

УДК 612.648:618.2/3:618.414.8-036.8-06

Ю.О. Дубоссарська, Є.О. Пузій

## Перинатальні наслідки при передчасному розриві плодових оболонок до 36 тижнів вагітності

Дніпровський державний медичний університет, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2022. 3(91): 22-28; doi 10.15574/PP.2022.91.22

**For citation:** Dubossarska YuO, Puziy YeO. (2022). Perinatal outcomes of preterm premature rupture of membranes before 36 weeks of pregnancy. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 3(91): 22-28. doi 10.15574/PP.2022.91.22.

**Мета** — оцінити клінічний статус новонароджених у жінок із недоношеною вагітністю, ускладненою передчасним розривом плодових оболонок (ПРПО), та його зв'язок із перебігом вагітності та пологів, тривалістю безводного проміжку (БП), а також із рівнями вітаміну 25(ОН)D та експресії антимікробних пептидів (β-дефензинів 2) у крові матері.

**Матеріали та методи.** Ретельно вивчено стан і захворюваність новонароджених при передчасних пологах унаслідок ПРПО. За допомогою імуноферментного аналізу проведено дослідження рівнів вітаміну 25(ОН)D та експресії антимікробних пептидів (β-дефензинів 2) у сироватці крові 109 жінок з одноплідною вагітністю, ускладненою ПРПО в терміни вагітності 23–36 тижнів, та 20 вагітних контрольної групи з інтактними плодовими оболонками, у яких згодом народилися доношені діти.

**Результати.** Не виявлено достовірного зв'язку між станом новонароджених і тривалістю БП. Лікарська тактика ведення вагітності з ПРПО обумовила наявність прямого зв'язку між пролонгацією БП і профілактикою респіраторного дистрес-синдрому дексаметазоном/бетаметазоном ( $r=+0,36$ ;  $p<0,001$ ), проведенням токолітичної терапії ніфедипіном ( $r=+0,30$ ;  $p<0,01$ ) на тлі антибактеріальної терапії. Групи вагітних із різною тривалістю БП статистично зіставні за термінами гестації на момент пологів.

Середній вміст вітаміну 25(ОН)D у крові вагітних з ПРПО був зниженим удвічі ( $26,3\pm0,9$  пг/мл проти  $52,9\pm2,4$  пг/мл), а рівень експресії β-дефензинів 2 — в 1,4 раза порівняно з контрольною групою ( $78,4\pm1,8$  пг/мл проти  $107,4\pm2,6$  пг/мл). Підтверджено, що рівень вітаміну 25(ОН)D у крові жінок із недоношеною вагітністю, ускладненою ПРПО, прямо асоціюється з гестаційним віком новонародженого ( $r=+0,22$ ;  $p<0,05$ ) і відповідними оцінками його стану. Встановлено достовірні асоціації рівня експресії β-дефензинів 2 у крові матері як із показниками перебігу вагітності й перинатального періоду, так і з окремими характеристиками стану новонароджених дітей.

**Висновки.** Достовірного зв'язку між станом новонароджених дітей та тривалістю БП не виявлено, що можна пояснити адекватною тактикою ведення вагітних на тлі ПРПО. Визначено суттєве зниження рівнів вітаміну 25(ОН)D та експресії антимікробних пептидів (β-дефензинів 2) у сироватці крові обстежених вагітних із ПРПО порівняно з показниками в жінок контрольної групи.

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

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** перинатальні наслідки, передчасний розрив плодових оболонок, передчасні пологи, безводний проміжок, вітамін 25(ОН)D, експресія β-дефензинів 2.

### Perinatal outcomes of preterm premature rupture of membranes before 36 weeks of pregnancy

Yu.O. Dubossarska, Ye.O. Puziy

Dnipro State Medical University, Ukraine

**The purpose** — to evaluate the clinical status of newborns in women with pregnancy complicated by preterm premature rupture of membranes (pPROM) and its relationship with the course of pregnancy and childbirth, the duration of the latency period between pPROM and delivery (LP), as well as with the levels of vitamin 25(OH)D and the expression of antimicrobial peptides (β-defensins 2) in the mother's blood.

**Materials and methods.** The condition and morbidity of newborns with preterm birth due to pPROM have been carefully studied. The levels of vitamin 25(OH)D and the expression of antimicrobial peptides (β-defensins 2) in the blood serum of 109 women with singleton pregnancy complicated by pPROM at 23–36 weeks of gestation and 20 pregnant women of the control group with intact membranes, who subsequently gave birth to full-term babies, were studied by enzyme-linked immunosorbent assay.

**Results.** No significant relationship between the condition of newborns and the duration of LP was found. Medical tactics of pregnancy management with pPROM led to the presence of a direct relationship between the prolongation of LP and the prevention of respiratory distress syndrome with dexamethasone/betamethasone ( $r=+0,36$ ;  $p<0,001$ ), tocolytic therapy with nifedipine ( $r=+0,30$ ;  $p<0,01$ ) against the background of antibacterial therapy. Groups of pregnant women with different duration of LP were statistically comparable in terms of gestation at the time of delivery.

