

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего  
образования «Российский университет дружбы народов»  
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

На правах рукописи

**Гаврилова Александра Алексеевна**

**АКУШЕРСКИЕ АСПЕКТЫ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ  
СВЕРХРАННИХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
И.Н. Костин

Москва — 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1 ПРОБЛЕМА ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....	12
1.1 Эпидемиология преждевременных родов и их исходов для новорожденных .....	12
1.2 Факторы риска спонтанных преждевременных родов ....	16
1.3 Механизмы развития сверхранных преждевременных родов .....	21
1.4 Профилактика преждевременных родов .....	27
ГЛАВА 2 ПРОГРАММА, БАЗА, КОНТИНГЕНТ, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	35
2.1 Организация и дизайн исследования .....	35
2.2 Обоснование объема выборки .....	37
2.3 Методы клинического исследования .....	38
2.4 Методы лабораторных исследований .....	39
2.5 Методы лечения .....	40
2.6 Методы математической статистики .....	44
ГЛАВА 3 ОБЩАЯ СОЦИАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕ- РИСТИКА ЖЕНЩИН СО СВЕРХРАННИМИ ПРЕЖ- ДЕВРЕМЕННЫМИ РОДАМИ .....	46
3.1 Общая характеристика объекта исследования .....	46
3.2 Общие анамнестические факторы риска неблагоприят- ных исходов сверхранных преждевременных родов .....	51
ГЛАВА 4 АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА ИНТРАНАТАЛЬНОЙ СМЕРТНОСТИ ПРИ СВЕРХРАННИХ ПРЕЖДЕВРЕМЕН- НЫХ РОДАХ .....	53
4.1 Социально-демографические и анамнестические факто- ры риска интранатальной гибели плода .....	53
4.2 Факторы риска интранатальной гибели плода, обуслов- ленные особенностями прегравидарного периода и течения настоящей беременности .....	58
4.3 Медицинские вмешательства во время беременности ....	60
4.4 Факторы риска интранатальной гибели плода, связан- ные с особенностями течения сверхранных преждевре- менных родов .....	63

ГЛАВА 5	АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА НЕОНАТАЛЬНОЙ СМЕРТНОСТИ ПОСЛЕ СВЕРХРАННИХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ .....	73
5.1	Социально-демографические и анамнестические факторы риска неонатальной гибели новорожденного .....	73
5.2	Факторы риска неонатальной гибели новорожденного, обусловленные особенностями прегравидарного периода и течения настоящей беременности .....	77
5.3	Медицинские вмешательства во время беременности ...	79
5.4	Факторы риска неонатальной гибели новорожденного, связанные с особенностями течения сверхранних преждевременных родов .....	81
5.5	Инфекционные факторы, сопряженные с неблагоприятными исходами сверхранних преждевременных родов .	88
ГЛАВА 6	ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ ПОСЛЕ СВЕРХРАННИХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ .....	93
6.1	Результаты катамнестического наблюдения .....	97
6.2	Комплексная оценка факторов риска, ассоциированных с выживаемостью детей при сверхранних преждевременных родах .....	99
ГЛАВА 7	ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	104
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	.....	119
	Выводы .....	119
	Практические рекомендации .....	121
	Перспективы дальнейшей разработки темы .....	122
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	.....	124
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	.....	126

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы исследования.** Сверхранные преждевременные роды (СРПР) остаются одной из основных проблем современного акушерства и перинатологии. Ежегодно во всем мире более 2,6 млн беременностей завершаются мертворождением при досрочных родах, что составляет 18,4 на 1000 родов [107]. Мертворождение является важным интегральным показателем репродуктивного здоровья населения и серьезной проблемой здравоохранения далекой от окончательного решения [112].

Частота преждевременных родов (ПР) в Российской Федерации (РФ) остается стабильной на протяжении последних 10 лет, в 2019 году она составила 6,8% от общего числа родов, из них 0,8% – в сроках 22-28 недель [12]. При ПР мертворождение наблюдается в 8-13 раз чаще по сравнению с родами в срок, а риск смерти недоношенных детей в 25-35 раз выше, чем доношенных [13]. Несмотря на то, что доля родов в сроке беременности 22/0-27/6 недель не превышает 0,5-1% от общего числа родов, «вклад» детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) в младенческую смертность велик. Анализ смертности детей с ЭНМТ в РФ показал, что их общая летальность достигает 67%, при массе тела 500-749 г – 85%, при массе 750-1000 г – 49%. Выживаемость детей с массой тела при рождении 500-749 г составляет около 30%, а с массой тела 750-999 г – соответственно 55% [8]. Вместе с тем показатели заболеваемости и смертности глубоко недоношенных новорожденных, особенно с крайней степенью незрелости, значительно варьируют и зависят от социально-экономических предпосылок, уровня оказания медицинской помощи и исходных характеристик новорожденного [154].

Известно, что недоношенность служит основой для формирования различных заболеваний у ребенка в течение всех периодов его жизни. У детей с ЭНМТ высока частота инвалидизации при рождении, для них характерны более длительное течение периода постнатальной адаптации, задержка физического развития, заболевания центральной нервной системы (ЦНС), врожденные пороки развития (ВПР), нарушения слуха и зрения [5, 11, 146, 152, 189]. Медицинские, социаль-

ные, семейные, а также экономические проблемы в связи с рождением и последующим выхаживанием и реабилитацией недоношенных детей определяют актуальность изучения причин и возможностей предотвращения их гибели и инвалидности [19].

Очевидно, что в настоящее время существует мало явных и идентифицируемых факторов риска ПР и технологий медицинских вмешательств, которые внедрены в клиническую практику. Поиск факторов, играющих основную роль в досрочном завершении беременности, а также разработка средств, блокирующих механизмы невынашивания, признаются приоритетами общественного здравоохранения [154, 173]. С другой стороны, уровень интра- и неонатальной смертности в стране отражает качество медицинской помощи, оказываемой беременным, роженицам и их младенцам [123].

Несмотря на то, что число СРПР в целом в популяции является невысоким, в условиях демографического кризиса особую важность приобретает решение проблемы снижения риска их неблагоприятных исходов для плода и новорожденного.

**Степень разработанности темы.** В настоящее время признано, что ПР приводят к неблагоприятным краткосрочным и долгосрочным последствиям для здоровья детей и взрослых [110, 111]. Кроме того, ПР ассоциируются с повышенными расходами на здравоохранение и социально-экономическими проблемами во взрослом возрасте [59, 108]. Однако при значительной изученности механизмов запуска и течения ПР, все ещё нет единой концепции прогнозирования их риска, а, следовательно, не ясен порядок мер по предупреждению ПР и улучшению исходов для новорожденного.

На протяжении многих лет исследования были преимущественно направлены на выявление материнских факторов, инициирующих ПР. К настоящему моменту наиболее актуальными из них считают ПР в анамнезе [62, 169], укорочение шейки матки [45], преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) в анамнезе [169] и многоплодную беременность [71]. Но только для первых двух разработаны конкретные рекомендации, предусматривающие медицинские вмешательства

ства (применение вагинального прогестерона, серкляж и акушерский пессарий), направленные на профилактику ПР [158]. При этом в ряде исследований их эффективность оценивается неоднозначно и продолжает обсуждаться [15, 57, 221].

К другим, менее значимым факторам риска, отнесены крайние возрастные группы матери (<19 и >35 лет) [139, 159, 192], аномалии развития матки, предшествующие операции на шейке матки, дилатация цервикального канала и выскабливание полости матки, этническая принадлежность, семейный анамнез [121], генетические факторы [83, 117, 116, 186], а также факторы, связанные с осложнениями предшествующей беременности – преэклампсия, отслойка плаценты, мертворождение, малый вес новорожденного для гестационного возраста [104]. Кроме того, некоторые из факторов управляемы, например, характер питания и набор веса во время беременности, курение, злоупотребление психоактивными веществами, интервал между беременностями, заболевания пародонта, бактериальный вагиноз и некоторые другие [54, 134, 155]. Однако эффективные методы медицинского вмешательства при наличии указанных факторов риска еще не установлены.

