

РЕЗУЛЬТАТИ МОРФОЛОГІЧНОГО ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ПОСЛІДІВ ПРИ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГАХ ТА ПЕРЕДЧАСНОМУ РОЗРИВІ ПЛОДОВИХ ОБОЛОНОК

Л.А. Лозова

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»

Ключові слова: вагітність, спонтанні передчасні пологи, передчасний розрив плодових оболонок, фетоплацентарний комплекс, імуногістохімічне дослідження.

Буковинський медичний вісник. 2023. Т. 27, № 4 (108). С. 63-68.

DOI: 10.24061/2413-0737.27.4.108.2023.12

E-mail:
lilya.lozova@gmail.com

Резюме. У статті наведені результати морфологічного та імуногістохімічного дослідження послідів жінок із невиношуванням вагітності у випадках передчасного розриву плодових оболонок (ПРПО).

Мета дослідження - вивчити морфологічні та імуногістохімічні особливості плацент при передчасних пологах та передчасному розриві плодових оболонок та провести порівняльний аналіз результатів залежно від гестаційного терміну.

Матеріал і методи. Проведено морфологічне та імуногістохімічне дослідження послідів 250 вагітних (основна група) зі спонтанними передчасними пологами у терміні гестації 22 – 36 тижнів та передчасним розривом плодових оболонок, що відбулися на базі відділення для вагітних з акушерською патологією ДУ «Інститут ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» за період з 2018 по 2020 роки. Жінки основної групи розподілені на три групи залежно від терміну пологів – до 1-ї групи увійшли пацієнтки, які народили у 22 – 28 тиж. вагітності, пацієнтки 2-ї групи народили у терміні 29 – 33 тиж. і до 3-ї групи – ті, що народили у терміні 34 – 36 тижнів вагітності. Плаценти вагітних основної групи досліджували за допомогою морфологічного (гістологічний метод – забарвлення гематоксиліном та еозином і за ван Гізона) та імуногістохімічного методів (непрямий стрептавідин-пероксидазний метод визначення рівня експресії рецепторів прогестерону – RP).

Результати дослідження та їх обговорення: У ході проведеного дослідження відзначено наявність морфофункціональних, імунопатологічних змін різного ступеня вираженості. Вивчено морфологічну картину плацентарних порушень при невиношуванні вагітності. У 40 % плацент жінок 1-ї групи виявлено передчасне дозрівання ворсин хоріона, у 20 % – порушення кровообігу та наявність гострої запальної інфільтрації у плодових оболонках, децидуальній та хоріальній оболонках, у 10 % – патологічна незрілість плаценти за варіантом хаотичних склерозованих ворсин. Під час імуногістохімічного дослідження RP відзначено невиражену реакцію в епітелії та клітинах строми стовбурових, проміжних та термінальних ворсин – 1 бал; у плодових оболонках та позаворсинчастому цитотрофобласті – 2 бали; в ендотелії судин – 0–1 бал.

У плацентах жінок 2-ї та 3-ї групи встановлено передчасне дозрівання ворсин – у 70 % випадків, псевдоінфаркти ворсин, замуrowаних у фібриноід, що займають значну площу, – у 45 %, афункціональні зони – у 55 %, порушення кровообігу – у 35 %, патологічну незрілість плаценти за варіантом хаотичних склерозованих ворсин – у 20 %, гостру запальну інфільтрацію у плодових оболонках – у 15 %. Імуногістохімічний аналіз плацентарного бар'єра виявив найбільшу експресію RP у ядрах децидуальних клітин, що належать до материнської структури. Слід відзначити наявність експресії прогестеронових рецепторів у стовбурових ворсинах, фібробластах та ядрах стінки судин. Виявлена мінімальна або відсутня експресія у ядрах інших ворсинчастих структур, їхніх судинах.

