

УДК 618.39-06:618.34-002-022.7]-07-037

О.Б. Ярощук<sup>1,2</sup>, Д.О. Говсєєв<sup>1,2</sup>

## Субклінічне внутрішньоутробне запалення як детермінанта екстремально ранніх передчасних пологів: інтегральний аналіз системних маркерів (власне дослідження)

<sup>1</sup>КНП «Перинатальний центр м. Києва», Україна<sup>2</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2025.3(103): 92-98. doi: 10.15574/PP.2025.3(103).9298

**For citation:** Yaroshchuk OB, Govsieiev DO. (2025). Subclinical intrauterine inflammation as a determinant of extremely early preterm birth: integrated analysis of systemic biomarkers. original study. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 3(103): 92-98. doi: 10.15574/PP.2025.3(103).9298.

**Мета** – визначити прогностичну цінність клінічних, лабораторних, ультразвукових і психоемоційних маркерів у ризику розвитку екстремально ранніх передчасних пологів (ЕРПП) на тлі внутрішньоутробного інфікування.

**Матеріали і методи.** Проведено проспективне когортне дослідження за участю 223 вагітних у терміні 22–28 тижнів, із яких 130 жінок залучено до основної групи (клінічні ознаки загрози передчасних пологів), а 93 – до контрольної групи (із фізіологічним перебігом вагітності). Проаналізовано системні запальні маркери в плазмі крові (С-реактивний білок (СРБ), лейкоцити, інтерлейкін-6 (IL-6), прокальцитонін (PCT)), білки клітинного стресу (HSP60, GroEL), рівень кортизолу, психоемоційний статус (рівні стресу за Единбурзькою шкалою) і трансвагінальну довжину шийки матки. Побудовано дев'ятифакторну модель прогнозування і проведено ROC-аналіз.

**Результати.** Найбільш значущими предикторами ЕРПП були: коротка шийка матки ( $\leq 25$  мм), підвищений СРБ ( $> 10$  мг/л), IL-6 ( $> 2$  пг/мл), PCT ( $\geq 0,046$  нг/мл), високий рівень GroEL ( $254,99 \pm 106,78$  нг/мл), гіперкортизолемія ( $6,17 \pm 3,64$  мкг/дл), лейкоцитоз ( $> 11 \times 10^9$ /л) та оцінка за Единбурзькою шкалою  $\geq 13$  балів. Комплексна модель продемонструвала AUC=0,80; чутливість на рівні 78,9%; специфічність – 76,3%.

**Висновки.** Інтеграція системних запальних, бактеріальних, гормональних і психоемоційних показників забезпечує високу точність прогнозування субклінічного внутрішньоутробного запалення та ЕРПП. Доступність і відтворюваність цих маркерів дає змогу застосовувати модель у рутинній практиці перинатальних центрів.

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:** вагітність, передчасні пологи, субклінічний хоріоамніоніт, С-реактивний білок, GroEL, кортизол, лейкоцитоз, Единбурзька шкала, інтерлейкін-6, прокальцитонін, прогнозування.

### Subclinical intrauterine inflammation as a determinant of extremely early preterm birth: integrated analysis of systemic biomarkers. original study

O.B. Yaroshchuk<sup>1,2</sup>, D.O. Govsieiev<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Kyiv Perinatal Center, Ukraine<sup>2</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

**Aim** – to determine the predictive value of integrating clinical, laboratory, ultrasound and psychometric markers for assessing the risk of extremely early preterm birth (EEPb) associated with intrauterine infection.

**Materials and methods.** A prospective cohort study included 223 pregnant women at 22–28 weeks' gestation, of whom 130 were assigned to the risk group (clinical signs of threatened preterm birth) and 93 to the control group. Systemic inflammatory markers (C-reactive protein, leukocyte count, interleukin-6, procalcitonin), bacterial stress proteins (HSP60, GroEL), cortisol levels, psychometric status (Edinburgh Postnatal Depression Scale  $\geq 13$ ), and transvaginal cervical length were analyzed. A nine-factor predictive model was developed and evaluated using ROC analysis.

