

УДК 618.39-02-06-071-092

Є.В. Петренко, Ю.О. Дубоссарська

## Сучасні погляди на етіологію, патогенез і клінічний перебіг спонтанних передчасних пологів, тактику ведення та профілактику ускладнень (огляд літератури)

Дніпровський державний медичний університет, Україна

Ukrainian Journal Health of Woman. 2023. 4(167): 52-60; doi 10.15574/HW.2023.167.52

**For citation:** Petrenko EV, Dubossarska YuO. (2023). Modern views on the etiology, pathogenesis and clinical course of spontaneous premature birth, management tactics and prevention of complications (literature review). Ukrainian Journal Health of Woman. 4(167): 52-60; doi 10.15574/HW.2023.167.52.

Наведено огляд медичної літератури щодо сучасних поглядів на основні причини передчасних пологів, прогностичні маркери, клінічні особливості перебігу, діагностичні ознаки, тактику ведення та перинатальні наслідки.

Незважаючи на активний і невпинний розвиток сучасної доказової медицини, питання передчасних пологів та їхній вплив на коротко- й довгострокові наслідки для акушерства та новонароджених залишається нагальним питанням.

**Мета** — висвітлити сучасні наукові знання про етіологію, патогенез, клінічне ведення передчасних пологів, а також про перспективні токолітичні препарати та методи предикції передчасних пологів.

Серед токолітичних препаратів, які на сьогодні проходять клінічні випробовування, виділяють такі групи — інгібітори хемокинів широкого спектра дії, таргетні препарати до рецепторів простагландину F2 $\alpha$ , антагоністи рецепторів інтерлейкіна-1, системи наноносіїв. У разі успішного завершення досліджень акушерки-гінекологи можуть отримати принципово діючі ліки для терапії передчасних пологів із кращим профілем безпечності за той спектр препаратів, який є на сьогодні.

Триває також дослідження нових лабораторних прогностичних маркерів передчасних пологів, таких як плазменний білок А, пов'язаний з вагітністю, хоріонічний гонадотропін людини, альфа-фетопротейн, естріол, рівень феритину, церулоплазміну, лужної фосфатази, гематологічні маркери. Імплементація вищезазначених прогностичних маркерів у клінічну медицину дасть змогу отримати нові можливості для ранньої предикції передчасних пологів.

Оновлюються сонографічні підходи до прогнозування передчасних пологів. У доповнення до вимірювання довжини шийки матки використовуються вимірювання матково-цервікального кута та застосування цервікальної еластографії.

Сучасні наукові надбання дають змогу лікарям у майбутньому в більш ранні терміни вагітності прогнозувати можливість передчасних пологів та ефективніше лікувати передчасні пологи, що розпочалися.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** передчасні пологи, тактика ведення, лабораторні прогностичні маркери, матково-цервікальний кут, цервікальна еластографія, інгібітори хемокинів широкого спектра дії, таргетні препарати до рецепторів простагландину F2 $\alpha$ , антагоністи рецепторів інтерлейкіна-1, системи наноносіїв.

### Modern views on the etiology, pathogenesis and clinical course of spontaneous premature birth, management tactics and prevention of complications (literature review)

E.V. Petrenko, Yu.O. Dubossarska

Dnipro State Medical University, Ukraine

A review of medical literature regarding modern views on premature birth, the main issues of etiology and pathogenesis of this pathology, diagnostic signs, clinical features of the course, management tactics and perinatal consequences, investigated prognostic markers.

A review of the medical literature regarding modern views on premature birth, the main issues of etiology and pathogenesis of this pathology, diagnostic signs, clinical features of the course, management tactics and perinatal consequences, investigated prognostic markers is provided.

Despite the active and relentless development of medical science, the issue of premature births and their impact on short- and long-term consequences for mothers and children remains an urgent issue.

**Purpose** — to highlight the scientists' understanding of the etiology, pathogenesis, clinical management of premature birth, as well as to examine the available data on promising tocolytic drugs and methods of predicting premature birth.

Among the tocolytic drugs currently undergoing clinical trials, the following groups are distinguished — broad-spectrum chemokine inhibitors, prostaglandin F2 $\alpha$ -receptor target drugs, interleukin 1 receptor antagonists, and nanoparticle platforms. If the research is successful, obstetricians and gynecologists may have a targeted drug for the treatment of preterm labor with a better safety profile than the range of drugs we have today.

Research into new laboratory prognostic markers of preterm birth, such as pregnancy-associated plasma protein A, human chorionic gonadotropin, alpha-fetoprotein, estriol, ferritin, ceruloplasmin, alkaline phosphatase, hematological markers, is also ongoing. The implementation of the above prognostic markers in clinical medicine will allow obtaining new opportunities in the early prediction of premature birth.

Sonographic approaches to predicting premature birth are being updated. In addition to the measurement of the length of the cervix, the measurement of the uterine-cervical angle and the use of cervical elastography are used.

Modern scientific achievements will allow doctors in the future at earlier stages of pregnancy to predict the possibility of premature birth and more effectively treat premature birth that has begun.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** premature birth, management tactics, laboratory prediction markers, uterine-cervical angle, cervical elastography, broad-spectrum chemokine inhibitors, prostaglandin F2 $\alpha$ -receptor target drugs, interleukin 1 receptor antagonists, nanoparticle platforms.

