

Здоровье Семьи

тема номера

Преждевременные роды



Эпидемиология и причины преждевременных родов

Факторы риска

Биологические и генетические маркеры

Меры по снижению заболеваемости и смертности в результате преждевременных родов

Обзор данных о смертности среди недоношенных и последствиях преждевременных родов

Заключение



ИЗС

**Институт
Здоровья
Семьи**

Институт Здоровья Семьи (ИЗС) – российская негосударственная организация, работающая в области здравоохранения и социальной защиты, основной целью которой является улучшение здоровья женщин, мужчин, детей и семьи в целом. ИЗС разрабатывает и внедряет проекты, направленные на повышение знаний и навыков медицинских и социальных работников, руководителей здравоохранения, преподавателей медицинских вузов и колледжей по оказанию современной качественной практической и консультативной помощи. В своей деятельности ИЗС основывается на данных доказательной медицины; проводит работу в соответствии с российским законодательством и нормативными требованиями с широким привлечением руководителей здравоохранения разного уровня и ведущих российских специалистов. Сотрудниками и консультантами ИЗС являются специалисты, имеющие большой опыт в области общественного здоровья, клинической медицины и ВИЧ/СПИДа.

С более подробной информацией о деятельности ИЗС можно ознакомиться на веб-сайте: www.jsi.ru

Институт Здоровья Семьи (ИЗС) продолжает выпуск тематических периодических (ежеквартальных) «Вестников ИЗС».

Тема предлагаемого вашему вниманию номера — преждевременные роды — выбрана из-за чрезвычайной актуальности и важности. Осложнения, связанные с преждевременными родами, остаются главной причиной перинатальной заболеваемости и смертности в развитых странах.

Во многих странах, в том числе и в России, накоплен огромный опыт по профилактике, диагностике, ведению преждевременных родов, но снижения их частоты добиться не удалось. Больших успехов достигли неонатологи в вопросах выхаживания недоношенных, в том числе с экстремально низким весом. Снижается смертность и заболеваемость в группе детей, родившихся ранее 28 недель и весом менее 1000 г.

Мы подготовили обзор последних научных публикаций, посвященных различным вопросам преждевременных родов, начиная с эпидемиологии и заканчивая отдаленными исходами для выживших детей с экстремально низким весом при рождении. Надеемся, что представленная информация будет полезна для специалистов-перинатологов.

Кроме того, в рамках проекта «Мать и дитя» в 2007 году рабочей группой был подготовлен клинический протокол «Преждевременные роды». С его содержанием вы можете ознакомиться на сайте нашего института: www.jsi.ru.

Преждевременные роды

Несмотря на совершенствование знаний о факторах риска и механизмах преждевременных родов, несмотря на современные превентивные меры, частота рождения недоношенных детей неуклонно растет и является ведущей причиной перинатальной заболеваемости и смертности в развитых странах [1]. Роды принято называть преждевременными, если они происходят на сроке беременности менее 37 недель. В США на их долю приходится около 12—13% родов; в Европе и других развитых странах этот показатель составляет 5—9% [2]. В настоящем обзоре приведены последние литературные данные, касающиеся вопросов эпидемиологии, этиологии, профилактики и последствий преждевременных родов.

Эпидемиология и причины преждевременных родов

В 65—75% случаев преждевременные роды наступают самопроизвольно — в результате преждевременного излития околоплодных вод (25—30% случаев) или преждевременного начала родовой деятельности при целых плодных оболочках (40—45% случаев). Оставшиеся 25—35% случаев приходятся на долю ситуаций, когда медицинские показания со стороны матери или плода диктуют необходимость родовозбуждения или кесарева сечения на сроке беременности менее 37 недель [3]. Преждевременные роды также можно классифицировать в соответствии с гестационным возрастом новорожденных: около 5% недоношенных детей рождается ранее 28 недель беременности (глубокая недоношенность), около 15% — на 28—31-й неделе (тяжелая недоношенность), около 20% — на 32—33-й неделе (недоношенность средней степени) и 60—70% — на 34—36-й неделе (близко к сроку).

Наблюдаемый в последние годы рост частоты преждевременных родов в развитых странах объясняется,

во-первых, тем, что акушеры все чаще прибегают к досрочному родоразрешению по медицинским показаниям [4], а во-вторых — широким внедрением вспомогательных репродуктивных технологий, сопряженных с повышенным риском невынашивания беременности, особенно многоплодной [5].

Самопроизвольное преждевременное начало родовой деятельности и преждевременное излитие околоплодных вод традиционно объединяются в понятие спонтанных преждевременных родов и характеризуются сходными факторами риска. Излитие околоплодных вод считается преждевременным, если происходит на сроке беременности менее 37 недель, не менее чем за час до начала схваток. Причина разрыва плодных оболочек в большинстве случаев остается невыясненной, однако основной предпосылкой служат бессимптомные воспалительные процессы в матке [6].

Патогенез преждевременных родов до конца не изучен, однако известно, что они наступают вследствие патологических процессов либо идиопатической ранней активации родовой деятельности. Для объяснения механизма начала родов предложены следующие теории: 1) падения уровня прогестерона [7]; 2) окситоциновой стимуляции и 3) децидуальной активации [8].

Лучше всего изучена теория падения уровня прогестерона, предложенная американскими учеными на основании наблюдений за сукотными овцами. Согласно ей, с приближением родов повышается чувствительность надпочечников плода к адренокортикотропному гормону (АКТГ), и в результате усиливается секреция кортизола. Кортизол плода повышает активность плацентарной 17 α -гидроксилазы, что приводит к снижению скорости синтеза прогестерона и усиленной выработке эстрогенов. Изменение соотношения эстрогенов и прогестерона стимулирует синтез простагландинов, запуская каскад событий, приводящих в итоге к началу родов [7].

Факторы риска

В настоящее время преждевременные роды принято рассматривать как синдром, в реализации которого участвуют такие механизмы, как инфекция или воспаление, снижение маточного и плацентарного кровотока или плацентарные кровоизлияния, перерастяжение матки, стресс и различные процессы, опосредованные иммунной системой [8]. В большинстве случаев точно установить механизм не удается. Принято считать, что только взаимодействие множественных факторов риска способно вызвать выход матки из состояния покоя и начало родовой деятельности.

Определение риска преждевременных родов целесообразно в силу ряда причин. Во-первых, выявление факторов риска позволяет своевременно назначить женщине соответствующее лечение [9]. Во-вторых, таким образом можно определить группу, подходящую для изучения тех или иных мер профилактики. И наконец, знание факторов риска, возможно, позволит пролить свет на механизмы, приводящие к преждевременным родам.

Исследователи выделяют ряд признаков со стороны матери и плода, по которым можно определить вероятность преждевременных родов. К этим признакам относятся возраст, этническая принадлежность и социально-экономическое положение матери, ее психологические особенности, характер ее питания, вредные привычки и опасные формы поведения, акушерский анамнез, особенности течения данной беременности, инфекционные заболевания, сократительная активность миометрия и длина шейки матки, а также биологические и генетические маркеры [9].

Социально-экономические факторы

Многие исследователи, в том числе Goldenberg и соавт. [10], отмечают, что у чернокожих женщин недоношенные дети рождаются в среднем в 3—4 раза чаще, чем в общей популяции, что во многом объясняет относительно высокие показатели недоношенности в США. В странах Восточной Азии и Латинской Америки преждевременные роды, напротив, регистрируются относительно редко.

Замечено также, что среди американских иммигрантов частота рождения недоношенных детей прямо пропорциональна длительности их проживания в США. Объяснения этому факту до сих пор не найдено.

Кроме того, предполагается, что на частоту преждевременных родов оказывают влияние такие факторы, как низкий социально-экономический статус и уровень образования, возраст матери моложе 18 и старше 35 лет, наличие мужа или партнера [11]. Каким образом эти демографические характеристики связаны с преждевременным деторождением, остается неясным.

Такие условия труда, как продолжительный рабочий день и тяжелый труд беременной в условиях стресса, вероятно, повышают риск преждевременных родов. Вместе с тем считается, что уровень физической активности существенно не влияет на частоту преждевременных родов.

В ретроспективном исследовании Smith и соавт. [12] повышенный риск преждевременных родов был связан с наступлением беременности вскоре после предыдущих родов. По данным этого исследования, в случаях, когда интервал между беременностями составляет менее 6 месяцев, риск рождения недоношенного ребенка увеличивается более чем вдвое. Причины этой закономерности неясны, ей предлагаются два возможных объяснения. Во-пер-

вых, есть основания предполагать, что воспалительный процесс, вызванный предшествующими родами, не успевает полностью разрешиться до наступления следующей беременности. Во-вторых, давно известно, что ко времени родов материнский организм испытывает дефицит важнейших витаминов, микроэлементов и аминокислот, запасы которых необходимо восполнить.