The average content of vitamin 25(OH)D in the blood of pregnant women with pPROM was reduced by half ( $26.3\pm0.9$  pg/ml vs.  $52.9\pm2.4$  pg/ml), and the expression level of β-defensins 2 — by 1.4 times compared to the control group ( $78.4\pm1.8$  pg/ml vs.  $107.4\pm2.6$  pg/ml). It has been confirmed that the level of vitamin 25(OH)D in the blood of women with pregnancy complicated by pPROM is directly associated with the gestational age of the newborn ( $r=+0,22$ ;  $p<0,05$ ) and the corresponding assessments of its condition. Reliable associations of the expression level of β-defensins 2 in the mother's blood with the indicators of the course of pregnancy and perinatal period, as well as with certain characteristics of the condition of newborns were found.

**Conclusions.** No reliable association between the condition of newborns and the LP was found, which can be explained by the adequate tactics of managing pregnant women with pPROM. A significant decrease in the levels of vitamin 25(OH)D and the expression of antimicrobial peptides (β-defensins 2) in blood serum of the examined pregnant women with pPROM compared to the control group was determined.

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

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** perinatal outcomes, preterm premature rupture of membranes, preterm birth, duration of the latency period, vitamin 25(OH)D, expression of β-defensins 2.

**Вступ**

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у світі 15 млн немовлят щорічно народжується недоношеними, що свідчить про глобальну частоту передчасних пологів (ПП) близько 11%. Оскільки 1 млн дітей помирає внаслідок ПП у віці до 5 років, ПП є основною причиною дитячої смертності, на яку припадає 18% усіх смертей серед дітей віком до 5 років і 35% усіх смертей серед новонароджених [1,5].

Глибоко недоношені діти, особливо з екстремально низькою масою тіла, часто знаходяться на межі життєздатності, а при виживанні порівняно з доношеними новонародженими мають високу імовірність виникнення проблем із серцево-судинною системою, розумової відсталості, порушень зору та слуху, захворювань на церебральний параліч, що створює значне медичне, фінансове й психосоціальне навантаження [7,10].

Поширені причини ПП включають багатоплідну вагітність, перинатальні інфекції та хронічні захворювання вагітної, такі як цукровий діабет і артеріальну гіпертензію; однак часто причина ПП залишається нез'ясованою. Опубліковано дослідження щодо імунного «відторгнення» плода в III триместрі вагітності, пов'язаного з несумісністю матері та плода за системою HLA [3]. Значну роль у розвитку ПП має передчасний розрив плодових оболонок (ПРПО) при недоношеній вагітності, який зустрічається в 3–7% вагітностей і є причиною третини ПП [2,10].

Однією з основних причин, що призводять до формування плацентарної дисфункції та ПРПО, а також визначають стан здоров'я новонароджених у сучасній популяції, є інфекції. ПРПО збільшує ризик інфекційних ускладнень у матері та недоношеного новонародженого. Високий ризик розвитку на тлі ПРПО перинатальних інфекцій та гнійно-септичних ускладнень з боку матері обмежує розширення тактики пролонгації вагітності, потребує осмисленого оцінювання факторів ризику та розроблення прогностичних і ранніх критеріїв реалізації інфекційного процесу [8,11]. Результати деяких досліджень свідчать про ізолюване підвищення рівня експресії антимікробних пептидів як біомаркерів ПП та ПРПО [9].

Передчасний розрив плодових оболонок визначає необхідність проведення комплексного аналізу підходів до ведення таких вагітних залежно від тривалості безводного проміжку (БП) з урахуванням неонатальних і материнських результатів [1,4,11].

**Мета** дослідження — оцінити клінічний статус новонароджених у жінок із недоношеною вагітністю, ускладненою ПРПО, та його зв'язок із перебігом вагітності й пологів, тривалістю БП, а також із рівнями вітаміну 25(ОН)D та експресії антимікробних пептидів ( $\beta$ -дефензинів 2) у крові матері.

**Матеріали та методи дослідження**

Під спостереженням перебувало 109 жінок з одноплідною вагітністю, ускладненою ПРПО в терміні вагітності 23–36 тижнів. Вік вагітних коливався від 15 до 52 років і в середньому (Me (IQR)) становив 31 (28; 36) рік.

У всіх пацієнток ретельно збирали анамнез, вивчали перебіг вагітності, пологів і післяпологового періоду, клініко-лабораторні показники, у тому числі рівень вітаміну 25(ОН)D та експресії антимікробних пептидів ( $\beta$ -дефензинів 2) у сироватці крові, а також стан і захворюваність новонароджених. Дослідження рівня вітаміну 25(ОН)D визначали методом імуноферментного аналізу (тест система «AccuBind Elisa microwheels 25-ОН Vitamin D Total» (Vit D-Direct); дослідження експресії  $\beta$ -дефензинів 2 проводили методом імуноферментного аналізу (тест системи «Elabscience human DEF $\beta$ 2/DEFB2» (Defensin Beta 2) «ELISA Kit»).

Оцінку стану новонароджених проводили за шкалою Апгар на 1 і 5-й хвилини життя. Тяжкість дихальних розладів визначали за шкалою Downes і показником оксигенації крові (SpO<sub>2</sub>). Оцінювали неврологічний стан дітей, проводили скринінгові дослідження на внутрішньоутробні інфекції, інструментальні методи дослідження — рентгенографію органів грудної клітки, нейросонографію, ехокардіографію, офтальмологічний та сурдологічний скринінг.