## Вступ

Передчасні пологи (ПП) – це основна причина неонатальної смертності та найпоширеніше показання для антенатальної госпіталізації [21,41]. Приблизно 15 млн дітей у світі щорічно народжуються передчасно. З них 1 млн помирає у віці до 5 років, що становить 18% усіх смертей дітей цього віку. З ПП пов'язані 35% випадків ранньої і пізньої неонатальної смертності новонароджених (віком до 28 днів) [41]. Наразі у світі існує значна варіабельність частоти ПП, особливо висока в країнах із низьким і середнім рівнем доходів. На жаль, частота ПП продовжує зростати [41].

**Мета** дослідження – провести огляд літератури щодо наявних сучасних наукових даних про методи попередження, лабораторні та сонографічні прогностичні маркери, ведення спонтанних ПП і токолітичних препаратів, що перебувають на етапі клінічних досліджень.

### **Етіологія та патогенез передчасних пологів**

Щорічно з 15 млн ПП понад 84% припадає на 32–36 тиж вагітності. Лише близько 5% потрапляють у категорію надзвичайно ПП (<28 тиж вагітності), а 10% відбуваються на 28–32-му тижнях гестації [21,35,41]. На шість країн – Індію, Китай, Нігерію, Пакистан, Індонезію та США – припадає 50% (близько 7,4 млн) передчасно народжених дітей від загальної кількості у світі [41]. Середній рівень ПП у країнах із низьким рівнем доходу становить близько 12% порівняно з 9,4% і 9,3% у країнах із середнім і високим рівнем доходу, відповідно [41].

В Україні передчасними вважають пологи, які відбулись у терміні вагітності з 22<sup>+0</sup> тиж і до 36<sup>+6</sup> тиж, що відповідає критеріям, які визначає Американський коледж акушерів і гінекологів (ACOG) [7,21].

До факторів ризику виникнення ПП належать обтяжений акушерський, гінекологічний, соматичний, соціально-економічний анамнез, умови праці та адиктивні стани [1,5,14,15,21,41].

Патофізіологія ПП включає щонайменше чотири основні патогенетичні механізми. Вивченими ланками цього процесу є: передчасна активація материнської або фетальної гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової системи, запалення або інфекція, децидуальний крововилив і патологічне перерозтягнення матки [1,24,26,35].

### **Діагностика передчасних пологів**

Діагноз ПП базується на визначенні наявності регулярних маткових скорочень, які

обов'язково супроводжуються структурними змінами шийки матки. Кровотеча з піхви і/або розрив плодових оболонок лише підвищує імовірність цього діагнозу [5,21,24].

Для підтвердження початку ПП доцільно користуватися такими специфічними критеріями [3,32,34]:

- скорочення матки ( $\geq 4$  кожні 20 хв або  $\geq 8$  за 1 год);

*плюс*

- дилатація шийки матки  $\geq 3$  см *або*
- довжина шийки матки  $< 20$  мм за результатами трансвагінального ультразвукового дослідження (УЗД) *або*

- довжина шийки матки 20–30 мм під час виконання трансвагінального УЗД і позитивний тест на фетальний фібрoneктин (fFN) [5,26].

Вагітні з підозрою на ПП також скаржаться на біль у спині та спастичний біль унизу живота (подібний до менструального), виділення з піхви.

У більшості країн виявлення початку ПП ґрунтується лише на клінічних суб'єктивних даних, що призводить до підвищення числа як випадків госпіталізації та витрат, так і непотрібних і потенційно шкідливих втручань, таких як застосування токолітиків і глюкокортикостероїдів [5].

Тому для підвищення точності діагностування та оцінювання потенційного ризику виникнення ПП, за наявності симптомів у вагітної, слід виконувати такі діагностичні тести:

- трансвагінальне УЗД для вимірювання довжини шийки матки;

- виявлення у вагінальних виділеннях fFN, фосфорильованого протеїну-1, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту (IGFBP-1), плацентарного альфа-мікроглобуліну-1 (PAMG-1) [21,24,35].

Фетальний фібрoneктин – це основний глікопротеїн позаклітинного хоріодецидуального матриксу, який знаходиться в амніотичній рідині та переважно на межі хоріонічної (плодової) і децидуальної (материнської) тканин [32,35,36,39].

Для визначення вмісту fFN у цервікальному секреті застосовують метод імуноферментного аналізу. Концентрація fFN у вагінальному секреті  $> 50$  нг/мл у терміні вагітності 22–36 тиж вагітності пов'язана з підвищеним ризиком ПП протягом найближчих 7 днів. Тест на визначення fFN доступний у двох основних формах у країнах Європейського

Союзу та США, наразі не доступний на території України [32,35,36,39]. Однак подальші дослідження [35,36,39] свідчать, що кількісний тест не поліпшує прогнозування ПП протягом 7 діб порівняно з якісним тестом на fFN у поєднанні з вимірюванням довжини шийки матки [35,36,39].

Фосфорильований протеїн-1, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту, виробляється плацентарними децидуальними клітинами і визначається в цервікальному слизі. Для якісного визначення білка матеріал із піхви беруть під час огляду в дзеркалах у період 22–36 тиж вагітності [35,36,39]. Через 5 хв отримують результат за допомогою експрес-проби з імпрегнованим субстратом на основі імунохроматографії [35,36,39].

Плацентарний альфа-1 мікроглобулін — це ще один глікопротеїд, який продукується децидуальною оболонкою і знаходиться у високих концентраціях в амніотичній рідині. Для його виявлення вагінальний мазок із піхви беруть у вагітних у терміні 22–36 тиж гестації. Результат отримують вже через 5 хв за допомогою імунологічного експрес-тесту з імпрегнованим субстратом [35,36,39].

