

Пологова діяльність як прояв системної запальної реакції (Огляд літератури)

О. С. Загородня¹, Ю. Б. Моцюк², Т. В. Амерханова³

¹ Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

² Івано-Франківський національний медичний університет

³ ПВНЗ «Київський медичний університет»

Пологова діяльність є результатом бурхливої біологічної реакції, участь в якій беруть гуморальні, клітинні ланки імунітету. Тому всі спроби зупинити передчасну скоротливу активність матки на рівні міометрія справляють лише тимчасовий ефект. У цьому огляді читачеві запропоновано сучасні наукові дані стосовно ролі імунних механізмів у походженні пологової діяльності з погляду можливостей прогнозування її аномалій та патогенетично обґрунтованого лікування передчасних пологів.

Баланс цитокінів відіграє роль вже у процесі імплантації, при взаємодії між ендометрієм та плідним яйцем. Підвищений вміст прозапальних цитокінів в ендометрії більш властивий жінкам з нормальною імплантацією, ніж пацієнткам зі звичними репродуктивними втратами. Децидуалізація ендометрія, ремоделювання судин відбувається під впливом медіаторів прозапальної спрямованості. Традиційний погляд на патогенез передчасної пологової діяльності передбачає інфекційну її природу, що підтверджується поширеністю інфікування недоношених новонароджених та має пояснення в активації прозапальних медіаторів.

Окреслено сучасні міркування з приводу первинності запальної відповіді при передчасному розриві плодових оболонок. Неоднорідність запальної відповіді у різних пацієнток віднайшла пояснення у поліморфізмі генів, що кодуєть основні рецептори імунної відповіді – TOLL-рецептори. Відкриття численних білків гострої фази запалення привело до пошуку їхньої ролі в реалізації пологової діяльності. Наразі здатність стимулювати пологову діяльність показано для білка FCGR3A та гаптоглобіну.

Недостатнє врахування ролі запальної реакції, зокрема – її системності, у патогенезі передчасної пологової діяльності призвело до переоцінювання можливостей токолітичної терапії. Мета-аналізи зазначають, що застосування токолітиків, попри ефективне збільшення тривалості вагітності, не покращує стану та прогнозу для новонародженого. Більшість токолітичних препаратів мають точкою прикладання частини міоциту, контакт з якими блокує його скорочення. Проте всі вони, за виключенням індометацину, не впливають на імунологічні причини розвитку передчасної пологової діяльності, а отже – не усувають їхньої дії на плід.

Запальна реакція не завжди має інфекційне походження, тому так само не віднайшла поширення тактика рутинного призначення антибактеріальних препаратів з метою попередження передчасних пологів. Наразі слід визнати, що потужні запальні процеси, що лежать в основі пологової діяльності, передчасної зокрема, у більшості випадків визначають невідворотність передчасного розродження.

Перспективними можна вважати дослідження з пошуку регуляції запальних механізмів для регуляції пологової діяльності, але вони перебувають на ранніх теоретичних етапах. Для сучасного лікаря системність запальної реакції має практичне значення для розуміння причин швидкої генералізації процесу при хоріоамніоніті, вчасної діагностики та реагування, а також особливостей перебігу раннього неонатального періоду.

Ключові слова: передчасні пологи, прозапальні цитокіни, запальна реакція, передчасний розрив плодових оболонок.

Labour as a manifestation of systemic inflammatory reaction (Literature review)

O. S. Zahorodnia, Yu. B. Motsyuk, T. V. Amerkhanova

Childbirth is the result of a rapid biological reaction, in which the humoral and cellular links of immunity take part. Therefore, all attempts to stop the uterine premature contractile activity at the level of the myometrium have only a temporary effect. This review deals with the modern scientific data about the role of immune mechanisms in the labor activity origin from the point of view of the possibilities of predicting its anomalies and pathogenetically based treatment of premature labor.

Cytokine balance plays a role already in the process of implantation, during the interaction between the endometrium and the fertilized egg. The increased content of pro-inflammatory cytokines in the endometrium is more typical for the women with normal implantation than for the patients with recurrent reproductive losses. Endometrial decidualization, vascular remodeling occurs under the influence of pro-inflammatory mediators. The traditional view of the preterm labor pathogenesis assumes its infectious nature, which is confirmed by the prevalence of infection in premature newborns and is explained by the activation of pro-inflammatory mediators.

Modern opinions regarding the primacy of the inflammatory response in premature rupture of the fetal membranes are outlined. The heterogeneity of the inflammatory response in different patients found an explanation in the polymorphism of genes encoding the main receptors of the immune response – TOLL receptors. The discovery of numerous proteins of the acute inflammation phase led to the search for their role in the implementation of labor activity. So far, the ability to stimulate labor activity has been shown for FCGR3A protein and haptoglobin.

