

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

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**МОСЕНДЗ ОЛЕНА ВОЛОДИМИРІВНА**

УДК 618.39-06:618.344-003.215-005.1-084

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**ОПТИМІЗАЦІЯ ТАКТИКА ВЕДЕННЯ ДУЖЕ РАННІХ**  
**ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ**

в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина  
(наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»)

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне  
джерело \_\_\_\_\_ О.В. Мосендз

Науковий керівник: Вдовиченко Ю.П., чл.-кор. НАМН України, доктор  
медичних наук, професор

Київ – 2022

## АНОТАЦІЯ

**Мосендз О.В.** Оптимізація тактики ведення дуже ранніх передчасних пологів. – Кваліфікаційна наукова робота на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»). – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика. – Київ, 2022.

Дисертаційна робота присвячена зниженню частоти перинатальної патології у жінок із дуже ранніми передчасними пологами на підставі вивчення клініко-ехографічних, доплерометричних, ендокринологічних та мікробіологічних показників, а також удосконалення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів. Для вирішення поставленої мети були визначені наступні завдання: встановити основні чинниками та структуру термінів розвитку дуже ранніх передчасних пологів; з'ясувати особливості клінічного перебігу вагітності при дуже ранніх передчасних пологах; визначити частота та структуру показань до різних методів розродження жінок із дуже ранніми передчасними пологами; вивчити порівняльні аспекти різних методів токолізу при дуже ранніх передчасних пологах; показати перинатальні наслідки розродження дуже ранніх передчасних пологів; представити морфологічні зміни плаценти при дуже ранніх передчасних пологах; удосконалити та впровадити алгоритм діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок із дуже ранніми передчасними пологами. Об'єкт дослідження – дуже ранні передчасні пологи. Предмет дослідження – перебіг вагітності, пологів, стан фетоплацентарного комплексу та новонароджених. Методи дослідження – клінічні, ехографічні, кардіотокографічні, доплерометричні, ендокринологічні, мікробіологічні, морфологічні та статистичні.

Науково обґрунтовано негативний вплив хронічної урогенітальної інфекції на розвиток дуже ранніх передчасних пологів. Розширені наукові дані про клінічний перебіг дуже ранніх передчасних пологів, які полягають у високому рівні порушень функціонального стану фетоплацентарного комплексу та адаптаційних можливостей плода, що приводить до значної частоти анте- та інтранатальних втрат при розродженні через природні статеві шляхи. Науково представлено вплив різних методів токолізу на клінічний перебіг та перинатальні наслідки у різні терміни вагітності. Отримані дані дозволили науково обґрунтувати необхідність удосконалення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок із дуже ранніми передчасними пологами. Вивчено порівняльні аспекти чинників ризику та структури термінів розвитку дуже ранніх передчасних пологів. Проведено порівняльний клінічний аналіз перебігу вагітності, пологів та перинатальних наслідків у жінок із дуже ранніми передчасними пологами, які отримували різні методи діагностичних та лікувально-профілактичних заходів. Встановлено частоту та структуру показань до абдомінального розродження при дуже ранніх передчасних пологів із урахуванням функціонального стану фетоплацентарного комплексу та подальших перинатальних наслідків. Удосконалено та впроваджено алгоритм діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок із дуже ранніми передчасними пологами. Планування і проведення всіх досліджень виконано за період з 2016 по 2021 рр. Автором проведено клініко-лабораторне і функціональне обстеження 100 жінок із дуже ранніми передчасними пологами, з яких 50 отримували загальноприйняті та 50 – удосконалені діагностичні та лікувально-профілактичні заходи. Самостійно зроблений забір і підготовка біологічного матеріалу. Автором написано всі розділи дисертації, сформульовані висновки, удосконалено алгоритм діагностичних та лікувально-профілактичних заходів. Автором виконано статистичну обробку

отриманих результатів. Матеріали дисертанта викладені в наукових працях, опублікованих самостійно, а також в тій частині актів впровадження, які стосуються науково-практичної новизни.

Результати проведених досліджень свідчать, що основними чинниками дуже ранніх передчасних пологів є: хронічні урогенітальні інфекції (84%); репродуктивні втрати в анамнезі (56%); дизгормональна генітальна патологія (міома матки, кісти та дисфункція яєчників) – 56%; перенесені гінекологічні операції – 56%.

У структурі термінів розвитку дуже ранніх передчасних пологів переважали показники “27 тиж.” – 40% та “26 тиж.” – 24% порівняно із “25 тиж.” – 16%; “24 тиж.” – 12%; “23 тиж.” – 6% та “22 тиж.” – 2% відповідно. Клінічний перебіг вагітності при дуже ранніх передчасних пологах характеризується високою частотою загострення урогенітальної інфекції (44%); загрозою переривання (42%); плацентарною дисфункцією (22%); істміко-цервіальною недостатністю (18%) та передчасним розривом амніотичних оболонок (16%). Частота самостійних пологів при дуже ранніх передчасних пологах склала 70%, а в структурі показань до абдомінального розродження (30%) мали місце передчасне відшарування та передлежання плаценти (26,7%); прееклампсія середнього та тяжкого ступеня (26,7%); поєднані показання (плацентарна дисфункція та затримка розвитку плода – 26,7% та неправильне положення плода – 20,0%). Встановлено, токолітичний ефект атозибану порівняно з гексопреналіном був достовірно вище, як впродовж 48 годин ( $\chi^2=38,1$ ;  $p=0,02$ ), так і більше 7 діб ( $\chi^2=46$ ;  $p=0,01$ ). При цьому, токолітичний ефект атозибану мав прямий кореляційний зв’язок з терміном гестації ( $\chi^2=12,7$ ;  $p=0,02$ ) і був більш вираженим, ніж при токолізі гексопреналіном, як в 24-25 тиж. ( $\chi^2=33,8$ ;  $p=0,01$ ), так і в 26-27 тиж. ( $\chi^2=43,5$ ;  $p=0,01$ ). При вживанні атозибану шанси сприятливого ефекту склали 6,3, тоді як, при вживанні гексопреналіну – всього лише 1,1. Вірогідність позитивного ефекту при

токолізі атозибаном вища, ніж при вживанні  $\beta$ 2-адреноміметиків (95%), ВШ=  $6,0 \pm 0,6$ ; СІ 3,3-8,7. Перинатальні наслідки дуже ранніх передчасних пологів характеризуються високим рівнем перинатальних втрат (533,3%), при цьому антенатальна загибель плода складає 133,3%; інтранатальна – 150,0%; рання неонатальна смертність – 166,7% та пізня – 83,3% відповідно. Морфологічні зміни плаценти при дуже ранніх передчасних пологах мають місце у 100% випадків, зокрема – склероз хоріальних ворсин – у 90,9%; дистрофія хоріальних ворсин – у 81,8%; запальні зміни (лейкоцитарна інфільтрація) – у 72,7% та різні прояви тромбозів судин плаценти – 36,7%. Використання удосконаленого нами алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів дозволяє підвищити частоту кесарських розтинів з 30 до 70% за рахунок поєднаних показань з боку плода (з 26,7 до 65,6%), а також знизити сумарну частоту перинатальних втрат на 266,7% за рахунок – анте- (на 116,6%) та інтранатальної (на 133,3% відповідно) загибелі плода.

Ключові слова: дуже ранні передчасні пологи, перинатальна патологія, діагностика, лікувально-профілактичні заходи, оптимізація.

## ANNOTATION

**Mosendz O. Optimization of tactic of management of very early premature birth.** – Qualified scientific work on the rights of the manuscript.

PhD degree dissertation in the field of study 22 Healthcare by Program Subject Area 222 Medicine (Obstetrics and Gynecology). – Shupyk National Healthcare University of Ukraine. – Kyiv, 2022.

Dissertation work is devoted to the decline of frequency of perinatal pathology for women with very early premature birth on the basis of study of clinical and echographic, doppler, endocrinology and microbiological indexes, and also improvement of algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic measures. For the decision of the put purpose the followings tasks

were certain: to set basic factors and structure of terms of development of very early premature birth; to find out the features of clinical motion of pregnancy at very early premature birth; to define frequency and structure of testimonies to the different methods of delivery of women with very early premature birth; to learn the comparative aspects of different methods of tocolysis at very early premature birth; to rotin the perinatal consequences of delivery of very early premature birth; to present the morphological changes of placenta at very early premature birth; to perfect and inculcate the algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic measures for women with very early premature birth. A research object is very early premature birth. The article of research is motion of pregnancy, birth, state of fetoplacental complex and new-born. Research methods – clinical, echographic, doppler, cardiotocographic, endocrinology, microbiological, morphological and statistical.

Scientifically grounded negative influence of chronic urogenital infection on development of very early premature birth. Scientific information is extended about clinical motion of very early premature birth which consist in the high level of violations of the functional state of fetoplacental complex and adaptation possibilities of fetus, that results in considerable frequency of ante- and intranatal losses at delivery through natural sexual ways. Influence of different methods of tocolysis is scientifically presented on clinical motion and perinatal consequences in the different terms of pregnancy. Findings allowed scientifically to ground the necessity of improvement of algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic measures for women with very early premature birth. The comparative aspects of factors of risk and structure of terms of development of very early premature birth are studied. The comparative clinical analysis of motion of pregnancy, birth and perinatal consequences is conducted for women with very early premature birth, which got the different methods of diagnostic and treatment-and-prophylactic measures. Frequency and structure of testimonies is set to abdominal delivery

at very early premature birth recognition the functional state of fetoplacental complex and subsequent perinatal consequences. The algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic measures is improved and inculcated for women with very early premature birth. Planning and leadthrough of all researches is executed for period from 2016 on 2021 years. It is conducted an author clinical laboratory and functional inspection 100 women with very early premature birth, from what 50 the generally accepted got and 50 – diagnostic and treatment-and-prophylactic measures are improved. Independently done fence and preparation of biological material. An author all sections of dissertation, formulated conclusions, are written with, the algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic measures is improved. An author is execute statistical treatment of the got results. Materials of candidate for a degree set out in scientific labours, published independently, and also in that part of acts of introduction, which touch a scientific and practical novelty.

The results of the conducted researches testify that the basic factors of very early premature birth is: chronic urogenital infections (84%); reproductive losses are in anamnesis (56%); dyshormonal genital pathology (hysteromyoma, cyst and dysfunction of ovaries) – 56%; gynaecological operations are carried – 56%.

The indexes of “27 weeks prevail in the structure of terms of development of very early premature birth” – 40% and “26 weeks” – 24% by comparison to “25 weeks ” – 16%; “24 weeks” – 12%; “23 weeks” – 6% and “22 weeks” – 2% respectively. Clinical motion of pregnancy at very early premature birth is characterized by high-frequency of sharpening of urogenital infection (44%); threats of breaking (42%); placenta dysfunction (22%); to isthmic-cervical insufficiency (18%) and by the premature break of amniotic shells (16%). Frequency of independent birth at very early premature birth is 70%, and in the structure of testimonies abdominal delivery (30%) the premature detachment of placenta and placenta previa (26.7%) preeclampsia of

middle and heavy degree (26.7%); united testimonies (placenta dysfunction and delay of development of fetus) – 26.7%) but wrong position of fetus – (20%). It is set, a tocolytical effect of atosiban by comparison to hexoprenaline was for certain higher, both during 48 hours ( $\chi^2=38.1$ ;  $p=0.02$ ) and more than 7 days ( $\chi^2=46.0$ ;  $p=0.01$ ). Thus, direct cross-correlation connection had a tocolytical effect of atosiban with the term of gestation ( $\chi^2=12.7$ ;  $p=0.02$ ) and was more expressed, than at tocolysis hexoprenaline, as in 24-25 weeks ( $\chi^2=33.8$ ;  $p=0.01$ ), so in 26-27 weeks ( $\chi^2=43.5$ ;  $p=0.01$ ). At the use atosiban chances of favourable effect were 6.3, while, at the use of hexoprenaline – just 1.1.

Chance of positive effect at tocolysis atosiban higher, than at the use  $\beta$ 2-adrenergic agonist (95%), odds ratio =  $6.0 \pm 0.6$ ; CI 3.3-8.7. The perinatal consequences of very early premature birth are characterized by the high level of perinatal losses (533.3‰), here antenatal death of fetus makes 133.3‰; intranatal– 150.0‰; early neonatal death rate – 166.7‰ and late – 83.3‰ respectively. The morphological changes of placenta at very early premature birth take place in 100% cases, in particular is a sclerosis of chorionic villi – in 90.9%; dystrophy of chorionic villi– in 81.8%; inflammatory changes (leukocyte infiltration) – in 72.7% and different displays of thromboses of vessels of placenta – 36.7%.

The use of the algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic measures improved by us allows to promote frequency of caesar sections from 30 to 70% due to the united testimonies from the side of fetus (from 26.7 to 65.6%), and also to reduce total frequency of perinatal losses on 266.7‰ for an account – ante- (on 116.6‰) and intranatal (on 133.3‰ respectively) death of fetus.

Keywords: very early premature birth, perinatal pathology, diagnostics, treatment-and-prophylactic measures, optimization.



## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Мосендз ОВ. Вплив прогестерону на період адаптації недоношених дітей. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2015;24(кн. 6, ч. 3):83-6.
2. Мосендз ОВ. Причини і клініка дуже ранніх передчасних пологів. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;6:44-50.
3. Мосендз ОВ. Тактика ведення дуже ранніх передчасних пологів. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;7-8:45-50.
4. Мосендз ОВ. Клініко-анамнестичні аспекти дуже ранніх передчасних пологів. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]. 2021;3:35-42.
5. Salmanov AG, Mosendz OV, Korniyenko SM, Voloshyn OA. Perinatal infections in Ukraine: results of a multicenter study. Wiad Lek. 2021;74(9 p.I):2025-32. *(Здобувачем проведено узагальнення та аналіз результатів дослідження, підготовка статті до друку).*
6. Мосендз ОВ. Особливості адаптації новонароджених від матерів, які використовували прогестерон. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика : тези матеріалів науково-практичного семінару з міжнародною участю «Здоров'я матері, плода та новонародженого в Україні» (Київ, 21 жовтня 2015 р.). 2015;24(кн. 6, ч. 3):289.

## ЗМІСТ

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ .....	12
ВСТУП .....	13
РОЗДІЛ 1	
АНАЛІЗ СУЧАСНОГО СТАНУ ПРОБЛЕМИ ПЕРЕДЧАСНИХ	
ПОЛОГІВ .....	17
1.1 Класифікація, етіологія, патогенез передчасних пологів .....	17
1.2 Профілактика передчасних пологів .....	26
1.3 Особливості перебігу і ведення передчасних пологів .....	35
1.4 Перинатальні результати при передчасних пологах .....	41
РОЗДІЛ 2	
МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ .....	45
2.1 Матеріал дослідження .....	45
2.2 Методи дослідження .....	46
РОЗДІЛ 3	
КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЖІНОК .....	52
РОЗДІЛ 4	
РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ РАННІХ ПЕРЕДЧАСНИХ	
ПОЛОГІВ .....	61
4.1 Особливості перебігу вагітності .....	61
4.2 Перебіг пологів і післяпологового періоду .....	68
4.3 Перинатальні результати .....	75
РОЗДІЛ 5	
ОПТИМІЗАЦІЯ ТАКТИКИ ВЕДЕННЯ ДУЖЕ РАННІХ	
ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ .....	82
5.1 Особливості перебігу вагітності і стану фето-плацентарного комплексу .....	82
5.2 Порівняльний аналіз різних варіантів токолізу .....	91

5.3 Обґрунтування диференційованого підходу до ведення ДРПП (2 група).....	94
5.4 Особливості ведення післяпологового періоду .....	101
5.5 Перинатальні результати залежно від ваги, терміну гестації і методу розродження.....	102
РОЗДІЛ 6	
АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	109
ВИСНОВКИ.....	131
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ .....	133
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....	134
ДОДАТКИ.....	156

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АФП – альфа-фетопротеїн
- ВПГ – вірус простого герпесу
- ВШ – відношення шансів
- ВРІТН – відділення реанімації і інтенсивної терапії новонароджених
- ДРТ – допоміжні репродуктивні технології
- ДРПП – дуже ранні передчасні пологи
- ЗРП – затримка розвитку плода
- ЖК – жіноча консультація
- ІЦН – істміко-цервікальна недостатність
- ІР – індекс резистентності
- КШК – криві швидкостей кровотоку
- КДШК – кінцева швидкість діастолі кровотоку
- МСШК – максимальна швидкість систолі кровотоку
- ПД – плацентарна дисфункція
- ПІ – пульсаційний індекс
- ПГ – прогестерон
- ПП – передчасні пологи
- ПЛГ – плацентарний лактоген
- ПСП – показник стану плода
- ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція
- РДС – респіраторний дистрес-синдром
- РПП – ранні передчасні пологи
- С/Д – систоло-діастолічне співвідношення
- УГІ – урогенітальна інфекція
- ЦМВ – цитомегаловірус
- ФПК – фетоплацентарний комплекс
- ШВЛ – штучна вентиляція легенів

## ВСТУП

### **Актуальність теми**

Передчасні пологи (ПП) є провідною причиною перинатальної захворюваності й смертності в світі [9, 15, 93]. За даними ВООЗ, 15 мільйонів дітей (більше ніж кожна десята дитина) народжуються передчасно і це число зростає; 1,1 мільйон дітей вмирають через ускладнення, пов'язані з ПП [97, 98]. ПП є основною причиною смерті новонароджених дітей (діти перших чотирьох тижнів життя) і другою причиною смерті дітей у віці до п'яти років після пневмонії [91].

Згідно даних сучасної літератури ПП розділяють на дуже ранні передчасні пологи (ДРПП) (22-27 тиж.); ранні передчасні пологи (28-33 тиж.) та передчасні пологи (34-37 тиж.) [24, 25, 103], при цьому понад 70% перинатальних втрат припадає саме на ДРПП [28, 108].

Не дивлячись на велику кількість наукових досліджень, ефективність тактики ведення ДРПП залишається низькою та потребує удосконалення, тому дана проблема залишається актуальною, заслуговують на всебічне вивчення і вдосконалення лікувальних і діагностичних заходів, направлених на зниження перинатальної патології в жінок групи високого ризику.

Все вищевикладене є чітким обґрунтуванням актуальності обраного наукового напрямку.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Виконана науково-дослідна робота є фрагментом наукової роботи кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика «Актуальні аспекти охорони репродуктивного здоров'я жінок, прегравідарної підготовки та пренатальної діагностики в сучасних умовах», номер державної реєстрації 0117U006095, термін виконання 2017–2020 рр.

### **Мета та завдання дослідження**

Метою дослідження було зниження частоти перинатальної патології у жінок з дуже ранніми передчасними пологами на підставі вивчення клініко-ехографічних, доплерометричних, ендокринологічних та мікробіологічних показників, а також удосконалення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів

Для вирішення поставленої мети були визначені наступні завдання.

1. Встановити основні чинниками та структуру термінів розвитку дуже ранніх передчасних пологів.
2. З'ясувати особливості клінічного перебігу вагітності при дуже ранніх передчасних пологах.
3. Визначити частоту та структуру показань до різних методів розродження жінок із дуже ранніми передчасними пологами.
4. Вивчити порівняльні аспекти різних методів токолізу при дуже ранніх передчасних пологах.
5. Показати перинатальні наслідки розродження дуже ранніх передчасних пологів.
6. Представити морфологічні зміни плаценти при дуже ранніх передчасних пологах.
7. Удосконалити та впровадити алгоритм діагностичних і лікувально-профілактичних заходів у жінок із дуже ранніми передчасними пологами.

*Об'єкт дослідження* – дуже ранні передчасні пологи.

*Предмет дослідження* – перебіг вагітності, пологів, стан фето-плацентарного комплексу та новонароджених.

*Методи дослідження* – клінічні, ехографічні, кардіотокографічні, доплерометричні, ендокринологічні, мікробіологічні, морфологічні та статистичні.

### **Наукова новизна одержаних результатів**

Науково обґрунтовано негативний вплив хронічної урогенітальної інфекції на розвиток дуже ранніх передчасних пологів.

Розширені наукові дані про клінічний перебіг дуже ранніх передчасних пологів, який полягає у високому рівні порушень функціонального стану фетоплацентарного комплексу та адаптаційних можливостей плода, що призводить до значної частоти анте- та інтранатальних втрат при розродженні через природні статеві шляхи. Науково представлено вплив різних методів токолізу на клінічний перебіг та перинатальні наслідки у різні терміни вагітності.

Отримані дані дозволили науково обґрунтувати необхідність удосконалення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок із дуже ранніми передчасними пологами.

### **Практичне значення одержаних результатів**

Досліджено порівняльні аспекти чинників ризику та структури термінів розвитку дуже ранніх передчасних пологів. Проведено порівняльний клінічний аналіз перебігу вагітності, пологів та перинатальних наслідків у жінок із дуже ранніми передчасними пологами, які отримували різні методи діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

Встановлено частоту та структуру показань до абдомінального розродження при дуже ранніх передчасних пологів із урахуванням функціонального стану фетоплацентарного комплексу та подальших перинатальних наслідків.

Удосконалено та впроваджено алгоритм діагностичних і лікувально-профілактичних заходів у жінок із дуже ранніми передчасними пологами.

### **Особистий внесок дисертанта**

Планування і проведення всіх досліджень виконано за період з 2016 по 2021 рр. Автором проведено клініко-лабораторне і функціональне

обстеження 100 жінок із дуже ранніми передчасними пологами, з яких 50 отримували загальноприйняті та 50 – удосконалені діагностичні та лікувально-профілактичні заходи. Самостійно зроблений забір і підготовка біологічного матеріалу. Автором написано всі розділи дисертації, сформульовані висновки, удосконалено алгоритм діагностичних та лікувально-профілактичних заходів. Автором виконано статистичну обробку отриманих результатів. Матеріали дисертанта викладені в наукових працях, опублікованих самостійно, а також в тій частині актів впровадження, які стосуються науково-практичної новизни.

### **Апробація результатів роботи**

Основні положення роботи докладалися та обговорювалися на науково-практичних конференціях молодих вчених Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (2017-2020 рр.) та науково-практичного семінарі з міжнародною участю «Здоров'я матері, плода та новонародженого в Україні» (Київ, 21 жовтня 2015 р.).

### **Публікації**

За темою дисертації опубліковано 6 наукових робіт, з яких 5 – статті в наукових виданнях, рекомендованих МОН України, 2 тез – в матеріалах наукових фахових конференцій.

### **Обсяг та структура дисертації**

Дисертація викладена на 157 сторінках машинопису, складається із анотації, вступу, аналізу сучасного стану проблеми передчасних пологів, розділу, присвяченого методам дослідження і лікування, трьох розділів власних досліджень, їх обговорення, висновків і списку використаних джерел, що включає 201 джерело, з яких 92 кирилицею і 109 латиницею (займають 23 окремі сторінки). Робота ілюстрована 31 таблицею та 2 рисунками.



# РОЗДІЛ 1

## АНАЛІЗ СУЧАСНОГО СТАНУ ПРОБЛЕМИ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ

### 1.1 Класифікація, етіологія, патогенез передчасних пологів

За визначенням ВООЗ, передчасними вважаються пологи, що сталися в терміні від 22 до 37 тижнів вагітності (154-259 днів вагітності, вважаючи від першого дня менструації) [9, 65, 119, 143, 174, 184, 192 124, 129]:

- дуже ранні передчасні пологи (22-27 тижнів) – для виживання новонародженим потрібний найбільш інтенсивний, дороговартісний догляд. У розвинених країнах їх виживаність складає 90%, діти можуть страждати від довічних форм фізичної неврологічної інвалідності, зазнавати труднощі в навчанні, у країнах з низьким рівнем життя виживають лише 10% таких дітей;

- ранні передчасні пологи (28-33 тижні) – цим дітям потрібний особливий догляд, багато хто з них виживає;

- передчасні пологи (34-37 тижнів) – більшість із новонароджених виживає при необхідному догляді.

Дуже ранні передчасні пологи відповідальні за найвищі показники перинатальної захворюваності, смертності та інвалідизації, що ставить перед акушерами і неонатологами ряд серйозних проблем [3, 13, 16, 60, 72, 105, 115, 139, 146, 161, 167, 172, 182]:

- вкрай низька виживаність новонароджених в 22-24 тижні гестації;
- частий розвиток декомпенсованої фетоплацентарної недостатності, що погіршує прогноз;

- складний вибір методу розродження при дуже ранніх передчасних пологах;

- труднощі у виходжуванні глибоко недоношених дітей.

Чим менше термін гестації, тим вище показники перинатальної смертності.

Існує схожа класифікація відповідно до гестаційного віку новонароджених, в якій виділяють чотири групи недоношеності [9, 66, 117, 118, 119]:

1) глибока недоношеність (до 28 тижнів – близько 5%) – вага дітей до 1000 г – виражена незрілість легенів (хоча у ряді випадків профілактика респіраторного дистресу плода ефективна), показники перинатальної захворюваності та смертності вкрай високі;

2) важка недоношеність (28-31 тиждень – близько 15%) – вага дітей до 1500 г – дуже низька маса тіла, легені плода незрілі, за допомогою кортикостероїдів вдається добитися прискорення дозрівання легенів. Результат пологів для плода сприятливіший;

3) недоношеність середнього ступеня (32-33 тижні – близько 20%) – вага від 1500 до 2000 г, нерідко потрібна штучна вентиляція легенів, але прогнози відносно їх здоров'я сприятливі;

4) близько до терміну (34-36 тижнів – 60-70%) – легені плода практично зрілі і не вимагають введення засобів для стимуляції дозрівання сурфактанту. Інфекційна захворюваність новонароджених значно нижче в порівнянні з більш ранніми термінами [53]. Пролонгація вагітності в цьому терміні не чинить істотного впливу на показники перинатальної смертності.

В Україні згідно «Клінічного протоколу з акушерської допомоги "Передчасні пологи"» (Додаток до наказу МОЗ України від 03.11.2008 №624), передчасні пологи – це пологи зі спонтанним початком, прогресуванням пологової діяльності та народженням плода масою більше 500 г у терміні вагітності з 22 тижнів до 37 тижнів з виділенням таких періодів: 22-27 тижнів; 28-33 тижні; 34-36 тижні + 6 днів гестації [52].

Рекомендована наступна термінологія: усі діти з масою тіла від 1500 до 2500 г – це новонароджені з низькою масою; від 1000 до 1500 г – дуже низькою масою; від 500 до 1000 г – екстремально низькою масою тіла при народженні.

У сучасній класифікації передчасні пологи (ПП) в клініко-діагностичному аспекті поділяють на загрозливі; такі, що починаються; такі, що почалися. Виділення цих груп є доцільним для визначення тактики ведення, проведення своєчасної й повноцінної профілактики респіраторного дистрес-синдрому (РДС) плода [105].

За особливостями розвитку ПП поділяють на мимовільні та індуковані.

Мимовільні ПП – це синдром з численними сприяючими чинниками і причинами, включаючи інфекцію, гіпоксію плода, ендокринні/ паракринні зміни плаценти й оболонки плода [14, 42, 53, 103, 164]. Мимовільні ПП можуть розпочатися з вилиття навколоплідних вод (25-40% випадків) або регулярної пологової діяльності при цілому плодovому міхурі (40-50% випадків) [16, 70, 83, 84, 146, 157, 191].

Індуковані ПП проводяться в ситуаціях, що вимагають завершення вагітності за медичними показаннями з боку матері і/або плода до 37 тижнів вагітності шляхом пологозбудження або операції кесарева розтину. У 20-30% випадків виконують планове дострокове розродження при артеріальній гіпертонії вагітних, важких екстрагенітальних захворюваннях з декомпенсацією, що загрожують життю матері, ускладненнях вагітності (тяжка прееклампсія, еклампсія, HELLP-синдром, внутрішньопечінковий холестаза вагітних тощо), внутрішньоутробній затримці розвитку плода, природжених аномаліях у плода, прогресуючому погіршенні стану плода, антенатальній загибелі плода [10, 23, 71, 107, 157, 199, 200].

Етіологія ПП залишається до кінця невідомою, чинники ж ризику ПП нині досить добре вивчені, проте без видимої причини відбуваються

30-50% ПП. До найбільш значимих чинників ризику розвитку мимовільних ПП можна віднести соціально-демографічні й медичні [21, 34, 38, 65, 72, 92, 108, 148, 200].

До соціально-демографічних чинників відносять низьке соціально-економічне положення, психоемоційний стрес, несприятливі умови праці, активне й інтенсивне паління (більше 10 цигарок на день), вживання наркотиків, вік молодше 18 і старше 35 років [2, 11, 9, 159].

Медичні чинники ПП слід розділити на дві групи: існуючі до вагітності й ті, що виникли при даній вагітності [21].

До медичних чинників першої групи слід віднести: ПП в анамнезі (одні ПП в анамнезі збільшують ризик їх повторного виникнення в 4 рази, а двоє ПП – в 6 разів) [37, 133, 171], звичне невиношування, обтяжений акушерський анамнез (два і більше вискоблювань порожнини матки, конізація/ампутація шийки матки), високий паритет пологів, інтервал між вагітностями менше 6 місяців, екстрагенітальні захворювання, хвороби й аномалії сечостатевої системи, низький індекс маси тіла, надмірну масу тіла, генетичну схильність (низька маса тіла самої матері при народженні) [7, 24, 149, 153, 201].

До другої групи медичних чинників ПП відносяться: багатоплідна вагітність (близько 30% ПП), багато- і маловоддя, використання допоміжних репродуктивних технологій, істмико-цервікальна недостатність, кровотечі в допологовому періоді (патологія плаценти – відшарування, передлежання), маткові кровотечі в I та II триместрах вагітності, хірургічні втручання (операції на органах черевної порожнини), передракові стани шийки матки, плід чоловічої статі, пародонтит, передчасний розрив плодових оболонок (25-30%), гіпер-/гіпотензія, прееклампсія, анемія, фетоплацентарна недостатність, ізосенсибілізація, тромбофілія [43, 84, 147, 152, 193, 194], інфекції (в т.ч. стрептокок групи В, бактерійний вагіноз, безсимптомна бактеріурія, хламідіоз, хоріодецидуальний запальний синдром) [54, 133, 179].

Існують роботи, які показують, що локальне запалення децидуальної оболонки і хоріону поблизу шийки матки, а також наявність персистуючої умовно-патогенної мікоплазменно-вірусної мікрофлори в ендометрії є однією з провідних, але недооцінюваних причин як викиднів в II триместрі, так і дуже ранніх та ранніх ПП [13, 57, 113, 123, 146, 180].

Патогенез передчасних пологів до кінця не вивчений, але відомо, що вони настають внаслідок патологічних процесів або ідіопатичної ранньої активації пологової діяльності. Для пояснення механізму початку пологової діяльності пропонуються дві теорії: падіння рівня прогестерону та окситоцинової стимуляції децидуальної активації [6, 9, 88, 180].

Найкраще вивчена перша теорія (падіння рівня прогестерону), згідно якої з наближенням пологів підвищується чутливість надниркових залоз плода до адренокортикотропного гормону, внаслідок чого посилюється секреція кортизолу [68, 88, 134, 187, 200]. Кортизол плода підвищує активність плацентарної 17-гідроксилази, що, у свою чергу, призводить до зниження швидкості синтезу прогестерону і посиленого вироблення естрогену. Зміна співвідношення естрогену і прогестерону стимулює синтез простагландинів, запускаючи механізм, який призводить в результаті до початку пологової діяльності [39, 111, 154].

У сучасних умовах ПП прийнято розглядати як синдром, в реалізації якого беруть участь такі механізми, як інфекція або запалення, зниження маткового плацентарного кровотоку і крововиливи, перерозтягування матки, стрес і різні процеси, зумовлені імунною системою [55, 61, 83, 125].

Різноманіття причин передчасних пологів диктує необхідність знання механізмів пологової діяльності, що дозволяє індивідуалізувати терапію загрози передчасних пологів [14, 22, 76, 103]. Родовий акт починається і завершується в результаті взаємодії багатьох систем організму матері і плода, тоді як при передчасних пологах є асинхронність між зрілістю плода і процесами розвитку пологів [37, 118, 192].

Скорочення міометрія визначаються структурними змінами в молекулах актину і міозину, що вимагають енергії, тобто збільшення АТФ, яка утворюється під впливом ензиму (міозинлегколанцюжкова кіназа) і є ключовою в процесі стимуляції та інгібування скорочення матки [70]. Активність кінази регулюється внутрішньоклітинним шляхом через підвищення рівня кальцію і зниження цАМФ. Цей процес активації і є основним в розвитку маткових скорочень.

Інгібіторами скорочувальної діяльності матки є паратиреоїд-зв'язаний протеїн з рецептором, що знаходиться в міометрії [31]. Його дія посилюється у присутності прогестерону – трансформуючого чинника росту, і здійснюється шляхом збільшення рівня внутрішньоклітинного цАМФ [70]. Релаксин відіграє головну роль в інгібуванні скорочень, регулюванні з'єднувально-тканинних змін в шийці матки [29], активує аденілатциклазну активність, збільшуючи продукцію цАМФ, та інгібує окситоциновий метаболізм за допомогою порушення процесів фосфорування, пов'язаного з G-протеїном [73]. Іншим інгібітором скорочувальної діяльності матки є простациклін, який діє так само шляхом збільшення рівня цАМФ. Останнім часом спостерігається підвищення інтересу до ролі оксиду азоту, який активує цГМФ (гуанозинмонофосфат), що призводить до розслаблення міометрія [70, 81]. Проте, дані літератури з цього питання суперечливі. Згідно з думкою В.М. Сидельникової (2016), оксид азоту потенціює дію прогестерону [70]. Е.Т. Abrams та співавтори (2019) вважають, що він не відіграє важливої ролі ані у своєчасних, ані в передчасних пологах [93]. Інші інгібітори маткової активності (кальцитонін, вазоактивний інтестинальний пептид та ін.) діють також через збільшення рівня цАМФ і/або через зниження рівня внутрішньоклітинного кальцію. Окрім цього, для реалізації скорочення і розслаблення міометрія потрібна високорозвинена клітинна взаємодія, яка здійснюється засобом міжклітинних «щільних контактів», протеїни

яких називаються «коннексинами» та регулюються під впливом стероїдів і механічного розтягування матки по мірі прогресування вагітності. Так, коннексин-43 значно збільшується з початком пологів, тоді як коннексин-26 сприяє розслабленню матки [58, 90, 196].