### **Ведення передчасних пологів**

Токолітичну терапію проводять із метою затримки пологів до 48 год, для досягнення максимального фетального ефекту від проведеного курсу глюкокортикостероїдної терапії і, за потреби, для переведення жінки до медичного закладу III рівня надання перинатальної допомоги [22,40,42].

У терміні 24–32 тиж вагітності жінкам як токолітичний засіб для затримки ПП у якості терапії першої лінії пропонують індометацин [22,38,42]. Протипоказаннями до його застосування є наявність у матері тромбоцитарної дисфункції, коагулопатії, печінкової, ниркової недостатності, пептичної виразки або бронхіальної астми (у жінок із гіперчутливістю до ацетилсаліцилової кислоти). Крім того, слід уникати використання індометацину в терміні гестації від 32 тиж, а курс лікування не повинен перевищувати 72 год через ризик передчасного звуження або закриття боталової протоки і виникнення маловоддя [40,42]. Для пригнічення пологової діяльності при ПП використовують індометацин спочатку в навантажувальній дозі (50–100 мг перорально або ректально) з переходом на підтримувальну дозу (25 мг перорально кожні 4–6 год) [40,42].

Для жінок із ПП у терміні гестації 32–34 тиж, які є кандидатами для токолізу, як препарат першої лінії використовують ніфедипін [2,40,42]. Він має такі побічні ефекти, як запаморочення, почервоніння обличчя, артеріальна гіпотензія, серцебиття (через розвиток периферійної вазодилатації, яка рефлекторно підвищує частоту серцевих скорочень; цей механізм компенсації виникає в жінок із нормальною функцією міокарда) [40]. Для токолізу спочатку рекомендують навантажувальну дозу (20–30 мг перорально) з переходом на підтримувальну дозу (10–20 мг перорально кожні 3–8 год до 48 год), максимальна доза — 180 мг/добу [2,40,42].

Якщо препарат першої лінії не інгібує скорочення матки під час ПП, слід припинити його введення і розпочати терапію препаратами другої лінії. У терміні вагітності 24–32 тиж до таких препаратів належить ніфедипін, а у терміні 32–34 тиж гестації — тербуталін (агоніст  $\beta_2$ -адренорецепторів) [22,40]. Використовують такий режим введення тербуталіну: 0,25 мг підшкірно кожні 20–30 хв, до 4 доз або до моменту досягнення токолізу, потім 0,25 мг підшкірно кожні 3–4 год протягом 24 год [40,42]. У разі використання тербуталіну можливий розвиток таких побічних ефектів, як тахікардія, гіпотензія, тремор, серцебиття, задишка, дискомфорт за грудниною, набряк легень, гіпокаліємія та гіперглікемія [28,40,42].

Рекомендовано уникати одночасного застосування декількох токолітиків через підвищений ризик побічних ефектів і відсутність доказовості кращої ефективності [28,40,42].

Також застосовують інші препарати як токолітики, але вони мають суперечливі дані щодо ефективності: атосибан, сульфат магнію, нітрогліцерин [2,9,16,18,20,40].

Тривають доклінічні розроблення та клінічні випробовування нових токолітичних препаратів, таких як інгібітори хемокінів широкого спектра дії, таргетні препарати до рецепторів простагландину F $2\alpha$  (PG F $2\alpha$ ), антагоністи рецепторів інтерлейкіну-1 (ІЛ-1RA) та системи наноносіїв як спосіб введення токолітиків [6].

Численні дослідження протягом останнього десятиліття зосереджені на розробленні проти-запальних засобів, спрямованих на специфічні хемокіни та рецептори хемокінів, що лежать в основі розвитку запалення при деяких захворюваннях людини. На сьогодні триває дослідження інгібіторів хемокінів широкого спектра дії для лікування ПП [6].

Ключова роль простагландинів в ініціації та прогресуванні пологів зробила їх мішенню для терапевтичних засобів із метою запобігання ПП. Активація рецептора PG F<sub>2</sub>α стимулює скорочення міометрія та регуляцію матриксних металопротеїназ, що призводить до дозрівання шийки матки та розриву оболонок. Ебопірант (ОВЕ-022) є високопотужним, конкурентним, оборотним інгібітором PG F<sub>2</sub>α. ОВЕ-022 досліджено як на тканинах людини, так і на моделях вагітних тварин. У доклінічних дослідженнях на людях встановлено, що ОВЕ-022 інгібує скорочення міометрія людини *in vitro* і є ефективнішим у комбінації з ніфедипіном або атосибаном [6]. На тваринній моделі ОВЕ-022 показує подібну до ніфедипіну активність щодо скорочення частоти пологів, а також синергічний ефект за використання разом із ніфедипіном, без ознак звуження артеріальної протоки плода, порушень функції нирок плода або пригнічення тромбоцитів [6]. Зараз ОВЕ-022 досліджують на потенційні побічні ефекти, подібні до індометацину, з особливою увагою до передчасного закриття артеріальної протоки, порушення функції нирок плода та пригнічення агрегації тромбоцитів [6]. Деякі з перших досліджень на людях щодо потенційних побічних ефектів ОВЕ-022 показують сприятливі фармакокінетичні характеристики та відсутність значного впливу на подовження інтервалу QT серед когорти здорових жінок у постменопаузі [6].