Inadequate consideration of the inflammatory reaction role, in particular its systemic nature, in the pathogenesis of premature labor has led to an overestimation of the possibilities of tocolytic therapy. Meta-analyses indicate that the use of tocolytics, despite the effective increase in the duration of pregnancy, does not improve the condition and prognosis of the newborn. Most tocolytic drugs have a point of application of a part of the myocyte, contact with which blocks its contraction. However, all of them, with the exception of indomethacin, do not affect the immunological causes of the development of premature labor, and therefore do not eliminate their effect on the fetus.

The inflammatory reaction does not always have an infectious origin, so the management of routinely prescribing antibacterial drugs to prevent premature births has also not spread. At present, it should be recognized that powerful inflammatory processes underlying labor activity, premature in particular, in most cases determine the inevitability of premature birth.

Research on finding the regulation of inflammatory mechanisms for the regulation of labor activity can be considered promising, but they are in the early theoretical stages. For a modern doctor, the systemic nature of the inflammatory reaction is of practical importance for understanding the reasons for the rapid generalization of the process in chorioamnionitis, timely diagnosis and response, as well as the features of the course of the early neonatal period.

Keywords: *premature birth, pro-inflammatory cytokines, inflammatory reaction, premature rupture of membrane.*

За звичайних умов в організмі людини існує чутливий баланс біологічно активних речовин про- та протизапальної дії, кожна з ланок яких активується залежно від потреб. Так, при інфекційних захворюваннях та травмах закономірно активуються міжклітинні месенджери прозапальної дії, до яких належить фактор некрозу пухлини (ФНП), інтерлейкін-1 (ІЛ-1), інтерлейкін-2 (ІЛ-2), інтерлейкін-6 (ІЛ-6), інтерлейкін-8 (ІЛ-8), інтерферон та інші.

Прозапальна активність властива також деяким факторам зсідання крові, зокрема – інгібітору активатора плазміногену та фактору активації тромбоцитів, що пов'язує систему неспецифічного імунітету та регуляцію гемостазу. Після завершення фази альтерації та ексудації розпочинається фаза домінування цитокінів протизапальної дії, серед яких для репродуктивного процесу найбільш важливими є інтерлейкін-4 (ІЛ-4), інтерлейкін-10 (ІЛ-10) та трансформівний фактор росту (ТФР).

Відомо, що постійного запасу міжклітинних медіаторів у цитоплазмі не існує, регуляція їхнього продукування здійснюється шляхом стимуляції транскрипції генів у відповідь на різні подразники, фізіологічні та патологічні, екзогенні та ендогенні. Реалізація ефекту цитокінів також відбувається шляхом активації відповідних генів у клітинах-мішенях [1].

Традиційно вважають, що найбільш поширеною причиною передчасних пологів (ПП) є інфекційний процес [2]. На доказ концепції, що ПП є результатом передчасної активації запального процесу, свідчить той факт, що 79% передчасно народжених дітей мають прояви інфікування [3,4]. О. Мосендз (2022), вивчаючи анамнез породіль з дуже ранніми ПП, виявила у кожній третій з них вказівку на вогнище уrogenітальної інфекції [5]. У разі передчасного розриву плодових оболонок (ПРПО) складно визначити, чи є інфекційно-запальна реакція причиною розриву мембран, а відтак – чинником передчасної пологової діяльності, чи час, що минув від розриву оболонок, був достатнім для контамінації та розмноження мікроорганізмів.

A. Combs et al. (2014) проаналізували результати амніоцентезу 298 роділь з ПП, що розпочались на тлі цілого плодового міхура [6]. У всіх зразках було досліджено вміст 16S-фрагмента рибосомальної ДНК методом полімеразної ланцюгової реакції, а також бактеріологічним методом визначено наявність мікроорганізмів. 16Sp ДНК вважають незалежним та швидким для ви-

значення маркером мікробної інвазії середовища. Лише 29 (10%) зразків були позитивними, тобто лише десята частина всіх ПП з інтактними плодовими мембранами супроводжується доведеною мікробною інвазією.

Крім того, було досліджено концентрацію ІЛ-6 та глюкози в усіх зразках та продемонстровано, що обидва показники можна використовувати для визначення інфекційного ураження амніотичної рідини. Концентрація глюкози в амніотичній рідині менше 20 мг/дл свідчить про мікробну інвазію з чутливістю 89% та специфічністю 88%. Підвищений вміст ІЛ-6 у зразку (більше 11,3 нг/мл) має чутливість 86% та специфічність 87%.

Складність оцінювання досліджень, подібних до наведеного вище, полягає у тому, що вивчають цитокіновий профіль жінок з констатованим станом передчасної пологової діяльності. Неможливо чітко визначити, чи є зростання вмісту прозапальних медіаторів чинником чи наслідком індукції пологової діяльності [7].

A. Ozel et al. (2020) вивчали прогностичне значення стосовно септичних ускладнень ПРПО таких маркерів, як співвідношення нейтрофільних гранулоцитів /лімфоцитів та тромбоцитів/лімфоцитів у крові вагітної [8]. Попри попередні публікації, у яких фіксували зростання обох коефіцієнтів у вагітних з ПРПО [9], автори виявили лише збільшення співвідношення нейтрофільних гранулоцитів /лімфоцитів. Показник є маркером співвідношення специфічної та неспецифічної ланок імунітету. Крім цього, вони засвідчили пряму залежність між підвищеннями цього коефіцієнта та розвитком неонатального сепсису.

