. и др. Системная активация процессов липопероксидации как фактор риска преждевременного отхождения околоплодных вод и угрозы прерывания беременности. *Фундаментальные исследования*. 2013. № 9 (1). С. 28–31.
50. Дятлова Л. И., Ермолаева Е. И., Глухова Т. Н. Значение изменений цитокинового профиля в патогенезе преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности. *Инновационная наука*. 2015. № 11-3. С. 218–221.
51. Дятлова Л. И. Влияние длительного безводного промежутка на ультраструктуру околоплодных мембран. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015. № 2–1. С. 33–37.
52. Дятлова Л. И. Стереоультраструктура плодных оболочек при нормальной беременности и при беременности, осложненной длительным безводным промежутком. *International journal of experimental education*. 2014. № 5. С. 76–77.
53. Дятлова Л. И. Определение тактики ведения беременности при родовом излитии околоплодных вод при сроках гестации 22–34 недели.

Международный журнал экспериментального образования. 2015. № 3–4. С. 507–508.

54. Задорожная Т. Д. Морфологические методы исследования в акушерстве. *Здоровье женщины*. 2016. № 4. С. 25–27.

55. Елизарова Н. Н., Артымук Н. В., Туриёва М. В., Колесникова Н. Б., Павловская Д. В., Гришкевич Е. В. Инфекционные особенности последа при преждевременном разрыве плодных оболочек в 22+0 – 36+6 недель в зависимости от продолжительности безводного периода. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2017. № 2 (69). С. 17–22.

56. Загородня О. С., Леуш С. Ст., Ткаліч В. О., Страшко І. В. Поліморфізм другої фази детоксикації в генезі передчасного розриву плодових оболонок. *Здоровье женщины*. 2015. № 5 (101). С. 99–101.

57. Зелинский А. А., Унтилова Н. В. Можливості прогнозування хоріонамніоніту при передчасних пологах, ускладнених передчасним розривом плодових оболонок у жінок Приморського регіону України. *Вісник морської медицини*. 2009. № 3 (45). С. 34–37.

58. Зелинский А. А., Унтилова Н. В. Особливості мікробіоцинозу піхви у вагітних з передчасним розривом плодових оболонок. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. 2011. С. 392–396.

59. Зелинский А. А., Домакова Н. В. Оцінка висоти стовпа амніотичної рідини у прогнозуванні перинатальних наслідків при недоношеній вагітності, ускладненій передчасним розривом плодових оболонок. *Вісник проблем біології медицини*. 2015. Вип. 2. Т. 3 (120). С. 123–126.

60. Зелинский А. А., Домакова Н. В. Стан білок – синтезувальної функції плаценти при передчасному розриві плодових оболонок. *Здоровье женщины*. 2015. № 4 (100). С. 93–95.

61. Кан Н. Е., Санникова М. В., Донников А. Е., Климанцев И. В., Амирасланов Э. Ю., Ломова Н. А., Кесова М. И., Костин П. А., Тютюнник В. Л., Сухих Г. Т. Клинические и молекулярно-генетические факторы риска

преждевременного разрыва плодных оболочек. *Акушерство и гинекология*. 2013. № 4. С. 14–18.

62. Кан Н. Е., Санникова М. В., Амирасланов Э. Ю., Тютюнник В. Л. Клинические предикторы прогнозирования преждевременного разрыва плодных оболочек. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2013. Т. 12. № 3. С. 12–18.

63. Кан Н. Е., Тютюнник В. Л., Донников А. Е., Санникова М. В., Сухих Г. Т. Ассоциация полиморфизма гена ESR1 с преждевременным разрывом плодных оболочек. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2013. Т. 156. № 12. С. 811–814.

64. Каримова У. А., Олимова Л. И. Современное представление об этиопатогенезе и ведении женщин с дородовым разрывом плодных оболочек. *Вестник Педагогического университета*. 2014. № 5 (60). С. 134–141.

65. Князева Т. П. Причины и факторы преждевременного разрыва плодных оболочек. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2017. № 1. С. 57–60.

66. Конюхов Н. Ю. Информативность ряда лабораторных показателей для диагностики осложнений гнойно-воспалительного характера при недоношенной беременности и преждевременном разрыве плодного пузыря. *Акушерство и гинекология*. 2012. № 6. С. 48–50.

67. Крилова Р. Ф., Марик Б. П. Асимптоматична інвазія *Candida albicans* в амніотичний міхур. Діагностика. Лікування. Наслідки. *Міжнародний журнал акушерства, педіатрії та гінекології*. 2013. № 2. С. 48–51.

68. Курносенко И. В., Долгушина В. Ф., Алиханова Е. С., Надвикова Т. В., Шумкова П. В., Недзвецкая И. С. Преждевременный разрыв плодных оболочек в сроках менее 34 недель гестации, результаты пролонгирования беременности. *Современные проблемы науки и образования*. 2018. № 6. С. 25–29.

69. Курожина А. И., Клипиных Д. С. Преждевременное излитие околоплодных вод у матери – фактор риска для новорожденных. *Акушерство и гинекология*. 2013. № 9. С. 24–26.
70. Лакатош В. П., Наритник Т. Т., Біла В. В., Аксьонова А. В., Ткаліч В. О. Передчасні пологи: протиріччя і су часні реалії. *Здоровье женщины*. 2014. № 7 (93). С. 16–24.
71. Липатов И. С., Тезиков Ю. В. Прогнозирование и диагностика плацентарной недостаточности на основе маркеров эндотелиальной дисфункции, децидуализации, апоптоза и клеточной пролиферации. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2011. Т. 7. № 1. С. 52–59.
72. Макаров О. В., Козлов П. В., Иванников Н. Ю., Кузнецов П. А., Багаева И. И. Преждевременный разрыв плодных оболочек: этиология, перинатальная патология, гнойно-септические осложнения. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2014. Т. 13. № 6. С. 42–48.
73. Маланчук О. Б., Лакатош В. П., Костенко О. Ю., Антонюк М. І., Наритник Т. Т. Досвід ведення занадто ранніх передчасних пологів, ускладнених передчасним відходженням навколоплідних вод. *Здоровье женщины*. 2016. № 5 (111). С. 58–64.
74. Маркін Л. Б., Зелінський О. О. Кардіотокографічні методи дослідження в акушерстві. *Здоровье женщины*. 2016. № 4. С. 79–87.
75. Мінцер О. П., Сердюк В. Г., Денисенко С. В. Інформаційна платформа забезпечення безпеки пацієнтів. *Медична інформатика та інженерія*. 2012. № 4. С. 5–11.
76. Мінцер О. П., Вороненко Ю. В. Нові аспекти використання інформаційних технологій в процедурах захисту дисертаційних робіт. *Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики : збірник наукових статей*. 2018. Вип. XXII. С. 18–24.
77. Мінцер О. П., Вороненко Ю. В., Сердюк А. М. Особливості створення державних стандартів післядипломної медичної освіти на основі інформаційних технологій. *Медична інформатика та інженерія*. 2008. № 3. С. 69–84.

