

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені М.І. ПИРОГОВА**

ВОЗНЮК АНДРІЙ ВІКТОРОВИЧ

УДК:618.14-002:618.177:618.12

**ПРОГНОЗУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ У
ЖІНОК З БАГАТОПЛІДНОЮ ВАГІТНІСТЮ**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Вінниця – 2018

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор

Булавенко Ольга Василівна,

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, завідувач кафедри акушерства та гінекології №2.

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор

Ліхачов Володимир Костянтинович,

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України, завідувач кафедри акушерства та гінекології №2;

доктор медичних наук, професор,
заслужений лікар України

Жабченко Ірина Анатоліївна,

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», завідувач відділення патології вагітності та пологів.

Захист дисертації відбудеться «20» листопада 2018 р. о 12 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 05.600.01 при Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова за адресою: 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова за адресою: 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

Автореферат розісланий «02» жовтня 2018 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 05.600.01
доктор медичних наук, професор



С.Д. Хіміч

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Багатоплідна вагітність – одна з найважливіших проблем сучасного практичного акушерства, оскільки протягом багатьох років залишається провідною причиною ускладнень під час вагітності, пологів та післяпологового періоду, підвищеної питомої ваги кесаревого розтину, антенатальних втрат в різні гестаційні терміни, високої частоти неврологічних порушень у дітей, що вижили (Жук С.І. та співавт., 2015; Радзинский В.Е. и соавт., 2015).

В Україні, як і в усьому світі, поступово збільшується середній вік вагітних жінок та відповідно зростає питома вага випадків стимуляції овуляції, застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), тому кількість багатоплідних вагітностей зростає і зростатиме надалі (Лихачев ВК., 2012; Жабченко І.А., Олешко В.Ф., 2015; Булавенко О.В., Коцюбська І.Ю., 2016). Так, в Україні за період 2000-2010 рр. відбулося зростання частоти багатоплідних пологів більше ніж на 30%, при цьому пологи двійнею складають майже 95%, а інші 5% припадає на пологи трійнею та багатопліддя більш високого порядку (Теличко Л.В., 2015).

Багатоплідна вагітність асоціюється з п'ятикратним збільшенням ризику мертвородження та семикратним підвищенням ризику перинатальної смертності, що насамперед обумовлено ускладненнями недоношеності (Salem S.Y. et al., 2017; Zdanowicz J.A. et al., 2018; Bellizzi S. et al., 2018). За наявності двох плодів передчасними пологамі закінчується 60% вагітностей, а серед пологів, котрі відбулися до 32 тижнів, 25% складають багатоплідні пологи. При цьому при вагітності двійнями частота передчасних пологів перевищує аналогічний показник одноплідній вагітності в 3,5 рази (Dolgun Z.N. et al., 2018). Зростаючим є і економічний тягар для суспільства, хворих та членів їх сімей, що визначається відповідними медико-соціальними наслідками, пов'язаними з недоношеністю (Marzouk A. et al., 2017).

На теперішній час нагально постає питання пошуку та вивчення значущості нових предикторів передчасних пологів, які дозволили б оптимізувати алгоритми стратифікації ризику та розширили можливості проведення профілактичної інтервенції для зниження частоти дихальних розладів та інших ускладнень у народжених передчасно дітей. Крім цього, не викликає сумнівів, що максимальне пролонгування вагітності є найважливішою умовою зниження перинатальної захворюваності та смертності у цього контингенту пацієнток.

Як показали результати численних досліджень, лікування загрози передчасних пологів має обмежену ефективність (Roberts D. et al., 2017). Тому можливості запобігання передчасних пологів у жінок із багатоплідною вагітністю пов'язані, перш за все, з доклінічною діагностикою на ранніх етапах. Зважаючи на це, у світі здійснюється вивчення діагностичної цінності різних шкал та математичних моделей для прогнозування ризику передчасних пологів при багатоплідній вагітності (Kazemier B.M., 2014; Mailath-Pokorny M. et al., 2015), гістохімічних, біологічних та гормональних маркерів, інфекційних чинників і т.п. (Liu Y. 2017; Musilova I. et al., 2018; Chaemsaitong P. et al., 2018). На жаль, до теперішнього часу питання оптимальних методів раннього визначення ризику передчасних пологів у жінок із багатоплідною вагітністю залишаються предметом

дискусії, а більшість із досліджених маркерів не мають ні достатньої чутливості, ні достатньої специфічності.

Ключовим у проблемі, безумовно, залишається питання прогнозування та профілактики передчасних пологів у жінок з багатоплідною вагітністю. Питанням використання вагінального прогестерону, профілактичного серкляжу, шийкового песарія, профілактичного токолізу, рутинної госпіталізації та ліжкового режиму при багатоплідній вагітності присвячені численні дослідження (Nicolaides K.H. et al., 2016; Berghella V. et al., 2017; Romero R. et al., 2017), хоча й залишається під великим сумнівом кінцева ефективність сучасних стратегій превенції передчасних пологів у жінок цієї категорії (Jarde A. et al., 2017; Saccone G. et al., 2017).

Невизначеність більшості з перерахованих позицій у проблемі передчасних пологів при багатоплідді, необхідність подальшої розробки стратегій доклінічної діагностики та проведення своєчасної профілактичної корекції щодо попередження передчасних пологів у когорті жінок із багатоплідною вагітністю і сформувало мету та завдання дослідження

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота являється фрагментом науково-дослідної роботи кафедри акушерства та гінекології №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова «Встановлення факторів ризику діагностичних критеріїв, особливостей перебігу, профілактики та прогнозування акушерсько-гінекологічної та онкогінекологічної патології у жінок різних вікових груп» (номер державної реєстрації 0115U005818, строки виконання 2015-2019pp.).

Мета дослідження – знизити частоту передчасних пологів у жінок з багатоплідною вагітністю на основі розробки і впровадження прогностичних та лікувально-профілактичних заходів.

Для досягнення вищевказаної мети були поставлені наступні **завдання**:

1. Вивчити прогностичну значимість факторів ризику виникнення передчасних пологів у жінок з багатоплідною вагітністю.

2. Розробити модель прогнозування для індивідуалізованої оцінки ризику передчасних пологів у жінок із багатоплідною вагітністю залежно від анамнестичних даних, вихідного стану здоров'я та перебігу вагітності.

3. Визначити діагностичну цінність про- та протизапальних цитокінів у цервікальному слизі як предикторів передчасних пологів у жінок із багатоплідною вагітністю.

4. Дослідити ефективність превентивної комбінації акушерського песарію з вагінальною формою мікронізованого прогестерону у жінок із багатопліддям при вкороченні шийки матки ≤ 25 мм для попередження спонтанних передчасних пологів та несприятливих неонатальних наслідків у порівнянні з вичікувальною тактикою.

5. Визначити клінічну ефективність використання різних методів профілактики передчасних пологів у жінок із багатоплідною вагітністю в залежності від ступеня вкорочення шийки матки.

Об'єкт дослідження – перебіг багатоплідної вагітності у жінок із ризиком виникнення передчасних пологів.

Предмет дослідження – анамнестичні дані, вихідний стан здоров'я, перебіг

вагітності та пологів у жінок із багатопліддям, фактори ризику передчасних пологів, прогнозування ризику передчасних пологів, показники цервікометрії, рівень про- та протизапальних інтерлейкінів (ІЛ) у цервікальному слизі, ефективність різних методів профілактики передчасних пологів у жінок із багатопліддям.