Останнім часом широко обговорюється роль прогестерону в процесі вагітності й пологів [62, 68, 88, 135, 171, 178, 187].

Відомо, що свою основну дію прогестерон чинить через рецептори, яких описано три види (PR-B, PR-A, PR-C), при цьому PR-B функціонує як основний модулятор дії прогестерону [69]. Отже, падіння рівня прогестерону може залучати антогонізм дії на рівні його рецепторів, що обумовлено зниженням експресії рецепторів, підключенням до рецепторів неактивних ізоформ, збільшенням експресії ендogenous антагоністів прогестерону (кортизол, фосфоліпіди,  $\beta$ -трофобластический глобулін фертильності). Дія антагоністів прогестерону зумовлена зв'язуванням його рецепторів, окрім кортизолу, що конкурує з прогестероном в регуляції гена кортикотропін релізінг-гормону (рівень якого набагато вище в нижньому сегменті матки, ніж в дні). Кортизол блокує активність простагландиндегідрогенази в плаценті, сприяючи утворенню простагландинів [70, 120, 127].

Раніше вважали, що тригером початку пологів є плід, за рахунок активації гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи, а початком активації пологів є падіння рівня прогестерону. За даними J. Challis (2018), зниження рівня прогестерону перед пологами не відбувається, оскільки він потрібний для регіоналізації скорочень міометрія і релаксації нижнього сегменту матки, а плід визначає тривалість вагітності [111].

Активация гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи плода у відповідь на гіпоксію – основний аспект передчасних пологів (збільшується продукція кортизолу, АКТГ, ДЕА в надниркових залозах плода, естрогену, який активізує міометрій) [16, 72, 123, 146]. Естроген посилює

мембранний потенціал клітин і утворення щільних контактів, посилює відповідь міометрія на окситоцин, посилює синтез простагландинів, стимулює протеолітичні ферменти в шийці матки, що призводить до активації скорочувальної діяльності міометрія, окситоцин стимулює маткову активність, коли матка вже активована іншими механізмами [68, 181].

Простагландини, у свою чергу, чинять пряму та опосередковану дію на міометрій (стимулюють скорочення міометрія, синхронізують скорочення міометрія і прискорюють синтез гормонів). Крім того, виявлені відмінності в продукції простагландинів як у своєчасних (простагландини підвищені в децидуальній оболонці матки і в міометрії), так і в передчасних пологах (простагландини підвищені в амніоні та хоріоні) [79, 87, 126].

Згідно з даними численних досліджень відмічено, що симпатоміметики, які часто використовуються для гальмування скорочувальної діяльності матки, збільшуючи рівень цАМФ, також збільшують рівень простагландинів в амніоні і децидуальній оболонці, тобто бета-міметики ефективні короткий час за рахунок збільшення цАМФ. При тривалому їх застосуванні не лише знижується число бета-адренорецепторів в міометрії, але й підйом цАМФ може збільшити рівень простагландинсинтетази, внаслідок чого збільшується синтез простагландинів, тобто спостерігається збільшення теротонічної активності [70, 183].

Основний ензим метаболізму простагландинів – простагландиндегідрогеназа (при низькому його рівні спостерігаються передчасні пологи). Активність простагландиндегідрогенази знижується за наявності інфекційного процесу в клітинах трофобласта, а також під впливом глюкокортикоїдів (кортизолу, дексаметазону). З іншого боку, глюкокортикоїди пригнічують функцію гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової осі плода, знижують синтез попередників естрогену в наднирникових залозах плода і рівень естрогену, внаслідок чого відбувається інгібування скоро-



чувальної чутливості міометрія. Тому дія глюкокортикоїдів на активацію міометрія носить транзиторний характер, а також може бути інгібована застосуванням прогестерону або його аналогів [13, 14, 32, 70, 88, 171, 187].

Окрім цього, багато авторів вказують на те, що наявність гіперактивності симпатичної ланки вегетативної нервової системи (підвищення вмісту дофаміну і норадреналіну в амніотичній рідині) сприяє передчасному розвитку пологової діяльності [28]. Існує думка щодо наявності порочного кола в патогенезі розвитку передчасних пологів, згідно з якою зниження кровотоку в матці, зумовлене посиленими симпатичними впливами, може бути причиною активності скорочувальної діяльності, що викликає гіпоксію плода і гіперпродукцію симпатичних медіаторів. Це активує синтез простагландинів, знижує матковий кровотік і підвищує скорочувальну активність міометрія [32, 36, 123, 146]. За даними І.І. Воробйової та співавторів (2017), передчасні пологи – це зрив адаптаційних процесів в організмі жінки в результаті ендогенної інтоксикації метаболічними процесами, що ушкоджують клітинні структури, у тому числі тканини плодово-плацентарного комплексу [12].

У більшості випадків причини ПП є поєднаними, діючими по різних, але часто пересічних, і таких, що перекриваються, патофізіологічних шляхах. Передчасні пологи правильно розглядати як поліетіологічний симптомокомплекс, в прояві й реалізації якого беруть участь найважливіші системи організму вагітної жінки, в результаті їх взаємодії формується патологічна клітинна відповідь на антигени трофобласта в ендометрії і, відповідно, каскад місцевих патологічних реакцій, що призводять до недоношування вагітності [9, 24, 152, 155].

Деякі автори ділять чинники ризику ПП на дві групи: анамнестичні й ті, що відносяться до даної вагітності, але в цілому вони залишаються

тими ж самими. Дуже ранні передчасні пологи (22-27 тижнів) найчастіше зумовлені інфекцією (близько 30%) і вадами розвитку плода, що виявляються до цього терміну вагітності [7, 13, 107, 200]. У структурі ранніх передчасних пологів (28-33 тижні) надзвичайно високий відсоток індукованих ПП у зв'язку з важкою екстрагенітальною патологією та ускладненнями перебігу вагітності (прееклампсія, плацентарна недостатність), в основі яких лежать придбані й природжені тромбофілічні порушення [10, 18, 25, 62].

## **1.2 Профілактика передчасних пологів**

Первинна профілактика ПП включає обмеження повторних внутрішньоматкових втручань (таких, як діагностичні вискоблювання матки, кюретаж порожнини матки під час медичного аборту), інформування про підвищений ризик народження недоношених дітей, зачатих за допомогою допоміжних репродуктивних технологій, прийняття рекомендацій щодо обмеження кількості пересаджуваних ембріонів залежно від віку і прогнозу пацієнтки [43, 80, 114, 136]. При вторинній профілактиці доведена ефективність антинікотинових програм серед вагітних і не-ефективність призначення білково-енергетичних харчових добавок, постільний режим і додаткова гідротація [56, 65, 78, 103, 142, 185, 186, 198].

У групі вагітних високого ризику щодо розвитку ПП зберігається ефективність накладення швів на шийку матки [94, 131], тоді як при вагітності двійнятами накладення швів на укорочену шийку матки, навпаки, підвищує ризик передчасних пологів [102, 144]. Проте, В.М. Сидельникова (2016) відмічає позитивний досвід використання профілактичних П-подібних і циркулярних швів, сприяючих пролонгації вагітності до народження життєздатних дітей (>33-34 тижнів вагітності) при двійнях, трійнях, четверні [70].

У плані антибактеріальної профілактики доведена ефективність лікування безсимптомної бактеріурії (наявність бактерій в посіві  $>10^5$  КОЕ/мл), гонококової інфекції [7, 77, 84, 126, 164]. Неefективним є призначення антибіотиків при цілому плодовому міхурі (навіть при позитивному фібрoneктиновому тісті), рутинний скринінг на патогенну й умовно-патогенну флору нижніх відділів статевих шляхів вагітних низького ризику щодо розвитку ПП [20, 106, 150, 160]. Залишається суперечливим підхід до скринінгу і лікування бактеріального вагінозу у вагітних з ПП в анамнезі [77, 160]. При цьому є дані, що лікування бактерійного вагінозу, проведене на терміні вагітності менше 20 тижнів, може знизити ризик ПП [7, 17, 110, 188].

Діагностика ПП пов'язана з певними труднощами, оскільки симптоми, які нагадують початок ПП, часто зустрічаються і при нормальному перебігу вагітності [13]. Слід пам'ятати і про диференціальну діагностику: при загрозованих ПП, основним симптомом яких є болі внизу живота і в попереку, проводиться обстеження органів черевної порожнини, в першу чергу із захворюваннями кишечника – спастичним колітом, гострим апендицитом, захворюваннями нирок і сечовивідних шляхів – піелонефритом, сечокам'яною хворобою, циститом. При виникненні болів в області матки необхідно виключити некроз вузла міоми, неспроможність рубця на матці, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти [27, 40, 42, 54, 146].

У діагностиці ПП перше місце займає оцінювання скарг вагітної, об'єктивна оцінка скорочувальної активності матки і виміру динаміки довжини шийки матки та стану нижньоматкового сегменту, оцінене при мануальному дослідженні (ефективність 30%) [24]. Діагноз передчасного початку пологової діяльності можна поставити при визначенні розкриття шийки матки більше 2 см або її укороченні більш ніж на 80% при розвитку регулярних перейм [72, 14, 163]. Ступінь розкриття шийки

матки є індикатором для прогнозування ефективності токолізу. Так, при розкритті зіву більше 3 см токоліз, швидше за все, буде неефективним. При довжині шийки матки  $> 3$  см вірогідність розвитку пологової діяльності в найближчі тижні складає близько 1%, така пацієнтка може бути виписана із стаціонару [72, 102, 171].

Вибір тактики ведення ПП залежить від гестаційного терміну, клінічної картини (загрозливі або такі, що почалися) та цілісності плодового міхура і повинен відповідати основним принципам: прогнозування початку настання ПП; підвищення життєздатності плода (профілактика респіраторного дистреса плода); пролонгація вагітності для переведу матері до установи більш високого рівня, проведення профілактики респіраторного дистреса плода, підготовки до народження недоношеної дитини; профілактичне лікування інфекційних ускладнень, у т.ч. і при передчасному розриві плодового міхура [16, 82, 84, 85, 119, 146, 164].

Для ранньої діагностики передчасної пологової діяльності пропонується безперервна реєстрація скорочувальної діяльності матки (ефективність 60%) і визначення біохімічних маркерів передчасних пологів (цитокіни, фібронектин плода, еластаза, протеаза, фосфоліпаза, пролактин, хоріонічний гонадотропін, естріол, металопретеїназа,  $\alpha$ -фетопротеїн ( $\alpha$ -ФП) тощо в сироватці крові вагітної) [13, 27, 72, 128, 197].

На другому місці за значимістю в діагностиці ПП є визначення фетального фібронектину (fFN) в шийно-вагінальному секреті після 22-24 тижнів вагітності (при рівні fFN вище 50 нг/мл у 60% вагітних пологи можуть відбутися через 7-14 днів). У багатьох країнах цей тест вже стає скринінговим в ранній діагностиці ПП, але він більш інформативний у поєднанні з іншими маркерами [20, 118, 128, 138, 189]. Для клінічної практики важливо, що цей тест має високу прогностичну цінність негативного результату – за відсутності фібронектину у вагінальному

секреті вірогідність того, що вагітна народить протягом тижня, складає близько 1% [20, 61, 118, 192].

Безперервно проводиться пошук нових біохімічних маркерів ПП: визначення в III триместрі вагітності в периферичній венозній крові концентрації нітрат-іонів; після 20 тижнів гестації – відносний вміст Т-лімфоцитів, що несуть на своїй поверхні структури, які реагують з альфа2-мікроглобуліном фертильності і при показниках менше 20% є маркерами ПП [21]. Інші дослідження включають культивування вірусів і бактерій з амніотичної рідини, фарбування по Граму, кількісне визначення імуноглобулінів або цитокінів і полімеразну ланцюгову реакцію для детекції мікробної ДНК [21, 30, 72, 192].

Прогнозування початку настання ПП представляє важливу в практичному відношенні проблему [92]. Були оцінені численні прогностичні індикатори ПП (від шкали Creasy до визначення цервікально-вагінального фібронектину), на сьогодні використовуються декілька маркерів початку передчасних пологів [92, 158, 189]:

- визначення довжини шийки матки за допомогою гінекологічного дослідження або УЗД (частіше використовують показники менше 3 см). При неускладненій вагітності ці методи дозволяють виявити вагітних з підвищеним ризиком ПП, проте чутливість цього методу низька (25-30% для гінекологічного дослідження і 35-40% для УЗД), що не дозволяє використовувати його в якості скринінгового;

- тест Actim-Partus для визначення зрілості шийки матки (негативний результат вказує на низький ризик розвитку ПР впродовж 7 днів). Прогностична цінність негативного результату – 94%;

- визначення фібронектину в шийчно-піхвовому секреті. Прогностична цінність негативного результату – 99%.

Для точнішого прогнозування початку передчасних пологів потрібна комплексна оцінка клінічних симптомів даних об'єктивного обстеження [55, 155, 200].

Заходи, спрямовані на підвищення життєздатності плода при ПП, полягають в антенатальній профілактиці респіраторного дистрес-синдрому плода препаратами кортикостероїдного ряду. Кортикостероїдна терапія антенатально для прискорення дозрівання легенів плода застосовується з 1972 року. Доведено, що її ефективність є високою в зниженні ризику розвитку респіраторного дистреса плода, внутрішньошлуночкових крововиливів і неонатальної смертності недоношених новонароджених на терміні вагітності 24-34 тижнів [13, 105, 112]. Питання щодо термінів гестації, з яких потрібно починати профілактику РДС, залишається дискусійним. Так, за даними В.Є. Радзинського (2011), вона потрібна усім вагітним при загрозі ПП з 26 тижнів [64]. Спірним залишається питання про ефективність цієї терапії в термінах вагітності до 24 тижнів і після 34 тижнів гестації [59, 64, 70, 92, 119].

Рекомендовані наступні схеми: 2 дози бетаметазону внутрішньом'язово по 12 мг з інтервалом 24 години; чи 4 дози дексаметазону внутрішньом'язово по 6 мг з інтервалом 12 годин; чи 3 дози дексаметазону по 8 мг внутрішньом'язово через 8 годин. При цьому відмічено, що ефективність препаратів однакова, але при застосуванні дексаметазону відзначається більш висока частота госпіталізації новонародженого в палату інтенсивної терапії, але нижча частота внутрішньошлуночкових крововиливів, ніж при застосуванні бетаметазону [55, 119, 192]. Проте, результати досліджень ряду авторів демонструють, що в половині випадків профілактика РДС не проводилася або була виконана не повністю. Але існують й крайнощі – призначення повторних курсів глюкокортикоїдів, що суперечить даним доказової медицини [13, 24, 64, 156, 164].

Показаннями для профілактики РДС є: передчасний розрив плодових оболонок; клінічні ознаки ПП в терміні 24-34 повні тижні; вагітні, що потребують дострокового розродження через ускладнення вагітності або декомпенсацію екстрагенітальних захворювань. При цьому будь-який

сумнів в терміні вагітності треба трактувати у бік меншого і проводити профілактику РДС [119].

Згідно Керівництву Європейської асоціації перинатальної медицини (2018), загрозливі ПП визнають показанням до госпіталізації [118], з дотриманням постільного режиму (немедикаментозне лікування), переважним положенням пацієнтки на лівому боці. За даними зарубіжних досліджень, тривалий постільний режим, використовуваний як єдиний метод лікування, не дає позитивних результатів, рекомендується режим *bed rest* – чергування періодів активного відпочинку з періодами повного спокою тричі впродовж дня [185].

З медикаментозних засобів перевагу віддають токолітикам, які пригнічують скорочувальну діяльність матки з різним механізмом дії. Токоліз не впливає на частоту ПП і перинатальну смертність, проте дозволяє виграти час для профілактики РДС у плода і переводу вагітної в перинатальний центр, тим самим побічно сприяє підготовці недоношеної дитини до народження. Протипоказання для проведення токолітичної терапії діляться на дві групи: акушерські – хоріонамніоніт, відшарування плаценти, недоцільність пролонгації вагітності (еклампсія, важка екстрагенітальна патологія вагітної); протипоказання з боку плода – вади розвитку, несумісні з життям, антенатальна загибель плода [9, 13, 61].

Перспективними препаратами для токолітичної терапії на сьогодні є блокатори кальцієвих каналів (частіше використовується ніфедипін), оскільки вони мають меншу вираженість побічних ефектів у вагітної [100]. Його переваги в порівнянні з іншими токолітичними препаратами: менша частота побічних ефектів, збільшення тривалості пролонгації вагітності, зниження неонатальних ускладнень – некротизуючого ентероколіту, внутрішньошлуночкових крововиливів і неонатальної жовтяниці. Побічними ефектами застосування цієї групи препаратів є гіпотензія, тахікардія, головні болі, запаморочення, нудота. При токолізі слід прово-

дити постійний контроль ЧСС плода (поки є маткові скорочення), вимір пульсу й АТ кожні 30 хв впродовж першої години, потім кожну годину впродовж 24 годин, потім кожних 4 години.

Рекомендована тривалість токолізу становить 48 годин для проведення профілактики РДС, переводу в перинатальний центр. Підтримувальна терапія, за жаними переважної кількості дослідників, неефективна [24, 119, 192].

Сульфат магнію донині залишається одним з найпопулярніших токолітиків, незважаючи на відсутність його явного токолітичного ефекту [64]. Проте, деякі автори вважають, що механізм токолітичної дії цього препарату полягає в зменшенні концентрації іонів кальцію в цитоплазмі м'язових клітин, внаслідок чого знижується збудливість і скоротність міометрія [95]. Найсерйозніший побічний ефект – пригнoblення дихання і падіння м'язового тонусу.

Незважаючи на публікації, що говорять про його «безпеку», є повідомлення про розвиток гіпотонії, гіпореклексії і пригнoblення дихання у новонародженого на фоні надлишку магнію. За даними, наявними в Cochrane Database of Systematic Reviews, великі дози магнію, що вводилися вагітним для запобігання перейм, виявлялися смертельними для плода [95]. Передбачається, що гостре ураження мозку в цьому випадку викликане іонізацією магнію і провокує крововиливи в шлуночки мозку, пов'язані з лентикулярною васкулопатією і незвичайним мінералізуючим ушкодженням таламуса і базального ганглія. У зв'язку з цим деякі автори закликають до категоричної заборони застосування препаратів магнію напередодні очікування початку пологів, за винятком еклампсії [13, 64, 156].

Останнім часом для терапії загрози ПП використовується препарат атозибан, токолітичний ефект якого зумовлений блокадою окситоцинових рецепторів матки [138, 196]. Перевага над бета-блокаторами пов'язана



з відсутністю кардіоваскулярних побічних ефектів у вагітних. Багато авторів, у тому числі і D. Renzo (2018), називають його препаратом вибору серед токолітиків [118, 119].

Токолітичні препарати призначають в режимі монотерапії. Комбінацію препаратів використовують виключно в окремих випадках, оскільки це збільшує ризик побічних ефектів, а достовірних переваг щодо ефективності не має [86, 119]. При загрозі ПП і достатній вазі плода пролонгувати вагітність рекомендується як мінімум до 32 тижнів, що значно знижує перинатальну смертність. Застосування інтранатального токолізу дозволяє зменшення використання штучної вентиляції легенів плода в 3,3 разу, а при терміні 28-34 тижні – в 5,0 разів рідше, крім того, у таких «пролонгованих» новонароджених достовірно вище оцінка за шкалою Апгар [55, 119].

У терапії загрози ПП також використовується мікронізований прогестерон, який за хімічним складом повністю ідентичний ендogenous прогестерону, чим й обумовлені усі його основні клініко-біологічні, фармакологічні і метаболічні ефекти [14]. Мікронізована форма забезпечує оптимальну всмоктуваність і біодоступність. Вплив мікронізованого прогестерону на матку при загрозі передчасних пологів зумовлений не лише прямою дією прогестерону, але й специфічними властивостями його метаболітів, що утворюються при пероральному шляху введення за рахунок групи бета-метаболітів, які мають токолітичний ефект, забезпечений інгібіцією зв'язування ендogenous окситоцину з рецепторами матки, а так само рецепторами серотоніна, ацетилхолина і простагландин-Е2 [33, 63]. Дослідження ефективності застосування мікронізованого прогестерону і бета-міметиків показали, що «Утрожестан» сприяє збільшенню продукції прогестерону і плацентарного лактогену значно більшою мірою, ніж бета-міметики, а також істотно покращує матково-плацентарний кровотік (застосування «Утрожестана» сприяло зменшенню

частоти порушень матково-плацентарного кровотоку в 6,5 разів, тоді як застосування бета-міметиків – лише в 4,2 разу). Серед новонароджених, які народилися від матерів, що отримували час вагітності мікронізований прогестерон, відмічена менша частота асфіксії і гіпотрофії, ніж у новонароджених, матері яких отримували гініпрал [14]. Отримані дані узгоджуються з рекомендаціями Американської асоціації акушерів-гінекологів, яка висловила думку про те, що застосування прогестерону зменшує частоту дистрес-синдрому новонароджених на 61%. У дослідженнях Е.В. Фонсека та співавторів (2015) доведено, що додаткове введення прогестерону знижує ризик ПР і частоту народження дітей з вагою менше 2500 г [130]. Проте деякими авторами відзначається, що прогестерон та його похідні малоефективні при багатоплідній вагітності [16, 100]. У статті К.В. Дуак та співавторів (2017) відмічено, що прогестерон пригнічує синтез інтерлейкіну-8 епітеліальними клітинами нижніх статевих шляхів, а при місцевому застосуванні регулює метаболізм простагландинів тканинах шийки матки, запобігаючи їх передчасному дозріванню [122].

Під час передчасних пологів рекомендується призначення антибіотиків, причому перша доза має бути введена як мінімум за чотири години до народження дитини [179]. Препаратами вибору вважаються пеніциліни і цефалоспорини першого покоління (ампіцилін 2,0 г в/в, потім по 1,0 г кожних 4 години до розродження; або цефалоспорини першого покоління – 1,0 г в/в, потім кожні 6 годин до розродження). При позитивному результаті посіву на стрептокок групи В початкова доза пеніциліну складає 3,0 г в/в, потім по 1,5 г кожних 4 години до розродження [20, 106, 150, 160, 179].

Незважаючи на велику кількість методів терапії, питання щодо лікування пацієток із загрозою ПП не можна вважати вирішеним, оскільки показник частоти цієї патології не має тенденції до зниження [19]. Триває розробка і пошук нових методів лікування.

### 1.3 Особливості перебігу і ведення передчасних пологів

Найбільш важливою ланкою ведення ПП є питання методів, термінів і місця розродження [24, 55, 66].

Найменшого рівня смертності серед новонароджених, що народилися передчасно, особливо глибоконедоношених, вдається досягти лише при негайному початку високоякісної неонатальної допомоги, що можливо тільки в умовах перинатального центру. За даними ряду авторів, відзначається неадекватність реанімаційних заходів недоношеним новонародженим (до 30%), рідке застосування сурфактанту (тільки у кожному четвертому випадку), при цьому респіраторний дистрес-синдром є одним з найчастіших і найважчих захворювань раннього неонатального періоду у недоношених дітей. Цей стан є причиною смерті 25% таких дітей, а при народженні на терміні гестації 25-28 тижнів – 80% [35, 105]. Тому вагітні з групи високого ризику народження дитини вагою менше 1500 г, згідно з Керівництвом Європейської асоціації перинатальної медицини (2018) і наказом МОЗ України від 01.11.2008 № 624 «Клінічний протокол з акушерської допомоги "Невиношування вагітності"», мають бути переведені до стаціонару III рівня антенатально [14, 52]. Рішення про переведення повинне прийматися відповідно до клінічної ситуації.

На усіх етапах надання допомоги потрібна повна поінформованість вагітної про її стан, стан плода, прогноз результату ПП для новонародженого, вибрану акушерську тактику і можливі ускладнення [9, 24, 119, 192].

Головний постулат при веденні ПП – максимальна дбайливість і атравматичність. Враховуючи, що основна характеристика стану плода – зміна частоти серцевих скорочень, під час пологів повинне здійснюватися ретельне моніторування цього показника [44]. При цьому постійна кардіотокографія (КТГ) не має переваг перед тривалою КТГ (наприклад, по 40 хв через годину) або періодичною аускультатією. Проте, слід

зазначити малу інформативність КТГ при веденні дуже ранніх ПП (особливо в терміні гестації 22-26 тиж.) [41, 145].

Передчасні пологи мають бути обов'язково знеболені. На думку В.Є. Радзинського (2011), ведення таких пологів без знеболення слід розцінювати як ненадання медичної допомоги [64]. При цьому може бути використаний будь-який метод немедикаментозного і медикаментозного знеболення.

Вибір способу знеболення ПП багато в чому обмежений наявністю недоношеного плода, вираженою гіпоксією і високою мірою ризику пологів, при цьому для знеболення прийнятнішою є епідуральна анальгезія [24, 70, 192, 200]. Загальновизнаною є роль тривалої епідуральної анальгезії (ТЕА) в знеболенні пологів. Опубліковані дані свідчать про те, що вона є методом вибору при веденні ПП, перевагами якої є не лише адекватне знеболення і стабільна гемодинаміка, але й нормалізація скорочувальної діяльності матки, плацентарно-маткового кровотоку, релаксація м'язів тазового дна, захист плода від ушкоджень гіпоксій ЦНС [35, 89, 123, 146].

Безперечний вплив на перинатальні результати при ПП (особливо при дуже ранніх ПП) чинить метод розродження. Він має бути індивідуальним, визначатися станом вагітної і плода, передлежанням плода, станом пологових шляхів, терміном вагітності й можливостями установи в плані надання допомоги і виходжування глибоко недоношених дітей. На думку фахівців, рішення про метод розродження повинне прийматися на перинатальному консиліумі спільно акушерами, неонатологами (лікарями відділення інтенсивної терапії новонароджених) і самою пацієнткою, особливо у випадках дуже ранніх передчасних пологів, коли прогноз для життя і здоров'я новонародженого особливо складний [13, 92, 119].

Умовами ведення передчасних пологів через природні пологові шляхи, на думку багатьох авторів, мають бути: інтранатальний токоліз;

адекватне знеболювання, в т.ч. і другого періоду пологів; відмова від акушерського ручного втручання з метою захисту промежини, а при ригідній або високій промежині – епізіотомія; інтранатальний кардіо-токографічний моніторинг; обов'язкова присутність в пологовому залі неонатолога, який володіє методами надання реанімаційної допомоги недоношеному [9, 24, 91, 119, 121, 146, 155].

Очікувальна тактика ведення ПП може застосовуватися, якщо параметри скорочувальної діяльності матки відповідають фізіологічним. З метою зменшення травматизму в періоді вигнання допомогу надають без захисту промежини з пальцевим розширенням піхви, при високій, ригідній, рубцовозміненій промежині роблять її розтин [70].

За даними більшості авторів, плановий кесарів розтин в порівнянні з вагінальними пологами не покращує результатів для недоношеної дитини, збільшуючи материнську захворюваність, тому вагінальні пологи для недоношеного плода переважні [70, 119]. Проте, за даними інших авторів, при виборі тактики розродження при ПП треба враховувати наступні чинники: функціональний стан плода; стан плодово-маткового кровотоку; тяжкість основного захворювання матері; термін вагітності; тип передлежання; ступінь затримки росту плода; ступінь перинатального ризику; міру зрілості шийки матки; наявність або відсутність інфекції, запального процесу [67, 99, 191]. На думку В.Е. Радзинського (2011), при критичному стані хоча б по одному з перших трьох пунктів слід застосовувати тільки абдомінальне розродження [64].

Дані про ефективність кесарева розтину при тазовому передлежанні залишаються суперечливими, проте при ножному передлежанні більшість авторів схиляються до оперативного розродження [61, 191]. За даними інших авторів, кесарів розтин переважний при тазовому передлежанні, багатоплідді, аномалії пологової діяльності (слабкість, дискоординація), початку пологової діяльності при вилитті навколоплідних вод і незрілій

шийці матки. Рішення про вибір методу пологів повинне прийматися індивідуально на основі клінічної ситуації з урахуванням акушерських показань [64, 66, 137, 170].

Кесарів розтин рекомендовано виконувати під спінальною або епідуральною анестезією, доступом по Пфанненштилю, в нижньому сегменті поперечним розрізом по Дерфлеру, що менш травматично для тканин матки [64]. Вибір виду розрізу на матці при кесаревому розтині залежить від терміну вагітності, передлежання плода, вираженості нижнього сегменту матки [191]. При дуже ранніх передчасних пологах рекомендується виконувати істміко-корпоральний розріз на матці. При головному передлеженні плода і цілих навколоплідних водах переважне витягання плода в цілому плодовому міхурі, що менш травматично для недоношеної маловагої дитини при його неминучому зіткненні з руками хірурга [66, 113, 132].

Проміжок часу між витяганням і переміщенням новонародженого в кувез має бути мінімізований за активної участі неонатолога. Первинна реанімація, стабілізація і терапія дихальних порушень в дітей проводяться відповідно до рекомендацій Керівництва Європейській асоціації перинатальної медицини (2018) і наказу МОЗ України від 01.11.2008 № 624 «Клінічний протокол з акушерської допомоги "Невиношування вагітності"» [14, 52].

При передчасних пологах має значення відстрочення передавлювання пуповини на 30-120 секунд після народження дитини (за відсутності особливих показань), в порівнянні з раннім передавлюванням пуповини в цих випадках знижується ризик внутрішньошлуночкового крововиливу та анемії, що вимагають гемотрансфузій [121].

Особливо актуальним є питання щодо методів розродження в термінах гестації 22-27 тижнів, оскільки саме в цій групі третє місце перинатальної смертності глибоко недоношених новонароджених займають

родові травми. Багатьма авторами при дуже ранніх ПП рекомендується проведення абдомінального розродження у зв'язку з ускладненнями, пов'язаними із затримкою внутрішньоутробного розвитку, передчасним вилиттям навколоплідних вод, тазовим передлежанням плода, випадінням петель пуповини за умови, що в цій установі є неонатальна служба, здатна виходжувати глибоконедоношених дітей [61, 91, 137, 182]. Іноді розродження шляхом кесарева розтину в терміні гестації до 27 тижнів є останнім шансом для вагітної мати дітей, а дострокове розродження – єдиним способом зберегти життя і здоров'я матері [12, 13, 89, 192].

Залишається спірним питання щодо ухвалення рішення про абдомінальне розродження в інтересах плода залежно від терміну гестації при дуже ранніх передчасних пологах у зв'язку з високою перинатальною смертністю новонароджених в 22-24 тижні вагітності (перинатальна смертність в 6 разів перевищує аналогічний показник при народженні дітей в пізніші терміни) [13, 157]. На думку N.S. Boghossian та співавторів (2018), у терміні гестації 22-24 тижні реанімаційні заходи новонародженого повинні носити паліативний характер, оскільки цей термін гестації є критичним, перехідним або «сірою зоною» [105]. У той же час, серед новонароджених до 25 тижнів більшість реанімаційних заходів повинні проводитися в повному об'ємі з індивідуальним інтенсивним доглядом [52, 119]. Так, в різних країнах прийняті свої критерії у визначенні цього терміну: в США це 23 тижні і вага 400 г, в Швейцарії, Франції і Італії – 24 тижні, Канаді і Норвегії – 25 тижнів [105, 137, 170]. В Україні, відповідно до наказу МОН України від 29.03.2006 № 179 «Про затвердження Інструкції з визначення критеріїв перинатального періоду, живонародженості та мертвонародженості, Порядку реєстрації живонароджених і мертвонароджених», реанімаційні заходи повинні проводитися усім новонародженим з 22 тижнів гестації при масі при народженні 500 г і більше й зрості 25 см [52].

Деякі автори вважають, що доцільним є проведення кесарева розтину в інтересах плода при терміні вагітності менше 26 тижнів і вазі плода  $\geq 800$  г, у більш ранніх термінах рекомендується проводити абдомінальне розродження тільки за акушерськими показаннями з боку матері [13, 24, 55, 64, 170].

Допологове вилиття навколоплідних вод (ДВВ) при недоношеній вагітності ускладнює перебіг вагітності в 2-3% випадків і, як наслідок, є причиною неонатальної захворюваності і смертності, при цьому сепсис і гіпоплазія легенів є головними причинами неонатальної смертності [38, 105, 140, 146, 162].

Новонароджені з внутрішньоутробною інфекцією, що проявилася сепсисом, мають смертність в чотири рази вище, для матері ризик пов'язаний з хоріонамніонітом (13-60%) [8]. Доведений зв'язок між висхідною інфекцією з нижніх відділів геніталій і допологовим вилиттям навколоплідних вод, при цьому кожна третя пацієнтка мала позитивні результати посівів з піхви і цервікального каналу [72, 83, 85, 129].

Саме для ситуації з ДВВ характерна зайва квапливість в розродженні пацієнток з передчасним завершенням вагітності. За даними досліджень Н.В. Башмакової та співавторів (2018), очікувальна тактика при передчасному вилитті навколоплідних вод (без агресивного ведення пологів) знижує ризик асфіксії дитини при народженні в чотири рази, одночасно в чотири рази зменшується частота кесаревих розтинів [8].