78. Місюра А. Г., Шурпак С. О. Діагностика передчасного розриву плодових оболонок при недоношеній вагітності: реалії і перспективи. *Таврический медико-биологический вестник*. 2012. Т. 15. Ч. 1 (58). № 2. С. 221–222.

79. Михалев С. А., Бабиченко И. И., Шахпазян Н. К. Роль уrogenитальной инфекции в развитии спонтанных преждевременных родов. *Проблемы репродукции*. 2019. № 2. С. 86–92.

80. Назаренко Г.И. Лабораторные методы исследования. М.: Медицина. 2017. 368 с.

81. Передчасний розрив плодових оболонок : Наказ МОЗ України від 29.12.2005 р. № 782.

82. Ніточко К. О. Прогнозування, профілактика та шляхи зниження внутрішньоутробного інфікування при недоношеній вагітності та передчасному розриві навколоплодових оболонок : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Одеський Національний медичний університет. Одеса, 2014. 20 с.

83. Никашина А. А., Крукиер И. И., Нарезная Е. В., Авруцкая В. В. Нарушение метаболизма аминокислот в околоплодных водах при акушерской патологии. *Проблемы репродукции, специальный выпуск*. 2012. С. 38–39.

84. Никашина А. А., Крукиер И. И., Кудаев А. Е., Ходарева Н. К., Круглова С. В. Активность свободнорадикальных процессов в сыворотке крови женщин с беременностью высокого риска. *Медицинский вестник Юга России*. 2013. № 4. С. 115–118.

85. Никашина А. А., Нарезная Е. В., Крукиер И. И., Авруцкая В. В. Определение уровня L-цитруллина в амниотической жидкости у женщин с физиологической беременностью методом капиллярного электрофореза. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013. № 11. С. 39–41.

86. Николаева М. Г., Сердюк Г. В., Григорьева Е. Е. Роль полиморфизма гена ингибитора активатора плазминогена I типа как фактор

риска преждевременного разрыва плодных оболочек при доношенной беременности. *Бюллетень сибирской медицины*. 2013. Т. 12, № 6. С. 43–47.

87. Николюк Я. Я., Дяк К. В., Семеняк А. В. Психоемоційний стан у жінок як фактор ризику можливих передчасних пологів. *Медичний форум*. 2017. № 12 (12). С. 54–58.

88. Новикова В. А., Пенжоян Г. А., Рыбалказ Е. В., Аутлева С. Р., Сикальчук О. И., Асеева Е. В. Роль инфекции в преждевременном разрыве плодных оболочек. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2012. № 6. С. 35–39.

89. Пасієшвілі Н. М. Вплив інфекційних чинників на рівень перинатальної захворюваності та смертності у недоношених новороджених. *Міжнародний медичний журнал*. 2016. № 1. С. 42–48.

90. Печеряга С. В. Профілактика та лікування первинної плацентарної дисфункції при аномальному розміщенні плідного яйця в матці: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Буковинський Державний медичний університет. Чернівці, 2016. 20 с.

91. Пирогова В. І., Місюра А. Г. Клінічні варіанти перебігу передчасного розриву плодових оболонок. Перинатальні аспекти. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2015. № 2. С. 147–149.

92. Писарев Н. Л., Красилин К. С., Маковой А. И. Хориоамнионит. *Акушерство и гинекология*. 2012. № 2. С. 9–12.

93. Полозская Ю. В., Шакурова Е. Ю., Попова Т. В. Тактика ведения беременных с преждевременным излитием вод при доношенной беременности. *Акушерство и гинекология*. 2014. № 5. С. 32–36.

94. Радзинский В. Е., Ордянец И. М. Преждевременный разрыв плодных оболочек. М.: Медиабюро «Status Praesens». 2011. 20 с.

95. Руднева О. Д. Преждевременные роды: джунгли контраверсий. Коллегиальное обсуждение проблемы. *Здоровье женщины*. 2013. № 6. С. 42–46.

96. Садовский И. С., Романов И. О. Особенности течения беременности и исходы родов при внутриутробном инфицировании плода. *Росс. Вестник перинатологии и педиатрии*. 2013. № 1. С. 15–20.
97. Седзюх І. М., Дяк К. В., Семеняк А. В. Особливості загрози передчасних пологів у первородящих та повторнородящих. *Медичний форум*. 2017. № 12 (12). С. 54–58.
98. Селина Н. В., Карахалис Л. Ю., Андреева М. Д., Томашевский Д. В. Преждевременное излитие околоплодных вод при недоношенной беременности. *Проблемы репродукции*. 2012. № 4. С. 89–91.
99. Синякова А. А., Болотских В. М., Герасимова Е. Н., Савичева А. М. Динамическая оценка состояния микрофлоры влагалища в первом и втором триместрах беременности у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017. С. 76–77.
100. Синякова А. А. Современные представления о микробиоценозе влагалища и его влияние на исходы беременности. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017. № 6. С. 89–100.
101. Тажетдинов Е. Х. Эффективность акушерской тактики и родоразрешения женщин в сроки 28–36 недель беременности: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Российский университет дружбы народов. Москва, 2014. 20 с.
102. Толкач Ю. И., Кабисашвили М. К. Оценка полиморфизма генов цитокинов при недоношенной беременности, осложненной преждевременным излитием околоплодных вод. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2015. Т. 17. № 2. С. 15–16.
103. Трипілок К. М., Кримська Л. Б., Настирна У. В. Часові тенденції передчасних пологів. *Міжнародний журнал акушерства, педіатрії та гінекології*. 2014. № 2. С. 86–89.
104. Турова В. С., Хитров М. Н., Ильина Ю. Л. Об инфицировании последа при преждевременных родах. *Ж. Акушерства и женских болезней*. 2012. № 2. С. 54–58.

105. Унтілова Н. В. Ведення передчасних пологів при передчасному вилитті навколоплідних вод. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2008. Вип. 74, кн. 6. С. 167–171.

106. Унтілова Н. В. Вплив передчасного відтікання навколоплідних вод на перебіг пологів та стан новонародженого. *Вчені майбутнього* : тези доповідей науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю (м. Одеса, 15–16 жовтня 2007 р.). Одеса, 2007.

107. Унтілова Н. В. Гормональна функція фетоплацентарного комплексу у жінок з передчасним розривом плодових оболонок. *Молодь – медицині майбутнього* : тези доповідей науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю (м. Одеса, 23–24 квітня 2009 р.)