Методи дослідження: анамнестичні, клінічні, лабораторні, біохімічні, інструментальні, статистичні, математичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Уточнено наукові дані щодо факторів ризику розвитку передчасних пологів у жінок із багатоплідною вагітністю, що підтверджуються достовірним переважанням передчасних пологів в анамнезі, бактеріального вагінозу, інфекцій сечових шляхів, що проявлялись клінічно безсимптомної бактеріурії, загрози переривання вагітності, вкорочення шийки матки ≤ 25 мм.

Розширено уявлення про можливості стратифікації груп ризику та прогнозування передчасних пологів та їх термінів у жінок із багатоплідною вагітністю, свідченням чого було: семикратне збільшення імовірності виникнення передчасних пологів при пороговому значенні розробленого нами інтегративного індексу анамнезу, вихідного стану здоров'я, перебігу вагітності $\geq -2,14$ балів ($p < 0,001$) та десятикратне збільшення ймовірності передчасних пологів впродовж найближчих 7 діб при комплексному визначенні інтегративного індексу анамнезу, вихідного стану здоров'я, перебігу вагітності $\geq -2,14$ бали та концентрації ІЛ-6 у цервікальному слизі $\geq 41,65$ пг/мл ($p = 0,013$).

Доповнено наукові дані щодо залежності акушерських та перинатальних наслідків багатоплідної вагітності від ступеня вкорочення шийки матки (< 20 мм або ≥ 20 мм), що передбачає диференційований підхід до вибору стратегії превенції передчасних пологів в залежності від результатів цервікометрії. Зокрема, спостерігалася достатня ефективність інтравагінального призначення прогестерону при довжині шийки матки до 20-25 мм та достовірна перевага застосування акушерського цервікального серкляжного песарію в комбінації з мікронізованим прогестероном при вкороченні шийки матки ≤ 20 мм за показниками випадків спонтанних передчасних пологів в терміні до 34 тижнів ($p = 0,001$), тривалості латентного періоду від встановлення діагнозу до пологів ($p = 0,049$) та зменшення частоти народження дітей із малою масою тіла (≤ 2500 г) – 52,3% проти 83,3% у разі вичікувальної тактики.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблена для практичного використання математична модель прогнозування передчасних пологів у жінок із багатоплідною вагітністю, що дозволяє виділити групу ризику та провести профілактичне лікування до клінічної маніфестації передчасних пологів.

Обґрунтовано необхідність комплексного визначення інтегративного індексу анамнезу, вихідного стану здоров'я, перебігу вагітності та концентрації ІЛ-6 у цервікальному слизі, що дозволяє виділити пацієнток із ризиком передчасних пологів у найближчі 7 діб та вирішити питання про ініціацію профілактики неонатальних ускладнень.

Опрацьовано та впроваджено до клінічної практики диференційований підхід до вибору стратегії превенції передчасних пологів в залежності від результатів

цервікометрії, що сприяє пролонгуванню вагітності та покращенню перинатальних наслідків.

Основні наукові та практичні результати дисертаційної роботи впроваджено до лікувально-діагностичного процесу міських клінічних пологових будинків №1, 2, МЛ «Центр матері та дитини» м. Вінниці, центральної міської лікарні №1 м. Житомира, Вінницького, Хмельницького, Івано-Франківського обласних перинатальних центрів, а також у навчальний процес кафедр акушерства і гінекології ВНМУ ім. М.І. Пирогова.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом самостійно проаналізовано наукову літературу, проведено проблемно-орієнтований інформаційно-патентний пошук.

Разом із науковим керівником доктором медичних наук, професором Булавенко Ольгою Василівною сформульовані мета та завдання дослідження, обговорені отримані результати.

Автор власноруч проводив збір матеріалу дослідження, проводив анкетування, комплексне клініко-лабораторне обстеження жінок із багатоплідною вагітністю та статистичний аналіз отриманих результатів.

Особисто дисертантом написані всі розділи дисертації, сформульовані основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації, забезпечено їх впровадження в медичну практику та відображення в опублікованих працях.

Дисертантом не запозичено результати та ідеї співавторів публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи викладено в доповідях на науково-практичних конференціях: «Перший крок в науку - 2016» (Вінниця, 2016), 40-ій ювілейній науково-практичній конференції молодих вчених НМАПО імені П.Л. Шупика з міжнародною участю, присвяченій Дню науки «Інновації в медицині: досягнення молодих вчених» (Київ, 2017), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання акушерства, гінекології і репродуктивної медицини», присвяченій 50-річчю кафедри акушерства і гінекології ЗДМУ (Запоріжжя, 2017), Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія та репродуктологія: освіта, клініка та наука» (Одеса, 2017), науково-практичній конференції з міжнародною участю «European biomedical young scientist conference NMAPRE» (Київ, 2018).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 9 наукових праць (у моноавторстві – 4). Серед них: 5 статей опубліковано в рекомендованих ДАК України наукових фахових виданнях, 1 – у зарубіжному видавництві «East European Science Journal», 3 – у матеріалах і збірниках наукових конгресів і конференцій.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 187 сторінках. Робота включає анотацію, вступ, огляд літератури, опис матеріалу та методів дослідження, 3 розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення отриманих результатів, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел (277 джерел, із яких 60 – кирилицею, 217 – латиницею), додатки. Робота ілюстрована 37 таблицями, 27 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Дослідження проводилися в три послідовних етапи. Перший етап мав на меті встановлення зв'язку між параметрами вихідного стану здоров'я, перебігу вагітності та виникненням передчасних пологів у жінок із багатоплідною вагітністю, для чого було проведено ретроспективне когортне дослідження серед 549 жінок із багатопліддям. Було встановлено достатньо високу поширеність досліджуваної проблеми – 86 жінок (15,7%) мали передчасні пологи в середньому в $34,08 \pm 2,26$ тижнів гестації та склали основну групу. Аналіз даних підтвердив гіпотезу про зв'язок параметрів вихідного стану здоров'я й перебігу вагітності з розвитком передчасних пологів та дозволив розробити нову модель прогнозування для індивідуалізованої оцінки ризику передчасних пологів у жінок із багатоплідною вагітністю.

На другому етапі проведено проспективне обстеження 78 вагітних із багатоплідною вагітністю у терміні гестації від 24 до 33 тижнів без клінічних ознак переривання вагітності для встановлення діагностичної цінності розробленої нами математичної моделі, а також значимості показників цитокінового профілю цервікального слизу для прогнозування передчасних пологів при багатоплідді.

Заключним етапом дослідження була порівняльна оцінка ефективності різних варіантів профілактичної інтервенції у жінок із багатоплідною вагітністю та сонографічно вкороченою шийкою матки. Для вирішення завдання дослідження у третьому етапі взяли участь прийняли участь 219 вагітних двійнею та виявленим в термінах гестації ≥ 24 тижні вкороченням шийки матки (≤ 25 мм) (нерандомізоване контрольоване клінічне дослідження). Ці жінки були розподілені на 4 групи. У 36 жінок групу №1 (контрольної) застосовували вичікувальну тактику. Групи №2, №3 та №4 склали вагітні, яким застосовували три варіанти профілактики передчасних пологів: група №2 – інсталяцію шийкового песарію в комбінації з вагінальною формою мікронізованого прогестерону дозою 200 мг/добу з 18 до 36 тижнів вагітності (n=65), група №3 – мікронізований прогестерон інтравагінально аналогічною дозою (n=49) та група №4 – інсталяцію песарію (n=69).

