

# Неінвазивні прогностичні маркери ризику передчасного розриву плодових оболонок при недоношеній вагітності

К.С. Любомирська<sup>1,2</sup>, В.Г. Сюсюка<sup>1,2</sup>, Ю.Я. Круть<sup>1</sup>, О.Д. Кирилук<sup>1,2</sup>, Н.Г. Ізбицька<sup>1</sup>, Н.Ю. Богуславська<sup>1,2</sup>, О.В. Бабінчук<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Запорізький державний медичний університет

<sup>2</sup>КНП «Обласний перинатальний центр» ЗОР, м. Запоріжжя

**Мета дослідження:** визначення прогностичної значущості неінвазивних маркерів ендогенної інтоксикації для визначення ризику передчасного розриву плодових оболонок (ПРПО) у терміні гестації 26–34 тиж.

**Матеріали та методи.** У процесі дослідження пацієнтки були розподілені на дві групи: 1-а (основна) група – 80 жінок з ПРПО у 26–34 тиж вагітності та 2-а (контрольна) група – 50 жінок із фізіологічним перебігом вагітності та терміновими пологами без ускладнень. Середній вік обстежених жінок становив 29,60±6,30 року.

Для визначення діагностичної цінності рівня гематологічних показників (концентрації лейкоцитів (WBC), гранулоцитів (GRAN), лімфоцитів (LYM) у периферійній крові) та індексів ендогенної інтоксикації (EI) як предикторів ПРПО та ініціації передчасних пологів у терміні гестації 26–34 тиж проведено ROC-аналіз і встановлено середню якість цих прогностичних факторів ( $p < 0,001$ ).

**Результати.** Оптимальна точка відсічки (cut-off value) для прогнозування ПРПО при недоношеній вагітності за критерієм максимального балансу між чутливістю і специфічністю відповідала для WBC більше 12,3<sup>9</sup>/л, LYM – менше 19 %, GRAN – більше 76 %, NLR – більше 3,87, лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ) Кальф-Каліфа – більше 3,42, ЛІІ Островського – більше 2,76. Установлено, що площа під кривою (AUROC) становила 0,786 для WBC, 0,863 – для LYM, 0,847 – для GRAN, 0,866 – для NLR, 0,753 – для ЛІІ Островського, що свідчить про значущу прогностичну цінність досліджуваних предикторів.

**Висновки.** Основними неінвазивними маркерами ступеня активності запального процесу та вираженості ендогенної інтоксикації при передчасних пологах на тлі ПРПО у вагітних є: загальна кількість лейкоцитів, рівень гранулоцитів та лімфоцитів, ЛІІ Кальф-Каліфа та нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення.

Для виявлення інфекційних маркерів реалізації інтраамніального інфікування та подальшого розвитку ПРПО та передчасних пологів жінкам, які перебувають на обліку у жіночій консультації, у другій половині вагітності рекомендовано проводити розрахунок рівня ендогенної інтоксикації за допомогою даних загального аналізу крові на гемолітичному аналізаторі (WBC, GRAN, LYM, NLR).

**Ключові слова:** передчасні пологи, передчасний розрив плодових оболонок, прогностичні маркери, ендогенна інтоксикація.

## Non-invasive prognostic markers of the risk of preterm rupture of the membranes in premature pregnancy

K.S. Lyubomyrska, V.G. Syusyuka, Yu.Ya. Krut, O.D. Kirilyuk, N.G. Izbytska, N.Yu. Boguslavska, O.V. Babinchuk

**The objective:** to study the prognostic significance of non-invasive markers of endogenous intoxication for determining the risk of premature rupture of membranes (PROM) at the gestation period of 26–34 weeks.

**Materials and methods.** During the study the patients were divided into two groups: the 1st (main) group – 80 women with PROM at 26–34 weeks of pregnancy, and the 2nd (control) group – 50 women with a physiological course of pregnancy and term delivery without complications. The mean age of the examined women was 29.60±6.30 years.

To determine the diagnostic value of the level of hematological indicators (concentration of leukocytes (WBC), granulocytes (GRAN), lymphocytes (LYM) in peripheral blood) and indices of endogenous intoxication (EI) as predictors of PROM and the initiation of preterm labor at a gestation period of 26–34 weeks, ROC-analysis was performed and the average quality of these prognostic factors was established ( $p < 0.001$ ).

**Results.** The optimal cut-off point (cut-off value) for predicting PROM in preterm pregnancy according to the criterion of the maximum balance between sensitivity and specificity corresponded to WBC was more than 12.3<sup>9</sup>/l, LYM – less than 19 %, GRAN – more than 76 %, NLR – more than 3.87, Kalf-Kalif's leukocyte intoxication index (LII) is more than 3.42, Ostrovsky's LII – more than 2.76. It was established that the area under the curve (AUROC) was 0.786 for WBC, 0.863 for LYM, 0.847 for GRAN, 0.866 for NLR, 0.753 for LII Ostrovsky, which testifies to the significant prognostic value of the studied predictors.