108. Унтілова Н. В. Інфекційні ускладнення у вагітних, роділей і породілей з передчасним розривом плодових оболонок. *Молодь – медицині майбутнього* : тези доповідей науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю (м. Одеса, 22–23 квітня 2010 р.). Одеса, 2010. С. 196.

109. Хамадьянов У. Р., Гумерова И. А., Хамадьянова А. У, Галимов А. И., Хамадьянова С. У., Тихонова Т. Ф. Патогенетические аспекты и перинатальные исходы при дородовом разрыве плодных оболочек. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2015. Т. 10. № 6 (60). С. 88–92.

110. Шалина Р. И., Курцер М. А., Плеханова Е. Р. Несвоевременное излитие околоплодных вод: активная и выжидательная тактика ведения преждевременных родов. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2012. Т. 5. № 1. С. 27–32.

111. Шалина Р. И., Херсонская Е. Б., Карачунская Е. М. Преждевременные роды и перинатальные исходы. *Акушерство и гинекология*. 2013. № 5. С. 27–33.

112. Шалина Р., Зверева А., Бреусенко Л. Сравнительная оценка методов подготовки шейки матки к родам. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2012. № 4. С. 49–54.

113. Abou E. L., Senoun G., Dowswell T., Mousa H. A. Planned home versus hospital care for preterm prelabour rupture of the membranes (PPROM) prior to 37 weeks' gestation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014. CD008053.
114. ACOG Practice Bulletin No. 139. Premature Rupture of Membranes. *Obstet. Gynecol*. 2013. № 122. P. 918–930.
115. Alger L., Pupkin M. Etiology of preterm premature rupture of the membrane. *Clin Obstet Gynecol*. 2013. № 29 (4). P. 758–770.
116. Almeida L., Schmauch A., Bergstorm S. A randomised study on the impact of peroral amoxicillin in women with prelabour rupture of membranes preterm. *Gynecol Obstet Invests*. 2014. № 1 (2). P. 82–84.
117. Al-Riyami N., Al-Shezawi F., Al-Ruheili I., Al-Dughaishi T., Al-Khabori M. Perinatal Outcome in Pregnancies with Extreme Preterm Premature Rupture of Membranes (Mid-Trimester PROM). *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2013. № 13 (1). P. 51–56.
118. Ananth C. V., Oyelese Y., Srinivas N. Preterm premature rupture of membranes, intrauterine infection, and oligohydramnios: risk factors for placental abruption. *Obstet Gynecol*. 2014. № 104 (1). P. 71–77.
119. Athayde N., Romeo R., Maymon E. Interleukin 16 hr pregnancy, parturition, rupture of fetal membranes, and microbial invasion of the amniotic cavity. *Am J Obstet Gynecol*. 2012. № 182 (1). P. 135–141.
120. Bankowska E. M., Leibschang J., Pawlowska A. Usefulness of determination of granulocyte elastase plasma level, c-reactive protein and white blood cell count in prediction in intrauterine infection in pregnant women after PROM. *Ginekol Pol*. 2013. № 74 (10). P. 1037–1043.
121. Barros F., Velez Mdel P. Temporal trends of preterm birth subtypes and neonatal outcomes. *Obstet Gynecol*. 2012. № 107 (5). P. 1035–1041.
122. Baumann P., Romeo R. Intra-amniotic infection, cytokines and premature labor. *Wien Klin Wochenschr*. 2014. № 107 (20). P. 598–607.
123. Been J. V., Degraeuwe P. L., Kramer B. W., Zimmermann L. J. Antenatal steroids and neonatal outcome after chorioamnionitis: a meta-analysis. *BJOG*. 2011. № 118. P. 113–122.

124. Bennett P. R., Rose M. P., Myatt L. Preterm labor: stimulation of arachidonic acid metabolism in human amnion cells by bacterial products. *Am J Obstet Gynecol.* 2012. № 156 (3). P. 649–655.

125. Berger R. et al. Prevention and Therapy of Preterm Birth. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Registry Number 015/025, February 2019)–Part 2 with Recommendations on the Tertiary Prevention of Preterm Birth and the Management of Preterm Premature Rupture of Membranes. *Geburtsh Frauenheilk.* 2019. № 79. P. 813–833.

126. Biggio J., Ramsey P. S., Oliver S. P. Midtrimester amniotic fluid matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) levels above the 90th percentile are a marker for subsequent preterm premature, rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2013. № 192 (1). P. 109–113.

127. Bond D. M., Middleton P., Levett K. M., van der Ham D. P. , Crowther C. A., Buchanan S. L. et al. Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2017; CD004735.

128. Botet F., Cararach V., Sentis J. Premature rupture of membranes in early pregnancy. Neonatal prognosis. *J Perinat Med.* 2014. № 22 (1). P. 45–52.

129. Birkenmaier A., Ries J. J., Kuhle J., Bürki N., Lapaire O., Hösli I. Placental α -microglobulin 1 to detect uncertain rupture of membranes in a European cohort of pregnancies. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2012. № 285 (1). P. 21–25.

130. Buhimschi I. A., Kramer W. B., Buhimschi C. S. Reduction-oxidation (redox) state regulation of matrix metalloproteinase activity in human fetal membrane. *Am J Obstet Gynecol.* 2012. № 182. P. 458–464.

131. Bukowski R., Sadovsky Y., Goodarzi H., Zhang H., Biggio J. R., Varner M. et al. Onset of human preterm and term birth is related to unique

inflammatory transcriptome profiles at the maternal fetal interface. *Peer J*. 2017. № 5. P. 3685.

132. Buyukbayrak E. E., Turan C., Unal O. Diagnostic power of the vaginal washing-fluid prolactin assay as an alternative method for the diagnosis of premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014. № 15 (2). P. 120–125.

133. Caloone J., Rabilloud M., Boutitie F., Traverse-Glehen A., Allias-Montmayeur F., Denis L. et al. Accuracy of several maternal seric markers for predicting histological chorioamnionitis after preterm premature rupture of membranes: a prospective and multicentric study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Med*. 2016. № 205. P. 133–140.

134. Chang K. H., Kim H. J., Yu H. J., Lee J., Kim J. S., Choi S. J. et al. Comparison of antibiotic regimens in preterm premature rupture of membranes: neonatal morbidity and 2-year follow-up of neurologic outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017. № 30. P. 2212–2218.

135. Christie J. H., Keay S. D., Morgan M. Puerperal sepsis: a disease of the past? *BJOG*. 2013. № 108 (1). P. 127.

136. Conde-Agudelo A., Romero R. Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks of gestation: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2009. № 200. P. 595–609.

137. Cooperstock M., England J., Wolfe R. Circadian incidence of labor onset hour, inpretermbirthand-chorioamnionitis. *Obstet Gynecol*. 2013. № 70. P. 852–855.