Примечательно, что факторы риска неблагоприятных исходов для новорожденных при СРПР до настоящего времени не изучены, а, следовательно, отсутствуют и работы по применению средств и методов их предупреждения. Это и определило выбор темы настоящего исследования.

**Цель исследования** — улучшить исходы сверхранных преждевременных родов (22/0 – 27/6 недель) на основании выявления факторов риска интра- и неонатальной смертности.

**Задачи исследования:**

1. Выявить медико-социальные, анамнестические и клинические факторы риска, влияющие на исход сверхранных преждевременных родов.
2. Изучить вклад инфекционного фактора в интра- и неонатальную смертность при сверхранных преждевременных родах.
3. Исследовать зависимость неблагоприятных перинатальных исходов сверхранных преждевременных родов от гестационного срока.

4. Оценить влияние токолитической терапии атозибаном и гексопреналином на срок родоразрешения и исходы сверхранных преждевременных родов.

5. Оценить состояние новорожденных и установить влияние качества реанимационной помощи на этапе выхаживания на неонатальную смертность при сверхранных преждевременных родах.

6. Изучить структуру и частоту заболеваемости недоношенных детей, родившихся до 28 недель, от рождения до 1 и 6 месяцев жизни.

7. Выявить неиспользованные резервы профилактики неблагоприятных исходов сверхранных преждевременных родов для новорожденных в зависимости от выявленных факторов риска и определить основные пути улучшения качества оказания медицинской помощи.

**Научная новизна.** Разработана приоритетная научная идея, позволяющая рассматривать срок родоразрешения как самостоятельный прогностический фактор в отношении интра- и неонатальной смертности, так и в совокупности с прочими, в числе которых инфекции.

Впервые установлены численные значения веса анамнестических факторов, ассоциированных с увеличением риска СРПР [более двух родов в анамнезе и elective прерывание беременности (в 9 раз;  $p < 0,001$ ), неразвивающаяся беременность (в 4 раза;  $p = 0,002$ )] и гибелью плода в интра- или неонатальном периоде [бесплодие (в 2,5 раза;  $p = 0,04$ ), операции на органах малого таза (в 2,7 раза;  $p = 0,03$ ), ПР в анамнезе (в 4 раза;  $p = 0,002$ )]. Показано, что ОРВИ у матери, перенесенные в первом и во втором триместрах, увеличивают риск интранатальной гибели плода соответственно в 3,6 и 2,7 раза ( $p < 0,05$ ), а наличие инфекционных заболеваний матери и плода бактериальной этиологии повышают риск как интра-, так и неонатальной гибели в 4,5 раза ( $p = 0,004$ ).

Расширены представления о взаимосвязи длительности безводного периода и риска инфекционных осложнений у матери, микробной контаминации детей, а также увеличением риска их гибели в интра- и неонатальном периоде.

Доказано, что современная токолитическая терапия при СРПР влияет не только на срок родоразрешения, но и на выживаемость ребенка (вероятность интранатальной гибели без данной терапии повышается в 3 раза;  $p < 0,05$ ).

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Расширены и углублены современные представления о патогенезе СРПР. Подтверждена взаимосвязь между факторами риска, характеризующими состояние здоровья матери, и частотой неблагоприятных исходов СРПР.

Получены результаты, свидетельствующие о значении недостаточной продолжительности прегравидарной подготовки как фактора риска аномалий развития плода и как предиктора интра- и неонатальной гибели плода.

Получены данные о сопряженности срока родоразрешения с выживаемостью новорожденных, которые применимы в условиях курации пациенток с СРПР, особенно в сочетании с использованием современных методов токолитической терапии. Показано, что при сроке родоразрешения 26 недель и выше вероятность выживания плода повышается до 85%. Определены дефекты ведения пациенток с СРПР как на дородовом этапе, так и во время родов, устранение которых позволит снизить вероятность интра- и неонатальной смертности.

**Методология и методы исследования.** В работе использована общенаучная методология, основанная на системном подходе с применением формально-логических, общенаучных и специфических методов и основ доказательной медицины.

Для решения поставленных задач проведено открытое проспективное когортное сравнительное клиническое исследование. В работе использованы клинико-лабораторные, функциональные, статистические методы исследования, которые проведены с учетом требований международных и российских законодательных актов о юридических и этических принципах медико-биологических исследований у человека. Все участники исследования дали свое информированное добровольное согласие.

Обследование пациенток проводили последовательно в соответствии с разработанной тематической картой выкопировки.



### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Акушерские факторы риска интранатальной и неонатальной смертности являются гетерогенными по отношению к анамнестическим факторам и особенностям течения беременности и родов. Интранатальная гибель плода ассоциируется с наличием оперативного вмешательства на органах малого таза матери в анамнезе ( $p=0,03$ ), а также ОРВИ в I и II триместрах беременности ( $p=0,03$ ;  $p=0,04$ ), тогда как для неонатальной гибели значима ассоциация с инфекциями матери и плода бактериальной этиологии. Отсутствие или недостаточная продолжительность прегравидарной подготовки (менее 2-3 мес) является значимым фактором риска как интранатальной, так и неонатальной смертности при СРПР ( $p<0,05$ ).

2. Срок родоразрешения является фактором, позволяющим прогнозировать выживаемость новорожденного в условиях СРПР: при родах в сроке 22/6 недели вероятность его интранатальной гибели составляет 85%, однако уже при сроке беременности 25/6 недель, напротив, ребенок имеет 85%-ную вероятность живорождения. Для детей в неонатальном периоде 85%-ная вероятность выживания возможна в срок родоразрешения после 27 недель. Благоприятный исход повышается у новорожденных, матери которых получали токолитическую терапию и профилактику РДС.

3. Бактериальная обсемененность цервикального канала является фактором риска неонатальной гибели плода (ОШ=2,35; 95% ДИ: 1,11–4,99) за счёт интранатальной передачи биоматериала матери новорожденному ( $p=0,004$ ). Длительность безводного промежутка ассоциирована с неблагоприятным акушерским исходом у детей с микробной контаминацией ( $\chi^2=6,83$ ;  $p=0,009$ ). Инфекционные заболевания матери во время беременности служат дополнительным фактором, отягощающим здоровье ребенка (сопряженность хориоамнионита и заболеваний мочеполовой системы новорожденного – ОШ=10,55; 95% ДИ: 1,84–60,62;  $p=0,023$ ).

4. Резервами улучшения исходов СРПР являются: на амбулаторном этапе – прегравидарная подготовка достаточного объема и продолжительности (2-3 месяца); профилактика плацентарной недостаточности и острых респираторно-вирус-

ных инфекций; скрининг беременных на наличие бактериальных инфекций полового тракта и своевременная санация; антенатальный токолиз; профилактика РДС; в родах – кесарево сечение (КС); на этапе реанимационных мероприятий новорожденному – использование кислородной маски; на этапе выхаживания – своевременная оперативная помощь.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Работа выполнена в рамках основной научно-исследовательской деятельности кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН «Репродуктивное здоровье населения Московского мегаполиса и пути его улучшения в современных экологических и социально-экономических условиях» (номер государственной регистрации 01.9.70 007346, шифр темы 317712).

Автором, совместно с научным руководителем определены цель и задачи, разработаны методология и дизайн научного исследования, сформулированы выводы, подготовлены публикации по результатам выполненной работы. Автором лично выполнены анализ литературных данных, выборка пациенток, сбор клинического материала, его статистическая обработка и анализ, обобщение полученных результатов, написание диссертации. Участие автора в сборе первичных данных и их обработке – более 90%, в обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы – 90%.

Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН 9 октября 2019 года, протокол №2.

Диссертация изложена на 150 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, глав с изложением объекта и методов исследования, и результатов собственного исследования, обсуждения полученных результатов; заключения, списка использованных сокращений и библиографического указателя, включающего 221 источник, в том числе 26 – на русском языке, и 195 – на иностранном. Работа иллюстрирована 59 таблицами и 21 рисунком.