Особенности питания

Питание матери в разных исследованиях оценивалось по индексу массы тела (ИМТ) и сывороточным концентрациям ряда веществ [13—15]. Авторы этих исследований предполагают, что спонтанные преждевременные роды у женщин с низкой массой тела могут быть вызваны снижением объема циркулирующей крови (ОЦК), а в результате — нарушением маточно-плацентарного кровотока [14]. Вероятно также, что женщины с низкой массой тела не получают достаточного количества витаминов и микроэлементов, и из-за этого у них снижается иммунитет, что делает их более уязвимыми для воспалительных заболеваний. Данные из разных источников свидетельствуют о том, что риск преждевременных родов особенно высок у женщин с низкими сывороточными концентрациями железа [15], а также фолиевой кислоты и цинка [13].

Дети, чьи матери страдают ожирением, чаще имеют врожденные пороки развития, в частности дефекты нервной трубки, что также повышает риск недоношенности [16]. Кроме того, у беременных с ожирением повышен риск гестоза и диабета беременных, из-за которых им может потребоваться досрочное родоразрешение.

Акушерский анамнез

Риск повторных преждевременных родов по данным разных авторов колеблется в широком диапазоне — от 15 до 50% и выше, в зависимости от количества предшествующих родов и срока, на который они произошли. Так, например, Mercer и соавт. [17] в своем исследовании показали, что у женщин с преждевременными родами в анамнезе в 2,5 раза повышается риск того, что последующие роды тоже состоятся раньше срока, при этом риск повторных преждевременных родов обратно пропорционален сроку беременности к моменту предыдущих родов.

По-видимому, во многих случаях повторное наступление самопроизвольных преждевременных родов обусловлено персистирующей внутриматочной инфекцией или ее рецидивом [18]. Ряд заболеваний, таких как сахарный диабет, артериальная гипертензия или ожирение, могут служить показаниями к досрочному родоразрешению как во время предыдущих, так и при данной беременности [19].

Особенности течения беременности

Давно известно, что многоплодные беременности сопряжены с повышенным риском преждевременных родов. По данным Romero и соавт., от многоплодных беременностей рождается около 2—3% всех детей, при этом среди недоношенных детей доля близнецов достигает 15—20%. Авторы указывают на то, что при наличии двух плодов преждевременными родами заканчиваются 60% беременностей, а при большем количестве плодов — почти все беременности. При этом приблизительно в 40% случаев наблюдаются начало родовой деятельности или излитие околоплодных вод на сроке беременности менее 37 недель, а в остальных случаях приходится прибегать к досрочному родоразрешению по медицинским показаниям. Предполагается, что к

спонтанным преждевременным родам при многоплодных беременностях приводит перерастяжение матки, обуславливающее повышение ее сократительной способности, или преждевременный разрыв плодных оболочек [8].

Маточные кровотечения, вызванные отслойкой или предлежанием плаценты, принято связывать с очень высоким риском преждевременных родов, однако группа итальянских ученых установила, что кровотечения в I и II триместрах беременности, не связанные с указанными выше состояниями, также впоследствии зачастую приводят к преждевременным родам [20].

Вероятно, многоводие или маловодие также может послужить причиной преждевременного начала родовой деятельности или излития околоплодных вод. Операции на органах брюшной полости у матери во II и III триместрах беременности могут спровоцировать спонтанные преждевременные роды, а такие соматические заболевания матери, как болезни щитовидной железы, бронхиальная астма, сахарный диабет и артериальная гипертензия, часто служат показаниями к досрочному родоразрешению.

Исследование Jakobsson и соавт. показало, что частота преждевременных родов повышается после таких процедур, как конизация или петлевая электроэксцизия шейки матки, проводимых по поводу предраковых заболеваний, а также при пороках развития матки, например при наличии в ней перегородки [21].

В ряде исследований было изучено влияние психологического состояния матери на исход беременности. При этом было установлено, что у матерей, беременность которых протекала в неблагоприятной психологической или социальной обстановке, частота преждевременных родов была повышена не менее чем в 2 раза, даже после стандартизации по другим социально-демографическим, медицинским и поведенческим факторам риска [22]. Доказано также, что у сыворотке женщин, подверженных стрессу, обнаруживаются повышенные концентрации таких маркеров воспаления, как С-реактивный белок [23]. В связи с этим высказано предположение о том, что повышенный риск преждевременных родов в условиях стресса опосредован системным воспалением.

Интересно, что и в случаях преждевременных родов на фоне клинической депрессии также не исключается роль воспалительного процесса. Механизм этого явления до конца не изучен, однако Genpaго и соавт. установили, что у лиц с депрессивным расстройством адаптации снижена активность НК-клеток и повышены плазменные концентрации провоспалительных цитокинов и их рецепторов [24].

Курение во время беременности повышает частоту преждевременных родов как за счет системной воспалительной реакции [25], так и за счет снижения маточно-плацентарного кровотока и повреждения плаценты, поскольку никотин и окись углерода обладают мощным сосудосуживающим действием. В исследованиях разных авторов обсуждается роль и других опасных форм поведения, в том числе злоупотребления алкоголем и наркотиками, однако контролируемых исследований в этой области не проводилось.

Согласно данным микробиологических исследований, 25—40% преждевременных родов обусловлены внутриматочной инфекцией [26]. Ряд авторов считают, что инфекция запускает преждевременные роды путем активации неспецифического иммунитета [27]. Распознавание микроорганизмов происходит при участии образ-распознающих рецепторов, например toll-подобных рецепторов, которые в свою очередь способствуют высвобождению провоспалительных

гемокинов и цитокинов, таких как ИЛ-8, ИЛ-1 β и ФНО α . Эндотоксины микроорганизмов и провоспалительные цитокины стимулируют выработку простагландинов и прочих медиаторов воспаления, а также ферментов, разрушающих межклеточное вещество. Простагландины, в свою очередь, повышают сократительную способность матки, а разрушение межклеточного вещества плодных оболочек приводит к преждевременному излитию околоплодных вод [26, 27].

Группа немецких ученых на основании гистологического исследования плодных оболочек установила, что чем меньше срок беременности, на котором происходят преждевременные роды, тем чаще при них выявляется внутриматочная инфекция. По их данным, гистологически подтвержденный хориоамнионит можно выявить почти во всех случаях родов, произошедших на сроке беременности 21—24 недели, и только в 10% случаев родов на сроке беременности 35—36 недель [28].

Mycoplasma spp., *Ureaplasma urealyticum* и другие микроорганизмы, определяемые в матке до разрыва плодных оболочек, обычно характеризуются низкой вирулентностью, что, по-видимому, объясняет хроническое, часто бессимптомное течение внутриматочной инфекции [26].

Внутриматочная инфекция может ограничиваться децидуальной оболочкой, а может распространяться на пространство между амнионом и хорионом и достигать амниотической полости и плода [26, 27]. В норме амниотическая жидкость стерильна, однако патологическое значение выявления микроорганизмов в плодных оболочках остается неясным. Steel и соавт. с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* обнаружили бактерии в плодных оболочках у 70% женщин, которым было проведено плановое кесарево сечение при доношенной беременности [29]. Эти данные позволяют предположить, что одного присутствия бактерий в плодных оболочках недостаточно для того, чтобы вызвать воспаление и преждевременные роды [29]. Однако бактерий и признаки воспаления обнаруживают в околоплодных водах у 80% женщин с преждевременным началом родовой деятельности, которым было проведено кесарево сечение до разрыва плодных оболочек [27]. Следовательно, весьма вероятно, что бактериальная инфекция все же предрасполагает к преждевременным родам.

По частоте сокращений матки нельзя с уверенностью судить о риске преждевременных родов при одноплодной беременности, поскольку в норме она значительно различается, и у женщин, которые рожают преждевременно, почти такая же, как у тех, кто рождает в срок [30]. Длина шейки матки может помочь выделить женщин со значительным риском преждевременных родов. Систематический обзор Leitich и соавт. показал, что если длина шейки матки превышает 30 мм, вероятность родов в течение ближайшей недели составляет около 1%, на основании чего авторы рекомендуют выписывать таких женщин без лечения [31].

Биологические и генетические маркеры

Изучение биологических маркеров позволило лучше понять патологические механизмы, приводящие к спонтанным преждевременным родам, однако клиническое значение большинства из них невелико [9]. По концентрации ряда веществ в биологических жидкостях можно предсказать преждевременные роды лишь за 24 часа до их начала, что исключает возможность профилактики, а другие

вещества служат маркерами преждевременных родов на поздних сроках беременности, при которых заболеваемость среди новорожденных относительно низкая.

В настоящее время наибольшее клиническое значение имеет фибронектин плода — гликопротеид, обнаружение которого в шейечно-влагалищном секрете указывает на разрыв плодных оболочек [32]. Обычно фибронектин плода отсутствует в шейечно-влагалищном секрете с 24 недели беременности почти до родов; однако на сроке беременности 24—26 недель его обнаруживают у 3—4% женщин; риск преждевременных родов у этих женщин значительно повышен. Для клинической практики очень важно то, что этот тест имеет высокую предсказательную ценность отрицательного результата — в отсутствие фибронектина во влагалищном секрете вероятность того, что женщина родит в течение недели, составляет около 1%.