Висновки. Доведено, що рецептивність прогестерону має свої особливості у плацентарних структурах залежно від терміну гестації, що є важливим чинником у виборі тактики ведення цього контингенту вагітних з метою профілактики та зниження перинатальних втрат. Проведені дослідження дозволяють сформулювати чітку концепцію патогенетично обґрунтованої терапії невиношування вагітності.

Оригінальні дослідження

RESULTS OF THE MORPHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDY OF THE CONSEQUENCES IN PREMATURE BIRTH AND PREMATURE RUPTURE OF THE MEMBRANE

L.A. Lozova

Key words: pregnancy, spontaneous premature birth, premature rupture of fetal membranes, fetoplacental complex, immunohistochemical study.

Bukovinian Medical Herald.

2023. V. 27, № 4 (108). P. 63-68.

Resume. The article presents the results of a morphological and immunohistochemical study of the afterbirths of women with miscarriages in cases of premature rupture of membranes (PRPO).

The aim: to study the morphological and immunohistochemical features of placentas in premature births and premature rupture of membranes and to conduct a comparative analysis of the results depending on the gestational period.

Material and methods. A morphological and immunohistochemical study of the litters of 250 pregnant women (the main group) with spontaneous premature births at 22-36 weeks of gestation and premature rupture of the membranes, which took place on the basis of the Department for Pregnant Women with Obstetric Pathology of the PAG Institute named after Acad. O.H.M. Lukyanova National Academy of Sciences of Ukraine" for the period from 2018 to 2020. The women of the main group are divided into three groups depending on the date of delivery - the 1st group includes patients who gave birth at 22-28 weeks of pregnancy, patients of the 2nd group who gave birth at 29-33 weeks, and to the 3rd group - those who gave birth at 34-36 weeks of pregnancy. Placentas of pregnant women of the main group were examined using morphological (histological method - staining with hematoxylin and eosin and van Gieson) and immunohistochemical methods (indirect streptavidin-peroxidase method for determining the expression level of progesterone receptors - RP).

Results and discussion. Premature maturation of chorionic villi was found in 40 % of placentas of women in the 1st group 1, in 20 % – blood circulation disorders and the presence of acute inflammatory infiltration in the fetal membranes, decidual and chorionic membranes, 10 % – pathological immaturity of the placenta according to the variant of chaotic sclerosed villi. During the immunohistochemical study of RP, an unexpressed reaction was found in the epithelium and stromal cells of the stem, intermediate and terminal villi – 1 point; in fetal membranes and extra-villous cytotrophoblast – 2 points; in the endothelium of vessels – 0–1 point. In the placentas of women in the 2nd and 3rd group premature maturation of villi was found in 70 % of cases, pseudo-infarcts of villi which are embedded in fibrinoid occupying a significant area – 45 %, afunctional zones – 55 %, blood circulation disorders – 35 %, pathological immaturity placenta according to the variant of chaotic, sclerosed villi – 20 %, acute inflammatory infiltration in the fetal membranes – 15 %. Immunohistochemical analysis of the placental barrier revealed the highest expression of RP in the nuclei of decidual cell which belong to the maternal structure. Of note is the presence of progesterone receptor expression in stem villi, fibroblasts, and vessel wall nuclei. Minimal or absent expression was determined in the nuclei of other villous structures and their vessels.

Conclusions. It has been proven that the receptivity of progesterone has its own characteristics in placental structures depending on the gestation period, which is an important factor in the choice of management for the prevention and reduction of perinatal losses for this contingent of pregnant women. The conducted studies make it possible to formulate a clear concept of pathogenetically justified therapy for miscarriage.

Вступ. За даними Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я (ВОЗ), щорічно у світі 15 млн дітей народжуються передчасно, що становить у середньому 7,5 % пологів (6,2 – 11,9 %). 7,5 % передчасних пологів зумовлюють 69 – 83 % перинатальних втрат [1, 2]. Причинами перинатальної смертності у 50 – 70 % випадків є ускладнення, зумовлені передчасними пологами. Порушення роботи нейроендокринних систем, особливості розвитку імунних реакцій, характер бактеріального та вірусного інфікування можуть бути

причиною передчасного розриву плодових оболонок, внутрішньоутробного інфікування, передчасних пологів та смертності новонароджених [3, 4].