138. Costantine M. M., Weiner S. J., Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Effects of antenatal exposure to magnesium sulfate on neuroprotection and mortality in preterm infants: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2009. № 114. P. 354–364.

139. Cunha G. S., Mezzacappa-Filho F., Ribeiro J. D. Risk factors for bronchopulmonary dysplasia in very low birth: weight newborns treated with mechanical ventilation in the first, week of life. *J Trop Pediatr*. 2014. № 5. P. 334–340.
140. Danesh A., Janghorbani M., Khalatbari S. Effects of antenatal corticosteroids on maternal serum indicators of infection in women at risk for preterm delivery: a randomized trial comparing betamethasone and dexamethasone. *J Res Med Science*. 2012. № 17. P. 911.
141. Di Naro E., Ghezzi F., Raio L. C-reactive protein in vaginal fluid of patients with preterm premature rupture of membranes. *Acta Obstet. Gynecol Scand*. 2014. № 82. P. 1072–1079.
142. Doyle L. W., Crowther C. A., Middleton P., Marret S., Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009. CD004661.
143. Dritsakou K., Liosis G., Gioni M., Glynou E., Avdeliodi K., Papagaroufalas K. CRP levels in extremely low birth weight (ELBW) septic infants. *J. Matern Fetal Neonatal Med*. 2015. № 28 (2). P. 237–239.
144. Dussaux C., Senat M. V., Bouchghoul H., Benachi A., Mandelbrot L., Kayem G. Preterm premature rupture of membranes: is home care acceptable? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018. № 17. P. 2284–2292.
145. Dyak K. V., Yuzko O. M., Semeniak A. V. Interleukin-8 as a marker of preterm labour. *The scientific heritage*. 2017. № 17 (17). C. 26–30.
146. Edwin S. S., Romeo R., Rathnasabapathy C. M. Protein kinase C stimulates release of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 by human decidual cells. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014. № 12. P. 231–236.
147. Effer S. B., Moutquin J. M., Farine D. Neonatal survival rates in 860 singleton live births at 24 and 25 weeks gestational age. A Canadian multicentre study. *BJOG*. 2014. № 109. P. 740–745.

148. El-Shazly S., Makhseed M., Azizieh F. Increased-expression-of pro-inflammatory cytokines in placentas of women undergoing spontaneous preterm delivery or premature rupture of membranes. *Am J Reprod Immunol.* 2014. № 52. P. 45–52.
149. Ekin A., Gezer C., Taner C. E., Ozeren M. Perinatal outcomes in pregnancies with oligohydramnios after preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014. № 28. P. 1–5.
150. Erdemoglu E., Mungan T. Significance of detecting insulin-like growth factor binding protein-1 in cervicovaginal secretions: comparison-with nitrazine test and amniotic fluid volume assessment. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011. № 83. P. 622–626.
151. Ernest J. M. Neonatal consequences of preterm PROM. *Clin Obstet Gynecol.* 2013. № 41. P. 827–831.
152. Ferguson K. K., McElrath T. F., Chen Y. H., Loch-Caruso R., Mukherjee B., Meeker J. D. Repeated measures of urinary oxidative stress biomarkers during pregnancy and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2015. № 212 (2). P. 208.
153. Fernandes G. L., Torloni M. R., Hisaba W. J., Klimke D., Novaes J., Sancovski M., Peixoto S. Premature rupture of membranes before 28 weeks managed expectantly: maternal and perinatal outcomes in a developing country. *J. Obstet Gynaecol.* 2012. № 28. P. 1–5.
154. Fortunato S. J., Menon R., Lombardi S. J. Collagenolytic enzymes (gelatinases) and their inhibitors in human amniochorionic membrane. *Am. J Obstet Gynecol.* 2012. № 177. P. 731–741.
155. Gaucherand P., Salle B., Sergeant P. Comparative study of three vaginal markers of the premature rupture of membranes. Insulin like growth factor binding protein 1 diamine-oxidase pH7. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013. № 76. P. 536–540.
156. Getahun D., Strickland D., Ananth C. V., Fassett M. J., Sacks D. A., Kirby R. S. Recurrence of preterm premature rupture of membranes

in relation to interval between pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2010. № 202. P. 570.

157. Giles M., Garland S., Oats J. J. Management of preterm prelabour rupture of membranes: an audit. How do the results compare with clinical practice guidelines? *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2014. № 45. P. 201–206.

158. Gomez-Lopez N., Hernandez-Santiago S., Lobb A. P. et al. Normal and Premature rupture of Fetal Membranes at Term Delivery Differ in Regional Chemotactic Activity and Related Chemokine. *Cytokine Production. Rep. Science.* 2013. Vol. 20. № 3. P. 276–284.

159. Grable I. A., Heine R. P. Neutrophil granule products: can they identify subclinical chorioamnionitis in patients with preterm premature rupture of membranes? *Am J Obstet Gynecol.* 2013. № 189. P. 808–812.

160. Grill A., Olischar M., Weber M., Pollak A., Leitich H. Type of delivery onset has a significant impact on post-natal mortality in preterm infants of less than 30 weeks' gestation. *Acta Paediatr.* 2014. № 103 (7). P. 722–726.

161. Grisaru-Granovsky S., Eitan R., Kaplan M. Expectant management of midtrimester premature rupture of membranes *i* a plea for limits. *J Perinatol.* 2013. № 23. P. 235–329.

162. Gudin D. A. Risk factors for the development of preterm premature rupture of the membranes after arrest of preterm labor. *Am J Obstet Gyneco.* 2014. № 173. P. 1310–1315.

163. Hackney D. N., Kuo K., Petersen R. J., Lappen J. R. Determinants of the competing outcomes of intrauterine infection, abruption or spontaneous preterm birth after preterm premature rupture of membranes. *J. Matern Fetal Neonatal Med.* 2015. № 7. P. 1–6.

164. Hamer D., Darmstadt D., Carlin J. Etiology of bacteremia in young infants in six countries. *Pediatr Infect Dis J.* 2015. № 34 (1). P. 1–8.

165. Hamilton S., Oomomian Y., Stephen G. Macrophages Infiltrate the Human and Rat Decidua During Term and Preterm Labor: Evidence That Decidual Inflammation Precedes Labor. *Biology of Reproduction.* 2012. Vol. 6. № 2. P. 39.