**Conclusions.** The main non-invasive markers of the degree of activity of the inflammatory process and the severity of endogenous intoxication in premature birth with PRPO in pregnant women are: the total number of leukocytes, the level of granulocytes and lymphocytes, Kalf-Kalif LII and the neutrophil-lymphocyte ratio.

In order to detect infectious markers of intra-amniotic infection and the further development of PROM and premature birth, it is recommended to calculate the level of endogenous intoxication in the second half of pregnancy using general blood analysis data on a hemolytic analyzer (WBC, GRAN, LYM, NLR).

**Keywords:** premature birth, premature rupture of membranes, prognostic markers, endogenous intoxication.

Дослідження проблеми невиношування вагітності (НВ) та розуміння основних ланок його патогенезу є одним з пріоритетних напрямків сучасного акушерства. Частота цієї патології сягає майже 30 % і, не маючи тенденції до зниження, безпосередньо впливає на демографічну ситуацію в країні [1, 3]. Актуальність проблеми зумовлена не тільки медичними, але й соціальними аспектами, оскільки НВ призводить до зниження народжуваності, високої перинатальної смертності недоношених новонароджених, інвалідизації дітей [8].

Передчасні пологи посідають особливе місце у структурі НВ, тому що є однією з основних причин перинатальної захворюваності та смертності новонароджених (75 % випадків припадає на передчасно народжених дітей) [2, 22, 24]. Питома вага недоношених дітей у структурі мертвонародження становить понад 50 %, до 80 % – ранньої неонатальної смерті. Щорічно у світі народжується 13 млн недоношених дітей, які у структурі малюкової смертності посідають перше місце [6].

Неонатальний період у недоношених дітей, які народилися від матерів з високим перинатальним ризиком, характеризується високою частотою порушень адаптації та реалізації перинатальної патології, а провідними у структурі захворювань є неонатальні енцефалопатії, рання анемія передчасно народжених, респіраторний дистрес-синдром, затримка внутрішньоутробного розвитку, вроджена пневмонія та некротизувальний ентероколіт [7].

Незважаючи на низьку специфічність і чутливість, традиційними клінічними ознаками загрози передчасних пологів вважаються регулярні маткові скорочення, що супроводжуються динамічним укороченням шийки матки і розкриттям маткового зіву. Щоденний клінічний досвід засвідчив, що приблизно у 50% жінок, госпіталізованих з діагнозом «загроза передчасних пологів», вагітність вдається пролонгувати до доношеного терміну [9]. На сьогоднішнє питання розроблення та впровадження нових способів прогнозування передчасного розриву плодових оболонок (ПРПО) при НВ залишається актуальним [9, 16, 23].

Установлено, що провідними медико-біологічними факторами ризику передчасних пологів є соматична патологія (захворювання нирок і серцево-судинна патологія), хронічні запальні захворювання статевих органів, ранні репродуктивні втрати в анамнезі, інтергенеративний проміжок менше 1 року [2]. Клінічна характеристика жінок з передчасними пологами у 22–27 тиж гестації з урахуванням даних їхнього анамнезу, висока частота запальних процесів статевих органів, оперативних втручань, а також гормональних порушень і зумовлених ними захворювань підтверджують поліетіологічність причин, які призводять до дуже ранніх передчасних пологів. Провідними факторами ризику розвитку дуже ранніх передчасних пологів є уrogenітальні інфекції і поєднання збудників, що може призвести до перинатальної смерті як реалізації інфекційного процесу [4, 5, 18].

Зібраний і проаналізований клінічний матеріал свідчить, що для виявлення груп високого ризику НВ потрібно робити оцінювання реакції організму на інфекційний процес [17, 19, 20]. Загальновідомими, але маловивченими у жінок з ПРПО у терміні гестації 26–34 тиж методами ідентифікації особливостей формування про- або протизапальної імунної відповіді є розрахунок співвідношення популяцій клітин крові, точніше – визначення лейкоцитарних індексів інтоксикації (ЛІІ) [11, 12, 14, 15, 21].

Разом з тим існуючі погляди щодо цього питання не були об'єктом спеціального вивчення, що свідчить про недостатнє висвітлення чутливості та специфічності лейкоцитарних маркерів запалення при ПРПО та робить актуальним дослідження діагностичних характеристик індексів ендогенної інтоксикації (ЕІ) у вагітних з ПРПО при недоношеній вагітності [10, 13, 22, 25, 26].

**Мета дослідження:** визначення прогностичної значущості неінвазивних маркерів ЕІ для визначення ризику передчасного розриву плодових оболонок у термінах гестації 26–34 тиж.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для реалізації поставленої мети у ході дослідження пацієнтки були розподілені на дві групи:

- 1-а (основна) група – 80 жінок з ПРПО у 26–34 тиж вагітності,
- 2-а (контрольна) група – 50 жінок з фізіологічним перебігом вагітності і терміновими пологами без ускладнень.