Комісією з питань біомедичної етики ВНМУ імені М. І. Пирогова (протокол №4 від 15.03.2016 р.) встановлено, що дане наукове дослідження відповідає етичним та морально-правовим вимогам згідно наказу МОЗ України №281 від 01.11.2000 р.

З січня 2011 по грудень 2015 рік включно в пологових стаціонарах міста Вінниці та Вінницької області було розроджено 687 жінок із багатоплідною вагітністю. Критеріями включення в ретроспективне когортне дослідження були: наявність вагітності двійнею, точно встановлений гестаційний вік, ідентифікована багатоплідна вагітність при виконаному до 20 тижня ультразвуковому дослідженні (УЗД), звернення до жіночої консультації протягом зазначеного вище періоду часу, постійне проживання у місті Вінниці або Вінницькій області. До критеріїв виключення відносили: індуковані пологи за показами з боку матері та/або дитини до досягнення повних 34 тижнів вагітності (до 34 тижнів + 0 днів), встановлені структурні або хромосомні аномалії плода(ів), втручання з приводу синдрому фето-фетальної трансфузії.

Ретроспективну когорту склали 549 жінок із багатопліддям віком 18-43 років, які відповідали критеріям включення. Передчасні пологи, котрі відбулися у 86 жінок із багатоплідною вагітністю, було обрано як досліджуваний чинник (експозиційний фактор). Жінки, пологи яких відбулися в доношеному терміні вагітності, склали контрольну групу (463 осіб). Дані анамнезу, вихідного стану здоров'я, клінічні та лабораторні показники, результати ультразвукового дослідження, інформацію про перебіг вагітності та пологів вибиралися з медичної документації та заносилися до бази даних, що була проаналізована після завершення першого етапу.

Виходячи з даних ретроспективного дослідження, було розроблено математичну модель визначення ризику розвитку спонтанних передчасних пологів, що включає оцінку анамнезу, вихідного стану здоров'я жінки та особливостей перебігу вагітності, діагностична цінність якої вивчалася в проспективному когортному дослідженні. В останньому взяли участь 78 вагітних віком 18-39 років із багатоплідною вагітністю в терміні 24-33 тижнів без клінічних ознак передчасних пологів та передчасного розриву плідних оболонок, які знаходилися на обліку та в подальшому народжували у місті Вінниця в період від січня по серпень 2016-го року включно. В основній групі було 25 жінок, які народили в терміні <34 тижнів вагітності, в контрольній – 53 жінки, котрі були розроджені в терміні ≥ 34 тижнів.

Схема клініко-лабораторного обстеження була ідентичною схемі, яку застосовано на попередньому етапі дослідженні. Додатково розраховували прогностичний індекс ризику розвитку спонтанних передчасних пологів та визначали концентрації ІЛ-1 β , ІЛ-6, TNF- α та ІЛ-4 в цервікальному слизі.

У заключному контрольованому клінічному дослідженні вивчення ефективності різних варіантів профілактики спонтанних передчасних пологів у жінок із багатоплідною вагітністю взяли участь 219 вагітних двійнею та виявленим в термінах гестації від 18 до 33 тижнів безсимптомним вкороченням шийки матки (≤ 25 мм).

Клінічне обстеження цих вагітних включало збір скарг, анамнезу, фізикальне обстеження, вагінальний огляд в дзеркалах, бімануальне дослідження з пальцевою оцінкою шийки матки. Стан новонародженого оцінювали на 1-ій та 5-ій хвилині після народження за шкалою Апгар. Проводилась оцінка антропометричних даних, загального стану, соматичного та неврологічного статусу.

Лабораторне обстеження включало клінічний та біохімічний аналіз крові, загальний аналіз сечі, визначення групи крові і резус фактору, мікроскопічне та бактеріологічне дослідження мазків із уретри, піхви, цервікального каналу та сечі, бактеріоскопічне дослідження слизі шийки матки й виділень з піхви.

Визначення концентрації ІЛ-1 β , ІЛ-6, TNF- α , ІЛ-4 у цервікальному слизі здійснювали за допомогою імуноферментного аналізу з використанням стандартних комерційних наборів реактивів «ІЛ-1 β ELISA», «ІЛ-6 ELISA», «TNF- α ELISA», «ІЛ-4 ELISA» («Diacclone», Франція) згідно з інструкціями фірми-виробника.

УЗД шийки матки проводили в термінах вагітності 16-18, 19-21, 22-24, 25-27, 28-30, 31-33 і більше тижнів за допомогою ультразвукової системи «E-CUBE 7» («Alpinion», Корея) із застосуванням ендовагінального датчика з частотою 1-10 МГц.

Отримані в процесі дослідження дані аналізувалися за допомогою статистичних методів з використанням пакету програм SPSS 23 (©SPSS Inc.).

Результати дослідження та їх обговорення. Частота передчасних пологів у ретроспективній когорті жінок із багатоплідною вагітністю склала 86/549 (15,7%). Відмінності в основній групі (жінки, у яких відбулися передчасні пологи) були зафіксовані на більшості етапів аналізу. Так, середній вік жінок основної групи ($M \pm \sigma$) склав $30,7 \pm 5,14$ років, в контрольній групі (жінки, у яких відбулися термінові пологи) – $27,86 \pm 5,61$ років, що мало значущі відмінності ($p < 0,001$). За результатами первинної бесіди встановлено, що жінкам із передчасними пологами було більш властивим продовження тютюнопаління під час вагітності. Співвідношення шансів (СШ): 4,05; довірчий інтервал (ДІ) [1,67-9,79].

Порівняння репродуктивної функції виявило, що у більшій кількості жінок із передчасними пологами вагітність наступила через 3-6 місяців після попередніх пологів. (СШ: 16,7; ДІ [1,72-162,5]). Групи також достовірно відрізнялися за кількістю мимовільних викиднів та передчасних пологів в анамнезі: один мимовільний викидень мали 5,8% жінок основної групи та 1,5% в контрольній (СШ: 4,02; ДІ [1,25-12,98]), два і більше викидня – 7% та 2,4% жінок відповідно (СШ: 3,08; ДІ [1,11-8,57]), анамнестичні передчасні пологи – 10,5% та 4,1% (СШ: 2,73; ДІ [1,19-6,26]). З'ясовано, що частота настання вагітності після ДРТ у жінок із передчасними пологами була значуще вищою (СШ: 1,8; ДІ [1,06-3,05]).

Порівнюючи дані гінекологічного анамнезу, доведено більшу схильність основної групи жінок щодо таких захворювань, як бактеріальний вагіноз (СШ: 2,7; ДІ [1,57-4,66]), запальні захворювання малого тазу (СШ: 2,64; ДІ [1,2-5,79]), непліддя (СШ: 2,28; ДІ [1,09-4,77]), патології шийки матки (СШ: 3,74; ДІ [1,8-7,81]) та частоти радіохвильових оперативних втручань на шийці матки (СШ: 2,35; ДІ [1,25-4,42]), ($p < 0,05$).