Вірогідність розвитку регулярної пологової діяльності при ДВВ знаходиться в прямій залежності від гестаційного терміну: чим менше термін, тим більше період розвитку регулярної пологової діяльності. В межах першої доби після ДВВ спонтанні пологи починаються: в 26% – при масі плода 500-1000 г; у 51% – при масі 1000-2500 г і в 81% – при масі плода більше 2500 г. При термінах вагітності 22-24 тижні прогноз для плода несприятливий (нижче терміну життєздатності) [8]. Батьки



мають бути обізнані, що діти, які народилися в терміні вагітності до 24 тижнів, навряд чи виживуть, а ті, що виживуть, навряд чи будуть здоровими [52, 192]. За відсутності протипоказань (хоріонамніоніт, ускладнення вагітності, що вимагають термінового розродження, декомпенсовані стани матері і/або плода) обирається очікувальна тактика ведення. При ДВВ в терміні 34 тижні і більше очікувальна тактика не показана, оскільки підвищує ризик внутрішньоматкової інфекції і компресії пуповини, погіршуючи стан плода [27, 103, 164]. При пограничному терміні 32-34 тижні вагітності вибір тактики залежить від зрілості легенів плода [22, 105, 156].

#### **1.4 Перинатальні результати при передчасних пологах**

Результати пологів для недоношених дітей, як було вказано вище, визначаються терміном гестації, вагою при народженні, а так само особливостями перебігу ПП [9, 16, 35, 74, 105, 170].

Глибоко недоношена дитина апіорі хвора, вона потребує не лише професійної, а, найчастіше, й реанімаційної допомоги [82, 105]. Нерідко діти з екстремально низькою масою тіла при народженні мають не одне захворювання, а відразу декілька [7, 70, 89, 137]. На XI Всесвітньому конгресі по контраверсіям в акушерстві і гінекології (Париж, 2008 р.) пологи на 22-26 тижні вагітності були названі «експериментом, що має несприятливі медичні, соціальні і психологічні наслідки» [151, 195].

За даними досліджень Ю.А. Круть та співавторів (2019), 27% недоношених з екстремально низькою масою тіла народжувалися мертвими або помирали в перші години життя, 14% – в неонатальному періоді, 57% були переведені на наступний етап виходжування [38]. Рівень виживаності дітей з екстремально низькою масою тіла при народженні визначається більшою мірою гестаційним терміном, ніж масою тіла при народженні [157]. Серед дітей, що народилися передчасно, питома вага

новонароджених з масою тіла менше 1000 г складає не більше 5% [9, 38, 66, 117, 119].

Більшість ускладнень при ППІ як у матері, так і у плода зумовлена порушенням скорочувальної діяльності матки [32, 70]. На першому місці при ППІ серед перинатальної захворюваності знаходиться внутрішньо-утробна пневмонія та інші інфекції. В основі пневмонії найчастіше лежать ателектази легенів і хвороба гіалінових мембран. У структурі перинатальної захворюваності і смертності основне місце займає синдром дихальних розладів (до 54%), гіпоксія, ураження головного мозку у вигляді внутрішньошлуночкових крововиливів і перивентрикулярної лекомаляції (до 30,2%), а також генералізована інфекція [53, 54, 60, 103, 164]. При екстремально низькій масі тіла більше 70% новонароджених, що вижили, розвиваються адекватно, а у 12-27% дітей є важкі психоневрологічні порушення, що вимагають спеціального тривалого та інтенсивного лікування [82, 101, 194]. Сліпота і важкі порушення зору розвиваються у 1-8% дітей, а міопія і гіперметропія відзначаються згодом у 25-67% дітей, народжених до 28 тижня, як наслідок перенесеної ретинопатії недоношених [33, 89, 105].

Вартість виходжування таких дітей дуже висока, і навіть найякісніше лікування й виходжування не завжди позбавляє недоношених дітей, особливо народжених з екстремально низькою масою тіла, від перспективи інвалідності (порушення психомоторного розвитку, сліпоти, церебральних порушень, глухоти, хронічних захворювань легенів) [89, 101, 162].

Основним організаційним недоліком, на думку І.А. Жабченко та співавторів (2017), є ведення передчасних пологів в пологових будинках (акушерських відділеннях), не готових до надання ефективної допомоги при передчасних пологах (сучасна апаратура для інтенсивної терапії новонароджених, препарати сурфактанту, парентеральне живлення тощо),

а найголовніше – непідготовленості медичного персоналу (як неонатального, так і акушерського) [24].

Відомо, що на долю недоношених дітей припадає 60-70% ранньої неонатальної смертності, 50% неврологічних захворювань [40, 200]. Мертвонароджуваність при передчасних пологах в 8-13 разів вище, ніж при своєчасних, перинатальна смертність недоношених новонароджених в 33 рази вище, ніж доношених [132].

Передчасні пологи, особливо дуже ранні, є лідируючою причиною неонатальної захворюваності та смертності і несуть пряму відповідальність за 60-75% усіх неонатальних смертей, не пов'язаних з природженою потворністю [165]. З тих, що вижили з екстремально низькою і дуже низькою масою тіла новонароджених, практично у всіх розвивається респіраторний дистрес-синдром, у 30-40% – бронхо-легенева дисплазія, внутрішньошлунковий крововилив 3-4 ступеня – майже у кожній третій дитині, важкі ретинопатії – у 10-15% випадків [105].

Народження неповноцінної дитини, її хвороба або смерть є важкою психічною травмою, внаслідок якої знижується мотивація подальших дітонароджень [34, 38, 151].

Мертвонародження при передчасних пологах спостерігається в 8-13 разів частіше, ніж при своєчасних, проте за останнє десятиліття відзначається позитивна тенденція до зниження неонатальної дитячої смертності передчасно народжених дітей. Так, за даними авторів, смертність дітей з масою тіла при народженні 1000-1500 г знизилася з 50 до 5%, а дітей з масою тіла 500-1000 г – з 90 до 20% [38, 105]. В Україні, за даними О.О. Дудіної та співавторів (2018), понад 30-40% випадків перинатальної патології та смертності пов'язані або зумовлені передчасними пологами, а перинатальна смертність у цій категорії у 30,4 разу вища, ніж серед доношених дітей [19].

До зниження смертності і захворюваності призвели наступні організаційні заходи: регіоналізація перинатальної допомоги; впровад-

ження протоколів застосування кортикостероїдів з метою дозрівання легенів плода; застосування препаратів сурфактанту, що вводяться впродовж перших двох годин після народження; застосування антибіотиків; впровадження сучасних методів респіраторної підтримки; поліпшене неонатальне виходжування [35, 91, 105].

Таким чином, основний шлях попередження перинатальних втрат і важкої інвалідизації при передчасних пологах полягає у збільшенні гестаційного терміну і маси тіла при народженні, адекватному і своєчасному виборі методу розродження, своєчасній і повноцінній профілактиці респіраторного дистресу плода, розвитку і готовності неонатальної служби до надання допомоги недоношеним дітям, у тому числі й з екстремально низькою масою тіла.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Матеріал дослідження

Роботу виконано на кафедрі акушерства, гінекології і перинатології Українського державного інституту репродуктології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика.

Для виконання поставлених в роботі завдань проведений аналіз анамнезу, перебігу вагітності, пологів і перинатальних результатів у 100 жінок з дуже ранніми передчасними пологами (ДРПП) в термінах 22-27 тижнів гестації, що народили на клінічних базах кафедри.

Відповідно до критеріїв живонародженості всіх пацієнток з РПП було розподілено на дві групи.

До групи 1 увійшли 50 пацієнток з РПП в терміні 22-27 тижнів гестації, проведеними за загальноприйнятим алгоритмом [24] (ретроспективне дослідження).

Групу 2 склали 50 пацієнток з пологами в аналогічних термінах, проведених за удосконаленим нами алгоритмом (проспективне дослідження).

Основним критерієм включення з'явився факт пологів в терміні 22-27 тижнів, критеріями виключення – пацієнтки з ДРПП, що мають вроджені вади розвитку плода, оскільки метод їх розродження не впливпв на перинатальні результати.

Загальноприйнятий алгоритм ведення ДРПП базувався на наказах МОЗ України від 01.11.2008 № 624 «Клінічний протокол з акушерської допомоги "Невиношування вагітності"», від 29.03.2006 № 179 «Про затвердження Інструкції з визначення критеріїв перинатального періоду, живонародженості та мертвонародженості, Порядку реєстрації живонароджених і мертвонароджених».

Удосконаленій нами алгоритм включав наступні моменти:

- диференційований підхід до проведення токолізу;
- оцінка функціонального стану фетоплацентарного комплексу.

## **2.2 Методи дослідження**

Аналіз анамнестичних даних проводився у жінок з ДРПП, які поступили до стаціонару, з обліком максимальної кількості показників, що були в картах вагітних та історіях пологів, при цьому велику увагу приділяли оцінці стану менструальної та репродуктивної функції пацієнток, збирали гінекологічний і соматичний анамнез. Особливу увагу звертали на перебіг і результати попередніх вагітностей в повторнородящих, а так само на наявність в анамнезі втрат вагітностей і передчасних пологів.

Особливо ретельно аналізували перебіг даної вагітності і терапію, що проводилася, в I і II триместрах вагітності. Всі дані були занесені до спеціально розробленої комп'ютеризованої бази «Карта обстеження і ведення пологів пацієнтки з ДРПП».

Клінічні методи обстеження новонародженого: оцінка антропометричних даних новонароджених (зростання, вага), оцінка стану дитини за шкалою Апгар на першій 1- і 5-й хвилині, соматичне і неврологічне обстеження новонародженого в динаміці.

Лабораторні дослідження проводили амбулаторно відповідно до стандартів обстеження [51]. Крім того, пацієнток, що поступали із загрозою передчасних пологів у відділення патології вагітності, проводили обстеження на інфекційний профіль.

Обов'язковим було клініко-лабораторне обстеження: клінічний і біохімічний аналізи крові, коагулограма, дослідження крові на RW, ВІЛ-інфекцію, HBS і HCV-ag, аналіз сечі, дослідження вагінальних мазків на флору.

При допологовому вилитті навколоплідних вод проводили тест на наявність навколоплідних вод, клінічний аналіз крові повторювали в динаміці, оцінювали в динаміці маркери запального процесу (С-реактивний білок, прокальцитонін) [51].

У новонароджених проводили наступні дослідження: загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, аналіз газового складу крові, гемостазограма [51].

Виявлення уrogenітальних інфекцій проводили в прегравідарній період (у відокремлюваному піхви, цервікального каналу), під час вагітності у 50% пацієнток і в 100% під час поступлення до стаціонару.

Для визначення вагінальної мікрофлори здійснювали мікроскопію мазків, отриманих із заднього зведення піхви, пофарбованих гематоксиліном еозином. Матеріал для бактеріологічного дослідження з піхви і цервікального каналу отримували за допомогою одноразових стерильних інструментів.

Посів на кокову флору та інтерпретацію результатів проводили по загальноприйнятих методиках [51].

Наявність збудників уrogenітальних інфекцій (хламідії, уреapлазми, мікоплазми, гарднерел, вірус простого герпесу (ВПГ), цитомегаловірусу (ЦМВ), вірусу Коксакі й аденовірусів) визначали в біопробах з цервікального каналу методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) [51]. Результати ПЛР-діагностики зіставлялися результатами виявлення анти-тіл класів IgG й IgM до ВПГ, ЦМВ, токсоплазми і хламідіям в периферичній крові за допомогою імуноферментного аналізу. Отримані дані дозволяли судити про варіант перебіг вірусної інфекції (первинний епізод первинної інфекції, первинний епізод вторинної інфекції, рецидив інфекції, віусоносійство). Присутність IgM до вказаних збудників розцінювали як доказ активації відповідної інфекції на момент дослідження [51].

Гістологічному дослідженню були піддані плаценти всіх породіль з антенатальною та інтранатальною загибеллю плода в групі 1 і всіх породіль в групі 2, матеріал зскрібка з порожнини матки у випадках виникнення післяродових ускладнень і внутрішньоматкових втручаннях.

Гістологічні дослідження проводили за загальноприйнятими методиками [44]. Приготування матеріалу для гістологічного дослідження було стандартним. Матеріал фіксувався в розчині нейтрального формаліну. Шматочки тканин заливалися в парафінові блоки, готувалися мікромлосні зрізи товщиною 5-7 мкм, які після стандартних гістологічних проведок забарвлювалися гематоксиліном та еозином.

При дослідженні звертали особливу увагу на відповідність ступеня зрілості плаценти терміну гестації, наявність ознак плацентарної дисфункції, запальних змін [44].

У даній роботі ехографічні і доплерометричні дослідження проводили на апараті «Toshiba TA700» (Японія) з використанням абдомінального і трансвагінального датчиків частотою 3,5 і 6,5 МГц. Проводили скринінгові дослідження в I і II триместрах, а також в I триместрі 30 вагітних групи 2 визначали розміри жовтого тіла [4,5].

Вивчення кровотоку здійснювали за допомогою доплерометрії. Аналіз кривих швидкостей кровотоку (КШК) включав визначення систолодіастолічного співвідношення (С/Д), тобто відношення максимальної швидкості систоли кровотоку (МСШК) до кінцевої швидкості діастоли кровотоку (КДШК) та індексу резистентності (ІР) – відношенні різниці МСШК і КДШК до МСШК. С/Д розраховували за формулою:  $C/D = MSШK / KDШK$ .

Враховували показники кровотоку в артеріях пуповини, аорті й середній мозковій артерії плода в різні терміни гестації у пацієток, що поступили в стаціонар із загрозою РПП. Проводили також оцінку фетометричних параметрів плода з метою виявлення затримки зростання



плода. За основу обстеження матково-плодового кровотоку в даній групі пацієнток прийняті наступні стандартизовані підходи [4, 5].

1. Мінімальний обов'язковий об'єм доплерівського дослідження в II триместрі вагітності – оцінка КШК в обох маткових артеріях і артерії пуповини; у випадках виявлення порушень гемодинаміки в системі мати-плацента-плід додатково вивчали кровотік в аорті, середній мозкової артерії і венозній протоці плода.

2. Для стандартизації отриманих результатів застосовували єдиний критерій оцінки КШК в маткових артеріях і артеріях пуповини – процентильні значення ІР.

3. Як основа оцінки тяжкості порушень матково-плацентарного кровотоку застосували класифікацію порушень кровотоку в маткових артеріях і артеріях пуповини [4, 5]:

- I ступінь: ІА – порушення КШК в маткових артеріях при нормальних показниках в артеріях пуповини; ІБ – порушення КШК в артеріях пуповини при нормальних показниках кровотоку в маткових артеріях;

- II ступінь: одночасне порушення КШК в маткових артеріях і артеріях пуповини, що не досягають критичних змін (збережений кровотік діастолі);

- III ступінь: критичні порушення КШК в артеріях пуповини (відсутність або реверсний кровотік діастолі) при збереженому або порушеному матково-плацентарному кровотоці.

У післяпологовому періоді всім породіллям на 3-4 добу проведено ультразвукове дослідження для оцінки ступеня інволюції післяпологової матки і своєчасного виявлення післяпологових ускладнень.

Новонародженим дітям проводили нейросонографію, доплерографію [81].

Кардіотокографію в даній роботі проводили на апараті «БИОМЕД ВВ 350Е» (Україна). При оцінці кардіотокограм використовували розрахунок ПСП (показник стану плода) за загальноприйнятою методикою [41]. Найбільше значення в діагностиці хронічної гіпоксії плода при автоматизованій кардіотокографії надавали показнику STV, нормальними вважалися показники вище 7.

У разі розрахунку оцінки за шкалою Кребса враховували базальний ритм (у нормі 120-160), амплітуду асциляцій (у нормі 6-25), число асциляцій (у нормі більше 6), число акцелерацій за 30 хвилин (у нормі 5 і більш спорадичних акцелерацій), децелерації (у нормі відсутні при вагітності). Оцінку проводили за ступенем вираженості ознаки від 0 до 10 балів (у нормі 8-10 балів). При визначенні біофізичного профілю плода зниження його оцінки до 7 балів і нижче свідчило про внутрішньоутробну гіпоксію [41]. Досить проблематичним був аналіз КТГ при термінах вагітності 22-24 тижні, зважаючи на відсутність достовірних параметрів інтерпретації даних моніторингу в ці терміни гестації.

Отримані в ході спостереження й обстеження кожної пацієнтки відомості, відповідно до завдань і цілей дослідження, заносили до спеціально розробленої і створеної автором бази даних («Карта обстеження і ведення пологів пацієнтки з ДРПП») для подальшого їх аналізу і здобуття результатів з вірогідністю безпомилкового прогнозу не менше 95%.

Статистичну обробку отриманих результатів виконували на персональному комп'ютері із застосуванням стандартних пакетів програм статистичного аналізу SPSS-17.0. Застосовували методи описової і аналітичної статистики: обчислювали середні і відносні значення числових показників, стандартну помилку, коефіцієнт рангової кореляції Спірмана, критерій хі-квадрат, критерій Стьюдента, використаний метод «відношення правдоподібності», тобто стосунки вірогідності події за деякої

умови до вірогідності без цієї події (LR) [45]. Вірогідність безпомилкового прогнозу склала 95% ( $p < 0,05$ ) і 99% ( $p < 0,01$ ).

Статистичні методи дослідження були виконані на кафедрі медичної інформатики НУОЗ України імені П. Л. Шупика під керівництвом професора Мінцера Озара Петровича, якому автор виражає подяку.

### РОЗДІЛ 3

#### КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЖІНОК

Аналіз пацієнок двох груп з ДРПП, оцінених ретроспективно і проспективно, показав, що велика частина з них знаходилися в активному репродуктивному віці: у групі 1 – 20-29 років 46% і 30-39 років – 48%, а в групі 2 – 48% і 46% відповідно, лише незначна частина (по 2%) у віці до 19 років і 4% у віці 40-45 років в кожній групі. Середній вік пацієнок склав  $29,1 \pm 2,4$  року і  $29,3 \pm 2,6$  року відповідно, тобто обидві групи обстежуваних пацієнок були порівнянні за віком (табл. 3.1).

*Таблиця 3.1*

#### Вік обстежених пацієнок

Вік (роки)	Група 1, n=50		Група 2, n=50	
	абс.	%	абс..	%
13-19	1	$2,0 \pm 0,2$	1	$2,0 \pm 0,2$
20-29	23	$46,0 \pm 4,6$	24	$48,0 \pm 4,8$
30-39	24	$48,0 \pm 4,8$	23	$46,0 \pm 4,6$
40-45	2	$4,0 \pm 0,4$	2	$4,0 \pm 0,4$

Примітка. Достовірних відмінностей в порівнюваних показниках не виявлено,  $p > 0,05$ .

Шкідливі звички (табакокуріння) спостерігалися у 12% жінок групи 1, і в 14% – групи 2. Маса тіла пацієнок в групі 1 коливалась від 46,8 до 97,9 кг (середня –  $73,8 \pm 2,3$  кг), у трьох пацієнок маса тіла була понад 100 кг (114,2, 115 і 121 кг), а в двох – від 47,8 до 98,4 кг (середня –  $75,6 \pm 2,5$  кг), у чотирьох – понад 100 кг (103, 106, 109 і 112 кг відповідно).

Працюючими були 36 (72%) жінки групи 1 і 35 (70%) – в групі 2. Професії пацієнок не містили професійних чинників шкідливості.

Вік початку статевого життя в групі 1 коливався від 13 до 27 років (середній вік склав  $18,1 \pm 1,3$  року), а в групі 2 – від 15 до 24 років (середній вік склав  $18,2 \pm 1,5$  року).

Загальний відсоток жінок з обтяженою спадковістю по серцево-судинних, онкологічних захворюваннях і цукровому діабету склав 10% в групі 1 і 12% в групі 2.

При аналізі анамнестичних даних обстежених жінок звертали увагу на перенесені захворювання, що мають значення в становленні і функціонуванні репродуктивної системи. Зведення щодо екстрагенітальних захворювань обстежених жінок наведено в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

### Частота екстрагенітальної патології

Екстрагенітальна патологія	Група 1, n=50		Група 2, n=50	
	абс.	%	абс.	%
Дитячі інфекції	50	100	50	100
Хронічні вогнища інфекції (хронічний тонзиліт, гайморит)	18	$36,0 \pm 3,6$	14	$28,0 \pm 2,8$
Захворювання легенів та бронхів	6	$12,0 \pm 1,2$	7	$14,0 \pm 1,4$
Вірусний гепатит	5	$10,0 \pm 1,0$	6	$12,0 \pm 1,2$
Гіпертонічна хвороба	16	$32,0 \pm 3,2$	15	$30,0 \pm 3,0$
Захворювання ШКТ	12	$24,0 \pm 2,4$	11	$22,0 \pm 2,2$
Захворювання сечовидільної системи	15	$30,0 \pm 3,0$	14	$28,0 \pm 2,8$
Ожиріння	6	$12,0 \pm 1,2$	6	$12,0 \pm 1,2$
Варикозна хвороба	8	$16,0 \pm 1,6$	7	$14,0 \pm 1,4$
Дифузне збільшення щитовидної залози	4	$8,0 \pm 0,8$	5	$10,0 \pm 1,0$
Цукровий діабет	3	$6,0 \pm 0,6$	2	$4,0 \pm 0,4$

Примітка. Достовірних відмінностей в порівнюваних показниках не виявлено,  $p > 0,05$ .

Аналізуючи структуру екстрагенітальних захворювань, виявлено, що лише 10 (20%) пацієнок з групи 1 і 10 (20%) з групи 2 були відносно здорові. Більшість пацієнок обох груп мали в анамнезі хронічні осередки інфекції (36 і 28% відповідно), захворювання нирок і сечовивідних шляхів (30 і 28%), захворювання шлунково-кишкового тракту (ШКТ) (24 і 22%), гіпертонічну хворобу (32 і 30% відповідно).

Якщо зіставити домінуючий репродуктивний вік пацієнок (від 20 до 39 років) з високою частотою хронічних екстрагенітальних захворювань, можна дійти висновку, що наявність останніх є серйозним чинником ризику несприятливого результату вагітності, це підтверджується фактом дуже ранніх передчасних пологів у всіх пацієнок. Особливості менструальної функції пацієнок представлені в таблиці 3.3.

*Таблиця 3.3*

### **Особливості менструальної функції**

Вік початку і характер менструальної функції	Група 1, n=50		Група 2, n=50	
	абс.	%	абс.	%
з 10-11 років	6	12,0±1,2	6	12,0±1,2
з 12-14 років	38	76,0±7,8	38	76,0±7,8
З 15 років і пізніше	6	12,0±1,2	6	12,0±1,2
Регулярні менструації	36	72,0±7,2	36	72,0±7,2
Олігоменорея	14	28,0±2,8	14	28,0±2,8

Примітка. Достовірних відмінностей в порівнюваних показниках не виявлено,  $p > 0,05$ .

З наведених даних видно, що більш, ніж у 28% пацієнок спостерігалися порушення менструального циклу і більше ніж у 22% жінок груп 1 і 2 – раннє або пізнє менархе, це могло несприятливо вплинути на перебіг вагітності.

Непрямі зовнішні ознаки ендокринопатії спостерігалися в 5 (10%) вагітних групи 1 і в 6 (12%) – групи 2, ожиріння II-IV ступеня було відмічене відповідно в 3 (6%) і 3 (6%) жінок груп 1 і 2. Причому у однієї (2%) пацієнтки з групи 1 і двох (4%) з групи 2 спостерігалася типова «кушингоїдна» статура з нерівномірним розподілом підшкірно-жирової клітковини, наявністю гіпертрихозу, аснае і striae.

Паритет обстежених пацієнток і результат попередніх вагітностей представлений в таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

**Паритет обстежених пацієнток та наслідки попередніх вагітностей**

Відомості щодо попередніх вагітностей та пологів	Група 1, n=50		Група 2, n=50	
	абс.	%	абс.	%
Первовагітні	11	22,0±2,2	12	24,0±2,4
Один аборт у жінки, що не народжувала	7	14,0±1,4	7	14,0±1,4
Пологи в анамнезі	24	48,0±4,8	27	54,0±5,4
Пологи та 2 і більше абортів	6	12,0±1,2	7	14,0±1,4
Мимовільний викидень	11	22,0±2,2	11	22,0±2,2
Вагітність, що не розвивається	6	12,0±1,2	6	12,0±1,2
Передчасні пологи	4	8,0±0,8	4	8,0±0,8
Кесарів розтин в анамнезі	4	8,0±0,8	5	10,0±1,0
Позаматкова вагітність	4	8,0±0,8	3	6,0±0,6

Примітка. Достовірних відмінностей в порівнюваних показниках не виявлено,  $p > 0,05$ .

Репродуктивні втрати в анамнезі були у 28 (56%) жінки групи 1 і у 28 (56%) групи 2, причому у кожної четвертої пацієнтки (13 жінок –

26%) групи 1 і в кожній п'ятій (10 жінок – 20,0%) групи 2 в анамнезі спостерігалися повторні несприятливі результати вагітності в різні терміни гестації.

Медичні аборти в анамнезі спостерігалися у 13 (26%) жінок в групі 1 і в 14 (28%) в групі 2, з них в 6 (12%) і в 7 (14%) відповідно аборт був перед першими пологами, а в 5 (10%) і 6 (12%) – більше двох абортів. Передчасні пологи були в анамнезі у 4 (8%) пацієнток і в 4 (8%) – груп 1 і 2 відповідно (див. табл. 3.4).

На безпліддя страждали 7 (14%) пацієнток групи 1 і 7 (14%) групи 2, дана вагітність настала після допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) в 3 (6%) і 3 (6%) відповідно (табл. 3.5).

*Таблиця 3.5*

#### **Частота безпліддя та використання ДРТ**

Безпліддя в анамнезі	Група 1, n=50		Група 2, n=50	
	абс.	%	абс.	%
Всього	7	14,0±1,4	7	14,0±1,4
ДРТ	3	6,0±0,6	3	6,0±0,6

Примітка. Достовірних відмінностей в порівнюваних показниках не виявлено,  $p > 0,05$ .

Як видно з даних таблиці 3.6, частота перенесених гормонально-залежних захворювань у обстежених пацієнток в обох групах не мала достовірних відмінностей. Серед гормональнозалежних захворювань, як в групі порівняння, так і в основній переважали міома матки (16 і 18%) і кісти яєчників (по 12% відповідно). Дисфункція яєчників як прояв гормональних порушень, спостерігалася в 28 і 28% пацієнток груп 1 і 2 відповідно.



Таблиця 3.6

**Гормонозалежні захворювання в анамнезі**

Гормонозалежні захворювання	Група 1, n=50		Група 2, n=50	
	абс.	%	абс.	%
Дисфункція яєчників	14	28,0±2,8	14	28,0±2,8
Міома матки	8	16,0±1,6	9	18,0±1,8
Аденоміоз	2	4,0±0,4	2	4,0±0,4
Кісти яєчників	6	12,0±1,2	6	12,0±1,2
Патологія ендометрія	3	6,0±0,6	2	4,0±0,4

Примітка. Достовірних відмінностей в порівнюваних показниках не виявлено,  $p > 0,05$ .

Половина з обстежуваних пацієнок в обох групах (25 – 50 % і 30 – 60% відповідно) перенесли ті чи інші оперативні гінекологічні втручання, а 10% з них – повторно (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

**Перенесені оперативні втручання в анамнезі**

Операція	Група 1, n=50		Група 2, n=50	
	абс.	%	абс.	%
Кесарів розтин	4	8,0±0,8	5	10,0±1,0
Консервативна міомектомія	1	2,0±0,2	1	2,0±0,2
Тубектомія	3	6,0±0,6	3	6,0±0,6
Резекція яєчників	6	12,0±1,2	6	12,0±1,2
Вишкрібання порожнини матки (в т.ч. РДВ)	37	74,0±7,4	36	72,0±7,2
Операції на шийці матки	4	8,0±0,8	5	10,0±1,0

Примітка. Достовірних відмінностей в порівнюваних показниках не виявлено,  $p > 0,05$ .

Більшість пацієнок з обох груп мали запальні захворювання, які є чинником ризику можливих причин несприятливого результату вагітності (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

### Структура запальних захворювань в анамнезі

Захворювання	Група 1, n=50		Група 2, n=50	
	абс.	%	абс.	%
Кольпіт	13	26,0±2,6	13	26,0±2,6
Ендоцервіцит	8	16,0±1,6	7	14,0±1,4
Ектопія шийки матки	25	50,0±5,0	24	48,0±4,8
Хронічний сальпінгоофрит	12	24,0±2,4	12	24,0±2,4
Ендометрит	1	2,0±0,2	2	4,0±0,4
ІПСШ	20	40,0±0,4	20	40,0±4,0
Сифіліс в амнезі	1	2,0±0,2	1	2,0±0,2

Примітка. Достовірних відмінностей в порівнюваних показниках не виявлено,  $p > 0,05$ .

У 46 і 44% випадків були поєднані ушкодження. Встановити етіологію запалення було достатнє складно через недостатнє попереднє обстеження пацієнок.

Лише 24 (48%) пацієнок групи 1 і 25 (50%) групи 2 були обстежені на наявність урогенітальних інфекцій (гонорея, трихомоніаз, хламідії, уреоплазми, мікоплазми, ВПГ, ЦМВ), при цьому патогенна й умовно-патогенна флора в клінічно значимій концентрації була виявлена в 39 (78%) і 42 (84%) обстежених вагітних відповідно (табл. 3.9), що вказує на недостатнє обстеження і, відповідно, лікування даної категорії пацієнок на амбулаторному етапі спостереження.

Таблиця 3.9

**Видовий склад патогенної та умовно-патогенної мікрофлори**

Вид мікрофлори	Група 1, n=50		Група 2, n=50	
	абс.	%	абс.	%
Cytomegalovirus hominis	5	10,0±1,0	13	26,0±2,6
Ureaplasma urealyticum	22	44,0±4,4	22	44,0±4,4
Mycoplasma hominis	17	34,0±3,4	118	36,0±3,6
Chlamydia trachomatis	15	30,0±3,0	15	30,0±3,0
Gardnerella vaginalis	20	40,0±4,0	19	38,0±3,8
Candida albicans	25	50,0±5,0	25	50,0±5,0
Trichomonas vaginalis	7	14,0±1,4	7	14,0±1,4

Примітка. Достовірних відмінностей в порівнюваних показниках не виявлено,  $p > 0,05$ .

Отже, проведений аналіз свідчить про порівнянність обох груп пацієнток, включених в дослідження. Всі вони мали серйозно обтяжений як загальний, так і акушерський анамнез, високу частоту запальних процесів геніталій, оперативних втручань, а також гормональних порушень і обумовлених ними захворювань, то підтверджує поліетіологічність причин, що призводять до ДРПП.

Отримані результати відображено у наступних наукових публікаціях.

1. Мосендз ОВ. Вплив прогестерону на період адаптації недоношених дітей. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2015;24(кн. 6, ч. 3):83-6.

2. Мосендз ОВ. Причини і клініка дуже ранніх передчасних пологів. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;6:44-50.

3. Мосендз ОВ. Особливості адаптації новонароджених від матерів, які використовували прогестерон. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика : тези матеріалів науково-практичного семінару з міжнародною участю «Здоров'я матері, плода та новонародженого в Україні» (Київ, 21 жовтня 2015 р.). 2015;24(кн. 6, ч. 3):289.

## РОЗДІЛ 4

### РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ РАННІХ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ

#### 4.1 Особливості перебігу вагітності

Як вже було представлено в другому розділі, більшість пацієнток, що увійшли до групи 1, знаходилися в репродуктивному віці (20-29 років – 48% і 30-39 років – 44%) і лише незначна частина (2%) – у віці до 19 років, біля 6% – у віці 40-45 років. 72% пацієнток цієї групи були такими, що працюють, без шкідливих виробничих умов праці, 12% мали шкідливі звички (табакокуріння).

Лише 10 (20%) пацієнток з групи 1 були відносно здорові. Більшість жінок мали анамнезі хронічні осередки інфекції (38%), захворювання нирок і сечовивідних шляхів (30%), захворювання ШКТ (24%), гіпертонічну хворобу (32%).

У 35 (70%) жінок даної групи спостерігалися репродуктивні втрати в анамнезі. Причому, з них у кожній четвертій пацієнтки (16%) в анамнезі були повторні несприятливі результати вагітності в різні терміни гестації. На безпліддя страждали 7 (14%) пацієнток групи 1, дана вагітність настала після ДРТ в 6%.

Дисфункція яєчників спостерігалася у 28% пацієнток групи 1. Серед гормонозалежних захворювань переважали міома матки (16%) і кісти яєчників (12%), понад третини обстежуваних пацієнток даної групи (34%) перенесли ті або інші оперативні гінекологічні втручання, а близько 10% з них – неодноразове.

Всього 24 (48%) пацієнтки групи 1 були обстежені на наявність урогенітальних інфекцій (гонорея, трихомоніаз, хламідії, уреоплазми, мікоплазми, ВПГ, ЦМВ), при цьому в 78,9% з них були виявлені патогенні умовно-патогенні збудники в клінічно значимих концентраціях, що

вказує на недостатньо обстеження пацієток на амбулаторному етапі спостереження.

Отже, основні чинники ризику переривання вагітності в ці терміни розподілилися таким чином: уrogenітальні інфекції – 78%, гормонально залежні захворювання геніталій – 62%, гінекологічні оперативні втручання – 58%, невиношування вагітності в анамнезі – 54%, екстрагенітальна патологія – 40% (рис. 4.1).