Кінерет, канакінумаб і рилонасепт є великими білковими ортостеричними антагоністами інтерлейкіна-1β (ІЛ-1β), які схвалені для клінічного лікування запальних захворювань, але показали обмежену ефективність для запобігання ПП на тваринних моделях [6]. Особливий інтерес становить кінерет, рекомбінантна версія ендогенного ІЛ-1RA. У гризунів, овець і приматів системне введення кінерету в стандартних або низьких дозах зменшувало запалення та ураження плода, спричинені ІЛ-1β та ліпополісахаридами, але для запобігання ПП потрібні були вищі дози [6]. Як ортостеричний антагоніст кінерет може викликати небажані побічні ефекти, здійснюючи неспецифічне інгібування всіх сигнальних шляхів ІЛ-1β, у тому числі імунорегуляторний NF-κB [6]. Дійсно, застосування кінерету, канакінумабу і рилонасепту пов'язано з реакцією в місці ін'єкції, інфекціями верхніх дихальних шляхів, запамороченням, шлунково-кишковими розлада-

ми та пригніченням імунітету [6]. Враховуючи ці обмеження, альтернативою є ідентифікація лігандів, які зв'язуються з віддаленими алостеричними ділянками з більшою селективністю, впливаючи на конформаційну динаміку рецептора та зміщуючи рецепторні сигнальні шляхи.

Ритвела є прикладом алостеричного інгібітора ІЛ-1R. Показано, що ритвела потужно пригнічує ІЛ-1β-індуковане утворення простагландину E<sub>2</sub> (PG E<sub>2</sub>), крім того, специфічно інгібує ІЛ-1R, але не гомологічні цитокіни сімейства ІЛ-1, ІЛ-18 або ІЛ-33. На відміну від кінерету, ритвела не пригнічує ІЛ-1β-індуковану активацію NF-κB і залежний фагоцитоз моноцитів, зберігаючи імунний контроль [6]. У моделях на гризунах показано, що ритвела помітно зменшує матково-плацентарний сплеск запальних цитокінів і пригнічує ПП. У цих моделях ритвела також значно поліпшує перинатальні наслідки. Це — зниження запальних сигналів у плазмі, мозку, легенях, сітківці та кишечнику та пов'язаний із цим захист паренхіми головного мозку плода, альвеоляризація легенів, розвиток судин сітківки та цілісність слизової оболонки кишечника [6].

Системи наноносіїв спрямовані на підвищення профілю безпеки токолітиків, а також на таргетну дію на матку, що також підвищує токолітичну ефективність [6]. Під час раннього застосування наночастинок для поліпшення токолізу використовують ліпосоми, що є органічними нанорозмірними ліпідними везикулами, у які можна завантажувати широкий набір препаратів. У 2015 р. як метод випробувано ліпосомальне введення індометацину для зменшення плацентарного переходу препарату до плода та уникнення несприятливого впливу на плід [6]. Дослідження на мишах свідчать про сильну локалізацію ліпосом у вагітній матці, слабку локалізацію в плаценті та відсутність ліпосомального перенесення до плода [6]. Дослідження не включало визначення локалізації ліпосом в інших тканинах матері; однак це дало багатообіцяюче розуміння у потенційній перевазі токолізу, що забезпечується наночастинками.

Токोलітична терапія дає час для проведення антенатального курсу глюкокортикостероїдів, який знижує кількість випадків неонатального респіраторного дистрес-синдрому, внутрішньошлункових крововиливів, некротизуючого ентероколіту, сепсису та неонатальної смерті приблизно на 50% [10,19,33,43].

У терміні вагітності до 22 тиж глюкокортикостероїди не застосовують у зв'язку з тим, що в плода ще недостатня кількість примітивних альвеол, на які може вплинути препарат. У терміні від 22<sup>+0</sup> до 22<sup>+6</sup> тиж необхідне спільне консультування вагітної неонатологом, акушером-гінекологом із приводу доцільності проведення антенатального курсу глюкокортикостероїдами [11]. Вагітна може отримати його тільки в тому разі, якщо планується інтенсивна терапія новонародженого [10,32]. При цьому жінка має бути поінформована, що після введення антенатальних глюкокортикостероїдів шанс вижити в новонародженого вищий (38,5% порівняно з 17,7%), і виживання без значних захворювань становить 4,4% і 1,0%, відповідно [10,38]. У дітей, народжених у ці терміни, можливий внутрішньошлунковий крововилив, розвиток кістозної перивентрикулярної лейкомаляції, некротизуючого ентероколіту, інфекції, тяжкої ретинопатії недоношених і хронічного захворювання легень [10,38].

Відповідно до більшості рекомендацій, курс антенатальних глюкокортикостероїдів проводять усім вагітним у терміні гестації від 23<sup>+0</sup> до 33<sup>+6</sup> тиж, які мають високий ризик ПП протягом наступних 7 діб [10,38]. Цей курс передбачає введення бетаметазону в кількості 12 мг внутрішньом'язово кожні 24 год — усього 2 дози або 4 дози по 6 мг дексаметазону внутрішньом'язово через кожні 12 год. Є суперечливі дані, що бетаметазон має перевагу над дексаметазоном [10,19].

До 34 тиж можливе проведення повторного антенатального курсу глюкокортикостероїдів, якщо є ризик ПП протягом наступних 7 діб, і симптоми ПП ще спостерігаються або з'явилися знову. Повторний курс призначається лише за умови, що гестаційний вік під час проведення першого курсу був  $\leq 28$  тиж, і від останнього введення препарату минуло понад 7–10 діб. Переваги двох курсів у разі загрози ПП доведені, а негативний вплив на фізичний розвиток плода виникає після застосування  $\geq 4$  курсів. За повторних курсів глюкокортикостероїдів одноразово вводять 12 мг бетаметазону [10,19,32].

