

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ МЕТОДІВ ПРОФІЛАКТИКИ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ

Грищенко О. В., Коровай С. В., Лахно І. В.

Пошта для листування: igorlakhno@karazin.ua

Резюме. Вивчення патогенезу передчасних пологів – одне з важливих завдань сучасного акушерства. Це дозволяє розробити науково-обгрунтовану програму прогнозування та профілактики цього ускладнення вагітності. **Метою** роботи було вивчення показників імунної системи та обміну речовин сполучної тканини у жінок з передчасними пологами. **Матеріали та методи.** Було обстежено 227 вагітних жінок, 190 з яких мали клінічні ознаки загрози передчасних пологів. До I групи залучено 48 жінок з загозою невиношування вагітності, що завершилась пологами у термінах від 23 до 27 тижнів. У II групі під спостереженням знаходилося 142 жінки з загозою невиношування вагітності в термінах від 28 до 36 тижнів. До III групи увійшли 37 жінок з фізіологічним перебігом вагітності, що завершилась пологами без ускладнень у термінах 38-41 тиждень. Було проведено вивчення кількості лімфоцитів та їх субпопуляцій, вміст метаболітів сполучної тканини у крові обстежених. **Результати та обговорення.** У жінок I групи по відношенню до жінок III групи відмічалось вірогідне ($p < 0,001$) зниження в крові відносного рівня CD3⁺-маркера T-лімфоцитів у середньому на 23 %, що дозволяє припустити наявність імунodefіциту та розглядати як стресову реакцію організму. У жінок з передчасними пологами у термін гестації 28-36 тижнів (II група) відносний рівень у крові CD3⁺, навпаки, незначно, але вірогідно ($p = 0,014$) збільшувався по відношенню до жінок з фізіологічним перебігом вагітності в середньому на 13 %. Суттєве зниження імунорегуляторного індексу у жінок I групи пов'язано з пригніченням T-хелперної складової та підкреслює наявність імуносупресії T-клітинного типу. Зниження індексу у жінок II групи відбувалося на користь цитотоксичних T-лімфоцитів. **Висновки.** Проведена робота підтверджує думку Р. Ромеро про роль імунного «відторгнення» у III триместрі, пов'язаного з несумісністю матері та плода за системою HLA. У жінок I групи при порівнянні з жінками III групи спостерігалось більш виражене підвищення в сироватці крові вільного оксипроліну – маркеру розпаду колагену, ніж зв'язаного оксипроліну – маркеру синтезу колагену. У жінок II групи також спостерігається одночасне збільшення рівня двох фракцій оксипроліну, але більш виражене для білковозв'язаної фракції. Це дає змогу вважати, що порушення обміну основних речовин сполучної тканини призводить до руйнування колагенового матриксу шийки матки та її вкорочення. Проведені дослідження дають змогу вважати, що для профілактики недостатності обтураторної функції шийки матки у II триместрі на тлі порушень метаболізму в сполучній тканині слід застосовувати серкляж або пєсарій. Використання прогестерону є доцільним з позицій профілактики синдрому «короткої шийки», а також можливого імуносупресорного ефекта останнього. Встановлені ознаки аутоімунних процесів потребують проведення скринінга на антифосфоліпідний синдром та призначення, у разі його підтвердження, антикоагулянтів.

Ключові слова: передчасні пологи, імунітет, сполучна тканина, профілактика

Інформація про авторів

Грищенко Ольга Валентинівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри перинатології, акушерства і гінекології Харківської медичної академії післядипломної освіти, Салтівське шосе 264, Харків, 61000

<https://orcid.org/0000-0002-2410-861X>
Коровай Сергій Вікторович, к. мед. н., доц., зав. гінекологічним відділенням КНП «Міський перинатальний центр» ХМР, Салтівське шосе 264, Харків, 61000
<https://orcid.org/0000-0002-1590-3494>

Лахно Ігор Вікторович, д. мед. н., проф. кафедри акушерства і гінекології Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, Салтовское шосе 264, Харків, 61000
e-mail: igorlakhno@karazin.ua
<https://orcid.org/0000-0002-7914-7296>

Вступ

Невиношування вагітності є значною проблемою сучасної медицини. Звичні втрати вагітності або передчасні пологи розповсюджують свій негативний вплив на стан здоров'я майбутніх поколінь. Не дивлячись на певні досягнення у профілактиці невиношування, залишається невирішеною ціла низка питань [1, 2].

Передчасні пологи – один з великих акушерських синдромів. Відомо, що у патогенезі цього ускладнення значну роль відводять імунним та ендокринним розладам, хронічному запаленню, порушенням системи гемокоагуляції [3]. Сполучна тканина є посередником імунного та запального механізмів. Тому роль сполучно-тканинної дисплазії у патогенезі невиношування вивчено досить детально [4, 5]. Проте, привертають увагу можливості досліджень змін імунної відповіді організму матері та обміну основних речовин сполучної тканини при передчасних пологах у різні терміни вагітності. Це може сприяти створенню науково обґрунтованих підходів до використання превентивних заходів або їх комбінацій.