Медіана гестації на момент ПРПО у досліджених вагітних становила 31 (27; 34) тиждень. Тривалість латентного періоду при вичікувальній тактиці ведення ПРПО за інформованою згодою жінки коливалася в межах 2,5–1400 годин, з медіаною — 94,3 (27,0; 260,2) години або 3,9 (1,1; 10,8) доби. З них БП не перевищував 48 годин у 39 (35,8%) вагітних, від 48 годин до 168 годин — у 36 (33,0%), 168 годин і більше — у 34 (31,2%).

Враховуючи залежність багатьох показників перинатального періоду в жінок із недоношеною вагітністю, ускладненою ПРПО, та народжених ними дітей від термінів гестації, загальну вибірку стратифікували на групи залеж-

но від строків гестації на момент розродження: термін 23–27 тижнів — у 20 (18,3%) жінок, 28–31 тиждень — у 27 (24,8%) жінок, 32–34 тижні — у 35 (32,1%) жінок, 35–36 тижнів — у 27 (24,8%) жінок.

Для порівняння рівнів вітаміну 25(ОН)D та експресії антимікробних пептидів ( $\beta$ -дефензинів 2) у сироватці крові жінок сформували контрольну групу з 20 вагітних віком 17–38 років (медіана — 27 років) з інтактними плодовими оболонками, у яких згодом народилися доношені діти.

Усім вагітним груп дослідження проводили обстеження і лікування відповідно до клінічного протоколу «Передчасний розрив плодових оболонок», затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 29.12.2005 № 782, що відповідає даним міжнародних рекомендацій [1,6]. Профілактику неонатального респіраторного дистрес-синдрому (НРДС) на 24–34-му тижні вагітності отримали 76 (69,7%) пацієнток, з них 55 (50,4%) — дексаметазоном, 21 (19,3%) — бетаметазоном у відповідних дозах 24 мг. Токоліз ніфедипіном проводили у 64 (58,7%) випадках. З метою профілактики внутрішньоутробного інфікування 107 (98,2%) вагітних отримали антибактеріальні препарати в середніх терапевтичних дозах.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою ліцензійного пакету програм «Statistica v. 6.1» («Statsoft Inc.», США, № AGAR909E415822FA) з використанням параметричних і непараметричних методів аналізу. Для нормального закону розподілу кількісних ознак використовували середнє арифметичне ( $M$ ), стандартну похибку ( $m$ ), 95% довірчий інтервал (95% ДІ), дисперсійний аналіз ANOVA ( $F$ ), критерій Тьюкі (HSD), в інших випадках — медіану ( $Me$ ) з інтерквартильним розмахом (IQR — 25-й; 75-й персентиля), непараметричний аналіз Краскала—Уолліса ( $H$ ) з апостеріорним порівнянням за критерієм Данна. Порівняння відносних показників проводили за критерієм Хі-квадрат Пірсона ( $\chi^2$ ) і двостороннім точним критерієм Фішера (FET); оцінку взаємозв'язку між ознаками — за коефіцієнтами рангової кореляції Спірмена ( $r$ ). Результати вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ .

Дослідження виконували відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження погодили Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримали інформовану згоду пацієнток.

## Результати дослідження та їх обговорення

Основні демографічні і клінічні характеристики матерів та народжених ними дітей наведено в таблиці 1.

Аналіз клініко-анамнестичних даних у жінок із недоношеною вагітністю, ускладненою ПРПО, показав, що початок пологової діяльності в ранні терміни достовірно асоціювався з ускладненим перебігом вагітності (коефіцієнт кореляції  $r = -0,31$ ;  $p < 0,001$ ), у тому числі із загрозою викидня або ПП у II–III триместрах ( $r = -0,22$ ;  $p < 0,05$ ), передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти ( $r = -0,36$ ;  $p < 0,001$ ), істміко-цервікальною недостатністю ( $r = -0,32$ ;  $p < 0,001$ ), розвитком хоріоамніоніту ( $r = -0,20$ ;  $p < 0,05$ ).

Перебіг недоношеної вагітності, ускладнений ПРПО, обумовив високу частоту перинатальних втрат — мертвонародженість становила 73,4‰ (8 випадків зі 109), у тому числі в 4 (36,7‰) випадках відмічалася антенатальна загибель плода, в інших 4 (36,7‰) випадках — інтранатальна (3 (27,5‰) випадки під час вагінальних пологів, 1 (9,2‰) — при розродженні шляхом кесаревого розтину). Співвідношення мертвонароджених дітей чоловічої статі до жіночої становило 5:3. У 6 (55,1‰) із 8 випадків плід мав надзвичайно малу вагу (500–900 г, медіана — 585 г), а термін гестації не перевищував 27 тижнів (медіана на момент ПРПО — 23 тижні, на момент пологів — 24 тижні). Мертвонародженість у гестаційній групі до 27 тижнів становила 300‰. Серед досліджених материнських факторів, що корелювали з мертвонародженням, відзначалося передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, яке спостерігалось у 3 (37,5%) випадках перинатальних втрат проти 8 (7,9%) випадків живонародження ( $p < 0,01$ ), анемія середнього ступеня у 2 (25,0%) проти 3 (3,0%) матерів ( $p < 0,01$ ), а також низький рівень охоплення профілактичними заходами щодо НРДС — 3 (37,5%) проти 73 (72,3%) ( $p < 0,05$ ). За даними патолого-анатомічного дослідження посліду, в усіх 8 (100,0%) випадках відмічалися морфологічні ознаки плацентарної недостатності, у тому числі гострої (4 (50,0%) випадки), та інфекційно-запальні ураження різних елементів і структури плаценти, оболонок і пуповини.