До слова, V. Chrystoforaki et al. (2020) продемонстрували можливість прогнозувати викидень у ранніх термінах у жінок без наявних чинників ризику на підставі зростання цього співвідношення (більше 5,8) [10]. Утім, ця ідея має лише прогностичне підґрунтя, адже не дає можливості попереджати невиношування. Зазначені коефіцієнти намагались також застосувати для прогнозування прееклампсії, втім їхнє зростання після 20 тиж у жінок, які у подальшому зазнали гіпертензивних розладів, не було показовим. Паралельно виявлено істотне зменшення середнього обсягу тромбоцитів, що й було рекомендовано у якості чутливого прогностичного маркера [11–13].

Ще одним показником гемограми, що може додати чутливо прогнозувати септичні ускладнення при ПРПО, за даними К. Любомирської та співавторів (2022), є індекс лейкоцитарної інтоксикації (його зна-

чення більше 3,54 свідчить про активний запальний процес у хоріоні). Розрахований за формулою, запропонованою Я. Кальф-Каліфом [14], індекс свідчить про баланс клітинної та гуморальної ланки імунітету.

Останніми роками з'явилися нові дані про тонкі процеси, що відбуваються з імунною системою у процесі імплантації та подальшого прогресування вагітності. Так, E. Margalioth et al. (2006), проаналізувавши найбільш поширені причини звичних втрат вагітності, поділили їх на три основні групи – залежні від аномалій розвитку плода, від неспроможності ендометрія до повноцінної імплантації та порушення взаємодії між зазначеними двома чинниками [15].

В основі цієї взаємодії лежить синтез цитокінів як здоровим ендометрієм, так й імунними клітинами. Провідну роль у цій взаємодії відіграють ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-11, трансформівний фактор росту- β та фактор пригнічення лейкемії, що мають прозапальну активність [16].

Дослідженнями S. Rajael et al. (2011) встановлено, що в ендометрії жінок з нормальною фертильною функцією вміст зазначених прозапальних чинників є значно вищим, ніж у пацієток зі звичними втратами вагітності [17]. ІЛ-6 продукується клітинами ендометрія, його виділення значно активується саме під час імплантації, саме з його участю відбувається децидуалізація ендометрія, ремоделювання тканин, що лежить в основі формування плаценти [18].

Про подібність реакції імплантації та запалення свідчить, у тому числі, активна неоваскуляризація, рушійним чинником якої є ІЛ-8. Джерелом цього цитокіну, крім клітин ендометрія, є натуральні кілери внутрішньої оболонки матки. Окрім активної проангіогенної дії він стимулює експресію Fas-лігандів на поверхні клітин ендометрія [19]. Взаємодія цих рецепторів з білком Fas (представником родини фактора некрозу пухлин) активує апоптоз, а саме – зменшену здатність клітин ендометрія до апоптозу розглядають як один з провідних клітинних механізмів невиношування вагітності [20].

Особливий вид Т-хелперів, що експресує на своїй поверхні фактор Foxp3, отримав назву регуляторних Т1-клітин, або TReg. Основна їхня функція полягає в алорегуляції Т-хелперів, що під час вагітності реалізується відносним домінуванням Т2-клітин та посиленням синтезом протизапальних цитокінів – ІЛ-10 та TGF. Теоретичне значення цих клітин підтверджено в експерименті, у якому уведення чистої культури TReg попереджало викидні у мишей [21].

Провідну роль прозапальних факторів у пологовій діяльності підтверджує відома закономірність зростання ризику ПП на тлі специфічних та неспецифічних запальних процесів піхви, адже при цьому значення має і неадекватна стимуляція місцевих імунних механізмів [22].

Тим не менш інфекційний процес не є єдиним чинником, що провокує викид прозапальних факторів. Подібну реакцію спричинює різке зростання концентрації адренокортикотропного гормону, що підтверджує концепцію про роль стресу серед причин ПП, збільшення вмісту протеїну сурфактанта та механічне перерозтягнення матки [22].

Подальше прогресування пологів визначається взаємним потенціюванням цитокінів, зокрема виділенням найбільш значущих для скорочення матки ІЛ-1, ІЛ-8 та ІЛ-6, активацією циклооксигенази II типу, що запускає транспорт іонів кальцію всередину міоцита та посилює його здатність до скорочення, а також металопротеїназ – групи ферментів, які змінюють структуру колагену, що клінічно призводить до вкорочення та згладжування шийки матки [23].

M. Pandey et al. (2016) у дослідженні типу випадок-контроль вивчали поширеність поліморфізму генів Па та П β у жінок з передчасним спонтанним розродженням. Вони встановили, що мутації обох генів у формі заміни цитозину на тимін у деяких положеннях є незалежним чинником ризику ПП у північній Індії [24]. Та сама група авторів подібну закономірність виявила і для поліморфізму ІЛ-10 та фактора некрозу пухлин [25, 26].