Метою роботи було вивчення показників імунної системи та обміну речовин сполучної тканини у жінок з передчасними пологами в термінах вагітності 23-36 тижнів.

Матеріали та методи

Усього було обстежено 227 вагітних жінок, які знаходилися на лікуванні у Харківському міському перинатальному центрі. Серед них 190 мали клінічні ознаки загрози передчасних пологів у термін гестації 23-36 тижнів. До I групи залучено 48 жінок з загозою невиношування вагітності, що завершилась пологами у термінах від 23 до 27 тижнів. Залежно від гестаційного терміну всі вагітні із загозою передчасних пологів мали наступний розподіл: 23-25 тижнів – 23 вагітних (Ia підгрупа); 26-27 тижнів – 25 вагітних жінок (Iб підгрупа). У II групі під спостереженням знаходилось 142 жінки з загозою невиношування вагітності в термінах від 28 до 36 тижнів, яких залежно від терміну пологів розподілили по підгрупах: IIa – 38 осіб, 28-30 тижнів; IIб – 48 осіб, 31-33 тижні; IIв – 56 осіб, 34-36 тижнів. До III групи увійшли 37 жінок з фізіологічним перебігом вагітності, що

завершилась пологами без ускладнень у термінах 38-41 тиждень. Діагноз передчасних пологів встановлювали за наявності абдомінального больового синдрому та структурних змін шийки матки. Дослідження проводились з дотриманням принципів біоетики.

Для вивчення субпопуляційного складу лімфоцитів периферійної крові використовували стандартні набори на основі моноклональних антитіл проти антигенів (ТОВ НВЛ «Гранум», Україна) та методику виробника, що базується на реакції розеткоутворення з еритроцитами, на яких абсорбовані моноклональні антитіла проти рецепторів CD3+ (загальна популяція Т-лімфоцитів), CD4 (Т-хелпери/індуктори), CD8+ (Т-цитотоксичні лімфоцити/супресори), CD19+ (В-лімфоцити).

Вміст вільного та зв'язаного оксипроліну в сироватці крові визначали за методом, що ґрунтується на визначенні оптичної щільності червоного хромогену при його окисленні хлораміном Б та конденсації продуктів окислення з парадиметиламінобензальдегідом. Рівень сумарних глікозаміногліканів (ГАГ) у сироватці крові оцінювали орциновим методом, що ґрунтується на екстракції цитилпіридинія хлоридом гексоз з наступною їх взаємодією з орциновим реактивом та виникненням у ході реакції характерного фіолетового забарвлення, інтенсивність якого пропорційна концентрації гексоз, яку визначали фотометрично [6].

Статистичне опрацювання одержаних результатів проводили з використанням ліцензійних стандартизованих пакетів прикладних програм багатомірного статистичного аналізу SPSS for Windows Release 19,0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, ліцензія № 15G09207000A). Відмінності вважали статистично значущими у разі відмінності $p < 0,05$ у відповідності до критерію χ^2 .

Результати та їх обговорення

У жінок з перериванням вагітності в ранні терміни – 23-27 тижнів (I група) по відношенню до жінок III групи відмічалось вірогідне ($p < 0,001$) зниження в крові відносного рівня CD3+-маркера Т-лімфоцитів у середньому на 23 % (Ia підгрупа – на 19 %, Iб

підгрупа – на 26 %), що дозволяє припустити наявність імунодефіциту та розглядати як стресову реакцію організму (рис. 1). У жінок з передчасними пологамі у термін гестації 28-36 тижнів (II група) відносний рівень у крові CD3+, навпаки, незначно, але вірогідно ($p=0,014$) збільшувався по відношенню до жінок з фізіологічним перебігом вагітності в середньому на 13 %, що відображає деяке активування клітинно-ефекторної ланки імунітету. При цьому у пацієток IIa підгрупи не виявлено вірогідних змін ($p=0,246$) загального вмісту Т-лімфоцитів, тоді як у пацієток IIб і IIв підгруп реєструвалось вірогідне ($p < 0,001$), порівняно з III групою, його підвищення в середньому на 20 та 22 % відповідно. Звертає увагу вірогідне ($p < 0,001$) зниження рівня CD3+ у жінок I групи при порівнянні з жінками II групи на 23 %.