**Results.** The most significant predictors of EEPb included short cervical length ( $\leq 25$  mm), elevated C-reactive protein ( $> 10$  mg/L), increased interleukin-6 ( $> 2$  pg/mL), procalcitonin ( $\geq 0.046$  ng/mL), high GroEL levels ( $254.99 \pm 106.78$  ng/mL), hypercortisolemia ( $6.17 \pm 3.64$   $\mu$ g/dL), leukocytosis ( $> 11 \times 10^9$ /L), and Edinburgh score  $\geq 13$ . The integrated model demonstrated an AUC of 0.80, sensitivity of 78.9%, and specificity of 76.3%.

**Conclusions.** Integration of systemic inflammatory, bacterial, hormonal, and psychometric indicators provides high predictive accuracy for subclinical intrauterine inflammation and EEPb. The availability and reproducibility of these biomarkers make the proposed model applicable to routine practice in perinatal care settings.

This study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The research protocol was approved by the Local Ethics Committee of the institution involved. Informed consent was obtained from all participants.

The authors declare no conflicts of interest.

**Keywords:** pregnancy, preterm birth, subclinical chorioamnionitis, C-reactive protein, GroEL, cortisol, leukocytosis, Edinburgh Postnatal Depression Scale, interleukin-6, procalcitonin, prediction.

**Х**оріоамніоніт як причина екстремально ранніх передчасних пологів (ЕРПП) є одним із ключових патогенетичних механізмів, що запускає каскад запальних реакцій. Активнація імунної відповіді матері, секреція прозапальних цитокінів і розвиток фетального запалення призводять до передчасної стимуляції скоротливої активності міометрія, розриву плодових оболонок та початку пологової діяльності [8,15,16]. Особливе клінічне значення має субклінічний хоріоамніоніт - форма, що перебігає без явних симптомів, але часто спричиняє спонтанні ЕРПП і нерідко залишається нерозпізнаною [3,10,14].

Попри досягнення сучасної неонатології, профілактика передчасних пологів значно ефективніша за лікування їхніх наслідків, що вказує на важливість раннього виявлення внутрішньоутробного запалення [6,13]. У цьому контексті актуальним напрямом досліджень є поглиблене вивчення етіопатогенезу внутрішньоутробного інфікування та пошук біомаркерів, здатних прогнозувати ризик передчасних пологів задовго до початку клінічних проявів [1,7,18].

Важливу роль у запуску передчасної пологової діяльності відіграють прозапальні цитокіни, зокрема інтерлейкін-6 (ІЛ-6), який стимулює продукування простагландинів, прискорює дозрівання шийки матки та підвищує скоротливість міометрія [3,5,9]. Системні запальні маркери – С-реактивний білок (СРБ) і лейкоцитоз – залишаються одними з найбільш доступних і широко застосовуваних індикаторів активації імунної відповіді, що відображають ранні стадії інфекційного процесу [8,11,20]. Підвищений рівень прокальцитоніну (РСТ) вважають одним із найточніших предикторів бактеріального запалення, у т.ч. під час вагітності [4,12].

Усе більше уваги привертають білки клітинного стресу HSP60 та його бактеріальний гомолог GroEL, що функціонують як сигнальні молекули вродженого імунітету і беруть участь в ініціюванні запальної відповіді. Наявність підвищених рівнів цих білків або антитіл до них у плазмі вагітних може свідчити про субклінічне внутрішньоутробне запалення [4,10,14].

Не менш важливу роль відіграють нейроендокринні механізми: зростання рівня кортизолу у відповідь на стрес, що також сприяє дозріванню шийки матки [6,13].

На цьому тлі формуються підстави для створення комплексних прогностичних моделей,

здатних поєднувати клінічні, лабораторні й інструментальні дані. При цьому наголошується, що прогностична цінність окремих маркерів може суттєво варіювати залежно від популяції, дизайну дослідження і критеріїв залучення [2,18,19]. Однак, попри велику кількість робіт, на сьогодні досі не розроблені стандартизовані прогностичні моделі, придатні для рутинної акушерської практики. Проблема раннього виявлення субклінічного хоріоамніоніту залишається відкритою: не сформовані уніфіковані критерії, а застосування різних біомаркерів і клінічних підходів має неоднорідні результати [16,17,20]. Це зумовлює потребу розроблення нових інтегрованих підходів до раннього діагностування внутрішньоутробного запалення і прогнозування ЕРПП.