Складну, не до кінця вирішену проблему для акушерської практики становить розрив плодових оболонок у термінах між 22-м та 34-м тижнями вагітності. При пролонгуванні недоношеної вагітності у разі ПРПО найбільш небезпечним ускладненням є можливість інфікування порожнини матки, розвиток хоріонамніоніту, інфікування плода та новонародженого.

При цьому небезпека інфекційного ураження тим вища, чим менший гестаційний вік плода [5, 6, 7]. Враховуючи сучасні погляди на ПРПО при недоношеній вагітності, одним із основних завдань практичного акушерства є своєчасне визначення раних прогностично значущих маркерів внутрішньоутробного інфікування (ВУІ), вибір оптимального терміну розродження, а також обґрунтування лікувальної тактики для покращання перинатальних наслідків [8, 9].

У науковій літературі немає єдиної думки відносно акушерської тактики ведення жінок із ПРПО та відсутності пологової діяльності при недоношеній вагітності. У таких випадках лікарям доводиться вибирати між ризиком народження недоношеної незрілої дитини при негайній індукції пологів і ризиком розвитку інфекційних ускладнень у вагітної та плода при очікувальній тактиці [10, 11, 12]. Потребують перегляду та доказової бази підходи до зберігаючої терапії у жінок із загрозою переривання вагітності. Не доведена небезпека тривалого пролонгування вагітності при передчасному розриві плодових оболонок. Потребує вивчення наявність зв'язку між тривалістю латентного періоду та запальними захворюваннями у недоношених новонароджених, удосконалення технологій запобігання передчасним пологам, перегляд підходів до зберігаючої терапії та прегравідарної підготовки у жінок із загрозою переривання вагітності.

Мета дослідження – вивчити морфологічні та імуногістохімічні особливості плацент при передчасних пологах та передчасному розриві плодових оболонок та провести порівняльний аналіз результатів залежно від гестаційного терміну.

Матеріал і методи. Проведено морфологічне та імуногістохімічне дослідження послідів 250 вагітних (основна група) зі спонтанними передчасними пологами у терміні гестації 22 – 36 тижнів та передчасним розривом плодових оболонок, що відбулися на базі відділення для вагітних з акушерською патологією ДУ «Інститут ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» за період з 2018 по 2020 роки. Жінки основної групи розподілені на три групи залежно від терміну пологів – до 1-ї групи увійшли пацієнтки, які народили у 22 – 28 тиж. вагітності, пацієнтки 2-ї групи народили у терміні 29 – 33 тиж. і до 3-ї групи – ті, що народили у терміні 34 – 36 тиж. вагітності. Контрольну групу склали 50 жінок з фізіологічним перебігом одноплідної доношеної вагітності.

Проведений статистичний аналіз обмінних карт вагітних (форма 113/у), історій пологів вагітних (форма 096/0), карт розвитку новонароджених (форма 097/о) та результатів патолого-гістологічних досліджень плацент усіх груп.

Виконували морфологічне та імуногістохімічне дослідження плацент після передчасних пологів у терміні гестації від 22 до 36 тиж. Плаценти вивчали за протоколом, котрий включає дані органометричних, макроскопічних і мікроскопічних досліджень (форма № 013-2/0). У дослідженні використали гістологічні методи (забарвлення гематоксиліном та еозином і за ван Гізона), а також імуногістохімічний метод – непрямий