Середній вік обстежених жінок становив  $29,60 \pm 6,30$  року.

За допомогою ROC-аналізу визначено точки розмежування значень обраних чинників, які забезпечують його максимальну прогностичну цінність за показниками чутливості і специфічності. Дані ROC-аналізу представляли як середнє значення площі під ROC-кривою (AUC – Area Under Curve), побудованою за показниками чутливості (ЧТ) і специфічності (СП), і межі 95 % довірчого інтервалу (95 % ДІ).

З метою оцінювання внеску клініко-анамнестичних, лабораторних та молекулярно-генетичних чинників у вірогідність розвитку ПРПО при НВ розраховували відносний ризик та відношення шансів (ВР – RR, ВІШ – OR) з визначенням 95 % довірчого інтервалу (ДІ – СІ). Якщо значення RR та OR [95% СІ] від 0 до 1, то це відповідає зниженню ризику; при показниках RR та OR [95% СІ], що дорівнюють 1, – відсутність ефекту; при RR та OR [СІ 95 %], вищих за 1, – підвищений ризик.

Для прийняття рішення щодо віднесення пацієнток до групи ризику ПРПО використано метод послідовного оцінювання з граничними межами LR+ та LR-. Концепція коефіцієнта правдоподібності (LR) допомагає надати інтерпретацію тесту: це співвідношення ймовірності того, що даний результат тесту буде знайдений у пацієнта, який має захворювання, порівняно з ймовірністю того, що результат тесту виявиться у пацієнта, який не має захворювання.

Позитивний коефіцієнт правдоподібності (LR+) – це відношення ймовірності отримання позитивного результату тесту у пацієнта із захворюванням до цієї ймовірності у пацієнта, який не має цього захворювання (тобто відношення справжньопозитивного до хибнопозитивного). Негативний коефіцієнт правдоподібності (LR-) – це відношення ймовірності отримання негативного результату тесту у пацієнта з хворобою до цієї ймовірності у пацієнта, який не має цього захворювання (тобто відношення хибнонегативних показників до справжньонегативних показників). Ці коефіцієнти розраховували за формулами:

$$LR+ = \frac{Se}{1-Sp} \quad \text{та} \quad LR- = \frac{1-Se}{Sp}$$

Під час вивчення факторів ризику ПРПО при НВ використовували метод множинної логістичної регресії. За допомогою рівнянь логістичної регресії визначено, які з предикторів впливають на наслідки, та, використовуючи їхні значення, виконано оцінювання ймовірності того чи іншого наслідку.

Для визначення діагностичної цінності рівня гематологічних показників (рівень лейкоцитів (WBC), гранулоцитів (GRAN), лімфоцитів (LYM) у периферійній крові) та індексів EI як предикторів ПРПО та ініціації передчасних пологів у терміні гестації 26–34 тиж було проведено ROC-аналіз і встановлено середню якість цих прогностичних факторів.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Оптимальна точка відсічки (cut-off value) для прогнозування ПРПО при НВ за критерієм максимального балансу між чутливістю і специфічністю відповідала для WBC > 12,3<sup>9</sup>/л (рис. 1), для LYM < 19% (рис. 2), GRAN > 76% (рис. 3), для NLR > 3,87 (рис. 4), для ЛІІ Кальф-Каліфа > 3,42 (рис. 5), для ЛІІ Островського > 2,76 (рис. 6).

Установлено, що площа під кривою (AUROC) становила 0,786 для WBC, 0,863 для LYM, 0,847 для

GRAN, 0,866 для NLR, 0,753 для ЛІІ Островського, що свідчить про значущу прогностичну цінність досліджуваних предикторів (табл. 1). Основні операційні характеристики діагностичної ефективності предикторів ПРПО та передчасних пологів представлені нижче.

За допомогою інтегративного аналізу анамнезу, перебігу вагітності та лабораторних показників пацієнток основної та контрольної груп дослідження було виділено 11 чинників, які підвищували ризик ПРПО при НВ та ініціації передчасних пологів.

Зокрема, шанси НВ вірогідно (p<0,01) зростають у мешканок сільських районів у 2,25 раза (95 % СІ: 1,22–4,14), у жінок з показником GRAN >76 % в 11,46 раза (95 % СІ: 3,75–35,03), при збільшенні WBC > 12,3<sup>9</sup>/л – у 3,54 раза (95 % СІ: 1,91–6,58), за наявності передчасних пологів в анамнезі – у 8,13 (95 % СІ: 1,08–61,37) раза, LYM ≤ 19 % – у 7,25 (95 % СІ: 3,10–16,97) раза, при підвищенні рівня NLR понад 3,87 – у 6,15 (95 % СІ: 2,85–13,26) раза, рівня ЛІІ Кальф-Каліфа більше 3,42 – у 4,53 (95 % СІ: 1,68–12,23) раза, при підвищенні ЛІІ Островського понад 2,76 – у 2,37 (95 % СІ: 1,54–3,64) раза.