**Внедрение результатов исследования в практику.** Результаты исследования внедрены в практическую работу ГБУЗ ГКБ №24 ДЗ г. Москвы, филиал №2

«Перинатальный центр» (зам. главного врача по акушерству и гинекологии – к.м.н. А.С. Оленев), а также в учебный процесс на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН (зав. кафедрой – засл. деятель науки РФ, д.м.н., проф., член-корреспондент РАН. В.Е. Радзинский).

**Публикации.** По результатам проведенного исследования опубликовано 8 работ, из них 2 – в научном журнале базы ESCI Web of Science, 4 – в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

## ГЛАВА 1. ПРОБЛЕМА ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ: СОСТОЯНИЕ И ПУТИ РЕШЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

### 1.1 Эпидемиология преждевременных родов и их исходов для новорожденных

Преждевременным рождением, определяемым как рождение до 37 недель, заканчивается примерно 11% беременностей во всем мире [86, 195].

Частота, гестационный возраст и причины ПР сильно различаются в зависимости от расовых, этнических групп и географических границ. Региональная частота ПР варьирует от 8,7% в Европе до 13,4% в Северной Африке. Самая высокая частота ПР встречается в Азии и странах Африки к югу от пустыни Сахары (более 80% от всех ПР в мире) [86].

В течение последних 60 лет частота ПР не снижалась, а в течение 20 лет — наблюдается ее увеличение [95, 163]. Согласно последним статистическим данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно в мире 15 миллионов детей рождается раньше срока (до 36 недель 6 дней включительно) и эти цифры продолжают расти [86, 91,]. Из них около 1 миллиона — СРПР в сроке 22/0-27/6 недель. Дети, рожденные в сроке до 28 недель, составляют 1% от общего количества родов и 5% от всех преждевременно рожденных детей [133].

Частота ПР в РФ остается стабильной на протяжении последних 10 лет, и в 2019 году в сроках 28-36 недель составила 6% от общего числа родов, в 22-28 недель — 0,8% [12].

ПР служат одной из основных причин мертворождения, неонатальной и детской смертности, инвалидности, снижения уровня здоровья на долгие годы [67].

Ежегодно во всем мире более 2,6 миллионов беременностей завершаются мертворождением при досрочных родах, что составляет 18,4 на 1000 родов и более 80% ПС связано с недонашиванием, что составляет 3,0 на 1000 рождений [107, 112].

За последние годы достигнуты значительные успехи в выхаживании недоношенных детей, в результате снизилась младенческая смертность и заболеваемость.

Несмотря на это, в структуре неонатальной смертности недоношенные дети занимают первое место — ПР приводят к смерти более 1 миллиона детей в год — то есть, каждые 30 секунд умирает 1 ребенок [187]. ПР являются основной причиной смерти среди детей, составляя до 35% всех смертей среди новорожденных в возрасте менее 28 дней, 16,1% — от 28 дней до 1 года и 18% — среди детей в возрасте до 5 лет [133, 214].

По данным глобальных многострановых исследований ВОЗ, родоразрешение путем проведения операции кесарева сечения (КС), по сравнению с родами через естественные родовые пути, было связано со значительным повышением вероятности госпитализации в отделение интенсивной терапии новорожденных, но значительно снизило вероятность мертворождения и ПС [129].

Однако остается дискуссионным вопрос о способе родоразрешения при очень ранних ПР. По данным Varga P. et al., проведение КС при рождении недоношенных с ЭНМТ является более благоприятным фактором, нежели роды через естественные родовые пути [130]. У недоношенных менее 30 недель гестации плановое КС ассоциируется с меньшим риском внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) [63]. В то же время Kuper S. et al., Thomas P. et al. не выявили влияния способа родоразрешения при сроке беременности менее 34 недель на материнские и неонатальные исходы [119, 201].

С другой стороны, Шалина Р.И. с соавт. считают, что КС, проведенное у пациенток в сроки 22-28 недель с одноплодной беременностью, повышает число живорожденных детей (в 1,6-1,9 раза) и снижает частоту поражений ЦНС, но не исключает риск развития сочетанных осложнений, обусловленных недоношенностью [20].

Однако показатели смертности и заболеваемости глубоко недоношенных новорожденных, особенно с крайней степенью незрелости значительно варьируют и зависят от социально-экономических предпосылок, уровня оказания медицинской помощи и исходных характеристик новорожденного [148].

По данным российских обозревателей, доля детей с ЭНМТ составляет от 0,49 до 0,62% [61]. В сроке гестации 22/0-27/6 недель живыми рождаются около 25% детей; при этом, в сроке до 26 недель — 90% новорожденных погибают в течение 1 месяца жизни [24].

Данные о выживаемости и состоянии здоровья крайне недоношенных детей в странах с высоким уровнем дохода представлены в мета-анализе 2019 года, где показано, что в сроке 22 недель частота живорождений составляет 7,3%, а в сроке 27 недель — уже 90,1%. Для выживших частота тяжелых нарушений зависит от гестационного возраста и составляет 19,1-36,3% в течение 22-24 недель и 4,2-14,0% в течение 25-27 недель [188].

Выжившие недоношенные новорожденные имеют высокий риск краткосрочных осложнений, связанных с незрелостью систем, а также неврологических расстройств, таких как церебральный паралич, умственные нарушения и нарушения зрения или слуха [60].

До 50% детей с церебральным параличом имеют тяжелую недоношенность. Среди людей с тяжелыми зрительными нарушениями, 17% родились преждевременно, с массой тела менее 1500 г [3].

Несмотря на увеличение выживаемости крайне недоношенных младенцев (<28 недель) благодаря постоянному прогрессу неонатальной помощи, частота дисфункций психического здоровья и поведения остается неизменной или даже ухудшилась в течение последнего десятилетия. Фенотип недоношенных в основном представлен широким спектром психических и эмоциональных расстройств, дефицитом внимания и исполнительных функций [38].

Инвалидность детей, рождённых с ЭНМТ, по данным различных авторов, в силу только неврологических отклонений, таких как детский церебральный паралич, слепота, глухота, умственная отсталость, достигает 32% [9].

У недоношенных детей, обследованных в двухлетнем возрасте, ярко наблюдается языковая задержка в развитии по сравнению с их сверстниками, родившимися в срок [38]. Каждый 8-й ребенок, родившийся в сроке до 28 недель, к возрасту 11-19 лет нуждается в специализированном обучении. Выводы многих

исследователей, изучавших качество жизни детей, рождённых с очень низкой (от 1000 до 1499 г) или экстремально низкой (999 г или менее) массой тела, приходят к неутешительным прогнозам: практически здоровыми из них вырастают 10–25%.

Перинатальные исходы СРПР одноплодной беременностью, как ближайшие, так и отдаленные, в России окончательно не исследованы, а при многоплодии — они относятся к разряду неизученных.

Но, даже самое основательное лечение и выхаживание, не всегда избавляют недоношенных детей, особенно родившихся с ЭНМТ, от перспективы «глубокой» инвалидности (нарушение психомоторного развития, слепота, церебральные нарушения, глухота, хронические заболевания легких). Вследствие этого рекомендации по тактике ведения СРПР большинства европейских стран (Италия, Испания, Бельгия, Франция, Финляндия, Нидерланды) предусматривают отказ от реанимации новорожденных при сроке 22-23 недели, более того, при сроке 25 недель вопрос о реанимации решается индивидуально [24].

Высокая стоимость выхаживания новорожденных с низкой массой тела, обозначает огромную социальную значимость проблемы ПР. Финансовые расходы, например, в США по данным национальной базы данных о возмещении расходов застрахованным лицам, составляют в течение первых 6 месяцев жизни ребенка около 8,4 млрд долларов США. При этом в зависимости от степени недоношенности расходы в среднем на одного младенца возрастают — для детей, родившихся ранее 37 недель, они составляют 76 153 долларов, на 24 неделе — 603 778 долларов [77].

По данным российских исследователей, для выхаживания одного новорожденного после СРПР до выписки домой требуется около 500 тыс. рублей [11, 25]. Если бы удалось продлить гестационный возраст всех недоношенных детей на 1 неделю, то удалось бы избежать затрат в размере 2 млрд долларов (Великобритания) [24].