стрептавідин-пероксидазний метод виявлення рівня експресії RP. Протокол забарвлення: провели депарафінізацію та зневоднення тканини, промили буфером, обробили скло у Hydrogen Peroxide Block протягом 10 хв, промили буфером, нанесли реагент Ultra V block та інкубували протягом 5 хв. За кімнатної температури промили та нанесли первинні антитіла фірми Thermo (інкубація залежно від протоколу виробника), промили буфером, нанесли Primary Antibody Amplifier Quanto та інкубували протягом 10 хв. За кімнатної температури промили буфером, нанесли HRP Polymer Quanto та інкубували протягом 10 хв. За кімнатної температури промили буфером, додали 1 краплю (30 мл) DAB Chromogen Quanto до 1 мл DAB Substrate Quanto, перемішали та нанесли на зріз, інкубували протягом 5 хв. Для потрібного забарвлення промили дистильованою водою 4 рази [12]. Поширеність та інтенсивність імуногістохімічної реакції оцінювали шляхом визначення кількості позитивно забарвлених ядер клітин на 100 клітин (у %). Відносні обсяги деяких структурних компонентів плаценти визначали за допомогою мікроскопа Olympus (Японія) з використанням відповідного програмного забезпечення.

Статистична обробка результатів із застосуванням методів параметричної та непараметричної статистики. Оцінка кількісних і якісних показників проводилася на персональному комп'ютері Intel Core i3 за допомогою пакета прикладних програм STATISTICA 8.0 (Statistica Inc., США). При нормальному розподілі у вибірці однотипних ознак для їх порівняння використовували t-критерій Стюдента. Різницю вважали достовірною при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Морфологічне дослідження послідів жінок основної групи виявило, що при передчасних пологах – у 100 % випадків мали місце ознаки запалення, яке характеризувалось осередковим серозним, серозно-гнійним парієтальним децидуїтом (44,4 %), осередковим серозно-гнійним мембранітом (24,4 %), поєднанням мембран серозно-гнійним вілзитою (22,2 %), фунікулітом та васкулітом (9,0 %). Ознаки запалення визначалися і в плацентах контрольної групи, проте їх частота становила лише 22 %. Таким чином, морфологічними особливостями плаценти при передчасних пологах є: інфекційне ураження та хронічна фетоплацентарна недостатність із порушенням кровотоку у самій плаценті та нездатність плаценти до компенсаторної гіперпродукції нових ворсин на кшталт «свіжої» хвилі інвазії хоріона.

У структурах плацентарного бар'єра в жінок із передчасним розривом плодових оболонок відзначено зміни, характерні для запального процесу: розлади кровообігу зі стазами та повнокров'ям судин, крововиливи в міжворсинчастий простір та у тканину децидуальної оболонки, набряк строми незначної частини ворсин, дистрофічні зміни в синцитії і цитотрофобласті, збільшення обсягу міжворсинчастого фібриноїду з вогнищами ворсин, які повністю замуrowані у фібриноїд. Імуногістохімічне дослідження виявило відсутність експресії прозапального цитокіну TNF- α у

Оригінальні дослідження

більшості плацент основної групи, проте була виявлена слабо позитивна реакція в поодиноких структурах (ворсини) плаценти при пологах у 23 тижні.

Дослідження морфологічних та імуногістохімічних особливостей плацент жінок із невиношуванням вагітності у 22 – 29 тижнів показали наростання розповсюдження та інтенсивності запальних змін, особливо в децидуальній оболонці, та їх поодинокую наявність у стовбурових і проміжних ворсинах. При імуногістохімічному дослідженні встановлена більш розповсюджена та помірна експресія маркера запалення CD45 у децидуальній оболонці та у стромі проміжних ворсин.

При імуногістохімічному дослідженні особливості впливу прозапального цитокіну TNF- α , відзначено його слабку позитивну експресію лише в незначній частині ворсин плацент жінок основної групи. При цьому виявлені більш виразні зміни колагенізації і фіброзу стромі зі зменшенням фетальних судин, проліферації фібробластів стромі, збільшення міжворсинчастого фібриноїду, колікваційний некроз у децидуальній оболонці плаценти.