При порівнянні структури екстрагенітальної патології відмічено достовірно вищий рівень частоти гіпертонічної хвороби, ожиріння та інфекції сечових шляхів серед жінок із передчасними пологами відповідно: СШ: 3,51; ДІ [1,12-11,0]; СШ: 1,69; ДІ [1,07-2,69] та СШ: 6,07; ДІ [3,14-11,73], ($p < 0,05$).

Порівняння середніх значень показників антропометричних даних виявило значущі відмінності середніх значень маси, зросту та індекс маси тіла ($p < 0,05$).

При порівнянні перебігу вагітності встановлено значущі відмінності за такими станами: багатоводдя (СШ: 1,91; ДІ [1,01-3,61]); вади розвитку плода (СШ: 5,54; ДІ [1,1-27,93]); прееклампсія (СШ: 2,46; ДІ [1,09-5,57]); загроза переривання вагітності у першому триместрі (СШ: 4,65; ДІ [1,78-12,14]); безсимптомна бактеріурія (СШ: 9,39; ДІ [4,19-21,07]); перенесена в I триместрі гостра вірусна інфекція (СШ: 1,72; ДІ [1,09-2,74]), ($p < 0,05$). Вкорочення шийки матки до 25 мм та менше достовірно частіше зустрічалось у жінок із передчасними пологами (СШ: 2,92; ДІ [1,7-5,02]), ($p < 0,001$).

При побудові прогностичної моделі розвитку передчасних пологів у жінок із багатоплідною вагітністю встановлено значущий негативний вплив таких факторів: передчасні пологи в анамнезі (EXP (B)=4,34, бактеріальний вагіноз (EXP (B)=3,28, інфекції сечових шляхів, що проявлялись клінічно (EXP (B)=7,38 або безсимптомна

бактеріурія (ЕХР (В)=7,83, загроза переривання вагітності у першому триместрі (ЕХР (В)=4,95, вкорочення шийки матки ≤ 25 мм (ЕХР (В)=3,38. Математичний зв'язок між залежною (передчасні пологи) та незалежними (обраними в процесі аналізу предикторами) змінними описує множинне регресійне рівняння:

$$Y = -2,737 + 1,468 \cdot X_1 + 1,188 \cdot X_2 + 1,218 \cdot X_3 + 1,598 \cdot X_4 + 2,058 \cdot X_5 + 1,999 \cdot X_6,$$

де X_1 – передчасні пологи в анамнезі,

X_2 – бактеріальний вагіноз,

X_3 – вкорочення шийки матки ≤ 25 мм,

X_4 – загроза переривання вагітності у першому триместрі,

X_5 – безсимптомна бактеріурія,

X_6 – інфекції сечових шляхів, що проявлялись клінічно.

Незалежна змінна (X) приймає значення «1» у випадку наявності у вагітної даного предиктору або «0» у випадку його відсутності.

Для оцінки прогностичної якості розробленої математичної моделі, умовно названої «інтегративний індекс анамнезу, вихідного стану здоров'я, перебігу вагітності» та визначення оптимальної точки відсічки (cut-off value) для прогнозування передчасних пологів при багатоплідді був застосований ROC-аналіз. Установлено, що площа під кривою (AUROC) становила 0,756, що свідчить про добру прогностичну якість моделі. Оптимальна точка відсічки для прогнозування передчасних пологів у жінок із багатоплідною вагітністю, обрана за критерієм максимального балансу між чутливістю і специфічністю, відповідала -2,14 балам (чутливість – 60,9%, специфічність – 74,6%, цінність позитивного прогнозу – 30,4%, цінність негативного прогнозу – 72,9%).

Під час другого етапу (проспективне когортне дослідження) проведено аналіз прогностичної цінності розробленої нами математичної моделі та показників цитокінового профілю цервікального слизу.

При аналізі середніх значень показників цитокінового профілю цервікального слизу основної групи (жінки з багатопліддям, що народили в терміні <34 тижнів) та контрольної групи (жінки багатопліддям, що народили в терміні ≥ 34 тижнів) з'ясовано значущі відмінності щодо середніх значень рівнів ІЛ-1 β ($p=0,016$), ІЛ-6 ($p<0,001$) та TNF- α ($p=0,001$) в цервікальному слизу, тоді як середні рівні ІЛ-4 в цервікального слизу в групах порівняння достовірно не відрізнялися (табл. 1).

Таблиця 1 - Концентрації інтерлейкінів у цервікальному слизу жінок із багатопліддям, у яких відбулися пологи в терміні <34 та ≥ 34 тижнів

Показники	Строки пологів	
	<34 тижнів (n=25)	≥ 34 тижнів (n=53)
Інтерлейкін-1 β , пг/мл	69,53 \pm 49,34	40,89 \pm 40,98*
Інтерлейкін-6, пг/мл	80,35 \pm 40,66	34,78 \pm 17,21*
Фактор некрозу пухлин α , пг/мл	66,76 \pm 29,08	43,8 \pm 25,67*
Інтерлейкін-4, пг/мл	44,76 \pm 39,68	39,17 \pm 42,69

Примітка. * – рівень значущості відмінностей показників порівняно з іншою групою $p<0,05$.

З'ясовано, що предикторами передчасних пологів в терміні <34 тижнів у жінок із багатоплідною вагітністю є перевищення інтегративного індексу анамнезу, вихідного стану здоров'я, перебігу вагітності $\geq -2,14$ бали (чутливість – 64,8%, специфічність – 81,1%, цінність позитивного прогнозу – 61,5%, негативного прогнозу – 82,7%) (рис. 1-А), концентрації у цервікальному слизі ІЛ-1 β $\geq 30,45$ пг/мл (чутливість – 72%, специфічність – 64,2%, позитивна прогностична цінність – 48,6%, негативна прогностична цінність – 82,9%) (рис. 1-Б), ІЛ-6 $\geq 41,65$ пг/мл (чутливість – 84%, специфічність – 71,7%, позитивна прогностична цінність – 58,3%, негативна прогностична цінність – 90,5%) (рис. 1-В) та TNF- α $\geq 45,2$ мг/мл (чутливість – 68%, специфічність – 64,2%, позитивна прогностична цінність – 47,2%, негативна прогностична цінність – 80,9%) (рис. 1-Г), що асоціюється із збільшенням кумулятивного ризику розвитку передчасних пологів у жінок із багатопліддям відповідно в 7,64 (ДІ [2,63-22,24]); 4,6 (ДІ [1,63-12,99]); 13,3 (ДІ [3,91-45,27]) та 3,8 разів (ДІ [1,38-10,45]), $p < 0,01$. Аналізовані предиктори мають достатній ступінь точності (AUROC = 0,756; 0,713; 0,879 і 0,753 відповідно).

Необхідно відмітити, що для прогнозування передчасних пологів в найближчі 7 діб діагностична цінність інтегративного індексу анамнезу, вихідного стану здоров'я, перебігу вагітності є вкрай низькою (чутливість при пороговому значенні $\geq -2,14$ балів – 37,5%, специфічність – 61,4%, цінність позитивного прогнозу – 10%, негативного прогнозу – 89,6%), а серед аналізованих ІЛ єдиним незалежним чинником, що мав зв'язок із розвитком передчасних пологів впродовж найближчих 7 діб, був рівень ІЛ-6 $\geq 41,65$ пг/мл у цервікальному слизі (СШ: 9,9; ДІ [1,16-84,83]) (чутливість – 87,5%, специфічність – 58,6%, цінність позитивного прогнозу – 19,4%, негативного прогнозу – 97,6%).

