

УДК 618.3-06:616.15-008.6-008.87]:57.083.3

В.В. Біла<sup>1,2</sup>, О.С. Загородня<sup>2</sup>

## Кореляція маркерів материнського та плодового запалення

<sup>1</sup>КНП «Перинатальний центр м. Києва», Україна<sup>2</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Ukrainian Journal Health of Woman. 2024. 3(172): 55-60; doi: 10.15574/HW.2024.172.55

**For citation:** Bila VV, Zahorodnia OS. (2024). Correlation of markers of maternal and fetal inflammation. Ukrainian Journal Health of Woman. 3(172): 55-60; doi: 10.15574/HW.2024.172.55.

Синдром фетальної запальної відповіді (СФЗВ) — неадекватна реакція імунної системи плода на запальний процес у плаценті, яка супроводжується зростанням рівнів неонатальної смертності та захворюваності.

**Мета** — оцінити залежність СФЗВ від маркерів запального процесу матері при передчасних пологах у різні гестаційні терміни для визначення терміну розродження.

**Матеріали та методи.** Обстежено 405 роділіз із передчасними одноплідними пологами та їхніх недоношених новонароджених. Методом кореляції Спірмена обчислено залежність між вмістом інтерлейкіна-6 (ІЛ-6) у пуповинній крові новонародженого та лабораторними маркерами материнського запалення в периферійній крові (вмістом лейкоцитів і паличкоядерних нейтрофілів, С-реактивного білка, прокальцитоніну, прозапальних інтерлейкінів), амніотичній рідині (вмістом глюкози, секреторного інгібітора лейкоцитарної протеїнази (СІЛП) і прозапальних інтерлейкінів) та цервікальному слизі (прозапальних інтерлейкінів).

**Результати.** Між показниками периферійного кровообігу матері та значенням ІЛ-6 виявлено зв'язок лише помірної сили, а вміст ІЛ-6 в амніотичній рідині вказує на сильну кореляцію з концентрацією ІЛ-6 у пуповинній крові екстремально недоношених новонароджених. У цервікальному слизі для СІЛП визначено негативну кореляцію з ІЛ-6 пуповинної крові. Ознаки інфікування новонародженого показують сильну залежність від концентрації С-реактивного білка та прокальцитоніну периферійної крові матері, але цього не виявлено для екстремально недоношених новонароджених. Сильний показник кореляції встановлено між концентрацією глюкози в амніотичній рідині та ознаками інфікування недоношених в обох гестаційних категоріях.

**Висновки.** Серед показників периферійного кровообігу вагітної жоден не демонструє вагомої кореляції з СФЗВ. Концентрація СІЛП в амніотичній рідині має сильну кореляцію з ознаками плодового запалення незалежно від гестаційного терміну. Вміст СІЛП у цервікальному слизі має сильну негативну кореляцію з критерієм СФЗВ у недоношених від пологів на тлі цілих плодкових оболонок. Виявлено сильний кореляційний зв'язок між вмістом глюкози в амніотичній рідині та ознаками інфікування недоношеного. Отже, для екстремально недоношених новонароджених жодний показник периферійної крові матері не корелює з ознаками інфікування.

Дослідження виконано згідно з принципами 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:** вагітні, новонароджені синдром фетальної запальної відповіді, С-реактивний білок, прокальцитонін, інтерлейкіни, секреторний інгібітор лейкоцитарної протеїнази, глюкоза амніотичної рідини.

### Correlation of markers of maternal and fetal inflammation

V. V. Bila<sup>1,2</sup>, O. S. Zahorodnia<sup>2</sup><sup>1</sup>Municipal non-profit enterprise "Perinatal Center of Kyiv", Ukraine<sup>2</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Fetal inflammatory response syndrome (IFRS) is an inadequate reaction of the fetal immune system to the inflammatory process in the placenta, which is accompanied by an increase in neonatal mortality and morbidity.

**Aim** — to assess the dependence of IFRS on the markers of the inflammatory process of the mother in premature births in different gestational periods to determine the date of delivery.