Ризик ПРПО у терміні гестації 26–34 тиж з подальшим розвитком передчасних пологів зростає за наявності загальноновідомих предикторів – істміко-цервікальної недостатності (OR=4,55; 95 % СІ: 1,25–16,55), порушення мікробіоценозу піхви за даними бактеріологічного дослідження (OR=4,33; 95 % СІ: 1,52–12,33), а також за недостатності матково-плацентарно-плодового кровообігу (OR=4,64; 95 % СІ: 1,48–14,53).

У табл. 2 наведена характеристика предикторів ПРПО при НВ у порядку зниження відносного ризику та відношення шансів.

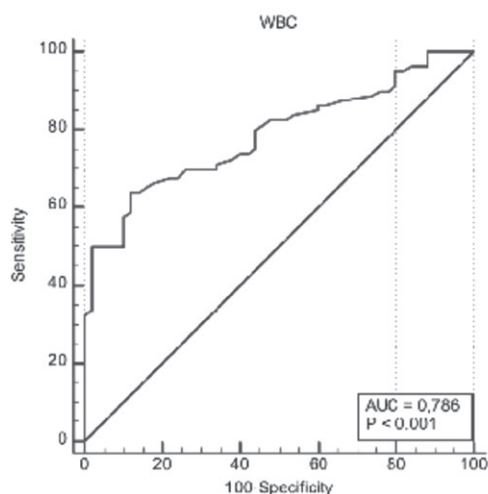
Не вдалося виявити тенденції, що набула статистичної значущості, зв'язку з передчасними пологами безсимптомної бактеріурії (OR=1,00; 95 % СІ: 0,30–3,28), віком вагітної > 35 років (OR=2,61; 95 % СІ: 0,89–7,64), наявності в анамнезі ранніх репродуктивних втрат (OR=2,61; 95 % СІ: 0,89–7,64),

Таблиця 1

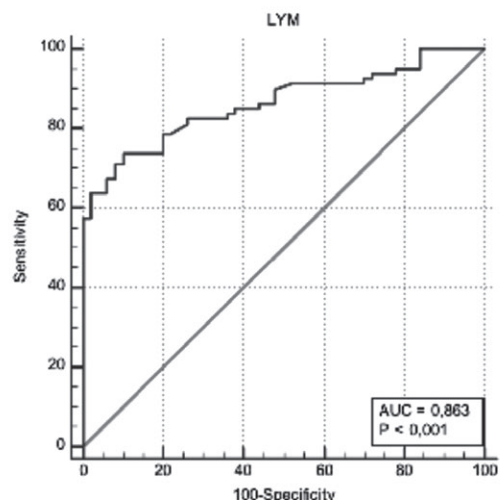
#### Операційні характеристики діагностичної ефективності гематологічних показників EI як предикторів ПРПО та передчасних пологів

Показник	Точка розмежування	Чутливість, %	Специфічність, %	Цінність позитивного прогнозу, %	Цінність негативного прогнозу, %
WBC	> 12,3 <sup>9</sup> /л	63,75	88	61,54	38,46
LYM	≤ 19 %	73,75	90	61,54	38,46
GRAN	> 76 %	68,75	94	61,54	38,46
NLR	> 3,87	73,75	90	61,54	38,46
ЛІІ Кальф-Каліфа	> 3,42	36,71	92	60,77	39,23
ЛІІ Островського	> 2,76	67,09	70	61,24	38,76

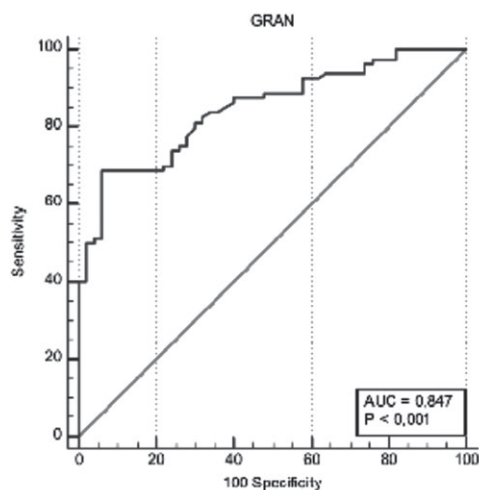
Примітки: WBC (white blood cells) – загальна кількість лейкоцитів; LYM – кількість лімфоцитів, %; GRAN – кількість гранулоцитів, %; NLR (neutrophil-to-lymphocyte ratio) – індекс співвідношення нейтрофільних гранулоцитів до лімфоцитів; ЛІІ (лейкоцитарний індекс інтоксикації) Я.Я. Кальф-Каліфа = (4міел+3ю+2п+с) (пл+1)/(мон+лімф) (еоз+1); ЛІІ (лейкоцитарний індекс інтоксикації) В. К. Островського = (міел+пл+ю+п+с) (лімф+мон+еоз+баз).