Встановлено, що комплексне визначення інтегративного індексу анамнезу, вихідного стану здоров'я, перебігу вагітності $\geq -2,14$ бали та концентрації ІЛ-6 у цервікальному слизі $\geq 41,65$ пг/мл асоціюється з 10-кратним збільшенням імовірності передчасних пологів впродовж найближчих 7 діб у жінок із багатопліддям (СШ 9,9; ДІ [1,16-84,83]), має вищу діагностичну цінність, ніж ізольоване використання цих показників, свідченням чого є суттєво більша AUROC – 0,873, вища специфічність – 88,7% та позитивна прогностична цінність – 76,9% щодо прогнозування передчасних пологів при багатоплідді.

На останньому етапі, що мав на меті оцінку ефективності різних варіантів профілактики спонтанних передчасних пологів у жінок із багатоплідною вагітністю, проводилося порівняння акушерських та неонатальних наслідків у порівнянні з вичікувальною тактикою.

Аналіз даних у групі №1 (контроль) показав, що у жінок із багатоплідною вагітністю та сонографічно вкороченою шийкою матки ≤ 25 мм застосування вичікувальної тактики ведення асоціюється з настанням передчасних пологів до 28 тижнів у 11,1% випадків, до 32 та 34 тижнів – у 19,4% та 33,3% випадків відповідно.

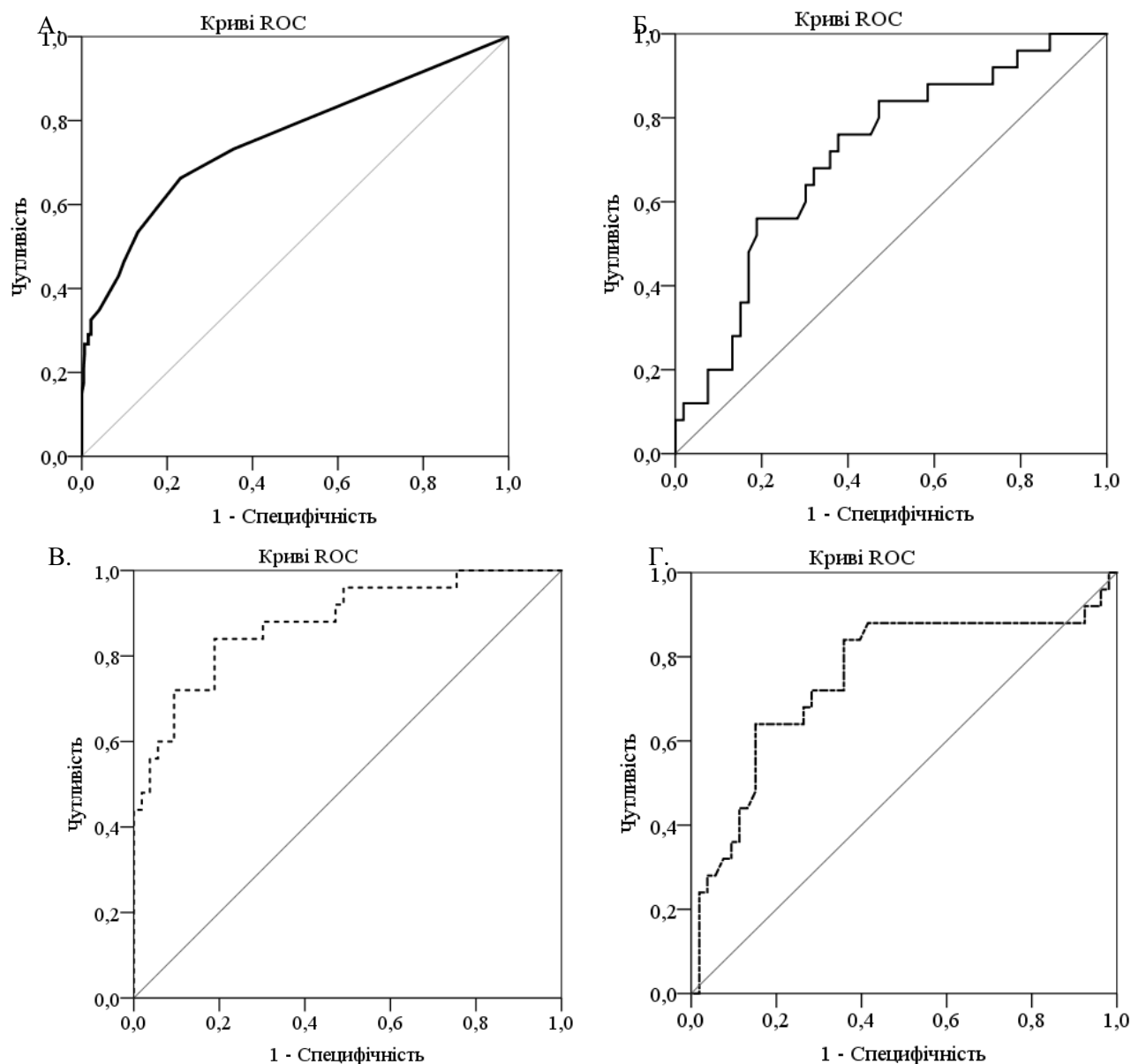


Рисунок 1 - AUROC для прогнозування ризику передчасних пологів у жінок із багатопліддям в залежності від значення інтегративного індексу анамнезу, вихідного стану здоров'я, перебігу вагітності (А) , концентрації у цервікальному слизі ІЛ-1 β (Б), ІЛ-6 (В) та у TNF- α (Г).

Однак при порівнянні з рештою груп можна побачити, що використання профілактичної інтервенції дозволяє покращити певні досліджувані параметри. Так, поєднане застосування акушерського цервікального песарію та мікронізованого прогестерону (група №2) асоціюється із достовірним зменшенням частки спонтанних передчасних пологів в терміні до 34 тижнів на 22,4% (СШ: 0,25; ДІ [0,09-0,7]), передчасного розриву плідних оболонок на 12,8% (СШ: 0,33; ДІ [0,11-1,05]), народження дітей із критично малою масою тіла (≤ 1500 г) на 12% (СШ: 0,4; ДІ [0,18-0,88], $p=0,02$) та синдромом дихальних розладів у ранньому неонатальному періоді на 14,1% (СШ: 0,51; ДІ [0,27-0,96]).

Ізольоване використання прогестерону або песарію достовірно не знижувало частоту передчасних пологів при багатоплідній вагітності в порівнянні з

вичікувальною тактикою (рис. 2).