**Materials and methods.** 405 mothers with premature singleton deliveries and their premature newborns were examined. The Spearman correlation method was used to calculate the relationship between IL-6 content in the umbilical cord blood of a newborn and laboratory markers of maternal inflammation in peripheral blood (containing leukocytes and rod-shaped neutrophils, C-reactive protein, procalcitonin, pro-inflammatory interleukins), amniotic fluid (glucose, secretory inhibitor of leukocyte proteinase (SILP) and pro-inflammatory interleukins) and cervical mucus (pro-inflammatory interleukins).

**Results.** Between the indicators of the mother's peripheral blood circulation and the value of IL-6, only a moderate connection was found, and the content of IL-6 in the amniotic fluid shows a strong correlation with the concentration of IL-6 in the umbilical cord blood of extremely premature newborns. For SILP, a strong correlation with the laboratory marker SFZV was found. A negative correlation with IL-6 of umbilical cord blood was found in cervical mucus for SILP. Signs of infection in the newborn show a strong dependence on the concentration of C-reactive protein and procalcitonin in the peripheral blood of the mother, but this was not found for extremely premature newborns. A strong correlation was found between the concentration of glucose in the amniotic fluid and signs of infection in premature infants in both gestational categories.

**Conclusions.** Among indicators of peripheral blood circulation of a pregnant woman, none shows a strong correlation with IFRS. The concentration of SILP in the amniotic fluid has a strong correlation with signs of fetal inflammation, regardless of gestational age. The content of SILP in the cervical mucus has a strong negative correlation with the criterion of IFRS in preterm infants against the background of intact fetal membranes. A strong correlation between the glucose content in the amniotic fluid and signs of infection in the premature infant was revealed. For extremely premature newborns, no indicator of the mother's peripheral blood correlates with signs of infection.

The research was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The research protocol was approved by the Local Ethics Committee of the institution mentioned in the work. Informed consent of the women was obtained for the research.

The authors declare no conflict of interest.

**Keywords:** pregnant women, newborns, fetal inflammatory response syndrome, C-reactive protein, procalcitonin, interleukins, secretory inhibitor of leukocyte proteinase, amniotic fluid glucose.

Сучасна концепція походження передчасної пологової діяльності ґрунтується на системній або локальній запальній реакції [1,14]. Активність цитокінів прозапальної активності відіграє роль в усіх складових пологової діяльності — скороченні міометрія, вкороченні та розкритті шийки матки, розриві плодових оболонок.

О. Мосендз показує, що третина жінок із дуже ранніми передчасними пологами (ПП) вказує на запальні захворювання сечовивідних шляхів як до вагітності, так і під час неї [9]. Для доведення ролі інфекційного процесу в патогенезі передчасної пологової діяльності можна використати те, що до 80% недоношених новонароджених мають ознаки інфікування [6]. Синдром фетальної запальної відповіді (СФЗВ) — неадекватна реакція імунної системи плода на запальний процес у плаценті інфекційного та неінфекційного походження. Поняття запропоноване R. Gomez у 1998 р., ним же окреслені діагностичні критерії — вміст інтерлейкіна (ІЛ) 6 у пуповинній крові  $\geq 11$  пг/мл, а також гістологічні ознаки запального процесу в плаценті та амніотичних оболонках [7]. Відтоді численними дослідженнями показано, що наявність СФЗВ значно погіршує перинатальні наслідки [10].

Не більше 10% усіх ПП відбуваються в терміні від 22 до 27 тижнів, попри незначну частку, їхні медико-соціальні наслідки мають велике значення [2].

Дуже раннім ПП властива переважно незначна виразність системної запальної реакції в матері водночас із високим рівнем поширеності СФЗВ. Така закономірність потребує пошуку материнських лабораторних маркерів розвитку інфекційного процесу в плода для визначення оптимального часу розродження, особливо в разі передчасного розриву плодових оболонок (ПРПО).