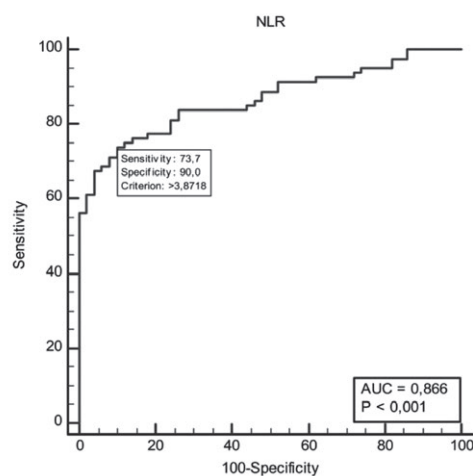
**Рис. 1.** Крива ROC-аналізу для прогнозування ризику ПРПО при НВ залежно від концентрації лейкоцитів (WBC) у периферійній крові



**Рис. 2.** Крива ROC-аналізу для прогнозування ризику ПРПО при НВ залежно від концентрації лімфоцитів (LYM) у периферійній крові



**Рис. 3.** Крива ROC-аналізу для прогнозування ризику ПРПО при НВ залежно від концентрації гранулоцитів (GRAN) у периферійній крові



**Рис. 4.** Крива ROC-аналізу для прогнозування ризику ПРПО при НВ залежно від концентрації нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення (NLR) у периферійній крові

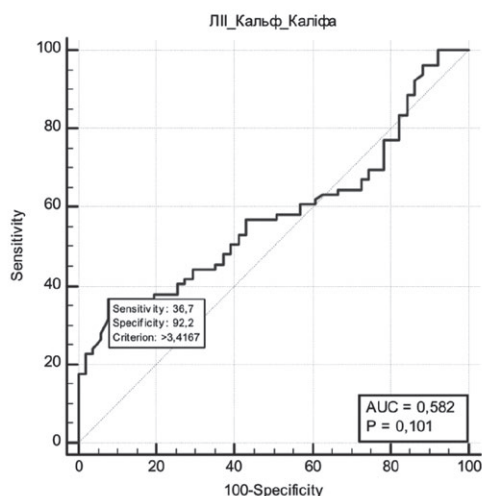
хронічного аднекситу (OR=0,50; 95 % CI: 0,17–1,50) та хронічного пієлонефриту (OR=0,50; 95 % CI: 0,17–1,50), через що дані фактори були виключені з формування моделі прогнозування передчасних пологів, асоційованих з ПРПО.

Для прийняття рішення щодо віднесення пацієнток до групи ризику ПРПО методом послідовного оцінювання вважали достатньою чутливість 95 %, специфічність 95 %, при цьому позитивний коефіцієнт правдоподібності (LR+) набуває значення 19, а негативний коефіцієнт правдоподібності (LR-) набуває значення  $1/19$ , або 0,05. Під час прогнозування передчасних пологів, асоційованих з ПРПО, використовуючи значення RR відповідного предиктора (див. табл. 2), можна стратифікувати вагітних з високим (LR+ = 19 або >) і низьким (LR- = 0,05 або <)

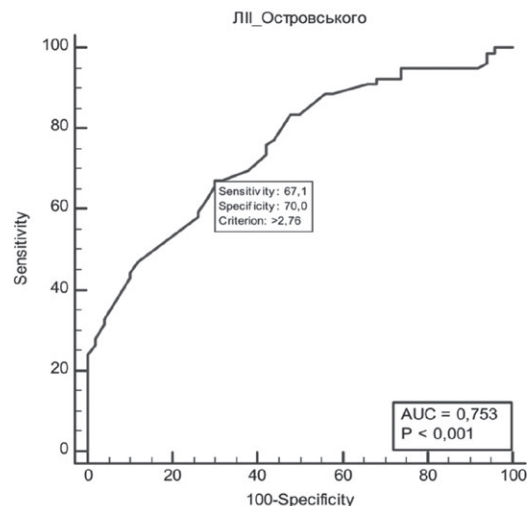
ризиком та розробити алгоритм подальшої тактики ведення вагітності та оптимізувати превентивні заходи.

Для виявлення найбільш чутливих предикторів ризику розвитку передчасних пологів було застосовано метод множинного лінійного покрокового регресійного аналізу. Установлено, що найбільш значущими незалежними предикторами передчасних пологів у жінок цієї категорії були гематологічні показники рівня EI, а саме WBC, LYM та GRAN.