Особливу роль в ініціації та прогресуванні пологової діяльності відіграє ІЛ-8 – представник родини прозапальних цитокінів. Джерелом утворення цього цитокіну є різні клітини з імунокомпетентною активністю, локалізовані як у крові, так і в тканинах. На відміну від більшості інших інтерлейкінів, ІЛ-8 має обмежене поле дії – переважно це нейтрофільні гранулоцити. Саме активація цих клітин зумовлює їхню активну міграцію у місце виділення цитокіну (власне, у вогнище запалення). Тут нейтрофільні гранулоцити починають виділяти численні ферменти, які синтезуються в їхніх гранулах, що спричинює інтенсивну деструкцію компонентів сполучної тканини [27]. Було навіть запропоновано призначення антитіл до ІЛ-8 у якості терапевтичного заходу за наявності системних запальних захворювань з тяжким перебігом, а саме – гломерулонефриту, артритів та дерматитів. Попередження нейтрофілзалежного руйнування сполучної тканини продемонструвало клінічну ефективність в експерименті [28]. Проте до застосування таких засобів в акушерській практиці ще далеко.

Простагландини є ключовими учасниками міжклітинної взаємодії, зокрема – у реалізації процесів пологової діяльності. Концентрація Pgf2 α критично зростає в амніотичній рідині між 38-м та 41-м тижнями вагітності. Також встановлено кореляцію між недостатнім зростанням вмісту цього чинника та низькою оцінкою шийки матки за шкалою Бішопа при перенесеній вагітності. Рецептори до цього типу простагландинів виявлено у великій кількості у міометрії вагітної матки [27]. С. Xu et al. (2015) фіксували значне зростання вмісту простагландинів у пацієток з ПРПО при недоношеній вагітності [29].

В експерименті стимуляцію утворення Pgf2 α амніоном досягають уведенням в амніотичну порожнину фільтрованої бактеріальної маси, отримуючи початок пологової діяльності.

Роль запальної реакції у розвитку передчасної пологової діяльності досліджено і на генетичному рівні. Оскільки інтенсивність імунної відповіді є різною у різних індивідуумів на один і той самий подразник, було ініційовано дослідження з позицій як цілого геному, так і окремих екзотів. Зокрема, на прикладі 40 тис.

білих жінок з ПП було виявлено більш високу частоту мутацій генів, що кодують будову білків, залучених у процес ініціації та пригнічення імунної відповіді.

Один з них – TOLL-рецептори, зокрема 10-й тип цих молекул. Розташовуючись на поверхні макрофагів, дендритних клітин, епітеліоцитів вистилки респіраторного та гастроінтестинального тракту, ці рецептори сприймають ліпополісахариди зруйнованої бактеріальної клітинної стінки, а також продукти клітинної загибелі – сечову кислоту, кристали холестеролу, екстрацелюлярний аденозинтрифосфат тощо.

Під час взаємодії цих молекул з TOLL-рецептором формується мультипротеїновий комплекс – інфлосома, яка через каспазу-1 стимулює утворення ІЛ-1 β . Недостатнє метилювання в експерименті генів, що визначає будову цих рецепторів, спотворює їхню взаємодію як з інфекційними агентами, так і з сигналами небезпеки, які виникають при загибелі клітини або клітинному стресі. З цими самими генами пов'язаний підвищений ризик інших захворювань, в основі яких лежить спотворена імунна відповідь – пародонтит та запальна хвороба кишечника наприклад [30].

Доведено роль бактеріальної інфекції у патогенезі передчасної пологової діяльності, але невідомо достеменно, чи відіграє роль системність цього інфекційного процесу. Так, при мікробіологічних дослідженнях різного матеріалу, отриманого від породіль та новонароджених (материнська кров, піхвові виділення, навколоплідна вода, плацента, пуповинна кров), отримували чисті культури або збудників, що передаються статевим шляхом, або коменсальної мікрофлори. Оскільки безпосередніх чинників, що провокують пологову діяльність, ці мікроорганізми не мають, а точно володіють здатністю різко посилювати продукування прозапальних чинників, то припускають, що саме це і є провідним механізмом. Це також може пояснювати недостатню ефективність антибактеріальних препаратів для попередження ПП [31].

Потужний вплив на синтез прозапальних цитокінів справляють також і віруси. Зокрема, у 40% зразків амніотичних вод від породіль з ПП виявлено геном аденовірусу (у групі своєчасних пологів – лише 20,5%) [33]. Проте попри таку закономірність чіткої кореляції між респіраторною вірусною інфекцією та передчасною пологовою діяльністю не виявлено. Це підтверджено і спонтанними глобальними епідеміологічними дослідженнями.