**Мета** дослідження — оцінити залежність СФЗВ від маркерів запального процесу матері при ПП у різні гестаційні терміни для визначення терміну розродження.

### Матеріали та методи дослідження

Обстежено 405 роділь з одноплідними ПП та їхніх недоношених новонароджених, яких поділено на групи. І групу утворила 101 пара «мати — новонароджений» із гестаційним терміном 24–27 тижнів у разі пологів, ускладнених ПРПО; ІІ групу — 102 пари «мати — новонароджений» із терміном 24–27 тижнів у разі поло-

гів на тлі інтактних мембран; ІІІ групу — 100 пар «мати — новонароджений» із гестаційним терміном 28–34 тижні з пологами на тлі ПРПО; ІV групу — 102 пари «мати — новонароджений» із пологами в терміні 28–34 тижні з пологами на тлі інтактних мембран.

У всіх вагітних у периферійній крові визначено вміст лейкоцитів і паличкоядерних нейтрофілів, С-реактивного білка і прокальцитоніну, ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8. В амніотичній рідині роділь І і ІІІ груп на момент госпіталізації, а роділь ІІ та ІV груп після розриву оболонок у пологах визначено концентрацію глюкози, секреторного інгібітора лейкоцитарної протеїнази (СІЛП), ІЛ-1, ІЛ-6 та ІЛ-8, у цервікальному слизі вагітних ІІ і ІV груп визначено вміст ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8 та СІЛП.

У пуповинній крові новонароджених визначено вміст ІЛ-6, що є лабораторним критерієм СФЗВ, у периферійній крові новонароджених через 24 години визначено вміст лейкоцитів і С-реактивного білка.

Методом кореляції Спірмена обчислено залежність між лабораторним критерієм СФЗВ — вмістом ІЛ-6 у пуповинній крові та лабораторними маркерами материнського запалення в периферійній крові, амніотичній рідині та цервікальному слизі. У недоношених від ПП на тлі ПРПО обчислено кореляцію між показниками материнського запалення і лейкоцитозом периферійної крові та вмістом С-реактивного білка новонародженого. Значення показника  $\geq 0,7$  свідчило про сильну кореляцію, від 0,5 до 0,69 — середню, від 0,3 до 0,49 — помірну, від 0,2 до 0,29 — слабку, менше 0,2 — дуже слабку.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено протоколом біоетичної комісії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

### Результати дослідження та їх обговорення

Традиційно саме зростання кількості лейкоцитів та їхніх молодих форм у периферійному кровообігу вагітної є одним з основних діагностичних критеріїв для виявлення хоріоамніоніту під час визначення очікувальної тактики ПРПО при недоношеній вагітності. Саме на цих показниках, а також на концентрації С-реактивного білка засновано більшість клінічних рішень про ятрогенне розродження для попередження інфікування новонародже-

Таблиця 1

**Коефіцієнти кореляції між вмістом ІЛ-6 у пуповинній крові новонароджених і периферійними показниками материнської запальної відповіді**

Показник периферійної крові	Група			
	I	II	III	IV
Вміст лейкоцитів	0,34	0,41	0,39	0,38
Вміст паличкоядерних форм нейтрофілів	0,46	0,49	0,43	0,44
Вміст С-реактивного білка	0,32	0,41	0,46	0,36
Прокальцитонін	0,41	0,49	0,41	0,40
ІЛ-1	0,19	0,17	0,24	0,29
ІЛ-6	0,29	0,34	0,39	0,31
ІЛ-8	0,41	0,39	0,21	0,23

Таблиця 2

**Коефіцієнти кореляції між вмістом ІЛ-6 у пуповинній крові новонароджених і показниками амніотичної рідини**

Показник амніотичної рідини	Група			
	I	II	III	IV
Глюкоза амніотичної рідини	-0,45	-0,49	-0,51	-0,48
ІЛ-1	0,51	0,59	0,53	0,55
ІЛ-6	0,79	0,81	0,56	0,49
ІЛ-8	0,45	0,39	0,49	0,39
СІЛП	0,86	0,69	0,81	0,68

ного. Зв'язок між вмістом ІЛ-6 у пуповинній крові новонароджених і периферійними показниками материнської запальної відповіді наведено в таблиці 1.