Значення коефіцієнтів В є натуральними логарифмами співвідношення шансів відповідних змінних. Наявність у вагітної тої чи іншої незалежної змінної підвищує шанси виникнення акушерських ускладнень у EXP (В) разів. Математичний зв'язок між залежною (ймовірність передчасних пологів) та



**Рис. 5.** Крива ROC-аналізу для прогнозування ризику ПРПО при НВ залежно від концентрації ЛІІ Кальф-Каліфа у периферійній крові



**Рис. 6.** Крива ROC-аналізу для прогнозування ризику ПРПО при НВ залежно від концентрації ЛІІ Островського у периферійній крові

Таблиця 2

**Порівняльна характеристика предикторів ПРПО при недоношеній вагітності та ризику розвитку передчасних пологів**

Ознака	Наявність	Частота по групах				RR [95% CI]	OR [95% CI]
		Абс. число		%			
		ОГ	ГК	ОГ	ГК		
GRAN, % > 76	Так	55	3	68,75	6	11,46 [3,75-35,03]	34,47 [9,67-122,88]
	Ні	25	47	31,25	94		
Передчасні пологи в анамнезі	Так	13	1	16,25	2	8,13 [1,08-61,37]	9,51 [1,18-76,61]
	Ні	67	49	83,75	98		
LYM, % ≤ 19	Так	58	5	72,5	10	7,25 [3,10-16,97]	23,73 [8,25-68,22]
	Ні	22	45	27,5	90		
NLR > 3,87	Так	59	6	73,75	12	6,15 [2,85-13,26]	20,6 [7,6-55,84]
	Ні	21	44	26,25	88		
ЛІІ Кальф-Каліфа > 3,42	Так	29	4	36,25	8	4,53 [1,68-12,23]	6,54 [2,11-20,23]
	Ні	51	46	63,75	92		
Істміко-цервікальна недостатність	Так	18	3	22,5	6	3,75 [1,15-12,22]	4,55 [1,25-16,55]
	Ні	62	47	77,5	94		
Порушення МППК	Так	23	4	28,75	8	3,59 [1,31-9,87]	4,64 [1,48-14,53]
	Ні	57	46	71,25	92		
WBC, <sup>9</sup> /л > 12,3	Так	51	9	63,75	18	3,54 [1,91-6,58]	8,01 [3,39-18,96]
	Ні	29	41	36,25	82		
УПФ та/або ПФ у мікробіоценозі піхви (бакпосів)	Так	26	5	32,5	10	3,25 [1,32-7,98]	4,33 [1,52-12,33]
	Ні	54	45	67,5	90		
Мешканки віддалених сіл та районів	Так	36	10	45	20	2,25 [1,22-4,14]	3,27 [1,43-7,50]
	Ні	44	40	55	80		
ЛІІ Островського > 2,76	Так	53	16	66,25	32	2,37 [1,54-3,64]	6,63 [2,93-14,97]
	Ні	17	34	21,25	68		

Примітки: ОГ – основна група, ГК – група контролю.

незалежними (обраними у процесі мультivarіантно-го регресійного аналізу) змінними описує множинне рівняння логістичної регресії:

$$Y = \frac{1}{1 + e^{-x}},$$

де  $X = -8,85 + 0,19 * WBC - 0,09 * LYM + 0,12 * GRAN$ .

Запропонована нами прогностична модель є адекватною, зручною для застосування у практичній медицині та дає змогу з 85 % чутливістю, 72 % специфічністю оцінити ймовірність виникнення ПРПО при НВ.

## ВИСНОВКИ

1. Основними неінвазивними маркерами ступеня активності запального процесу та вираженості ендогенної інтоксикації при передчасних пологах на тлі ПРПО у вагітних є: загальна кількість лейкоцитів (WBC), рі-

вень гранулоцитів (GRAN) та лімфоцитів (LYM), лейкоцитарний індекс інтоксикації Кальф-Каліфа та нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення (NLR).

2. Згідно з проведеним ROC-аналізом, оптимальна точка відсічки (cut-off value) для прогнозування ПРПО при недоношеній вагітності за критерієм максимального балансу між чутливістю і специфічністю відповідала для  $WBC > 12,3^9$ /л, для  $LYM < 19\%$ ,  $GRAN > 76\%$ ,  $NLR > 3,87$ , ЛІІ Кальф-Каліфа  $> 3,42$ .

3. Для виявлення інфекційних предикторів реалізації інтраамніального інфікування та подальшого розвитку ПРПО та передчасних пологів жінкам, які перебувають на обліку у жіночій консультації, у другій половині вагітності рекомендовано проводити розрахунок рівня ендогенної інтоксикації за допомогою даних загального аналізу крові на гемолітичному аналізаторі (WBC, GRAN, LYM, NLR).