166. Haroon A., Maheen H., Salat M. S., Dileep D., Ahmed S., Akhtar A. S., Ali S. R. Risk factors for intraventricular haemorrhage in preterm infants from a tertiary care hospital of Karachi, Pakistan. *J Pak Med Assoc.* 2014. № 64 (10). P. 1146–1150.
167. Hofmeyr G. J., Eke A. C., Lawrie T. A. Amnioinfusion for third trimester preterm premature rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014. CD000942.
168. Huchon C., Deffieux X., Beucher G., Capmas P., Carcopino X., Costedoat-Chalumeau N. Pregnancy loss: French clinical practice guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016. № 201. P. 18–26.
169. Hsu C. D., Meaddough E., Hong S. F. Dual roles of amniotic fluid nitric oxide and prostaglandin E2 in preterm labor with intra-amniotic infection. *Am J Perinatol.* 2013. № 15. P. 683–687.
170. Igbinosa I., Moore F. A. 3rd, Johnson C., Block J. E. Comparison of rapid immunoassays for rupture of fetal membranes. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017. № 17. P. 128.
171. Jafarzaden L., Danesh A., Sadeghi M., Heybati F., Hashemzaden M. Analysis of relation between tumor necrosis factor alpha gene (G308A polymorphism) with preterm labor. *Int J Prev Med.* 2013. № 4 (8). P. 896–901.
172. Janota J., Stranak Z., Belohlavkova S. Postnatal increase of procalcitonin in premature newborns is enhanced by chorioamnionitis and neonatal sepsis. *Eur J Clin Invest.* 2014. № 31. P. 978–983.
173. Jung E. J., Byun J. M., Kim Y. N., Lee K. B., Sung M. S., Kim K. T. et al. Antenatal magnesium sulfate for both tocolysis and fetal neuroprotection in premature rupture of the membranes before 32 weeks' gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018. № 31. P. 1431–1441.
174. Kacerovsky M., Musilova I., Jacobsson B., Drahosova M., Hornychova H., Janku P., Prochazka M., Simetka O., Andrys C. Cervical fluid IL-6 and IL-8 levels in pregnancies complicated by preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015. № 28 (2). P. 134–140.

175. Kacerovsky M., Pliskova L., Menon R., Kutova R., Musilova I., Maly J., Andrys C. Microbial load of umbilical cord blood Ureaplasma species and Mycoplasma hominis in preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014. № 27 (16). P. 1627–1632.
176. Kenyon S., Boulvain M., Neilson J. P. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 :CD001058.
177. Kenyon S., Pike K., Jones D. R., Brocklehurst P., Marlow N., Salt A. et al. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with preterm rupture of the membranes: 7-year follow-up of the ORACLE I trial. *Lancet.* 2008. № 372. P. 1310–1318.
178. Khoshnood Shariati M., Karimi Z., Rezaienejad M. et al. Perinatal complications associated with preterm deliveries at 24 to 33 weeks and 6 days gestation (2011–2012): a hospital based retrospective study. *Iran J. Reprod. Med.* 2015. № 13(11). P. 697–702.
179. Kilpatrick S., Patil R., Connell J. Risk factors for previable premature rupture of membranes or advanced cervical dilation: a case control study. *Am J. Obstet Gynecol.* 2014. № 194. P. 1174–1175.
180. Kirschbaum T. Antibiotics in the treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 2014. № 168. P. 1239–1246.
181. Kishida T., Yamada H., Furuta I. Increased levels of interleukin-6 in cervical secretions and assessment of the uterine cervix by transvaginalultrasonography predict preterm premature rupture of the membranes. *Fetal Diagn Ther.* 2013. № 18. P. 98–104.
182. Ko H. S., Cheon J. Y., Choi S. Kю et al. Placental histologic patterns and Neonatal seizure, in preterm premature rupture of membrane. *J. Matern.Fetal Neonatal Med.* 2016. Vol. 4. P. 1–24.
183. Kovacevich G. J., Gaich S. A., Lavin J. P. The prevalence of thromboembolic events among women with extended bed rest prescribed as part of

the treatment for premature labor or preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2014. № 182. P. 1089–1092.

184. Kwak D. W., Hwang H. S., Kwon J. Y., Park Y. W., Kim Y. H. Co-infection with vaginal *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* increases adverse pregnancy outcomes in patients with preterm labor or preterm premature rupture of membranes. *J. Matern Fetal Neonatal Med*. 2013. № 18.

185. Lamont R. F., Anthony F., Myatt L. Production of prostaglandin E2 by human amnion in vitro in response to addition of media conditioned by microorganisms associated with chorioamnionitis and preterm labor. *Am J Obstet Gynecol*. 2013. № 162. P. 819–825.

186. Larsen B. Vaginal flora in health and disease. *Clin Obstet Gynecol*. 2014. № 36. P. 107–121.

187. Laskin M., Yinon Y., Whittle W. L. Preterm premature rupture of membranes in the presence of cerclage: is the risk for intra-uterine infection and adverse neonatal outcome increased? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012. № 25 (4). P. 424–428.

188. Lee J. H., Romero R., Kim S. M., Chaemsaitong P., Park C. W., Park J. S. et al. A new anti-microbial combination prolongs the latency period, reduces acute histologic chorioamnionitis as well as funisitis, and improves neonatal outcomes in preterm PROM. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016. № 29. P. 707–720.

189. Leeman L. M. Premature rupture of membranes in the second trimester. *J Fam Pract*. 2014. № 42. P. 293–299.

190. Ler R. G., Riley S. G., Antipatis G. Cytokines and the regulation of apoptosis in reproductive tissues: a review. *Am J Reprod Immunol*. 2013. № 42. P. 100–109.

191. Lortie E., Goffinet F., Marret S., Vayssiere C., Flamant C., Quere M. et al. Tocolysis after preterm premature rupture of membranes and neonatal outcome: a propensity-score analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2017. P. 217–212.

192. Lorthe E., Ancel P. Y., Torchin H. et al. Impact of Latency Duration on the Prognosis of Preterm Infants after Preterm Premature Rupture of Membranes at 24 to 32 Weeks' Gestation: A National Population-Based Cohort Study. *J. Pediatr.* 2017. P. 182–147.
193. Lewis D. F., Fontenot M. T., Brooks G. G. Latency period after preterm premature rupture of membranes: a comparison of ampicillin with and without sulbactam. *Obstet Gynecol.* 2013. № 86. P. 392–395.
194. MacIntyre D. A., Sykes L., Teoh T. G., Bennett P. R. Prevention of preterm labour via the modulation of inflammatory pathways. *Matern Fetal Neonatal Med.* 2012. № 1. P. 17–20.
195. Mackeen A. D., Seibel-Seamon J., Muhammad J., Baxter J. K., Berghella V. Tocolytics for preterm premature rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014. CD007062.
196. Magann E. F., Haram K., Ounpraseuth S., Mortensen J. H., Spencer H. J., Morrison J. C. Use of corticosteroids in special circumstances: a comprehensive review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017. № 96. P. 395–409.
197. Maradny E. E., Kanayama N., Halim A. Stretching of fetal membranes increases the concentration of interleukin-8 and collagenase activity. *Am J Obstet Gynecol.* 2012. № 174. P. 843–849.
198. Marret H., Descamps P., Fignon A. Management of premature rupture of membranes in a monofetal pregnancy before 28 weeks gestation. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2013. № 27. P. 665–675.
199. Martius J. A., Roos T., Gora B. Risk factors associated with early-onset sepsis in premature infants. *Eur J-Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014. № 85. P. 151–158.
200. Maymon E., Romeo R., Pacora P. Evidence for the participation of interstitial collagenase (matrix metalloproteinase 1) in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2014. № 183. P. 914–920.
201. Mazor M., Chaim W., Shinwell E. S. Asymptomatic amniotic fluid invasion with *Candida albicans* in preterm premature rupture of membranes.