Так, епідемії 2005 та 2009 рр. вірусної атипової пневмонії демонстрували значне зростання частоти госпіталізації саме вагітних, тяжкої респіраторної недостатності та летального наслідку у вагітних, але не ПП [33]. А ще більш показовими є результати пандемії COVID-19. Численними дослідженнями встановлено, що попри очікуване зростання частоти ПП у вагітних на тлі інфекції, яке супроводжується надпотужним впливом на цитокінову регуляцію, такого ефекту не спостерігали [34,35].

З огляду на поширеність грибкової інфекції у вагітних, важливими є дослідження, присвячені

вивченню впливу *Candida alb.* на розвиток передчасної пологової діяльності. Такі дослідження лімітовані складністю отримання чистої культури *Candida alb.* з матеріалу, отриманого з порожнини матки, залежності між ним та передчасним розродження не виявлено [36].

Як вже було зазначено, запальна реакція не завжди є ідентичною інфекційному процесу. Зокрема, L. Gomez-Lopes et al. (2015) досліджували маркери клітинного старіння у плацентах від своєчасних та передчасних розроджень, урахувавши наявність спонтанної пологової діяльності. Вони відзначили, що у плацентах від породіль з спонтанним початком пологової діяльності, незалежно від терміну, знижена експресія одного з найпотужніших антионкогенів – P53. Саме цей антионкоген визначає захист від пухлинного росту. З мутацією гена, що кодує цей білок, або з порушенням його експресії пов'язують до 50% усіх випадків злоякісних новоутворень. Крім того, білок є однією з мішеней проонкогенів – чинників патогенезу онкогенних збудників, вірусу папіломи людини зокрема.

Механізм протионкогенної активності P53 полягає у пригніченні реплікації РНК. Під час порівняння зразків від жінок з передчасною пологовою діяльністю та своєчасними пологами саме передчасне розродження окреслило більш низькі значення білка P53. Інший маркер клітинного старіння – асоційована з клітинним старінням β -галактозидаза – навпаки, демонструє зростання концентрації при ПП, на відміну від плацент від своєчасних спонтанних пологів та розроджень без пологової діяльності.

Наведені чинники антипроліферативну регуляцію здійснюють шляхом пригнічення синтезу РНК. Припускають, що дисоціація маркерів клітинної проліферації та їхніх антагоністів є тригером запуску запальної реакції з подальшою пологовою діяльністю [37].

ПРПО є причиною третини всіх ПП [38]. Досі не існує остаточного погляду стосовно первинності запального ураження плодових оболонок при їхньому допологовому розриві. Kazım Uçkan et al. у 2022 р. оприлюднили результати дослідження, присвяченого прогностичному значенню різних маркерів, які традиційно використовують для виявлення запального процесу, щодо розвитку септичних ускладнень. З-поміж основних висновків: збільшення вірогідності запального ураження оболонок (ВР 1,6) при зростанні співвідношення концентрації нейтрофілівних гранулоцитів та лімфоцитів понад 2,82, синдрому дихальних розладів новонародженого при збільшенні тромбокрити понад 0,19 (ВР 3,9) [39].

Попри очікувальну тактику, яку обирають у разі ПРПО при недоношеній вагітності, спонтанний початок пологової діяльності є саме наслідком запальної реакції. Так, J. Sohn et al. (2022) оприлюднили результати аналізу залежності тривалості часу, що минув від розриву амніотичних оболонок до розродження у різні гестаційні терміни, від наявності запального процесу у хоріоні та амніоні.

Гістологічним критерієм запального процесу було виявлення скупчень 5 та більше нейтрофільних гранулоцитів у хоріоні або амніоні. По-перше, що меншим був гестаційний термін, то вищою була частота гістологічно підтверженого запального процесу – 59,5% у терміни менше 26 тиж, 47,4% – у 26–30 тиж, 25,1% – у 30–34 тиж. Наявність запального процесу значно зменшує тривалість очікувальної тактики [40].

Оскільки дискутабельним лишається питання первинності чи вторинності ПРПО стосовно інтраамніотичного запалення, тривають пошуки лабораторного критерію визначення такого запалення до появи клінічних симптомів. «Золотим стандартом» досі вважають виявлення в амніотичній рідині, отриманій шляхом амніоцентезу, підвищеного вмісту різних класів інтерлейкінів та металопротеїназ. Однак таке дослідження має численні етичні обмеження та досі не може бути впроваджене у рутинну клінічну практику.

Натомість J. Bask et al. (2023) дослідили сироваткову концентрацію кількох десятків молекул, відомих як білки гострої фази запалення, у вагітних з аналізом подальшого розвитку у них хоріоамніоніту. Серед усіх досліджених молекул можливу роль прогностичного фактора було встановлено для FCGR3A та гаптоглобіну. Перша молекула представляє собою трансмембранний глікопротеїн, рецептор IgG, який експресується на поверхні різних імунокомпетентних клітин та залучений до біологічно активних реакцій антитілозалежної цитотоксичності та фагоцитозу. Мутації, що призводять до підвищеної експресії цього чинника, лежать в основі аутоімунних захворювань, атипової запальної відповіді. Виявлено, що інтраамніотичне уведення ліпополісахариду, що є моделлю хоріоамніоніту, супроводжується істотним зростанням вмісту цього чинника [27, 41].