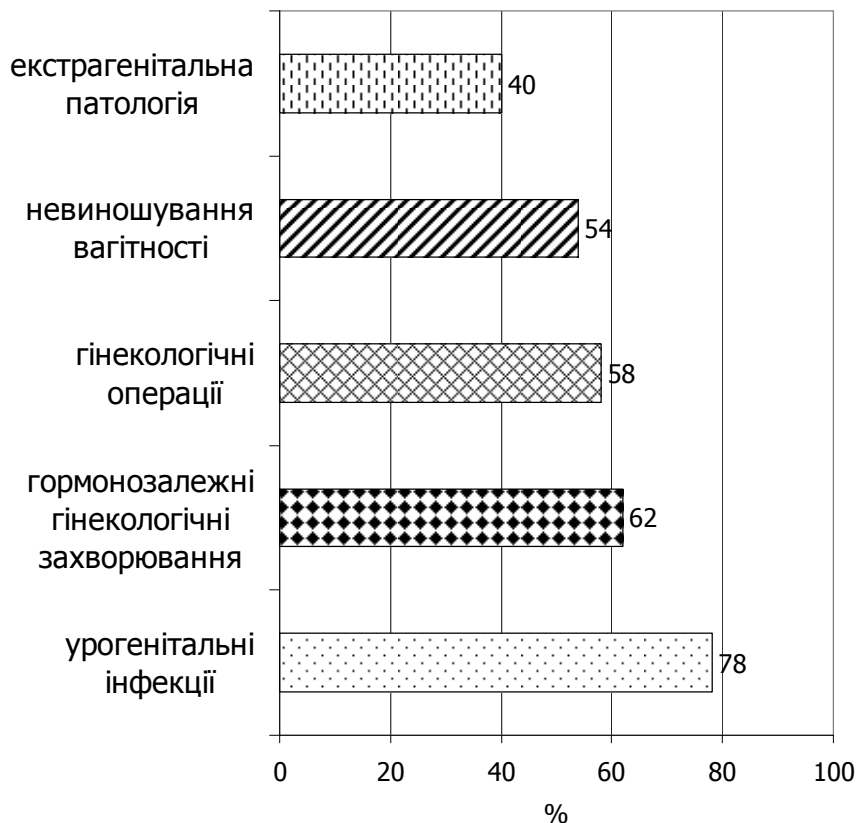


Рис. 4.1. Основні чинники ризику ДРПП у пацієток групи 1 (%).

У зв'язку з наявністю обтяженого загального і акушерського анамнезу, високою частотою запальних процесів геніталій, оперативних втручань, а також гормональних порушень і обумовлених ними захворювань в більшій частині пацієток дана вагітність протікала з чималим відсотком ускладнень, які проаналізовані ретроспективно.

При аналізі перебігу вагітності у пацієток групи 1 видно, що більшість пацієток 33 (66%) мали обтяжений перебіг першого триместру

вагітності, не дивлячись на те, що 49 (98%) жінок перебували на обліку у жіночій консультації (ЖК) з 5-7-го тижнів вагітності, обстежені відповідно до медичних стандартів і пройшли ультразвуковий та біохімічний скринінг в терміни 12-13 тижнів і 18-22 тижні (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

### Структура ускладнень в I триместрі вагітності (%)

Ускладнення	Група 1, n=50	
	абс.	%
Загроза переривання	20	40,0±4,0
Ранній токсикоз вагітних	6	12,0±1,2
ГРВІ	3	6,0±0,6
Дисбіоз піхви	1	2,0±0,2
Загострення соматичних захворювань	3	6,0±0,6
Без ускладнень	17	34,0±3,4

Як видно з представлених даних, основним ускладненням першого триместру була загроза переривання вагітності – у 20 (40%) пацієнток, в 6 (12%) – розвинувся ранній токсикоз, що протікав в основному в легкій формі (лише однією вагітною було потрібно стаціонарне лікування).

У 3 (6,0%) вагітних спостерігалось загострення екстрагенітальних захворювань (це, в основному, гіпертонічна хвороба, захворювання сечовивідних шляхів, шлунково-кишкового тракту), лікування проводилося амбулаторно у профільних фахівців. 3 пацієнтки (6%) в I триместрі вагітності перенесли ГРВІ, при цьому у всіх випадках спостерігалась гіпертермія до 38-39° С, проводилася симптоматична терапія.

У II триместрі у всіх вагітних групи 1 спостерігалися різні ускладнення, при цьому в 6% з них спостерігалось поєднання ускладнень (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

## Ускладнення в II триместрі вагітності (%)

Ускладнення у другому триместрі вагітності	Група 1, n=50	
	абс.	%
Загроза переривання	22	44,0±4,0
Істміко-цервікальна недостатність	9	18,0±1,8
Патологія плаценти (передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, передлежання плаценти з кровотечею)	4	8,0±0,8
Прееклампсія середнього і тяжкого ступеня	4	8,0±0,8
Передчасний розрив амніотичних оболонок	4	8,0±0,8
Дисбіоз піхви	3	6,0±0,6
ГРВІ	4	8,0±0,8
Плацентарна дисфункція, затримка розвитку плода	11	22,0±2,2
Анемія легкого та середнього ступеня	10	20,0±2,0
Урогенітальні інфекції	8	16,0±1,6

Провідним ускладненням II триместру у вагітних групи 1, як і в I триместрі, з'явилася загроза переривання вагітності, діагностовано в 22 (44%) пацієнток, в 9 (18%) з них діагностована істміко-цервікальна недостатність (ІЦН), в 8 (16,0%) – передчасний розрив амніотичних оболонок. У жінок групи 1 були використані загальноприйнятні лікувально-профілактичні заходи [24]. В 6 з 8 (75%) вагітних удалося пролонгувати вагітність від двох до п'яти днів, в 1 (12,5%) – 14 днів, в 1 (12,5%) – 28 днів. У 2 з 8 (25%) пацієнток з передчасним розривом амніотичних оболонок розвинулися ознаки хоріонамніоніту (підйом температури, запальні зміни в аналізах крові), що з'явилося показанням для розрод-



ження. У 4 (8%) вагітних розвинулася прееклампсія середнього і важкого ступеня, в 4 (8%) – кровотеча в результаті передчасного відшарування нормально розташованої або передлежачої плаценти, з приводу чого проведено дострокове абдомінальне розродження; 4 (8%) вагітних цієї групи перенесли в II триместрі ГРВІ, причому п'ять пацієнток з високою гіпертермією. Крім того, в цій групі пацієнток зустрічалися анемія вагітних легкого і середнього ступеня (20%), хронічна урогенітальна інфекція (16%).

Слід звернути увагу, що у 11 (22%) пацієнток спостерігалася плацентарна дисфункція, затримка розвитку плода, яка реалізувалася більшості випадків, що у свою чергу погіршило і так складний процес виживання дітей, які народилися в ці терміни гестації. У вагітних даної групи зустрічалися непрямі ознаки порушення функції фетоплацентарного комплексу (порушення адекватної продукції навколоплідних вод, дифузне потовщення плаценти), порушення матково-плацентарного кровотоку при доплерівському дослідженні, які не були враховані належним чином при веденні на амбулаторному етапі.

Отже, очевидна недооцінка чинників ризику, недостатня діагностика ранніх клінічних проявів гестаційних ускладнень і ознак внутрішньоутробного страждання плода.

Лікування загрози переривання вагітності пацієнткам групи 1 проводилося з використанням як базової терапії седативних, спазмолітичних препаратів, вітамінів, створення лікувально-охоронного режиму, при цьому в I триместрі частіше, ніж в II триместрі використовувався мікронізований прогестерон (в 13 вагітних – 65% і в 2 – 9,1% відповідно) і рідше застосовувалася ізольована симптоматична терапія (у 8 – 40% і в 11 – 50% відповідно) (табл. 4.3). З метою токолізу застосовували «Гініпрал» в режимі гострого токолізу на час профілактики респіраторного дистрес-синдрому (РДС) плода – в 10 (45,5%).

Таблиця 4.3

## Лікування загрози переривання вагітності (%)

Методи лікування загрози переривання вагітності	I триместр, n=20		II триместр, n=20	
	абс.	%	абс.	%
Амбулаторне лікування	9	45,0±4,5	10	45,5±4,5
Стаціонарне лікування	11	55,0±5,5	12	64,5±6,5
Застосування мікронізованого прогестерону	13	65,0±6,5	2	9,1±0,9**
Токолітична терапія	-	-	10	45,5±4,5
Симптоматична терапія	8	40,0±4,0	11	50,0±5,0

Примітка. Достовірні відмінності відносно I триместру вагітності \*\* –  $p < 0,01$ .

Корекцію ІЦН проводили в терміні 16-19 тижнів в 4 (44,4%) вагітних шляхом накладення кругових швів на шийку матки, в пізніші терміни застосовували акушерський песарій – у 1 (11,1%) пацієнтки, в 2 (22,2%) – поєднання шва та песарія та в 2 (22,2%) вагітних ІЦН діагностована пізно та її корекція не проводилася (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

## Методи корекції ІЦН (%)

Методи корекції ІЦН	Кількість пацієнток, n=9	
	абс.	%
Накладення швів на шийки матки	4	44,4±4,4
Підтримуючий акушерський песарій	1	11,1±1,1
Комплексна корекція (шов+песарій)	2	22,2±2,2
Без корекції	2	22,2±2,2
Всього	9	100

Важливим і спірним є питання проведення профілактики РДС плода глюкокортикоїдами у вагітних з вираженою загрозою ДРПП [25, 113]. У групі 1 профілактика РДС плода була проведена 20 (40%) вагітним, при цьому в термінах гестації 22-23 тижні профілактика РДС не проводилася, в 24 тижні проведена 2 (10%) пацієнткам, а в 25-26 тижнів – 9 (45%) вагітним. Курсова доза дексаметазону склала 24 міліграми, препарат вводився в/м по 8 мг з інтервалом 8 годин 3 рази. Профілактика РДС вважалася закінченою через добу після останньої ін'єкції (загальна тривалість курсу 48 годин). Повторні курси не проводилися (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

#### Частота профілактики РДС плода глюкокортикоїдами (%)

Термін гестації	Проведена, n=20		Не проведена, n=20	
	абс.	%	абс.	%
22-24 тиж.	2	10,0±1,0	27	90,0±9,0**
25 тиж.	8	40,0±4,0	20	60,0±6,0*
26-27 тиж.	10	50,0±5,0	15	50,0±5,0
Загалом	20	40,0±4,0	30	60,0±6,0

Примітка. Достовірність відносно підгрупи «проведена» \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ .

Таким чином, при ретроспективному аналізі перебігу вагітності у пацієнток групи 1 було виявлено:

- основним чинником ризику ДРПП були уrogenітальні інфекції (84%);
- провідним ускладненням I і II триместру вагітності була загроза переривання (40 і 44%);
- 22,0% пацієнток мали непрямі ознаки плацентарної дисфункції;
- неповний вибір терапії, направлений на пролонгацію вагітності;

- необ'єктивна оцінка шийки матки при постановці діагнозу ІЦН;
- профілактика РДС плода проведена в 40% вагітних, при цьому, в основному, в терміни гестації 25-26 тиж.

Терміни ДРПП в даній групі розподілилися таким чином: у 22 тиж. – 2%, в 23 тиж. – 6%, в 24 тиж. – 12%, в 25 тиж. – 16%, в 26 тижнів – 24%, в 27 тижнів – 40%. Так, більшість ДРПП сталися в терміни гестації 25-27 тижнів.

#### 4.2 Перебіг пологів і післяпологового періоду

Безперечний вплив на перинатальні результати при передчасних пологах (особливо при ДРПП) надає метод розродження. Він має бути індивідуальним і визначатися станом вагітної і плода, передлежанням плода, станом пологових шляхів, терміном вагітності і можливостями установи в плані надання допомоги і виходжування глибоко недоношених дітей.

Ретроспективно проведений аналіз перебігу ДРПП у 50 пацієнток, що склали 1 групу, з якого видно, що в 35 випадках (70%) пологи сталися через природні пологові шляхи. При цьому, в термінах гестації 22-24 тижні всі пацієнтки народили самостійно, в 25 тижнів мимовільні пологи сталися в 83,3% вагітних, а в 26-27 тижнів в 57,7% (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

#### Методи розродження залежно від терміну гестації (%)

Термін гестації	Самовільні пологи		Кесарів розтин	
	абс.	%	абс.	%
22-24 тиж.(n=10)	10	100**	0	0**
25 тиж. (n=8)	7	87,5±8,8	1	12,5±1,3**
26-27 тиж. (n=32)	18	56,3±,6	14	43,7±4,4
Загалом (n=50)	35	70,0±7,0	15	30,0±3,0**

Примітка. Достовірність відносно «самовільних пологів» \*\* –  $p < 0,01$ .

Основними показаннями до абдомінального розродження у вагітних групи 1 були: патологія плаценти, кровотеча, преєклампсія, неправильне положення плода – 11 (73,3%). Всі абдомінальні розродження проведені в терміні гестації 25-27 тижнів (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

### Структура показань до оперативного розродження (%)

Показання	Термін гестації					
	25 тиж.		26-27 тиж.		Загалом	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Патологія плаценти			4	100	4	26,7±2,7
Преєклампсія (середнього ступеня, важка)	1	6,7±0,7	3	93,3±9,3	4	26,7±2,7
Неправильне положення плода			3	100	3	20,0±2,0
Поєднані показання (плацентарна дисфункція, ЗРП)			4	100	4	26,7±2,7

УВ 14 вагітних (93,3%) лапаротомічним доступом був розріз по Пфанненштілю, у 1 (6,7%) пацієнтки – нижньосередина лапаротомія у зв'язку з наявним рубцем після попередніх операцій. Кесарів перетин у 6 (40%) породіль виконано істміко–корпоральним розрізом, в 9 (60%) – в нижній третині матки. Розріз на матці зашивався дворядним вікріловим швом.

Середня крововтрата під час операції склала 500,8±48,3 мл, в 1 (6,7%) вагітної при передчасному відшаруванні нормально розташованої плаценти – 1000 мл і у 1 (6,7%) пацієнтки при передлежанні плаценти – 2000 мл. В обох випадках було потрібно переливання еритроцитарної маси і свіжозамороженої плазми. Методом знеболення у 12 (80%) пацієнток був ендотрахеальний наркоз, в 3 (20%) – регіональна анестезія.

Важливим моментом в аналізі особливостей перебігу ДРПП через природні пологові шляхи є визначення часу їх початку, оскільки деякі породіллі поступили з активною пологовою діяльністю, інші ж вступили в пологи без виражених симптомів на тлі активного токолізу, при наявності ІЦН. Час тривалості пологів визначався з моменту появи клінічних проявів у поєднанні з відкриттям шийки матки.

ДРПП, як і ПП в цілому, властива монотонність ритму переймів, що полягає у відсутності збільшення числа переймів і їх подовження в активній фазі пологів. Передлежача частина плода при РПП у край мала, що у свою чергу порушує всі біомеханізми просування плода по родових шляхах і без повного розкриття шийки матки [32, 115]. Тому при ДРПП складно точно визначити початок наступного періоду пологів. Перешкоджає просуванню плода також і опір з боку м'яких тканин пологового каналу, що травматично для недоношеної дитини. Особливості перебігу ДРПП представлені в таблиці 4.8.

Середня тривалість пологів через природні пологові шляхи в 1 групі склала  $6,1 \pm 0,6$  години, при цьому в терміні гестації 22-23 тижні пологи протікали дещо швидше ( $5,2 \pm 0,4$ ), 25-27 тижнів – дещо повільніше. У 3 (6%) пацієнток пологи були швидкими: 2,5-3 години, у 4 (8%) породіль тривалішими: 12-14 годин. У 5 (10%) пацієнток з передчасним розривом амніотичних оболонок проводилося пологозбудження з подальшим полого підсиленням окситоцином.

Умовами ведення передчасних пологів через природні пологові шляхи, на думку багатьох авторів, мають бути: інтранатальний токоліз; адекватне знеболення, що захоплює і 2 період пологів; відмова від акушерського ручного посібника із захисту промежини, а при ригідній або високій промежині епізіотомія; інтранатальний кардіотокографічний моніторинг; обов'язкова присутність в пологовому залі неонатолога, що володіє наданням реанімаційної допомоги недоношеному [81, 118].

Таблиця 4.8

## Особливості перебігу дуже ранніх передчасних пологів

Показник	термін гестації							
	22-24 тиж. (n=10)		25 тиж. (n=8)		26-27 тиж. (n=32)		Загалом (n=50)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Тривалість пологів (год.)	5,2±0,4		7,2±0,6		6,3±0,6		6,1±0,6	
Стимуляція окситоцином	1	10,0±1,0	1	12,5±1,3	3	9,4±0,9	10,0±1,0	
Вишкрібання порожнини матки	9	90,0±9,0	7	87,5±8,7	29	90,6±9,0	45	90,0±9,0
Знеболення регіональне	1	10,0±1,0	1	12,5±1,3	3	96,4±0,9	5	10,0±1,0
Знеболення протимедолом	1	10,0±1,0	2	25,0±2,5	11	34,4±3,4	15	30,0±3,0

Всі ДРПП у породіль групи 1 велися без захисту промежини, епізіотомія проведена у п'яти (10%) пацієнок. На всіх пологах був присутній неонатолог-реаніматолог, що володіє методами надання реанімаційної допомоги новонародженим з порушенням мозкового кровообігу.

Гістологічне дослідження посліду проведене у 11 (22%) породіль (в 7 (14%) – при антенатальній загибелі плода, в 4 (8%) – при відшаруванні плаценти). Окрім ознак незрілості плацентарної тканини, виявленої в 100% досліджень, в 10 (90,9%) препаратах виявлений склероз хоріальних ворсин плаценти (склерозування і фіброз строми ворсин, склерозування судин у ворсинах), в 9 (81,8%) спостереженнях спостерігалася дистрофія хоріальних ворсин (вогнища псевдоінфарктів з дистрофічно зміненими ворсинами, здавленими фібриноїдом, що рясно утворився, фібриноїдним перетворенням трофобласту), в 4 (36,7%) препаратах – тромбоз, в 8 (72,7%) – запальні зміни: лейкоцитарна інфільтрація в децидуальній оболонці (децидуїт), хоріоні (децидуо-хоріоніт) або у всіх відділах (плацентіт), укрупнення клітин з гіпертрофією, утворення вакуольної дистрофії, некрози термінальних ворсин хоріону, велике відкладення фібрину або крововиливи міжворсинчати просторів, потовщення стінок ворсинчастого хоріону з їх плазматичним просоченням.

У 7 (63,6%) випадках ці зміни поєднувалися, частіше склерозування, дистрофія ворсин хоріону і запальні зміни, що свідчить про наявність дисфункції фетоплацентарного комплексу, яка, судячи по гістологічним висновкам, зустрічається при ДРПП частіше, ніж про це свідчать клінічні прояви.

Бактеріальні посіви проведені лише у 8 (16%) пацієнок з передчасним розривом плодових оболонок, результати якого представлені в таблиці 4.9.



Таблиця 4.9

**Видовий склад бактерійної флори піхви у вагітних з передчасним розривом плодових оболонок (%).**

Збудник	Кількість породіль (n=8)	
	абс.	%
E. coli	4	50,0±5,0
Enter. Faecalis	2	25,0±2,5
St. Agalacticus	2	25,0±2,5
Інша патогенна флора	1	12,5±1,3
Поєднання збудників	3	37,5±3,8
Патогенної флори не виявлено	1	12,5±1,3

У 37,5% випадків виявлено поєднання збудників. Оскільки більшість породіль планували зберегти лактацію, вибір антибактеріальної терапії був невеликим: антибіотики ряду пеніциліну (ампіцилін), амоксилав, цефалоспорини третього-четвертого покоління.

У післяпологовому періоді всім породіллям першої групи проводилася утеротонічна терапія, антибактеріальна терапія в повному об'ємі (5-7 днів) проведена лише пацієнткам з передчасним розривом плодових оболонок (10,0%).

Пацієнткам, розродженим з приводу початкової фази хоріонамніоніту (8%), додатково проводили інфузійну терапію сольовими розчинами в об'ємі 1000-1500 мл, додавався другий антибактеріальний препарат. Лікування проводили під динамічним контролем за станом пацієнтки, інволюцією матки, результатами клінічних аналізів крові. Всім породіллям на 3-4 добу проведено ультразвукове обстеження матки. Ускладнився післяпологовий період у 7 (14%) пацієток: субінволюція матки – у 2 (4%) породіль, лохіометра – в 3(6%), ендометрит – в 2 (4%), що зажадало повторного спорожнення порожнини матки методом вакуум-

аспірації вмісту, у випадках розвитку ендометриту проведення гістероскопії з хірургічною санацією порожнини матки установкою в порожнині матки двохпросвітнього дренажу з подальшим аспіраційно-промивним дренаванням порожнини матки розчинами антисептика протягом доби на тлі базовою антибактеріальної, утеротонічної і інфузійної терапії, що продовжується.

Середня кількість койко-днів після пологів через природні родові дороги склала  $6,1 \pm 0,6$  к/д, після абдомінального розродження –  $7,2 \pm 0,7$  к/д.

Таким чином, при ретроспективному аналізі перебігу пологів післяпологового періоду у пацієток групи 1 було виявлено:

- у 35 (70%) пацієток пологи пройшли через природні родові дороги в термінах гестації 22-24 тижні – у 100% пацієток, в 25 тижнів – у 80%, а в 26-27 тижнів – у 57,7%;

- основними показаннями до абдомінального розродження були свідчення з боку матері;

- середня тривалість ДРПП через природні пологові шляхи в групі 1 склала  $6,1 \pm 0,6$  години;

- 5 (10%) пацієткам з передчасним розривом плодових оболонок проводилося пологодзбудження з подальшим пологод підсиленням окситоцином;

- знеболені в пологах були лише 19 (38%) породіль;

- вискоблювання порожнини матки в триньому періоді пологів проводилося у 90% породіль;

- дисфункція фетоплацентарного комплексу при ДРПП підтверджена гістологічно в 68% випадків;

- гнійно-септичні ускладнення в післяпологовому періоді у породіль групи 1 склали 14%.

### 4.3 Перинатальні результати

У сучасному перинатальному акушерстві плід визнається повноправним пацієнтом, до якого застосовні спеціальні методи діагностики і лікування, кінцеві результати медичної допомоги оцінюються по перинатальних втратах [28, 81, 120].

На ретроспективному етапі проведено 50 ДРПП, народилося 60 дітей. Багатоплідних вагітностей в структурі РПП за цей період було 8 (7 двійнят, 1 трійня). 43 з 60 (71,7%) дітей народилися живими, 8 (13,3%) загинули антенатально, 9 (15%) – інтранатально (табл. 4.10).

Таблиця 4.10

#### Кількість народжених дітей залежно від терміну гестації (%)

Термін гестації	Народжено дітей		Вступили у пологи живими	
	абс.	%	абс.	%
22-24 тиж.(n=10)	10	16,7±1,7	8	18,6±1,9*
25 тиж.(n=8)	10	16,7±,7	5	11,6±1,2
26-27 тиж. (n=32)	40	66,7±6,7	30	69,8±6,9*
Загалом (n=50)	60	100	43	100

Примітка. Достовірність відносно «народжено усього» \* –  $p < 0,05$ .

За масою тіла новонароджені в цій групі розподілилися таким чином: 30 (50%) дітей народилися масою тіла 750-999 г, 20 (33,3%) – 500-749 г і лише 10 (16,7%) 1000 г і більше. При цьому в підгрупі 500-749 г народилося живими 50%, в групі 750-999 г.- 80,0%, а при вазі 1000 і більше – 88,2% дітей. Це говорить про те, що новонароджені з вищою вагою мають велику життєздатність і більш адаптовані до процесу пологів (табл. 4.11). При цьому слід врахувати, що вага не завжди відповідає терміну гестації, тим паче, що навіть на підставі клінічних проявів, 22,7% вагітних при ДРПП мали ознаки ПД і ЗРП, за даними гістологічного дослідження – 68%.

Таблиця 4.11

**Розподіл дітей по масі тіла при народженні (%)**

Маса тіла при народженні (г)	Народжено дітей		Народжено живими	
	абс.	%	абс.	%
500-749	20	33,3±3,3	10	50,0±5,0
750-999	30	50,0±5,0	24	80,0±,0
1000 і більше	10	16,7±1,7	9	90,0±9,0
Загалом	60	100	43	100

При оцінці показників перинатальної смертності звертає увагу велика питома вага антенатальної (133,3‰) та інтранатальної (150,0‰) смерті плода в групі 1 пацієнток (табл. 4.12).

Таблиця 4.12

**Показники перинатальної і неонатальної смертності (‰)**

Показник перинатальної смертності	Кількість	
	абс.	‰
Перинатальна смертність загалом	32	533,3
Антенатальна загибель	8	133,3
Інтранатальна загибель	9	150,0
Рання неонатальна смертність	10	166,7
Пізня неонатальна смертність	5	83,3

У структурі неонатальної смертності переважала рання неонатальна смертність 166,7‰, пізня неонатальна смертність склала 83,3‰. При розгляді залежно від термінів гестації спостерігалися найвищі показники перинатальної смертності в термінах 22-24 тижні, також в її структурі в ці ж терміни переважали інтранатальна і антенатальна смертність. Рання

неонатальна смертність в цих термінах гестації більш, ніж в два рази вище в порівнянні з 25-27 тижнями.

При цьому всі випадки інтранатальної загибелі плода в терміні 22-25 тижнів вагітності і 66,7% в терміні 26-27 тижнів сталися в процесі пологів через природні пологові шляхи, що свідчить про велику травматичність даного методу розродження для плодів з порушенням мозкового кровообігу при РПП (табл. 4.13).

Таблиця 4.13

**Показники перинатальної смертності в різних термінах гестації (‰)**

Показники перинатальної смертності	22-24 тиж.		25 тиж.		26-27 тиж.	
	абс.	‰	абс.	‰	абс.	‰
Аntenатальна смертність	1	166,7*	1	142,9	5	294,1*
Інтранатальна смертність	2	333,3*	2	285,7	5	294,1*
Рання неонатальна смертність		500,0*	2	285,7	5	294,1*
Пізня неонатальна смертність	-	-	2	285,7	2	117,6*
Загалом	6	1000,0	7	1000,0	17	1000,0

Примітка. Достовірність відносно «25 тижнів» \*\* –  $p < 0,05$ .

У структурі причин пізньої неонатальної смертності переважали інфекції (66,7%) і внутрішньошлункові крововиливи (33,3%) як реалізація інфекційного процесу.

Проведений аналіз оцінки за шкалою Апгар стану новонароджених на першій і п'ятій хвилині (рис. 4.2).

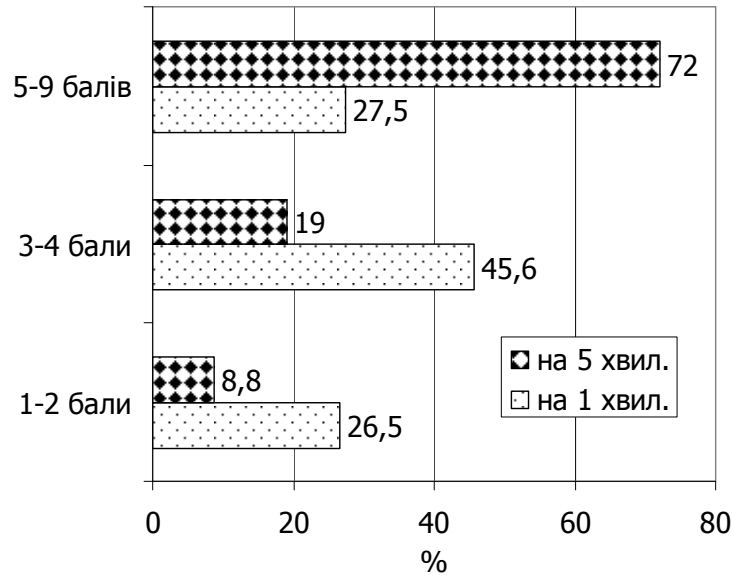


Рис. 4.2. Оцінка стану новонароджених за шкалою Апгар на першій і п'ятій хвилинах (кількість дітей, %)

З аналізу видно, що новонароджені з оцінкою за шкалою Апгар на першій хвилині оцінені на 1-2 і 3-4 бали і мали украй низькі компенсаторні можливості. При ДРПП в 1 групі 26,5% дітей на першій хвилині оцінювалася на 1-2 бали, близько половини (45,6%) – 3-4 бали і лише 27,5% мала досить високу оцінку – 5-9 балів.

Проведена оцінка стану новонароджених за шкалою Апгар на першій хвилині залежно від терміну гестації (табл. 4.14).

Таблиця 4.14

**Оцінка стану новонароджених за шкалою Апгар на першій хвилині в різних термінах гестації (%)**

Оцінка по Апгар	22-24 тиж. (n=4)		25 тиж. n=10)		26-27 тиж. (n=36)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-2 бали	3	75,0±7,5*	3	30,0±3,0*	8	22,2±2,2*
3-4 бали	1	25,0±2,5	6	60,0±6,0	1	10,0±1,0*
5-8 балів	-	-	1	10,0±1,0*	12	33,3±3,3

Примітка. Достовірність відносно «3-4 бали» \*\* –  $p < 0,05$ .

З таблиці видно, що з низькою оцінкою за шкалою Апгар (1-2 бали) на першій хвилині народилися 75,0% дітей в термінах гестації 22-24 тиж. З оцінкою 5-8 балів народилися 33,3% дітей в термінах 26-27 тижнів і жодного в 22-24 тижні.

Проведена оцінка стану новонароджених за шкалою Апгар на п'ятій хвилині залежно від терміну гестації (табл. 4.15).

Таблиця 4.15

**Оцінка стану новонароджених за шкалою Апгар на п'ятій хвилині в різних термінах гестації (%)**

Оцінка по Апгар	22-24 тиж. (n=4)		25 тиж. (n=10)		26-27 тиж. (n=36)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-2 бали	1	25,0±,5*	1	10,0±1,0	3	8,3±0,8**
3-4 бали	1	25,0±2,5	1	10,0±1,0	8	22,2±2,2
5-8 балів	2	50,0±5,0*	8	80,0±8,0	24	66,7±,7**

Примітка. Достовірність відносно «3-4 бали» \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ .

З таблиці видно, що лише половина новонароджених до п'ятої хвилини мала оцінку за шкалою Апгар 5-8 балів, тоді як в термінах гестації 25 і 26-27 тижнів такі ж самі оцінки мали 80,0 і 66,7% дітей відповідно.

Зв'язку оцінки за шкалою Апгар з методом розродження в новонароджених групи 1 не виявлено, ймовірно тому, що абдомінальне розродження проводилося виключно за життєвими свідченнями з боку матері.

При аналізі виживаності дітей більше 28 діб видно, що при низькій оцінці (1-2 бали) на першій і п'ятій хвилині вижили 33,3% дітей, при цьому їх шанси значно зростають при вищих оцінках ( $p < 0,05$ ).

З проведеного аналізу видно, що при оцінці стану новонароджених на п'ятій хвилині на 1-2 бали лише половина (50%) з них доживали до

28 діб, і при цьому лише в термінах гестації 26-27 тижнів. У 22-24 тижні при оцінці перебування на п'ятій хвилині 1-2 і 3-4 дітей, що пожили більше 28 днів, не було. При оцінці 5-7 балів на п'ятій хвилині шанси на виживання в новонароджених в 22-24 тижні вище в два рази, а виживаність дітей в термінах 25 і 26-27 тижнів відповідає 66,7 і 80% відповідно ( $p < 0,05$ ).

Так, при абдомінальному розродженні вижило на 18,2% дітей більше, ніж при розродженні через природні пологові шляхи (84,6 і 66,4% відповідно), що так само підтверджує велику травматичність мимовільних пологів порівняно з оперативним розродженням для дітей при ДРПП.

Спостерігається чітка залежність виживаності новонароджених більше 7 діб від проведення профілактики РДС глюкокортикоїдами: в новонароджених з проведеною профілактикою РДС, виживаність більше 7 діб склала 81,1%, тоді як в групі без профілактики РДС- 73,4%.

Отже, при ретроспективному аналізі перинатальних результатів в групі 1 виявлено:

- спостерігалася велика питома вага антенатальної і інтранатальної смертності;
- у структурі неонатальної смертності переважала рання неонатальна смертність;
- рання неонатальна смертність при ДРПП в 22-24 тижні вдвічі вища порівняно з 25-27 тижнями;
- усі випадки інтранатальної загибелі плода сталися в процесі пологів через природні пологові шляхи;
- при абдомінальному розродженні виживаність новонароджених понад 28 дні на 18,2% більше, ніж при розродженні через природні пологові шляхи;
- виживаність дітей після 28 днів залежала від оцінки за шкалою Апгар на першій і п'ятій хвилині;



- у термінах гестації 26-27 тижнів виживаність дітей після 28 днів значно вища, ніж в інших термінах, незалежно від оцінки на першій і п'ятій хвилині;

- у новонароджених з проведеною профілактикою РДС виживаність понад 7 діб вище, ніж в групі без профілактики РДС;

- у структурі причин пізньої неонатальної смертності переважали інфекції і внутрішньошлункові крововиливи як реалізація інфекційного процесу.

Отримані результати необхідно враховувати при розробці удосконаленого алгоритму лікувально-профілактичних заходів.

Отримані результати відображено у наступних наукових публікаціях.

1. Мосендз ОВ. Клініко-анамнестичні аспекти дуже ранніх передчасних пологів. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]. 2021;3:35-42.

## РОЗДІЛ 5

### ОПТИМІЗАЦІЯ ТАКТИКИ ВЕДЕННЯ ДУЖЕ РАННІХ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ

#### 5.1 Особливості перебігу вагітності і стану фето-плацентарного комплексу

При аналізі перебігу вагітності у пацієнок групи 2 видно, що, як і в групі 1, більшість пацієнок 41 (82%) мали ускладнений перебіг I триместру вагітності. При цьому 49 (98%) пацієнок перебували на обліку в жіночій консультації з 5-7 тижнів вагітності, обстежені відповідно до медичних стандартів пройшли ультразвуковий і біохімічний скринінг в терміни 12-13 і 18-22 тижні (табл. 5.1).

*Таблиця 5.1*

#### Структура ускладнень в I триместрі вагітності (%)

Ускладнення	Група 2, n=50	
	абс.	%
Загроза переривання	25	50,0±5,0
Ранній токсикоз вагітних	6	12,0±1,2
ГРВІ	4	8,0±0,8
Дисбіоз піхви	2	4,0±0,4
Загострення соматичних захворювань	4	8,0±0,8
Без ускладнень	9	18,0±1,8

Основним ускладненням I триместру з'явилася загроза переривання вагітності (50%). Додаткове обстеження проведене 43 (86%) пацієнткам: ультразвукове дослідження розмірів жовтого тіла, рівня гормонів вагітності (прогестерону (ПГ)), при цьому у 47 (94%) пацієнок даної групи

спостерігалось зменшення розмірів жовтого тіла (середній розмір склав  $16,2 \pm 1,1$  мм при нормі 20-22 мм), що, за даними сучасної літератури [42, 125], є непрямомою ознакою недостатності ПГ і чинником ризику формування плацентарної дисфункції (ПД). У 3 (6%) вагітних при УЗД була виявлена ретрохоріальна гематома. Цим 47 (94%) вагітним проведена оцінка гормональної функції на підставі визначення ПГ й естрадіолу в сироватці крові до і після лікування. Для зручності оцінки показники гормонів (нмоль/л) були оцінені в процентильних значеннях (П), за основу взято загальноприйняті значення [51]:

- високі (більше 75 П);
- нормальні показники (від 25 до 75 П);
- низькі (менше 25 П).