Gravet и соавт., изучая динамику протеомного ответа на введение бактерий в околоплодные воды макак резус [33], обнаружили несколько новых маркеров инфекционного процесса. Аналогичные белки были выделены ими из околоплодных вод при преждевременных родах на фоне хориоамнионита. Таким образом, протеомные методики открывают новые перспективы для выявления маркеров преждевременных родов.

Для того чтобы более четко определить механизмы, посредством которых различные факторы провоцируют преждевременные роды, необходимы дополнительные исследования.

Меры по снижению заболеваемости и смертности в результате преждевременных родов

Среди мер по снижению заболеваемости и смертности в связи с преждевременными родами выделяют первичные (проводимые среди всех беременных и женщин, планирующих беременность, для предотвращения или снижения риска невынашивания беременности), вторичные (проводимые среди женщин из группы риска) и третичные (проводимые после начала родовой деятельности, чтобы отсрочить роды и улучшить прогноз для новорожденного).

Большинство акушерских мероприятий по снижению заболеваемости и смертности в результате преждевременных родов относятся к третичным — например, создание территориальных перинатальных центров, применение токолитических средств, дородовое введение глюкокортикоидов и антибиотиков, а также выбор оптимальных сроков родоразрешения при осложненном течении беременности. Эти меры в большей степени направлены на улучшение прогноза для новорожденных, чем на снижение частоты преждевременных родов. Вторичная профилактика подразумевает выявление и снижение риска, что на практике зачастую оказывается затруднительно. Учитывая успех внедрения первичных мероприятий по профилактике таких тяжелых заболеваний, как рак шейки матки, первоостепенной задачей должна стать первичная профилактика патологии, связанной с недоношенностью.

До тех пор, пока патогенез преждевременных родов не будет до конца изучен, при проведении вторичной и третичной профилактики необходимо учитывать, что, отсрочив роды, мы не только способствуем рождению более зрелого ребенка, но и нередко продлеваем воздействие на плод неблагоприятных или даже опасных условий внутри матки.

Первичная профилактика

Стратегия первичной профилактики заболеваемости и смертности среди недоношенных новорожденных привлекает к себе тем больше внимания, чем более очевидной становится ограниченность третичных мероприятий.

Профилактика до зачатия

Многие мероприятия намного эффективнее, если проводить их до зачатия, поскольку во время беременности воздействовать на некоторые факторы риска намного труднее.

В обществе бытует неверное представление, будто усовершенствование неонатологической помощи позволило решить проблемы, связанные с рождением недоношенных детей [34]. Повышение осведомленности о проблеме преждевременных родов как о ведущей причине младенческой смертности, вероятно, позволит информировать общественность о факторах риска, которых можно избежать.

Например, зная о доказанной связи повторных внутриматочных манипуляций (таких, как диагностическое выскабливание матки) с повышенным риском последующих преждевременных родов, гинекологи со временем, возможно, станут меньше прибегать к подобным процедурам [35, 36]. Аналогичным образом на выбор тактики лечения бесплодия может повлиять широкое информирование общественности о повышенном риске преждевременного рождения детей, зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий [37].

Отличие от санитарно-просветительной работы, меры, принятые государством или органами здравоохранения, могут оказывать незамедлительный эффект. Примером этому служит успешное внедрение в странах Европы, в Австралии и в США программ, направленных на снижение риска, связанного с многоплодными беременностями с большим числом плодов. В США частота родов тройней и большим количеством близнецов стремительно нарастала вплоть до 1998 года, когда были приняты рекомендации по ограничению количества пересаживаемых эмбрионов. В итоге за период с 1996 по 2003 год частота беременностей с большим числом плодов снизилась на 50% [38].

В рамках рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, включавшего женщин, планирующих беременность, было установлено, что дополнительный прием витаминов до зачатия и на протяжении первых двух месяцев беременности не влияет на частоту преждевременных родов [39].

Профилактика во время беременности

Программы первичной профилактики направлены на всех беременных и включают медикаментозную профилактику (например, прием поливитаминов) и диагностические мероприятия для подбора лечения (например, посев мочи).

В контролируемых исследованиях было показано, что, вопреки ожиданиям, прием белково-энергетических пищевых добавок в период беременности не влияет на частоту преждевременных родов [40].

По данным Кокрановского обзора, дополнительный прием кальция во время беременности не оказывает существенного влияния на риск преждевременных родов (10 исследований с участием 14 751 женщины; отношение шансов 0,81; 95% доверительный интервал 0,64—1,03) и перинатальную смертность (10 исследований; 15 141 новорожденный; отношение шансов 0,89; 95% доверительный интервал 0,73—1,09), несмотря на выраженное снижение риска гестоза у женщин, получающих эти препараты (12 иссле-

дований с участием 15 206 женщин; отношение шансов 0,48; 95% доверительный интервал 0,33—0,69) [41].

Эффективность приема витаминов С и Е для профилактики гестоза изучена в рандомизированном исследовании, которое включало 1877 здоровых беременных [42]. Частота рождения детей ранее 37, 34 и 28 недель существенно не отличалась. Лечение не повлияло на частоту преждевременного излития околоплодных вод, однако частота патологии органов дыхания у новорожденных, чьи матери получали витаминные добавки, оказалась ниже.

Согласно данным Кокрановского обзора, антитабачные программы среди беременных женщин успешно снижают частоту преждевременных родов (отношение шансов 0,84; 95% доверительный интервал 0,72—0,98) [43].

Установлено, что заболевания пародонта у матери сопряжены с риском преждевременных родов, а по мере их прогрессирования на фоне беременности риск повышается, однако причина подобной взаимосвязи неясна. Предполагается, что повышенный риск преждевременных родов может быть обусловлен гематогенным распространением инфекции на органы малого таза или, что более вероятно, общими механизмами воспалительной реакции на микроорганизмы в ротовой полости и половых путях. Вопреки ожиданиям, метаанализ нескольких рандомизированных исследований не подтвердил того, что лечение заболеваний пародонта снижает частоту преждевременных родов [44]. Следует, однако, отметить отсутствие данных о влиянии на риск преждевременных родов лечения болезней пародонта, проводимого до зачатия.

Хотя колонизация половых путей патогенными и условно-патогенными микроорганизмами непосредственно повышает риск преждевременных родов, по данным Кокрановского обзора (15 исследований с участием 5888 женщин) [45], антибактериальная терапия не снижает их частоту у женщин из группы низкого риска и, следовательно, не рекомендуется.

Установлено, что определение длины шейки матки с помощью гинекологического исследования или УЗИ при неосложненной беременности позволяет выявить женщин с повышенным риском преждевременных родов [46], однако чувствительность метода низкая (25—30% для гинекологического исследования и 35—40% для УЗИ). Наложение циркулярных швов при короткой шейке матки в отсутствие преждевременных родов в анамнезе представляется неэффективным [47, 48], однако рандомизированное исследование, проведенное среди таких беременных, показало, что у женщин с длиной шейки матки 15 мм и менее при интравагинальном введении прогестерона частота преждевременных родов была ниже, чем в группе, получавшей плацебо [49]. В настоящее время в рамках исследования NICHD MFMU SCAN изучается применение 17 α -гидроксипрогестерона капроата при укорочении шейки матки.

У женщин, не предъявляющих жалоб, выявление фибронектина плода в шейечно-влагалищном секрете на сроке беременности до 35 недель свидетельствует о повышенном риске преждевременных родов, особенно в течение 2 недель с момента проведения теста. Считается, что в основе данной взаимосвязи лежит нарушение плацентарного барьера, что обычно объясняют воспалением [46]. Исходя из этого, американские ученые провели плацебо-контролируемое исследование применения метронидазола и эритромицина у женщин с положительным результатом теста на фибронектин плода на сроке беременности 21—26 недель [50]. Влияния антибактериальной терапии на частоту

преждевременных родов до 37, 35 и 32-й недели отмечено не было. Отношение шансов составило соответственно 1,17 (95% доверительный интервал 0,8—1,7), 0,92 (95% доверительный интервал 0,54—1,56) и 1,94 (95% доверительный интервал 0,83—4,52). Авторы пришли к выводу о нецелесообразности массового определения фибронектина у беременных в отсутствие факторов риска.

Вторичная профилактика

Вторичные профилактические мероприятия проводятся при отягощенном акушерском анамнезе (например, если у женщины уже были преждевременные роды или имеется аномалия развития матки) или при наличии других факторов риска (например, при многоплодной беременности или кровянистых выделениях).

Профилактика до зачатия

Тщательный анализ данных о предыдущих беременностях необходим для того, чтобы оценить риск преждевременных родов и, по возможности, устранить факторы риска или уменьшить их воздействие. Одни мероприятия (например, коррекция аномалий развития производных мюллеровых протоков) необходимо проводить до зачатия [51], другие (например, профилактическое назначение прогестерона или наложение циркулярных швов) — ближе к концу беременности.

В рамках рандомизированного исследования с участием 1579 женщин выяснено, что акушерский патронаж и консультирование в промежутке между беременностями в целях снижения частоты преждевременных родов и рождения маловесных детей не оказывают должного эффекта [52].