У дослідженні G. Mog et al. продемонстровано, що середній вміст FCGR3A у пацієнток з ПРПО, які у подальшому мали клінічні та гістологічні ознаки хоріоамніоніту, у кілька разів вище, ніж у жінок без цього ускладнення [42].

Гаптоглобін також належить до білків гострої фази, основним місцем його утворення є печінка, стимулюють його синтез всі фактори запального процесу – імуноглобуліни, прозапальні цитокіни тощо. Концентрація гаптоглобіну у плазмі крові зростає при інфекційних та злоякісних захворюваннях, цукровому діабеті. Але вирізняє гаптоглобін з-поміж інших білків гострої фази здатність до істотного зростання експресії у плаценті та вмісту у пуповинній крові плодів та новонароджених у жінок з хоріонічною інфекцією [40].

ВИСНОВКИ

1. Саме недостатнє урахування ролі запальної реакції, зокрема – її системності у патогенезі передчасної пологової діяльності призвело до переоцінювання можливостей токолітичної терапії. Мета-аналізи зазначають, що застосування токолітиків, попри ефективне збільшення тривалості вагітності, не покращує стану та прогнозу для новонародженого.

Більшість токолітичних препаратів діють на частини міоцита, контакт з якими блокує його скорочення. Проте всі вони, за виключенням індометацину, не впливають на імунологічні причини розвитку передчасної пологової діяльності, а отже – не усувають їхньої дії на плід.

2. Запальна реакція не завжди має інфекційне походження, тому так само не віднайшла поширення тактика рутинного призначення антибактеріальних препаратів з метою попередження передчасних пологів. Наразі слід визнати, що потужні запальні процеси, що лежать в основі пологової діяльності, передчасної зокрема, у більшості випадків визначають невідворотність передчасного розродження.

Перспективними можна вважати дослідження з пошуку регуляції запальних механізмів для ведення пологової діяльності, але вони перебувають на ранніх теоретичних етапах. Для сучасного лікаря знання щодо системності запальної реакції має значення для розуміння причин швидкої генералізації процесу при хоріоамніоніті, вчасної діагностики та реагування, а також для визначення особливостей перебігу раннього неонатального періоду.

Відомості про авторів

Загородня Олександра Сергіївна – д-р мед. наук, доц., кафедра акушерства та гінекології № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (050) 687-32-68. E-mail: gyner2007@gmail.com

ORCID: 0000-0003-0424-8380

Моцюк Юлія Богданівна – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства та гінекології ім. І. Д. Ланового, Івано-Франківський національний медичний університет

ORCID: 0000-0001-7681-4455

Амерханова Тетяна Вікторівна – лікар-інтерн, акушер-гінеколог, ПВНЗ «Київський медичний університет»

ORCID: 0009-0006-3816-4838

Information about the authors

Zahorodnia Oleksandra S. – MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N1, National Medical University named by O. Bogomolets, Kyiv; tel.: (050) 687-32-68. E-mail: gyner2007@gmail.com

ORCID: 0000-0003-0424-8380

Motsyuk Yuliya B. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Ivano-Frankivsk National Medical University

ORCID: 0000-0001-7681-4455

Amerkhanova Tetiana V. – Resident of Obstetrics and Gynecology, Kyiv Medical University