**Мета** дослідження – визначити прогностичну цінність клінічних, лабораторних, ультразвукових і психоемоційних маркерів у ризику розвитку ЕРПП на тлі внутрішньоутробного інфікування.

## Матеріали і методи дослідження

**Дизайн дослідження і популяція.** Проведено одноцентрове проспективне когортне дослідження в КНП «Перинатальний центр м. Києва» протягом 2023–2025 рр. за участю 230 вагітних у терміні 22–27<sup>+6</sup> тижнів. До основної групи (n=130) залучено жінок із клінічними ознаками загрози передчасних пологів; до контрольної (n=93) – вагітних із фізіологічним перебігом вагітності. Оцінено прозапальні маркери (СРБ, лейкоцити, ІЛ-6, РСТ), бактеріальні білки (GroEL, HSP60), рівні кортизолу, довжину шийки матки і психоемоційний статус.

**Критерії залучення:** вік від 18 до 45 років; одноплідна вагітність у терміні 22–28 тижнів гестації; письмова інформована згода на участь у дослідженні.

**Критерії вилучення:** багатоплідна вагітність; гострі інфекційно-запальні процеси; істміко-цервікальна недостатність; багатоводдя; передлежання плаценти; вроджені вади плода; встановлені тяжкі соматичні або аутоімунні захворювання; відмова від надання інформованої згоди на участь у дослідженні.

Статистичний аналіз виконано в програмі Statistica. Нормальність розподілу оцінювали за критерієм Шапіро–Вілка. Дані наведено як  $M \pm SD$  або  $Me (Q1–Q3)$ . Для міжгрупових порівнянь застосовували t-тест Стюдента або U-критерій Манна–Вітні. Відношення шансів

(ВШ) обчислювали з 95% довірчим інтервалом (ДІ). Рівень статистичної значущості –  $p < 0,05$ .

Дослідження виконано відповідно до етичних стандартів Гельсінської декларації та Правил належної клінічної практики. Протокол дослідження погоджено локальним етичним комітетом установи.

### Результати дослідження та їх обговорення

**Аналіз даних.** Медіанний вік жінок в основній групі становив 29 років (діапазон – 18–42 роки), що було зіставним із контрольною групою – 28 років (19–41 років). Хоча показники паритету в цілому не різнилися між групами, частка повторних пологів була вищою в основній групі (40% проти 28% – у контрольній групі). Суттєві відмінності спостерігалися в антропометричних характеристиках. Надлишкова маса тіла визначалася у 24% вагітних основної групи і 33% жінок контрольної групи, тоді як ожиріння частіше (19%) виявлялося в пацієнток основної групи порівняно з контрольною (5%). Соціальні характеристики також впливали на профіль ризику: працевлаштованими були лише 45% жінок основної групи проти 65% вагітних контрольної, що може відображати нижчий рівень соціальної підтримки і вищу психоемоційну вразливість серед пацієнток основної групи. Інструментальне обстеження показало визначальне значення цервікометрії. У 95,4% вагітних основної групи довжина шийки матки становила  $\leq 25$  мм, тоді як у контрольній групі коротка шийка не реєструвалася жодного разу. Медіана довжини шийки становила 22 мм у жінок основної групи та 38 мм у вагітних контрольної групи, що підтверджує важливість цього параметра як ключового предиктора передчасних пологів. Проте навіть такий виражений маркер має недостатню прогностичну точність у випадках, коли запалення має субклінічний характер, що обґрунтовує необхідність комбінованого підходу.