Не виявлено достовірного зв'язку між станом новонароджених дітей та тривалістю БП, що можна пояснити адекватною тактикою ведення вагітних на тлі ПРПО. Ці дані співпадають із результатами дослідження [11], у якому встановлено, що БП тривалістю понад 24 годи-

Таблиця 1

## Материнські і неонатальні характеристики новонароджених дітей залежно від терміну гестації

| Показник  | Група за терміном гестації (тижні)          |   |   |   |
|---|---|---|---|---|
|   | 1-ша (23–27),<br>n=20                       | 2-га (28–31),<br>n=27                         | 3-тя (32–34),<br>n=35                         | 4-та (35–36),<br>n=27                         |
| <b>Материнські характеристики</b>                                     |   |   |   |   |
| Вік матері, роки, Me (IQR)  | 31 (26,5; 35,5)                             | 32 (30; 35)                                   | 31 (28; 37)                                   | 32 (26; 36)                                   |
| Паритет вагітності, M±m   | 2,4±0,5<br>[p <sub>2</sub> ]                | 4,4±0,7<br>[p <sub>1,4</sub> ]                | 3,4±0,4<br>[p <sub>4</sub> ]                  | 2,0±0,2<br>[p <sub>2,3</sub> ]                |
| Передчасні пологи анамнези, абс. (%)                                  | 2 (10,0)                                    | 4 (14,8)                                      | 3 (8,6)                                       | 1 (3,7)                                       |
| Ускладнений перебіг вагітності, абс. (%), у т.ч.:                     | 16 (80,0)<br>[p <sub>4</sub> ]              | 18 (66,7)<br>[p <sub>4</sub> ]                | 21 (60,0)<br>[p <sub>4</sub> ]                | 9 (33,3)<br>[p <sub>1,2,3</sub> ]             |
| – загроза переривання вагітності або ПП у II–III триместрах, абс. (%) | 11 (55,0)<br>[p <sub>2,4</sub> ]            | 7 (25,9)<br>[p <sub>1</sub> ]                 | 11 (31,4)                                     | 5 (18,5)<br>[p <sub>1</sub> ]                 |
| – передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, абс. (%)   | 7 (35,0)<br>[p <sub>2,3,4</sub> ]           | 2 (7,4)<br>[p <sub>1</sub> ]                  | 2 (5,7)<br>[p <sub>1</sub> ]                  | 0 (0)<br>[p <sub>1</sub> ]                    |
| – істміко-цервікальна недостатність, абс. (%)                         | 5 (25,0)<br>[p <sub>3,4</sub> ]             | 5 (18,5)<br>[p <sub>4</sub> ]                 | 1 (2,9)<br>[p <sub>1</sub> ]                  | 0 (0)<br>[p <sub>1,2</sub> ]                  |
| – хоріоамніоніт, абс. (%)   | 4 (20,0)<br>[p <sub>4</sub> ]               | 3 (11,1)                                      | 4 (11,4)                                      | 0 (0)<br>[p <sub>1</sub> ]                    |
| Неправильне передлежання або положення плода, абс. (%)                | 8 (40,0)<br>[p <sub>3,4</sub> ]             | 9 (33,3)<br>[p <sub>3,4</sub> ]               | 4 (11,4)<br>[p <sub>1,2</sub> ]               | 2 (7,4)<br>[p <sub>1,2</sub> ]                |
| Тривалість БП, год, Me (IQR)  | 124,2<br>(35,8; 250,3)<br>[p <sub>4</sub> ] | 162,5<br>(63,6; 320,6)<br>[p <sub>4</sub> ]   | 107,0<br>(27,0; 246,6)<br>[p <sub>4</sub> ]   | 34,2<br>(15,9; 94,3)<br>[p <sub>1,2,3</sub> ] |
| Розродження шляхом кесаревого розтину, абс. (%)                       | 8 (40,0)<br>[p <sub>4</sub> ]               | 8 (29,6)<br>[p <sub>4</sub> ]                 | 9 (25,7)                                      | 2 (7,4)<br>[p <sub>1,2</sub> ]                |
| <b>Неонатальні характеристики</b>                                     |   |   |   |   |
| Мертвонародження, абс. (‰)  | 6 (300,0)<br>[p <sub>2,3,4</sub> ]          | 0 (0)<br>[p <sub>1</sub> ]                    | 2 (57,1)<br>[p <sub>1</sub> ]                 | 0 (0)<br>[p <sub>1</sub> ]                    |
| Гестаційний вік, Me (IQR)   | 25,5 (24; 27)<br>[p <sub>2,3,4</sub> ]      | 29 (28; 30)<br>[p <sub>1,3,4</sub> ]          | 34 (32; 34)<br>[p <sub>1,2,4</sub> ]          | 36 (35; 36)<br>[p <sub>1,2,3</sub> ]          |
| Чоловіча стать, абс. (%)  | 12 (60,0)                                   | 15 (55,6)                                     | 17 (48,6)                                     | 14 (51,9)                                     |
| Маса тіла, г, Me (IQR)  | 800<br>(695; 960)<br>[p <sub>2,3,4</sub> ]  | 1300<br>(1140; 1470)<br>[p <sub>1,3,4</sub> ] | 2150<br>(1850; 2350)<br>[p <sub>1,2,4</sub> ] | 2480<br>(2250; 2650)<br>[p <sub>1,2,3</sub> ] |
| у т.ч. надзвичайно мала маса тіла — 500–999 г, абс. (%)               | 17 (85,0)<br>[p <sub>2,3,4</sub> ]          | 6 (22,2)<br>[p <sub>1,3,4</sub> ]             | 0 (0)<br>[p <sub>1,2</sub> ]                  | 0 (0)<br>[p <sub>1,2</sub> ]                  |
| Оцінка за шкалою Апгар на 1-й хвилині, бал, M±m                       | 2,4±0,4<br>[p <sub>2,3,4</sub> ]            | 3,9±0,3<br>[p <sub>1,3,4</sub> ]              | 5,7±0,3<br>[p <sub>1,2,4</sub> ]              | 6,9±0,1<br>[p <sub>1,2,3</sub> ]              |
| Оцінка за шкалою Апгар на 5-й хвилині, бал, M±m                       | 3,1±0,5<br>[p <sub>2,3,4</sub> ]            | 5,1±0,2<br>[p <sub>1,3,4</sub> ]              | 6,1±0,3<br>[p <sub>1,2</sub> ]                | 7,0±0,0<br>[p <sub>1,2</sub> ]                |