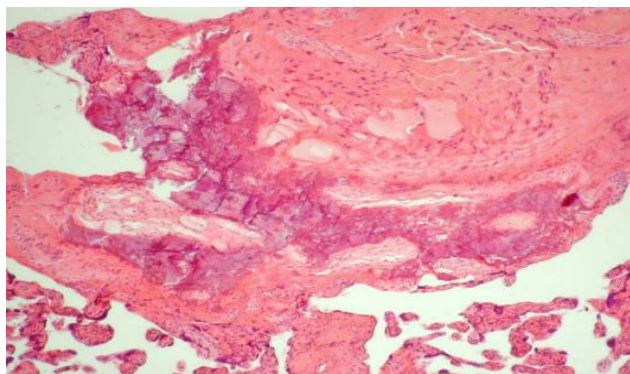


Рис. 1. Колікваційний некроз у децидуальній оболонці плаценти у основній групі. Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 200$

У результаті морфологічних та імуногістохімічних досліджень плацент у жінок, що народжували у терміні гестації 22 – 28 тиж. (1-ша група), у 40 % плацент виявлено передчасне дозрівання ворсин хоріона. Гістологічно відзначено збільшення числа типових термінальних ворсин, більшість з яких містили декілька вузьких капілярів у центрі стромі, що не відповідали спеціалізованому типу термінальних ворсин, які утворюються протягом останнього місяця вагітності, оскільки в нормі типові термінальні ворсини з'являються з 32-го тижня вагітності. Ворсини досліджуваних плацент (23-28 тиж.) мали більш щільну строму, що складається з великої кількості зрілих фібробластів і колагенових пучків. Крім зменшення калібру і ущільнення стромі, у них зникають стромальні канали, хоча окремі клітини Кащенко-Гофбауера можуть виявлятися в екстрацелюлярному матриксі. У субхоріальній і середній зоні плаценти домінують довгі ворсини з поодинокими термінальними гілками. Досить товстий епітелій у них представлений тільки синцитіотрофобластом, капіляри нечисленні, зазвичай

вузькі, розташовані центрально і вміщують малу кількість еритроцитів. Патологічна незрілість плаценти за варіантом хаотичних склерозованих ворсин була виявлена у 10 % випадків. Спостерігається невпорядковане розгалуження дрібних ворсин, що утворюють скупчення або сітчасті структури, що не відповідають типовим термінальним ворсинам. На зрізах видно щільну строму з великою кількістю фібробластів. Також відзначено гіповаскуляризацію цих ворсин, позаяк у них виявлені лише поодинокі вузькі капіляри, часто пусті, без плодкових еритроцитів. Вони ніби здавлені сполучною тканиною у стромі, що перешкоджає їхній синусоїдальній трансформації. Цим також пояснюється відсутність типових синцитіокапілярних мембран та компенсаторного ангіоматозу. За рахунок місцевої гіпоксії відзначається відбірковий склероз дрібних ворсин, оскільки спостерігаються аваскулярні, хаотичні дрібні ворсини, які нерівномірно розподілені у плацентарній тканині разом з типовими термінальними гілками.

Порушення кровообігу в плаценті (крововиливи в децидуальну оболонку та міжворсинчастий простір) виявлено у 20 % випадків. У 4 % випадків відзначено відшарування плацент, що призвело до передчасних пологів. У 20 % плацент виявлено наявність гострої запальної інфільтрації у плодкових оболонках, децидуальній та хоріальній оболонках. Під час імуногістохімічного дослідження RP плацент у терміні 23–28 тиж. відзначається невиражена реакція в епітелії та клітинах стромі стовбурових, проміжних та термінальних ворсин – 1 бал; у плодкових оболонках та позаворсинчастому цитотрофобласті – 2 бали; в ендотелії судин – 0–1 бал. У плацентах жінок, пологи в яких відбулися у термін 29–33 тиж. (2-га група), відзначається передчасне дозрівання ворсин у 70 % випадків; 10 % плацент мають варіант проміжних диференційованих ворсин. Патологічна незрілість плаценти за варіантом хаотичних склерозованих ворсин виявлена близько 20 % спостережень.