Аналіз системних маркерів запалення засвідчив значні міжгрупові відмінності. Підвищення рівня СРБ  $> 10$  мг/л виявлялося в 35% жінок основної групи, тоді як у контрольній групі таких випадків не було. ІЛ-6 перевищував поріг 2 пг/мл у 21,5% вагітних групи ризику та в 10,8% контрольної групи. РСТ був одним із найбільш інформативних маркерів бактеріальної активації: РСТ  $\geq 0,046$  нг/мл спостерігався у 62% вагітних основної групи та у 29% жінок контрольної групи. Він залишався підвищеним

навіть у ситуаціях, коли СРБ чи лейкоцитоз не виходили за межі норми, що робить його особливо цінним для діагностування субклінічного внутрішньоутробного запалення. Лейкоцитоз  $> 11 \times 10^9$ /л визначався в 56% жінок основної групи, що узгоджується з літературними даними про роль материнської імунної відповіді в розвитку передчасних пологів [16]. Білки клітинного і бактеріального стресу – GroEL і HSP60 – також показали високу інформативність. Рівень GroEL був значно вищим у пацієнток основної групи ( $254,99 \pm 106,78$  нг/мл) порівняно з контрольною ( $190,76 \pm 97,24$  нг/мл;  $p < 0,001$ ). HSP60 демонстрував подібну тенденцію, але рівень його диференціації між групами був менш вираженим. Обидва маркери відображають глибину клітинної відповіді на стрес і залучення як ендогенних, так і мікробіологічних механізмів. Гормональний профіль вагітних також виявив суттєві відмінності. Рівень кортизолу в жінок групи ризику становив  $6,17 \pm 3,64$  мкг/дл, що було достовірно вищим порівняно з контрольною групою –  $3,40 \pm 1,17$  мкг/дл ( $p < 0,001$ ). Психоемоційний стан вагітних чинив істотний вплив на перебіг вагітності. Показники  $\geq 13$  балів, які свідчать про клінічно значущий рівень тривоги або депресії, виявлено у 72% жінок основної групи та у 24,7% контрольної групи.

За результатами проведеного проспективного дослідження (табл. 1), ризик ЕРПП формувався внаслідок багаторівневої взаємодії структурних, системних запальних, бактеріальних, гормональних і психоемоційних чинників. Комплексний підхід дав змогу виявити патерни, які не були очевидними в аналізі окремих маркерів.

Коротка шийка матки залишалася найстійкішим традиційним показником високого ризику, однак її прогностична цінність значно зростала лише в поєднанні із системними біомаркерами запалення. Саме системні маркери, підвищення СРБ, ІЛ-6 і лейкоцитів, мали тісний зв'язок зі станами, що передували ЕРПП. Особливу діагностичну роль відігравав РСТ, здатний виявляти субклінічну бактеріальну активацію навіть за нормальних значень інших запальних показників.

Серед нових предикторів вагоме значення мали білки клітинного і мікробного стресу: GroEL був чутливим маркером мікробасоційованого впливу, тоді як HSP60 відображав ступінь клітинної дестабілізації. Їх одночасне підвищення вказувало на глибший імунний ком-