## Відомості про авторів

**Любомирська Катерина Сергіївна** – д-р філософії, асистент кафедри акушерства і гінекології Запорізького державного медичного університету; комунальне некомерційне підприємство «Обласний перинатальний центр» Запорізької обласної ради. *E-mail: lubomirskaae@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-8891-3829

**Сюсюка Володимир Григорович** – д-р мед. наук, доц. кафедра акушерства і гінекології Запорізького державного медичного університету; комунальне некомерційне підприємство «Обласний перинатальний центр» Запорізької обласної ради. *E-mail: svg.zp.ua@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-3183-4556

**Круть Юрій Якович** – д-р мед. наук, проф., завідувач кафедри акушерства і гінекології Запорізького державного медичного університету. *E-mail: yuriy.krut@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-0501-6752

**Ізбицька Ніна Григорівна** – канд. мед. наук, доц. кафедри акушерства і гінекології Запорізького державного медичного університету. *E-mail: ninaizbytskaya@gmail.com*

**Кирилюк Олександр Дмитрович** – канд. мед. наук, директор комунального некомерційного підприємства «Обласний перинатальний центр» Запорізької обласної ради; кафедра акушерства і гінекології Запорізького державного медичного університету. *E-mail: rdom5@i.ua*

**Богуславська Наталія Юріївна** – канд. мед. наук, заступник директора комунального некомерційного підприємства «Обласний перинатальний центр» Запорізької обласної ради; кафедра акушерства і гінекології Запорізького державного медичного університету. *E-mail: bohoslavka@i.ua*

**Бабінчук Олена Василівна** – канд. мед. наук, завідувачка пологовим відділенням комунального некомерційного підприємства «Обласний перинатальний центр» Запорізької обласної ради; кафедра акушерства і гінекології Запорізького державного медичного університету. *E-mail: babinchukev@gmail.com*

## Information about the authors

**Lyubomirskaya Katherina S.** – PhD, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Zaporizhzhia State Medical University. Municipal non-profit enterprise «Regional perinatal center» of the Zaporizhzhia regional council. *E-mail: lubomirskaae@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-8891-3829

**Siusiuka Volodymyr G.** – MD, PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Zaporizhzhia State Medical University. Municipal non-profit enterprise «Regional perinatal center» of the Zaporizhzhia regional council. *E-mail: svg.zp.ua@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-3183-4556

**Krut Yuriy Y.** – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department. Department of Obstetrics and Gynecology of the Zaporizhzhia State Medical University. *E-mail: yuriy.krut@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-0501-6752

**Izbitska Nina G.** – PhD, Associate professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Zaporizhzhia State Medical University. *E-mail: ninaizbytskaya@gmail.com*

**Kyryliuk Olexandr D.** – PhD, Director of the Municipal non-profit enterprise «Regional perinatal center» of the Zaporizhzhia regional council; Department of Obstetrics and Gynecology of the Zaporizhzhia State Medical University. *E-mail: rdom5@i.ua*

**Bohuslavskaya Natalia Y.** – PhD, Director's assistant of the Municipal non-profit enterprise «Regional perinatal center» of the Zaporizhzhia regional council; Department of Obstetrics and Gynecology of the Zaporizhzhia State Medical University. *E-mail: bohoslavka@i.ua*

**Babinchuk Olena V.** – PhD, Chief of the Maternity Department of the Municipal non-profit enterprise «Regional perinatal center» of the Zaporizhzhia regional council; Department of Obstetrics and Gynecology of the Zaporizhzhia State Medical University. *E-mail: babinchukev@gmail.com*