При анализе перинатальных исходов, как в России, так и за рубежом, не учитывается характер наступления СРПР (спонтанные и индуцированные), мето-

ды родоразрешения, их влияние на перинатальные исходы, не определены окончательно мероприятия по снижению частоты СРПР.

Медицинские, социальные, семейные, а также экономические сложности в связи с рождением и последующим выхаживанием и реабилитацией недоношенных детей определяют актуальность изучения причин и возможностей предотвращения их гибели и инвалидности [19].

## 1.2 Факторы риска спонтанных преждевременных родов

Из данных литературы следует, что ПР — это синдром, вызванный множественными патологическими процессами и факторами, знание которых определяет перспективные направления для профилактики этого осложнения.

По мнению J.C. di Renzo, существуют специфические факторы риска спонтанных ПР, демонстрирующие связь между индексом массы тела (ИМТ) (ОР=1,6), занятостью (ОР=2,0), предшествующими внутриматочными вмешательствами (ОР=2,0), КС (ОР=2,9) и ПР в анамнезе (ОР=3,4) [122].

По мнению других исследователей, ведущими факторами риска, кроме вышеуказанных, являются многоплодие (ОР=7,6), курение (ОР=1,7), инфекции (ОР=1,5), истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) (ОР=1,7), интергенетический интервал менее года (ОР=4,2), кровотечение в ранние сроки беременности (ОР=2,0), периодонтит (ОР=2,0), возраст беременной менее 18 лет (ОР=1,7), низкий социально-экономический статус (ОР=1,8), медикаментозная индукция ПР в анамнезе (ОР=1,6), мать-одиночка (ОР=1,6), анемия (ОР=1,5), а также — аномалии развития матки, перерастяжение, дефицит прогестерона, сосудистые причины, генетические факторы, пол плода, аллергия, психосоциальный стресс и др. [158, 179]. Чем меньше срок ПР, тем большую роль в их развитии и исходах играет инфекционный фактор [23].

Однако далеко не всегда удастся установить причину невынашивания: исследование, проведенное итальянским профессором G.R. Di Renzo, показало, что в 40% причина ПР, так и остается невыясненной [89].



Мета-анализ когортных исследований показал значительное увеличение частоты ПР при одноплодной беременности, наступившей в результате экстракорпорального оплодотворения (ЭКО/ИКСИ) по сравнению с беременностями, зачатыми спонтанно (10,1% против 5,5%; отношение шансов (ОШ)=1,75; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,50-2,03) и ранее 34 недель (3,6% против 2,2%; ОШ=1,78; 95% ДИ: 1,03-3,08) [170]. При этом ИМТ, роды новорожденным мужского пола, КС в анамнезе и протоколы стимуляции были независимыми факторами риска ПР в циклах ЭКО/ИКСИ [153]. Частота ПР после ЭКО значительно выше, со скорректированным риском в диапазоне 1,4-2,0 для ПР и 1,7-3,1 — для СРПР [215]. После ЭКО отмечаются более высокие показатели низкой массы тела при рождении (скорректированные риски 1,6-1,7) и очень низкой массы тела при рождении (скорректированные риски 1,8-3,0) по сравнению со спонтанным зачатием [215]. Аналогичные показатели получены китайскими учеными — для ПР (ОШ=1,95; 95% ДИ: 1,26–3,01) и низкой массы тела при рождении (ОШ=1,90; 95% ДИ: 1,133–,20) [151].

Риск ПР связывают не только с вспомогательными репродуктивными технологиями (ВРТ), но и с интервалом между беременностями, наступивших как в результате ЭКО, так и для беременностей, возникших естественным путем — отмечены такие неблагоприятные акушерские исходы, как ПР, низкий вес при рождении или задержка роста плода (ЗРП) относительно срока гестации и, если интервал менее 12 или более 60 месяцев, то риск неблагоприятных перинатальных исходов повышается [141].

ИМТ более 35 кг/м<sup>2</sup>, при беременности двойней, при проведении ЭКО, в три раза повышает риск СРПР (3,1%), в два раза — ранних ПР (11,5%), по сравнению с женщинами, имеющими нормальный вес [72].

Накопленный опыт свидетельствует о том, что ПР связаны с множественными патологическими процессами [173], и подчас эти процессы на первый взгляд не выглядят как взаимосвязанные, но исследователи, например, связывают недоношенность и курение, показывая причинно-следственную связь между табакокурением и ПР и предполагаемые биохимические пути, через которые происходит

взаимодействие. Предложенные механизмы включают вазоконстрикцию, гипоксию плода, вызванную угарным газом, нарушение работы кальций-зависимых сигналов и нарушение гормонального метаболизма [99, 137]. Исследователи полагают, что курение — один из облигатных факторов риска ПР как таковых. Был проведен множественный регрессионный анализ, включивший опыт курения, наличие осложнений беременности и специфический стресс при беременности. Данные предикторы увеличивали риск ПР до 19,2%.

По данным еще одного исследования, наиболее высокий риск ПР был сопряжен с многоплодной беременностью (ОШ=13,7), укорочением шейки матки менее 25 мм (ОШ=5,6), увеличением ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> (ОШ=3,5) и наличием ПР в анамнезе (ОШ=4,2) [102].

Повышение риска самопроизвольных ПР у женщин с предшествующим КС при полном открытии маточного зева по сравнению со спонтанными вагинальными родами по данным разных авторов составляет от 2,1 (95% ДИ: 0,3-13,8) до 5,8 (95% ДИ: 1,2-30,8) раза [50].

Бактериальный вагиноз (БВ) увеличивает риск ПР более чем в 2 раза, даже при отсутствии симптомов заболевания, а риск ПРПО — в 3,3 раза [35]. Данными мета-анализа показано, что терапия БВ уменьшает риск самопроизвольного выкидыша, но не предотвращает ПР (ОР=0,88; 95% ДИ: 0,71-1,09) [35]. Мета-анализ, охвативший 15 исследований объемом 33 321 женщина, не обнаружил существенной разницы в частоте ПР у женщин с положительной и отрицательной реакцией на кандидоз (ОШ=1,10; 95% ДИ: 0,99-1,22) [41].

Хламидийная инфекция — одна из самых распространенных инфекций, передаваемых половым путем в мире, и существуют сведения о возможном влиянии этой инфекции на частоту ПР [120], однако в недавнем исследовании ее связь с ПР не была установлена [53]. Тем не менее мета-анализ 24 исследований позволил сделать вывод, что хламидийная инфекция увеличивает риск ПР (ОШ=2,28; 95% ДИ: 1,64-3,16) [39], как и обзор ряда исследований, выполненный в 2020 году, также показал положительную связь хламидийной инфекции у беременных с невынашиванием [180].

Ряд исследований подтверждают роль генитального герпеса (ГГ) как причины ПР. Так, в одном из них Li D.K, et al. обнаружили, что по сравнению с отсутствием ГГ, его наличие в течение первого или второго триместров беременности было связано с более чем удвоенным риском ПР (ОШ=2,23; 95% ДИ: 1,80-2,76). Связь была сильнее для ПР, вызванных ПРПО (ОШ=3,57, 95% ДИ: 2,53-5,06), и для ранних ПР ( $\leq 35$  недель) (ОШ=2,87; 95% ДИ: 2,22-3,71). В то же время лечение ГГ во время беременности было связано с более низким риском ПР по сравнению с отсутствием лечения, который был аналогичен тому, который наблюдался в контрольной группе (без ГГ) (ОШ=1,11; 95% ДИ: 0,89-1,38) [84].

Мета-анализ 17 исследований с 2 351 204 участников показал, что вирусная инфекция гриппа была связана с повышенным риском мертворождения, но ее влияние на ПР остается неопределенным (ОШ=1,17; 95% ДИ: 0,95-1,45) [151], хотя в обзоре Yudin M.H. указано, что некоторые исследования из США и Канады, показали, что среди женщин, заболевших пандемическим гриппом, выявлен повышенный уровень ПР, а в Великобритании у женщин с гриппом H1N1 2009 года отмечено четырехкратное увеличение вероятности ПР [218].