Таблиця 1

**Порівняльна характеристика основних показників щодо ризику розвитку передчасних пологів в обстежених жінок**

| Показник                                              | Основна група (n=130) | Контрольна група (n=93) | p      | Тенденція                    |
|-------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------|--------|------------------------------|
| Вік, років (медіана (Q1–Q3))                          | 29 (25–34)            | 28 (24–33)              | 0,412  | Без суттєвої різниці         |
| Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup> (медіана (Q1–Q3)) | 25,8 (22,3–30,4)      | 24,9 (21,8–28,6)        | 0,082  | Вища маса в досліджуваних    |
| Коротка шийка матки ( $\leq 25$ мм), %                | 95,4                  | 0,0                     | <0,001 | Достовірно частіше           |
| С-реактивний білок >10 мг/л, %                        | 34,6                  | 0,0                     | <0,001 | Достовірно частіше           |
| Інтерлейкін-6 >2 пг/мл, %                             | 21,5                  | 10,8                    | 0,048  | Частіше                      |
| HSP60, нг/мл (медіана (Q1–Q3))                        | 189,0 (157,4–242,1)   | 214,1 (182,2–262,8)     | 0,094  | Тенденція до нижчого рівня   |
| GroEL, нг/мл (медіана (Q1–Q3))                        | 247,2 (173,9–330,0)   | 194,1 (125,9–209,3)     | <0,001 | Достовірно вищий рівень      |
| Пролактин >0,046 нг/мл, %                             | 61,5                  | 29,0                    | 0,002  | Достовірно частіше           |
| Лейкоцитоз >11×10 <sup>9</sup> /л, %                  | 56,3                  | 11,8                    | <0,001 | Достовірно частіше           |
| Кортизол, мкг/дл (медіана [Q1–Q3])                    | 6,05 (2,30–8,0)       | 3,10 (2,50–4,10)        | <0,001 | Удвічі вищий рівень          |
| Единбурзька шкала $\geq 13$ балів, %                  | 72,3                  | 24,7                    | <0,001 | Достовірно частіше           |
| Заміжня, %                                            | 77,0                  | 68,0                    | 0,211  | Без достовірних відмінностей |
| Працює, %                                             | 45,0                  | 65,0                    | 0,021  | Рідше працюють               |
| Повторні пологи, %                                    | 40,0                  | 28,0                    | 0,046  | Частіше                      |
| Передчасний розрив оболонок, %                        | 28,0                  | 20,0                    | 0,004  | Частіше                      |

понент ризику. Гормональні зміни, зокрема, підвищений рівень кортизолу, а також високі показники за шкалою депресії, підкреслювали значення нейроендокринних і психоемоційних механізмів у запуску патологічного процесу.

Отже, проведений аналіз підтверджує мультифакторність патогенезу ЕРПП і вказує на переваги комплексного підходу до оцінювання ризику. Інтеграція різних біомаркерів в єдину прогностичну платформу дає змогу не лише підвищувати точність діагностування субклінічного запалення, але й сприяє більш персоналізованому підходу до ведення вагітних із високим ризиком.

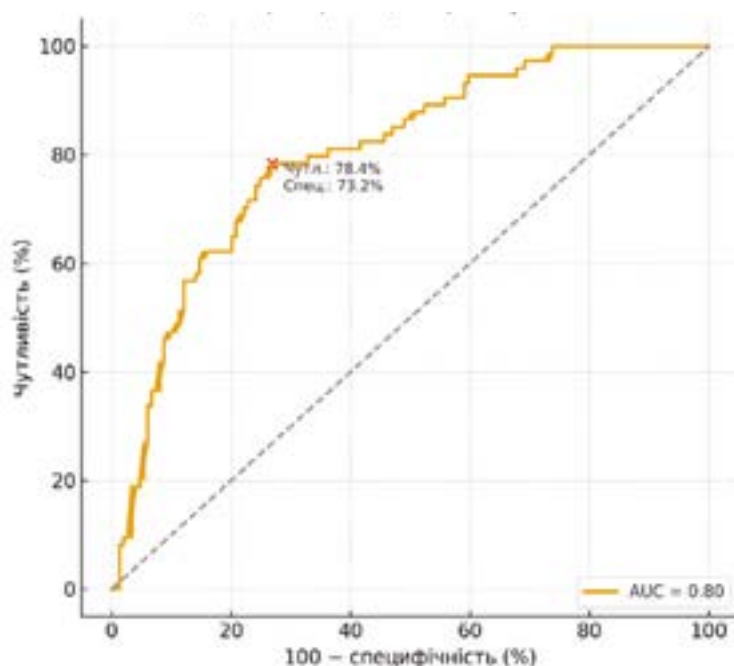
У підсумковій багатфакторній моделі логістичної регресії (табл. 2) лише частина до-

сліджуваних показників показала незалежний статистично значущий зв'язок із ризиком ЕРПП. Серед них – лейкоцитоз, підвищений рівень СРБ, ІЛ-6, РСТ, кортизолу та психоемоційні порушення ( $\geq 13$  балів за Единбурзькою шкалою). Ці фактори відображають взаємопов'язану активацію імунних, ендокринних і нейропсихічних механізмів. Натомість деякі показники, що показали виражені міжгрупові відмінності в однофакторному аналізі (наприклад, HSP60 або окремі демографічні характеристики), після корегування за співфакторами втрачали статистичну значущість. Це підтверджує, що провідним тригером досліджуваного патологічного процесу залишається саме системне запалення, тоді як інші