Т-клітини можуть бути як виконавчими клітинами імунітету (ефектори цитотоксичних лімфоцитів CD8+), так й регулювальниками імунної відповіді (хелперні лімфоцити CD4+). Зміни імунорегуляторного індексу (Т-хелпери/Т-супресори) відображає активність трансплантаційного імунітету [7]. У крові пацієток I групи спостерігалось зниження ($p < 0,001$) відносного вмісту Т-лімфоцитів-хелперів з фенотипом CD3+CD4+ в середньому на 33 % по відношенню до пацієток III групи. По підгрупах рівень цього показника змінювався практично однаково. По відношенню до значень жінок з пізнім недоношуванням вагітності, що завершилась пологамі у термін від 28 до 36 тижнів (II група), відносний рівень CD3+CD4+-лімфоцитів також визначався статистично значимо ($p < 0,001$) зниженим у середньому на 39 %. Слід звернути увагу на те, що на такому тлі у жінок I групи по відношенню до жінок III групи спостерігалось підвищення у периферичній крові відносного рівня Т-цитотоксичних лімфоцитів з фенотипом CD3+CD8+ в середньому на 29 % (по підгрупах – однакова тенденція змін рівня показника), тоді як по відношенню до жінок II групи вірогідних змін не виявлено ($p=0,460$). Отже, у жінок I групи відзначається недостатність проліферативної активності CD3+CD4+ Т-хелперів при зростанні цитотоксичних CD3+CD8+-лімфоцитів. Це, можливо,

призводило до руйнування імунної толерантності до фетального аллогraftу.

У крові пацієток II групи не виявлено вірогідних ($p=0,098$) змін вмісту CD3+CD4+-лімфоцитів по відношенню до жінок з фізіологічним перебігом гестації, вагітність яких завершилась пологамі без ускладнень (рис. 1). Але по підгрупах жінок відзначалось вірогідне ($p < 0,005$) зниження CD4+ субпопуляції, вагітність яких закінчилась пологамі у термін 28-30 тижнів у середньому на 26 %, тоді як у термін 31-33 тижні та 34-36 тижнів, навпаки, підвищення на 17 % та 28 % відповідно. При цьому відносний вміст Т-цитотоксичних лімфоцитів з фенотипом CD3+CD8+ у крові жінок II групи вірогідно ($p < 0,001$) по відношенню до контролю збільшувався на 26 %. Зміни рівня цього показника по підгрупах були наступними: у жінок IIa підгрупи не виявлено вірогідної різниці ($p=0,335$), тоді як у жінок IIб та IIв підгруп встановлено підвищення ($p < 0,001$) в середньому на 27 % та 47 %. Отже, у жінок II групи спостерігається деяке підвищення Т-клітинних механізмів захисту за рахунок зростання активності CD3+CD4+ Т-хелперів, необхідних для генерування ефекторних CD3+CD8+-цитотоксичних лімфоцитів.

Взагалі збільшення в крові жінок всіх груп кількості CD8+ Т-лімфоцитів (Т-цитотоксичні/супресори) свідчить про недостатність імунітету, зниження гіперактивності імунної системи. З іншого боку, підвищення відносного рівня CD8+ Т-клітин у периферійній крові жінок всіх груп можливо є відображенням загального стимулювання цієї клітинної субпопуляції та важливим ланцюгом патогенезу невиношування вагітності.

Слід відзначити, що у жінок I групи, а також й по підгрупах, імунорегуляторний індекс був вірогідно ($p < 0,001$) знижений в середньому на 47 %, ніж у жінок з фізіологічним перебігом вагітності, яка закінчилась пологамі без ускладнень. Аналогічна тенденція відзначалась й у пацієток II групи, але зниження індексу було менш вираженим: вірогідно ($p=0,0099$) на 16,5 % у пацієток IIa підгрупи, невірогідно ($p=0,405$) на 8,2 % – у жінок IIб підгрупи, вірогідно ($p=0,031$) на 13,5 % – у жінок IIв підгрупи (в цілому по II