До лікування в обстежуваній групі спостерігалось зниження рівня ПГ нижче 25 П у 47 (94%) пацієток (значення ПГ знаходилося в межах 46-94 нмоль/л залежно від терміну гестації). Нормальний рівень ПГ (25-75 П) визначався лише в 3 (6%) вагітних (при цьому у всіх ближче до нижньої межі норми – 25 і 28 П).

Рівень естрадіолу склав 1,5-9,2 нмоль/л. Показник естрадіолу нижче 25 П в цій групі спостерігався в 31 (62%) вагітних.

У зв'язку з цим до базової терапії загрози переривання вагітності (седативні, спазмолітичні препарати, вітаміни, лікувально-охоронний режим) в даній групі доданий мікронізований ПГ (400 міліграм вагінально).

На тлі лікування, що проводиться, за два тижні проведений контрольний аналіз вмісту цих гормонів в сироватці крові, при цьому нормальні показники ПГ визначалися в 21 (42%) вагітної (його рівень склав 160-230 нмоль/л залежно від терміну вагітності). Третя частина пацієток 16 (32%) мали рівень ПГ вище 75 П, що пов'язано з прийомом гестагену, проте у 1 (2%) пацієтки рівень ПГ в крові залишався на нижній межі норми, або менше 25 П.

Показники естрадіолу нормалізувалися в 22 (44%) вагітних, що мали низькі значення до лікування, проте в 14 (28%) вони залишилися низькими.

У 6 (12%) пацієнок розвинувся ранній токсикоз, перебіг якого мав, в основному, легку форму. Двом вагітним (4%) було потрібна госпіталізація і стаціонарне лікування.

У 4 (8%) пацієнок спостерігалось загострення екстрагенітальних захворювань (гіпертонічна хвороба, захворювання сечовивідних шляхів, шлунково-кишкового тракту), лікування проводилося амбулаторно профільними фахівцями.

Другий триместр вагітності у всіх пацієнок групи 2 мав перебіг з ускладненням, при цьому у 6% жінок ці ускладнення були поєднаними (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

### Структура ускладнень в II триместрі вагітності (%)

Ускладнення у другому триместрі вагітності	Кількість вагітних, n=50	
	абс.	%
Загроза переривання	15	30,0±3,0
істміко-цервікальна недостатність	9	18,0±1,8
Патологія плаценти (передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, передлежання плаценти з кровотечею)	4	8,0±0,8
Прееклампсія середнього і тяжкого ступеня	3	6,0±0,6
Передчасний розрив амніотичних оболонок	9	18,0±1,8
Дисбіоз піхви	3	6,0±0,6
ГРВІ	3	8,0±0,8
Плацентарна дисфункція, затримка розвитку плода	11	22,0±2,2

Примітка. Достовірність відмінностей показників \* –  $p < 0,05$ .

У структурі ускладнень II триместру загроза переривання вагітності склала 30%, що достовірно вище за інші ускладнення ( $p < 0,05$ ).

У 9 (18%) пацієток була діагностовано ІЦН, в 9 (18%) – передчасний розрив амніотичних оболонок. При передчасному розриві амніотичних оболонок допологово з 22 тижнів гестації дотримувалися загальноприйнятої тактики [24]: за відсутності свідчень до розродження (хоріонамніоніт, важка прееклампсія, некомпенсована ПД) призначався внутрішньовенно токоліз, проводився бактеріальний посів вмісту піхви з визначенням чутливості до антибіотиків, проводилася профілактика РДС плода, антибактеріальна терапія (препарати ряду пеніциліну або цефалоспорини 3 покоління). У 39 (78%) пацієток вагітність удалося пролонгувати від двох до п'яти днів, в 2 (4%) – до 14 днів і в 2 (4%) – до 28 днів. У 7 (14%) пацієток з допологовим вилиттям навколоплідних вод розвинулися ознаки хоріонамніоніту (під'їм температури, запальні зміни в аналізах крові), що з'явилося причиною до дострокового розродження. Дострокове абдомінальне розродження було виконано 3 (6%) вагітним з приводу прееклампсії середнього і важкого ступеня і 4 (8%) – з приводу кровотечі в результаті передчасного відшарування нормально розташованої і передлежачої плаценти.

Слід зазначити, що 4 (8%) вагітних цієї групи перенесли в другому триместрі ГРВІ, в трьох випадках з високою температурою ( $38-39^{\circ}\text{C}$ ). Крім того, в групі 2 пацієток, як і в 1 групі, зустрічалися анемія вагітних легкого і середнього ступеня, хронічна урогенітальна інфекція (УГІ).

Додаткове обстеження гормонів фето-плацентарного комплексу (ФПК) і матково-плодового кровотоку проведено 37 з 50 (74%) вагітних (26 (52%) із загрозою переривання в II триместрі і 11 (22%) з клінічними ознаками ПД). Гемодинамічні зміни в єдиній функціональній системі мати-плацента-плід є одним з провідних чинників, що забезпечують нормальний перебіг вагітності, зростання і розвиток плода [44, 125].

За даними сучасної літератури [14, 133], частота передчасних пологів і перинатальних втрат збільшується із зростанням ступеня тяжкості гемодинамічних порушень [4, 5]. І, не дивлячись на те, що, на думку деяких авторів [135], доплерографію не можна віднести до скринінгових методів, реєстрація кривих швидкостей кровотоку (КШК) в маткових артеріях в II триместрі дозволяє достовірно сформувавши групу ризику по перинатальних ускладненнях.

Порушення матково-плацентарного кровотоку різного ступеня були виявлені в 15 з 37 (40,5%) з обстежених вагітних. При цьому, у вагітних із загрозою переривання в 6 випадках з 26 (23,1%). В основному, порушена гемодинаміка спостерігалася у пацієток з несприятливим перебігом вагітності (наявність загрози переривання в I триместрі і повторних епізодів в II триместрі) і характеризувалася порушеннями плодово-маткового кровотоку I ступеня. Це може бути обумовлено взаємозв'язком гормональної функції ФПК з підвищеним тонусом міометрія [12, 138].

У вагітних з ознаками ПД (мало/багатоводдя, потовщення плаценти, ЗРП) порушена гемодинаміка спостерігалася у 8 пацієток з 11 (72,7%), при цьому в 3 (37,5%) із них були порушення кровотоку II і III ступеня, з приводу чого виконане дострокове розродження.

Порушення кровотоку в системі мати-плацента-плід I ступеня виявлено в 12 з 37 (32,4%) вагітних, при цьому порушення IA ступеня виявлено в 7 (18,9%) з них IB – в 5(13,5%).

За даними сучасної літератури, вивчення КШК в маткових артеріях дозволяє судити про стан спіральних артерій, порушення кровотоку яких є основним в патогенезі ПД і прееклампсії [9, 44, 140, 146]. Характерними ознаками порушення кровотоку в маткових артеріях при порушеннях IA ступеня були низькі значення швидкості діастолі кровотоку, що призводять відповідно до підвищення індексу резистентності (IP), наявність дикротичної виїмки у фазу ранньої діастолі. IP в маткових артеріях в наших дослідженнях знаходився в межах  $0,76 \pm 0,06$  при нормі (95).

Патологічні КШК в артеріях пуповини (ІБ ст.) характеризувалися низькими значеннями кінцевої швидкості діастоли кровотоку (КДШК), що свідчить про значне підвищення периферичного судинного опору плодової частини плаценти і виражалися в збільшеннях чисельних значень ІР, які в наших дослідженнях знаходилися в межах  $0,89 \pm 0,03$  при нормі (95 перцентиль)  $0,82-0,78$  залежно від терміну гестації і визначалися у 13,5% обстежених вагітних ( $p < 0,05$ ).

Морфологічним субстратом підвищення судинного опору плаценти є зниження васкуляризації кінцевих ворсин її плодової частини і ушкодження мікросудин ворсин, що виявляється облітерацією дрібних м'язових артерій в їх третинних стволах [149].

Порушення кровообігу в системі мати-плацента-плід II ступеня в обстежуваних пацієнток визначалося в 2 (5,4%) вагітних при виражених клінічних проявах ПД і явищах ЗРП, що з'явилося показанням до дострокового розродження після проведення профілактики РДС плода.

Порушення плодово-маткового кровотоку II ступеня характеризувалося порушеннями кровотоку маткових артеріях: низькі значення КДШК з підвищенням ІР до  $0,78 \pm 0,08$ , наявність дикротичної виїмки у фазу ранньої діастоли і патологічними КШК в артеріях пуповина, що виявилася в підвищенні ІР до  $0,88 \pm 0,8$  при нормі (95 перцентиль)  $0,64-0,68$  в маткових артеріях і  $0,82-0,78$  в артеріях пуповини залежно від терміну гестації.

У даних пацієнток додатково були визначені КШК в аорті, венозній протоці і середній мозковій артерії плода, які відповідали нормі.

Критичні показники КШК в єдиній системі мати-плацента-плід виявлені у 1 (2,7%) пацієнтки в терміні 26 тижнів гестації, що виявилися у відсутності кінцевого компонента діастоли кровотоку в артерії пуповини.

При цьому виявлено підвищення КДШК в середній мозковій артерії плода, що виявляється в зниженні пульсаційного індексу (ПІ) менш 5-го перцентилля. Збільшення мозкового кровотоку є проявом компенсаторної централізації плодового кровообігу при внутрішньоутробній гіпоксії в умовах пониженої плацентарної перфузії і полягає в перерозподілі крові з переважним кровопостачанням життєво важливих органів (півкулі мозку, міокард, надниркові залози) [149]. Критичні порушення матково-плацентарного кровотоку з'явилися показанням до екстреного оперативного розродження впродовж 1 доби (профілактика РДС плода глюкокортикоїдами не закінчена у зв'язку з погіршенням кровотоку, що виявляється в подальшому зниженні ПІ в середній мозковій артерії).

У II триместрі гормональна функція ФПК оцінювалася по сироватковому вмісту ПГ, плацентарного лактогену (ПЛГ) і альфа-фетопротеїну (АФП), вивченому в 37 вагітних з 50 (74%). Показники оцінювалися в перцентильних значеннях визначуваних гормонів. При цьому рівень ПЛГ в 18 (48,6%) вагітних знаходився в межах гестаційної норми, у 10 (27%) пацієнток був менше 25 П, а в 9 (24,4%) – вище 75 П, що свідчило про напруженість функції ФПК. Тобто, вочевидь, що ПД при дуже ранніх передчасних пологах (ДРПП) розвивається у кожної другої (51,4%) обстеженої пацієнтки.

При оцінці рівня АФП слід зазначити, що в 28 (75,7%) вагітних, даний показник знаходився в межах норми (25П-75 П), лише у 9 (24,3%) пацієнток показник АФП був вищий 75 П. Це, з врахуванням критеріїв виключення (відсутність вад розвитку плода), може свідчити про наявність інфекційного процесу, що корелює з основними чинниками ризику і основними причинами перинатальних втрат при ДРПП. У 11(12,6%) пацієнток були клінічні ознаки ПД, що виявилися в ЗРП. При веденні даної групи пацієнток в жіночій консультації не завжди були враховані непрямі ознаки порушення функції ФПК: порушення продукції навколо-



плідних вод (багато- або маловоддя), дифузне потовщення плаценти, при доплерівському дослідженні – порушення матково-плацентарного кровотоку, які були у всіх пацієнток цієї групи. Таким чином, очевидна недостатня діагностика ранніх клінічних проявів гестаційних ускладнень і ознак внутрішньоутробного страждання плода, недооцінка чинників ризику.

Як базова терапія при лікуванні загрози переривання вагітності пацієнткам групи 2 застосовувалися седативні, спазмолітичні препарати, вітаміни, рекомендувався лікувально-охоронного режиму, при цьому в I і II триместрах частіше використовувався мікронізований ПГ (в 43 вагітних – 86% і в 17 осіб – 34%, відповідно). Слід зазначити недостатнє вживання мікронізованого ПГ з метою лікування загрози ДРПП в II триместрі (всього в 34,6% вагітних, що поступили до стаціонару).

Повторне дослідження гормонів ФПК у вагітних із загрозою переривання в II триместрі і клінічними проявами ПД показало збільшення рівня ПГ і ПЛГ у пацієнток, що отримували в комплексному лікуванні похідні ПГ.

В рамках даного дослідження балу проведена порівняльна оцінка стану вироблення гормонів ФПК при загрозі передчасних пологів у 20 пацієнток, що отримували гексопреналін внутрішньовенно краплинно в дозі 1 мл в 500 мл фізіологічного розчину протягом 5-7 днів і у 20 жінок, що отримували мікронізований ПГ по 400 мг/добу 3-4 дні, потім 200 мг/добу до 34 тиж.).

Даний аналіз показав, що мікронізований ПГ сприяє збільшенню продукції ПГ і ПЛГ значно більшою мірою, чим гексопреналін.

Після лікування мікронізованим ПГ рівень ПГ нормалізувався в 85,4% вагітних і залишився практично незмінним у пацієнток, які отримували гексопреналін. Крім того, вживання мікронізованого ПГ сприяло зменшенню частоти порушень кровообігу в судинах ФПК в

6,3 разів, в той час, як вживання бета-міметиків – лише в 4 рази, що відповідає даним окремих авторів [151].

Діагноз ІЦН ставився на підставі ультразвукової оцінки довжини шийки матки. Корекція ІЦН проводилася в терміни 16-19 тижнів (40%) шляхом накладення кругових швів на шийку матки, в пізніші терміни – акушерським песарієм (20%). У 20% випадків (три пацієнтки) ІЦН діагностована пізно та її корекція не проводилася (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

### Методи корекції ІЦН (%)

Методи корекції ІЦН	Кількість пацієнток, n=15	
	абс.	%
Накладення швів на шийки матки	5	33,3±3,3
Підтримуючий акушерський песарій	3	20,0±2,0
Комплексна корекція (шов + песарій)	1	6,7±0,7
Без корекції	3	20,0±2,0
Всього	15	100

Залишається важливим і спірним питання проведення профілактики РДС плода глюкокортикоїдами у вагітних з вираженою загрозою ДРПП, передчасним розривом плодових оболонок.

У групі 2 профілактика РДС плода була проведена 27 (54%) вагітним, при цьому в термінах гестації 23 тижні профілактика РДС проведена 2 (4%) пацієнткам, в 24 тижні – 3 (6%), а в 25 – 26 тижнів – 22 (44%) вагітним. Профілактика РДС проводилася за стандартною схемою: курсова доза дексаметазону склала 24 мг, препарат вводився внутрішньом'язово по 8 міліграм з інтервалом 8 годин три рази. Загальна тривалість курсу 48 годин (профілактика РДС вважалася закінченою через добу після останньої ін'єкції). Повторні курси не проводилися.

Таким чином, при проспективному аналізі перебігу вагітності у пацієнток групи 2 було виявлено:

- велика частина ДРПП відбувалася в терміні гестації 26-27 тижнів вагітності (66%); основним чинником ризику ДРПП є УГІ (80%);
- провідним ускладненням I і II триместру вагітності була загроза переривання (50 і 30% відповідно);
- 22% пацієнток мали непрямі ознаки ПД, які не були своєчасно діагностовані;
- недостатнє вживання мікронізованого ПГ в II триместрі (34%);
- вживання мікронізованого ПГ покращує стан ФПК в I і II триместрах вагітності;
- профілактика РДС плода проведена в 54% вагітних, в основному, в терміні гестації 25-26 тижнів.

Терміни пологів в даній групі розподілилися таким чином: 22 тиж. – 0%, в 23 тиж. – 8%, в 24 – 8%, у 25 – 18%, в 26 – 40%, в 27 – 26%. Більшість ДРПП сталися в терміні гестації 25-27 тижнів (84%), в той же час в термінах 22 тижні пологів не були. Це може свідчити про правильнішу тактику ведення пацієнток із загрозою ДРПП і пролонгації вагітності до великих термінів гестації.

## **5.2 Порівняльний аналіз різних варіантів токолізу**

В рамках роботи, що проводиться, була проведена порівняльна характеристика вживання з метою токолізу в 40 вагітних з вираженими ознаками загрози ДРПП препаратів двох груп: атозибану («трактоцил») і  $\beta$ 2-адреноміметиків – гексопреналіну («Гиніпрал»). Для цього пацієнтки були розділені на дві підгрупи, порівнянні за віком, термінам гестації і соматичному статусу, залежно від вживаної терапії: підгрупа 2.1 – 20 вагітних, яким з метою токолізу застосовувався атозибан і підгрупа 2.2 – 20 вагітних, яким з цією метою призначався гексопреналін.

Основними обов'язковими показаннями і умовами проведення початкової токолітичної терапії у всіх підгрупах були:

- регулярні скорочення матки, тривалістю не менше 20-30 секунд і частотою не менше 4 разу впродовж 30 хвилин;
- довжина шийки матки менше 25 мм за даними УЗД;
- термін вагітності повних 24-27 тижнів;
- відсутність протипоказань до пролонгації вагітності з боку плода або матері.

Токоліз атозибаном проводився в три етапи:

- внутрішньовенно болюсно (0,9 мл в перебігу трьох хвилин);
- інфузійно на інфузоматі зі швидкістю 24 мл/год упродовж 3 годин;
- з подальшим зниженням темпу інфузії до 8 мл/год до 45 годин.

Максимальна курсова доза не перевищувала 330 міліграм.

Токоліз гиніпралом проводився в наступному режимі:

- внутрішньовенне болюсне введення 10 мкг, розведення в 10 мл 0,9% розчину хлориду натрію протягом 5-10 хвилин;
- подальша інфузія 0,3 мкг/хв;
- тривала краплинна інфузія 0,075 мкг/хв. до 48 годин.

Загальна добова доза складала 430 мкг.

Безпека і ефективність вживання препаратів оцінювалася по прояву побічних ефектів і тривалості токолітичного ефекту (впродовж 48 годин і більше 7 діб).

Наш аналіз оцінки безпеки вживання препаратів груп токолітиків показав, що атозибан має найкращий профіль безпеки серед токолітиків, що співпадає з даними ряду авторів [25, 155].

Атозибан, як конкурентний антагоніст людського окситоцину, зв'язуючись з рецепторами окситоцину, знижує частоту маткових скорочень і тонус міометрія, при цьому зв'язуючись з рецепторами вазопресину не впливає на серцевосудинну систему.

Токолітичний ефект атозибану склав 95% як впродовж 48 годин, так і більше 7 діб ( $\chi^2=12,7$ ;  $p=0,02$ ). При цьому в термінах гестації 24-27 тижнів він склав 85%. У наших дослідженнях багатоплідна вагітність (двійнята) не впливала на ефективність токолізу.

При токолiзі гексопреналіном токолiтичний ефект склав 60% упродовж 48 годин і 55% більше 7 діб.

Таким чином, на підставі нашого дослідження видно, що токолiтичний ефект атозибану порівняно з гексопреналіном був достовірно вище, як впродовж 48 годин ( $\chi^2=38,1$ ;  $p=0,02$ ), так і більше 7 діб ( $\chi^2=46,0$ ;  $p=0,01$ ). При цьому токолiтичний ефект атозибану мав прямий кореляційний зв'язок з терміном гестації ( $\chi^2=12,7$ ;  $p=0,02$ ) і був більш вираженим, ніж при токолiзі гексопреналіном, як в 24-25 тижнів ( $\chi^2=33,8$ ;  $p=0,01$ ), так і в 26-27 тижнів ( $\chi^2=43,5$ ;  $p=0,01$ ).

Були оцінені шанси сприятливого ефекту при токолiзі різними групами препаратів, так при вживанні атозибану вони склали 6,3, тоді як при вживанні гексопреналіну – всього лише 1,1. Обчислення відносних показників ефекту (відношення шансів – ВШ) показало, що вірогідність позитивного ефекту при токолiзі атозибаном вища, ніж при вживанні  $\beta_2$ -адреноміметиків (95%), ВШ=  $6,0 \pm 0,6$ ; СІ 3,3-8,7.

Аналіз кількості койко-днів, проведених недоношеними новонародженими у відділенні реанімації і інтенсивної терапії новонароджених (ВРІТН), і проведеної респіраторної підтримки показав, що в підгрупі 2.2 (токолiз гексопреналіном) 42% часу діти потребували проведення штучної вентиляції легенів (ШВЛ), тоді як в підгрупі 2.1 вагітних, яким проводився токолiз атозибаном, ШВЛ проводилася лише протягом 34% часу лікування в ВРІТН ( $p=0,03$ ).

Таким чином, атозибан є ефективнішим засобом токолiтичної терапії, ніж гексопреналін, володіє кращим профілем безпеки і покращує перинатальні результати не лише в разі пролонгації вагітності до доношених термінів, але і зменшуючи тривалість ШВЛ серед недоношених

з ВРІТН. Атозибан може використовуватися як токолітичний засіб, що ефективно уповільнює пологову діяльність з 24 тижнів гестації, і бути препаратом вибору навіть за наявності багатоплідної вагітності.

### 5.3 Обґрунтування диференційованого підходу до ведення дуже ранніх передчасних пологів (група 2)

Проблема недоношування безпосередньо пов'язана не лише з якістю допомоги породіллі і медичної допомоги недоношеним, але й тактикою розродження [15, 163].

У зв'язку з переходом на нові критерії живонародження і статистичного обліку стало актуальнішим питання про методи розродження в групі пацієток з ДРПП [9, 167].

Проспективно проведений аналіз перебігу ДРПП у 50 пацієток, що склали групу 2, з якого видно, що в 35 випадках (70%) пологи пройшли оперативно, шляхом операції кесарева розтину. При цьому, в термінах гестації 22-24 тижні більше половини (57,1%) пацієток народила самостійно, а в 25 і 26-27 тижнів кількість мимовільних пологів зменшилася в 2 рази (до 26,7 і 24,1% відповідно) (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

#### Методи розродження залежно від терміну гестації (%)

Термін гестації	Всього		Через природні пологові шляхи		Кесарів розтин	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
22-24 тиж.	10	100	6	60,0±6,0	4	40,0±4,0*
25 тиж.	10	100	2	20,0±2,0	8	80,0±8,0**
26-27 тиж.	30	100	7	23,3±2,3	23	76,7±7,7**
Загалом	50	100	15	30,0±3,0	35	70,0±7,0*

Примітка. Достовірність відносно самостійних пологів \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ .

При цьому в структурі показань до абдомінального розродження показання з боку матері (патологія плаценти, кровотеча, преекслампсія) становили всього 27,8%; з'явилися показання з боку плода: 4,9% (ПД), поєднані показання – 65,6%, серед яких основною була глибока недоношеність. Велика частина абдомінальних розроджень проведена в терміні гестації 25 і 26-27 тижнів (73,5 і 75,9% відповідно), при цьому зі збільшенням терміну гестації в структурі показань до оперативного розродження збільшувався відсоток поєднаних показань (з 21,4% у 22-24 тижні, до 40,0 і 53,4% – в 25 і 26-27 тижнів відповідно).

У 33 з 35 випадках (94,3%) лапаротомічним доступом був розріз по Пфанненштілю, у двох (5,7%) пацієнток – нижньосередина лапаротомія у зв'язку з вже наявним рубцем після попередніх операцій. Кесарів розтин у всіх породіль виконано в нижній третині матки поперековим розрізом, якій є найбільш щадним для тканин матки і достатнім для дбайливого витягання дитини. Менш травматичним для недоношеної маловагої дитини є витягання в цілому плодовому міхурі, що дозволяє знизити травматизацію новонародженого, неминучу при зіткненні його з руками хірурга, тому у 27 (77,1%) пацієнток групи 2 при абдомінальному розродженні було виконано витягання дитини в цілому плодовому міхурі, в 8 (22,9%) вагітних не було умов для виконання даного прийому.

Розріз на матці зашивався дворядним вікріловим швом (окремі м'язово-м'язові шви і безперервний шов на власну фасцію матки) з перитонізацією очеревиною міхурно-маткової складки.

Середня крововтрата під час виконання операції склала  $500,6 \pm 50,4$  мл, у 2 (5,7%) пацієнток при відшаруванні плаценти – 900 і 1000 мл, у 2 (5,7%) породіль при передлежанні плаценти – 1200 і 1500 мл. У всіх випадках було потрібно переливання еритроцитарної маси і свіжозамороженої плазми. При крововтраті 1500 мл була застосована реінфузія крові.

Максимальна профілактика гіпотермії новонародженого, що є одним з ключових елементів виходжування глибоко недоношених дітей, досягалася шляхом приміщення його в термозахисний пластиковий пакет, використанні теплих пелюшок (шапочок), що закривають голівку новонародженого. Проведення неонатологом-реаніматологом, готовим до надання реанімаційній допомоги украй недоношеній дитині з екстремально низькою масою тіла, всіх подальших маніпуляцій (аускультация, катетеризація пупкових судин тощо) проводилося з мінімальним порушенням цілісності пакету. Транспортування новонародженого до блоку інтенсивної терапії здійснювалося без зняття пакету в транспортному кувезі [81].

Враховуючи, що найбільш високі показники мертвородження і ранньої неонатальної смертності при дуже ранніх передчасних пологах, за даними багатьох авторів [12, 171], спостерігаються в терміні гестації 22-25 тижнів складно однозначно прийняти рішення на користь абдомінального розродження на користь плода.

Тому проводився перинатальний консилиум, до складу якого входили лікарі акушери-гінекологи і неонатологи-реаніматологи. Завданням консилиуму був вибір оптимальної тактики розродження з врахуванням гестаційного віку і стану плода, ускладнень даної вагітності, стану матері, обговорення можливих варіантів розродження і результатів для дитини і матері. Остаточне рішення приймалося спільно з вагітною, що має повну інформацію. За відсутності життєвих показань вибір методу розродження залишався за жінкою. Перинатальні консилиуми проведені в 45 (90%) вагітних, в 10% були екстрені показання до абдомінального розродження з боку жінки.

При веденні пологів через природні пологові шляхи дотримувалися всіх принципів ведення передчасних пологів: інтранатальний токоліз; адекватне знеболення, що захоплює і другий період пологів; відмова від акушерського ручного посібника із захисту промежини, а при ригідній



або високій промежині – епізіотомія; інтранатальний кардіотокографічний моніторинг; обов'язкова присутність в пологовому залі неонатолога, що володіє методами надання реанімаційної допомоги недоношеному новонародженому [81].

У групі 2 проведене 15 (30%) ДРПП через природні пологові шляхи, при цьому в терміні гестації 22-24 тижні – 8 з 15 (53,3%), а в 25 і 26-27 тижнів – 4 (26,7%) і 3 (23,3%) пологів відповідно.

Визначення часу початку мимовільних ДРПП і періоду пологів є важливим моментом в аналізі особливостей їх перебігу, оскільки шість 11 (22%) породіль поступили з активною пологовою діяльністю, 15 (30%) вступили в пологи без виражених симптомів на тлі активного інтранатального токолізу на фоні ІЦН, а передлежача частина плода настільки мала, що порушуються всі біомеханізми його просування по пологових шляхах, а само просування починається вже при відкритті маткового зіву 6-7 см. Тому час тривалості пологів визначався з моменту появи клінічних проявів у поєднанні з відкриттям шийки матки, даних маткової активності, реєстрованою КТГ.

Оцінку ефективності пологової діяльності визначали по темпах розкриття шийки матки за допомогою партограми.

У всіх породіль проводився КТГ контроль за станом плода і динамікою скоротливої діяльності матки. У термінах гестації 22-25 тижнів чітких критеріїв оцінки стану плода за даними КТГ немає, даний метод вважається малоінформативним [41], проте завжди можна оцінити критичні стани, що супроводжуються появою глибоких і тривалих децелерацій. У термінах гестації 26-27 тижнів КТГ оцінювалася стандартно за загальноприйнятою оцінкою [44]. При властивій ДРПП монотонності ритму переймів, якщо загальні параметри скоротливої діяльності матки фізіологічним, пологи можна продовжувати вести вичікувально.

Середня тривалість пологів склала  $10,2 \pm 1,0$  години, всі пологи велися із знеболенням, при цьому частка регіональних методів знеболення склала 80%, а в термінах гестації 26-27 тиж. – 86,7%. Пологозбудження і стимуляція окситоцином не проводилися, всі пологи велися під інтранатальним токолізом, з подальшим знеболенням: у 80% випадків – епідуральна анестезія, в 20% – медикаментозне знеболення промедолом.

Прийоми захисту промежини не проводилися, при ригідній промежині виконана епізіотомія у 11 (73,3%) породіль.

Неонатолог, що володіє наданням реанімаційної допомоги глибоко недоношеним дітям, попереджквася заздалегідь і до моменту пологів був готовий до надання реанімаційній допомоги в пологовому залі із застосуванням всіх технологій, що зберігають здоров'я, і прийомів збереження «теплового ланцюжка».

Послідовий період пологів мав фізіологічний перебіг – очікувальний, без агресивного втручання, проте 3 (20%) породіллям проведено вискоблювання стінок порожнини матки після народження плаценти (66,7% – в 22-24 тижні, 23,3% – в 25 тижнів) у зв'язку з дефектом плаценти (оскільки виконання повноцінного ручного обстеження порожнини матки в цих термінах було утрудненим). При ДРПП в 26-27 тижнів вискоблювання порожнини матки не виконувалося, у ці терміни з приводу дефекту посліду в 2 з 15 (13,3%) породіль було виконано ручне обстеження стінок порожнини матки.

Рутинні втручання в порожнину матки не проводили, ревізію порожнини матки здійснювали суворо за показаннями, послідовий період вівся згідно правилам ведення пологів, що не супроводжувалося збільшенням післяпологових ускладнень і було найбільш щадним для тканин матки, створюючи найбільш сприятливі умови для подальших вагітностей.

Враховуючи, що центральне місце в життєзабезпечення плода займає плацента, яка володіє рядом унікальних якостей [176], об'єднуючи функціональні системи матері і плода, особлива увага була приділена патоморфологічній оцінці структурно-функціонального стану посліду [182].

Гістологічне дослідження посліду проведене у всіх породіль групи 2 з ДРПП.

Виявлені патологічні процеси в плацентах при ДРПП були представлені складним набором дистрофічних, циркуляторних, запальних, компенсаторно-приспосовних змін і даних змін, що свідчать про формування, в процесі гестації.

Окрім ознак незрілості плацентарної тканини, виявленої в 100% досліджень, в 47 (94%) препаратах виявлений склероз хоріальних ворсин (склерозування і фіброз строми ворсин, склерозування судин у ворсинах), в 43 (86%) випадках – дистрофія хоріальних ворсин (вогнища псевдоінфарктів з дистрофічно зміненими ворсинами, здавленими рясно фібриноїдом, що утворився, фібриноїдним перетворенням трофобласта). У 12 (24%) спостереженнях виявлені – тромбоз і судинні порушення (множинні тромби, крововиливи в міжворсинчасті простори, незрілість ворсин зі слабо розвиненими капілярами, відсутність їх периферичного розташування і з несформованими синцитіокапілярними мембранами). У 44 (88%) препаратах виявлені запальні зміни різного ступеня вираженості: децидуїт, децидуохоріоніт, плацентит (лейкоцитарна інфільтрація в децидуальній оболонці (децидуїт), хоріоні (децидуохоріоніт) або у всіх відділах (плацентіт), укрупнення клітин гіпертрофією ядер, утворення вакуольної дистрофії, некрози термінальних ворсин хоріону, велике відкладення фібрину або крововиливи в межворсинчасті простори, потовщення стінок ворсинчастого хоріону їх плазмотичним просоченням).

Практично у всіх (98%) пацієток визначалися компенсаторні зміни плаценти, що виявляються в утворенні «синцитіальних нирок»: вогнища проліферації синцитія трофобласта у вигляді нагромаджених тісно розташованих гіперхромних ядер, оточених загальною цитоплазмою і розташованих на поверхні хоріальних ворсин; до компенсаторних процесів слід віднести і збільшення кількості судин в деяких ворсинах. У 36 (72%) спостереженнях ці зміни поєднувалися: частіше склероз і дистрофія ворсин хоріону, судинні порушення і запальні зміни, що свідчило про наявність дисфункції ФПК, яка, судячи по гістологічних висновках, що зустрічається при ДРПП частіше, ніж про це свідчили клінічні прояви. Звертало увагу велике число гістологічно підтверджених запальних процесів в плаценті у 44 (88%) пацієток, що корелювало з наявністю основних чинників ризику ДРПП, серед яких ведучими були запальні процеси геніталій і основними причинами неонатальної смертності.

Отже, при проспективному аналізі перебігу пологів у пацієток групи 2 було виявлено:

- в 15 ( 30%) вагітних пологи пройшли через природні пологові шляхи;

- у термінах гестації 22-24 тижні більше половини пацієток (57,1%) народила самостійно, а в 25 і 26-27 тижнів кількість мимовільних пологів зменшилася вдвічі (до 26,7 і 24,1% відповідно);

- у структурі показань до абдомінального розродження свідчення з боку матері склали всього 27,8%;

- у показаннях до абдомінального розродження домінували показання з боку плода: 4,9% (ПД), поєднані показання – 65,6%, серед яких основною була глибока недоношеність;

- у III періоді пологів ревізія порожнини матки проводилася суворо за показаннями, послідовий період проводився згідно протокаду ведення пологів;

- дисфункція ФПК і ДРПП підтверджена гістологічно у 72% пацієнток;
- кількість гістологічно підтверджених запальних змін в плаценті склала 88%, що корелює з основними чинниками ризику ДРПП.