На сегодняшний день данные об инфекции SARS-CoV-2 у беременных, ее проявлениях и исходах остаются ограниченными, но мета-анализ 17 исследований (2 567 беременных) показал увеличение частоты ПР в 2 раза относительно популяционных значений, составив 21,8%, но обычно они выполнялись по медицинским показаниям (18,4%) [181].

О вероятной роли воспалительного каскада, активированного патогеном вирусной природы, в развитии ПР и интранатальной гибели плода говорит и исследование на млекопитающих, в котором показано, что вирусная инфекция, диагностированная у мертворожденных детенышей по данным гистопатологии, полимеразной цепной реакции (ПЦР) и иммуногистохимии, должна рассматриваться как причина неблагоприятных репродуктивных исходов [114].

В эксперименте было выявлено, что вирусная инфекция, выявленная у матери в начале 3 триместра, приводит к сокращению количества нейронов гиппокампа. Редукция нейронов не сопровождалась выраженным нейровоспалением, тем

самым показав, что любая активация классических нейровоспалительных путей при вирусной инфекции матери, в основном разрешается путем родов [36].

Роль вирусного фактора для человека в отношении неблагоприятных репродуктивных сценариев изучена также на примере вируса папилломы человека (ВПЧ). Показано, что инфекция ВПЧ может увеличить риск самопроизвольного аборта и ПР [217], однако большинством исследований роль ВПЧ в досрочном прерывании беременности не установлена.

Многоцентровой анализ в 5 странах с очень высоким индексом развития подтверждает известные ассоциации, но не дает биологического объяснения для 2/3 ПР, а 63% различий между странами невозможно объяснить известными факторами [61]. Возможно, другие факторы, которые пока не определены, влияют на ПР, и поэтому дальнейшие исследования биологических механизмов оправданы.

Тем не менее в зарубежных клинических руководствах указано, что потенциальные факторы риска должны быть определены до зачатия или не позднее, чем в начале первого триместра, при этом особое внимание должно быть к модифицируемым факторам риска, которые можно контролировать с целью снижения риска ПР [158].

Длина шейки матки является объективным параметром, который хорошо подходит для скрининга и выявления женщин с риском ПР — она имеет сильную обратную зависимость с вероятностью спонтанных ПР менее 35 недель беременности. Порог менее 25 мм связан с чувствительностью 69%, специфичностью 80% и положительным прогностическим значением 55%. Укорочение шейки матки в 20-24 недели у женщин с ПР в анамнезе увеличивает относительный риск ПР в 3,3 [140]. Однако сонография шейки матки неэффективна в качестве скринингового теста у женщин с низким риском (первородящих) [115, 158].

В прогнозировании ПР ранее придавали значение фетальному фибронектину (фФН), однако мета-анализ, выполненный в 2008 году на основании 6 рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) (n=546) не подтвердил данное положение и показал отсутствие влияния этого метода на исходы родов [80].

Более поздние исследования продемонстрировали, что положительный тест на плацентарный  $\alpha$ -микроглобулин-1 (ПАМГ-1) в 4 раза более надежен для прогнозирования ПР в течение ближайших 7 дней, чем фФН (35,3% против 7,9%;  $p < 0,05$ ), и 14 дней (41,2% против 7,9%;  $p < 0,05$ ), а отрицательный тест указывает на низкий риск ПР в течение следующих 1-2 недель и, следовательно, влияет на выбор тактики. Использование ПАМГ-1 в дополнение к УЗ-цервикометрии позволяет избежать ненужных госпитализаций и применения лекарственных средств в 70-90% случаев [55, 168, 212].

### **1.3 Механизмы развития сверхранных преждевременных родов**

ПР являются не просто родами, которые начались досрочно. Основное различие между преждевременными и своевременными родами — это момент их инициации, учитывая, что и первые, и вторые имеют одинаковые клинические проявления: повышение сократимости матки, расширение цервикального канала и разрыв хориоамниотических мембран [173]. Современное понимание этого процесса заключается в том, что переход миометрия из состояния покоя к сокращению сопровождается сдвигом между противовоспалительными и провоспалительными сигналами, включая хемокины (интерлейкин-8 (ИЛ-8), цитокины (ИЛ-1 и ИЛ-6), и вещества, связанные с сокращением белков (рецептор окситоцина, коннексин 43, рецепторы простагландинов).

Прогестерон обеспечивает маточное расслабление, подавляя экспрессию генов, например, miR-200. Повышенная экспрессия семейства miR-200 может стимулировать катаболизм прогестерона [167]. Созревание шейки матки при подготовке к дилатации опосредовано изменениями белков внеклеточного матрикса, которые включают потерю сшивки коллагена и увеличение количества гликозаминогликанов, а также изменения в эпителиальном барьере и свойствах иммунного надзора [113]. Это уменьшает прочность на растяжение (упругость) шейки матки — ключа к изменению её архитектуры. Децидуальная, мембранная активация относится к анатомическим и биохимическим событиям, связанным с отменой де-

цидуальной поддержки беременности, отделением хориоамниотических оболочек от децидуального слоя и, в конечном счете, их разрывом. В этот процесс также вовлечены повышенная экспрессия воспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$  и ИЛ-1) и хемокинов, повышенная активность протеаз (ММР-8 и ММР-9), растворение клеточных цементов (фибронектин) и апоптоз.

Общий путь активируется физиологически в случае своевременных родов, тогда как несколько патологических процессов активируют один или несколько компонентов общего пути в случае ПР. Эта концептуальная основа может быть важна для диагностики, лечения и профилактики спонтанных ПР. Например, интерес к сократимости миометрия — основному симптому ПР — привел к проведению клинических исследований, направленных на использование фармакологических агентов для остановки или уменьшения сократительной активности матки. Тем не менее, после десятилетий исследований нет убедительных доказательств того, что ингибирование или остановка сократительной активности матки уменьшает скорость развития ПР или улучшает неонатальный исход, хотя эти лекарственные препараты нашли применение для кратковременного пролонгирования беременности с целью проведения профилактики РДС новорожденного и перевода матери в родовспомогательное учреждение соответствующего уровня (группы). Влияя на родовую деятельность, токолитические препараты в большинстве случаев относятся к симптоматическому лечению, а не к патогенетическому [185, 204]. Степень совпадения, с которой физиологические процессы, опосредующие физиологические роды, могут быть рассмотрены в контексте ПР, еще предстоит выяснить.

В отношении прочих причин ПР достигнут определенный консенсус. Так, по данным исследователей, один из трех недоношенных новорожденных рождается у матери с внутриамниотической инфекцией, которая в основном имеет субклиническое течение [56, 125].

Проведя обзор биохимических маркеров (фФН и ПАМГ-1), G.R. Di Renzo отметил второй как наиболее точный в прогнозировании неминуемых родов у пациенток с симптомами или жалобами, свидетельствующими о ПР, что также со-

гласуется с данными Zhong X. и соавт. о развитии ПР путем активации воспалительных сигналов [89, 219].

Микроорганизмы, выделенные из амниотической жидкости, зачастую аналогичны микроорганизмам, обнаруженным в нижних отделах половых путей, и поэтому восходящий путь считается наиболее частым путем распространения инфекции. Интересно, что даже бактерии, вызывающие болезнь пародонта, были обнаружены в амниотической жидкости, что указывает на возможное гематогенное распространение инфекции с трансплацентарным проникновением [30].

Инфекционно-индуцированные ПР опосредуются воспалительным процессом. Микроорганизмы и их продукты обнаруживают Toll-подобные рецепторы (TLR), которые индуцируют образование хемокинов (например, ИЛ-8, ИЛ-1, CCL-2), цитокинов (например, ИЛ- $\beta$ , TNF- $\alpha$ ), простагландинов и протеаз, приводящих к запуску родовой деятельности [40, 220].