В другом рандомизированном исследовании определялась эффективность антимикробной терапии метронидазолом и азитромицином, проводимой до зачатия курсами с интервалом 3 месяца женщинам с ранними преждевременными родами в анамнезе [53]. Частота повторных преждевременных родов при таком лечении почти не отличалась от таковой в контрольной группе.

Профилактика во время беременности

В исследования, посвященные профилактике досрочного родоразрешения по медицинским показаниям, традиционно включают женщин с факторами риска гестоза (в том числе первородящих, с многоплодной беременностью, сахарным диабетом, артериальной гипертензией, а также при гестозе или задержке внутриутробного развития плода при предыдущей беременности).

В рамках клинических испытаний изучалось влияние различных лекарственных средств (аспирина в низких дозах [54], витаминов С и Е [55], рыбьего жира [56, 57]) на частоту гестоза. По данным Кокрановского обзора, обнаружено, что прием антиагрегантов, главным образом низких доз аспирина, снижает риск преждевременных родов на 8% (29 исследований; 31 151 женщина; отношение шансов 0,92; 95% доверительный интервал 0,88—0,97), риск задержки внутриутробного развития — на 10% (36 исследований; 23 638 женщин; отношение шансов 0,90; 95% доверительный интервал 0,83—0,98), а риск внутриутробной гибели плода или смерти новорожденного — на 14% (40 исследований; 33 098 женщин; отношение шансов 0,86; 95% доверительный интервал 0,76—0,98) [54].

Предпосылкой к исследованию пищевых добавок, содержащих полиненасыщенные ω -3-жирные кислоты, явилась низкая частота преждевременных родов в группах на-

селения, чей рацион традиционно богат этими кислотами. Предполагается, что ω -3-жирные кислоты снижают концентрации провоспалительных цитокинов. При приеме пищевых добавок, содержащих ω -3-жирные кислоты, снижается выработка медиаторов воспаления, а при назначении этих добавок беременным из группы риска в рамках рандомизированного исследования частота преждевременных родов снизилась на 50% [56]. По данным еще одного рандомизированного исследования, введение рыбьего жира в пищевой рацион беременных из группы риска приводит к снижению частоты повторных преждевременных родов (отношение шансов 0,54; 95% доверительный интервал 0,3—0,98) [57]. Результаты очередного исследования (NICHD MFMU омега), посвященного применению ω -3-жирных кислот у женщин с отягощенным по преждевременным родам акушерским анамнезом, будут опубликованы в 2008 году.

Мнения по поводу целесообразности антимикробной терапии у женщин с бактериальным вагинозом и преждевременными родами в анамнезе противоречивы. Как указывалось выше, специалисты Кокрановского центра на основании проведенного обзора заключили, что антимикробная терапия, направленная на устранение бактериального вагиноза у беременных, на сроке беременности менее 37 недель не способствует снижению риска преждевременного начала родовой деятельности или излития околоплодных вод у всех женщин, в том числе из группы риска [45]. Вместе с тем есть данные о том, что лечение, проведенное на сроке беременности менее 20 недель, может снизить риск преждевременных родов. Высказывалось предположение, что антибиотики не снижают частоту преждевременных родов, потому что их назначение не способно устранить хориоамнионит или предупредить его. При гистологическом исследовании плацент женщин, получавших антибиотики во время беременности в рамках исследования HPTN 024 в США, признаки хориоамнионита отмечались с той же частотой, что и в плацентах женщин, получавших плацебо [58]. Другой возможной причиной неэффективности антибиотиков может служить то, что такие факторы, как рацион беременной, курение и генетические особенности воспалительного ответа, способны влиять на риск преждевременных родов, связанных с воспалительным процессом, независимо от проведения антибиотикотерапии.

Снижение риска преждевременных родов примерно на 30% отмечалось в двух исследованиях, в рамках которых беременным высокого риска назначались 17 α -гидроксипрогестерона капроат в/м, 250 мг в неделю, и ежедневное интравагинальное введение прогестерона. Проведенный метаанализ показал, что риск повторных преждевременных родов при этом снижался на 40—55% (отношение шансов 0,58; 95% доверительный интервал 0,48—0,7 и отношение шансов 0,45; 95% доверительный интервал 0,25—0,8 соответственно) [59]. Следует отметить, однако, что прогестерон и его производные эффективны не во всех группах риска. Так, рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с участием 600 женщин показало, что 17 α -гидроксипрогестерона капроат не снижает частоту преждевременных родов при многоплодных беременностях [60]. Исследователи объясняют это тем, что эффективность прогестерона в большей степени опосредована сдерживающим влиянием на воспалительный процесс и созревание шейки матки, чем снижением сократительной активности матки.

Метаанализ данных четырех исследований [48] свидетельствовал о снижении риска родов на сроке беременно-

сти до 35 недель при наложении циркулярных швов женщинам с преждевременными родами в анамнезе и укороченной шейки матки (< 2,5 см; отношение шансов 0,63; 95% доверительный интервал 0,48—0,85). В отсутствие преждевременных родов в анамнезе снижения риска при этой манипуляции отмечено не было (отношение шансов 0,84; 95% доверительный интервал 0,6—1,17). При беременности двойней наложение швов на укороченную шейку матки, наоборот, повышало риск преждевременных родов (отношение шансов 2,15; 95% доверительный интервал 1,15—4,01).

Эффективность наложения циркулярных швов колеблется в зависимости от причины укорочения шейки матки: так, в исследовании японских ученых эта манипуляция снижала частоту преждевременных родов при низкой концентрации ИЛ-8 в шеечном секрете и повышала при его высокой концентрации [61]. Результаты проведенных исследований позволяют предположить, что со временем наложение циркулярных швов на шейку матки будет признано целесообразным лишь в тех случаях, когда преждевременное раскрытие и укорочение шейки матки происходит в отсутствие воспаления. До подтверждения этой гипотезы такие швы рекомендуются накладывать только беременным пациенткам с предполагаемой анатомической истинно-цервикальной недостаточностью, а не основываясь на преждевременных родах в анамнезе или данных УЗИ.

Третичная профилактика

Выявление признаков приближения преждевременных родов предоставляет дополнительные возможности по улучшению прогноза для новорожденного. Незадолго до преждевременных родов женщины обычно предъявляют жалобы на схватки, излитие околоплодных вод, кровянистые выделения или кровотечение из влагалища. Если последние обычно несложно распознать, то диагностика преждевременной родовой деятельности сопряжена с определенными трудностями, поскольку симптомы, напоминающие начало преждевременных родов, зачастую встречаются при нормальном течении беременности. Диагноз начала преждевременных родов может быть уточнен с помощью трансвагинального УЗИ с измерением длины шейки матки или определения фибронектина плода в шеечно-влагалищном секрете [62]. Оба метода повышают диагностическую точность, главным образом потому, что препятствуют гипердиагностике.

Хотя лечение, направленное на остановку начавшейся родовой деятельности, не способствует дальнейшему росту и созреванию плода, с его помощью можно отсрочить преждевременные роды на время, достаточное для подготовки к рождению недоношенного ребенка, например для транспортировки матери в специализированное медицинское учреждение, располагающее оборудованием для выхаживания недоношенных и квалифицированным персоналом (это особенно важно, если срок беременности составляет менее 32 недель). Подобная тактика позволяет существенно улучшить прогноз для недоношенных новорожденных [63].

Проведение антимикробной терапии всем женщинам с угрозой преждевременных родов для предотвращения инфицирования новорожденных *Streptococcus agalactiae* признано обоснованным, поскольку недоношенные особенно чувствительны к этой инфекции. После внедрения подобной тактики в США частота инфицирования новорожденных *Streptococcus agalactiae* и неонатальная смертность от этой инфекции заметно снизились [64].

Метаанализ рандомизированных плацебо-контролируемых испытаний подтверждает, что дородовое назначение глюкокортикоидов матери способствует снижению частоты дыхательных расстройств, внутрижелудочковых кровоизлияний, синдрома внезапной смерти новорожденных, некротизирующего энтероколита, открытого артериального протока и бронхолегочной дисплазии [65]. Глюкокортикоиды стимулируют синтез сурфактанта в легких плода, повышают податливость легочной ткани, уменьшают проницаемость сосудов, а после рождения повышают эффективность экзогенного сурфактанта. Лечебный курс включает либо две дозы бетаметазона по 12 мг в/м с интервалом 24 часа, либо четыре дозы дексаметазона по 6 мг в/м каждые 12 часов. По современным стандартам глюкокортикоиды назначают при первых признаках преждевременных родов после 24 недель беременности и ограничиваются одним курсом.

Кокрановское сотрудничество регулярно проводит метаанализы исследований, посвященных использованию токолитических средств в акушерской практике. По их данным, блокаторы кальциевых каналов и антагонисты окситоцина (атозибан) дают возможность отсрочить роды от 2 до 7 суток при оптимальном соотношении пользы и риска [66, 67]. Специалисты Кокрановских центров пришли к выводу, что β_2 -адреномиметики, такие как ритодрин и тербуталин, помогают отсрочить роды до 48 часов, но обладают более выраженными, чем у других токолитических средств, побочными эффектами [68], в то время, как сульфат магния признан ими вовсе неэффективным [69].