#### 5.4 Особливості ведення післяпологового періоду

Враховуючи високий інфекційний індекс вагітних при ДРПП і ускладненнях в післяпологовому періоді у пацієнток групи 1, в післяпологовому періоді всі породіллі групи 2 велися як пацієнтки високого ризику по реалізації гнійно-септичних післяпологових ускладнень.

Бактеріальні посіви з цервікального каналу піхви під час вступу проведені у 46 (92%) пацієнток, у 4 (8%) жінок бакпосіви не узяті у зв'язку з госпіталізацією до стаціонару з кровотечею, пов'язаною з патологією плаценти (відшарування, передлежання). Видовий склад бактеріальної флори представлений в таблиці 5.5.

Таблиця 5.5

#### Видовий склад бактеріальної флори піхви (%)

Збудник	Кількість пацієнток, n=46	
	абс.	%
E. coli	26	56,5±5,6
Enter. Faecalis	14	30,4±3,0
St. Agalacticus	12	26,1±2,1
Інша патогенна флора	7	15,2±1,5
Поєднання збудників	13	28,3±2,8
Патогенної флори не виявлено	3	6,5±0,6

У 28,3% випадків було виявлено поєднання збудників. Вибір антибактеріальної терапії проводився з урахуванням чутливості бактеріальної

флори, в основному застосовувалися антибіотики ряду пеніциліну (ампіцилін), амоксиклав, цефалоспорини третього-четвертого покоління.

У післяпологовому періоді всім породіллям групи 2 проводилася антибактеріальна терапія від 3 до 7 днів за показаннями, було додано утеротоніки.

Таким чином, при проспективному аналізі перебігу післяпологового періоду у пацієток групи 2 було виявлено:

- породіллі після ДРПП відносилися до групи високого ризику щодо реалізації гнійно-септичних післяпологових ускладнень;
- у 28,3% випадків бактерійних посівів з цервікального каналу виявлено поєднання збудників;
- частота післяпологових гнійно-септичних ускладнень на фоні проведеного профілактичного лікування становила 4,6% (всі після оперативного розродження).

### **5.5 Перинатальні результати залежно від маси плода, терміну гестації і методу розродження**

На думку багатьох авторів, здоров'я недоношеного визначають рівень внутрішньоутробного благополуччя, термін вагітності і тактика розродження [81, 182]. Перехід на нові критерії живонародження поставив перед акушерами і неонатологами ряд серйозних проблем. Основне завдання неонатологів – виходжування глибоко недоношених дітей, завдання акушерів – максимально дбайливе і атравматичне народження живої дитини при максимальному дотриманні його інтересів, але не за рахунок матері. Тому оцінка перинатальних результатів ДРПП в різні гестаційні терміни при різних методах розродження є важливим чинником для вибору тактики ведення з метою оптимізації результатів для життя і здоров'я новонародженого і жінки.

За аналізований період проведено 50 ДРПП, народилося 60 дітей. 48 (96%) з них народилися живими, один (2%) – загинув антенатально, один (2%) – інтранатально. Кількість дітей групи 2, народжених в різних термінах гестації, представлена в таблиці 5.6.

Таблиця 5.6

**Кількість народжених дітей залежно від терміну гестації (%)**

Термін гестації	Народжено дітей		Вступили у пологи живими	
	абс.	%	абс.	%
22-24 тиж.	7	14,0±1,4	6	12,5±1,3
25 тиж.	10	20,0±2,0	9	18,8±1,8
26-27 тиж.	33	66,0±6,6	33	68,8±6,9
Загалом	50	100	48	100

За вагою новонароджені в цій групі розподілилися таким чином: 16 (32%) народилися вагою 500-749 г; 25 (50%) – 750-999 г, і лише 9 (18%) – 1000 г і більше. При цьому 66% дітей, народжених в термінах гестації 26-27 тижнів, відповідну цим термінам вагу (1000 г і більше) мали лише 26% новонароджених. Це говорить про те, що майже дві третини дітей страждали внутрішньоутробно і мали ЗРП.

У підгрупі новонароджених вагою 500-749 г народилося живими 93,8% дітей, в підгрупі 1000 г і більше – 96% дітей, з вагою 750-999 г всі діти народилися живими. При цьому слід врахувати, що вага не завжди відповідала терміну гестації, тим паче, що 12% породіль при ДРПП мали клінічні ознаки ПД і ЗРП, а за даними обстеження гормонів ФПК і патоморфологічним дослідженням плаценти дана патологія зустрічалася значно частіше (52 і 72% відповідно).

Проведений аналіз стану за шкалою Апгар дітей, народжених в різні терміни гестації, на першій і п'ятій хвилині.

На першій хвилині 26% стан дітей оцінений за шкалою Апгар на 1-2 бали, 30% – на 3-4 бали і 44% – на 5-7 балів. До п'ятої хвилини ситуація змінилася: 78% новонароджених було оцінено на 5-7 балів за шкалою Апгар ( $\chi^2=17$ ;  $p=0,04$ ). Це говорить про потенційні можливості новонароджених і необхідність подальшого вдосконалення методик розродження з метою дбайливішого ведення на користь дитини.

Таким чином, проведений аналіз оцінки за шкалою Апгар на першій хвилині дітей, народжених в різні терміни гестації дозволив встановити, що більше половини (58,3%) дітей в термінах гестації 22-24 тижні мали оцінку за шкалою Апгар на першій хвилині 1-2 бали, тоді як в термінах 26-27 тижнів 52,4% – 5-7 ( $p<0,05$  і  $p<0,01$  відповідно). Проведений аналіз оцінки за шкалою Апгар на п'ятій хвилині дітей, народжених в різні терміни гестації, показав, що на п'ятій хвилині оцінка стану новонароджених за шкалою Апгар 5-7 балів в термінах гестації 25 і 26-27 тижнів (83,3 і 82,0% відповідно) вдвічі вище, ніж в 22-24 тижні (41,7%) ( $\chi^2=31$ ;  $p=0,01$ ).

Оцінка за шкалою Апгар залежала від методу розродження і, як видно з проведеного аналізу, на першій хвилині оцінку 5-7 балів при абдомінальному розродженні мало в два рази більше дітей (51,5%), ніж при пологах через природні пологові шляхи (22%) ( $p<0,01$ ).

Оцінка стану новонароджених за шкалою Апгар на п'ятій хвилині була на 22% вище при розродженні шляхом операції кесарева розтину, ніж при мимовільних пологах, що може говорити про перевагу абдомінального методу розродження як дбайливішого для вкрай недоношеного дитяти з екстремально низькою масою тіла ( $\chi^2=19$ ;  $p=0,01$ ).

При оцінці показників перинатальної смертності у пацієнток другої групи звертали увагу на значне (вдвічі) зниження показників перинатальної смертності, в цілому, за рахунок зниження в 6 разів показників антенатальної і в 14 разів інтранатальної смертності плода, проте при цьому неонатальна смертність зросла до 373,6%.



Таблиця 5.7

**Показники перинатальної і неонатальної смертності (група 2), ‰**

Показник перинатальної смертності	Кількість	
	абс.	‰
Перинатальна смертність загалом	16	266,7±6,7
Аntenатальна загибель	1	16,7±1,7
Інтранатальна загибель	1	16,7±1,7
Рання неонатальна смертність	9	166,7±16,7
Пізня неонатальна смертність	5	83,3±8,3
Неонатальна смертність загалом	34	251,0±25,1

У структурі неонатальної смертності у пацієнток групи 2 переважала рання неонатальна смертність (166,7‰), пізня неонатальна смертність становила 83,3‰.

При розгляді перинатальної смертності залежно від термінів гестації спостережувалися її високі показники в термінах 22-24 тижні (643,2‰), вони знизилися в 2 рази (до 333,3‰) в 25 тижнів і в 4 рази (до 161,3‰) в 26-27 тижнів ( $\chi^2=42,2$ ;  $p=0,01$ ). Антенатальна загибель плода в термінах 26-27 тижнів була в 4,5 разу менше, ніж в 22-24 тижні, а інтранатальна (71,4‰) спостерігалася лише в 22-24 тижні ( $p=0,03$ ).

Інтранатальна загибель плода зафіксована лише при мимовільних пологах, що ще раз підкреслює їх травматичність для вкрай недоношених плодів. При аналізі неонатальної смертності привертало увагу, що вона була втричі вищою при ДРПП в терміні гестації 22-23 тижні, ніж в 26-27 тижнів: 583,3‰ – в 22-24 тижні, 333,3‰ – в 25 тижнів і 147,5‰ – в 26-27 тижнів ( $\chi^2=42,2$ ;  $p=0,01$ ).

Просліджувався зворотний кореляційний зв'язок між терміном вагітності і перинатальною смертністю в цілому, а так само антенатальною й інтранатальною смертністю ( $p=0,01$ ).

При аналізі причин неонатальної смертності звертали увагу на велику складову інфекційних процесів (у неонатальній – 61,8% і ранній неонатальній смертності – 65,0%).

Як свідчать отримані дані, в термінах 22-24 тижні провідною причиною смертності була асфіксія (57,1%), в 25 і 26-27 тижнів переважали інфекційні процеси (83,3 і 77,8% відповідно). Синдром дихальних розладів як причина смертності відмічений в термінах 22-24 і 25 тижнів вагітності (14,3 і 16,7% відповідно).

Структура пізньої неонатальної смертності (з 7 до 28 діб життя) була обумовлена, в основному, інфекційними процесами: до 25 тижнів – в 100% випадків, в 26-27 тижнів – 63,6%, а також внутрішньошлунковими крововиливами – в 36,4% новонароджених. Вживаність дітей більше 28 діб залежала від оцінки за шкалою Апгар.

З проведеного аналізу видно, що при оцінці на першій хвилині на 1-2 бали менше половини (43,5%) новонароджених доживали до 28 діб, а при таких самих балах на п'ятій хвилині вживаність дорівнювала нулю. При оцінці стану новонароджених за шкалою Апгар 3-4 і 5-7 балів вживаність дітей більше 28 діб склала 73 і 74% відповідно.

Проведений аналіз вживаності новонароджених більше 28 днів залежно від методу розродження.

При абдомінальному розродженні вижило на 8,2% дітей більше, ніж при розродженні через природні пологові шляхи (64,7 і 56,5% відповідно). Це підтверджує дбайливіше народження вкрай недоношених дітей при оперативному розродженні шляхом операції кесарева розтину.

При аналізі вживаності дітей при ДРПП більше 28 діб в різні терміни гестації залежно від методу розродження виявлено, що в 22-24 тижні метод розродження істотно не впливав на перинатальні результати: вживаність більше 28 діб при абдомінальному розродженні склала 40,9%, а при мимовільних пологах – 42,2% ( $\chi^2=1,4$ ,  $p=0,06$ ). При ДРПР в 26-27 тижнів діти, народжені шляхом операції кесарева показники

виживаності були кращими (у 72,2% випадків) і мали чітку залежність від методу розродження ( $r=0,9$ ;  $p=0,04$ ).

Установлено, що при абдомінальному розродженні в 26-27 тижнів вірогідність виживаності новонароджених була вище (LR=2,4 (1,7-3,2; 95%)), ніж при розродженні через природні пологові шляхи (LR=1,5 (0,5-2,7; 95%)). Спостерігалася пряма залежність виживаності новонароджених понад семи діб від проведення профілактики РДС глюкокортикоїдами: в новонароджених з проведеною профілактикою РДС виживаність більше 7 діб склала 83,3%, тоді як в групі без профілактики РДС цей показник становив 65,9% ( $p<0,05$ ).

При аналізі виживаності дітей групи 2 до 7 і 28 діб спостерігалось збільшення цього показника пропорційно збільшенню терміну гестації: понад 7 діб в 26-27 тижнів виживаність новонароджених була на 13,5% більше, ніж в 22-24 тижні (88,5 і 75,0% відповідно) ( $r=1$ ;  $p<0,05$ ), а більше 28 днів в термінах гестації 26-27 тижнів виживало дітей в 1,5 разу більше, ніж в 22-24 тижні (70 і 40% відповідно) ( $\chi^2=16,4$ ;  $p=0,03$ ).

Виживаність дітей в цілому більше 28 діб в групі 2 становила 63%, що порівняно з вітчизняними і світовими даними [28, 186].

Таким чином, при проспективному аналізі перинатальних результатів в групі 2 виявлено:

- зниження показників перинатальної смертності в цілому в два рази за рахунок зниження показників анте- і інтранатальної смертності;
- у структурі неонатальної смертності переважала рання неонатальна смертність;
- показники перинатальних втрат в термінах 22-24 тижні були в 2 рази вище, ніж в 25 тижнів, і в 4 рази вище, ніж в 26-27 тижнів;
- антенатальна загибель плода в термінах 22-24 тижні була в 4,5 разу вище, ніж в 26-27 тижнів;
- інтранатальна смертність спостерігалася лише в 22-24 тижні;
- інтранатальна загибель плода сталася лише в процесі пологів через природні пологові шляхи;

- у дітей, що народилися в термінах 22-24 тижні провідною причиною смерті була асфіксія (57,1%), а в 25 і 26-27 тижнів переважали інфекційні процеси (83,3 і 77,8% відповідно);

- синдром дихальних розладів як причина смерті відмічений в новонароджених в 22-24 і 25 тижнів вагітності (14,3 і 16,7% відповідно);

- у структурі причин пізньої неонатальної смертності переважали інфекції і внутрішньошлункові крововиливи;

- при абдомінальному розродженні після 28 днів виживали на 8,2% дітей більше, ніж при розродженні через природні пологові шляхи;

- при оцінці на першій хвилині на 1-2 бали менше половини (43,5%) новонароджених доживали до 28 діб, а при таких самих балах на п'ятій хвилині – виживаність дорівнювала нулю;

- при оцінці 3-4 і 5-7 виживаність дітей більше 28 діб склала від 73 до 74% відповідно;

- в новонароджених з проведеною профілактикою РДС виживаність більше 7 діб була вища, ніж в групі без профілактики РДС;

- виживаність більше 28 днів в цілому в групі 2 дітей складала 63%, що порівняно з вітчизняними і світовими даними.

Отже, отримані результати свідчать про позитивний вплив оптимізованої тактики ведення ДРПП на перинатальні наслідки розродження, що дає нам право рекомендувати її в практичну охорону здоров'я.

Отримані результати відображено у наступних наукових публікаціях.

1. Мосендз ОВ. Тактика ведення дуже ранніх передчасних пологів. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;7-8:45-50.

3. Salmanov AG, Mosendz OV, Korniyenko SM, Voloshyn OA. Perinatal infections in Ukraine: results of a multicenter study. Wiad Lek. 2021;74(9 p.I):2025-32.

## РОЗДІЛ 6

### АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Результати проведених досліджень свідчать, що більша частина обстежених жінок знаходилися в активному репродуктивному віці: у групі 1 – 20-29 років 46% і 30-39 років 48%, а в групі 2 – 48 і 46% відповідно, лише незначна частина (по 2%) у віці до 19 років і 4% у віці 40-45 років в кожній групі. Середній вік пацієток склав  $29,1 \pm 2,4$  і  $29,3 \pm 2,6$  року відповідно, тобто обидві групи обстежуваних пацієток були порівнянні за віком.

Відповідно даних сучасної літератури в генезі передчасних пологів суттєву роль відіграє супутня соматична патологія [9, 93]. Аналізуючи частоту та структуру екстрагенітальних захворювань виявлено, що лише 10 (20%) пацієток з групи 1 і 10 (20%) – з групи 2 були відносно здоровими. Більшість пацієток обох груп мали в анамнезі хронічні осередки інфекції (36 і 28% відповідно), захворювання нирок і сечовивідних шляхів (30 і 28%), захворювання ШКТ (24 і 22%), гіпертонічну хворобу (32 і 30%). Непрямі зовнішні ознаки ендокринопатії спостерігалися в 5 (10%) вагітних групи 1 і в 6 (12%) групи 2, ожиріння II-IV ступеня було відмічене в 3 (6%) і 3 (6%) жінок груп 1 і 2 відповідно, причому у однієї (2%) пацієтки з групи 1 і двох (4%) з групи 2 спостерігалася типова «кушингоїдна» статура з нерівномірним розподілом підшкірно-жирової клітковини, наявністю гіпертрихозу, аспае і striae.

Нами встановлено, що репродуктивні втрати в анамнезі були у 28 (56%) жінок групи 1 і в 28 (56%) групи 2, причому, у кожній четвертій пацієтки (13 осіб – 26%) групи 1 і в кожній п'ятій – (10 осіб – 20,0%) групи 2 в анамнезі спостерігалися повторні несприятливі результати вагітності в різні терміни гестації. Медичні аборти в анамнезі мали місце

у 13 (26%) жінок в групі 1 і в 14 (28%) в групі 2, з них в 6 (12%) і в 7 (14%) аборт передував відповідно першим пологам, а в 5 (10%) і 6 (12%) зареєстровано понад двох абортів. Передчасні пологи були в анамнезі відповідно у 4 (8%) пацієнток з груп 1 і 2. На безпліддя страждали по 7 (14%) пацієнток груп 1 і 2, дана вагітність настала після допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) в 3 (6%) відповідно по групах 1 і 2. Отримані результати підтверджують обтяженість репродуктивного анамнезу в генезі передчасних пологів, що співпадає з даними сучасної літератури [12, 97].

Суттєвий інтерес представляють дані щодо частоти та структури супутньої генітальної патології як безпосередньої причини передчасних пологів [14, 98]. Так, серед гормональнозалежних захворювань в обох групах переважали міома матки (16 і 18%) і кісти яєчників (по 12% відповідно). Дисфункція яєчників, як прояв гормональних порушень, спостерігалася в 28% у пацієнток обох груп. Крім того, половина з обстежуваних пацієнток в обох групах (25 осіб – 50% і 30 осіб – 60% відповідно) перенесли ті чи інші оперативні гінекологічні втручання, а 10% з них – повторно.

Більшість пацієнток з обох груп мали запальні захворювання різного генезу, які є чинником ризику можливих причин несприятливого результату вагітності [15, 103]. Так, лише 24 (48%) пацієнток першої і 25 (50%) другої групи були обстежені на наявність урогенітальних інфекцій (гонорея, трихомоніаз, хламідії, уреоплазми, мікоплазми, ВПГ, ЦМВ). При цьому патогенна й умовно-патогенна флора в клінічно значимій концентрації була виявлена в 39 (78%) і 42 (84%) обстежених вагітних відповідно. Це вказує на недостатнє обстеження і, відповідно, лікування даної категорії пацієнток на амбулаторному етапі спостереження.

Отже, проведений аналіз свідчить про порівняність обох груп пацієнток, включених в дослідження. Всі вони мали серйозно обтяжений

як загальний, так і акушерський анамнез, високу частоту запальних процесів геніталій, оперативних втручань, а також гормональних порушень та обумовлених ними захворювань, що підтверджує поліетіологічність причин, що призводять до ДРПП.

Отримані нами результати носили поетапний характер. Так, спочатку була проведена оцінка акушерських та перинатальних наслідків у жінок групи 1 (використання загальноприйнятих діагностичних і лікувально-профілактичних заходів), а потім у групи 2 – використання удосконаленого нами алгоритму.

При аналізі перебігу вагітності у пацієток групи 1 видно, що більшість пацієток (33 особи – 66%) мали обтяжений перебіг першого триместру вагітності, не дивлячись на те, що 49 (98%) жінок перебували на обліку у жіночій консультації (ЖК) з 5-7 тижнів вагітності, обстежені відповідно до медичних стандартів і пройшли ультразвуковий і біохімічний скринінг в терміни 12-13 тижнів і 18-22 тижні.

Як видно з представлених даних, основним ускладненням I триместру була загроза переривання вагітності – у 20 (40%) пацієток, в 3 (6,0%) вагітних мало місце загострення екстрагенітальних захворювань (це, в основному, гіпертонічна хвороба, захворювання сечовивідних шляхів, ШКТ), лікування проводилося амбулаторно у профільних фахівців). 3 пацієтки (6%) в I триместрі вагітності перенесли ГРВІ, при цьому у всіх випадках спостерігалася гіпертермія до 38-39° С, проводилася симптоматична терапія.

У II триместрі у всіх вагітних групи 1 спостерігалися різні ускладнення, при цьому в 6% з них спостерігалася поєднання ускладнень. Так, провідним ускладненням II триместру у вагітних групи 1, як і в I триместрі, з'явилася загроза переривання вагітності (22 особи – 44%), у 9 (18%) з них діагностована ІЦН, у 8 (16,0%) – передчасний розрив амніотичних оболонок. У жінок групи 1 були використані загальноприйняті

лікувально-профілактичні заходи [24]. В 6 з 8 (75%) вагітних удалося пролонгувати вагітність від двох до п'яти днів, в 1 (12,5%) – 14 днів, в 1 (12,5%) – 28 днів. В 2 з 8 (25%) пацієнток з передчасним розривом амніотичних оболонок розвинулися ознаки хоріонамніоніту (підвищення температури, запальні зміни в аналізах крові), що з'явилося показанням для розродження. В 4 (8%) вагітних розвинулася прееклампсія середнього і важкого ступеня, в 4 (8%) – кровотеча в результаті передчасного відшарування нормально розташованої або передлежачої плаценти, з приводу чого проведено дострокове абдомінальне розродження; 4 (8%) вагітних цієї групи перенесли в II триместрі ГРВІ, причому п'ять пацієнток – з високою гіпертермією. Крім того, в цій групі пацієнток зустрічалися анемія вагітних легкого і середнього ступеня (20%), хронічна урогенітальна інфекція (16%).

Слід звернути увагу, що у 11 (22%) пацієнток розвинулась ПД, ЗРП, що реалізувалася в більшості випадків. Це, у свою чергу, погіршило і так складний процес виживання дітей, що народилися в ці терміни гестації. У вагітних даної групи зустрічалися непрямі ознаки порушення функції ФПК (порушення адекватної продукції навколоплідних вод, дифузне потовщення плаценти), порушення матково-плацентарного кровотоку при доплерівському дослідженні [4, 5], які не були враховані належним чином при веденні на амбулаторному етапі.

Отже, очевидна недооцінка чинників ризику, недостатня діагностика ранніх клінічних проявів гестаційних ускладнень і ознак внутрішньоутробного страждання плода, що співпадає з даними досліджень у сучасній літературі [21, 113].

Лікування загрози переривання вагітності пацієнткам групи 1 проводилося з використанням як базова терапія седативних, спазмолітичних препаратів, вітамінів, створенням лікувально-охоронного режиму. При цьому в I триместрі частіше, ніж в II триместрі, використовувався



мікронізований ПГ (в 13 вагітних – 65% і в 2 – 9,1% відповідно) і рідше застосовувалася ізольована симптоматична терапія (в 8 – 40% і в 11 – 50% відповідно).

З метою токолізу застосовували «Гініпрал» в режимі гострого токолізу на час профілактики РДС плода – в 10 (45,5%) випадках.

Корекцію ІЦН проводили в терміни 16-19 тижнів в 4 (44,4%) вагітних шляхом накладення кругових швів на шийку матки, в пізніші терміни застосовували акушерський песарій – у 1 (11,1%) пацієнтки. В 2 пацієнток (22,2%) виконано поєднання шва та песарія та в 2 (22,2%) вагітних ІЦН діагностована пізно, тому її корекція не проводилася.

Важливим і спірним є питання проведення профілактики РДС плода глюкокортикоїдами у вагітних з вираженою загрозою ДРПП [24, 118]. У групі 1 профілактика РДС плода була проведена 20 (40%) вагітним, при цьому в термінах гестації 22-23 тижні профілактика РДС не проводилася, в 24 тижні проведена 2 (10%) пацієнткам, а в 25-26 тижнів – 9 (45%) вагітним. Курсова доза дексаметазону склала 24 мг, препарат вводився в/м по 8 мг з інтервалом 8 годин 3 рази. Профілактика РДС вважалася закінченою через добу після останньої ін'єкції (загальна тривалість курсу 48 годин). Повторні курси не проводилися.

Таким чином, при ретроспективному аналізі перебігу вагітності у пацієнток групи I було виявлено наступне:

- основним чинником ризику ДРПП були УГІ (84%);
- провідним ускладненням I і II триместру вагітності була загроза переривання (40 і 44%);
- 22% пацієнток мали непрямі ознаки ПД;
- неповний вибір терапії, направлений на пролонгацію вагітності;
- необ'єктивна оцінка шийки матки при постановці діагнозу ІЦН;
- профілактика РДС плода проведена в 40% вагітних, при цьому, в основному, в терміни гестації 25-26 тиж.

Терміни ДРПП в даній групі розподілилися таким чином: у 22 тиж. – 2%, в 23 тиж. – 6%, в 24 тиж. – 12%, в 25 тиж. – 16%, в 26 тиж. – 24%, в 27 тиж. – 40%. Так, більшість ДРПП сталися в терміни гестації 25-27 тижнів, що також відмічають деякі дослідники [25, 118].

Безперечний вплив на перинатальні результати при ДРПП надає метод розродження. Він має бути індивідуальним і визначатися станом вагітної і плода, передлежанням плода, станом пологових шляхів, терміном вагітності і можливостями установи в плані надання допомоги і виходжування глибоко недоношених дітей [81].

Ретроспективно проведений аналіз перебігу ДРПП у 50 пацієнток, що склали групу 1, з якого видно, що в 35 випадках (70%) пологи сталися через природні пологові шляхи. При цьому в термінах гестації 22-24 тиж. всі пацієнтки народили самостійно, в 25 тиж. мимовільні пологи сталися в 83,3% вагітних, а в 26-27 тиж. – в 57,7%.

Основними показаннями до абдомінального розродження у вагітних групи 1 були: патологія плаценти, кровотеча, прееклампсія, неправильне положення плода – 11 (73,3%). Всі абдомінальні розродження проведені в терміні гестації 25-27 тиж.

Важливим моментом в аналізі особливостей перебігу ДРПП через природні пологові шляхи є визначення часу їх початку [28, 120], оскільки деякі породіллі поступили з активною пологовою діяльністю, інші ж вступили в пологи без виражених симптомів на тлі активного токолізу, при наявності ІЦН.

Середня тривалість пологів через природні пологові шляхи в групі 1 склала  $6,1 \pm 0,6$  години, при цьому в терміні гестації 22-23 тижні пологи мали дещо швидший перебіг ( $5,2 \pm 0,4$ ), 25-27 тижнів – дещо повільніший. У 3 (6%) пацієнток пологи були швидкими: 2,5-3,0 години, у 4 (8%) породіль тривалішими – 12-14 годин. У 5 (10%) пацієнток з передчасним розривом амніотичних оболонок проводилося пологодзбудження з подальшим пологодсиленням окситоцином.

Умовами ведення передчасних пологів через природні пологові шляхи, на думку багатьох авторів [32, 125], мають бути: інтранатальний токоліз; адекватне знеболення, що захоплює і другий період пологів; відмова від акушерського ручного втручання з метою захисту промежини, а при ригідній або високій промежині – епізіотомія; інтранатальний кардіо-токографічний моніторинг; обов'язкова присутність в пологовому залі неонатолога, який володіє наданням реанімаційної допомоги недоношеному.

Всі ДРПП у породіль групи 1 велися без захисту промежини, епізіотомія проведена у п'яти (10%) пацієток. На всіх пологах був присутній неонатолог-реаніматолог, що володіє методами надання реанімаційної допомоги новонародженим з порушенням мозкового кровообігу.

Гістологічне дослідження посліду проведене у 11 (22%) породіль (в 7 (14%) – при антенатальній загибелі плода, в 4 (8%) – при відшаруванні плаценти). Окрім ознак незрілості плацентарної тканини, виявленої в 100% досліджень, в 10 (90,9%) препаратах виявлений склероз хоріальних ворсин плаценти (склерозування і фіброз строми ворсин, склерозування судин у ворсинах), в 9 (81,8%) спостереженнях спостерігалася дистрофія хоріальних ворсин (вогнища псевдоінфарктів з дистрофічно зміненими ворсинами, здавленими фібриноїдом, що рясно утворився, фібриноїдним перетворенням трофобласту), в 4 (36,7%) препаратах – тромбоз, в 8 (72,7%) – запальні зміни: лейкоцитарна інфільтрація в децидуальній оболонці (децидуїт), хоріоні (децидуохоріоніт) або у всіх відділах (плацентіт), укрупнення клітин з гіпертрофією, утворення вакуольної дистрофії, некрози термінальних ворсин хоріону, велике відкладення фібрину або крововиливи міжворсинчати просторів, потовщення стінок ворсинчастого хоріону з їх плазматичним просоченням.

У 7 (63,6%) випадках ці зміни поєднувалися, частіше склерозування, дистрофія ворсин хоріону і запальні зміни, що свідчить про

наявність дисфункції ФПК, яка, судячи з гістологічних висновків, зустрічається при ДРПП частіше, ніж про це свідчать клінічні прояви [42, 133].

Отже, при ретроспективному аналізі перебігу пологів післяпологового періоду у пацієток групи 1 було виявлено:

- у 35 (70%) пацієток пологи пройшли через природні родові шляхи (в термінах гестації 22-24 тиж. – у 100% пацієток, в 25 тиж. – у 80%, а в 26-27 тиж. – в 57,7%);

- основними показаннями до абдомінального розродження були показання з боку матері;

- середня тривалість ДРПП через природні пологові шляхи в групі 1 склала  $6,1 \pm 0,6$  години;

- 5 (10%) пацієткам з передчасним розривом плодових оболонок проводилося пологодзбудження з подальшим пологодсиленням окситоцином;

- знеболені в пологах були лише 19 (38%) породіль;

- вискоблювання порожнини матки в III періоді пологів проведено у 90% породіль;

- дисфункція ФПК при ДРПП підтверджена гістологічно в 68% випадків;

- гнійно-септичні ускладнення в післяпологовому періоді у породіль групи 1 склали 14%.

У сучасному перинатальному акушерстві плід визнається повноправним пацієнтом, до якого застосовні спеціальні методи діагностики і лікування, кінцеві результати медичної допомоги оцінюються по перинатальних втратах [28, 91].

На ретроспективному етапі проведене 50 ДРПП, народилося 60 дітей. Багатоплідних вагітностей в структурі РПП за цей період було 8 (7 двійнят, 1 трійня). 43 з 60 (71,7%) дітей народилися живими, 8 (13,3%) – загинули антенатально, 9 (15%) – інтранатально.

За вагою новонароджені в цій групі розподілилися таким чином: 30 (50%) дітей народилися масою тіла 750-999 г, 20 (33,3%) – 500-749 г і лише 10 (16,7%) – 1000 г і більше. При цьому в підгрупі 500-749 г народилося живими 50%, в групі 750-999 г – 80,0%, а при вазі 1000 г і більше – 88,2% дітей. Це говорить про те, що новонароджені з вищою вагою мають більш велику життєздатність і більш адаптовані до процесу пологів.

При цьому слід врахувати, що вага не завжди відповідає терміну гестації, тим паче, що навіть на підставі клінічних проявів, 22,7% вагітних при ДРПП мали ознаки ПД і ЗРП, за даними гістологічного дослідження – 68%.

При оцінці показників перинатальної смертності привертає увагу велика питома вага антенатальної (133,3‰) а інтранатальної (150,0‰) смертності плода в першій групі пацієнток.

У структурі неонатальної смертності переважала рання неонатальна смертність – 166,7‰, пізня неонатальна смертність становила 83,3‰. При розгляді залежно від термінів гестації спостерігалися найвищі показники перинатальної смертності в термінах 22-24 тиж., також в її структурі в ці самі терміни переважали інтранатальна й антенатальна смертність. Рання неонатальна смертність в цих термінах гестації була більш ніж в два рази вищою в порівнянні з 25-27 тиж.

При цьому всі випадки інтранатальної загибелі плода в терміні 22-25 тиж. вагітності і 66,7% в терміні 26-27 тиж. сталися в процесі пологів через природні пологові шляхи, що свідчить про велику травматичність даного методу розродження для плодів з порушенням мозкового кровообігу при ДРПП.

У структурі причин пізньої неонатальної смертності переважали інфекції (66,7%) і внутрішньошлункові крововиливи (33,3%) внаслідок реалізації інфекційного процесу.

При аналізі виживаності дітей більше 28 діб видно, що при низькій оцінці (1-2 бали) на першій і п'ятій хвилині вижили 33,3% дітей, при цьому їх шанси значно зростали при вищих оцінках за шкалою Апгар ( $p < 0,05$ ).

З проведеного аналізу видно, що при оцінці стану новонароджених на п'ятій хвилині на 1-2 бали лише половина (50%) з них доживали до 28 діб, і при цьому лише в термінах гестації 26-27 тиж. У 22-24 тиж. при оцінці перебування на п'ятій хвилині 1-2 і 3-4 дітей, що жили більше 28 днів, не було. При оцінці 5-7 балів на п'ятій хвилині шанси на виживання в новонароджених в 22-24 тиж. були вдвічі вищими, а виживаність дітей в термінах 25 і 26-27 тиж. становила 66,7 і 80,0% відповідно ( $p < 0,05$ ).

Так, при абдомінальному розродженні вижило на 18,2% дітей більше, ніж при розродженні через природні пологові шляхи (84,6 і 66,4% відповідно), що так само підтверджує велику травматичність мимовільних пологів порівняно з оперативним розродженням для дітей при ДРПП.

Спостерігається чітка залежність виживаності новонароджених більше 7 діб від проведення профілактики РДС глюкокортикоїдами: в новонароджених з проведеною профілактикою РДС виживаність більше 7 діб склала 81,1%, тоді як в групі без профілактики РДС – тільки 73,4%.