## ПОСИЛАННЯ

- Vorobyova II, Zhivetskaya-Denisova AA, Tkachenko VB, Rudakova NV, Tolkach SM. Miscarriage of pregnancy: current views on the problem (literature review). *Health of Woman*. 2017;3(119):113-7.
- Dyak KV, Ysko AM. Causative factors of premature birth (a new look at the problem). *Neonatal Surg Perinatal Med*. 2017;1(23):62-8.
- Zhivetskaya-Denisova AA, Vorobyova II, Tkachenko VB, Rudakova NV. Miscarriage of pregnancy: modern approaches to diagnostics, prevention, and treatment. *Perinatol Pediatr*. 2017;2(70):91-8.
- Mosendz OV. Clinical and anamnestic aspects of very early preterm birth. *Perinatol Reprod: from Res to practice*. 2021;3:35-42.
- Mosendz OV. Causes and clinical picture of very early preterm birth. *Reprod health of Woman*. 2021;6(51):44-9.
- Oleksienko IV, Chaika GV, Zaslavskaya MG, Prolygina IV. Modern view at etiology, diagnostics and treatment of isthmic-cervical incompetence of the cervix (literature review). *Bulletin of Vinnitsa National Medical University*. 2016;1(20):137-40.
- Sirenko O. The structure of perinatal pathology in premature children with gestational age 34 (0/7) – 36 (6/7) weeks. *Neonatal, Surg Perinatal Med*. 2017;3(25):23-8.
- Solovey VM. Modern views on the predictors of recurrent miscarriage in early gestation (review of literature). *Bukovinian Medical Herald*. 2020;1(93):250-6.
- Shevchenko AA, Lyubomirskaya KS, Kyryliuk OD. Pregnancy loss: risk factors, pathogenesis and prognosis. *International Journal of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*. 2016;10(2-3):58-63.
- Asadi N, Faraji A, Keshavarzi A, Akbarzadeh-Jahromi M, Yoosofi S. Predictive value of procalcitonin, C-reactive protein, and white blood cells for chorioamnionitis among women with preterm premature rupture of membranes. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019;147(1):83-8. doi: 10.1002/ijgo.12907.
- Caloone J, Rabilloud M, Boutitie F, Traverse-Glehen A, Allias-Montmayeur F, Denis L, et al. Accuracy of several maternal seric markers for predicting histological chorioamnionitis after preterm premature rupture of membranes: a prospective and multicentric study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016;205:133-40. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.08.022.
- Cho HY, Jung I, Kwon JY, Kim SJ, Park YW, Kim Y-H. The Delta Neutrophil Index as a predictive marker of histological chorioamnionitis in patients with preterm premature rupture of membranes: A retrospective study. *Plos One*. 2017;12(3):e0173382. doi: 10.1371/journal.pone.0173382.
- Cobo T, Jacobsson B, Kacerovsky M, Hougaard DM, Skogstrand K, Gratacós E, et al. Systematic and local inflammatory response in women with preterm rupture of membranes. *PLoS One*. 2014;9(1):e85277. doi: 10.1371/journal.pone.0085277.
- Estrada-Gutierrez G, Gomez-Lopez N, Zaga-Clavellina V, Giono-Cerezo S, Espejel-Núñez A, Gonzalez-Jimenez MA, et al. Interaction between pathogenetic bacteria and intrauterine leucocytestrigger alternative molecular signaling cascades leading to labor in women. *Infection and Immunity*. 2010;78(11):4792-9. doi: 10.1128/IAI.00522-10.
- Etyang AK, Omuse G, Mukaindo AM, Temmerman M. Maternal inflammatory markers for chorioamnionitis in preterm prelabour rupture of membranes: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies. *Syst Rev*. 2020;9(1):141. doi: 10.1186/s13643-020-01389-4.
- Godeluck A, Gérardin P, Lenclume V, Mussard C, Robillard P-Y, Sampéris S, et al. Mortality and severe morbidity of very preterm infants: comparison of two French cohort studies. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):360. doi: 10.1186/s12887-019-1700-7.
- Helmo FR, Alves EAR, Moreira RAA, Severino VO, Rocha LP, Gonçalves ML, Monteiro DR, et al. Intrauterine infection, immune system and premature birth. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(9):1227-33. doi: 10.1080/14767058.2017.1311318.
- Lee WL, Chang WH, Wang PH. Risk factors associated with preterm premature rupture of membranes (PPROM) Taiwan. *J Obstet Gynecol*. 2021;60(5):805-6. doi: 10.1016/j.tjog.2021.07.004.
- Menon R, Behnia F, Polettini J, Richardson LS. Novel pathways of inflammation in human fetal membranes associated with preterm birth and preterm prelabour rupture of the membranes. *Semin Immunopathol*. 2020;42(4):431-50. doi: 10.1007/s00281-020-00808-x.
- Pasquier JC, Claris O, Rabilloud M, Ecochard R, Picaud J-C, Moret S, et al. Intentional early delivery versus expectant management for preterm premature rupture of membranes at 28-32 weeks' gestation: A multicentre randomized controlled trial (Micado study). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;233:30-7. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.11.024.
- Popowski T, Goffinet F, Batteux F, Maillard F, Kayem G. Prediction of maternofetal infection in preterm premature rupture of membranes: serum maternal markers. *Gynecol Obstet Fertil*. 2011;39(5):302-8. doi: 10.1016/j.gyobfe.2010.11.006.
- Rundell K, Panchal B. Preterm Labor: Prevention and Management. *Am Fam Physician*. 2017;95(6):366-72.
- Schlabritz-Loutsevitch N, Maher J, Buchmann J, Buchmann J, Naberezhnev Y, Winarno AS, et al. Mid-trimester preterm premature rupture of membranes (PPROM): etiology, diagnosis, classification, international recommendations of treatment options and outcome. *J Perinat Med*. 2017;46(5):465-88. doi: 10.1515/jpm-2017-0027.
- Schmitz T, Sentilhes L, Lorthe E, Denis G, Madar H, Doret-Dion M, et al. Preterm premature rupture of the membranes: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;236:1-6. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.02.021.
- Schumacher A, Sharkey DJ, Robertson SA, Zenclussen AC. Immune cells at the fetomaternal interface: how the microenvironment modulates immune cells to foster fetal development. *J Immunol*. 2018;201(2):325-34. doi: 10.4049/jimmunol.1800058.
- Suff N, Story L, Shennan A. The prediction of preterm delivery: What is new? *Semin Fetal Neonatal Med*. 2019;24(1):27-32. doi: 10.1016/j.siny.2018.09.006.

*Стаття надійшла до редакції 17.05.2022. – Дата першого рішення 23.05.2022. – Стаття подана до друку 22.06.2022*