З метою нейропротекції плода рекомендовано проводити магnezіальну терапію при ПП у терміні 24–32 тиж гестації [20]. У 5 рандомізованих контрольованих дослідженнях, з яких у 4 нейропротекція плода була першочерговою метою, відносний ризик (ВР) церебрально-го паралічу становив 0,69 (95%ДІ: 0,54–0,87),

а моторної дисфункції у новонароджених — 0,61 (95% ДІ: 0,44–0,85) без впливу на смертність або інші неврологічні порушення чи інвалідність протягом перших років життя. Найбільшу перевагу малюки отримували після застосування сульфату магнію до 30<sup>+0</sup> тиж вагітності [8,13,20,43]. Рекомендовано вводити навантажувальну дозу 4 г сухої речовини сульфату магнію протягом 20 хв внутрішньовенно з переходом на підтримувальну дозу 1 г/год. Введення сульфату магнію припиняють після народження дитини або після 24 год магnezіальної терапії, якщо пологи не відбулися [13,20].

#### **Прогностичні маркери передчасних пологів**

Оскільки ПП пов'язані з тяжкими ускладненнями для новонародженого, важлива рання предикція імовірності настання цієї акушерської патології. Досі немає адекватного діагностичного інструмента для ранньої пренатальної діагностики ПП. Вимірювання довжини шийки матки, посів амніотичної рідини, С-реактивний протеїн, рівень цитокінів, виявлення у вагінальних виділеннях fFN, IGFBP-1, PAMG-1 є рекомендованими методами для прогнозування очікуваних ПП [34]. Однак не всі маркери, вивчені на сьогодні, є ранніми предикторами, тому дослідницький пошук нових чутливих, неінвазивних, недорогих і легкодоступних маркерів ПП залишається актуальним питанням для науковців.

Одним із найбільш застосовуваних інструментів для прогнозування спонтанних ПП є трансвагінальне вимірювання довжини шийки матки, але ізольовано цей метод може не виявити дві третини з тих жінок, які згодом матимуть спонтанні ПП. Еластографія шийки матки є неінвазивною діагностичною технікою для оцінювання відмінностей в жорсткості та еластичності тканин. Кілька досліджень оцінювали використання цієї технології для прогнозування ПП [31,37].

У проспективному когортному дослідженні [37] проведено визначення діагностичної значущості еластографії для прогнозування ПП. Серед вагітних, яким проводили трансвагінальне УЗД для вимірювання довжини шийки матки на 18–22-му тижні вагітності, додатково використали цервікальну еластографію (E-Cervix). Усього у дослідженні взяли участь 742 жінки, з яких 49 (6,6%) мали спонтанні ПП. На основі цього дослідження встановлено, що індекс контрасту еластичності пов'язаний з підвищеним ризиком спонтанних ПП і може бути кори-

сним параметром для майбутнього дослідження для прогнозування спонтанних ПП [37].

У проспективному дослідженні [31] за участі вагітних жінок у терміні 24–34 тиж гестації з одноплідною вагітністю, направлених до лікарні з клінічними ознаками ПП і/або з наявністю ПП в анамнезі, під час вагінального сонографічного дослідження для вимірювання довжини шийки матки, проведено еластографію шийки матки для оцінювання кольору внутрішніх органів (кольоровий діапазон від низької еластичності до високої еластичності: фіолетовий – 1, синій – 2, жовтий – 3, червоний – 4). Розглянуто 1–2 класи як негативний тест, тоді як 3–4 – як позитивний тест. Виявлено статистично значущу кореляцію між ПП і позитивною еластограмою. Ризик ПП є вищим (відношення шансів (ВШ) – 3,2) у жінок із позитивним результатом еластограми (23% проти 7%,  $p=0,037$ ) [31].

Перспективним у контексті предикції ПП вважається вивчення такого сонографічного параметра, як вимірювання матково-цервікального кута (МЦК) [4,17]. У ретроспективному когортному дослідженні [17] при одноплідних вагітностях у терміні  $16^{+0}$ – $23^{+6}$  тиж під час трансвагінального УЗД для визначення довжини шийки матки з додатковим вимірюванням МЦК між нижнім сегментом матки і цервікальним каналом виявлено, що МЦК є корисним, новим транс вагінальним ультразвуковим маркером, який можна використовувати як скринінговий інструмент для оцінки ризику ПП [17].

Щодо лабораторних маркерів прогнозування спонтанних ПП, то в мета-аналізі 77 досліджень [23] різноманітних біохімічних маркерів предикції спонтанних ПП найпоширенішими біомаркерами, ідентифікованими та проаналізованими визначено ті, які вимірювалися під час скринінгів першого та другого триместру вагітності на анеуплоїдію, у тому числі плазменний білок А, пов'язаний з вагітністю (РАРР-А), хоріонічний гонадотропін людини (ХГЛ), альфа-фетопротеїн (АФП) і естріол. Низькі рівні РАРР-А пов'язані зі спонтанними ПП (ВШ – 1,7–5,4) [23]. Докази про зв'язок між рівнями ХГЛ у матері та ПП непереконливі, хоча деякі дослідження свідчать, що низькі рівні ХГЛ пов'язані з підвищеним ризиком спонтанних ПП (ВШ 0,8–2,0), і високий рівень ХГЛ незалежно знижує ризик ПП [23]. Високий рівень АФП у сироватці суттєво пов'язаний зі спонтанними ПП (ВШ – 1,9–8,3) [23]. Дослідження сироваткового естріолу показують неоднознач-

ні результати, тоді як два дослідження свідчать про значний зв'язок між високим рівнем естріолу та спонтанними ПП, інші три не вказують на такий зв'язок [12,23].