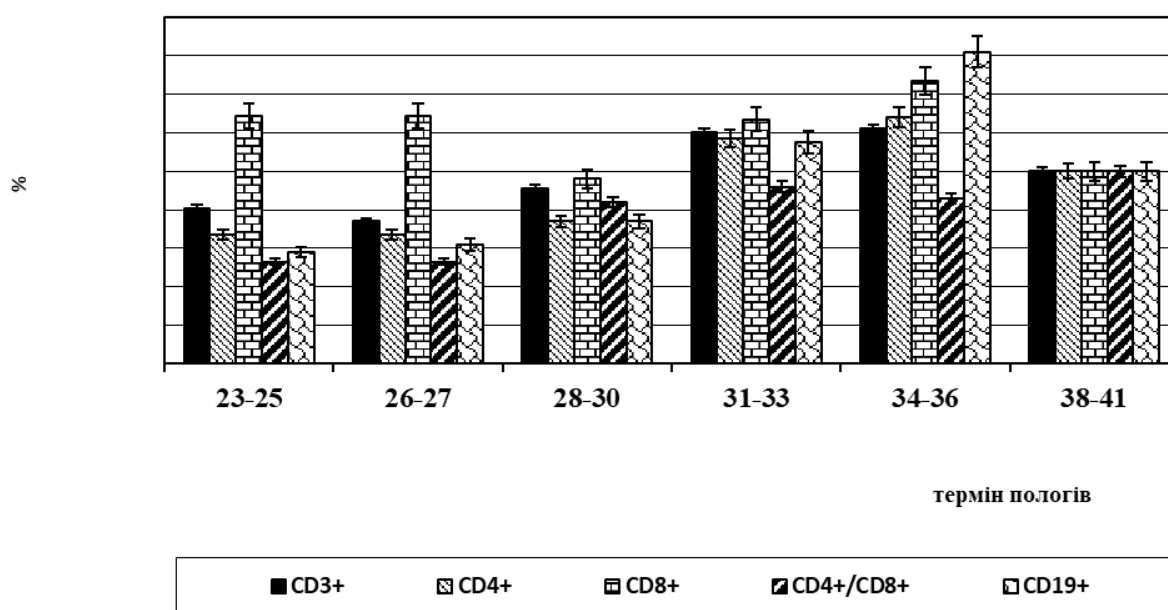
групі жінок на 12 %, $p=0,029$). Суттєве зниження імунорегуляторного індексу у жінок I групи пов'язано з пригніченням Т-хелперної складової та підкреслює наявність імуносупресії Т-клітинного типу. Зниження індексу у жінок II групи відбувається на користь цитотоксичних Т-лімфоцитів. Отже, проведена робота підтверджує думку Р. Ромеро про роль імунного «відторгнення» у III триместрі, пов'язаного з несумісністю матері та плода за системою HLA [3].

У крові жінок I групи визначено вірогідне ($p < 0,001$) зниження рівня CD19+, основного маркера В-лімфоцитів – важливої ланки гуморальної імунної відповіді, порівняно з жінками контрольної групи в середньому на 40 % (у Ia підгрупі на 42 %, Ib підгрупі на 38 %) (рис. 1). Слід зазначити вірогідне ($p < 0,001$) зниження вмісту CD19+ лімфоцитів й при порівнянні з II групою на 51 %. У жінок з передчасними пологамі у термін гестації 28-36 тижнів (II група) реєструвалось підвищення кількості CD19+ в середньому на 23 %, але воно було невірогідним ($p=0,062$) по відношенню до III групи. Зміна цього показника по підгрупах виявилась неоднозначною: у пацієток IIa підгрупи спостерігалось вірогідне зниження ($p < 0,001$)

в середньому на 26 %, у пацієток IIb підгрупи невірогідне ($p=0,147$) збільшення на 15 %, а у пацієток IIв підгрупи – вірогідне ($p < 0,001$) підвищення на 62 %.

Зниження рівня CD19+ у жінок з недоношуванням вагітності, що завершилась пологамі у термін 23-30 тижнів, свідчить про пригнічення проліферативної активності цих лімфоцитів і зниження антитілоутворення, а також підтверджує зрив адаптаційних механізмів, спрямованих на збереження вагітності. Зростання кількості CD19+ у жінок з недоношуванням вагітності, що завершилась пологамі у термін 31-36 тижнів, може свідчити, навпаки, про підвищення антитілоутворення та деяке напруження компенсаторно-приспосувальних механізмів. Можливо, що ці зміни були пов'язані з аутоімунними процесами. Роль останніх у патогенезі невиношування не викликає сумніву [1, 4].

Динаміку змін вмісту субпопуляцій лімфоцитів у периферичній крові жінок з різними термінами передчасних пологів у відсотковому відношенні до жінок з фізіологічним перебігом вагітності, що завершилась пологамі у термін 38-41 тижнів, представлено на рисунку 1.