Примітка: [p<sub>1,2,3,4</sub>] — достовірні відмінності показників між відповідними групами — 1, 2, 3, 4-ю (p<0,05).

ни асоціюється з хоріоамніонітом, але несприятливих неонатальних наслідків не спостерігається. Дані кореляційного аналізу підтверджують наявність прямого зв'язку між пролонгацією БП і профілактикою НРДС дексаметазоном/бетаметазоном ( $r=+0,36$ ;  $p<0,001$ ), проведенням токолітичної терапії ніфедипіном ( $r=+0,30$ ;  $p<0,01$ ) на тлі антибактеріальної терапії. Групи вагітних із різною тривалістю БП були статистично зіставними за термінами гестації на момент пологів: тривалість БП до 48 годин — 33 (30; 36) тижні, 48–168 годин — 32 (27,5; 35) тижні, понад 168 годин — 30 (28; 35) тижнів ( $p=0,107$  за Н-критерієм Краскела–Уолліса). Показники стану новонароджених у цілому відповідали оцінкам, характерним для недоношених дітей, і гестаційному віку дитини (табл. 1).

Характеристику патологічних станів, виявлених у ранньому неонатальному періоді в недоношених дітей, народжених жінками на тлі ПРПО, наведено в табл. 2. Відзначено високу частоту розладів дихання, перинатальних гіпоксично-ішемічних уражень (ПГІУ) центральної нервової системи (ЦНС) і внутрішньошлункових крововиливів (ВШК) у групах екстремально (23–27 тижнів гестації) та глибоко (28–31 тижнів) недоношених дітей. Так, НРДС із переважно II–III ступенем дихальної недостатності реєструвався у новонароджених 1 та 2-ї груп відповідно у 14 (100,0%) і 20 (74,1%) випадках, ПГІУ ЦНС — у 9 (64,3%) і 18 (66,7%), ВШК — у 7 (50,0%) і 12 (44,4%);  $p<0,05$  порівняно з 3 і 4-ю групами. Серед дітей 1-ї групи частіше реєструвалися випадки некротизуючого ентероколіту



Таблиця 2

Основні патологічні стани у живонароджених дітей залежно від терміну гестації, абс. (%)

| Показник   | Група за терміном гестації (тижні) |                                  |                                  |                                  |
|--|------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
|  | 1-ша (23–27),<br>n=14              | 2-га (28–31),<br>n=27            | 3-тя (32–34),<br>n=33            | 4-та (35–36),<br>n=27            |
| Внутрішньоутробне інфікування                      | 2 (14,3)                           | 0 (0)                            | 0 (0)                            | 0 (0)                            |
| Внутрішньошлункові крововиливи                     | 7 (50,0)<br>[p <sub>3,4</sub> ]    | 12 (44,4)<br>[p <sub>3,4</sub> ] | 1 (3,0)<br>[p <sub>1,2</sub> ]   | 0 (0)<br>[p <sub>1,2</sub> ]     |
| Неонатальний респіраторний дистрес-синдром         | 14 (100)<br>[p <sub>3,4</sub> ]    | 20 (74,1)<br>[p <sub>3,4</sub> ] | 4 (12,1)<br>[p <sub>1,2</sub> ]  | 0 (0)<br>[p <sub>1,2</sub> ]     |
| Перинатальне ураження нервової системи, у т.ч.:    |                                    |                                  |                                  |                                  |
| – неонатальна церебральна депресія                 | 3 (21,4)<br>[p <sub>3,4</sub> ]    | 4 (14,8)<br>[p <sub>3,4</sub> ]  | 20 (60,6)<br>[p <sub>1,2</sub> ] | 19 (70,4)<br>[p <sub>1,2</sub> ] |
| – неонатальне церебральне збудження                | 0 (0)                              | 0 (0)                            | 5 (15,2)                         | 2 (7,4)                          |
| – ПГІУ ЦНС*  | 9 (64,3)<br>[p <sub>3,4</sub> ]    | 18 (66,7)<br>[p <sub>3,4</sub> ] | 3 (9,1)<br>[p <sub>1,2</sub> ]   | 0 (0)<br>[p <sub>1,2</sub> ]     |
| Некротизуючий ентероколіт                          | 4 (28,6)<br>[p <sub>3,4</sub> ]    | 3 (11,1)                         | 2 (6,1)<br>[p <sub>1</sub> ]     | 0 (0)<br>[p <sub>1</sub> ]       |
| Вади серця (ВОВ, ДМПП/ ДМШП)*                      | 1 (7,1)                            | 2 (7,4)                          | 7 (21,2)                         | 5 (18,5)                         |
| Ателектаз легень                                   | 1 (7,1)                            | 0 (0)                            | 1 (3,0)                          | 0 (0)                            |
| Інші захворювання (БЛД, гідронефроз, ГХН, сепсис)* | 3 (21,4)<br>[p <sub>2,4</sub> ]    | 0 (0)<br>[p <sub>1</sub> ]       | 2 (6,1)                          | 0 (0)<br>[p <sub>1</sub> ]       |
| Неонатальна жовтяниця                              | 13 (92,9)<br>[p <sub>2,3,4</sub> ] | 9 (33,3)<br>[p <sub>1,3</sub> ]  | 21 (63,6)<br>[p <sub>1,2</sub> ] | 13 (48,1)<br>[p <sub>1</sub> ]   |