Серед досліджених ендокринних маркерів виділено кортикотропін-релізінг-гормон, кортизол та антимюллерів гормон (АМГ). Підвищення кортикотропін-релізінг-гормону значно пов'язане з підвищеним ризиком спонтанних ПП [23]. Рівні сироваткового кортизолу не пов'язані з гестаційним віком на момент пологів, підвищений рівень кортизолу також не пов'язаний зі збільшенням імовірності спонтанних ПП [23]. Рівні АМГ у другому триместрі вагітності не пов'язані зі спонтанними ПП, однак стабільні або зростаючі рівні АМГ на ранніх термінах гестації пов'язані зі спонтанними ПП, але лише у жінок із високим рівнем сироваткового АФП [23].

Для прогнозування ПП вивчено рівні загального холестерину в першому триместрі вагітності, а також динаміку загального холестерину в першому та другому триместрах, що поліпшує прогнозування спонтанних ПП порівняно з лише визначенням анамнезу спонтанних ПП [23].

Високий рівень неестерифікованих, або «вільних» жирних кислот у крові матері ( $>0,33$  ммоль/л) пов'язаний з підвищенням шансів на подальші спонтанні ПП на 2,02 (95% ДІ: 1,13–3,48) порівняно з низькими рівнями цих кислот ( $<0,19$  ммоль/л) [23].

Біомаркери в ліпоксигеназних, епоксигеназних і циклоксигеназних шляхах досліджено як потенційні біомаркери спонтанних ПП. Низький рівень жирних кислот, зокрема ейкозапентанової і докозагексаєнової кислоти, впершому та другому триместрах пов'язаний з 10-кратним збільшенням ризику спонтанних ПП [23].

Молекулярні механізми, що регулюють початок пологів, ще недостатньо вивчені, але їх розуміння може допомогти у визначенні маркерів предикції ПП, тому ця сфера досліджень залишається актуальною [23]. Транскриптомічний аналіз плацент при неускладнених вагітностях, які завершилися спонтанними ПП, показав підвищену експресію генів фактора некрозу пухлини, ІЛ-6 та плацентарного фактора росту, зниження експресії інтерферону- $\gamma$  та фактора росту ендотелію судин R1. Такі результати дають надію, що вищезазначені речовини після детальних досліджень можуть стати новими маркерами ПП [32].

Останнім часом багато гематологічних маркерів згадуються як діагностичні та прогностич-

ні фактори за певних типів захворювань, у тому числі акушерських [29]. Розподіл еритроцитів за величиною (RDW) є мірою невідповідності величини циркулюючих еритроцитів, що відображає варіабельність розмірів клітин. RDW раніше використовували переважно в диференційній діагностиці мікроцитарної анемії, але нещодавно його запропонували як предиктивний і прогностичний параметр для різноманітної патології у дорослих пацієнтів. RDW збільшується в разі неефективного синтезу або посиленого пошкодження еритроцитів при запальних або інфекційних станах [29].

Середній розмір тромбоцитів (MPV) є надійним індикатором розміру тромбоцитів, що відображає їхню функцію та активність. Збільшення MPV асоційоване з продукцією молодих і великих тромбоцитів у разі запалення. Великі тромбоцити мають щільніші гранули, ніж малі, є більш метаболічно та ферментативно активними і мають вищий метаболізм [29]. Враховуючи, що внутрішньоутробна інфекція є однією з найпоширеніших причин у механізмі ПП, дослідження важливості цього маркера в прогнозуванні ПП є актуальним питанням [29].

Недавні дослідження у вагітних свідчать, що маркери крові, які відображають системне запалення, імовірно, є прогностичними факторами гестаційного цукрового діабету, преєклампсії та ПП [29]. У нещодавньому дослідженні [29] щодо оцінювання кількості нейтрофілів (NEU), MPV, RDW і співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів (НЛС) у групі вагітних зі спонтанними ПП та в контрольній групі з доношеною вагітністю встановлено, що NEU, MPV, RDW і НЛС є значно вищими в групі жінок із ПП, ніж у жінок, які народили в термін. У багатофакторному регресійному аналізі найсильнішою прогностичною змінною є MPV. Крім того, існує значуща кореляція між MPV та підвищенням RDW і потребами в інтенсивній терапії новонароджених у жінок, які народили між 34 та 37-м тижнями. Отже, високий RDW і MPV є незалежними пре дикторами ПП у пацієток з ПП, збільшення RDW і MPV є вищим у жінок із високим ризиком ПП більше, ніж у здорових осіб. Одночасне використання RDW і MPV з існуючими маркерами для підвищення наших можливостей ідентифікації ПП може бути сильнішим за використання будь-якого окремого маркера [29].

В іншому дослідженні [30] проведено ретроспективне обстеження пацієток у трьох групах: з ранніми ПП, пізніми ПП та в контрольній

групі, у яких вивчено демографічні, акушерські та лабораторні дані, MPV та нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення. Висновки цього дослідження ще раз доводять вирішальне значення НЛС та MPV як маркерів прозапального процесу серед жінок із ПП [30].

У наукових дослідженнях висунуто гіпотезу щодо можливості використання рівня феритину як прогностичного маркера ПП [25,27]. Зв'язок між рівнем заліза (Fe) у матері та ризиком ПП невизначений. Є дані, що як низький, так і підвищений рівень Fe пов'язаний з ризиком ПП, при цьому рівень феритину є значно вищим у разі передчасного розриву плодових оболонок або тривалого безводного проміжку (понад 12 год) [25,27]. Отже, результати цих досліджень свідчать, що рівень феритину в сироватці крові можна використовувати для визначення пацієток групи ризику ПП.