В 30% внутриамниотической инфекции бактерии идентифицируются в крови плода [29], что приводит к его системному воспалительному ответу. Такие плоды подвержены риску долговременных осложнений, таких как церебральный паралич и хронические заболевания легких, указывающих, что осложнения новорожденных, родившихся преждевременно, возникают не только из-за незрелости, но и из-за воспалительного процесса, повлекшего сами ПР. Это имеет важные последствия, поскольку полученные на животной модели данные свидетельствуют о том, что подавление врожденного системного воспаления в неонатальном периоде с использованием наноустройств в сочетании с противовоспалительными агентами может изменить фенотип церебрального паралича [64].

Вклад инфекционного заболевания матери в ПР обосновывается во многих исследованиях [197, 200], однако в некоторых исследованиях колонизация микроорганизмами как фактор неблагоприятного исхода беременности ставится под сомнение. Ряд авторов считают, что ни исходная микробная колонизация эндометрия, ни эндометрит не являются факторами риска неблагоприятного исхода беременности [93].

С точки зрения эволюции, начало ПР как следствие инфекционного процесса можно считать элементом естественного отбора, поскольку позволяет матери вытеснять инфицированную ткань и поддерживать репродуктивную пригодность.

Недавно было доказано, что вирусная инфекция изменяет иммунитет слизистой оболочки в нижних отделах половых путей и предрасполагает к восходящей бактериальной инфекции [213].

Исследования вагинальной микробиоты при нормальной беременности свидетельствуют о том, что эта экосистема отличается от той, которая имеется в организме небеременной женщины, и она более стабильна [173]. Отличаются ли вагинальные микробиоты и местный иммунный ответ влагалища у женщин, которые впоследствии рожают преждевременно и у тех, кто рождает в срок, являются важными вопросами, на которые предстоит дать ответ [68].

Оценена значительная роль носительства стрептококка группы В в развитии ПР, приводящего к возникновению гемолитической и цитолитической активности с последующим развитием восходящей инфекции [216].

Одна из вероятностей возникновения ПР включает в себя «глико-код», так называемые специфические аспекты углеводных структур человека, которые опосредуют связывание бактерий с помощью лектинов и, впоследствии, предрасположенность к развитию инфекции. Так, например, *Helicobacter pylori* тропна к гликану группы крови Lewis b, делая популяции, которые экспрессируют этот антиген, более восприимчивыми к инфекции. Напротив, определенная группа крови обеспечивает избирательное преимущество для людей с малярией (предотвращает развитие тяжелых осложнений) [34].

Хотя трансплацентарный барьер традиционно считался стерильным, бактерии и вирусы были идентифицированы в децидуальной оболочке в первом и втором триместрах беременности, более того, была описана плацентарная микробиота, а также различия в ней у пациенток с ПР [196]. Очевидна необходимость дальнейших исследований для выяснения роли предполагаемой плацентарной микробиоты и иммунного ответа матери и плода при нормальной беременности и спонтанных ПР [78].



Большой риск спонтанных ПР имеют матери с доказанным увеличением генерации тромбина. Тромбин, образующийся во время децидуального кровоизлияния, может стимулировать сократимость миометрия и приводить к деградации внеклеточного матрикса, предрасполагая к разрыву хориоамниотических оболочек [74, 97, 124].

Сосудистые изменения в плаценте и развитие маточного кровотечения также могут стать причиной ПР. Во время физиологической беременности инвазия цитотрофобласта трансформирует спиральные артерии матки — сосуды с малым диаметром и высоким сопротивлением — в каналы с низким сопротивлением, которые перфузируют хорионические ворсины плаценты. Приблизительно 30% пациентов с ПР имеют плацентарные изменения, связанные с нарушением физиологической трансформации спиральных артерий [128]. В этих случаях просвет сосуда не расширяется; данный признак характерен и для пациенток с симптомами преэклампсии [100, 149, 165].

Аномальный профиль антиангиогенной материнской плазмы во втором триместре, который предшествовал симптомам преэклампсии, определяли у пациенток, которые имели плацентарные сосудистые изменения в виде снижения перфузии [81]. Ответ на вопрос, почему у некоторых женщин с такими сосудистыми нарушениями и аномальным ангиогенным профилем плазмы развивается преэклампсия, а у других ПР, может дать представление о патогенезе обоих состояний.

При децидуализации эндометрий претерпевает анатомические и функциональные изменения, что определяет вероятность успешной имплантации и поддержки беременности и родов. Децидуализация характеризуется обширной пролиферацией и дифференцировкой стромальных клеток матки в специализированные типы клеток, называемые децидуальными. Белок-супрессор опухолей p53 играет важную роль в децидуальном росте, его отсутствие или дефицит вызывает предимплантационные потери или неадекватную децидуализацию. Преждевременное децидуальное старение связано с неудачей имплантации, смертью плода и ПР. У мышей условное удаление p53 приводит к спонтанному преждевременному рождению в 50%, что связано с децидуальным старением, проявляемым повышен-

ной сигнализацией mTORC1 [205, 206,]. Введение рапамицина (ингибитора mTOR) и/или прогестерона ослабляет преждевременное децидуальное старение и уменьшает риск ПР. Остается открытым вопрос, является ли децидуальное старение пусковым фактором ПР, при другом механизме их развития (например, при воздействии инфекционного фактора, при маточных кровотечениях).

Плод и плацента содержат как материнские, так и отцовские антигены и поэтому являются полуантигенными [76]. Иммуная толерантность необходима для успешной беременности [150], а расстройство толерантности может привести к развитию хронического хориоамнионита (ХА), который характеризуется инфильтрацией материнскими Т-клетками хориона с апоптозом трофобластов и напоминает отторжение аллотрансплантата [28, 94, 194]. У пациенток с хроническим ХА часто наблюдается сенсibilизация матери к фетальным HLA, которая сопровождается осаждением комплемента в эндотелии пупочной вены [47, 52]. При хроническом ХА ученые наблюдали новую форму системного воспалительного ответа плода, характеризующуюся сверхэкспрессией хемокинов Т-клеток, например, CXCL-10 [52]. Механизмы, связывающие нарушения толерантности и развитие спонтанных ПР, еще предстоит определить.

Прогестерон играет ключевую роль в поддержании беременности, снижение его активности предшествует родам у большинства видов, что может быть обусловлено снижением уровня прогестерона в сыворотке, локальными изменениями в метаболизме и/или изменением в рецепторных изоформах / коактиваторах [162]. Введение антагонистов рецепторов прогестерона, таких как мифепристон (RU-486), вызывает «созревание» шейки матки, спонтанный аборт и роды у животных и людей — отсюда и концепция, что снижение прогестерона может быть причиной некоторых случаев ПР. Действительно, прогестерон оказывает влияние на каждый компонент общего пути родов. На протяжении всей беременности прогестерон способствует покою миометрия, уменьшая экспрессию связанных с сокращением белков [98, 193] и воспалительных цитокинов/хемокинов (например, ИЛ-1, ИЛ-8, CCL2) [126, 162]. Прогестерон участвует в контроле за «созреванием» шейки матки, регулируя внеклеточный матричный метаболизм [73, 113].

#### 1.4 Профилактика преждевременных родов

После десятилетий клинических и научных исследований был достигнут значительный прогресс в прогнозировании и предотвращении спонтанных ПР. Были выделены два наиболее важных прогностических критерия спонтанных ПР — короткая шейка матки по результатам цервикометрии с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) во втором триместре и спонтанные ПР в анамнезе [27].

В настоящее время профилактические мероприятия по предотвращению ПР сводятся к использованию препаратов прогестерона, акушерского pessaria или наложению швов на шейку матки (серкляж) в группах риска по ПР. Комбинация трансвагинального УЗИ (ТВ УЗИ) во втором триместре для выявления женщин с короткой шейкой матки и лечение вагинальным прогестероном представляет собой важный шаг в снижении частоты ПР.