Примітки: \*ПГІУ ЦНС — перинатальне гіпоксично-ішемічне ураження центральної нервової системи; ВОВ — відкрите овальне вікно, ДМПП/ДМШП — дефект міжпередсердної/міжшлункової перетинки, БЛД — бронхолегенева дисплазія, ГХН — гемолітична хвороба новонароджених; [p<sub>1,2,3,4</sub>] — достовірні відмінності показників між відповідними групами 1,2,3,4 (p<0,05).

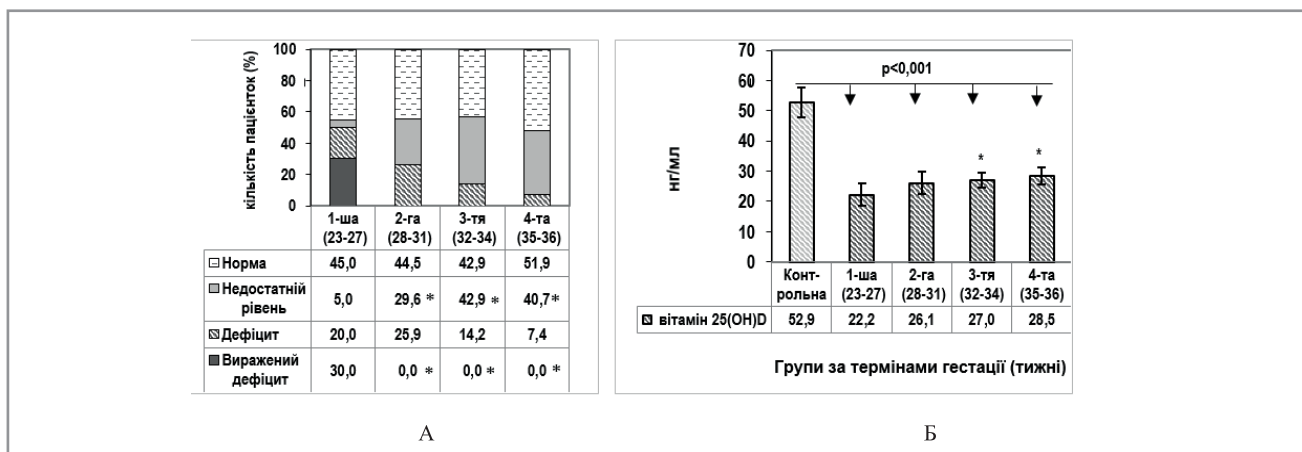
(4 (28,6%)), гіпербілірубінемії (13 (92,9%)) та захворювань, пов'язаних із дихальною недостатністю та інфекційним ураженням (БЛД, сепсис — 3 (21,4%)). Серед перинатальних уражень ЦНС, відзначених у більшості новонароджених 3 та 4-ї груп відповідно у 28 (84,8%) і 21 (77,8%) випадках, найчастіше реєструвалася неонатальна церебральна депресія у 20 (60,6%) і 19 (70,4%) випадках і неонатальне церебральне збудження у 5 (15,2%) і 2 (7,4%) випадках. Вроджені вади розвитку новонароджених були представлені вадами серця (15 (14,8%) випадків) у вигляді дефекту міжпередсердної і/або міжшлункової перетинки (7 (6,9%) випадків) та відкритого овального вікна (8 (7,9%) випадків).

Для пошуку нових діагностичних і прогностичних маркерів розвитку ускладнень перинатального періоду в матері і недоношеного плода на тлі ПРПО досліджено рівні вітаміну 25(ОН)D та експресії антимікробних пептидів (β-дефензинів 2) у сироватці крові пацієнток груп дослідження. Встановлено суттєве зниження (p<0,001) цих показників в обстежених вагітних із ПРПО відносно жінок контрольної групи. Так, середній вміст вітаміну 25(ОН)D у крові вагітних із ПРПО був зниженим удвічі (26,3±0,9 пг/мл проти 52,9±2,4 пг/мл), а рівень