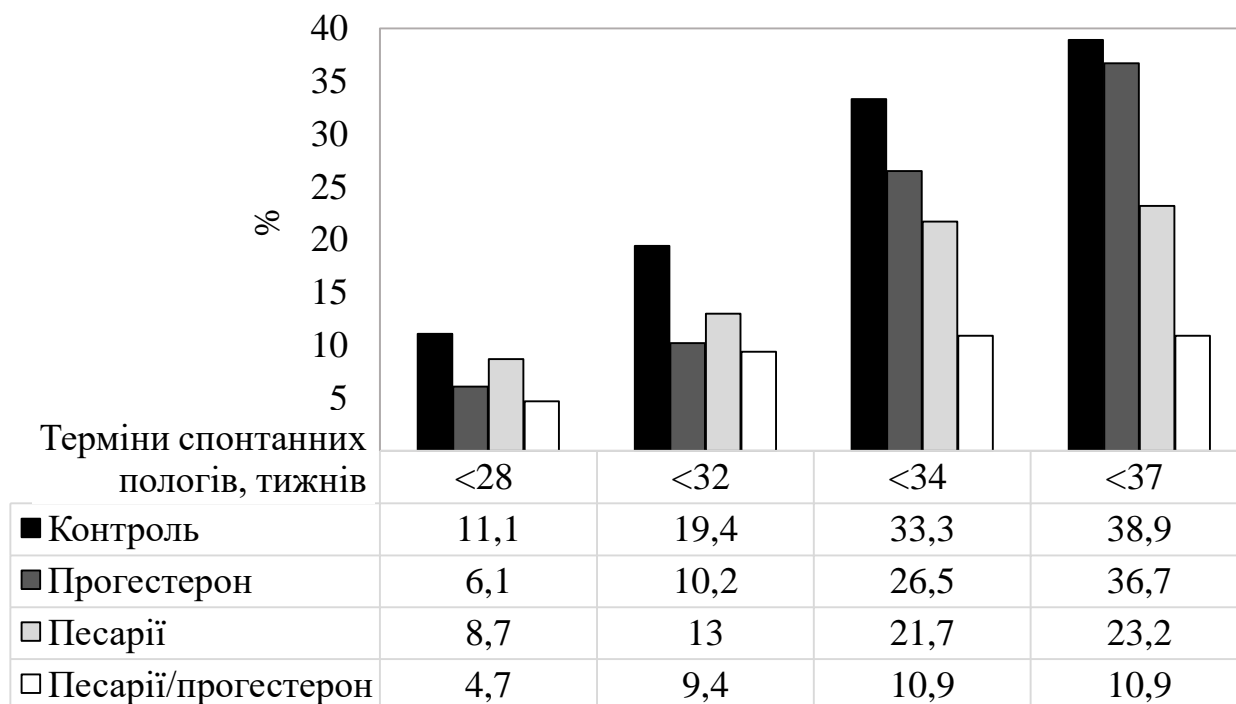


Рисунок 2 - Терміни спонтанних передчасних пологів (тижні) у групах порівняння.

Однак, ізольоване інтравагінальне використання мікронізованого прогестерону (група №3) супроводжувалося зниженням вторинних неонатальних наслідків: народження дітей із малою масою тіла (<2500 г) на 23,1% (СШ: 0,39; ДІ [0,16-0,95]) в порівнянні з вичікувальною тактикою та на 18,1% (СШ: 0,48; ДІ [0,28-0,81]) порівняно з жінками, які використовували песарій ізольовано (група №4), частоти дітей із дихальними розладами – відповідно на 24% (СШ: 0,32; 95% ДІ [0,12-0,83]) та на 17,9% (СШ: 0,4; ДІ [0,23-0,73]), а також необхідність штучної вентиляції легень – на 16,8% (СШ: 0,27; ДІ [0,07-0,95]) та 2% (СШ: 0,79; 95% ДІ [0,32-1,96]).

Використання песарію асоціювалося із збільшенням тривалості латентного періоду від встановлення діагнозу до пологів: $14,91 \pm 5,09$ тижнів у групі призначення прогестерону додатково до песарію (група №2) та $14,86 \pm 4,2$ тижнів у групі призначення песарію ізольовано (група №4) проти $13,18 \pm 4,04$ тижнів у групі прогестерону (група №3) (критерій Краскела-Уолеса; $p=0,011$).

Необхідно відмітити виявлену нами залежність акушерських та перинатальних наслідків багатоплідної вагітності від довжини шийки матки – <20 мм або ≥ 20 мм. Встановлено, що ізольоване використання прогестерону було ефективним щодо зниження частоти спонтанних пологів в терміні <34 тижнів тільки при довжині шийки матки ≥ 20 мм (СШ: 0,14; ДІ [0,01-0,92]), тоді як використання превентивної комбінації песарію та прогестерону було ефективним як при довжині шийки матки <20 мм (СШ: 0,07; ДІ [0,01-0,41]), так і при довжині шийки матки ≥ 20 мм (СШ: 0,18; ДІ [0,03-0,94]).

Отримані дані дозволяють рекомендувати індивідуалізовану тактику превенції

передчасних пологів при наявності короткої шийки матки у жінок із багатопліддям: починати необхідно з інтравагінального введення мікронізованого прогестерону, а у випадках прогресуючого вкорочення шийки матки можливим є додаткове введення песарію. При цьому спостереження за пацієнткою (цервікометрія в динаміці) дозволить підібрати ефективний метод профілактики передчасних пологів: монотерапію вагінальним прогестероном або комбінацію песарію та вагінального прогестерону.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукового завдання, а саме підвищення ефективності прогнозування та профілактики передчасних пологів при багатоплідді шляхом використанням превентивної комбінації акушерського песарію з вагінальною формою мікронізованого прогестерону, що дозволило знизити частоту розвитку передчасних пологів та несприятливих неонатальних наслідків.

1. Встановлено, що незалежними предикторами ризику передчасних пологів у жінок із багатоплідною вагітністю є: наявність передчасних пологів в анамнезі (СШ: 2,24; ДІ [1,18-4,73]), бактеріального вагінозу (СШ: 2,31; ДІ [1,14-3,69]), інфекцій сечових шляхів, що проявлялись клінічно (СШ: 5,37; ДІ [2,06-14,01]), безсимптомної бактеріурії (СШ: 12,9; ДІ [3,35-49,58]), загрозою переривання вагітності у першому триместрі (СШ: 2,31; ДІ [2,05-26,69]), вкороченням шийки матки ≤ 25 мм (СШ: 2,94; ДІ [1,4-6,17]).

2. Розроблена модель прогнозування для індивідуалізованої оцінки ризику передчасних пологів у жінок із багатоплідною вагітністю залежно від анамнестичних даних, вихідного стану здоров'я та перебігу вагітності (чутливість – 64,8%, специфічність – 81,1%, цінність позитивного прогнозу – 61,5%, негативного прогнозу – 82,7%). Доведено, що інтегративний індекс анамнезу, вихідного стану здоров'я, перебігу вагітності $\geq -2,14$ бали асоціюється із семикратним збільшенням імовірності передчасних пологів у жінок із багатопліддям (СШ: 7,64; ДІ [2,63-22,24]).

3. Доведено, що збільшення концентрації прозапальних цитокінів у цервікальному слизі: інтерлейкіну-1 β $\geq 30,45$ пг/мл, інтерлейкіну-6 $\geq 41,65$ пг/мл та фактору некрозу пухлин- α $\geq 45,2$ пг/мл асоціюється з більшою в відповідно в 4,6; 13,3 та 3,8 разів імовірністю передчасних пологів у жінок із багатоплідною вагітністю. Комплексне визначення інтегративного індексу анамнезу, вихідного стану здоров'я, перебігу вагітності $\geq -2,14$ бали та концентрації інтерлейкіну-6 у цервікальному слизі $\geq 41,65$ пг/мл асоціюється з десятикратним збільшенням імовірності передчасних пологів впродовж найближчих 7 діб у жінок із багатопліддям (СШ 9,9; ДІ [1,16-84,83]) (чутливість – 80%, специфічність – 88,7%, цінність позитивного прогнозу – 76,9%, негативного прогнозу – 90,4%).