В рамках плацебо-контролируемого испытания, проведенного в США, назначение нитроглицерина трансдермально до 28-й недели беременности приводило к выраженному снижению общей неонатальной заболеваемости [70].

В развитых странах преждевременным родам в 30% случаев предшествует преждевременное излитие околоплодных вод. В таких случаях тактика ведения сводится к мониторингу состояния матери и плода на предмет инфицирования и отслойки плаценты, а также к назначению глюкокортикоидов [65] или антибиотиков. Эффективность антимикробной терапии установлена в ходе двух крупных клинических исследований, в которых профилактическое назначение ампициллина с эритромицином [71] и эритромицина или амоксициллина/клавуланата [72] способствовало пролонгированию беременности и снижению частоты хориоамнионита, обеспечивая в целом более благоприятный исход для новорожденных. Поскольку в исследовании Кепуон и соавт. [72] отмечалась более высокая частота развития некротизирующего энтероколита у новорожденных, чьи матери получали амоксициллин/клавуланат, в профилактических целях рекомендовано использовать эритромицин.

Оптимальным способом родоразрешения при рождении детей с очень низким весом следует считать плановое кесарево сечение из-за осложнений, связанных с задержкой внутриутробного развития, преждевременным излитием околоплодных вод, выпадением петель пуповины, кровотечением или ожидаемыми трудностями при родах в тазовом предлежании.

Обзор данных о смертности среди недоношенных и последствиях преждевременных родов

Выживаемость среди недоношенных детей с очень низким весом при рождении в последние годы резко возросла благодаря технологическим достижениям и совместным уси-

лиям акушеров и неонатологов. Вместе с тем у выживших новорожденных высок риск целого ряда осложнений, как ранних, так и отсроченных. Хотя все органы недоношенного ребенка являются незрелыми, наиболее сильно страдают головной мозг и легкие, что нередко приводит к отсроченным неврологическим и соматическим расстройствам. В связи с высокими затратами на проведение интенсивной терапии в неонатологии и социально-экономическими проблемами, связанными с инвалидностью, споры по поводу целесообразности выхаживания новорожденных пограничной жизнеспособности не умолкают. Ниже приводятся данные о смертности, а также ранних и поздних последствиях преждевременных родов в развитых странах.

Последствия недоношенности

Хотя преждевременные роды на сроке беременности 32—36 недель происходят в пять раз чаще, чем до 32 недель, их влияние на здоровье населения изучено мало [73].

Смертность и заболеваемость среди недоношенных, рожденных ближе к сроку, довольно высоки. У них чаще, чем у доношенных новорожденных, отмечают температурную нестабильность, дыхательные расстройства, апноэ, гипогликемия, судороги, желтуха, билирубиновая энцефалопатия, проблемы со вскармливанием, перивентрикулярная лейкомаляция, и их чаще по несколько раз госпитализируют [74]. Кроме того, недоношенность служит одной из основных причин младенческой смертности [73].

В британском исследовании, в рамках которого проводился опрос учителей, до 30% семилетних детей, рожденных между 32 и 35-й неделями беременности, имеют трудности с двигательными навыками, речью, письмом, счетом, поведением и плохо успевают на уроках физкультуры [75].

Показатели выживаемости новорожденных пограничной жизнеспособности существенно различаются по регионам, что объясняется, главным образом, разным уровнем оказания медицинской помощи как до, так и после родов [76]. Многие авторы приводят доводы в пользу развития территориальных центров, оснащенных для проведения интенсивной терапии, как способа снижения смертности и заболеваемости новорожденных [77, 78]. Под этим подразумевается транспортировка больных новорожденных из районных больниц в высокоспециализированные центры и дородовая госпитализация беременных из группы высокого риска в перинатальные центры. Прогноз у недоношенных с экстремально низким весом при рождении существенно улучшается, если мать успевают доставить для родов в специализированное отделение [78].

Наиболее резкие различия в показателях выживаемости недоношенных, рожденных до 26-й недели беременности, отмечались в 1990-е годы, что обусловлено приходом эры передовых технологий [76]. Так, ретроспективное исследование показало, что выживаемость новорожденных с экстремально низким весом в австралийском штате Виктория с 1979—1980 по 1997 год выросла почти втрое (с 25 до 73%) [78].

Неврологические нарушения

Отсутствие единого стандарта для описания неврологических нарушений и их тяжести затрудняет оценку последствий недоношенности для ЦНС, однако известно, что патология ЦНС рано или поздно развивается почти у четверти выживших недоношенных. Заболеваемость наиболее высока среди наименее зрелых новорожденных, однако нарушения регистрируются у детей любого гестационного возраста. В

исследовании Victorian [76] у 15 из 428 (4%) детей, родившихся доношенными и с нормальным весом, к двум годам отмечались выраженные неврологические нарушения.

Распространенность детского церебрального паралича (ДЦП) обычно служит показателем качества медицинской помощи и обратно пропорциональна сроку беременности, на котором произошли роды. По данным Hagberg и соавт. [79], в Швеции за период с 1991 по 1994 год в группах недоношенных различного гестационного возраста распространенность ДЦП на 1000 новорожденных составила: при гестационном возрасте менее 28 недель — 85,5; 28—31 неделя — 60,4; 32—36 недель — 6,2 и свыше 37 недель — 1,3. Finnstrom и соавт. [80] дополняют эти данные результатами проведенного ими ретроспективного исследования, показавшего, что среди новорожденных с экстремально низким весом, родившихся в Швеции с 1990 по 1992 год, частота ДЦП среди недоношенных, рожденных на 23—24, 25—26 и после 27-й недели беременности, составила соответственно 14, 19 и 3%.

Еще два популяционных исследования демонстрируют различные временные тенденции распространенности ДЦП. Так, по данным Vincet и соавт. [81], в канадской провинции Новая Шотландия снижение смертности среди недоношенных, рожденных до 31-й недели беременности в период с 1993 по 2002 год, с 256 до 114 на 1000 новорожденных сопровождалось ростом распространенности ДЦП с 44 до 100 на 1000 новорожденных. Более обнадеживающе выглядят результаты недавнего исследования, в котором были проанализированы совокупные данные 16 европейских центров обо всех недоношенных с очень низким весом, рожденных в период с 1980 по 1996 год [82]. Авторы сообщают, что распространенность ДЦП снизилась с 60,6 (99% доверительный интервал 37,8—91,4) на 1000 новорожденных в 1980 году до 39,5 (99% доверительный интервал 28,6—53,0) на 1000 новорожденных в 1996 году. Еще больше оптимизма вселяет тот факт, что снижение распространенности ДЦП, изначально наблюдаемое среди новорожденных с весом при рождении 1000—1499 г, отмечено также и среди новорожденных с экстремально низким весом.

Большинство проведенных исследований свидетельствует о стойких нарушениях со стороны ЦНС у новорожденных с очень низким весом при рождении, что выражается в когнитивных расстройствах, плохой успеваемости в школе и частом обращении за медицинской помощью в школьном возрасте. Saigal и соавт. [83] показали, что трудности в обучении отмечались у 72% подростков, имевших при рождении вес менее 750 г, у 53% — с весом 750—1000 г и у 13% подростков с нормальным весом при рождении. Трудности в обучении имелись даже у детей без нейросенсорных нарушений и с нормальным коэффициентом интеллекта (IQ), в основном у мальчиков.

Поведенческие отклонения

У глубоко недоношенных детей впоследствии с высокой частотой отмечаются также нарушения внимания, зрительного восприятия и исполнительных функций (то есть процессов, обеспечивающих целенаправленные действия и имеющих важное значение для познавательной деятельности ребенка, его поведения, контроля над эмоциями и адаптации в коллективе), а также плохая успеваемость в школе [84].

Anderson и соавт. [84] отмечают, что новорожденные с экстремально низким весом при рождении или рожденные на сроке менее 28 недель беременности к 8 годам на-

бирают меньше баллов по полной шкале оценки IQ по сравнению со своими сверстниками, родившимися в срок, в частности, по всем оцениваемым показателям исполнительной деятельности. Кроме того, эти дети хуже обучаются чтению, письму и арифметике.

Среди глубоко недоношенных детей риск таких поведенческих отклонений, как синдром дефицита внимания с гиперактивностью, в раннем детском возрасте в 2,6—4 раза выше, чем у их сверстников, рожденных в срок [85]. По данным разных авторов [86, 87], подобные отклонения имелись даже у детей с нормальным нервно-психическим развитием и не зависели от межкультурных различий. Botting и соавт. [88] выявили повышенную распространенность тревожно-депрессивных состояний среди детей 12 лет с очень низким весом при рождении, причем длительное наблюдение показало, что многие из выявленных трудностей сохранялись у них вплоть до зрелого возраста.