Примітка: вміст у III групі жінок прийнятий за 100 %

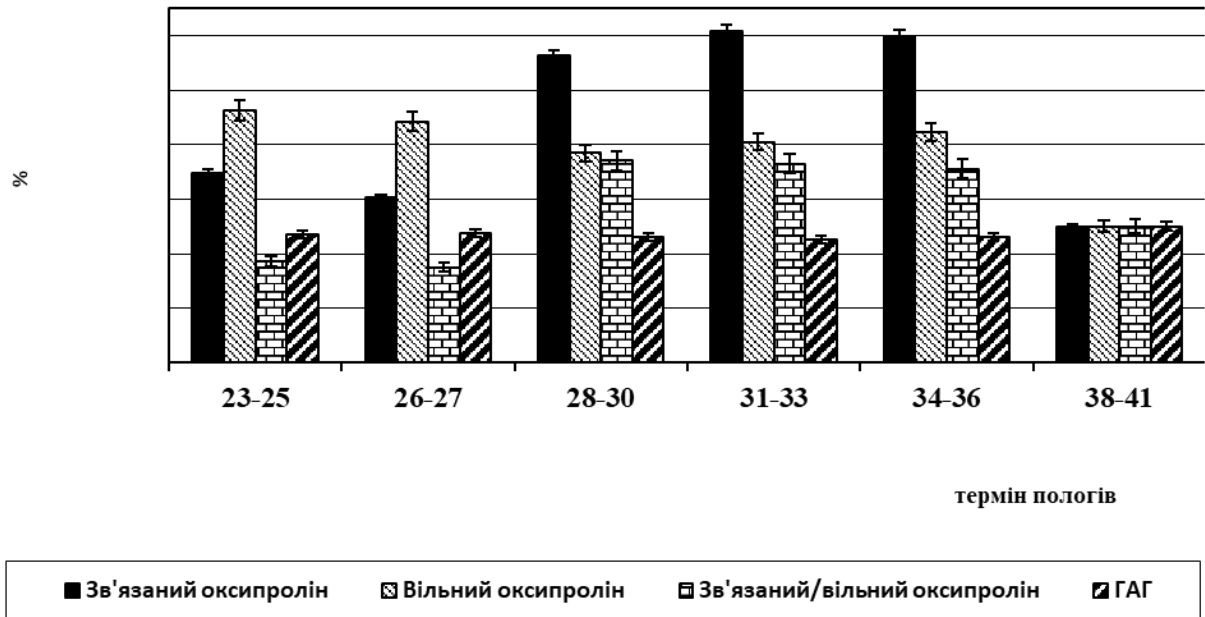
Рис. 1. Динаміка змін вмісту субпопуляцій лімфоцитів у периферичній крові жінок з передчасними пологамі на різних термінах у відсотковому відношенні до жінок з неускладненою вагітністю

Що стосується вмісту іншого показника метаболізму колагену – вільного оксипроліну, то у пацієток I групи спостерігалось його підвищення ($p < 0,001$) в сироватці крові відносно пацієток III групи в середньому на 81 % (Ia підгрупа – на 85 %, Ib підгрупа – на 77 %). При цьому у жінок II групи вміст вільного оксипроліну змінювався менш виражено, а саме збільшувався ($p < 0,001$) на 38 % по відношенню до III групи (IIa підгрупа – на 54 %, IIb підгрупа – на 62 %, IIв підгрупа – на 69 %). Не виявлено вірогідних відмінностей при зіставленні вмісту вільного оксипроліну у пацієток I і II груп між собою ($p=0,065$). У жінок з перериванням вагітності в ранні терміни вміст вільного оксипроліну перевищував діапазон контролю у 22 випадках (46 %), а у жінок з перериванням вагітності в пізні терміни – у 61 випадку (43 %).

У сироватці крові пацієток з перериванням вагітності в ранні терміни – 23-27 тижнів спостерігалось незначне, але вірогідне ($p=0,0123$) по відношенню до пацієток III групи підвищення на 13 % усередненого рівня сумарних глікозамыноглыканыв (ГАГ) (рис. 2). При цьому у жінок Ia підгрупи не виявлено вірогідних ($p=0,126$) змін вмісту ГАГ, лише у 9 випадках (39 %) реєструвалось перевищення верхнього значення діапазону III групи. У жінок Ib підгрупи, навпаки, відзначалось вірогідне збільшення в сироватці крові рівня ГАГ у середньому на 16 % й вихід за межі діапазону значень жінок III групи у 19 випадках (76 %). При порівнянні вмісту ГАГ у пацієток I групи з вмістом у пацієток II групи виявилось вірогідне ($p=0,0015$) підвищення в середньому на 25 % відповідно. У жінок II групи рівень сумарних ГАГ, навпаки, незначно, але вірогідно ($p < 0,001$) по відношенню до жінок з фізіологічним перебігом вагітності знижувалась на 10 %. У 51

особи (36 %) II групи вміст сироваткових ГАГ був нижче діапазону значень III групи.

Отже, у жінок I групи при порівнянні з жінками III групи спостерігається більш виражене підвищення в сироватці крові вільного оксипроліну – маркеру розпаду колагену, ніж зв'язаного оксипроліну – маркеру синтезу колагену (рис. 2). Паралельне збільшення двох фракцій оксипроліну свідчить, з одного боку, про одночасне посилення синтезу та розпаду колагену у цій категорії жінок. Але з іншого боку відзначається вірогідне ($p < 0,001$) зниження на 30 % у жінок I групи по відношенню до жінок III групи (Ia підгрупа – на 26 %, Ib підгрупа – на 33 %) коефіцієнта співвідношення зв'язаний/вільний оксипролін, що вказує на переважання деструктивних процесів. Про наявність незначного ступеня деструкції міжклітинної речовини сполучної тканини у жінок з невиношуванням вагітності на ранніх термінах опосередковано свідчить й підвищення ГАГ у кров'яному руслі [5]. У жінок II групи також спостерігається одночасне збільшення рівня двох фракцій оксипроліну, але більш виражене для білковозв'язаної фракції (рис. 2). Обчислення коефіцієнта співвідношення зв'язаний/вільний оксипролін у даному випадку свідчить про його вірогідне ($p < 0,001$) підвищення на 48 % у жінок II групи по відношенню до жінок III групи, що підтверджує переважання у цій категорії жінок процесів синтезу колагену над активністю процесів його деградації. Тобто, передчасні пологи нагадували за своїм біохімічним портретом солучно-тканинну дисплазію. Це дає змогу вважати, що порушення обміну основних речовин сполучної тканини призводить до руйнування колагенового матриксу шийки матки та її вкорочення.