Таблиця 2

**Незалежні предиктори дев'ятифакторної моделі логістичної регресії прогнозування ризику екстремально ранніх передчасних пологів**

| Факторна ознака                            | b±m        | p      | Відношення шансів (95% ДІ) |
|--------------------------------------------|------------|--------|----------------------------|
| Довжина шийки матки $\leq 25$ мм           | 2,11±0,61  | <0,001 | 8,24 (2,49–27,25)          |
| С-реактивний білок >10 мг/л                | 1,39±0,48  | 0,004  | 4,02 (1,54–10,54)          |
| Інтерлейкін-6 >2 пг/мл                     | 1,18±0,50  | 0,020  | 3,26 (1,20–8,88)           |
| Прокальцитонін $\geq 0,046$ нг/мл          | 0,96±0,47  | 0,040  | 2,61 (1,04–6,58)           |
| GroEL >200 нг/мл                           | 0,80±0,44  | 0,070  | 2,22 (0,94–5,25)           |
| HSP60 >200 нг/мл                           | -0,45±0,39 | 0,250  | 0,64 (0,29–1,43)           |
| Лейкоцити >11×10 <sup>9</sup> /л           | 1,52±0,52  | 0,003  | 4,56 (1,66–12,49)          |
| Кортизол >6 мг/дл                          | 1,05±0,46  | 0,026  | 2,86 (1,14–7,18)           |
| Единбурзька шкала депресії $\geq 13$ балів | 1,11±0,43  | 0,011  | 3,03 (1,28–7,15)           |



**Рис.** ROC-крива дев'ятифакторної моделі прогнозування ризику екстремально ранніх передчасних пологів (AUC=0,80; 95% ДІ: 0,72–0,86;  $p<0,001$ )

фактори виконують додаткову або опосередковану роль.

Інтеграція всіх зазначених факторів у дев'ятифакторну модель забезпечує суттєве підвищення прогностичної точності. Дискримінативна здатність моделі підтверджена ROC-кривою (рис.). Площа під кривою становила AUC=0,80 (95% ДІ: 0,72–0,86;  $p<0,001$ ), що свідчить про високу точність моделі. Такий показник означає, що модель коректно класифікує приблизно 80% випадкових пар «жінка з ризиком передчасних пологів проти жінки з нормальним перебігом вагітності». Висока чутливість (78,9%) у поєднанні з оптимальною специфічністю (76,3%) робить модель ефективним клінічним інструментом для раннього виявлення ризику ЕРПП і дає змогу обирати цілеспрямовані профілактичні й лікувальні втручання.

Виявлена в дослідженні провідна роль системних запальних маркерів у прогнозуванні ЕРПП узгоджується із сучасними уявленнями про багатофакторний характер запуску пологової діяльності. Підвищений лейкоцитоз, СРБ та ІЛ-6 відображають активацію материнської імунної відповіді, що супроводжується запуском прозапального каскаду, у межах якого цитокіни стимулюють синтез простагландинів, підвищують скоротливість міометрія і прискорюють дозрівання шийки матки [3,5,8,9]. Запальний процес також асоціюється з порушенням структурної цілісності плодових оболонок

через активацію матриксних металопротеїназ, що руйнують колагенові волокна і підвищують ризик передчасного розриву оболонок [16,17]. Одним із ключових внутрішньоклітинних механізмів є активація сигнального шляху NF- $\kappa$ B, що підсилює експресію генів, відповідальних за скоротливу здатність міометрія, створюючи сприятливе середовище для передчасного початку пологів навіть при мінімальних запальних тригерах [14,18].

Отримані дані також підкреслюють важливість мікробасоційованих механізмів. Підвищення рівня GroEL, бактеріального білка стресу, свідчить про ранню активацію вродженої імунної відповіді, що може бути наслідком субклінічної бактеріальної стимуляції, яка не завжди супроводжується змінами традиційних лабораторних показників [4,10,12]. Це узгоджується з попередніми дослідженнями, які показують можливість латентного мікробного проникнення в амніотичну порожнину і розвиток запалення навіть за відсутності клінічних проявів [1,5,10].