Виявлено позитивний зв'язок між зростанням обох показників і підвищенням вмістом ІЛ-6 у пуповинній крові, але сила цього зв'язку є слабкою як у групах ПРПО, так і в групах початку пологів на тлі інтактних мембран. Отже, жодний показник материнської сироватки не може виступати прогностичним фактором СФЗВ у новонародженого в термін як дуже ранніх ПП, так і ранніх ПП. У. Макі та співавт. показали виразну залежність гістологічних проявів хоріоамніоніту від лейкоцитозу матері, але не виявили залежності від нього лабораторних проявів СФЗВ [8]. М. Вієн та співавт., вивчаючи запальний профіль крові вагітної при неускладненій вагітності та різних акушерських ускладненнях, також не виявили залежності між вмістом С-реактивного білка та прокальцитоніну і розвитком запальної реакції плода [3]. У наведеному нами дослідженні показано відсутність можливості прогнозування СФЗВ недоношеного за показниками периферійної крові матері.

Більш виразний кореляційний зв'язок виявлено між показниками запалення в амніотичній рідині та СФЗВ (табл. 2).

Запальні маркери амніотичної рідини є значно підвищеними у вагітних із дуже ранніми ПП,

незначно — у вагітних із ранніми ПП. Попри це, не всі фактори запального процесу в навколоплодових водах є асоційованими із запальним ураженням плода. У вагітних із дуже ранніми ПП, як на тлі ПРПО, так і на тлі цілих плодових оболонки, між амніотичною та пуповинними концентраціями ІЛ-6 виявлено сильний кореляційний зв'язок. Для ранніх ПП цей зв'язок є слабким.

Запальному процесу в амніотичних оболонках властивим є зниження концентрації глюкози в навколоплодовій рідині. Цьому показнику властивий помірний негативний зв'язок із розвитком СФЗВ.

S. Combs та співавт. на підставі даних амніоцентезу 298 вагітних, у яких ПП розпочалися на тлі інтактних мембран, показали, що 29 зразків містили маркер бактеріальної інфекції. Крім того, вони показали прогностичну цінність зниженої концентрації глюкози в амніотичній рідині щодо мікробної інвазії з чутливістю 89% і специфічністю 88%. Зростання вмісту ІЛ в амніотичній рідині також має прогностичне значення [5]. Проведене нами дослідження підтверджує можливість прогнозування СФЗВ у новонароджених на підставі амніотичної концентрації глюкози.

Універсальним фактором, що дає змогу прогнозувати СФЗВ в обох гестаційних категоріях, є амніотична концентрація СІЛП. Для груп із ПРПО кореляційний зв'язок із СФЗВ є надзви-

Таблиця 3

## Коефіцієнти кореляції між вмістом ІЛ-6 у пуповинній крові новонароджених і показниками цервікального слизу

Показник цервікального слизу	Група	
	II	IV
ІЛ-1	0,34	0,29
ІЛ-6	0,83	0,49
ІЛ-8	0,56	0,35
СІЛП	-0,83	0,15

чайно сильним, для груп початку пологів та тлі цілих амніотичних мембран — помірним.

Секреторний інгібітор лейкоцитарної протеїнази — це біологічно активна речовина, що водночас проявляє як протизапальну, так і протимікробну дію. Сполука активно експресується багатьма тканинами епітеліального походження, зокрема, клітинами амніотичної оболонки та цервікального епітелію [10]. S. Choi та співавт. вивчали концентрацію фактора в амніотичній рідині, отриманій при передчасному розродженні. Результатом стало зростання концентрації фактора відповідно до збільшення тяжкості гістологічно виявленого хоріоамніоніту [4]. Нами показано, що у вагітних з ПРПО при недоношеній вагітності можна використовувати для виявлення СФЗВ у плода, тобто як критерій необхідності розродження.