ORCID: 0009-0006-3816-4838

ПОСИЛАННЯ

- Belaya V, Zagorodnyaya A, Tsapenko T, Tymoshchuk K. Amniotic fluid glucose concentration as a marker of inflammation of the amniotic membranes during their premature rupture in preterm and full-term pregnancies. *Reprod Health. Eastern Eur.* 2021;11(6):708-16.
- Kemp M., Musk G.C, Usuda H, Saito M Chapter 30 - Infection-Associated Preterm Birth: Advances From the Use of Animal Models. *Animal Models for the Study of Human Disease (Second Edition)*. Academic Press; 2017, p. 769-804. doi: 10.1016/B978-0-12-809468-6.00030-9.
- Onderdonk AB, Hecht JL, McElrath TF, Delaney ML, Allred EN, Leviton A; et al. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(1):52. e10. doi: 10.1016/j.ajog.2007.11.068.
- Couceiro J, Matos I, Mendes JJ, Baptista PV, Fernandes AR, Quintas A. Inflammatory factors, genetic variants, and predisposition for preterm birth. *Clin Genet.* 2021;100(4):357-67. doi: 10.1111/cge.14001.
- Mosendz OV. Causes and clinic of very early premature birth. *Women's Reprod Health.* 2021;6(51):44-9. doi: 10.30841/2708-8731.6.2021.244377.
- Combs CA, Gravett M, Garite TJ, Hickok DE, Lapidus J, Porreco R, et al. Amniotic fluid infection, inflammation, and colonization in preterm labor with intact membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(2):125.e15. doi: 10.1016/j.ajog.2013.11.032.
- Nemoto T, Shibata Y, Inoue S, Igarashi A, Tokairin Y, Yamauchi K, et al. MafB enhances the phagocytic activity of RAW264.7 macrophages by promoting Fcγ3 expression. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017;482(2):375-81. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.11.070.
- Ozel A, Alici Davutoglu E, Yurtkal A, Madazli R. How do platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio change in women with preterm premature rupture of membranes, and threaten preterm labour? *J Obstet Gynaecol.* 2020;40(2):195-9. doi: 10.1080/01443615.2019.1621807.
- Akgun N, Namlı KM, Yuce E, Kalem Z, Aktas H. Correlations of maternal neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) with birth weight. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(17):2086-91. doi: 10.1080/14767058.2016.1237497.
- Christoforaki V, Zafeiriou Z, Daskalakis G, Katasos T, Siristatidis C. First trimester neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and pregnancy outcome. *J Obstet Gynaecol.* 2020;40(1):59-64. doi: 10.1080/01443615.2019.1606171.
- Mannaerts D, Heyvaert S, De Cordt C, Macken C, Loos C, Jacquemyn Y. Are neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR), and/or mean platelet volume (MPV) clinically useful as predictive parameters for preeclampsia? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(9):1412-9. doi: 10.1080/14767058.2017.1410701.
- Elmaradny E, Alneel G, Alkhattaf N, AlGadri T, Albrikan N. Predictive values of combined platelet count, neutrophil-lymphocyte ratio, and platelet-lymphocyte ratio in preeclampsia. *J Obstet Gynaecol.* 2022 Jul;42(5):1011-7. doi: 10.1080/01443615.2021.1986476.
- Lin S, Zhang L, Shen S, Wei D, Lu J, Chen X, et al. Platelet parameters and risk of hypertension disorders of pregnancy: a propensity score adjusted analysis. *Platelets.* 2022;33(4):543-50. doi: 10.1080/09537104.2021.1945569.
- Lyubomirska KS, Syusyuka VG, Krut YuYa, Kirilyuk OD, Izbytska NG, Boguslavskaya NY, Babinchuk OV. Non-invasive prognostic markers of the risk of premature rupture of membranes in preterm pregnancy. *Women's Reprod Health.* 2022;4(59):23-9. doi: 10.30841/2708-8731.4.2022.262763.
- Margalioth EJ, Ben-Chetrit A, Gal M, Eldar-Geva T. Investigation and treatment of repeated implantation failure following IVF-ET. *Hum Reprod.* 2006;21(12):3036-43. doi: 10.1093/humrep/del305.
- Revel A. Defective endometrial receptivity. *Fertil Steril.* 2012;97(5):1028-32. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.03.039.
- Rajaei S, Zarnani AH, Jeedi-Tehrani M, Tavakoli M, Mohammadzadeh A, Dabagh A, et al. Cytokine profile in the endometrium of normal fertile and women with repeated implantation failure. *Iran J Immunol.* 2011;8(4):201-8.
- Singh M, Chaudhry P, Asselin E. Bridging endometrial receptivity and implantation: network of hormones, cytokines, and growth factors. *J Endocrinol.* 2011;210(1):5-14. doi: 10.1530/JOE-10-0461.
- Mor G, Cardenas I, Abrahams V, Guller S. Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1221(1):80-7. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05938.x.
- Panzan MQ, Mattar R, Maganhin CC, Simões Rdos S, Rossi AG, Motta EL, et al. Evaluation of FAS and caspase-3 in the endometrial tissue of patients with idiopathic infertility and recurrent pregnancy loss. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;167(1):47-52. doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.10.021.
- Alijotas-Reig J, Llurba E, Gris JM. Potentiating maternal immune tolerance in pregnancy: a new challenging role for regulatory T cells. *Placenta.* 2014;35(4):241-8. doi: 10.1016/j.placenta.2014.02.004.