4. Встановлено, що поєднане застосування акушерського цервікального серкляжного песарію та вагінальної форми мікронізованого прогестерону у жінок із багатопліддям при безсимптомному вкороченні шийки матки ≤ 25 мм асоціюється із достовірним зменшенням частки спонтанних передчасних пологів в терміні до 34

тижнів на 22,4%, передчасного розриву плодових оболонок на 12,8%, народження дітей із критично малою масою тіла (≤ 1500 г) на 12% та синдромом дихальних розладів у ранньому неонатальному періоді на 14,1% у порівнянні з вичікувальною тактикою.

5. Доведено, що використання превентивної комбінації песарію та прогестерону було ефективним щодо зниження частоти спонтанних передчасних пологів в терміні <34 тижнів як при довжині шийки матки <20 мм (СШ: 0,07; 95% ДІ: [0,01-0,41]), так і при довжині шийки матки ≥ 20 мм (СШ: 0,18; 95% ДІ: [0,03-0,94]), тоді як ізольоване інтравагінальне застосування прогестерону було ефективним тільки при довжині шийки матки ≥ 20 мм (СШ: 0,14; 95% ДІ: [0,01-0,92]). Незалежно від довжини шийки матки у вагітних двійнею використання песарію сприяє пролонгуванню вагітності в середньому на $14,86 \pm 4,2$ тижнів при ізольованому його використанні та на $14,91 \pm 5,09$ тижнів при призначенні прогестерону додатково до песарію проти $13,18 \pm 4,04$ тижнів у групі прогестерону (критерій Краскела-Уолеса; $p=0,011$), а застосування прогестерону асоціювалося із зменшенням абсолютного ризику народження дітей із малою масою тіла (<2500 г) та частоти неонатальних ускладнень ($p<0,05$). У жінок при довжині матки <20 мм встановлення песарію та застосування вагінальної форми мікронізованого прогестерону призвело до зменшення частки новонароджених із низькою масою тіла в порівнянні з вичікувальною тактикою (СШ: 0,14; 95% ДІ:[0,03-0,72]).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рекомендовано впровадити розрахунок інтегративного індексу анамнезу, вихідного стану здоров'я, перебігу вагітності (Y) до практичної діяльності закладів охорони здоров'я для прогнозування ризику виникнення передчасних пологів у жінок з багатоплідною вагітністю: $Y = -2,737 + 1,468 \cdot X_1 + 1,188 \cdot X_2 + 1,218 \cdot X_3 + 1,598 \cdot X_4 + 2,058 \cdot X_5 + 1,999 \cdot X_6$, де X_1 – передчасні пологи в анамнезі, X_2 – бактеріальний вагіноз, X_3 – вкорочення шийки матки ≤ 25 мм, X_4 – загроза переривання вагітності у першому триместрі, X_5 – безсимптомна бактеріурія, X_6 – інфекції сечових шляхів, що проявлялись клінічно. Незалежна змінна (X) приймає значення «1» у випадку наявності у вагітної даного предиктору або «0» у випадку його відсутності.

2. У випадку визначення значення інтегративного індексу анамнезу, вихідного стану здоров'я, перебігу вагітності $\geq -2,14$ балів віднести таких жінок до групи ризику передчасних пологів та вжити заходів щодо їх профілактики.

3. Вважати поєднання збільшення інтегративного індексу анамнезу, вихідного стану здоров'я, перебігу вагітності $\geq -2,14$ балів та концентрації інтерлейкіну-6 у цервікальному слизу $\geq 41,65$ пг/мл прогностично несприятливим щодо виникнення передчасних пологів у жінок із багатоплідною вагітністю у найближчі 7 діб, що визначає необхідність профілактики неонатальних ускладнень.

4. Превенцію передчасних пологів при наявності короткої шийки матки у жінок із багатопліддям доцільно починати з інтравагінального введення мікронізованого прогестерону, а у випадках прогресуючого вкорочення шийки матки можливим є додаткове введення песарію. Спостереження за пацієнткою

(цервікометрія в динаміці) дозволить підібрати ефективний метод профілактики передчасних пологів: монотерапію вагінальним прогестероном або комбінацію песарію та вагінального прогестерону.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Булавенко ОВ, Вознюк АВ. Фактори ризику передчасних пологів у жінок із багатоплідною вагітністю в популяції Вінницької області. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. 2017;40(2):28-33. *(Здобувачем проведені клінічні спостереження, аналіз і узагальнення матеріалу та його статистична обробка, підготовка до друку).*
2. Булавенко ОВ, Вознюк АВ, Кукуруза ІЛ, Банах ЮВ, Титаренко НВ. Особливості перебігу вагітності, пологів та перинатальні наслідки при багатоплідді в структурі госпіталізацій акушерського стаціонару третинного рівня. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2017;21(2):469-73. *(Здобувачем проведені клінічні спостереження, аналіз і узагальнення матеріалу та його статистична обробка, підготовка до друку).*
3. Булавенко ОВ, Вознюк АВ. Прогнозування ризику виникнення передчасних пологів у жінок із багатоплідною вагітністю в популяційній когорті Вінницької області в залежності від вихідного стану здоров'я та перебігу вагітності. Biomedical and Biosocial Anthropology. 2017;28:123-7. *(Здобувачем проведені клінічні спостереження, аналіз і узагальнення матеріалу та його статистична обробка, підготовка до друку).*
4. Булавенко ОВ, Вознюк АВ. Ефективність профілактичної інтервенції у жінок із багатоплідною вагітністю та сонографічно вкороченою шийкою матки. Biomedical and biosocial anthropology. 2017;29:129-33. *(Здобувачем проведено набір матеріалу, узагальнення результатів дослідження, підготовка до друку).*
5. Булавенко ОВ, Вознюк АВ, Титаренко НВ, Кукуруза ІЛ. Інтерлейкін 6 та інтегративний індекс анамнезу, вихідного стану здоров'я, перебігу вагітності як предиктори передчасних пологів у жінок із багатопліддям. Перинатологія і педіатрія. 2018;73(1):41-7 *(Здобувачем проведені клінічні спостереження, узагальнення матеріалу, підготовка до друку).*
6. Вознюк АВ Комбіноване застосування акушерського песарію та вагінальної форми мікронізованого прогестерону для профілактики передчасних пологів у жінок із вагітністю двійнею та сонографічно вкороченою шийкою матки. East European Science Journal. 2018;31(3)volume2:8-13 *(Здобувачем проведено огляд літератури, набір матеріалу, підготовка до друку).*
7. Вознюк АВ. Передчасні пологи при багатоплідній вагітності. Сучасний стан проблеми. Матеріали XIII Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених Перший крок в науку - 2016; 2016 квітня 6-7 ;Вінниця. Вінниця: ВНМУ імені М.І.Пирогова; 2016, с. 174-5. *(Здобувачем проведено огляд літератури, підготовка до друку).*
8. Вознюк АВ. Багатоплідна вагітність в структурі Вінницького обласного перинатального центру. Тези доповідей Актуальні питання акушерства,гінекології і репродуктивної медицини; 2017 листопада 1; Запоріжжя; Запоріжжя: ЗДМУ; 2017,

с. 37-8. (Здобувачем проведено набір матеріалу, узагальнення результатів дослідження, підготовка до друку).