У частині спостережень відзначено виражений набряк стромі ворсин хоріона. У 45 % спостережень виявили наявність псевдоінфарктів ворсин, замурованих у фібриноїд, що займають значну площу. Афункціональні зони були виявлені у 55 % спостережень. Вони представлені ділянками зближених ворсин, але зі збереженим епітелієм і без оточуючих їх прошарків фібриноїда. У 35 % плацент відзначали порушення кровообігу: розширення та повнокров'я судин; крововиливи в децидуальну оболонку та міжворсинчастий простір. Спостерігаються ділянки ворсин із розширенням судин та сладжуванням еритроцитів. У 15 % плацент відзначено наявність гострої запальної інфільтрації у плодкових оболонках.

Морфологічні та імуногістохімічні особливості плацент жінок із невиношуванням вагітності у 29-33 тиж. вагітності показали, що зміни запального характеру були більш виразними і носили більш розповсюджений характер, ніж у попередніх групах дослідження. Вогнища запальної інфільтрації відзначались у децидуальній оболонці, у міжворсинчастому просторі і у стромі ворсин.

При цьому відзначались дистрофічні зміни в синцитії і цитотрофобласті, деструкція стромі ворсин, виразне повнокров'я судин всіх типів ворсин, вогнища крововиливів у міжворсинчастий простір, особливо під децидуальною оболонкою, а також збільшення фібриноїдних мас з ділянками ворсин, які повністю були замурані у фібриноїд (рис. 2).

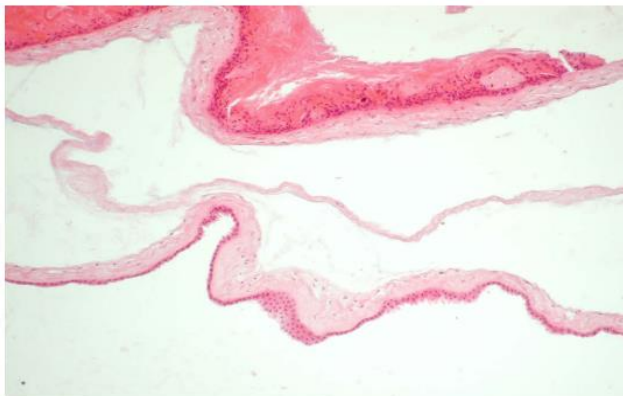


Рис. 2. Амніотичні ворсинки та явище фібриноїдної трансформації амніона в основній групі. Забарвлення гематоксилином та еозином, $\times 100$

Під час імуногістохімічного дослідження RP у плацентарних структурах у термінах 29–33 тиж. спостерігалася невиражена реакція в епітелії та клітинах стромі стовбурових, проміжних та термінальних ворсин – 1 бал; у плодових оболонках та позаворсинчастому цитотрофобласті – 1–2 бали; в ендотелії судин – 0–1 бал. Імуногістохімічний аналіз плацентарного бар'єра виявив найбільшу експресію прогестеронових рецепторів у ядрах децидуальних клітин, що належать до материнської структури. Слід відзначити наявність експресії прогестеронових рецепторів у стовбурових ворсинах, фібробластах та ядрах стінки судин. Виявлена мінімальна або відсутня експресія в ядрах інших ворсинчастих структур, їхніх судинах.

Гістологічний та імуногістохімічний аналіз плацент жінок дозволив визначити особливості еволюції прозапальних процесів у різних її структурах при дуже ранніх, ранніх та пізніх передчасних пологах і при доношеній вагітності. Підсумовуючи результати досліджень можна відзначити, що строкові та передчасні пологи відбуваються на тлі активації запальних реакцій.