Результаты систематического обзора и мета-анализа 2017 году продемонстрировали эффективность прогестерона, вводимого вагинально, для профилактики повторных спонтанных ПР и снижение риска досрочного родоразрешения на 45% при беременности до 37 недель и на 69% — до 34 недель [169]. Однако исследование 2019 года продемонстрировало, что данные исследований о применении прогестерона у женщин с одноплодной беременностью с ПР в анамнезе весьма разнородны и в настоящее время невозможно дать общую рекомендацию по этому поводу, и поэтому решения должны приниматься индивидуально в каждом конкретном случае [103]. Тем не менее, вагинальный прогестерон, вводимый женщинам с короткой шейкой матки во втором триместре, снижает частоту ПР в сроке менее 33 недель на 45% и частоту неонатальных осложнений, включая неонатальный РДС [207] без каких-либо очевидных вредных последствий для детей [209].

Результаты двух крупных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) [33], а также мета-анализа [173], показали эффективность вагинального прогестерона в снижении риска ПР и показателей младенческой смертности у женщин с одноплодной беременностью, короткой шейкой матки и без предше-

ствующих ПР в анамнезе. Основываясь на данных вышеуказанных исследований, Американское общество акушеров-гинекологов, как и Медицинское общество матери и плода, рекомендуют применять прогестерон ежедневно в дозе 200 мг (в виде свечей) или 90 мг (в виде геля) при длине шейки матки менее 20 мм в сроке гестации до 25 недель [127].

В феврале 2016 года были опубликованы результаты двойного слепого РКИ «ОРРТИМУМ» под руководством J.E. Norman et al. В исследование было включено 1 228 беременных с риском развития ПР (предыдущие ПР в сроке до 34 недель гестации, длина шейки матки по данным ТВ УЗИ менее 25 мм, положительный тест на фФН, хирургические вмешательства на шейке матки в анамнезе) в сроке 24-34 недели гестации, которых разделили на группу, получавшую вагинальный прогестерон в дозе 200 мг ежедневно (618 женщин) и контрольную группу (610 женщин). Результаты были ошеломляющими: в ходе исследования не было доказано, что вагинальный прогестерон позволяет предотвратить ПР и снизить риск неблагоприятных исходов. Отмечалось незначительное повышение отрицательного влияния на органы пищеварения, дыхания и почки новорожденного, что по мнению авторов, требует дальнейших исследований [138].

Однако, в том же году R. Romero et al. провели мета-анализ 5 РКИ, направленных на оценку эффективности вагинального прогестерона предотвращать ПР в сроке до 34 недель и снижать уровень младенческой смертности у женщин с одноплодной беременностью и длиной шейки матки по данным ТВ УЗИ менее 25 мм. Данные исследования «ОРРТИМУМ» также были включены в этот мета-анализ. Данный обзор показал, что вагинальный прогестерон приводит к статистически значимому снижению как риска ПР у женщин с одноплодной беременностью и длиной шейки матки менее 25 мм по данным ТВ УЗИ, так и показателей младенческой смертности. Отрицательного влияния препарата на когнитивные функции детей выявлено не было [208].

В 2018 г. R. Romero et al. провели систематический обзор и мета-анализ индивидуальных данных 476 пациенток и пришли к выводу, что вагинальный прогестерон снижает риск ПР и улучшает перинатальные исходы при одноплодной бе-

ременности с короткой шейкой матки без каких-либо очевидных отрицательных последствий для развития нервной системы в детском возрасте [209]. R. Romero et al. настоятельно рекомендуют продолжить ТВ УЗИ с целью определения длины шейки матки беременных в сроке 18-24 недель, и при длине шейки матки менее 25 мм назначать вагинальный прогестерон [208].

С другой стороны, I. Kyvernitakis et al., изучая эффективности прогестерона для профилактики ПР, пришли к заключению, что «цунами ретроспективного мета-анализа» (выражение, использованное Alfirevic Z.) привело к противоречивым результатам из-за различных критериев отбора и интерпретации качества включенных исследований [105]. Они отметили, что M. Prior и J.G. Thornton [160] не обнаружили какой-либо клинической ценности вагинального прогестерона, когда они включили только исследования с определенными критериями качества в свой мета-анализ. Авторы также обратили внимание на то, что, подводя итоги 5 отрицательных и 1 положительного испытания в случае двойни с короткой шейкой матки в рамках мета-анализа, R. Romero et al. пришли к выводу, что прогестерон снижает риск ПР, тем не менее, сами авторы признали, что положительный эффект был основан только на одном незарегистрированном и не плацебо-контролируемом исследовании из Египта с низким уровнем качества [208].

Хотя некоторые анализы предполагают рентабельность программы скрининга длины шейки матки с последующим введением прогестерона для тех, у кого короткая шейка матки, в действительности такой подход снизит частоту ПР менее чем на 0,5% [138]. J.C. Di Renzo считает, что невозможно оценить разницу в эффективности при разных способах введения прогестерона, разных сроках гестации при начале терапии или общей кумулятивной дозе медикации [89].

Имеются положительные результаты исследований по применению прогестерона у беременных с двойней и короткой шейкой матки [75, 182, 207, 210]. Однако до настоящего времени в большинстве РКИ не было показано никаких преимуществ в пролонгировании срока при беременности двойней [46], независимо от дозировки вагинального прогестерона 200 или 400 мг [171, 184]. Точно так же Кохрейновский обзор не показал положительного эффекта прогестагенов в сни-

жении частоты ПР при многоплодной беременности [70]. Согласно мета-анализу Schuit et al., вагинальный прогестерон не пролонгирует беременность, но у женщин с укорочением шейки матки снижает неблагоприятный исход для новорожденных [182].

В 2011 г. был проведен мета-анализ пяти крупных исследований использования серкляжа у беременных с короткой шейкой матки и ПР в анамнезе, который показал, что серкляж снижает риск повторных ПР в сроках до 35 недель гестации на 30%, младенческую смертность — на 36% [44]. Однако вагинальный прогестерон столь же эффективен, как и цервикальный серкляж, и не требует анестезии и хирургического вмешательства [173, 174].

Опираясь на данные Кохрейновского систематического обзора, при одноплодной беременности у женщин с короткой шейкой матки и предшествующими ПР, Н. Abdei-Aleem et al. пришли к выводу, что наложение швов не уменьшает частоту ПР [48]. Berghella et al. на основании мета-анализа показали значительное снижение частоты ПР при одноплодной беременности с предшествующими ПР и шейкой матки <25 мм или <15 мм [44]. Тем не менее, нет никаких доказательств того, что терапевтический серкляж может быть полезен в случаях без предшествующих ПР даже при наличии укорочения шейки матки. Кохрейновский обзор Z. Alfrevic et al. вопрос о том, является ли серкляж более или менее эффективным, чем другие профилактические методы лечения, оставил без ответа [32]. На основании имеющихся данных не следует накладывать швы на шейку матки при двойне [161, 164, 177].

Имеются положительные данные применения шеечного pessaria для профилактики ПР [88, 92, 202]. Однако результаты все еще остаются противоречивыми в отношении целесообразности использования шеечного pessaria у женщин с короткой шейкой матки, как при одноплодной, так и при двойне [135,136], и для прояснения данного вопроса требуются дополнительные исследования [122].

Критическое переосмысление результатов исследований Nicolaidis K.H. et al. [135] привело исследователей к заключению, что использование pessaria для вторичной профилактики ПР возможно только после надлежащей подготовки

провайдеров, и они предлагают дальнейшие РКИ проводить с обучением, чтобы прояснить полезность применения пессария [105]. Самое последнее РКИ по одноплодной беременности с короткой шейкой матки продемонстрировало значительное снижение частоты ПР ранее 34 недель [177].

На сегодняшний день существует только один Кохрейновский обзор по использованию пессария при одноплодной беременности, который указывает на положительные эффекты и потенциально благоприятное соотношение затрат и выгод в странах с высокой частотой ПР [49].

Беременные с ПР в анамнезе и/или конизацией шейки матки составляют особый контингент. Z. Alfrevic et al. ретроспективно изучили перинатальные исходы у пациенток с ПР в анамнезе, получавших вагинальный прогестерон, серкляж или пессарий, и обнаружили, что пессарий был связан с более низкой частотой ПР до 34 недель по сравнению с прогестероном (12% против 32%, ОШ=2,70). Однако эти данные следует интерпретировать с осторожностью из-за ретроспективного характера исследования [32].