Implications for obstetric and neonatal management. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013. № 72. P. 52–54.

202. Mehra S., Amon E., Hopkins S., Gavard J. A., Shyken J. Transvaginal cervical length and amniotic fluid index: can it predict delivery latency following preterm premature rupture of membranes? *Am J Obstet Gynecol*. 2015. № 212. P. 400.

203. Meisner M. Pathobiochemistry and clinical-use of procalcitonin. *Clin Chim Acta*. 2014. № 323. P. 17–29.

204. Menon R. Oxidative stress damage as a detrimental factor in preterm birth pathology. *Front Immunol*. 2014. № 5. P. 567.

205. Mercer B. M., Miodovnik M., Thurnau G. R. Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes. A randomized controlled trial. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *JAMA*. 2014. № 24. P. 989–995.

206. Mercer B. M., Rabello Y. A., Thurnau G. R. The NICHD-MFMU antibiotic treatment of preterm PROM study: impact of initial amniotic fluid volume on pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 2012. № 194. P. 438–445.

207. Moretti M., Sibai B. M. Maternal and perinatal outcome of expectant management of premature rupture of membranes in the midtrimester. *Am J Obstet Gynecol*. 2013. № 159. P. 390–396.

208. Morris J. M., Roberts C. L., Bowen J. P. J., Bond D. M., Algert C. S., Thornton J. G., Crowther C. A. Immediate delivery compared with expectant management after preterm pre-labour rupture of the membranes close to term (PPROMT trial): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2016. № 387. P. 444–452.

209. Motta M., Zini A., Regazzoli A., Garzoli E., Chirico G., Caimi L., Calarco M. Diagnostic accuracy and prognostic value of the CD64 index in very low birth weight neonates as a marker of early-onset sepsis. *Scand J Infect Dis*. 2014. № 46 (6). P. 433–439.

210. Mufti P., Setna F., Nazir K. Early neonatal mortality: effects of interventions on survival of low birth babies weighing 1000-2000g. *J Pak Med Assoc.* 2013. № 56. P. 174–176.
211. Musilova I., Pliskova L., Kutova R., Hornychova H., Jacobsson B., Kacerovsky M. Ureaplasma species and Mycoplasma hominis in cervical fluid of pregnancies complicated by preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014. V. 28. P. 1–7.
212. Musilova I., Kutová R., Pliskova L., Stepan M., Menon R., Jacobsson B., Kacerovsky M. Intraamniotic inflammation in women with preterm prelabour rupture of membranes. *Plos One.* 2015. № 10. P. 7.
213. National Institute for Health and Care Excellence. Preterm Labour and Birth. NICE guideline 25. London: NICE; 2015.
214. Nava Flores J., Enriquez Miranda M. C., Hernandez-Valencia M. Maternal and fetal morbidity in patients with premature rupture of the membrane after 27-week gestation. Causes and costs. *Ginecol Obstet Mex.* 2013. № 71. P. 343–348.
215. Nelson D. M., Stempel L. E., Zuspan F. P. Association of prolonged, preterm premature rupture of the membranes and abruptio placentae. *J Reprod Med.* 2013. № 31. P. 249–253.
216. Newton E. R. Preterm labor, preterm premature rupture of membranes, and chorioamnionitis. *Clin Perinatol.* 2014. № 32. P. 571–600.
217. Nijman T. A. J., van Vliet E. O. G., Naaktgeboren C. A., Oude R. K. , de L. T., Bax C. J. Nifedipine versus placebo in the treatment of preterm prelabor rupture of membranes: a randomised controlled trial. Assessment of perinatal outcome by use of tocolysis in early labor – APOSTEL IV trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Med.* 2016. № 205. P. 79–84.
218. Nguyen T., Guinn D. A., Rodriguez A. Strategies to decrease costs associated with GBS prophylaxis in preterm gestations. *Prim. Care Update Ob Gyns.* 2013. № 5. P. 148–149.

219. O'Callaghan M. E., MacLennan A. H., McMichael G. L., Haan E. A., Dekker G. A. Single-nucleotide polymorphism associations with preterm delivery: a case-control replication study and meta-analysis. *Pediatr Res*. 2013. № 74 (4). P. 433–438.
220. Olofsson P., Rydhstorm H., Sjoberg N. O. How Swedish obstetricians manage premature rupture of the membranes in preterm gestations. *Am J Obstet Gynecol*. 2012. № 159. P. 1028–1034.
221. Ovalle A., Martinez M. A., Kakarieka E. Antibiotic administration-in patients with preterm premature rupture of membranes reduces the rate of histological chorioamnionitis: a prospective, randomized, controlled study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012. № 12. P. 35–41.
222. Pacora P., Maymon E., Gervasi M. T. Lactoferrin in intrauterine infection, human parturition, and rupture of fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2013. № 183. P. 904–910.
223. Palacio M., K€uhnert M., Berger R., Larios C.L., Marcellin L. Meta-analysis of studies on biochemical marker tests for the diagnosis of premature rupture of membranes: comparison of performance indexes. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014. № 14. P. 183.
224. Palmer L., Grabowska K., Burrows J., Rowe H., Billing E., Metcalfe A. A retrospective cohort study of hospital versus home care for pregnant women with preterm prelabor rupture of membranes. *Int J Gynecol Obstet*. 2017. № 137. P. 180–184.
225. Pasquier J. C., Rabilloud M., Picaud J. G. A prospective population-based study of 598 cases of PPRM between 24 and 34 weeks' gestation: description, management, and mortality (DOMINOS, cohort). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014. № 121. P. 164–170.
226. Peaceman A. M., Lai Y., Rouse D. J., Spong C. Y., Mercer B. M., Varner M. W. et al. Length of latency with preterm premature rupture of membranes before 32 weeks' gestation. *Am J Perinatol*. 2015. № 32. P. 57–62.