Встановлено, що після 22 тиж. вагітності лімфоцитарна інфільтрація має материнське походження, що підтверджується появою лейкоцитів виключно в децидуальних клітинах (рис. 3). Вона збільшує свою інтенсивність та поширює розповсюдженість із збільшенням терміну вагітності. Поступове поширення зони впливу CD45 та TNF- α після 22 тиж. вагітності відображають процеси формування зрілості плаценти. Загальний лейкоцитарний антиген CD45 при доношеній вагітності має виражену та розповсюджену, а прозапальний цитокін TNF- α помірну експресію у всій децидуальній тканині та в переважній більшості ворсин. Імуногістохімічні реакції, що викликані CD45, випереджають експресію TNF- α за терміном виникнення

активності, розповсюдженістю та інтенсивністю. Слабко позитивна експресія TNF- α у стромі частини ворсин з'являється лише у 29–33 тижні.

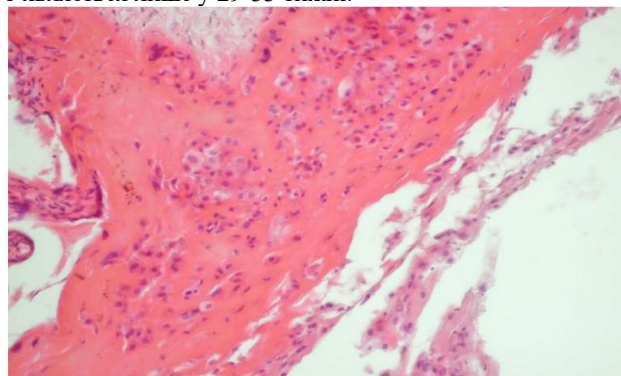


Рис. 3. Виразена лімфоплазмоцитарна та нейтрофільна інфільтрація у децидуальній оболонці плаценти в жінок основної групи. Забарвлення гематоксилином та еозином, $\times 200$

При передчасних пологах у терміні 34–36 тиж. та при термінових пологах інтенсивність запальних реакцій була схожа за досліджуваними маркерами і охоплювала децидуальну оболонку, міжворсинчастий простір і строму ворсин.

Враховуючи той факт, що прозапальний цитокін TNF- α має властивості фактора росту – значне зростання його експресії у плодових структурах плаценти після 34 тиж. вагітності, ймовірно визначає збільшення ступеня морфологічної зрілості та життєздатності новонароджених.

Імуногістохімічний аналіз експресії CD45 та TNF- α у плацентах свідчить, що чим більший термін вагітності, тим більший рівень локального запального компонента.

У розвитку передчасних пологів має значення поєднання структурних і функціональних змін у плаценті. Морфологічні та імуногістохімічні особливості плаценти жінок, у разі передчасних пологів, свідчать про наявність у них розповсюджених запальних змін. Патогістологічний аналіз заключає плацент при передчасних пологах показав, що запальні реакції у плаценті є частиною патогенетичних механізмів, що призводять до передчасних пологів, а не наслідком висхідного інфікування в плаценті при тривалому латентному періоді. Встановлено, що після 22 тиж. вагітності лімфоцитарна інфільтрація має материнське походження, що підтверджується появою лейкоцитів виключно в децидуальних клітинах. Вона збільшує свою інтенсивність та поширює розповсюдженість із збільшенням терміну вагітності.

Таким чином, у разі передчасного розриву навколоплових оболонок тривалість пролонгування недоношеної вагітності повинна залежати від терміну гестації на момент ПРПО, клінічного стану матері та плода, появи активації запальних реакцій у матері та у плода.

Висновки

1. Морфологічними проявами дезорганізації плаценти при передчасних пологах, патогенетично

Оригінальні дослідження

зумовлених інфікуванням матері та плода, є вогнищева затримка дозрівання ворсин, редукція судинного руслу, щільність міжворсинчастих просторів, поліморфноклітинна запальна інфільтрація ворсинок плаценти, склерозування та фібриноід ворсинок.