Примітка: вміст у III групі жінок прийнятий за 100 %

Рис. 2. Динаміка змін вмісту оксипроліну та глікозаміногліканів у сироватці крові жінок з передчасними пологами на різних термінах у відсотковому відношенні до жінок з неускладненою вагітністю

Проведені дослідження дають змогу вважати, що для профілактики недостатності обтураторної функції шийки матки у II триместрі на тлі порушень метаболізму в сполучній тканині слід застосовувати серкляж або песарій. Проте ефект останнього не є доведеним [8-10]. Використання прогестерону є доцільним з позицій профілактики синдрому «короткої шийки», а також можливого імуносупресорного ефекта останнього [3, 11]. Встановлені ознаки аутоімунних процесів потребують проведення скринінга на антифосфоліпідний синдром та призначення, у разі його підтвердження, антикоагулянтів [1, 12].

Висновки

1. У жінок з передчасними пологами вже у II триместрі вагітності відмічається зниження імунної толерантності до фетального алогографту, аутоімунні процеси, а також деструкція основної речовини сполучної тканини.

2. Для профілактики передчасних пологів доцільно використовувати наступні засоби: серкляж, песарій, прогестерон інтравагінально та антикоагулянти за показами.

Список літератури

1. Di Renzo GC, Cabero Roura L, Facchinetti F, et al. Preterm labor and birth management: Recommendations from the European Association of Perinatal Medicine. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(17):2011-2030. doi: 10.1080/14767058.2017.1323860.
2. Лахно ІВ, Коровай СВ, Актуальні питання прогнозування і профілактики передчасних пологів. *Здоров'я жінки.* 2020;1:8-13. doi: 10.15574/HW.2020.147.8.
3. Romero R, Conde-Agudelo A, Da Fonseca E, et al. Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2):161-180. doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.576.
4. Sentilhes L, Sénat MV, Ancel PY, et al. Prevention of spontaneous preterm birth: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;210:217-224. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.12.035.
5. Грищенко ОВ, Лахно ІВ, Овчаренко АТ та ін. Обґрунтування необхідності застосування венотонічних препаратів у вагітних з фетоплацентарною недостатністю. *Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна.* 2005;705(11):71 - 75.
6. Грищенко ОВ, Лахно ІВ, Овчаренко АТ та ін. Значущість глікозаміногліканів при фізіологічному перебігу вагітності. *Вісник Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна.* 2005;658.(10):57-61.
7. Stephenson MD, McQueen D, Winter M, Kliman HJ. Luteal start vaginal micronized progesterone improves pregnancy success in women with recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril.* 2017;107(3):684-690. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.11.029.