9. Вознюк АВ. Роль цитокінів у прогнозуванні передчасних пологів при багатоплідній вагітності. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю European biomedical young scientist conference NMAPE; 2018 квітня 19-21; Київ; Київ: НМАПО імені П.Л.Шупика; 2018, с. 45-6 (Здобувачем проведені клінічні спостереження, аналіз і узагальнення матеріалу та його статистична обробка, підготовка до друку).

АНОТАЦІЯ

Вознюк А.В. Прогнозування та профілактика передчасних пологів у жінок з багатоплідною вагітністю. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія. – Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2018.

Наукова робота присвячена вивченню заходів, спрямованих на підвищення ефективності прогнозування та профілактики передчасних пологів у жінок з багатоплідною вагітністю. Встановлено, що незалежними предикторами ризику передчасних пологів при багатоплідді є: наявність передчасних пологів в анамнезі, бактеріальний вагіноз, інфекції сечових шляхів, що проявлялись клінічно безсимптомна бактеріурія, загроза переривання вагітності у першому триместрі, вкорочення шийки матки ≤ 25 мм. Комплексне визначення інтегративного індексу анамнезу, вихідного стану здоров'я, перебігу вагітності $\geq -2,14$ бали та концентрації інтерлейкіну 6 у цервікальному слизі $\geq 41,65$ пг/мл асоціюється з десятикратним збільшенням імовірності передчасних пологів впродовж найближчих 7 діб у жінок із багатоплідною вагітністю. Застосування акушерського цервікального песарію в комбінації з мікронізованим прогестероном у жінок із багатопліддям при вкороченні шийки матки ≤ 25 мм сприяє пролонгуванню вагітності та покращенню окремих перинатальних наслідків. Рекомендовано превенцію передчасних пологів при багатоплідді починати з інтравагінального введення мікронізованого прогестерону, а у випадках прогресуючого вкорочення шийки матки можливим є додаткове введення песарію.

Ключові слова: багатоплідна вагітність, передчасні пологи, прогнозування, профілактика, акушерський песарій, прогестерон.

АННОТАЦІЯ

Вознюк А.В. Прогнозирование и профилактика преждевременных родов у женщин с многоплодной беременностью. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук (доктора философии) за специальностью 14.01.01 – акушерство и гинекология. – Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ Украины, Винница, 2018.

Научная работа посвящена изучению мер, направленных на повышение

эффективности прогнозирования и профилактики преждевременных родов у женщин с многоплодной беременностью. Установлено, что независимыми предикторами риска преждевременных родов при многоплодии являются: наличие преждевременных родов в анамнезе, бактериальный вагиноз, инфекции мочевых путей, которые проявились клинически, бессимптомная бактериурия, угроза прерывания беременности в первом триместре, укорочение шейки матки ≤ 25 мм. Комплексное определение интегративного индекса анамнеза, исходного состояния здоровья, течения беременности $\geq -2,14$ баллов и концентрации интерлейкина-6 в цервикальной слизи $\geq 41,65$ пг/мл ассоциируется с десятикратным увеличением вероятности преждевременных родов в течении ближайших 7 дней у женщин с многоплодной беременностью. Применение акушерского цервикального пессария в комбинации с микронизированным прогестероном у женщин с многоплодием при укорочении шейки матки ≤ 25 мм способствует пролонгированию беременности и улучшению отдельных перинатальных исходов. Рекомендовано превенцию преждевременных родов при многоплодии начинать с интравагинального введения прогестерона, а в случаях прогрессирующего укорочения шейки матки возможно дополнительное введение пессария.

Ключевые слова: многоплодная беременность, преждевременные роды, прогнозирование, профилактика, акушерский пессарий, прогестерон.

SUMMARY

Vozniuk A.V. Prognosis and prevention of preterm birth in women with multiple pregnancy – As a manuscripts.

Dissertation for the degree of a candidate of medical sciences (doctor of philosophy)

in specialty 14.01.01 - Obstetrics and Gynecology. - National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ministry of Public Health of Ukraine, Vinnytsya, 2018.

The dissertation is devoted to the investigation of measures aimed to increase the effectiveness of prognosis and prevention of preterm birth in women with multiple pregnancy.

Premature birth occurs in 15.7% of women with multiple pregnancy and is closely associated with the presence of preterm birth in the anamnesis, bacterial vaginosis, urinary tract infection, asymptomatic bacteriuria, cervical shortening ≤ 25 mm and threat of pregnancy termination.

In our scientific work, specific attention was drawn to the stratification of the preterm birth risk groups. For this, we developed a novel prognostic model for an individualized assessment of the risk of preterm birth in women with multiple pregnancy, depending on the anamnesis history, the initial state of health and the course of pregnancy. It was proved that women with multiple pregnancy and asymptomatic cervical shortening ≤ 25 mm, who had at the time of the examination the value of the integrative index of anamnesis, the initial state of health and the course of pregnancy of ≥ -2.14 points, should be classified as a group with the high risk of preterm birth.

Another novelty of our research work is investigation of the diagnostic value of pro- and anti-inflammatory cytokines for the prognosis of the risk of preterm birth in the

next 7 days. Our study showed that a complex determination of the integrated index of anamnesis, the initial state of health, the course of pregnancy of ≥ -2.14 points and the concentration of interleukin 6 (IL-6) in cervical mucus ≥ 41.65 pg/ml is associated with a tenfold increase in the likelihood of preterm birth within the next 7 days in women with multiple pregnancy (OR 9.9; 95% CI 1.16-84.83) (sensitivity - 80%, specificity - 88.7%, value of positive prognosis - 76.9%, negative prognosis - 90.4%). Thus, requiring a decision-making on initiation of prevention of neonatal complications.

According to the results of our study, the use of obstetric cerclage cervical pessary in combination with the vaginal form of micronized progesterone in women with multiple birth and short cervix ≤ 25 mm leads to prolongation of pregnancy and improvement of individual perinatal outcomes. Taking into consideration dependence of obstetric and perinatal outcomes of multiple pregnancy from the degree of the cervical length shortening (< 20 mm or ≥ 20 mm), prevention of preterm birth is recommended to start with intravaginal administration of progesterone, and in cases of progressive shortening of the cervix to continue additionally with administration of the pessary.

Keywords: multiple pregnancy, preterm birth, prognosis, prophylaxy, obstetric pessary, progesterone.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

ДІ	– довірчий інтервал
ДРТ	– допоміжні репродуктивні технології
ІЛ	– інтерлейкін
ІЛ-1 β	– інтерлейкін 1 β
ІЛ-4	– інтерлейкін 4
ІЛ-6	– інтерлейкін 6
СШ	– співвідношення шансів
УЗД	– ультразвукове дослідження
TNF- α	– фактор некрозу пухлин α

Підписано до друку 02.10.2018 р. Зам. № 682.
Формат 60х90/16. Ум. друк. арк. 0,9. Друк офсетний.
Тираж 100 примірників.

Вінниця. Друкарня ВНМУ ім. М.І. Пирогова, Пирогова, 56.