Отже, при ретроспективному аналізі перинатальних результатів в групі 1 виявлено:

- у пацієток першої групи спостерігається велика питома вага антенатальної й інтранатальної смертності;
- у структурі неонатальної смертності переважала рання неонатальна смертність;
- рання неонатальна смертність при ДРПП в 22-24 тиж. вдвічі вища порівняно з 25-27 тиж.;

- усі випадки інтранатальної загибелі плода сталися в процесі пологів через природні пологові шляхи;
- при абдомінальному розродженні виживаність новонароджених більше 28 дні на 18,2% більше, ніж при розродженні через природні пологові шляхи;
- виживаність дітей після 28 днів залежала від оцінки за шкалою Апгар на першій і п'ятій хвилині;
- у термінах гестації 26-27 тиж. виживаність дітей після 28 днів значно вища, ніж в інших термінах, незалежно від оцінки на першій і п'ятій хвилині;
- у новонароджених з проведеною профілактикою РДС виживаність більше 7 днів вище, ніж в групі без профілактики РДС;
- у структурі причин пізньої неонатальної смертності переважали інфекції та внутрішньозлучкові крововиливи як реалізація інфекційного процесу.

Отримані результати необхідно враховувати при розробці удосконаленого алгоритму лікувально-профілактичних заходів, що є метою нашого наукового дослідження.

При аналізі перебігу вагітності у пацієток групи 2 видно, що, як і в групі 1, більшість пацієток (41 особа – 82%) мали ускладнений перебіг першого триместру вагітності. При цьому 49 (98%) пацієток перебували на обліку в ЖК з 5-7 тиж. вагітності, обстежені відповідно до медичних стандартів та пройшли ультразвуковий і біохімічний скринінг в терміни 12-13 і 18-22 тижнів.

При проспективному аналізі перебігу вагітності у пацієток групи 2 було виявлено наступне:

- велика частина ДРПП відбувалася в терміни гестації 26-27 тиж. вагітності (66%); основним чинником ризику ДРПП є УГІ (80%);
- провідним ускладненням першого і другого триместрів вагітності була загроза переривання ( 50 і 30% відповідно);

- 22% пацієнток мали непрямі ознаки ПД, які не були своєчасно діагностовані;
- недостатнє вживання мікронізованого ПГ в II триместрі (34%);
- вживання мікронізованого ПГ покращує стан ФПК в I і II триместрах вагітності;
- профілактика РДС плода проведена в 54% вагітних, в основному, в терміні гестації 25-26 тижнів.

Терміни пологів в даній групі розподілилися таким чином: 22 тиж. – 0%, в 23 тиж. – 8%, в 24 – 8 %, у 25 – 18%, в 26 – 40%, в 27 – 26%. Більшість ДРПП сталися в терміні гестації 25-27 тиж. (84%), в той же час в термінах 22 тиж. пологів не відбулося, що може свідчити про більш правильну тактику ведення пацієнток із загрозою ДРПП і пролонгації вагітності до більш пізніх термінів гестації.

В рамках роботи, що проводиться, була проведена порівняльна характеристика вживання з метою токолізу в 40 вагітних з вираженими ознаками загрози ДРПП препаратів двох груп: атозибану («трактоцил») і  $\beta$ 2-адреноміметику – гексопреналіну («Гиніпрал»). Для цього пацієнтки були розділені на дві підгрупи, порівнянні за віком, термінам гестації і соматичним статусом, залежно від вживаної терапії: підгрупа 2.1 – 20 вагітних, яким з метою токолізу застосовувався атозибан, і підгрупа 2.2 – 20 вагітних, яким з цією метою призначався гексопреналін.

Проведений аналіз оцінки безпеки вживання препаратів груп токолітиків показав, що атозибан має найкращий профіль безпеки серед токолітиків.

Атозибан, як конкурентний антагоніст людського окситоцину, зв'язуючись з рецепторами окситоцину, знижує частоту маткових скорочень і тонус міометрія, при цьому зв'язуючись з рецепторами вазопресину не впливає на серцево-судинну систему. Токолітичний ефект атозибану склав 95%, як впродовж 48 годин, так і більше 7 діб ( $\chi^2=12,7$ ;



$p=0,02$ ); при цьому в термінах гестації 24-27 тиж. він склав 85%. У наших дослідженнях багатоплідна вагітність (двійнята) не впливала на ефективність токолізу.

При токолiзі гексопреналіном токолітичний ефект склав 60% впродовж 48 годин і 55% – більше 7 діб.

Таким чином, на підставі нашого дослідження видно, що токолітичний ефект атозибану порівняно з гексопреналіном був достовірно вищим як впродовж 48 годин ( $\chi^2=38,1$ ;  $p=0,02$ ), так і більше 7 діб ( $\chi^2=46$ ;  $p=0,01$ ). При цьому токолітичний ефект атозибану мав прямий кореляційний зв'язок з терміном гестації ( $\chi^2=12,7$ ;  $p=0,02$ ) і був більш вираженим, ніж при токолiзі гексопреналіном як в 24-25 тиж. ( $\chi^2=33,8$ ;  $p=0,01$ ), так і в 26-27 тиж. ( $\chi^2=43,5$ ;  $p=0,01$ ).

Були оцінені шанси сприятливого ефекту при токолiзі різними групами препаратів: при вживанні атозибану вони склали 6,3; тоді як при вживанні гексопреналіну – всього лише 1,1. Обчислення відносних показників ефекту (відношення шансів – ВШ) показало, що вірогідність позитивного ефекту при токолiзі атозибаном була вищою, ніж при вживанні  $\beta_2$ -адреноміметиків (95%), ВШ =  $6,0 \pm 0,6$ ; СІ 3,3-8,7.

Аналіз кількості койко-днів, проведених недоношеними новонародженими у ВРІТН, і проведеної респіраторної підтримки показав, що в підгрупі 2.2 (токолiз гексопреналіном) 42% часу діти потребували проведення ШВЛ, тоді як в підгрупі 2.1 вагітних, яким проводився токолiз атозибаном, ШВЛ проводилася лише впродовж 34% днів лікування в ВРІТН ( $p=0,03$ ).

Таким чином, атозибан є ефективнішим засобом токолітичної терапії, ніж гексопреналін, володіє кращим профілем безпеки і покращує перинатальні результати не лише в разі пролонгації вагітності до доношених термінів, але й зменшуючи тривалість ШВЛ серед недоношених в ВРІТН. Атозибан може використовуватися як токолітичний засіб, що

ефективно уповільнює пологову діяльність з 24 тиж. Гестації, і може бути препаратом вибору навіть за наявності багатоплідної вагітності.

Проблема недоношування безпосередньо пов'язана не лише з якістю допомоги породіллі і медичної допомоги недоношеним, але і тактикою розродження [24].

Перспективно проведений аналіз перебігу ДРПП у 50 пацієнок, що склали групу 2, з якого видно, що в 35 випадках (70%) пологи пройшли оперативно, шляхом операції кесарева розтину, при цьому в термінах гестації 22-24 тиж. більше половини (57,1%) пацієнок народили самостійно, а в 25 і 26-27 тиж. кількість мимовільних пологів зменшилася вдвічі (до 26,7 і 24,1% відповідно).

В структурі показань до абдомінального розродження показання з боку матері (патологія плаценти, кровотеча, прееклампсія) становили всього 27,8%; з'явилися показання з боку плода – у 4,9% (ПД); поєднані показання мали місце у 65,6%, серед яких основною була глибока недоношеність. Велика частина абдомінальних розроджень проведена в терміні гестації 25 і 26-27 тиж. (73,5 і 75,9% відповідно). При цьому зі збільшенням терміну гестації в структурі показань до оперативного розродження збільшувався відсоток поєднаних показань (з 21,4% у 22-24 тиж. до 40 і 53,4% в 25 і 26-27 тиж. відповідно).

Максимальна профілактика гіпотермії новонародженого, що є одним з ключових елементів виходжування глибоко недоношених дітей, досягалася шляхом переміщення його в термозахисний пластиковий пакет, використанні теплих пелюшок (шапочок), що закривають голівку новонародженого. Проведення неонатологом-реаніматологом, готовим до надання реанімаційній допомоги вкрай недоношеній дитині з екстремально низькою масою тіла, всіх подальших маніпуляцій (аускультация, катетеризація пупкових судин тощо) проводилося з мінімальним порушенням цілісності пакету. Транспортування новонародженого до блоку

інтенсивної терапії здійснювалося без зняття пакету в транспортному кузові [91].

Враховуючи, що найбільш високі показники мертвородження і ранньої неонатальної смертності при ДРПП, за даними багатьох авторів [28, 91, 135], спостерігаються в терміні гестації 22-25 тижнів, складно однозначно прийняти рішення на користь абдомінального розродження на користь плода. Тому проводився перинатальний консилиум, до складу якого входили лікарі акушери-гінекологи і неонатологи-реаніматологи. Завданням консилиуму був вибір оптимальної тактики розродження з урахуванням гестаційного віку і стану плода, ускладнень даної вагітності, стану матері, обговорення можливих варіантів розродження і результатів для дитини і матері. Остаточне рішення приймалося спільно з вагітною, якій надавалася вичерпна інформація. За відсутності життєвих свідчень вибір методу розродження залишався за жінкою. Перинатальні консилиуми проведені в 45 (90%) вагітних, в 10% були екстрені показання до абдомінального розродження з боку жінки.

У групі 2 проведене 15 (30%) ДРПП через природні пологові шляхи, при цьому в терміні гестації 22-24 тиж. – 8 з 15 (53,3%), а в 25 і 26-27 тиж. – 4 (26,7%) і 3 (23,3%) пологів відповідно.

Визначення часу початку мимовільних ДРПП і періоду пологів є важливим моментом в аналізі особливостей їх перебігу, оскільки шість 11 (22%) породіль поступили з активною пологовою діяльністю, 15 (30%) вступили в пологи без виражених симптомів на тлі активного інтранатального токолізу на фоні ІЦН, а передлежача частина плода була настільки мала, що порушено всі біомеханізми його просування по пологових шляхах, а само просування починалося вже при відкритті маткового зіву 6-7 см. Тому час тривалості пологів визначався з моменту появи клінічних проявів у поєднанні з відкриттям шийки матки, даних маткової активності, реєстрованою КТГ.

Оцінку ефективності пологової діяльності визначали по темпах розкриття шийки матки за допомогою партограми [44, 138].

У всіх породіль проводився КТГ контроль за станом плода і динамікою скоротливої діяльності матки. У термінах гестації 22-25 тиж. чітких критеріїв оцінки стану плода за даними КТГ немає, даний метод вважається малоінформативним [41], проте завжди можна оцінити критичні стани, що супроводжуються появою глибоких і тривалих децелерацій. У термінах гестації 26-27 тиж. КТГ оцінювалася стандартно із загальноприйнятою оцінкою [41, 140]. При властивій ДРПП монотонності ритму переймів, якщо загальні параметри скоротливої діяльності матки фізіологічним, пологи можна продовжувати вести вичікувально.

Середня тривалість пологів склала  $10,2 \pm 1,0$  години, всі пологи велися зі знеболенням, при цьому частка регіональних методів знеболення склала 80%, а в термінах гестації 26-27 тиж. – 86,7%. Пологозбудження і стимуляція окситоцином не проводилися, всі пологи велися під інтранатальним токолізмом, з подальшим знеболенням: у 80% випадків – епідуральна анестезія, в 20% – медикаментозне знеболення промедолом.

Прийоми захисту промежини не проводилися, при ригідній промежині виконана епізіотомія у 11 (73,3%) породіль.

Неонатолог, що володіє наданням реанімаційної допомоги глибоко недоношеним дітям, оповіщався заздалегідь і до моменту пологів був готовий до надання реанімаційній допомоги в пологовому залі із застосуванням всіх технологій, що зберігають здоров'я, і прийомів збереження «теплого ланцюжка».

Враховуючи, що центральне місце в життєзабезпечення плода займає плацента, яка володіє рядом унікальних якостей [146] і об'єднує функціональні системи матері і плода, особливу увагу було приділено патоморфологічній оцінці структурно-функціонального стану посліду [149].

Гістологічне дослідження посліду проведене у всіх породіль групи 2 з ДРПП.

Виявлені патологічні процеси в плацентах при ДРПП були представлені складним набором дистрофічних, циркуляторних, запальних, компенсаторно-приспосовних змін і даних змін, що свідчать про формування в процесі гестації.

Окрім ознак незрілості плацентарної тканини, виявленої в 100% досліджень, в 47 (94%) препаратах виявлений склероз хоріальних ворсин (склерозування і фіброз строми ворсин, склерозування судин у ворсинах), в 43 (86%) випадках – дистрофія хоріальних ворсин (вогнища псевдоінфарктів з дистрофічно зміненими ворсинами, здавленими рясно фібриноїдом, що утворився, фібриноїдним перетворенням трофобласта). У 12 (24%) спостереженнях виявлені тромбоз і судинні порушення (множинні тромби, крововиливи в міжворсинчасті простори, незрілість ворсин зі слабо розвиненими капілярами, відсутність їх периферичного розташування і з несформованими синцитіокапілярними мембранами). У 44 (88%) препаратах виявлені запальні зміни різного ступеня вираженості: децидуїт, децидуохоріоніт, плацентіт (лейкоцитарна інфільтрація в децидуальній оболонці (децидуїт), хоріоні (децидуохоріоніт) або у всіх відділах (плацентіт), укрупнення клітин гіпертрофією ядер, утворення вакуольної дистрофії, некрози термінальних ворсин хоріону, велике відкладення фібрину або крововиливи в межворсинчасті простори, потовщення стінок ворсинчастого хоріону їх плазматичним просоченням).

Практично у всіх (98%) пацієнток визначалися компенсаторні зміни плаценти, що виявляються в утворенні «синцитіальних нирок»: вогнища проліферації синцитія трофобласта у вигляді нагромаджених тіснорозташованих гіперхромних ядер, оточених загальною цитоплазмою і розташованих на поверхні хоріальних ворсин; до компенсаторних процесів слід віднести і збільшення кількості судин в деяких ворсинах. У 36 (72%) спостере-

женнях ці зміни поєднувалися: частіше склероз і дистрофія ворсин хоріону, судинні порушення і запальні зміни, що свідчило про наявність дисфункції ФПК, яка, судячи по гістологічних висновках, що зустрічається при ДРПП частіше, ніж про це свідчили клінічні прояви. Звертало увагу велике число гістологічно підтверджених запальних процесів в плаценті у 44 (88%) пацієнток, що корелювало з наявністю основних чинників ризику ДРПП, серед яких ведучими були запальні процеси геніталій і основними причинами неонатальної смертності.

Отже, при проспективному аналізі перебігу пологів у пацієнток групи 2 було виявлено:

- в 15 ( 30%) вагітних пологи пройшли через природні пологові шляхи;

- у термінах гестації 22-24 тиж. більше половини пацієнток (57,1%) народила самостійно, а в 25 і 26-27 тиж. кількість мимовільних пологів зменшилася вдвічі (до 26,7 і 24,1% відповідно);

- у структурі показань до абдомінального розродження свідчення з боку матері склали всього 27,8%;

- у показаннях до абдомінального розродження домінували показання з боку плода: 4,9% (ПД), поєднані показання – 65,6%, серед яких основною була глибока недоношеність;

- у третьому періоді пологів ревізія порожнини матки проводилася суворо по показанням, послідовий період вівся згідно правилам ведення пологів;

- дисфункція ФПК і ДРПП підтверджена гістологічно у 72% пацієнток;

- кількість гістологічно підтверджених запальних змін в плаценті склала 88%, що корелює з основними чинниками ризику ДРПП.

У другій групі було проведено 50 ДРПП, народилося 60 дітей: 48 (96%) з них народилися живими, 1 (2%) загинув антенатально, 1 (2%) –

інтранатально. По вазі новонароджені в цій групі розподілилися таким чином: 16 (32%) народилися вагою 500-749 г, 25 (50%) – 750-999 г і лише 9 (18%) – 1000 г і більше. При цьому серед 66% дітей, народжених в термінах гестації 26-27 тиж., вагу, яка повинна відповідати цим термінам – 1000 г і більше, мали лише 26% новонароджених. Це говорить про те, що майже дві третини дітей страждали внутрішньоутробно і мали ЗРП.

У підгрупі новонароджених вагою 500-749 г народилося живими 93,8% дітей, в підгрупі 1000 г і більше – 96% дітей, з вагою 750-999 г всі діти народилися живими. При цьому слід врахувати, що вага не завжди відповідала терміну гестації, тим паче, що 12% породіль при ДРПП мали клінічні ознаки ПД і ЗРП, а за даними обстеження гормонів ФПК і патоморфологічним дослідженням плаценти дана патологія зустрічалася значно частіше (52 і 72% відповідно).

При оцінці показників перинатальної смертності у пацієток другої групи звертали увагу на значне (вдвічі) зниження показників перинатальної смертності, в цілому, за рахунок зниження в шість разів антенатальної і в 14 разів інтранатальної смертності плода, проте неонатальна смертність при цьому зросла до 373,6‰.

У структурі неонатальної смертності, як і у пацієток групи 2, переважала рання неонатальна смертність (166,7‰), пізня неонатальна смертність склала 83,3‰.

При розгляді перинатальної смертності залежно від термінів гестації спостерігалися найвищі її показники в термінах 22-24 тиж. (643,2‰), вони знизилися в 2 рази (до 333,3‰) в 25 тиж. і в 4 рази (до 161,3‰) в 26-27 тиж. ( $\chi^2=42,2$ ,  $p=0,01$ ). Антенатальна загибель плода в термінах 26-27 тиж. була в 4,5 разу менше, ніж в 22-24 тиж., а інтранатальна смертність (71,4‰) спостерігалася лише в 22-24 тиж. ( $p=0,03$ ).

Інтранатальна загибель плода зареєстрована лише при мимовільних пологах, що ще раз підкреслює їх травматичність для украй недоношених

плодів. При аналізі неонатальної смертності звертало увагу, що вона в 3 рази вище при ДРПП в терміні гестації 22-23 тиж., ніж в 26-27 тиж.: 583,3‰ – в 22-24 тиж., 333,3‰ – в 25 тиж. і 147,5‰ – в 26-27 тиж. ( $\chi^2=42,2$ ,  $p=0,01$ ).

Просліджувався зворотний кореляційний зв'язок між терміном вагітності і перинатальною смертністю в цілому, а так само антенатальною та інтранатальною смертністю ( $P=0,01$ ).

При аналізі причин неонатальної смертності звертали увагу на велику складову інфекційних процесів (у неонатальній – 61,8% і ранній неонатальній смертності – 65%).

Як свідчать отримані дані, в термінах 22-24 тиж. провідною причиною смертності була асфіксія (57,1%), в 25 і 26-27 тиж. переважали інфекційні процеси (83,3 і 77,8% відповідно). Синдром дихальних розладів як причина смертності відмічений в термінах 22-24 і 25 тиж. вагітності (14,3 і 16,7% відповідно).

Структура пізньої неонатальної смертності менш всіляка: основною причиною смертності новонароджених з 7 до 28 діб життя були інфекції (у 25 тиж. – в 100% випадків, в 26-27 тиж. – 63,6%) і внутрішньо-шлуночкові крововиливи – у 36,4% новонароджених.

Виживаність дітей понад 28 діб залежала від оцінки за шкалою Апгар [91].

З проведеного аналізу видно, що при оцінці на першій хвилині на 1-2 бали менше половини (43,5%) новонароджених доживали до 28 діб, а при таких самих балах на п'ятій хвилині виживаність дорівнювала нулю. При оцінці стану новонароджених за шкалою Апгар 3-4 і 5-7 балів виживаність дітей більше 28 діб склала 73 і 74% відповідно.

Проведений аналіз виживаності новонароджених понад 28 днів залежно від методу розродження.

При абдомінальному розродженні вижило на 8,2% дітей більше, ніж при розродженні через природні пологові шляхи (64,7 і 56,5% відпо-



відно). Це підтверджує дбайливіше народження украй недоношених дітей при оперативному розродженні шляхом операції кесарева розтину.

При аналізі виживаності дітей при ДРПП більше 28 діб в різні терміни гестації залежно від методу розродження виявлено, що в 22-24 тижні метод розродження істотно не впливав на перинатальні результати: виживаність більше 28 діб при абдомінальному розродженні склала 40,9%, а при мимовільних пологах – 42,2% ( $\chi^2=1,4$ ;  $p=0,06$ ). При ДРПП в 26-27 тижнів діти, народжені шляхом операції кесарева розтину виживаність була вищою (у 72,2% випадків) і мала чітку залежність від методу розродження ( $r=0,9$ ;  $p=0,04$ ). Установлено, що при абдомінальному розродженні в 26-27 тиж. вірогідність виживаності новонароджених була вищою (LR=2,4 (1,7-3,2; 95%)), ніж при розродженні через природні пологові шляхи (LR=1,5 (0,5-2,7; 95%)).

Спостерігалася пряма залежність виживаності новонароджених більше 7 діб від проведення профілактики РДС глюкокортикоїдами: в новонароджених з проведеною профілактикою РДС виживаність більше 7 діб склала 83,3%, тоді як в групі без профілактики РДС – 65,9% ( $p<0,05$ ).

При аналізі виживаності дітей групи 2 до 7 і 28 діб спостерігалася збільшення цього показника пропорційно збільшенню терміну гестації: так більше 7 діб в 26-27 тиж. виживаність новонароджених була на 13,5% більше, ніж в 22-24 тиж. (88,5 і 75% відповідно) ( $r =1$ ,  $p<0,05$ ), а більше 28 днів в термінах гестації 26-27 тиж. виживало дітей в 1,5 разу більше, ніж в 22-24 тиж. (70 і 40% відповідно) ( $r=16,4$ ;  $p=0,03$ ).

Вживаність в цілому більше 28 діб дітей в групі 2 склала 63%, що порівняно з вітчизняними і світовими даними [91, 149].

Таким чином, при проспективному аналізі перинатальних результатів в групі 2 виявлено:

- зниження показників перинатальної смертності в цілому в два рази за рахунок зниження показників анте- і інтранатальної смертності;

- у структурі неонатальної смертності переважала рання неонатальна смертність;
- показники перинатальних втрат в термінах 22-24 тиж. були в 2 рази вище, ніж в 25 тиж. і в 4 рази вище, ніж в 26-27 тиж.;
- антенатальна загибель плода в термінах 22-24 тиж. в 4,5 разу вище, ніж в 26-27 тиж.;
- інтранатальна смертність спостерігалася лише в 22-24 тиж.;
- інтранатальна загибель плода сталася лише в процесі пологів через природні пологові шляхи;
- у дітей, що народилися в термінах 22-24 тиж. провідною причиною смерті була асфіксія (57,1%), а в 25, 26-27 тиж. – переважали інфекційні процеси (83,3 і 77,8% відповідно);
- синдром дихальних розладів як причина смерті відмічений в новонароджених в 22-24 і 25 тиж. вагітності (14,3 і 16,7% відповідно);
- у структурі причин пізньої неонатальної смертності переважали інфекції і нутрішньошлуночкові крововиливи;
- при абдомінальному розродженні після 28 днів виживали на 8,2% дітей більше, ніж при розродженні через природні пологові шляхи;
- при оцінці на першій хвилині на 1-2 бали менше половини (43,5%) новонароджених доживали до 28 діб, а при таких же балах на п'ятій хвилині виживаність дорівнювала нулю;
- при оцінці 3-4 і 5-7 виживаність дітей більше 28 діб склала від 73 до 74% відповідно;
- в новонароджених з проведеною профілактикою РДС виживаність більше 7 діб була вища, ніж в групі без профілактики РДС;
- виживаність більше 28 днів дітей в цілому в групі 2 складала 63%, що порівняно з вітчизняними і світовими даними.

Отже, отримані результати свідчать про позитивний вплив оптимізованої тактики ведення ДРПП на перинатальні наслідки розродження, що дає нам право рекомендувати її в практичну охорону здоров'я.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і надано нове вирішення актуального наукового завдання сучасного акушерства щодо зниження частоти перинатальної патології у жінок із дуже ранніми передчасними пологами на підставі вивчення клініко-ехографічних, доплерометричних, ендокринологічних та мікробіологічних показників, а також удосконалення алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

1. Дані сучасної літератури свідчать про високу частоту перинатальної патології у жінок із дуже ранніми передчасними пологами та недостатню ефективність діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

2. Основними чинниками дуже ранніх передчасних пологів були хронічні урогенітальні інфекції (84%); репродуктивні втрати в анамнезі (56%); дизгормональна генітальна патологія (міома матки, кісти та дисфункція яєчників) – 56%; перенесені гінекологічні операції – 56%.

3. У структурі термінів розвитку дуже ранніх передчасних пологів переважали показники “27 тиж.” – 40% та “26 тиж.” – 24% порівняно із “25 тиж.” – 16%; “24 тиж.” – 12%; “23 тиж.” – 6% та “22 тиж.” – 2% відповідно.

4. Клінічний перебіг вагітності при дуже ранніх передчасних пологах характеризувався високою частотою загострення урогенітальної інфекції (44%); загрози переривання (42%); плацентарної дисфункції (22%); істміко-цервіальної недостатності (18%) та передчасним розривом амніотичних оболонок (16%).

5. Частота самостійних пологів при дуже ранніх передчасних пологах становила 70%, а в структурі показань до абдомінального розродження (30%) мали місце передчасне відшарування та передлежання плаценти

(26,7%); прееклампсія середнього та тяжкого ступеня (26,7%); поєднані показання (плацентарна дисфункція та затримка розвитку плода – 26,7%) та неправильне положення плода (20,0%).

6. Встановлено, токолітичний ефект атозибану порівняно з гексопреналіном був достовірно вище, як впродовж 48 годин ( $\chi^2=38,1$ ;  $p=0,02$ ), так і більше 7 діб ( $\chi^2=46$ ;  $p=0,01$ ). При цьому токолітичний ефект атозибану мав прямий кореляційний зв'язок з терміном гестації ( $\chi^2=12,7$ ;  $p=0,02$ ) і був більш вираженим, ніж при токолiзі гексопреналіном, як в 24-25 тиж. ( $\chi^2=33,8$ ;  $p=0,01$ ), так і в 26-27 тиж. ( $\chi^2=43,5$ ;  $p=0,01$ ). При вживанні атозибану шанси сприятливого ефекту склали 6,3, тоді як, при вживанні гексопреналіну – всього лише 1,1. Вірогідність позитивного ефекту при токолiзі атозибаном вища, ніж при вживанні  $\beta$ 2-адреноміметиків (95%), ВШ=6,0 $\pm$ 0,6; СІ 3,3-8,7.

7. Перинатальні наслідки дуже ранніх передчасних пологів характеризувалися високим рівнем перинатальних втрат (533,3‰), при цьому антенатальна загибель плода склала 133,3‰; інтранатальна – 150,0‰; рання неонатальна смертність – 166,7‰ та пізня – 83,3‰ відповідно.

8. Морфологічні зміни плаценти при дуже ранніх передчасних пологах мали місце у 100% випадків, зокрема, склероз хоріальних ворсин – у 90,9%; дистрофія хоріальних ворсин – у 81,8%; запальні зміни (лейкоцитарна інфільтрація) – у 72,7% та різні прояви тромбозів судин плаценти – 36,7%.

9. Використання удосконаленого нами алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів дозволяє підвищити частоту кесарських розтинів з 30 до 70% за рахунок поєднаних показань з боку плода (з 26,7 до 65,6%), а також знизити сумарну частоту перинатальних втрат на 266,7‰ за рахунок – анте- (на 116,6‰) та інтранатальної (на 133,3‰) загибелі плода.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При розвитку дуже ранніх передчасних пологів необхідно проводити комплексну функціональну оцінку стану плода із використанням доплерометричних та ендокринологічних показників у процесі ведення жінок.

2. При проведенні токолізу необхідно проводити диференційований підхід до використання гексопреналіну або атозибану.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Альбицкий ВЮ, Байбарина ЕН, Сорокина ЗХ, Терлецкая РН. Смертность новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении. *Общественное здоровье и здравоохранение*. 2018;2:16-21.
2. Аржанова ОН, Кошелева НГ. Этиопатогенез невынашивания беременности. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2004;13(1):37-41.
3. Аряев НЛ, Шевченко ИМ, Москаленко ТЯ, Эль-Мезевги ХМ, Шевченко НВ. Факторы риска преждевременных родов в различные сроки гестации. *Современная педиатрия*. 2016;6(78):111-4.
4. Бабкіна ТМ, Волік НК. Ехографічні та доплерометричні дослідження в акушерстві та гінекології. *Здоров'я жінки*. 2017;3:56-62.
5. Бабкіна ТМ. Ехографічні методи дослідження в акушерстві та гінекології. *Медицинский альманах*. 2015;4:98-101.
6. Бапаева ГБ, Мамедалиева НМ. Взаимосвязь между прогестероном и цитокинами при привычном невынашивании беременности. *Академия Безен*. 2010;2(7):13-21.
7. Батырева НВ, Сеницына СС, Кравченко ЕН, Куклина ЛВ, Бойко ИА. Факторы риска очень ранних преждевременных родов. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2018;1:57-61.
8. Башмакова НВ, Мелкозерова ОА, Давыденко НБ, Русанов СЮ. Преждевременное излитие околоплодных вод при недоношенной беременности. *Акушерство и гинекология*. 2018;5:24-8.
9. Венцківська ІБ, Біла ВВ, Загородня ОС. Передчасні пологи (Клінічна лекція). *Здоров'я жінки*. 2018;4:9-13.
10. Венцківський БМ, Дашкевич ВЄ. Ведення вагітності та пологів при прееклампсії, їх прогнозування, діагностика, лікування і профілактика. *Методичні рекомендації*. Київ, 2009. 32 с.
11. Венцківський БМ, Костюк АЛ, Белов ОО. Прогнозування невиношування вагітності шляхом комплексної оцінки соматотиполо-

гічного та психологічного статусу вагітної. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2011;6:70-2.

12. Воробйова П, Живецька-Денисова АА, Ткаченко ВБ, Рудакова НВ, Толкач СМ. Невиношувня вагітності: сучасні погляди на проблему. Здоров'я жінки. 2017;3(119):113-7.

13. Гаврилова АА, Парыгина АН. Сверххранние и ранние преждевременные роды: спорные вопросы. Здоровье и образование в XXI веке. 2018;20(1):24-8.

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

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

16. Гурьева ВА, Шадеева ЮА, Евтушенко НВ. Перинатальные исходы при сверххранних и ранних преждевременных родах, осложненных разрывом плодных оболочек. Дневник казанской медицинской школы. 2018;3(21):142-52.

17. Доброхотова ЮЭ, Джобава ЭМ. Современные возможности терапии вагинальных дисбиозов во время беременности. Гинекология. 2009;11(1):79-82.

18. Доброхотова ЮЭ, Сухих ГТ. Генетические факторы тромбофилии и гипергомоцистеинемии при неразвивающейся беременности и начавшемся выкидыше. Российский медицинский журнал. 2008;1:42-4.

19. Дудіна ОО, Гойда НГ, Сазонова ІД, Дудник СВ. Характеристика репродуктивного здоров'я і репродуктивного потенціалу населення України. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. МОЗ України, ДУ «УІСД МОЗ України». 2018:82-106.

20. Дяк КВ, Юзько ОМ, Приймак СГ. Роль фетального фібрoneктину в прогнозуванні передчасних пологів у вагітних групи ризику. Буковинський медичний вісник. 2017;4(84):62-8.

21. Дяк КВ, Юзько ОМ. Причинні фактори передчасних пологів (Новий погляд на проблему). Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2017;1(23):62-9.

22. Дяк КВ. Прогнозування передчасних пологів у вагітних із загрозою передчасних пологів. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2018;8(2):87-92.

23. Жабіцька ЛА. HELLP-синдром: сучасний погляд на проблему. Здоров'я жінки. 2019;2(138):37-41.

24. Жабченко ІА, Олешко ВФ, Корнієць НГ. Сучасні підходи до менеджменту екстремально ранніх передчасних пологів. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2017;1:53-8.

25. Заболотнов ВА, Хватова ОО, Сегедина ЯП. Тромбофилии и акушерские осложнения. Здоров'я жінки. 2019;2:56-60.

26. Зобова ДА, Парамонова ТК, Тюрина НА, Козлов СА. Патология системы гемостаза при очень ранних преждевременных родах. Здоровье и образование в XXI веке. 2017;19(8):185-7.

27. Илларионов РА, Косякова ОВ, Вашукова ЕС, Юркина НО, Баклейчева МО, Долгова ЮС, Сушко ТА, и др. Особенности создания коллекции образцов беременных женщин на разных сроках гестации для поиска ранних биомаркеров преждевременных родов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(6):158-67.

28. Камінський ВВ, Ткачук РР. Дослідження стану вегетативної регуляції під час вагітності. Архив публикаций Global. 2016;1(19):35-40.

29. Комисарова ЛМ, Карачаева АН, Кесова МИ. Течение беременности и родов при дисплазии соединительной ткани. Журнал акушерства и гинекологии. 2012;3:4-7.



30. Корнієнко ВГ. Аналіз показників катехоламінів у вагітних із загрозою передчасних пологів. Буковинський медичний вісник. 2018;22(1):59-65.

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

32. Коровай СВ, Стеценко СО, Бондарева АВ. Оцінка метаболізму нітрогену оксиду та системи ендотеліну-1 у жінок з невиношуванням вагітності на різних термінах. Експериментальна і клінічна медицина. 2019;2(83):76-85.

33. Коровай СВ. Оцінка обміну серотоніну та гістаміну у жінок з передчасними пологами у різні терміни гестації. Галицький лікарський вісник. 2018;25( 2):23-8.

34. Коровай СВ. Оцінка психічного статусу і поведінкових реакцій у жінок з передчасними пологами у різні терміни гестації. Український журнал медицини, біології та спорту. 2018;3(4):83-7.

35. Коротких ИН, Самодай ВН, Бабкина МС. Перинатальные исходы очень ранних и ранних преждевременных родов. Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2018;17(1):73-6.

36. Кошелева НП, Аржанова ОН, Плужникова ТА. Невынашивание беременности: этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение: учебное пособие / ред. Э.К. Айламазяна. Санкт-Петербург: ООО «Издательство Н-Л», 2012. 59 с.

37. Краснопольский, Серова О.Ф., Титченко Л.И. Ведение беременности у женщин с невынашиванием в анамнезе. Пособие для врачей. Москва: МОНИиАГ; 2006. 24 с.