У таблиці 3 наведено кореляцію між розвитком СФЗВ у недоношених від пологів на тлі інтактних мембран і запальними показниками цервікального слизу.

Серед показників цервікального слизу позитивний кореляційний зв'язок виявлено лише для концентрації ІЛ-6. Тут увагу слід звернути на цервікальну концентрацію СІЛП у вагітних із дуже ранніми ПП. Оскільки запальна реакція в цій гестаційній категорії має плодове походження, то за нормального перебігу вагітності материнський організм мав би збільшувати секрецію цього протизапального фактора. Відсутність такої протизапальної компенсаторної реакції є однією зі складових екстремально ранніх ПП. Саме тому в II групі встановлено дуже сильний кореляційний зв'язок між цим фактором та СФЗВ, але негативний.

T. Samajina та співавт. довели, що цервікальна концентрація СІЛП дуже залежить від вмісту прогестерону, а також що ця молекула відіграє критичну роль у процесах ремоделювання шийки матки, корелюючи із вмістом ІЛ-6 і ІЛ-8. Останній фактор є провідним патогенетичним механізмом істміко-цервікальної недостатності [11]. Це дослідження вказує, що зниження вмі-

сту СІЛП у цервікальному слизі асоціюється з розвитком запальної реакції в новонароджених лише в гестаційному терміні менше 28 тижнів.

Отже, СФЗВ в екстремально недоношених новонароджених можна прогнозувати на підставі підвищеного вмісту СІЛП в амніотичній рідині та зниженого — у цервікальному слизі, а також підвищеної концентрації ІЛ-6 у цервікальному слизі.

На розвиток СФЗВ у групах дуже ранніх ПП не впливає тривалість періоду між розривом оболонок і розродження. Для виявлення можливого фактора, що вказує на розвиток інфікування плода, обчислено коефіцієнти кореляції для показників периферійного материнського кровообігу та амніотичної рідини і рівнем лейкоцитозу та вмістом С-реактивного білка в крові новонародженого через 24 години життя (табл. 4).

Між показниками запальної відповіді вагітної з ПРПО та лабораторними критеріями інфікування екстремально недоношеного новонародженого окреслено пряму залежність, але для жодного не виявлено сильного зв'язку. Помірний зв'язок між показниками лейкоцитозу, вмісту молодих форм лейкоцитів і критеріями інфікування новонародженого виявлено в групі ПРПО при ранніх ПП, сильний і дуже сильний — для прокальцитоніну.

Саме тому способи лабораторного моніторингу стану вагітної не мають успіху — на тлі пролонгування вагітності виявлено збільшення частки інфікування новонародженого, чіткий лабораторний критерій розродження в такому випадку відсутній.

Більш перспективним є спосіб прогнозування хоріоамніоніту, і можливо — інфікування плода за показниками амніотичної рідини, вмісту в ній глюкози зокрема. У таблиці 5 наведено кореляцію між вмістом запальних маркерів в амніотичній рідині та маркерами інфікування новонародженого.

На відміну від СФЗВ, прогностичним критерієм якого є концентрація СІЛП в амніотичній

Таблиця 4

## Коефіцієнти кореляції між проявами інфікування новонародженого і показниками периферійного кровообігу матері

Показник периферійної крові	I група		III група	
	лейкоцитоз	С-реактивний білок	лейкоцитоз	С-реактивний білок
Вміст лейкоцитів	0,38	0,34	0,64	0,67
Вміст паличкоядерних форм нейтрофілів	0,28	0,29	0,39	0,69
Вміст С-реактивного білка	0,37	0,20	0,64	0,73
Прокальцитонін	0,40	0,18	0,79	0,86
ІЛ-1	0,35	0,39	0,29	0,43
ІЛ-6	0,30	0,34	0,49	0,28
ІЛ-8	0,25	0,45	0,34	0,19