8. Sperling JD, Dahlke JD, Gonzalez JM. Cerclage Use: A Review of 3 National Guidelines. *Obstet Gynecol Surv.* 2017;72(4):235-241. doi: 10.1097/OGX.0000000000000422.
 9. Care A, Jackson R, O'Brien E, et al. Cervical cerclage, pessary, or vaginal progesterone in high-risk pregnant women with short cervix: a randomized feasibility study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;34(1):1-9. doi: 10.1080/14767058.2019.1588245.
 10. Jarde A, Lutsiv O, Park CK, et al. Effectiveness of progesterone, cerclage and pessary for preventing preterm birth in singleton pregnancies: a systematic review and network meta-analysis. *BJOG.* 2017;124(8):1176-1189. doi: 10.1111/1471-0528.14624.
 11. Berghella V, Saccone G. Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;9(9):CD007235. doi: 10.1002/14651858.CD007235.pub4.
 12. Rasmak Roepke E, Hellgren M, Hjertberg R, et al. Treatment efficacy for idiopathic recurrent pregnancy loss—systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018;97(8):921-941. doi: 10.1111/aogs.13352.
- References**
1. Di Renzo GC, Cabero Roura L, Facchinetti F, et al. Preterm labor and birth management: Recommendations from the European Association of Perinatal Medicine. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(17):2011-2030. doi: 10.1080/14767058.2017.1323860.
 2. Lakhno IV, Korovsy SV, Actual issues of prediction and prevention of premature birth. *Health Of Woman.* 2020.1(147):8-13; DOI 10.15574/HW.2020.147.8
 3. Romero R, Conde-Agudelo A, Da Fonseca E, et al. Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2):161-180. doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.576.
 4. Sentilhes L, Sénat MV, Ancel PY, et al. Prevention of spontaneous preterm birth: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;210:217-224. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.12.035.
 5. Grishchenko OV, Lakhno IV, Ovcharenko AT, Dudko VL. Venotonic drugs application basement in patients with fetoplacental insufficiency. *The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University, series "Medicine".* 2005;705(11):71-75.
 6. Grishchenko OV, Lakhno IV, Ovcharenko AT, Dudko VL. Glucosaminoglycans role in physiological gestation. *The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University, series "Medicine".* 2005;658(10):57-61.
 7. Stephenson MD, McQueen D, Winter M, Kliman HJ. Luteal start vaginal micronized progesterone improves pregnancy success in women with recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril.* 2017;107(3):684-690. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.11.029.
 8. Sperling JD, Dahlke JD, Gonzalez JM. Cerclage Use: A Review of 3 National Guidelines. *Obstet Gynecol Surv.* 2017;72(4): 235-241. doi: 10.1097/OGX.0000000000000422.
 9. Care A, Jackson R, O'Brien E, et al. Cervical cerclage, pessary, or vaginal progesterone in high-risk pregnant women with short cervix: a randomized feasibility study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;34(1):1-9. doi: 10.1080/14767058.2019.1588245.
 10. Jarde A, Lutsiv O, Park CK, et al. Effectiveness of progesterone, cerclage and pessary for preventing preterm birth in singleton pregnancies: a systematic review and network meta-analysis. *BJOG.* 2017;124(8):1176-1189. doi: 10.1111/1471-0528.14624.
 11. Berghella V, Saccone G. Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;9(9):CD007235. doi: 10.1002/14651858.CD007235.pub4.
 12. Rasmak Roepke E, Hellgren M, Hjertberg R, et al. Treatment efficacy for idiopathic recurrent pregnancy loss—systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018;97(8):921-941. doi: 10.1111/aogs.13352.

PATHOGENETIC SUBSTANTIATION OF PRETERM BIRTHS PREVENTION METHODS

Grishchenko Olga, Korovai Serhiy, Lakhno Igor

Mail for correspondence: igorlakhno@karazin.ua

Summary. *The study of the pathogenesis of premature birth is one of the important issues of modern obstetrics. This could contribute developing a scientifically sound program for predicting and preventing this complication of pregnancy. The aim of the study was to investigate the blood variables of the immune system and connective tissue metabolism in women with preterm birth at 23-36 weeks of gestation. Materials and methods. A total of 227 pregnant women were examined, 190 of whom had clinical signs of threatened preterm birth. Group I included 48 women with a threatened preterm delivery resulted in childbirth between 23 and 27 weeks. In group II, 142 women at risk of preterm birth were observed from 28 to 36 weeks. Group III included 37 women with a healthy pregnancy, completed at 38-41 weeks. Result. The number of lymphocytes and their subpopulations, the content of connective tissue metabolites in the blood of the examined patients were studied. In women of group, I relatively to women of group III there was an evident ($p < 0.001$) decrease in blood level of CD3 + -marker of T-lymphocytes by an average of 23 %, which suggests the presence of immunodeficiency and considered as a stress response. In women with preterm birth at 28-36 weeks of gestation (group II), the relative level of CD3 + in the blood, on the contrary, slightly but probably ($p = 0.014$) increased compared to women with healthy pregnancy*

by an average of 13%. A significant decrease in the immunoregulatory index in women of group I is associated with the suppression of the T-helper component and emphasizes the presence of T-cell immunosuppression. The decrease in the index in women of group II occurred due to cytotoxic T-lymphocytes. **Conclusions.** Thus, the work confirms the opinion of R. Romero on the role of immune "rejection" in the third trimester, associated with the HLA-incompatibility of mother and fetus. In women of group I, compared with women of group III, there was a more pronounced increase in serum free oxyproline - a marker of collagen breakdown than bound oxyproline - a marker of collagen synthesis. Group II women also had a simultaneous increase in the level of the two oxyproline fractions, but more pronounced for the protein-bound fraction. This suggests that the violation of the metabolism of connective tissue leads to the destruction of the collagen matrix of the cervix and its shortening. Studies suggest that cerclage or insertion of pessary should be used to prevent cervical incompetence in the second trimester due to metabolic disorders in the connective tissue. The use of progesterone is appropriate for prevention of "short cervix" syndrome, as well as the possible immunosuppressive effect of the latter. The established signs of autoimmune processes require screening for antiphospholipid syndrome and the appointment, if confirmed, of anticoagulants.