У дослідженні [12] щодо вивчення ролі церулоплазміну, лужної фосфатази і феритину як біомаркерів прогнозування ПП встановлено, що значне підвищення сироваткового церулоплазміну, феритину та лужної фосфатази асоційоване з ПП порівняно з терміновими пологами, і їх можна використовувати як прогностичні біомаркери при ПП. Крім того, ці параметри є економічно ефективними, простими у виконанні та менш трудомісткими [12].

## Висновки

Передчасні пологи залишаються актуальним питанням сучасного акушерства та перинатології, потребують подальшого поглибленого дослідження щодо оптимізації заходів попередження, прогнозування й ведення на етапі вагітності, а також розроблення заходів, які можуть позитивно вплинути на виживаність, короткої довгострокові наслідки в передчасно народженої дитини.

Патофізіологія ПП включає щонайменше чотири основні патогенетичні механізми. Вивченими ланками цього процесу є: передчасна активація материнської або фетальної гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи, запалення або інфекція, децидуальний крововилив та патологічне перерозтягнення матки. Діагноз ПП базується на визначенні наявності регулярних маткових скорочень, які обов'язково супроводжуються структурними змінами шийки матки. Кровотеча з піхви і/або розрив плодових оболонок лише підвищують імовірність цього діагнозу.

Для підвищення точності діагностування та оцінювання потенційного ризику ПП, за наявності симптомів у вагітної, запропоновано виконувати такі діагностичні тести: транс вагінальне УЗД для вимірювання довжини шийки матки; виявлення у вагінальних виділеннях fFN, IGFBP-1, PAMG-1; визначення співвідношення в крові білка-4, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту, і глобуліну, що зв'язує статеві гормони.

Своєчасне та правильне визначення жінок, які народять передчасно, дає змогу

вчасно провести заходи, спрямовані на поліпшення результатів для новонародженого. Вони включають курс профілактики респіраторного дистрес-синдрому новонародженого глюкокортикостероїдами, магnezіальну терапію для протекції нервової системи плода.

Перспективним напрямом дослідження є вивчення нових прогностичних маркерів ПП.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

- Acosta EP, Grigsby PL, Larson KB et al. (2014). Transplacental transfer of Azithromycin and its use for eradicating intraamniotic ureaplasma infection in a primate model. *J Infect Dis.* 209: 898.
- Ali AA, Sayed AK, El Sherif L, Loutfi GO, Mohamed Ahmed AM, Mohamed HB et al. (2019, May). Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of atosiban versus nifedipine for inhibition of preterm labor. *Int J Gynaecol Obstet.* 145 (2): 139–148.
- American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins -Obstetrics. (2016). Practice bulletin № 171: Management of preterm labor. *Obstet Gynecol.* 128 (4): e155–e164.
- Benito Vielba M, De Bonrosto Torralba C, Espiau Romera A, Roca Arquillue M, Campillos Maza JM, Castán Mateo S. (2022). Uterocervical angle as a predictor of spontaneous preterm birth in twin pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 35 (10): 1878–1885. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1771553>.
- Chao TT, Bloom SL, Mitchell JS et al. (2011). The diagnosis and natural history of false preterm labor. *Obstet Gynecol.* 118: 1301.
- Coler BS, Shynlova O, Boros–Rausch A, Lye S, McCartney S, Leimert KB et al. (2021). Landscape of Preterm Birth Therapeutics and a Path Forward. *Journal of Clinical Medicine.* 10 (13): 2912. <https://doi.org/10.3390/jcm10132912>.
- Committee on Obstetric Practice. (2017). Committee Opinion No. 713: Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation. *Obstetrics and gynecology.* 130 (2): e102–e109. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002237>.
- Costantine MM, Weiner SJ, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units Network (MFMU). (2009). Effects of antenatal exposure to magnesium sulphate on neuroprotection and mortality in preterm infants: a meta-analysis. *Obstetrics and gynecology.* 114; 2 Pt 1: 354–364. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181ae98c2>.
- Crowther CA, Brown J, McKinlay CJ, Middleton P. (2014, Aug 15). Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 8: CD001060.
- Crowther CA, Middleton PF, Voysey M et al. (2019). Effects of repeat prenatal corticosteroids given to women at risk of preterm birth: An individual participant data meta-analysis. *PLoS Med.* 16: e1002771.
- Deshmukh M, Patole S. (2018). Antenatal corticosteroids in impending preterm deliveries before 25 weeks' gestation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 103: F173.
- Dhok A, Ambad R, Kalambe M, Nakade M. (2020). Biomarkers for prediction of preterm delivery: A hospital-based study. *J Datta Meghe Inst Med Sci Univ.* 15: 16–20.
- Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S. (2009). Antenatal magnesium sulphate and neurologic outcome in preterm infants: A systematic review. *Obstet Gynecol.* 113: 1327.
- Dubossarska Yu O, Puziy Ye O. (2022). Perinatal outcomes of preterm premature rupture of membranes before 36 weeks of pregnancy. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics.* 3 (91): 22–28.
- Dubossarska ZM, Puziy Ye O. (2018). Some topical issues of preterm premature rupture of membranes. *Medychni aspekty zdorovia zhinky.* 7–8 (120–121): 5–7.
- Duckitt K, Thornton S, O'Donovan OP, Dowswell T. (2014, May 8). Nitric oxide donors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 5: CD002860.
- Dziodosz M, Bennett TA, Dolin C et al. (2016). Uterocervical angle: a novel ultrasound screening tool to predict spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 215 (3): 376.e1–376.e3767. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.03.033>.
- Flenady V, Reinebrant HE, Liley HG et al. (2014, Jul 20). Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 3: CD004452.
- Garite TJ, Kurtzman J, Maurel K et al. (2009). Impact of a 'rescue course' of antenatal corticosteroids: a multicenter randomized placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 200: 248.e1.
- Gentle SJ, Carlo WA, Tan S et al. (2020). Association of Antenatal Corticosteroids and Magnesium Sulfate Therapy With Neurodevelopmental Outcome in Extremely Preterm Children. *Obstet Gynecol.* 135: 1377.
- Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. (2008). Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet (London, England).* 371(9606): 75–84. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60074-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60074-4).
- Haas DM, Imperiale TF, Kirkpatrick PR, Klein RW, Zollinger TW, Golichowski AM. (2009). Tocolytic therapy: a meta-analysis and decision analysis. *Obstet Gynecol.* 113 (3): 585–594.
- Hornaday KK, Wood EM, Slater DM. (2022). Is there a maternal blood biomarker that can predict spontaneous preterm birth prior to labour onset? A systematic review. *PLoS ONE.* 17 (4): e0265853. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0265853>.
- Iams JD. (2003). Prediction and early detection of preterm labour. *Obstet Gynecol.* 101:402.–22
- Jahedbozorgan T, Yaghmaei M, Naserieh M. (2020). Comparison of serum ferritin levels in pregnant women with preterm and term deliveries. *Immunopathol Persa.* 6 (2): e25. <https://doi.org/10.34172/ipp.2020.25>.