Таблиця 5

## Коефіцієнти кореляції між проявами інфікування новонародженого і показниками амніотичної рідини

Показник амніотичної рідини	I група		III група	
	лейкоцитоз	С-реактивний білок	лейкоцитоз	С-реактивний білок
Глюкоза амніотичної рідини	-0,88	-0,79	-0,71	-0,80
ІЛ-1	0,34	0,2	0,34	0,32
ІЛ-6	0,20	0,45	0,38	0,46
ІЛ-8	0,35	0,25	0,45	0,33
СІЛП	0,46	0,54	0,49	0,58
ІЛ-8	0,35	0,35	0,32	0,39

рідині, простежено дуже сильний і сильний негативний кореляційний зв'язок між вмістом глюкози в амніотичній рідині та основними проявами інфікування новонародженого. Виявлення амніотичної концентрації глюкози є доступним методом для клінічної практики, що може прогнозувати інфікування новонародженого та коригувати вибір часу розродження [13], що нами підтверджено коефіцієнтом кореляції  $>0,7$  як для лейкоцитозу периферійної крові новонародженого, так і для вмісту С-реактивного білка в ній.

Отже, проведений аналіз свідчить, що дуже ранні ПП мають ряд клінічних і лабораторних ознак, які свідчать про хоріальне походження запального процесу, а екстремально недоношені новонароджені мають особливості перебігу неонатального періоду, пов'язані з СФЗВ, який впливає на адаптацію багатьох функцій організму.

### Висновки

Серед показників периферійного кровообігу вагітної жоден не показує вагомої кореляції

з СФЗВ. Концентрація СІЛП в амніотичній рідині має сильну кореляцію з ознаками плодового запалення незалежно від гестаційного терміну. Вміст СІЛП у цервікальному слизі має сильну негативну кореляцію з критерієм СФЗВ у недоношених від пологів на тлі цілих плодкових оболонок.

Виявлено сильний кореляційний зв'язок між вмістом глюкози в амніотичній рідині та ознаками інфікування недоношеного. Для екстремально недоношених новонароджених жодний показник периферійної крові матері не корелює з ознаками інфікування.

Отже, у веденні випадків ПРПО при недоношеній вагітності для вибору терміну розродження з урахуванням СФЗВ новонародженого не слід спиратися на показники материнської периферійної крові, а можна використовувати зниження вмісту глюкози та зростання концентрації СІЛП в амніотичній рідині.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