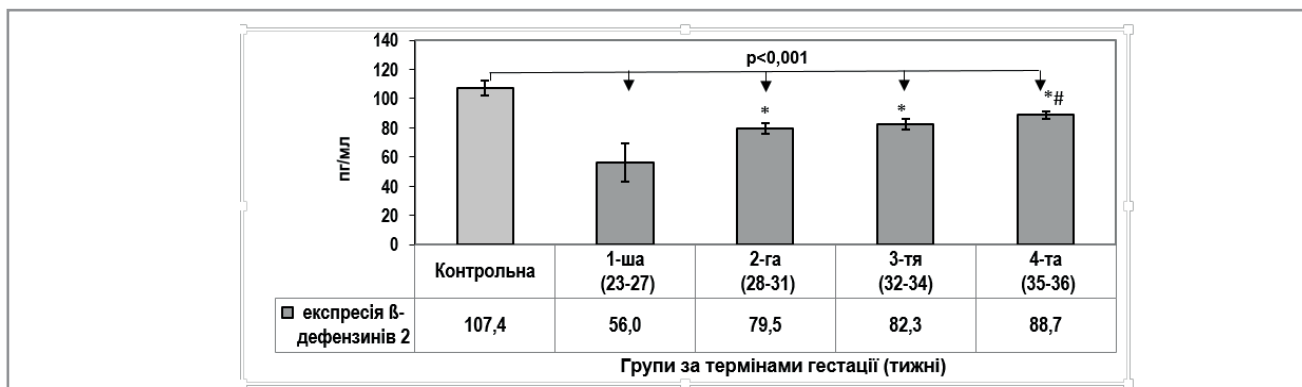
експресії β-дефензинів 2 — в 1,4 раза порівняно з контрольною групою (78,4±1,8 пг/мл проти 107,4±2,6 пг/мл).

Порівняльний аналіз вмісту вітаміну 25(ОН)D у крові вагітних із ПРПО при різних термінах гестації показав дефіцит вітаміну (<20 нг/мл) у 50,0% вагітних із термінами гестації 23–27 тижнів, у тому числі виражений — у 30,0% (<10 нг/мл), що достовірно відрізнялося від показників інших гестаційних груп (рис. 1А).

За результатами кореляційного аналізу підтверджено, що рівень вітаміну 25(ОН)D у крові жінок із недоношеною вагітністю, ускладненою ПРПО, прямо асоціюється з гестаційним віком дитини (r=+0,22; p<0,05) і відповідними оцінками її стану: масою тіла при народженні (r=+0,22; p<0,05), оцінками за шкалою Апгар на 1 і 5-й хвилині (r=+0,23/+0,20; p<0,05), а також зі старшим віком матері (r=+0,19; p<0,05). Проте невираженість (слабкість) зазначених кореляційних зв'язків вмісту вітаміну D у крові матері та відсутність достовірних асоціацій з іншими неонатальними характеристиками знижує доцільність застосування цього показника як прогностичного маркера розвитку перинатальних ускладнень у матері і недоношених новонароджених на тлі ПРПО.



**Рис. 1.** Розподіл вмісту вітаміну 25(OH)D за ступенем дефіциту (А) і його середні рівні (М, 95% ДІ) (Б) у крові жінок із недоношеною вагітністю, ускладненою ПРПО, у різні терміни гестації: \* — достовірні відмінності показників порівняно з 1-ю групою ( $p < 0,05$ );  $p < 0,001$  — достовірні відмінності показників порівняно з контрольною групою



**Рис. 2.** Середні рівні (М, 95 % ДІ) експресії β-дефензинів 2 у крові жінок із недоношеною вагітністю, ускладненою ПРПО, у різні терміни гестації: \* — достовірні відмінності показників порівняно з 1-ю групою ( $p < 0,001$ ); # — достовірні відмінності показників порівняно з 2-ю групою ( $p < 0,05$ )

У дослідженні експресії β-дефензинів 2 у крові вагітних із ПРПО при різних термінах гестації виявлено прямий взаємозв'язок помірної сили між цими показниками ( $r = +0,54$ ;  $p < 0,001$ ). Найнижчий рівень експресії β-дефензинів 2 визначено при терміні гестації 23–27 тижнів —  $56,0 \pm 6,6$  пг/мл, що в 1,4–1,6 раза нижче за показники інших гестаційних груп ( $p < 0,001$ ), (рис. 2).

За даними кореляційного аналізу встановлено достовірні асоціації рівня експресії β-дефензинів 2 у крові матері як із показниками перебігу вагітності і перинатального періоду, так і з окремими характеристиками стану новонароджених дітей. Так, зі зниженим рівнем експресії β-дефензинів 2 у крові матері на момент ПРПО достовірно асоціюється ускладнений перебіг вагітності з передчасним відшаруванням плаценти ( $r = -0,19$ ;  $p < 0,05$ ) і розвитком хоріоамніоніту ( $r = -0,21$ ;  $p < 0,05$ ), збільшенням частоти НРДС ( $r = -0,29$ ;  $p < 0,01$ ), ВШК ( $r = -0,32$ ;  $p < 0,001$ ), ПГІУ ЦНС ( $r = -0,33$ ;  $p < 0,001$ ), некротизуючого ентероколіту ( $r = -0,26$ ;  $p < 0,01$ ).