227. Petit C., Deruelle P., Behal H., Rakza T., Balagny S., Subtil D. et al. Preterm premature rupture of membranes: which criteria contradict home care management? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018. № 97. P. 1499–1507.
228. Ramos B. R., Mendes N. D., Tanikawa A. A., Amador M. A., dos Santos N. P., dos Santos S. E. et al. Ancestry informative markers and selected single nucleotide polymorphisms in immunoregulatory genes on preterm labor and preterm premature rupture of membranes: a case control study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016. Vol. 16. P. 30.
229. Renzo D. G. C., Giardina I., Coata G., Tommaso D. M. Identification of preterm labor: the role of the fibronectin and ultrasound cervicometry and their association. *Minerva Ginecol*. 2011. № 63 (6). P. 477–483.
230. Ricotti A., Salvo V., Zimmermann L.J., Gavilanes A.W., Barberi I., Lista G., Colivicchi M., Temporini F., Gazzolo D. N-SIPPV versus bi-level N-CPAP for early treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013. № 26 (13). P. 1346–1351.
231. Robson M. S., Turner M. J., Strange J. M. Is amniotic fluid quantitation of value in the diagnosis and conservative management of pre-labour membrane rupture at term? *Br J Obstet Gynaecol*. 2012. № 97. P. 324–328.
232. Rowe T. F., King E. A., MacDonald E. C. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 expression in human amnion mesenchymal and epithelial cells. *Am J Obstet Gynecol*. 2012. № 176. P. 915–923.
233. Ryo E., Ikeya M., Sugimoto M. Clinical study of the effectiveness of irinipenem/cilastatin sodium as the antibiotics of first choice in the expectant management of patients with preterm premature rupture of membranes. *J Infect Chemother*. 2014. № 11. P. 32–36.
234. Sabogal C. P., Fonseca J., Garcia-Perdomo H. A. Validation of diagnostic tests for histologic chorioamnionitis: systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018. № 228. P. 13–26.

235. Sain Si Goel N., Sharma M., Arora B. C-reactive protein as an indicator of sub-clinical infection in cases of premature rupture of membranes. *IndianPatholMicrobiol.* 2013. № 46. P. 515–516.
236. Schlabritz-Loutsevitch N., Maher J., Buchmann J., Naberezhnev Y., Winarno A. S., Seliger G. Mid-trimester preterm premature rupture of membranes (PPROM): etiology, diagnosis, classification, international recommendations of treatment options and outcome. *J. Perinat. Med.* 2017. № 46 (5). P. 465–488.
237. Schrag S. J., Hadler J. E., Arnold K. E. Risk factors for invasive, early-onset *Escherichia coli* infections in the era of widespread intrapartum antibiotic use. *Pediatrics.* 2012. № 118. P. 570–576.
238. Shaarawy M., El-Minawi A. M. Prolactin and calcitropic hormones in preterm premature rupture of membranes. *J Gynaecol Obstet.* 2013. № 84. P. 200–207.
239. Shalak L., Perlman J. M. Hemorrhagic-ischemic cerebral injury in the preterm infant: current concepts. *Clin Perinatol.* 2012. № 29. P. 745–763.
240. Sharp G. C., Stock S. J., Norman J. E. Fetal assessment methods for improving neonatal and maternal outcomes in preterm prelabour rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014. CD010209.
241. Sheikh I. A., Ahmad E., Jamal M. S., Rehan M., Assidi M., Tayubi I. A. et al. Spontaneous preterm birth and single nucleotide gene polymorphisms: a recent update. *BMC Genomics.* 2016. № 17 (9). P. 759.
242. Shin J. E., Shin J. C., Kim S. J., Lee Y., Park I. Y., Lee S. Early midtrimester serum insulin-like factors and cervical length to predict preterm delivery. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2016. № 55 (1). P. 45–49.
243. Shook L. L., Buhimschi C. S., Dulay A. T. Fetuin-mediated aggregation of amniotic fluid proteins into calcifying nanoparticles (CNP) and preterm premature rupture of membranes (PPROM). *American journal of obstetrics and gynecology.* 2012. Vol. 206. Issue 1. P. S7.
244. Simhan H. N., Canavan T. P. Preterm premature rupture of membranes: diagnosis, evaluation and management strategies. *BJOG.* 2013. № 112. P. 32–37.

245. Soydinc H. E., Sak M. E., Evliyaoglu O., Evsen M. S., Turgut A., Özler A., Yıldız İ., Gul T. Prolidase, matrix metalloproteinases 1 and 13 activity, oxidative-antioxidative status as a marker of preterm premature rupture of membranes and chorioamnionitis in maternal vaginal washing fluids. *Int J Med Sci.* 2013. № 10 (10). P. 1344–1351.
246. Tampakoudis P., Kalachanis J., Grimbizis G. Prophylactic administration of amoxicillin and clavulanic acid in pregnant women with premature rupture of the membranes. *J Chemother.* 2012. № 8. P. 290–294.
247. Tanir H. M., Sener T., Artan S. Programmed cell death (apoptosis) in placentas from normal pregnancy and pregnancy complicated by term (t) and preterm (p) premature rupture of membranes (PROM). *Arch Gynecol Obstet.* 2013. № 273. P. 98–103.
248. Thomson A. J. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Care of Women Presenting with Suspected Preterm Prelabour Rupture of Membranes from 24+0 Weeks of Gestation. *BJOG.* 2019. № 126. P. 152–166.
249. Travers C. P., Clark R. H., Spitzer A. R., Das A., Garite T. J., Carlo W. A. Exposure to any antenatal corticosteroids and outcomes in preterm infants by gestational age: prospective cohort study. *BMJ.* 2017. № 356. P. 1039.
250. Van der Ham D. P., Vijgen S. M. C., Nijhuis J. G., van Beek J. J., Opmeer B. C. Induction of labor versus expectant management in women with preterm prelabor rupture of membranes between 34 and 37 Weeks. A Randomized controlled trial. *PLoS Med.* 2012. № 9. P. 4.
251. Van der Ham D. P., Van Teeffelen A., Mol B. W. Prelabour rupture of membranes: overview of diagnostic methods. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2012. Vol. 24 (6). P. 408–412.
252. Van Teeffelen S., Pajkrt E., Willekes C., Van Kuijk S. M., Mol B. W. Transabdominal amnioinfusion for improving fetal outcomes after oligohydramnios secondary to preterm prelabour rupture of membranes before 26 weeks. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013. CD009952.