Несмотря на высокую частоту функциональных и поведенческих нарушений и проблем с обучением у недоношенных детей, все исследователи обращают внимание на то, что, став взрослыми, они на удивление хорошо адаптируются в обществе, намного лучше, чем можно было бы ожидать.

Прочие последствия

По данным обзора Doyle и соавт. [89], свыше половины детей с экстремально низким весом при рождении за первые 1—2 года жизни несколько раз поступают в стационар, главным образом, по поводу болезней органов дыхания, в том числе инфекций нижних дыхательных путей; частота повторных госпитализаций в данной группе в 2—3 раза выше, чем в группе детей с нормальным весом при рождении.

Проспективное исследование [90], проведенное группой шведских ученых, показало, что родители детей, рожденных на сроке беременности менее 26 недель, часто обращались за медицинской помощью и тогда, когда дети становились старше (в возрасте 10—12 лет обращаемость составила 67% по сравнению с 22% в контрольной группе).

По данным исследования, проведенного в Новой Зеландии, бронхолегочная дисплазия описана почти у 40% выживших новорожденных с очень низким весом [91], причем ее частота была обратно пропорциональна весу при рождении. Отмечено, однако, что к школьному возрасту частота повторных госпитализаций в группе детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе существенно не отличалась от таковой у их сверстников без этой патологии [89].

Ретинопатия недоношенных остается одним из самых частых заболеваний среди детей, рожденных до 26-й недели беременности. Частота развития слепоты или тяжелых нарушений зрения среди глубоко недоношенных зависит от гестационного возраста и составляет 1—2% при родах на сроке беременности 26—27 недель и 4—8% при родах на сроке менее 25 недель [90]. Миопия и гиперметропия отмечаются впоследствии как минимум у четверти детей, рожденных до 28-й недели беременности [92].

Недавнее исследование канадских ученых показало, что 64% детей с экстремально низким весом при рождении, повзрослев, носят очки, в то время как в контрольной группе этот показатель составил только 37% [95]. Кроме того, авторы установили, что у подростков с экстремально низким весом при рождении отмечалась повышенная частота такого осложнения, как отслойка сетчатки (4—5%).

В рамках упомянутого выше исследования установлено также, что только 1,3% взрослых, чей вес при рожде-

нии был экстремально низким, носили слуховые аппараты (в контрольной группе этот показатель составил менее 1%), хотя нарушения слуха у таких людей отмечались чаще [93].

Недоношенные дети, рожденные с очень низким весом, в грудном и раннем детском возрасте прибавляют в росте и весе хуже, чем их сверстники, чей вес при рождении был нормальным [80]. Почти все выжившие новорожденные с экстремально низким весом, вошедшие в исследование Saigal и соавт. [95], с возрастом достигли нормального роста, однако средние ростовые показатели у них уступали таковым в контрольной группе [95].

Величина Z-индекса для ИМТ в группе детей, рожденных с экстремально низким весом, имела тенденцию к нарастанию от 3 лет до зрелого возраста и достигала положительных значений у лиц обоего пола. Таким образом, низкие показатели в периоде новорожденности сменяются в подростковом возрасте ускоренной прибавкой веса, что повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета типа 2 [96].

Функциональные исходы

В последние два десятилетия при определении влияния неврологических нарушений на способность пациента справляться с повседневными жизненными задачами все больше значения придается функциональным оценкам.

Многие исследователи, в том числе Saigal и соавт. [93], показали, что по сравнению с доношенными сверстниками среди глубоко недоношенных новорожденных отмечается повышенная частота умственных и эмоциональных отклонений, нарушений зрения, а также ограничения повседневной физической активности и способности к самообслуживанию во все периоды детства и в зрелые годы.

Заключение

Несмотря на продолжающуюся разработку стратегий профилактики преждевременных родов, усилия неонатологов в будущем должны быть направлены также на предотвращение поражения головного мозга, обеспечение перинатальной помощи в оптимальном объеме. Родителям следует объяснять, как они могут наилучшим образом реализовать потенциальные возможности своих детей. Кроме того, рекомендуется проведение дополнительных проспективных исследований, направленных на изучение влияния низкого веса у недоношенных при рождении и последующей резкой прибавки роста и веса на риск сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических нарушений в зрелом возрасте.

Литература

- 1 Goldenberg RL, Rouse DJ. The prevention of premature birth. *N Engl J Med* 1998; **339**: 313–20.
- 2 Slattery MM, Morrison JJ. Preterm delivery. *Lancet* 2002; **360**: 1489–97.
- 3 Tucker JM, Goldenberg RL, Davis RO, Copper RL, Winkler CL, Hauth JC. Etiologies of preterm birth in an indigent population: is prevention a logical expectation? *Obstet Gynecol* 1991; **77**: 343–47.
- 4 Ananth CV, Joseph KS, Oyelese Y, Demissie K, Vintzileos AM. Trends in preterm birth and perinatal mortality among singletons: United States, 1989 through 2000. *Obstet Gynecol* 2005; **105**: 1084–91.
- 5 Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2004; **103**: 551–63.
- 6 Mercer BM, Goldenberg RL, Meis PJ, et al. The preterm prediction study: prediction of preterm premature rupture of membranes through clinical findings and ancillary testing. *Am J Obstet Gynecol* 2000; **183**: 738–45.
- 7 Sfakianaki AK, Norwitz ER. Mechanisms of progesterone action in inhibiting prematurity. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006; **19**: 763–72.
- 8 Romero R, Espinoza J, Kusanovic J, et al. The preterm parturition syndrome. *BJOG* 2006; **113**: 17–42.
- 9 Goldenberg RL, Goepfert AR, Ramsey PS. Biochemical markers for the prediction of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2005; **192**: S36–46.
- 10 Goldenberg RL, Cliver SP, Mulvihill FX, et al. Medical, psychosocial, and behavioral risk factors do not explain the increased risk for low birth weight among black women. *Am J Obstet Gynecol* 1996; **175**: 1317–24.
- 11 Smith LK, Draper ES, Manktelow BN, Dorling JS, Field DJ. Socioeconomic inequalities in very preterm birth rates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; **92**: F11–14.
- 12 Smith GC, Pell JP, Dobbie R. Interpregnancy interval and risk of preterm birth and neonatal death: retrospective cohort study. *BMJ* 2003; **327**: 313.
- 13 Tamura T, Goldenberg RL, Freeberg LE, Cliver SP, Cutter GR, Hoffman HJ. Maternal serum folate and zinc concentrations and their relationship to pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr* 1992; **56**: 365–70.
- 14 Hendler I, Goldenberg RL, Mercer BM, et al. The preterm prediction study: association between maternal body mass index (BMI) and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2005; **192**: 882–86.
- 15 Scholl TO. Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant. *Am J Clin Nutr* 2005; **81**: 1218S–22S.
- 16 Goldenberg RL, Tamura T. Prepregnancy weight and pregnancy outcome. *JAMA* 1996; **275**: 1127–28.
- 17 Mercer BM, Goldenberg RL, Moawad AH, et al. The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 1999; **181**: 1216–21.
- 18 Goldenberg RL, Andrews WW, Faye-Petersen O, Cliver SP, Goepfert A, Hauth JC. The Alabama preterm birth project: placental histology in recurrent spontaneous and indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2006; **195**: 792–96.
- 19 Ananth CV, Getahun D, Peltier MR, Salihu HM, Vintzileos AM. Recurrence of spontaneous versus medically indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2006; **195**: 643–50.
- 20 Krupa FG, Faltin D, Cecatti JG, Surita FG, Souza JP. Predictors of preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; **94**: 5–11.
- 21 Jakobsson M, Gissler M, Sainio S, Paavonen J, Tapper AM. Preterm delivery after surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2007; **109**: 309–13.
- 22 Copper RL, Goldenberg RL, Das A, et al. The preterm prediction study: maternal stress is associated with spontaneous preterm birth at less than thirty-five weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1996; **175**: 1286–92.
- 23 Sheldon J, Riches P, Gooding R, Soni N, Hobb JR. C-reactive protein and its cytokine mediators in intensive-care patients. *Clin Chem* 1993; **39**: 147–50.