- Shimaoka M, Yo Y, Doh K, Kotani Y, Suzuki A, Tsuji I, et al. Association between preterm delivery and bacterial vaginosis with or without treatment. *Sci Rep.* 2019;9(1):509. doi: 10.1038/s41598-018-36964-2.
- Pandey M, Chauhan M, Awasthi S. Interplay of cytokines in preterm birth. *Indian J Med Res.* 2017;146(3):316-27. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1624_14.
- Pandey M, Awasthi S. Prognostic role of Interleukin-1 α and β gene polymorphisms in preterm birth. *Gene Reports.* 2016;112-7. doi: 10.1016/j.genrep.2016.04.008.
- Pandey M, Awasthi S, Singh U, Mahdi AA. Association of IL-10 Gene Polymorphism (-819C > T, -592C > A and -1082G > A) with Preterm Birth. *Indian J Pediatr.* 2018;85(2):93-101. doi: 10.1007/s12098-017-2496-9.
- Awasthi S, Pandey M. Association of TLR4 and TNF- α Gene Polymorphisms and TLR4 mRNA Levels in Preterm Birth in a Northern Indian Population. *Indian Pediatr.* 2019;56(3):202-4.
- Back JH, Kim SY, Gu MB, Kim HJ, Lee K, Lee J, Park KH. Proteomic analysis of plasma to identify novel biomarkers for intra-amniotic infection and/or inflammation in preterm premature rupture of membranes. *Scie reports.* 2023;13(1):5658. doi: 10.1038/s41598-023-32884-y.
- Lee SE, Park IS, Romero R, Yoon BH. Amniotic fluid prostaglandin F2 increases even in sterile amniotic fluid and is an independent predictor of impending delivery in preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009;22(10):880-6. doi: 10.1080/14767050902994648.
- Xu C, You X, Liu W, Sun Q, Ding X, Huang Y, et al. Prostaglandin F2 α regulates the expression of uterine activation proteins via multiple signalling pathways. *Reproduction.* 2015;149(1):139-46. doi: 10.1530/REP-14-0479.
- Strauss JF 3rd, Romero R, Gomez-Lopez N, Haymond-Thornburg H, Modi BP, Teves ME, et al. Spontaneous preterm birth: advances toward the discovery of genetic predisposition. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(3):294-314.e2. doi: 10.1016/j.ajog.2017.12.009.
- Payne MS, Bayatibojakhi S. Exploring preterm birth as a polymicrobial disease: an overview of the uterine microbiome. *Front Immunol.* 2014;5:595. doi: 10.3389/fimmu.2014.00595.
- Tsekoura EA, Konstantinidou A, Papadopoulou S, Athanasiou S, Spanakis N, Kafetzis D, et al. Adenovirus genome in the placenta: association with histological chorioamnionitis and preterm birth. *J Med Virol.* 2010;82(8):1379-83. doi: 10.1002/jmv.21820.
- Kourtis AP, Read JS, Jamieson DJ. Pregnancy and infection. *N Engl J Med.* 2014;370(23):2211-8. doi: 10.1056/NEJMra1213566.
- Wood R, Sinnott C, Goldfarb I, Clapp M, McElrath T, Little S. Preterm Birth During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic in a Large Hospital System in the United States. *Obstet Gynecol.* 2021;137(3):403-4. doi: 10.1097/AOG.0000000000004237.
- Sertel E, Demir M. Evaluation of the effects of COVID-19 disease and the trimester in which the disease is diagnosed on obstetric and neonatal outcomes: A retrospective cohort study. *J Obstet Gynaecol Res.* 2023;49(2):614-24. doi: 10.1111/jog.15510.
- DiGiulio DB, Romero R, Kusanovic JP, Gómez R, Kim CJ, Seok KS, et al. Prevalence and diversity of microbes in the amniotic fluid, the fetal inflammatory response, and pregnancy outcome in women with preterm pre-labor rupture of membranes. *Am J Reprod Immunol.* 2010;64(1):38-57. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00830.x.
- Gomez-Lopez N, Romero R, Plazyo O, Schwenkel G, Garcia-Flores V, Unkel R, et al. Preterm labor in the absence of acute histologic chorioamnionitis is characterized by cellular senescence of the chorioamniotic membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(5):592.e17. doi: 10.1016/j.ajog.2017.08.008.
- Nadeau-Vallee M, Obari D, Beaudry-Richard A, Sierra EM, Beaulac A, Maurice N, et al. Preterm Birth and Neonatal Injuries: Importance of Interleukin-1 and Potential of Interleukin-1 Receptor Antagonists. *Curr Pharm Des.* 2017;23(40):6132-41. doi: 10.2174/1381612823666170825145114.
- Uçkan K, Başkıran Y, Çeleğen İ. Association of subclinical markers of inflammation with preterm premature rupture of membranes and adverse neonatal results: a case control study. *Arch Gynecol Obstet.* 2022;306(6):2063-8. doi: 10.1007/s00404-022-06756-1.
- Sohn JW, Choi ES, Park CW, Moon KC, Park JS, Jun JK. Preterm Labor and Preterm-PROM at a Lower Gestational Age Are Associated with a Longer Latency-to-Delivery Even in Patients with the Same Intensity of Intra-Amniotic Inflammation: «Carroll-Model» Revisited. *Life (Basel).* 2022;12(9):1329. doi: 10.3390/life12091329.
- Ettinger S. The Obese Gunshot Patient: Injury and Septic Shock. *Nutr Pathophysiol Obesity its Comorbidities.* 2017;27-54. doi: 10.1016/B978-0-12-803013-4.00002-8.
- Mor G, Kwon JY. Trophoblast-microbiome interaction: a new paradigm on immune regulation. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(4 Suppl):S131-7. doi: 10.1016/j.ajog.2015.06.039.

Стаття надійшла до редакції 23.03.2023. – Дата першого рішення 29.03.2023. – Стаття подана до друку 08.05.2023