38. Круть ЮЯ, Шевченко АО, Сюсюка ВГ, Бєленічев ІФ. Оцінювання впливу комплексної терапії загрози передчасних пологів на

особливості стресорезистентності вагітних, акушерські та перинатальні наслідки розродження. Перинатология и педиатрия. 2019;2:27-31.

39. Кузьмин ВН, Мурриева ГА. Значение полиморфизма и экспрессии генов цитокинов в прогнозировании риска преждевременных родов. Лечащий врач. 2013;11:26-9.

40. Лаба ОВ. Профілактика порушень фетоплацентарного комплексу у жінок із ризиком і загрозою передчасних пологів (Огляд літератури). Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;2:32-6.

41. Макаров ОВ, Юдина ЕВ. Кардиотокография при беременности и в родах: учебное пособие. Москва: «МЕД пресс-информ»; 2013. 112 с.

42. Маланчук ОБ, Поладич ІВ, Костенко ОЮ, Авраменко СО. Морфологічні та електронно-мікроскопічні особливості досліджуваних плацент при дуже ранніх передчасних пологах, ускладнених передчасним розривом плодових оболонок. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;1:54-60.

43. Мандрикова АС. Оптимізація тактики ведення вагітності та ранніх передчасних пологів у жінок після застосування допоміжних репродуктивних технологій. Здоров'я жінки. 2018;5:104-7.

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

45. Минцер АП. Статистические методы исследования при проведении научных исследований. Практическая медицина. 2016;2(36):75-82.

46. Мосендз ОВ. Вплив прогестерону на період адаптації недоношених дітей. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2015;24(кн. 6, ч. 3):83-6.

47. Мосендз ОВ. Клініко-анамнестичні аспекти дуже ранніх передчасних пологів. Перинатология та репродуктология: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]. 2021;3:35-42.

48. Мосендз ОВ. Особливості адаптації новонароджених від матерів, які використовували прогестерон. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика : тези матеріалів науково-практичного семінару з міжнародною участю «Здоров'я матері, плода та новонародженого в Україні» (Київ, 21 жовтня 2015 р.). 2015;24(кн. 6, ч. 3):289.

49. Мосендз ОВ. Причини і клініка дуже ранніх передчасних пологів. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;6:44-50.

50. Мосендз ОВ. Тактика ведення дуже ранніх передчасних пологів. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;7-8:45-50.

51. Назаренко ГИ, Кишкун АА. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. М.: Медицина, 2016. 540 с.

52. Наказ МОЗ України від 01.11.2008 № 624 «Клінічний протокол з акушерської допомоги "Невиношування вагітності"». Доступно: [https://medprosvita.com.ua/wp-content/uploads/2008/11/Daygest\\_N9-11sR.pdf](https://medprosvita.com.ua/wp-content/uploads/2008/11/Daygest_N9-11sR.pdf)

53. Пасієшвілі НМ. Вплив інфекційних чинників на рівень перинатальної захворюваності та смертності у недоношених новонароджених. Міжнародний медичний журнал. 2016;1:42-8.

54. Перепелица СА, Голубев АМ, Смердова ЕФ. Морфология плаценты при очень ранних преждевременных родах. Детская медицина Северо-Запада. 2018;7(1):254-5.

55. Петренко ЄВ, Струбчевська КР. Передчасні пологи: питання прогнозування, профілактики та ведення. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;3:57-64.

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

57. Подзолкова НМ, Скворцов МЮ. Внутриутробная инфекция: современное состояние проблемы. Акушерство и гинекология. 200;3:27-32.

58. Подковкин ВГ, Иванов ДГ. Изменение показателей обмена коллагена при эмоциональном стрессе. Вестник ОГУ. 2019;2(108):124-8.
59. Половинка ВО. Факторы ризику розвитку недоношування вагітності. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2008;6:80-2.
60. Похилько ВІ, Траверсе ГМ, Цвіренко СМ, Жук ЛА, Оскоменко ММ. Передчасно народжені діти: сучасний погляд на постнатальну адаптацію та стан здоров'я у ранньому віці. Вісник проблем біології і медицини. 2016;2(127):22-7.
61. Протопопова НВ, Шапошникова МА. Современный взгляд на проблему преждевременных родов. Сибирский медицинский журнал. 2009;3:28-33.
62. Пустотина ОА. Плацентарная недостаточность и угроза прерывания беременности- обоснование применения препаратов прогестерона. Российский вестник акушера- гинеколога. 2018;2:51-9.
63. Пустотина ОА. Препараты прогестерона в комплексной терапии угрозы преждевременных родов. Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. 2016;1:16-7.
64. Радзинский ВЕ. Акушерская агрессия. Москва: Изд-во журнала Status Praesens; 2011. с. 269-288.
65. Ремнева ОВ, Колядо ОВ, Ховалыг НМ. Факторы риска ранних преждевременных родов и их динамика у женщин славянской популяции. Мать и дитя в Кузбассе. 2020;3(82):16-20.
66. Савельева ГМ, Шалина РИ, Курцер МА, Клименко ПА, Сечинава ЛГ, Панина ОБ, и др. Преждевременные роды как важнейшая проблема современного акушерства. Акушерство и гинекология. 2012;8(2):4-10.
67. Семенов ЮА, Чулков ВС, Москвичева МГ, Сахарова ВВ. Факторы риска преждевременных родов. Сибирский медицинский журнал. 2015;6:29-33.

68. Серов ВН, Прилепская ВН, Овсянникова ТВ. Гинекологическая эндокринология. М.: МЕДпресс-информ, 2017. 512 с.
69. Серов ВН, Сухорукова ОИ. Преждевременные роды. Диагностика и терапия. Медицинский совет. 2014;9:50-2.
70. Сидельникова ВМ. Невынашивание беременности. Москва: Медицинское информационное агенство, 2016. 536 с.
71. Сидорова ИС, Никитина НА, Унанян АЛ. Патогенетическое обоснование дифференцированного подхода к ведению беременных с артериальной гипертензией и преэклампсией. Акушерство и гинекология. 2013;2:35-40.
72. Смирнова АВ, Борзова НЮ, Сотникова НЮ, Малышкина АИ. Клинико-иммунологические факторы риска очень ранних преждевременных родов. Проблемы репродукции. 2020;26(2):113-9.
73. Спиридонова НВ, Гусякова ОА, Мелешкина ОИ, Мелкадзе ЕВ, Мелешкина ОИ. Метаболические аспекты невынашивания беременности у женщин с синдромом потери плода. Астраханский медицинский журнал. 2017;6(3):247-9.
74. Стрижаков АН, Игнатко ИВ, Тимохина ЕВ, Карданова МА. Критическое состояние плода: диагностические критерии, акушерская тактика, перинатальные исходы. М.: ГЭОТАР-медиа, 2018. 166 с.
75. Стрижаков АН, Игнатко ИВ, Федюнина ИА, Попова ЮЮ. Прегравидарная подготовка и ведение беременности у женщин с антенатальной гибелью плода в анамнезе. Акушерство и гинекология. 2016;436-43.
76. Тихомиров АЛ, Лубнин ДМ. Привычное невынашивание беременности: причины, диагностика и современные подходы терапии. Фарматека. 2008;5:7-12.
77. Товстановская ВА, Алаторских АЕ, Парсай ФД. Преимущества применения персонализированной терапии в лечении бактериального

вагиноза у жінок репродуктивного віку. Здоров'я жінки. 2016;2:131-5.

78. Товстановська ВА, Алаторських АЕ. Перспективи використання препаратів магнію і вітаміну В6 у вагітних з недиференційованою дисплазією зв'язочної тканини. Перинатологія та педіатрія. 2018;1:30-5.

79. Хапова ТВ, Оленев АС, Выхристюк ЮВ. Преждевременные роды. Факторы риска, прогнозирование. Вестник РУДН. Серия: Медицина. 2016;2:208-11.

80. Ходжаева ЗС, Сидельникова ВМ. Эффективность применения новых диагностических тестов для определения начала родовой деятельности и несвоевременного излития околоплодных вод. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2017;6(1):47-51.

81. Хугашвили РБ. Оксид азота и проантиоксидантные системы во время угрозы прерывания беременности. Медицинские новости Грузии. 2019;2:54-7.

82. Чуканова АН, Башмакова НВ, Якорнова ГВ. Анализ перинатальных исходов сверхранных и ранних преждевременных родов. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2018;17(6):57-62.

83. Шадеева ЮА, Гурьева ВА, Николаева МГ, Евтушенко НВ. Прогнозирование риска внутриутробной инфекции плода при сверхранных и ранних преждевременных родах, индуцированных разрывом околоплодных оболочек. Акушерство, гинекология и репродукция. 2020;14(4):490-501.

84. Шадеева ЮА, Гурьева ВА. Факторы риска внутриутробной инфекции при сверхранных и ранних преждевременных родах, осложненных разрывом околоплодных оболочек. Мать и дитя в Кузбассе. 2019;4(79):33-9.

85. Шалина РИ, Курцер МА, Плеханова Е.Р. Преждевременное излитие околоплодных вод при недоношенной беременности. Необходима

ли антибактериальная терапия? Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2017;6(4):14-8.

86. Шалина РИ, Плеханова ЕР. Комплексная терапия беременных с угрозой преждевременных родов. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2007;6(1):33-40.

87. Шевченко АО, Любомирська КС, Кирилюк ОД. Невиношування вагітності: акцент на чинники ризику, патогенез та прогнозування. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. 2016;10(2-3):58-63.

88. Шевченко АО. Зміни вмісту прогестерону, інсуліну та кортизолу під впливом лікування у вагітних із загрозою передчасних пологів в умовах хронічного стресу. Запорозький медичинський журнал. 2018;20(3):334-8.

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

90. Шестопалов АВ, Шульга АС, Александрова АА, Ставиский ИМ, Рымашевский АН, Шкурят ТП. Показатели метаболизма коллагена I типа в крови женщин при различных вариантах течения беременности. Фундаментальные исследования. 2012;22:393-8.

91. Шунько ЛЄ, редактор. Неонатологія: Нац. підручник; т. 2. Київ, 2015. 547 с.

92. Юзько ОМ, Дяк КВ. Прогнозування передчасних пологів: реалії і перспективи. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2017;4(26):87-90.

93. Abrams E.T., Milner D.A., Kwiek J. Risk factors and mechanism of preterm delivery in Malawi. Am J Reprod Immunol. 2019;52(2):174.

94. Alfirevic Z, Heath VC. Cervical cerclage for prevention of preterm delivery in women with short cervix: randomised controlled trial. Lancet. 2014;373:1849-53.

95. Bain E, Middlenton P, Crowther C. Different magnesium sulphate regimens for neuroprotection of the fetus for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;4:CD004352.

96. Bansil P, Kuklina E, Meikle S, Posner S, Kourtis A, Ellington S, Jamieson D. Maternal and fetal outcomes among women with depression. *J Womens Health (Larchmt)*. 2010;19(2):329-34.

97. Baraldi E, Allodi MW, Löwing K, Smedler AC, Westrup B, Ådén U. Stockholm preterm interaction-based intervention (SPIBI) – study protocol for an RCT of a 12-month parallel-group post-discharge program for extremely preterm infants and their parents. *BMC Pediatr*. 2020 Feb 1;20(1):49.

98. Bartal T, Adams M, Natalucci G, Borradori-Tolsa C, Latal B. Behavioral problems in very preterm children at five years of age using the strengths and difficulties questionnaire: a multicenter cohort study. *Early Hum Dev*. 2020 Dec;151:105-20.

99. Beauport L, Vial Y, Kleiner M. Perinatal care for extremely preterm. *Rev Med Suisse*. 2020;19(685):250-5.

100. Beccary Y, Lucas J. Tocolisys with nifedipine: its use in current practice. *Gynecol Obstet Fertil*. 2015;33:483-7.

101. Benzies KM, Shah V, Aziz K, Isaranuwachai W, Palacio-Derflinger L, Scotland J, Larocque J, et al. Family integrated care (FICare) in level II neonatal intensive care units: study protocol for a cluster randomized controlled trial. *Trials*. 2017 Oct 10;18(1):467.

102. Berghella V, Palacio M, Ness A, Alfirevic Z, Nicolaides KH, Saccone G. Cervical length screening for prevention of preterm birth in singleton pregnancy with threatened preterm labor: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials using individual patient-level data. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 Mar;49(3):322-9.

103. Best KP, Gomersall J, Makrides M. Prenatal nutritional strategies to reduce the risk of preterm birth. *Ann Nutr Metab*. 2020;76 Suppl 3:31-9.



104. Bhavnani SK, Dang B, Kilaru V, Caro M, Visweswaran S, Saade G, Smith AK. Methylation differences reveal heterogeneity in preterm pathophysiology: results from bipartite network analyses. *J Perinat Med*. 2018 Jul 26;46(5):509-21.

105. Boghossian NS, Geraci M, Edwards EM, Horbar JD. Morbidity and mortality in small for gestational age infants at 22 to 29 weeks' gestation. *Pediatrics*. 2018 Feb;141(2):e20172533.

106. Brocklehurst P. Antibiotics for gonorrhoea in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;2:CD000098.

107. Butali A, Ezeaka C, Ekhaguere O, Weathers N, Ladd J, Fajolu I, Esezobor C, et al. Characteristics and risk factors of preterm births in a tertiary center in Lagos, Nigeria. *Pan Afr Med J*. 2016 May 1;24:1.

108. Cammack AL, Hogue CJ, Drews-Botsch CD, Kramer MR, Pearce BD. Associations between maternal exposure to child abuse, preterm birth, and very preterm birth in young, nulliparous women. *Matern Child Health*. 2019 Jun;23(6):847-57.

109. Carlson SE, Gajewski BJ, Valentine CJ, Rogers LK, Weiner CP, DeFranco EA, Buhimschi CS. Assessment of DHA on reducing early preterm birth: the ADORE randomized controlled trial protocol. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017 Feb 13;17(1):62.

110. Cauci S, Culhane JF. High sialidase levels increase preterm birth risk among women who are bacterial vaginosis-positive in early gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;2:142.

111. Challis RG, Sloboda DM, Alfaidy N. Prostaglandins and mechanisms of preterm birth. *Reproduct*. 2018;124(1):1-17.

112. Chevallier M, Ancel PY, Torchin H, Marchand-Martin L, Lorthe E, Truffert P, Jarreau PH, et al. Early extubation is not associated with severe intraventricular hemorrhage in preterm infants born before 29 weeks of gestation. Results of an EPIPAGE-2 cohort study. *PLoS One*. 2019 Apr 4;14(4):e0214232.

113. Chiu HY, Chu SM, Lin HY, Tsai ML, Chen YT, Lin HC. Evidence base multi-discipline critical strategies toward better tomorrow for very preterm infants. *Pediatr Neonatol*. 2020 Aug;61(4):371-7.

114. Chun J, Sung SI, Ho YH, Kim J, Park GY, Yoon SA, Ahn SY, et al. Prophylactic versus early rescue surfactant treatment in preterm infants born at less than 30 weeks gestation or with birth weight less than or equal 1,250 grams. *Korean Med Sci*. 2017 Aug;32(8):1288-94.

115. Crump C. Preterm birth and mortality in adulthood: a systematic review. *J Perinatol*. 2020 Jun;40(6):833-43.

116. Davey MA, Watson L, Rayner JA, Rowlands S. Risk scoring systems for predicting preterm birth with the aim of reducing associated adverse outcomes (Review). *The Cochrane Collaboration in The Cochrane Library*, 2011;11. <http://www.thecochranelibrary.com>

117. Delnord M, Mortensen L, Hindori-Mohangoo AD, Blondel B, Gissler M, Kramer MR, Richards JL, et al. International variations in the gestational age distribution of births: an ecological study in 34 high-income countries. *Eur J Public Health*. 2018 Apr 1;28(2):303-9.

118. Di Renzo GC, Cabero RL, Facchinetti F, Helmer H, Hubinont C, Jacobsson B, Jorgensen JS, Lamont RF. Керівництво. Передчасні спонтанні пологи та ведення пологів: рекомендації Європейської асоціації перинатальної медицини. *Перинатология и педиатрия*. 2018;3:7-26.

119. Di Renzo GC, Cabero Roura L, Facchinetti F, Helmer H, Hubinont C, Jacobsson B, Jørgensen JS, et al. Preterm labor and birth management: recommendations from European association of perinatal medicine. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017 Sep;30(17):2011-30.

120. Drakmann R, Drakmann M. Progesteron and immunology of pregnancy. *Steroid Biochem Molecular Biolog*. 2019;4:23-9.

121. Duley L, Dorling J, Pushpa-Rajah A, Oddie SJ, Yoxall CW, Schoonakker B, Bradshaw L, et al. Randomised trial of cord clamping and

initial stabilisation at very preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2018 Jan;103(1):F6-F14.

122. Dyak, Yuzko OM, Semeniak AV. Interleukin-8 as a marker of preterm labour. *The scientific heritage.* 2017;17(17):26-30.

123. Easterlin MC, De Beritto T, Yeh AM, Wertheimer FB, Ramanathan R. Extremely preterm infant born to a mother with severe COVID-19 pneumonia. *Inv Med High Impact Case Rep.* 2020 Jan-Dec;8:2324709620946621.

124. Effer SB, Moutquin JM, Farine D. Neonatal survival rates in 860 singleton live births at 24 and 25 weeks gestational age. A Canadian multicentre study. *Brit J Obster Gynecol.* 2012;109:740-5.

125. Elenis E, Wikström AK, Simic M. Accelerated fetal growth in early pregnancy and risk of preterm birth: a prospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020 Dec 9;20(1):764.

126. El-Shazly S, Makhseed M, Azizieh F, Raghupatliy R. Increased expression of pro-inflammatory cytokines in placentas of women undergoing spontaneous preterm delivery or premature rupture of membranes. *Amer J Reprod Immunol.* 2014;52(1):45-52.

127. Erny R, Pigne C, Prouvost M. The effect of oral administration of progesteron for preterm labor. *Probl Reprod.* 2014;4:65.

128. Facchinetti F, Paganelli S, Venturini P. Mediator biochimici delle modiflcazioni cervicali nel parto pretermine. *Ital Ostet Ginecol.* 2006;28(1):11-5.

129. Faroogi A, Hagglof B, Sedin G. Chronic conditions, functional limitations, and special health care needs in 10 to 12-year-old children born at 23 to 25 weeks gestation in the 1990s: a Swedish national prospective follow-up study. *Pediatr.* 2016;118:1466-77.

130. Fonseca EB, Bittar RE, Carvaiho MHB. Zugaib M. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of

spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;188:419-24.

131. Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH. Risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med.* 2017;357:462-9.

132. Fritz T, Källén K, Maršál K, Jacobsson B. Outcome of extremely preterm infants after iatrogenic or spontaneous birth. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018 Nov;97(11):1388-95.

133. Gagliardi L, Basso O. Maternal hypertension and survival in singletons and twins born at 23-29 weeks: not just one answer. *Pediatr Res.* 2019 Apr;85(5):697-702.

134. Gyamfi C. The effect of 17-alfa hydroprogesterone caproate on the risk of gestational diabetes in singleton or twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201:392.

135. Hassan S, Romero R. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;38(1):18-31.

136. Heijnen E, Klerk C. A mild treatment strategy for invitro fertilisation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2017;379:743-9.

137. Helenius K, Longford N, Lehtonen L, Modi N, Gale C. Association of early postnatal transfer and birth outside a tertiary hospital with mortality and severe brain injury in extremely preterm infants: observational cohort study with propensity score matching. *BMJ.* 2019 Oct 16;367:156-78.

138. Helmer H, Brunbauer M, Rohrmeister K. Exploring the role of Tractocile in everyday clinical practice. *Intern J Obstet Gynecol: International Preterm Labor Congress (Montreux, June, 2020).* 2020;110:113-5.

139. Hendler I, Goldenberg RL, Mercer BM. The preterm prediction study: association between maternal body mass index (BMI) and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;192:882-6.

140. Hibbert J, Strunk T, Simmer K, Richmond P, Burgner D, Currie A. Plasma cytokine profiles in very preterm infants with late-onset sepsis. *PLoS One*. 2020 May 14;15(5):e0232933.
141. Hofheimer JA, Smith LM, McGowan EC, O'Shea TM, Carter BS, Neal CR, Helderman JB, et al. Psychosocial and medical adversity associated with neonatal neurobehavior in infants born before 30 weeks gestation. *Pediatr Res*. 2020 Mar;87(4):721-9.
142. Hofmeyr GJ, Atallah AN, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3:CD001059
143. Horbar JD, Carpenter JH, Badger GJ, Kenny MJ, Soll RF, Morrow KA, Buzas JS. Mortality and neonatal morbidity among infants 501 to 1500 grams from 2000 to 2009. *Pediatr*. 2012;129(6):1019-26.
144. Houlihan C, Poon LC, Ciarlo M, Kim E, Guzman ER, Nicolaides KH. Cervical cerclage for preterm birth prevention in twin gestation with short cervix: a retrospective cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016 Dec;48(6):752-6.
145. Hoyer D, Zebrowski J, Cysarz D, Gonçalves H, Pytlik A, Amorim-Costa C. Monitoring fetal maturation-objectives, techniques and indices of autonomic function. *Physiol Meas*. 2017;38:61-88.
146. Humberg A, Fortmann I, Siller B, Kopp MV, Herting E, Göpel W, et al. Preterm birth and sustained inflammation: consequences for the neonate. *Semin Immunopathol*. 2020 Aug;42(4):451-68.
147. Jakobsson M, Gissler M, Sainio S. Preterm delivery after surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol*. 2017;109:309-13.
148. Kahr MK, Suter MA, Ballas J, Ramphul R, Lubertino G, Hamilton WJ, Aagaard KM. Preterm birth and its associations with residence and ambient vehicular traffic exposure. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Jul;215(1):111.e1-111.e10.

149. Kalengo NH, Sanga LA, Philemon RN, Obure J, Mahande MJ. Recurrence rate of preterm birth and associated factors among women who delivered at Kilimanjaro Christian Medical Centre in Northern Tanzania: A registry based cohort study. *PLoS One*. 2020 Sep 14;15(9):e0239037.

150. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W. Broad spectrum antibiotics for preterm, prelabor rupture of fetal membranes: the ORACLE I Randomized trial. *Lancet*. 2011;357:979-88.

151. Kleine I, Falconer S, Roth S, Counsell SJ, Redshaw M, Kennea N, Edwards AD, et al. Early postnatal maternal trait anxiety is associated with the behavioural outcomes of children born preterm <33 weeks. *J Psychiatr Res*. 2020 Dec;131:160-8.

152. Kolstad KD, Mayo JA, Chung L, Chaichian Y, Kelly VM, Druzin M, Stevenson DK, et al. Preterm birth phenotypes in women with autoimmune rheumatic diseases: a population-based cohort study. *BJOG*. 2020 Jan;127(1):70-8.

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

154. Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis? *Circulation*. 2004;109(2):27-33.

155. Lee KJ, Yoo J, Kim YH, Kim SH, Kim SC, Kim YH, Kwak DW, et al. The clinical usefulness of predictive models for preterm birth with potential benefits: a korean preterm collaborat. Network (KOPEN) Registry-Linked Data-Based Cohort Study. *Int J Med Sci*. 2020 Jan;17(1):1-12.

156. Legardeur H, Beauport L, Vial Y, Roth-Kleiner M. Perinatal care for extremely preterm labor between 23 and 26 weeks : management in CHUV. *Rev Med Suisse*. 2020 Feb 19;16(682):350-3.

157. Lorthe E, Torchin H, Delorme P, Ancel PY, Marchand-Martin L, Foix-L'Hélias L, Benhammou V, et al. Preterm rupture of membranes at 22-25

weeks' gestation: perinatal and 2-year outcomes within a national population-based study (EPIPAGE-2). *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Sep;219(3):298.e1-298.e14.

158. Lu GC, Goldenberg RL, Cliver SP, Kreaden US, Andrews WW. Vaginal fetal fibronectin levels and spontaneous preterm birth in symptomatic women. *Obstet Gynecol*. 2011;107(2):225-8.

159. Lumley J, Oliver SS, Chamberlain C. Interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;4:CD001055.

160. McDonald HM, Brocklehurst P, Gordon A. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;1:CD000262.

161. McNamara HM. Problems and challenges in the management of preterm labor. *Intern J Obstet Gynecol : Internnal Preterm Labor Congress (Montreux, June 2012)*. 2013;110:79-85.

162. Miller J, Tonkin E, Damarell RA, McPhee AJ, Sukanuma M, Sukanuma H, Middleton PF, et al. A systematic review and meta-analysis of human milk feeding and morbidity in very low birth weight infants. *Nutrients*. 2018 May 31;10(6):707.

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

164. Oladapo OT, Vogel JP, Piaggio G, Nguyen MH, Althabe F, Gülmezoglu AM, Bahl R, et al. Antenatal dexamethasone for early preterm birth in low-resource countries. *N Engl J Med*. 2020 Dec 24;383(26):2514-25.

165. Olsen SF, Halldorsson TI, Thorne-Lyman AL, Strøm M, Gørtz S, Granstrøm C, Nielsen PH, et al. Plasma concentrations of long chain n-3 fatty acids in early and mid-pregnancy and risk of early preterm birth. *EBioMedicine*. 2018 Sep;35:325-33.

166. Oltman SP, Rogers EE, Baer RJ, Anderson JG, Steurer MA, Pantell MS, Partridge JC, et al. Initial metabolic profiles are associated with 7-day survival among infants born at 22-25 weeks of gestation. *J Pediatr*. 2018 Jul;198:194-200.

167. O'Toole JM, Pavlidis E, Korotchikova I, Boylan GB, Stevenson NJ. Temporal evolution of quantitative EEG within 3 days of birth in early preterm infants. *Sci Rep*. 2019 Mar 19;9(1):48-59.

168. Palmsten K, Nelson KK, Laurent LC, Park S, Chambers CD, Parast MM. Subclinical and clinical chorioamnionitis, fetal vasculitis, and risk for preterm birth: A cohort study. *Placenta*. 2018 Jul;67:54-60.

169. Pereira E, Tessema G, Gissler M, Regan AK, Pereira G. Re-evaluation of gestational age as a predictor for subsequent preterm birth. *PLoS One*. 2021 Jan 22;16(1):e0245935.

170. Perra O, Wass S, McNulty A, Sweet D, Papageorgiou KA, Johnston M, Bilello D, et al. Very preterm infants engage in an intervention to train their control of attention: results from the feasibility study of the Attention Control Training (ACT) randomised trial. *Pilot Feasibility Stud*. 2021 Mar 12;7(1):66.

171. Rehal A, Benkó Z, De Paco Matallana C, Syngelaki A, Janga D, Cicero S, Akolekar R, et al. Early vaginal progesterone versus placebo in twin pregnancies for the prevention of spontaneous preterm birth: a randomized, double-blind trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2021 Jan;224(1):86.e1-86.e19.

172. Romero R., Espinoza J., Kusanovic J. The preterm parturition syndrome. *Intern J Obstet Gynecol*. 2016;113:17-42.

173. Rumbold AR, Crowther CA. Vitamins C and E and the risks of preeclampsia and perinatal complications. *N Engl J Med*. 2006;354:1796-1806.

174. Saenger P, Czernichow P, Hughes I, Reiter E. Small for gestational age: short stature and beyond. *Clin Endocr Metab*. 2007;28(2):219-51.

175. Salas AA, Woodfin T, Phillips V, Peralta-Carcelen M, Carlo WA, Ambalavanan N. Dose-response effects of early vitamin D supplementation on



neurodevelopmental and respiratory outcomes of extremely preterm infants at 2 years of age: a randomized trial. *Neonatology*. 2018;113(3):256-62.

176. Salavati S, Berghuis SA, Bosch T, Hitzert MM, Baptist DH, Mebius MJ, Bos AF. A comparison of the early motor repertoire of very preterm infants and term infants. *Eur J Paediatr Neurol*. 2021 May;32:73-9.

177. Salmanov AG, Mosendz OV, Korniyenko SM, Voloshyn OA. Perinatal infections in Ukraine: results of a multicenter study. *Wiad Lek*. 2021;74(9 p.I):2025-32.

178. Sanchez RL, Kaunitz AM, Delke I. Progestational agents to prevent preterm birth: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Obstet Gynecol*. 2020;10:273-9.

179. Schrag S, Gorwitz R, Fultz-Butts K, Schuchat A. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. *MMWR Recomm Rep*. 2012;51(RR-11):1-22.

180. Sebire NJ. Choriodecidual inflammatory syndrome (Co-DIS) is the leading, and under recognised, cause of early preterm delivery and second trimester miscarriage. *Med Hypotheses*. 2011;56(4):497-500.

181. Sfakianaki AK, Norwitz ER. Mechanisms of progesterone action in inhibiting prematurity. *Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;19:763-72.

182. Shah KP, deRegnier RO, Grobman WA, Bennett AC. Neonatal mortality after interhospital transfer of pregnant women for imminent very preterm birth in illinois. *JAMA Pediatr*. 2020 Apr 1;174(4):358-65.

183. Skeie A, Froen JF, Vege A. Cause and risk of stillbirth in twin pregnancies: a retrospective audit. *Act Obstet Gynecol Scand*. 2013;82(11):1010-6.

184. Smith LK, Draper ES, Manktelow BN, Dorling JS, Field DJ. Socioeconomic inequalities in very preterm birth rates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007;92:11-4.

185. Sosa C, Althabe F, Belizan J, Bergel E. Bed rest in singleton pregnancies for preventing pre-term birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;1:CD003581.

186. Stan C, Boulvain M, Hirsbrunner-Amagbaly P, Pfister R. Hydration for treatment of preterm labor. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;2:CD003581.

187. Stewart LA, Simmonds M, Duley L, Dietz KC, Harden M, Hodkinson A, Llewellyn A, et al. Evaluating progestogens for prevention of preterm birth international collaborative (EPPPIC) individual participant data (IPD) meta-analysis: protocol. *Syst Rev.* 2017 Nov 28;6(1):235.

188. Swadpanich U, Lumbiganon P, Prasertcharoensook W, Laopaiboon M. Antenatal lower genital tract infection screening and treatment programs for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2:CD006178.

189. Swamy GK, Simhan HN. Clinical utility of fetal fibronectin for predicting preterm birth. *Reprod Med.* 2015;50(11):851-6.

190. Taylor HG. Neurodevelopmental origins of social competence in very preterm children. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2020 Jun;25(3):101-8.

191. Toijonen AE, Heinonen ST, Gissler MVM, Macharey G. A comparison of risk factors for breech presentation in preterm and term labor: a nationwide, population-based case-control study. *Arch Gynecol Obstet.* 2020 Feb;301(2):393-403.

192. Tucker Edmonds B, McKenzie F, Robinson BK. Maternal-fetal medicine physicians' practice patterns for 22-week delivery management. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(11):1829-33.

193. Varner MW, Costantine MM, Jablonski KA, Rouse DJ, Mercer BM, Leveno KJ, Reddy UM, et al. Sex-specific genetic susceptibility to adverse neurodevelopmental outcome in offspring of pregnancies at risk of early preterm delivery. *Am J Perinatol.* 2020 Feb;37(3):281-90.

194. Verma RP, Dasnadi S, Zhao Y, Chen HH. Complications associated with the current sequential pharmacological management of early postnatal hypotension in extremely premature infants. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2019 May 3;32(3):355-60.

195. Weber KA, Carmichael SL, Yang W, Tinker SC, Shaw GM. Periconceptional stressors and social support and risk for adverse birth outcomes. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020 Aug 24;20(1):487.

196. Wex J, Abou-Setta AM, Clerici G, di Renzo GC. Atosiban versus betamimetics in the treatment of preterm labour in Italy: clinical and economic importance of side-effects. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;157(2):128-35.

197. Winkler M. Role of cytokines and other inflammatory mediators. *Obstet Gynecol: International Preterm Labor Congress (Montreux, June, 2002)*. 2003;110:118-23.

198. Yadama AP, Mirzakhani H, McElrath TF, Litonjua AA, Weiss ST. Transcriptome analysis of early pregnancy vitamin D status and spontaneous preterm birth. *PLoS One*. 2020 Jan 29;15(1):e0227193.

199. Yang J, Baer RJ, Berghella V, Chambers C, Chung P, Coker T, Currier RJ, et al. Recurrence of preterm birth and early term birth. *Obstet Gynecol*. 2016 Aug;128(2):364-72.

200. Younes S, Samara M, Al-Jurf R, Nasrallah G, Al-Obaidly S, Salama H, Olukade T, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of preterm and early term births: a population-based register study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 May 29;18(11):58-65.

201. Zhang C, Garrard L, Keighley J, Carlson S, Gajewski B. Subgroup identification of early preterm birth (ePTB): informing a future prospective enrichment clinical trial design. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017 Jan 10;17(1):18.

## ДОДАТКИ

### Додаток 1

#### СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Мосендз ОВ. Вплив прогестерону на період адаптації недоношених дітей. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2015;24(кн. 6, ч. 3):83-6.
2. Мосендз ОВ. Причини і клініка дуже ранніх передчасних пологів. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;6:44-50.
3. Мосендз ОВ. Тактика ведення дуже ранніх передчасних пологів. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;7-8:45-50.
4. Мосендз ОВ. Клініко-анамнестичні аспекти дуже ранніх передчасних пологів. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]. 2021;3:35-42.
5. Salmanov AG, Mosendz OV, Korniyenko SM, Voloshyn OA. Perinatal infections in Ukraine: results of a multicenter study. Wiad Lek. 2021;74(9 p.I):2025-32.
6. Мосендз ОВ. Особливості адаптації новонароджених від матерів, які використовували прогестерон. В: Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика : тези матеріалів науково-практичного семінару з міжнародною участю «Здоров'я матері, плода та новонародженого в Україні» (Київ, 21 жовтня 2015 р.). 2015;24(кн. 6, ч. 3):289.

**Додаток Б**

Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень доповідались на:

- науково-практичному семінарі з міжнародною участю «Здоров'я матері, плода та новонародженого в Україні» (21 жовтня 2015 року, м. Київ), тема «Особливості адаптації новонароджених від матерів, які використовували прогестерон» (доповідь, тези).