Важливим є встановлення достовірного кореляційного зв'язку помірної сили між зни-

женим рівнем експресії β-дефензинів 2 і перинатальними втратами ( $r = -0,36$ ;  $p < 0,001$ ). Так, середній рівень експресії β-дефензинів 2 у крові матерів мертвонароджених дорівнював  $42,4 \pm 11,2$  пг/мл, що було в 1,9 раза нижче за показники жінок контрольної групи ( $p < 0,001$ ). Враховуючи тісну залежність перинатальних втрат від термінів гестації, за допомогою багатофакторного логістичного регресійного аналізу встановлено, що саме низький рівень експресії β-дефензинів 2 у крові матері при ПРПО достовірно підвищує ризик перинатальної загибелі плода (ВШ: 1,06; 95% ДІ: 1,02–1,11;  $p = 0,007$ ). Це створює підстави для визначення додаткових критеріїв оцінки ризиків несприятливого перебігу вагітності і перинатальних наслідків при недоношеній вагітності, ускладненій ПРПО.

## Висновки

Перебіг недоношеної вагітності, ускладнений ПРПО, обумовлює високу частоту перинатальних втрат — мертвонародженість становить 73,4% при однаковій кількості випадків

антенатальної та інтранатальної загибелі плода. У групах екстремально (23–27 тижнів гестації) та глибоко (28–31 тиждень) недоношених дітей відзначено високу частоту розладів дихання, ПГІУ ЦНС і ВШК. Достовірною зв'язку між станом новонароджених дітей і тривалістю БП не виявлено, що можна пояснити адекватною тактикою ведення вагітних на тлі ПРПО. Визначено суттєве зниження ( $p < 0,001$ ) рівнів вітаміну 25(OH)D та експресії антимікробних пептидів

( $\beta$ -дефензинів 2) у сироватці крові в обстежених вагітних з ПРПО порівняно з показниками в жінок контрольної групи. За даними кореляційного аналізу встановлено достовірні асоціації рівня експресії  $\beta$ -дефензинів 2 у крові матері як із показниками перебігу вагітності і перинатального періоду, так і з окремими характеристиками стану новонароджених.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

1. ACOG. (2020). Practice Bulletin, Number 217. Prelabor Rupture of Membranes. Obstetrics & Gynecology. 135 (3): e80-e97. doi: 10.1097/AOG.0000000000003700.
2. Enjamo M, Deribew A, Semagn S, Mareg M. (2022). Determinants of Premature Rupture of Membrane (PROM) Among Pregnant Women in Southern Ethiopia: A Case-Control Study. International journal of women's health. 14: 455–466. doi: 10.2147/IJWH.S352348.
3. Hryshchenko OV, Korovai SV, Lakhno IV. (2021). Patohenetychnе obgruntuvannia metodiv profilaktyky peredchasnykh polohiv. Aktualni problemy suchasnoi medytsyny. 7: 21–29. [Грищенко ОВ, Коровай СВ, Лакно ІВ. (2021). Патогенетичне обґрунтування методів профілактики передчасних пологів. Актуальні проблеми сучасної медицини. 7: 21–29]. doi: 10.26565/2617-409X-2021-7-03.
4. Kayem G, Girard G. (2015). Gestion anténatale du risque d'infection amnio-choriale en cas de rupture prématurée des membranes avant 37 semaines d'aménorrhée. Archives de Pédiatrie. 22 (10): 1056–1063. doi: 10.1016/j.arcped.2015.03.025.
5. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J et al. (2016). Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. Lancet. 388 (10063): 3027–3035.
6. Madar H. (2018). Prise en charge thérapeutique (hors anti-biothérapie) de la rupture prématurée des membranes avant terme. RPC rupture prématurée des membranes avant terme CNGOF. Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie. 46 (12): 1029–1042. doi: 10.1016/j.gofs.2018.10.020.
7. Reddy KM, Ravula SR, Palakollu S, Betha K. (2022). Prevalence of preterm birth and perinatal outcome: A rural tertiary teaching hospital-based study. Journal of Family Medicine and Primary Care. 11 (7): 3909–3914. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc\_1440\_21.
8. Ronzoni S, Cobo T, D'Souza R, Asztalos E, O'Rinn SE, Cao X, Herranz A, Melamed N, Ferrero S, Barrett J, Aldecoa V, Palacio M. (2022). Individualized treatment of preterm premature rupture of membranes to prolong the latency period, reduce the rate of preterm birth, and improve neonatal outcomes. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 227 (2): 296.e1-296.e18. doi: 10.1016/j.ajog.2022.02.037.
9. Son GH, Lee JJ, Kim Y, Lee KY. (2021). The Role of Antimicrobial Peptides in Preterm Birth. International journal of molecular sciences. 22 (16): 8905. doi: 10.3390/ijms22168905.
10. Walani SR. (2020). Global burden of preterm birth. Int J Gynecol Obstet. 150: 31–33. doi: 10.1002/ijgo.13195.
11. Zhou S, Mei L, Zhou W, Yang Y, Zhang X, Mu X, Quan Q, Wang Lan. (2022). Clinical Factors and Perinatal Outcomes Associated With Short Latency Period in Twin Pregnancies With Preterm Premature Rupture of Membranes Before 34 Weeks: A Retrospective Study. Frontiers in Medicine. 9: 1–8. doi: 10.3389/fmed.2022.839240.

## Відомості про авторів:

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

**Пузієв Євген Олександрович** — заочний аспірант каф. акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровського ДМУ, лікар акушер-гінеколог КП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» Дніпропетровської обласної ради. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. <https://orcid.org/0000-0003-2608-1892>.  
Стаття надійшла до редакції 11.05.2022 р.; прийнята до друку 15.09.2022 р.