1. Bila V, Cherneha V. (2023). Zapalny status polohovykh shliakhiv vahitnykh z istmiko-tservikalnoi nedostatnistiu pry vykorystanni tservikalnoho shva, akusherskoho pesariiu ta progesteronovoi terapii. *Reproduktyvne zdorovia zhinky*. 3(7): 55–60. [Біла В, Чернега В. (2023). Запальний статус пологових шляхів вагітних з істміко-цервікальною недостатністю при використанні цервікального шва, акушерського песарію та прогестеронової терапії. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 3(7): 55–60]. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.7.2023.292601>.
2. Bila VV, Yarotska YuO. (2023). Childbirth at the limit of viability: experience of the Kyiv Perinatal Center. *Ukrainian Journal Health of Woman*. 3(166): 33–38, [Біла ВВ, Яроцька ЮО. (2023). Пологи в пограничні терміни життєздатності: досвід Перинатального центру м. Києва. *Український журнал Здоров'я жінки*. 3(166): 33–38]. doi 10.15574/HW.2023.166.33.
3. Brien M-E, Boufaied I, Bernard N et al. (2020). Specific inflammatory profile in each pregnancy complication: A comparative study. *Am J Reprod Immunol*. 84: e13316. <https://doi.org/10.1111/aji.13316>.
4. Choi SR, Choi SJ. (2023). Afterbirth oral fluid secretory leukocyte protease inhibitor decreased in acute histologic chorioamnionitis in preterm birth. *Am J Reprod Immunol*. 90: e13733. <https://doi.org/10.1111/aji.13733>.
5. Combs S, Gravett M, Garite T et al. (2014). Amniotic fluid infection, inflammation, and colonization in preterm labor with intact membranes. *American Journal of obstetrics and gynecology*. 210(2): 125.e1-125.e15. Epub 2013 Nov 23. doi: 10.1016/j.ajog.2013.11.032. PMID: 24274987.
6. Couceiro J, Matos I, Mendes J et al. (2021). Inflammatory factors, genetic variants, and predisposition for preterm birth. *Clinical genetics*. 00(4): 357–367. Epub 2021 May 28. doi: 10.1111/cge.14001. PMID: 34013526.
7. Gomez R, Romero R, Ghezzi F. (1998). The fetal inflammatory response syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 179(1): 194–202. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(98\)70272-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(98)70272-8).
8. Maki Y, Sato Y, Furukawa S., Sameshima H. (2022). Histological severity of maternal and fetal inflammation is correlated with the prevalence of maternal clinical signs. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 48: 1318–1327. <https://doi.org/10.1111/jog.15241>.
9. Mosendz OV. (2021). Prychyny i klinika duzhe rannikh peredchasnykh polohiv. *Reproduktyvne zdorovia zhinky*. 6(51): 44–49. [Мосендз ОВ. (2021). Причини і клініка дуже раних передчасних пологів. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 6(51): 44–49]. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.6.2021.244377>.
10. Park Y, Woo S, Kim Y et al. (2019). Immune and Inflammatory Proteins in Cord Blood as Predictive Biomarkers of Retinopathy of Prematurity in Preterm Infants. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 60(12): 3813–3820. <https://doi.org/10.1167/iovs.19-27258>.
11. Samejima T, Nagamatsu T, Akiba N et al. (2021). Secretory leukocyte protease inhibitor and progranulin as possible regulators of cervical remodeling in pregnancy. *Journal of Reproductive Immunology*. 143: 103241. doi: 10.1016/j.jri.2020.103241.
12. Šket T, Železnik T, Erjavec M, Kreft M. (2021). The Role of Innate Immune System in the Human Amniotic Membrane and Human Amniotic Fluid in Protection Against Intra-Amniotic Infections and Inflammation. *Front. Immunol.* 12: 735324. doi: 10.3389/fimmu.2021.735324. PMID: 34745106; PMCID: PMC8566738.
13. Zahorodnia O, Bila V, Antoniuk M, Tymoschuk K. (2023). Glucose level in amniotic fluid as a preclinical marker of chorioamnionitis. *Reproductive Health of Woman*. (6): 57–62. [Загородня О, Біла В, Антонюк М, Тимошук К. (2023). Рівень глюкози в амніотичній рідині як доклінічний маркер хоріоамніоніти. *Репродуктивне здоров'я жінки*. (6): 57–62]. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.6.2023.289997>.
14. Zahorodnia O, Motsiuk Yu, Amerkhanova T. (2023). Polohova diialnist yak proiav systemnoi zapalnoi reaktsii (Ohliad literatury). *Reproduktyvne zdorovia zhinky*. 4: 79–84. [Загородня О, Моцюк Ю, Амерханова Т. (2023). Пологова діяльність як прояв системної запальної реакції (Огляд літератури). *Репродуктивне здоров'я жінки*. 4: 79–84]. doi: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2023.285769>.

## Відомості про авторів:

**Біла Вікторія Володимирівна** — к.мед.н., доц., директор КНП «Перинатальний центр м. Києва». Адреса: м. Київ, вул. Предславинська, 9; тел.: +38 (044) 522-87-36. Зав. каф. акушерства, гінекології та неонатології ІПО НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, просп. Лобановського, 2; тел.: +38 (044) 270-31-74. <https://orcid.org/0000-0002-3139-2313>.

**Загородня Олександра Сергіївна** — д.мед.н., проф. каф. акушерства і гінекології №1 НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Предславинська, 9; тел. +38 (044) 252-87-48. <https://orcid.org/0000-0003-0424-8380>.

Стаття надійшла до редакції 02.03.2024 р.; прийнята до друку 15.06.2024 р.