Нейроендокринні механізми також відіграють важливу роль. Підвищений рівень кортизолу відображає активацію гіпоталамус-гіпофізно-наднирникової системи, що сприяє підготовці матки до пологів, змінам у рецепторному апараті міометрія і прискореному дозріванню шийки матки [6,13]. Психоемоційний компонент, підтверджений кореляцією між рівнями депресії за Единбурзькою шкалою, рівнями ІЛ-6



і кортизолу, узгоджується з моделями психонейроімуннології, які описують здатність хронічного стресу модулювати запальні процеси й збільшувати ризик передчасного розродження [6,14].

Отже, ЕРПП слід розглядати як наслідок складної взаємодії імунних, бактеріальних, нейроендокринних і структурних механізмів, що вказує на необхідність мультипараметричного підходу до прогнозування й ведення вагітних групи високого ризику.

До сильних сторін наведеного дослідження належить його проспективний дизайн, що зменшує ризик селекційної упередженості та забезпечує високу достовірність отриманих даних; інтегрований підхід, який охоплює системні, гормональні, бактеріальні, психоемоційні та інструментальні показники; а також побудова дев'ятифакторної моделі, здатної оцінити незалежний внесок кожного маркера. Висока прогностична точність моделі, підтверджена ROC-аналізом ( $AUC=0,80$ ), узгоджується з результатами багатьох міжнародних досліджень щодо ролі запалення в патогенезі передчасних пологів [1,7,19].

Водночас наявні певні обмеження. Одноцентровий характер дослідження зменшує можливість екстраполяції результатів на інші популяції; відсутність поздовжнього моніторингу біомаркерів не дає змоги оцінити динаміку запальних процесів; низка потенційно значущих факторів – таких як стан вагінального мікробіому, мікронутрієнтний статус або генетичні поліморфізми – не була включена до моделі, що може спричинити залишкове змішування [15,18,20]. Крім того, порогові значення маркерів потребують зовнішньої валідації перед широким впровадженням у практику.

## Висновки

Екстремально ранні передчасні пологи є наслідком комплексної взаємодії структурних, запальних, бактеріальних, гормональних і психоемоційних механізмів; жоден окремий маркер не забезпечує достатньої прогностичної точності, що вказує на необхідність інтегрованого підходу. Хоча коротка шийка матки ( $\leq 25$  мм) виявлялася у 95,4% жінок групи ризику, її діагностичної інформативності недостатньо в умовах субклінічного запалення. Системні маркери, такі як СРБ, ІЛ-6 і лейкоцити, достовірно різнилися між групами, проте найчутливішим індикатором ранньої бактеріальної активації був РСТ (62%). Білки клітинного і бактеріального стресу (GroEL, HSP60) показали високу предиктивну значущість, зокрема GroEL, рівень якого був одним із найсильніших маркерів субклінічної бактеріальної активації ( $p<0,001$ ). Підвищений кортизол і виражені психоемоційні порушення ( $\geq 13$  балів за Единбурзькою шкалою у 72% жінок основної групи) підтвердили роль нейроендокринної активації в запуску передчасної пологової діяльності. Розроблена дев'ятифакторна модель, що об'єднала структурні, системні, бактеріальні, гормональні та психоемоційні параметри, забезпечила високу прогностичну точність ( $AUC=0,80$ ; чутливість – 78,9%; специфічність – 76,3%) і переважала інформативність окремих маркерів, формуючи доказову основу для персоналізованого алгоритму ведення вагітних із ризиком ЕРПП і доводячи доцільність впровадження багатокомпонентних моделей у клінічну практику.

*Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

1. Chaemsaitong P, Romero R, Korzeniewski SJ et al. (2015). A point-of-care test for interleukin-6 in amniotic fluid to diagnose acute intra-amniotic inflammation. *Am J Obstet Gynecol.* 213(1): 71.e1-71.e12.
2. Commissariat M, Baker PN, Roberts CT. (2021). Heat shock proteins (HSP60/HSP70) as potential biomarkers of pregnancy complications. *Placenta.* 104: 164-171.
3. Cousens S, Blencowe H, Stanton C et al. (2012). National, regional and worldwide estimates of preterm birth. *Lancet.* 379(9832): 2162-2172.
4. Esplin MS, Elovitz MA, Iams JD et al. (2017). Prediction of preterm birth. *Obstet Gynecol.* 129(5): 947-955.
5. Fortner KB, Grotegut CA, Richey SD et al. (2012). Maternal serum interleukin-6 levels and risk of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 206(3): e1-e8.
6. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. (2008). Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 371(9606): 75-84.
7. Gomez R, Romero R, Ghezzi F et al. (1998). The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 179(1): 194-202.

8. Helmo FR, Alves EA, Moreira RA et al. (2018). Intrauterine infection, inflammation, and preterm birth. *J Infect Dev Ctries.* 12(3): 104-110.
9. Kacerovsky M, Musilova I, Hornychova H et al. (2014). Preterm prelabor rupture of membranes: infection, inflammation and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 210(4): 325.e1-325.e10.
10. McElrath TF, Hecht JL, Dammann O et al. (2008). Pregnancy disorders that lead to delivery before 28 weeks of gestation: a multicenter study. *Am J Epidemiol.* 167(7): 874-884.
11. Menon R, Fortunato SJ. (2004). The role of matrix metalloproteinases in preterm prelabor rupture of membranes. *Reprod Biol Endocrinol.* 2: 70.
12. Menon R, Mesiano S. (2017). Programmed membrane rupture and PTB: The role of oxidative stress. *Am J Obstet Gynecol.* 216(6): 497-509.
13. Muglia LJ, Katz M. (2010). The enigma of spontaneous preterm birth. *N Engl J Med.* 362(6): 529-535.
14. Romero R, Chaemsaitong P, Docheva N et al. (2015). The relationship between microbial invasion of the amniotic cavity and amniotic fluid biomarkers. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 28(12): 1-16.
15. Romero R, Chaiworapongsa T, Savasan ZA et al. (2014). Evidence of chronic intra-amniotic inflammation in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 211: 144.e1-144.e16.
16. Romero R, Espinoza J, Gonçalves LF et al. (2006). Inflammation in preterm and term labour and delivery. *Semin Fetal Neonatal Med.* 11(5): 317-326.
17. Romero R, Miranda J, Chaiworapongsa T et al. (2014). A novel molecular microbiologic technique for the diagnosis of microbial invasion of the amniotic cavity. *Am J Reprod Immunol.* 71(4): 330-358.
18. Saccone G, Berghella V. (2019). Cervical length screening for preventing preterm birth. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 31(5): 306-312.
19. Shynlova O, Lee YH, Srikhajon K, Lye S. (2013). Physiologic uterine inflammation and labour. *Nat Rev Endocrinol.* 9(6): 391-405.
20. Tsiartas P, Kacerovsky M, Musilova I et al. (2014). Maternal serum C-reactive protein and interleukin-6 levels as predictors of intra-amniotic inflammation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 27(18): 1821-1828.

**Відомості про авторів:**

**Ярошук Олена Борисівна** – асистент каф. акушерства, гінекології та неонатології ПО НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського 2; тел.: +38 (044) 331-36-90. Заст. директора КНП «Перинатальний центр м. Києва». Адреса: м. Київ, вул. Предславинська, 9. <https://orcid.org/0009-0004-8882-2056>.

**Говсєєв Дмитро Олександрович** – д.мед.н., проф., зав. каф. акушерства та гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульв. Шевченка, 13; тел.: +38 (044) 234-92-76. Директор КНП «Перинатальний центр м. Києва». Адреса: м. Київ, вул. Предславинська, 9; тел.: +38 (044) 275-80-77. <https://orcid.org/0000-0001-9669-0218>.

Стаття надійшла до редакції 16.06.2025 р.; прийнята до друку 15.09.2025 р.