2. Доведено, що рецептивність прогестерону має свої особливості у плацентарних структурах залежно від терміну гестації, що є важливим чинником у виборі тактики ведення цього контингенту вагітних з метою профілактики та зниження перинатальних втрат. Проведені дослідження дозволяють сформулювати чітку концепцію патогенетично обґрунтованої терапії невиношування вагітності.

Список літератури

1. Kim CJ, Romero R, Chaemsaitong P, Chaiyasit N, Yoon BH, Kim YM. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(4):29-52.

2. Gorbenko NI, Borikov OYu, Ivanova OV, Taran EV, Litvinova TS, Kipyrych TV, et al. The effect of quercetin on oxidative stress markers and mitochondrial permeability transition in the heart of rats with type 2 diabetes. *Ukr Biochem J.* 2019;91(5):46-54.

3. Vitale SG, Marilli SI, Rapisarda AM, Rossetti D, Belluomo G, Iapichino V, et al. Cellular and biochemical mechanisms, risk factors and management of preterm birth: state of the art. *Minerva Ginecol.* 2014;66(6):589-95.

4. Areia AL, Moura P, Mota-Pinto A. The role of innate immunity in spontaneous preterm labor: A systematic review. *J Reprod Immunol.* 2019;136:102616.

5. Weiner E, Barrett J, Zaltz A, Ram M, Aviram A, Kibel M, et al. Amniotic fluid volume at presentation with early preterm prelabor rupture of membranes and association with severe neonatal respiratory morbidity. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;54(6):767-73.

6. He XG, Xu FD, Li JF, Wu WS, Liu SJ. Effect of different antibiotic use strategies on infection in neonates with premature rupture of membranes and high-risk factors for neonatal infection. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2020;22(4):310-15.

7. Prelabor Rupture of Membranes. *ACOG Practice Bulletin, Number 217.* *Obstet Gynecol.* 2020;135(3):80-97.

8. Romero R, Gomez-Lopez NA, Winters D, Jung E, Shaman M, Bieda J, et al. Evidence that intra-amniotic infections are often the result of an ascending invasion of a molecular microbiological study. *J Perinat Med.* 2019;47(9):915-31.

9. Brown RG, Al-Memar M, Marchesi JR, Lee YS, Smith A, Chan D, et al. Establishment of vaginal microbiota composition in early pregnancy and its association with subsequent preterm prelabor rupture of the fetal membranes. *Transl Res.* 2019;207:30-43.

10. Cobo T, Jacobsson B, Kacerovsky M, Hougaard DM, Skogstrand K, Gratacós E, et al. Systemic and Local Inflammatory Response in Women with Preterm Prelabor Rupture of Membranes. *PLoS One.* 2014;9(1):e85277.

11. Carrapato MRG, Pereira T, Silva C, Rodrigues J, Monteiro I, Azevedo A, et al. Late preterms: are they all the same? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(10):1780-85.

12. Sim WH, Ng H, Sheehan P. Maternal and neonatal outcomes following expectant management of preterm prelabor rupture of membranes before viability. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(4):533-41.

Відомості про авторів

Лозова Лілія Анатоліївна – молодший науковий співробітник відділення впровадження та вивчення ефективності сучасних медичних технологій в акушерстві та перинатології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О. М. Лук'янової НАМН України». ORCID 0000-0002-7118-6899.

Information about the author

Lozova Liliia Anatoliivna – research assistant at the Department of Introduction and Research of the Effectiveness of Modern Medical Technologies in Obstetrics and Perinatology of SI “Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine named after O.M. Lukjanova”

*Надійшла до редакції 21.10.23
Рецензент – проф. Давиденко І.С.
© Л.А. Лозова, 2023*