26. Kelly R, Holzman C, Senagore P et al. (2009). Placental vascular pathology findings and pathways to preterm delivery. *Am J Epidemiol.* 170: 148.
27. Khambalia AZ, Collins CE, Roberts CL et al. (2015). High maternal serum ferritin in early pregnancy and risk of spontaneous preterm birth. *Br J Nutr.* 114 (3): 455–461. <https://doi.org/10.1017/S0007114515001932>.
28. Kovacevich GJ, Gaich SA, Lavin JP et al. (2000). The prevalence of thromboembolic events among women with extended bed rest prescribed as part of the treatment for premature labour or preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 182: 1089.
29. Kurban Y, Alan Y, Alan M et al. (2020). A new marker in preterm labour: RDW and MPV. *Obstet Gynecol Int J.* 11 (6): 366–372. <https://doi.org/10.15406/ogij.2020.11.00538>.
30. Kurban Y, Alan Y, Uyar İ, Atak Z, Aydemir Ö, Öktem A. (2021). Investigation of neutrophil/lymphocyte ratio and mean platelet volume in patients diagnosed with preterm labour. *Paediatr Respir Rev.* 40: 39–43. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2020.05.008>.
31. Lafi F, Reichman O, Gdanský E, Urman M, Sela HY, Boldes R. (2019). Association between elastogram of uterine cervix to preterm delivery among pregnant women at risk for preterm labour. *Abstracts. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 234: e132–e181. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.08.459>.
32. Manasova HS, Nitochko KO, Shapoval MV. (2023). Peredchasni polohy. *Navch. posib. Ternopil: Krok.* 2023: 10–25.
33. Mc Evoy C, Schilling D, Peters D et al. (2010). Respiratory compliance in preterm infants after a single rescue course of antenatal steroids: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 202: 544.e1.
34. Nitochko KO, Manasova HS, Shpak IV, Zhelezov DM. (2023). Peredchasni polohy: prohnouzuvannia, profilaktyka ta shliakhy pokrashchennia perynatalnykh naslidkiv. *Metodychni rekomendatsii. Odesk. nats. med. un-t.* — Odesa: ONMedU. 2023: 14–17.
35. Oros D, Strunk M, Breton P et al. (2017). Altered gene expression in human placenta after suspected preterm labour. *Placenta.* 55: 21–28. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.04.025>.
36. Palacio M, Kuhnert M, Berger R, Larios CL, Marcellin L. (2014). Meta-analysis of studies on biochemical marker tests for the diagnosis of premature rupture of membranes: comparison of performance indexes. *BMC Pregnancy Childbirth.* 14: 183.
37. Patberg ET, Wells M, Vahanian SA et al. (2021). Use of cervical elastography at 18 to 22 weeks' gestation in the prediction of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 225: 525.e1–9.
38. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. (2017). Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 3: CD004454.
39. Vogel I, Thorsen P, Curry A, Ulberg N. (2005). Biomarkers for the prediction of preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 84: 516–525.
40. Vogel JP, Nardin JM, Dowswell T et al. (2014, Jul 11). Combination of tocolytic agents for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 7: CD006169.
41. Walani SR. (2020). Global burden of preterm birth. *Int J Gynecol Obstet.* 150: 31–33.
42. Wilson A, Hodgetts–Morton VA, Marson EJ, Markland AD et al. (2022). Tocolytics for delaying preterm birth: a network meta-analysis (0924). *The Cochrane database of systematic reviews.* 8(8): CD014978. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD014978.pub2>.
43. Wolf HT, Huusom LD, Henriksen TB et al. (2020). Magnesium sulphate for fetal neuroprotection at imminent risk for preterm delivery: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BJOG.* 127: 1180.

**Відомості про авторів:**

**Петренко Євген Вікторович** — асистент каф. акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровського ДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. <https://orcid.org/0000-0002-4679-3347>.

**Дубоссарська Юліанна Олександрівна** — д.мед.н., проф. зав. каф. акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровського ДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. <https://orcid.org/0000-0002-4040-227X>.

Стаття надійшла до редакції 03.07.2023 р.; прийнята до друку 10.09.2023 р.