- 24 Gennaro S, Fehder W, Nuamah IF, Campbell DE, Douglas SD. Caregiving to very low birthweight infants: a model of stress and immune response. *Brain Behav Immun* 1997; **11**: 201–15.
- 25 Bermudez EA, Rifai N, Buring JE, Manson JE, Ridker PM. Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women. *Am J Cardiol* 2000; **89**: 1117–19.
- 26 Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 2000; **342**: 1500–07.
- 27 Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, et al. The preterm parturition syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 2006; **113**: 17–42.
- 28 Mueller-Heubach E, Rubinstein DN, Schwarz SS. Histologic chorioamnionitis and preterm delivery in different patient populations. *Obstet Gynecol* 1990; **75**: 622–26.
- 29 Steel JH, Malatos S, Kennea N, et al. Bacteria and inflammatory cells in fetal membranes do not always cause preterm labor. *Pediatr Res* 2005; **57**: 404–11.
- 30 Iams JD, Newman RB, Thom EA, et al. Frequency of uterine contractions and the risk of spontaneous preterm delivery. *N Engl J Med* 2002; **346**: 250–55.
- 31 Leitich H, Brumbauer M, Kaidler A, et al. Cervical length and dilation of the internal os as detected by vaginal ultrasonography as markers for preterm delivery: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 1999; **181**: 1465–72.
- 32 Goldenberg RL, Mercer BM, Meis PJ, Copper RL, Das A, McNellis D. The preterm prediction study: fetal fibronectin testing and spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 1996; **87**: 643–48.
- 33 Gravett MG, Thomas A, Schneider KA, et al. Proteomic analysis of cervical-vaginal fluid: identification of novel biomarkers for detection of intra-amniotic infection. *J Proteome Res* 2007; **6**: 89–96.
- 34 Massett HA, Greenup M, Ryan CE, et al. Public perceptions about prematurity: a national survey. *Am J Prev Med* 2003; **24**: 120–27.
- 35 Ancel PY, Lelong N, Papiernik E, et al. for EUROPOP. History of induced abortion as a risk factor for preterm birth in European countries: results of the EUROPOP survey. *Hum Reprod* 2004; **19**: 734–40.
- 36 Jakobsson M, Gissler M, Sainio S, et al. Preterm delivery after surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2007; **109**: 309–13.
- 37 Heijnen E, Eijkemans, De Klerk C, et al. A mild treatment strategy for in-vitro fertilisation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2007; **369**: 743–49.
- 38 Min JK, Claman P, Hughes E, et al. Guidelines for the number of embryos to transfer following in vitro fertilization. *J Obstet Gynaecol Can* 2006; **28**: 799–813.
- 39 Czeizel AE, Dudas I, Metnecki J. Pregnancy outcomes in a randomised controlled trial of periconceptional multivitamin supplementation. Final report. *Arch Gynecol Obstet* 1994; **255**: 131–39.
- 40 Kramer MS, Kakuma R. Energy and protein intake in pregnancy. *Cochrane Database of Syst Rev* 2003; **4**: CD000032.
- 41 Hofmeyr GJ, Atallah AN, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; **3**: CD001059.
- 42 Rumbold AR, Crowther CA, Haslam RR, et al. Vitamins C and E and the risks of preeclampsia and perinatal complications. *N Engl J Med* 2006; **354**: 1796–806.
- 43 Lumley J, Oliver SS, Chamberlain C, Oakley L. Interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; **4**: CD001055.
- 44 Vergnes J-N, Sixou M. Preterm low birthweight and paternal periodontal status: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2007; **196**: 135.e1–7.
- 45 McDonald HM, Brocklehurst P, Gordon A. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; **1**: CD000262.
- 46 Goldenberg RL, Iams JD, Mercer BM, et al. The preterm prediction study: the value of new vs. standard risk factors in predicting early and all spontaneous preterm births. NICHD MFMU Network. *Am J Public Health* 1998; **88**: 233–38.
- 47 To MS, Alfirevic Z, Heath VC, et al. Cervical cerclage for prevention of preterm delivery in women with short cervix: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; **363**: 1849–53.
- 48 Berghella V, Odibo A, To MS, Rust O, Althuisius SM. Cerclage for short cervix on ultrasonography; meta-analysis of trials using individual patient data. *Obstet Gynecol* 2005; **106**: 181–89.
- 49 Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH; Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med* 2007; **357**: 462–69.
- 50 Andrews WW, Sibai BM, Thom EA, et al. Randomized clinical trial of metronidazole plus erythromycin to prevent spontaneous preterm delivery in fetal fibronectin-positive women. *Obstet Gynecol* 2003; **101**: 847–55.
- 51 Patton PE, Novy MJ, Lee DM, Hickok LR. The diagnosis and reproductive outcome after surgical treatment of the complete septate uterus, duplicated cervix and vaginal septum. *Am J Obstet Gynecol* 2004; **190**: 1669–75.
- 52 Lumley J, Donohue L. Aiming to increase birth weight: a randomised trial of pre-pregnancy information, advice and counselling in inner-urban Melbourne. *BMC Public Health* 2006; **6**: 299.
- 53 Andrews WW, Goldenberg RL, Hauth JC, et al. Inter-conceptional antibiotics to prevent spontaneous preterm birth: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2006; **194**: 617–23.
- 54 Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; **2**: CD004659.
- 55 Poston L, Briley AL, Seed PT, Kelly FJ, Shennan AH; Vitamins in Pre-eclampsia (VIP) Trial Consortium. Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for pre-eclampsia (VIP trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2006; **367**: 1145–54.
- 56 Olsen SF, Sorenson JD, Secher NJ, et al. Randomised controlled trial of effect of fish-oil supplementation on pregnancy duration. *Lancet* 1992; **339**: 1003–07.
- 57 Olsen SF, Secher NJ, Tabor A, et al. Randomised clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. Fish Oil Trials In Pregnancy (FOTIP) Team. *BJOG* 2000; **107**: 382–95.
- 58 Goldenberg RL, Mwatha A, Read JS, et al. The HPTN 024 study: the efficacy of antibiotics to prevent chorioamnionitis and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2006; **194**: 650–61.
- 59 Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Delke I. Progestational agents to prevent preterm birth: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Obstet Gynecol* 2005; **10**: 273–79.
- 60 Caritis S, Rouse D. A randomized controlled trial of 17-hydroxyprogesterone caproate (17-OHPC) for the prevention of preterm birth in twins. *Am J Obstet Gynecol* 2006; **195**: S2.