253. Verma U., Goharkhay N., Beydoun S. Conservative management of preterm premature rupture of membranes between 18 and 23 weeks of gestation-maternal and neonatal outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013. № 128. P. 119–124.
254. Vermillion S. T., Kooba A. M., Soper D. E. Amniotic fluid index values after preterm premature rupture of the membranes and subsequent perinatal infection. *Am J Obstet Gynecol.* 2013. № 183. P. 271–276.
255. Villar J. Abalos E., Carroli G. Heterogeneity of perinatal outcomes in the preterm delivery syndrome. *Obstet Gynecol.* 2014. № 104. P. 78–87.
256. Walker M. W., Picklesimer A. H., Clark R. H., Spitzer A. R., Garite T. J. Impact of duration of rupture of membranes on outcomes of premature infants. *J Perinatol.* 2014. № 34 (9). P. 669–672.
257. Wang G. H., Dai C. L., Liu Y. F., Li Y. M. Cerebral and renal abscess and retino-choroiditis secondary to *Candida albicans* in preterm infants: eight case retrospective study. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2013. № 40 (4). P. 519–523.
258. Werlen S., Raia T., Di Bartolomeo A., Chauleur C. Preterm labor: Reproducibility of detection test of PAMG-1 before and after digital examination, and transvaginal ultrasound cervical length. *Gynecol Obstet Fertil.* 2015. № 43 (10). P. 640–645.
259. Xiao Z. H., Andre P., Lacaze-Masmoneil T. Outcome of premature infants delivered after prolonged premature rupture of membranes before 25 weeks of gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013. № 90. P. 67–71.
260. Yang L., Taylor D. R., Kaufman H. H. Maternal and fetal outcomes of spontaneous preterm premature rupture of membranes. *Am Osteopath Assoc.* 2014. № 104. P. 537–542.
261. Yonemoto H., Young C. B., Ross J. T. Changes in matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 in the fetal amnion and chorion during gestation and at term and preterm labor. *Placenta.* 2012. № 27. P. 669–677.
262. Yu H., Wang X., Gao H., You Y., Xing A. Perinatal outcomes of pregnancies complicated by preterm premature rupture of the membranes before

34 weeks of gestation in a tertiary center in China: A retrospective review. *Biosci Trends*. 2015. № 9 (1). P. 35–41.

263. Zare-Bidaki M., Sadrinia S., Erfani S., Afkar E., Ghanbarzade N. Antimicrobial properties of amniotic and chorionic membranes: a comparative study of two human fetal sacs. *J Reprod Infertil*. 2017. № 18 (2). P. 218–224.

264. Zelynsky O. O., Domakova N. V. State of the protein-synthesizing function of the placenta with premature rupture of membranes. *Journal of Health Sciences*. 2014. № 4 (14). P. 57–62.

265. Zhang H. D., Chen H. C., Shan L. F. Study on the relationship between copper, lysyl oxidase and premature rupture of membranes. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2014. № 41. P. 7–11.

ДОДАТКИ

Додаток А

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ
ДИСЕРТАЦІЇ

Видання, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Унтілова Н. В. Ведення передчасних пологів при передчасному вилитті навколоплідних вод. *Актуальні питання медичної науки та практики* : збірник наукових праць ЗМАПО. Випуск 74. Запоріжжя, 2008. С. 167–171.

2. Зелінський О. О., Унтілова Н. В. Особливості мікробіоценозу піхви у вагітних з передчасним розривом плодових оболонок. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. 2011. С. 392–396. (Дисертантом проведено аналіз літературних джерел, написано вступ і сформульовано висновки статті)

3. Zelynskyy O. O., Domakova N. V. State of the protein-synthesizing function of the placenta with premature rupture of membranes. *Journal of Health Sciences*. 2014. № 4 (14). P. 57–62. (Дисертант провів аналіз матеріалу і підготував статтю до друку).

4. Зелінський О. О., Домакова Н. В. Оцінка висоти стовпа амніотичної рідини у прогнозуванні перинатальних наслідків при недоношеній вагітності, ускладненій передчасним розривом плодових оболонок. *Вісник проблем біології медицини*. 2015. Вип. 2. Том 3 (120). С. 123–126. (Дисертант самостійно провів набір клінічного матеріалу, виконав статистичну обробку результатів лабораторних досліджень, підготував статтю до друку)

5. Зелінський О. О., Домакова Н. В. Стан білоксинтезувальної функції плаценти при передчасному розриві плодових оболонок. *Здоров'я жінчини*. 2015. № 4. С. 93–95. (Дисертант самостійно провів набір клінічного матеріалу, сформулював практичні рекомендації, підготував статтю до друку)

6. Артьоменко В. В., Домакова Н. В. Порівняльні аспекти активної та очікувальної тактики ведення передчасних пологів при вилитті навколоплідних вод. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шу-*

ника. Київ, 2019. С. 19–24. (Дисертант провів аналіз матеріалу і підготував статтю до друку)

7. Зелінський О. О., Унтілова Н. В. Можливості прогнозування хоріонамніоніту при передчасних пологах, ускладнених передчасним розривом плодових оболонок у жінок Приморського регіону України. *Вісник морської медицини*. 2009. № 3 (45). С. 34–37. (Дисертант самостійно провів набір й оцінку клінічного матеріалу і підготував статтю до друку)

Видання, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

8. Унтілова Н. В. Інфекційні ускладнення у вагітних, роділей і породілей з передчасним розривом плодових оболонок. *Молодь – медицині майбутнього* : тези доповідей Міжнар. наук. конфер. студентів (м. Одеса, 22–23 квітня 2010 р.). Одеса, 2010. С. 196.

9. Домакова Н. В. Сучасна тактика ведення передчасних пологів при вилитті навколоплідних вод. *Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги* : тези наук.-практ. семінару у форматі телемосту (Київ–Одеса–Миколаїв–Херсон, 12 вересня 2019 р.) : збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика, Київ, 2019. С. 112.

10. Домакова Н. В. Функціональний стан плаценти при передчасному розриві амніотичних оболонок. *Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини* : тези доповідей наук.-практ. конфер. з міжнар. участю, присвяченої 150-річчю з дня народження В. В. Вороніна (м. Одеса, 9–10 квітня 2020 р.). Одеса, 2020. С. 120.

Додаток Б

Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень доповідались на:

- міжнародній науковій конференції студентів «Молодь – медицині майбутнього» (м. Одеса, 22–23 квітня 2010 р.), тема «Інфекційні ускладнення у вагітних, роділей і породілей з передчасним розривом плодових оболонок» (доповідь; тези);

- науково-практичному семінарі у форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (Київ–Одеса–Миколаїв–Херсон, 12 вересня 2019 р.), тема «Сучасна тактика ведення передчасних пологів при вилитті навколоплідних вод» (доповідь; тези);

- науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченої 150-річчю з дня народження В. В. Вороніна (м. Одеса, 9–10 квітня 2020 р.), тема «Функціональний стан плаценти при передчасному розриві амніотичних оболонок» (доповідь; тези).