Key words: premature birth, immunity, connective tissue, prevention

Information about author

Grishchenko Olga, DSc, professor, head Department of Perinatology, Obstetrics and Gynecology, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Saltivske Shosse 264, Kharkiv, 61000
<https://orcid.org/0000-0002-2410-861X>

Korovai Serhiy, PhD, Associate Professor, Head of gynecological department of the Municipal Perinatal Center, Saltivske Shosse 264, Kharkiv, 61000
<https://orcid.org/0000-0002-1590-3494>

Lakhno Igor, DSc, professor of obstetrics and gynecology department at V. N. Karazin Kharkiv National University, Saltivske shosse str. 264, Kharkiv, 61000
 e-mail: igorlakhno@karazin.ua
<https://orcid.org/0000-0002-7914-7296>

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ МЕТОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

Грищенко О. В., Коровай С. В., Лакно И. В.

Почта для переписки: igorlakhno@karazin.ua

Резюме. Изучение патогенеза преждевременных родов - одна из важных задач современного акушерства. Это позволяет разработать научно-обоснованную программу прогнозирования и профилактики данного осложнения беременности. **Целью** работы было изучение показателей иммунной системы и обмена веществ соединительной ткани у женщин с преждевременными родами. **Материалы и методы.** Всего было обследовано 227 беременных женщин, 190 из которых имели клинические признаки угрозы преждевременных родов. В I группе было 48 женщин с угрозой невынашивания беременности, которая завершилась родами в сроках от 23 до 27 недель. Во II группе под наблюдением находилось 142 женщины с угрозой невынашивания беременности в сроках от 28 до 36 недель. В III группу вошли 37 женщин с физиологическим течением беременности, завершившейся родами без осложнений в терминах 38-41 неделю. **Результаты и обсуждение.** Было проведено изучение количества лимфоцитов и их субпопуляций, содержание метаболитов соединительной ткани в крови обследованных. У женщин I группы по отношению к женщинам III группы отмечалось достоверное ($p < 0,001$) снижение в крови относительного уровня CD3 + – маркера T-лимфоцитов в среднем на 23 %, что позволяет предположить наличие иммунодефицита и рассматривать как стрессовую реакцию организма. У женщин с преждевременными родами в сроках гестации 28-36 недель (II группа) относительный уровень в крови CD3 +, наоборот, незначительно, но достоверно ($p = 0,014$) увеличивался по отношению к женщинам с физиологическим течением беременности в среднем на 13%. Существенное снижение иммунорегуляторного индекса у женщин I группы связано с угнетением T-хелперной составляющей и подчеркивало наличие иммуносупрессии T-клеточного типа. Снижение индекса у женщин II группы происходило в пользу цитотоксических T-лимфоцитов. **Выводы.** Проведенная работа подтверждает мнению Р. Ромеро о роли иммунного «отторжения» в III триместре, связанного с несовместимостью матери и плода по системе HLA. У женщин I группы по сравнению с женщинами III группы наблюдалось более выраженное повышение в сыворотке крови свободного оксипролина – маркера распада коллагена, чем связанного оксипролина – маркера синтеза коллагена. У женщин II группы также наблюдалось одновременное увеличение уровня двух фракций оксипролина, более выраженное для билковозвязанной фракции. Это позволяет считать, что нарушения обмена основных веществ соединительной ткани

приводят к разрушению коллагенового матрикса шейки матки и ее укорочению. Проведенные исследования позволяют считать, что для профилактики недостаточности обтураторной функции шейки матки во втором триместре на фоне нарушений метаболизма в соединительной ткани следует применять серкляж или пессарий. Использование прогестерона целесообразно с позиций профилактики синдрома «короткой шейки», а также возможного иммуносупрессорной эффекта последнего. Установленные признаки аутоиммунных процессов требуют проведения скрининга на антифосфолипидный синдром назначения, в случае его подтверждения, антикоагулянтов.

Ключевые слова: преждевременные роды, иммунитет, соединительная ткань, профилактика

Информация об авторах

Грищенко Ольга Валентиновна, д. мед. н., проф., зав. кафедрой перинатологии, акушерства и гинекологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, Салтовское шоссе 264, Харьков, 61000
<https://orcid.org/0000-0002-2410-861X>

Коровай Сергей Викторович, к. мед. н., доц., зав. гинекологическим отделением КНП «Городской перинатальный центр» ХГС, Салтовское шоссе 264, Харьков, 61000
<https://orcid.org/0000-0002-1590-3494>

Лакно Игор Викторович, д. мед. н., проф. кафедры акушерства и гинекологии Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, Салтовское шоссе 264, Харьков, 61000
e-mail: igorlakhno@karazin.ua
<https://orcid.org/0000-0002-7914-7296>

Отримано: 23.04.2021 р.

Прийнято до друку: 23.05.2021 р

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Конфликт интересов: отсутствует.