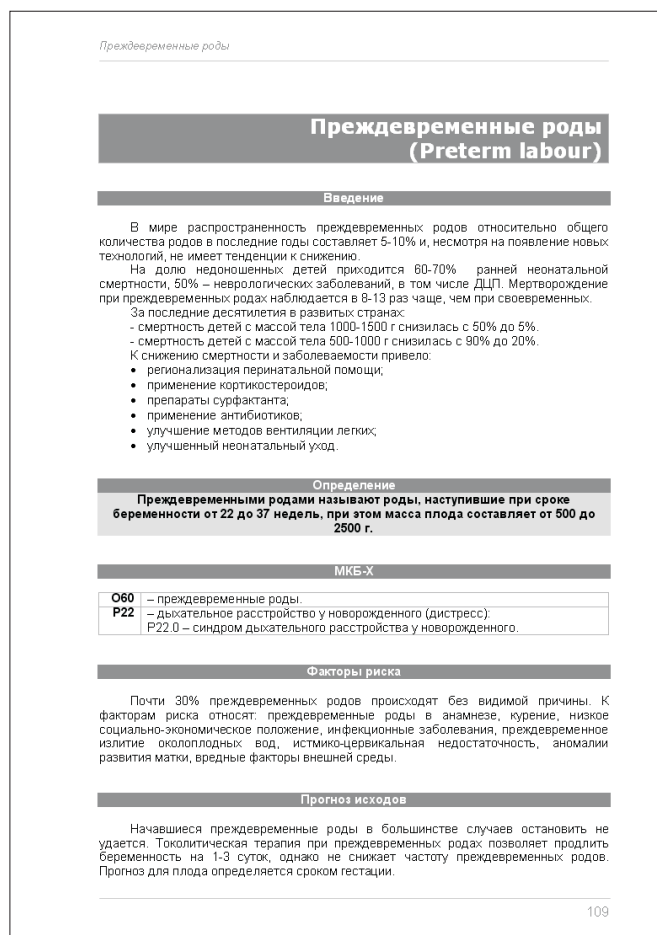
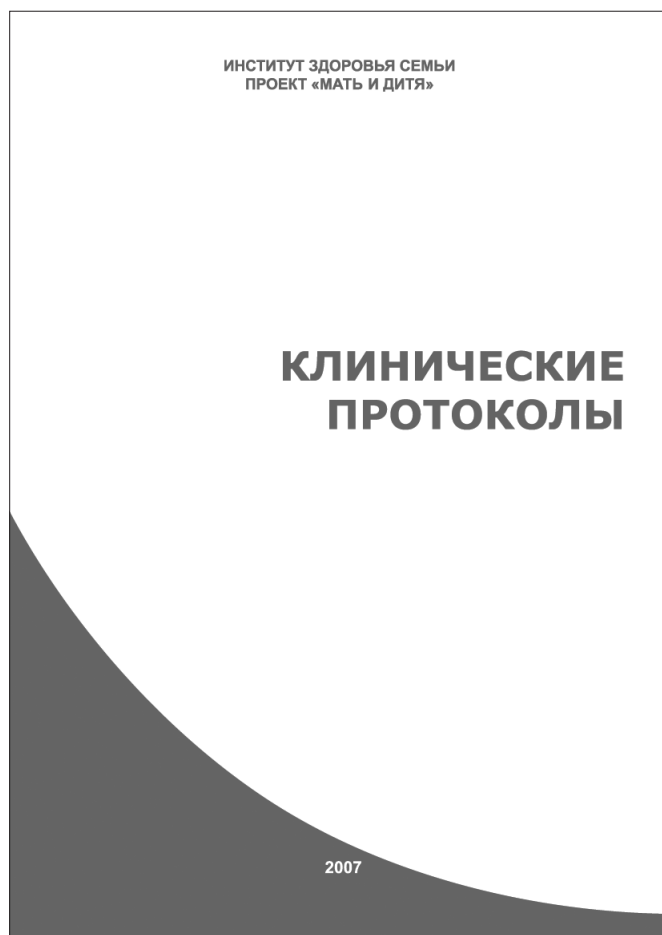
- 61 Sakai M, Shiozaki A, Tabata A, et al. Evaluation of effectiveness of prophylactic cerclage of a short cervix according to interleukin-8 in cervical mucus. *Am J Obstet Gynecol* 2006; **194**: 14–19.
- 62 Alfirievic Z, Allen-Coward F, Molina F, et al. Targeted therapy for threatened preterm labor based on sonographic measurement of the cervical length: a randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; **29**: 47–50.
- 63 Phibbs CS, Baker LC, Caughey AB, et al. Level and volume of neonatal intensive care and mortality in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2007; **356**: 2165–75.
- 64 Schrag S, Gorwitz R, Fultz-Butts K, Schuchat A. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. *MMWR Recomm Rep* 2002; **51**: 1–22.
- 65 Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; **3**: CD004454.
- 66 King JF, Flenady VJ, Papatsonis DNM, Dekker GA, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; **1**: CD002255.
- 67 Papatsonis D, Flenady V, Cole S, Liley H. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; **3**: CD004452.
- 68 Anotayanonth S, Subhedhar NV, Neilson JP, Harigopal S. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; **4**: CD004352.
- 69 Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; **4**: CD001060.
- 70 Smith GN, Walker MC, Ohlsson A, O'Brien K, Windrim R; Canadian Preterm Labour Nitroglycerin Trial Group. Randomized double blind placebo controlled trial of transdermal nitroglycerin for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 2007; **196**: 37.e1–8.
- 71 Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR, et al. Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes. A randomized controlled trial. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *JAMA* 1997; **278**: 989–95.
- 72 Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. ORACLE Collaborative Group. *Lancet* 2001; **357**: 979–88.
- 73 Kramer MS, Demissie K, Yang H, Platt RW, Sauve R, Liston R. The contribution of mild and moderate preterm birth to infant mortality. Fetal and Infant Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. *JAMA* 2000; **284**: 843–49.
- 74 Wang ML, Dorer DJ, Fleming MP, Catlin EA. Clinical outcomes of near-term infants. *Pediatrics* 2004; **114**: 372–76.
- 75 Huddy CL, Johnson A, Hope PL. Educational and behavioural problems in babies of 32–35 weeks gestation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; **85**: F23–28.
- 76 Doyle LW, and the Victorian Infant Collaborative Study Group. Neonatal intensive care at borderline viability — is it worth it? *Early Hum Dev* 2004; **80**: 103–13.
- 77 Saigal S, Rosenbaum P, Hattersley B, Milner R. Decreased disability rate among 3-year-old survivors weighing 501 to 1000 grams at birth and born to residents of a geographically defined region from 1981 to 1984 compared with 1977 to 1980. *J Pediatr* 1989; **114**: 839–46.
- 78 Doyle LW, for the Victorian Infant Collaborative Study Group. Changing availability of neonatal intensive care for extremely low birthweight infants in Victoria over two decades. *Med J Aust* 2004; **181**: 136–39.
- 79 Hagberg B, Hagberg G, Beckung E, Uvebrant P. Changing panorama of cerebral palsy in Sweden. VIII. Prevalence and origin in the birth year period 1991–94. *Acta Paediatr* 2001; **90**: 271–77.
- 80 Finnstrom O, Otterblad Olausson P, Sedin G, et al. Neurosensory outcome and growth at three years in extremely low birthweight infants: follow-up results from the Swedish national prospective study. *Acta Paediatr* 1998; **87**: 1055–60.
- 81 Vincer MJ, Allen AC, Joseph KS, Stinson DA, Scott H, Wood E. Increasing prevalence of cerebral palsy among very preterm infants: a population-based study. *Pediatrics* 2006; **118**: e1621–26.
- 82 Platt MJ, Cans C, Johnson A, et al. Trends in cerebral palsy among infants of very low birthweight (1500 g) or born prematurely (32 weeks) in 16 European centres: a database study. *Lancet* 2007; **369**: 43–50.
- 83 Saigal S, Hoult LA, Streiner DL, Stoskopf BL, Rosenbaum PL. School difficulties at adolescence in a regional cohort of children who were extremely low birth weight. *Pediatrics* 2000; **105**: 325–31.
- 84 Anderson PJ, Doyle LW, for the Victorian Infant Collaborative Study Group. Executive functioning in school-aged children who were born very preterm or with extremely low birth weight in the 1990s. *Pediatrics* 2004; **114**: 50–57.
- 85 Delobel-Ayoub M, Kaminski M, Marret S, et al. Behavioral outcome at 3 years of age in very preterm infants: the EPIPAGE study. *Pediatrics* 2006; **117**: 1996–2005.
- 86 Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, Cradock MM, Anand KJS. Cognitive and behavioural outcomes of school-aged children who were born preterm. A meta-analysis. *JAMA* 2002; **288**: 728–37.
- 87 Hille ET, den Ouden AL, Saigal S, et al. Behavioural problems in children who weigh 1000 g or less at birth in four countries. *Lancet* 2001; **357**: 1641–43.
- 88 Botting N, Powls A, Cooke RW, Marlow N. Attention deficit hyperactivity disorders and other psychiatric outcomes in very low birthweight children at 12 years. *J Child Psychol Psychiatry* 1997; **38**: 931–41.
- 89 Doyle LW, Ford G, Davis N. Health and hospitalisations after discharge in extremely low birth weight infants. *Semin Neonatol* 2003; **8**: 137–45.
- 90 Farooqi A, Hagglof B, Sedin G, Gothefors L, Serenius F. Chronic conditions, functional limitations, and special health care needs in 10 to 12-year-old children born at 23 to 25 weeks' gestation in the 1990s: a Swedish national prospective follow-up study. *Pediatrics* 2006; **118**: e1466–77.
- 91 Darlow BA, Cust AE, Donoghue DA. Improved outcomes for very low birthweight infants: evidence from New Zealand national population based data. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; **88**: F23–28.
- 92 O'Connor AR, Stephenson T, Johnson A, et al. Long-term ophthalmic outcome of low birth weight children with and without retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2002; **109**: 12–18.
- 93 Saigal S, Stoskopf B, Boyle M, et al. Comparison of current health, functional limitations, and health care use of young adults who were born with extremely low birth weight and normal birth weight. *Pediatrics* 2007; **119**: e562–73.
- 94 Therien JM, Worwa CT, Mattia FR, deRegnier RA. Altered pathways for auditory discrimination and recognition memory in preterm infants. *Dev Med Child Neurol* 2004; **46**: 816–24.

- 95 Saigal S, Stoskopf B, Streiner D, Paneth N, Pinelli J, Boyle M. Growth trajectories of extremely low birth weight infants from birth to young adulthood: a longitudinal, population-based study. *Pediatr Res* 2006; **60**: 751–58.
- 96 Finken MJ, Anderson A, Van Montfort N, et al. on behalf of the Dutch POPs-19 Collaborative Study Group. Lipid profile and carotid intima-media thickness in a prospective cohort of very preterm subjects at age 19 years: effects of early growth and current body composition. *Pediatr Res* 2006; **59**: 604–09.
- 97 Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Preterm Birth 1. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008; **371**: 75–84.
- 98 Iams JD, Romero R, Culhane JF, Goldenberg RL. Preterm Birth 2. Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. *Lancet* 2008; **371**: 164–75.
- 99 Saigal S, Doyle LW. Preterm Birth 3. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet* 2008; **371**: 261–69.

Все представленные в этом номере Вестника международные рекомендации, а также опыт российских регионов по внедрению практик, основанных на доказательной медицине, обобщены в клинических акушерских протоколах Института Здоровья Семьи. Получить клинические акушерские протоколы можно, обратившись в ИЗС:

119049, Россия, г. Москва,
ул. Коровий Вал, д. 7, офис 175
Тел. (495) 937-3623
Факс (495) 937-3680

С протоколами можно также ознакомиться на сайте ИЗС
www.jsi.ru





Данный журнал издан при финансовой поддержке Агентства США по международному развитию (USAID). Мнения, выраженные авторами в этом издании, не обязательно отражают мнения Правительства США и Агентства США по международному развитию.

Следующий выпуск Вестника будет посвящен вопросам репродуктивного здоровья семьи.

Выпуск планируется на июнь 2008 года.

Адрес «Института Здоровья Семьи»: 119049, г. Москва, ул. Коровий Вал, д.7, офис 175.
Тел. (495) 937-3623, факс (495) 937-3680. Веб-сайт: www.jsi.ru

Издается 4 раза в год
Тираж 3000 экз.

При использовании материалов Вестника ссылка на источник обязательна