На сегодняшний день существует множество исследований, демонстрирующих выраженный эффект пессариев у пациенток с двойней [48, 65, 82, 88, 172], кроме одного (единственным исследованием, которое не показало положительного эффекта, было исследование К.Н. Nicolaidis et al.) [136]. Пациентки из исследования «Pro-Twin» были оценены во вторичных анализах, показывающих, что эффект пессария даже улучшился, когда пациентки, которые не лечились в соответствии с GCP, были исключены из оценки [109]. Первородящих с однойяцевыми близнецами, по-видимому, лучше всего лечить с помощью пессария [191].

Что еще более важно, близнецы в исследовании «Pro-Twin» наблюдались до 3 лет после и сравнивались с контрольной группой. В группе «пессария» выживаемость без неврологических нарушений была значительно выше, чем в контрольной (92,4% против 73,8%,  $p=0,006$ ) [145]. Подобные результаты у близнецов недоступны после лечения вагинальным прогестероном или применения серкляжа.

И последнее, но не менее важное: V.Q. Dang et al. представили первое рандомизированное исследование по сравнению эффективности цервикального песс-

сария и вагинального прогестерона при двойнях с длиной шейки матки <38 мм и в заранее определенной подгруппе женщин с <28 мм [144]. В этой предварительно определенной подгруппе они обнаружили значительное снижение на 54% и 35% ПР <34 недель (ОШ=0,46, 95% ДИ: 0,24-0,89) и <37 недель (ОШ=0,65, 95% ДИ: 0,45-0,93) соответственно и лучший неонатальный исход после использования pessaria по сравнению с вагинальным прогестероном.

При угрозе ПР, эффективным способом пролонгирования беременности служит токолитическая терапия с параллельной профилактикой РДС глюкокортикоидами [23], что и обеспечивает токолиз. При этом многократные курсы антенатального применения глюкокортикостероидов (ГКС) не снижают и не повышают риск смерти или проблем с развитием детей до 5-летнего возраста [122].

В качестве токолитических средств рекомендуется использовать следующие препараты: селективные  $\beta_2$ -адреномиметики — гексопреналина сульфат, блокаторы рецепторов окситоцина — атозибан, блокаторы кальциевых каналов — нифедипин, препараты прогестерона — микронизированный прогестерон, ингибиторы синтеза простагландинов — индометацин [17].

На сегодняшний день наиболее распространенным, изученным и выгодным по стоимости в нашей стране является токолитик гексопреналина сульфат, но данный препарат не применяется в большинстве развитых стран по причине высокой частоты осложнений со стороны матери и плода [22]. Однако, частота побочных эффектов зависит от дозы гексопреналина сульфата.

Антагонисты окситоциновых рецепторов являются принципиально новым классом токолитических препаратов, они блокируют окситоциновые рецепторы, способствуют снижению тонуса миометрия и уменьшению сократительной активности матки. Кроме того, препараты этой группы угнетают эффекты вазопрессина путем связывания с его рецепторами, не влияя на сердечно-сосудистую систему (ССС). Атозибан включен в клинические протоколы в качестве препарата первой линии для проведения токолиза при ПР, обладает меньшим спектром побочных эффектов [14]. Недостатком атозибана является лишь его стоимость, которая значительно выше, по сравнению с другими токолитиками [166].



Необходимо учитывать, что отсутствие ответа на токолиз может указывать на наличие субклинического воспалительного процесса (ХА и синдром фетального воспалительного ответа) [89].

Женщинам с неминуемыми ПР должно проводиться антенатальное введение сульфата магния с целью защиты нервной системы плода с 24/0-31/6 недели [89].

Одной из основных причин ПС недоношенных детей является родовой травматизм, который, в основном, обусловлен агрессивным ведением родов. Национальное руководство по акушерству [1], изданное с участием ведущих специалистов России, рекомендует индивидуально определять показания для абдоминального родоразрешения при ПР, прежде всего учитывая его обоснованность.

Существует чётко сформулированный мировой вывод — при ЭНМТ плода КС не гарантирует улучшение исходов для младенцев. Гораздо важнее метода родоразрешения два фактора — в каком состоянии плод «подошёл» к родам и каковы возможности по его выхаживанию в конкретном учреждении родовспоможения [9].

КС в плодном пузыре — резерв снижения акушерского травматизма при ПР [24]. КС следует рекомендовать при ЗРП, ягодичном предлежании и двойнях с предлежанием плода, отличным от затылочного. КС не рекомендуется, но может обсуждаться, если ребенок не достиг жизнеспособного срока.

Отсроченное пережатие пуповины у новорожденных, родившихся преждевременно, связано с меньшей потребностью в переливании эритроцитов, более высокими уровнями гемоглобина и гематокрита, а также снижением риска ВЖК и некротизирующего энтероколита [89].

**Резюме.** Несмотря на значительное количество исследований, посвященных прогнозированию, ведению и профилактике ПР, частота их остается сравнительно постоянной в различных популяционных группах, а сама проблема ПР — чрезвычайно актуальной и дискуссионной, однако нерешенной и нерешаемой существующими на сегодняшний день методами.

Результаты систематических обзоров часто являются противоречивыми, что

представляет трудности в интерпретации доказательной базы, ограничивает пользу и информативность для клинической практики.

С целью улучшения перинатальных исходов, необходимы разработка и внедрение эффективных протоколов профилактики и ведения ПР. Основными научными направлениями, в настоящее время, признаны поиск факторов, играющих основную роль в досрочном завершении беременности, а также разработка средств, блокирующих механизмы невынашивания.

## ГЛАВА 2. ПРОГРАММА, БАЗА, КОНТИНГЕНТ, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Организация и дизайн исследования

Исследование проведено с 2016 по 2019 гг. на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (зав. кафедрой — заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., проф., член-корреспондент РАН Радзинский В.Е.) — ГБУЗ ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы, филиал «Родильный дом №25» (зам. главного врача по акушерству и гинекологии к.м.н. Оленева М.А.) и ГБУЗ ГКБ №24 Департамента здравоохранения г. Москвы, филиал №2 «Перинатальный центр» (зам. главного врача по акушерству и гинекологии к.м.н. Оленев А.С.). Изучение статуса детей осуществлялось до 6 месяцев жизни в отделении катамнеза ГБУЗ ГКБ №24 Департамента здравоохранения г. Москвы, филиал №3, «Перинатальный центр».

Дизайн исследования: открытое когортное проспективное исследование в параллельных группах с элементами одномоментного поперечного.

Для выполнения поставленных задач были проанализированы 172 истории родов, произошедших в срок с 22/0 до 27/6 недель беременности и 186 историй новорожденных, за период с января 2016 по январь 2018 года.

Отбор пациенток для исследования проводился в соответствии с разработанными критериями включения и исключения.

Критерии включения:

1) Подтвержденный диагноз «Сверххранние преждевременные роды в сроке 22/0-27/6 недель» (код по МКБ-10: O60.1 — Преждевременные самопроизвольные роды с досрочным родоразрешением).

2) Живой плод до начала родовой деятельности.

3) Отсутствие аномалий развития плода, несовместимых с жизнью.

4) Информированное добровольное согласие на проведение всех необходимых лечебно-диагностических мероприятий.

Критерии исключения:

1) Подтвержденный диагноз «Сверхранние преждевременные роды в сроке 22/0-27/6 недель. Антенатальная гибель плода».

2) Подтвержденный диагноз «Сверхранние преждевременные роды в сроке 22/0-27/6 недель при беременности двойней. Интранатальная, неонатальная гибель одного из плодов».

3) Подтвержденный диагноз «Сверхранние преждевременные роды в сроке 22/0-27/6 недель при беременности тройней».

4) Индуцированные сверхранние преждевременные роды в сроке 22/0-27/6 недель по медицинским показаниям со стороны плода или матери.

5) Наличие тяжелых экстрагенитальных заболеваний и осложнения беременности с известным риском неблагоприятных исходов (аномалии плаценты, сахарный диабет, артериальная гипертензия, употребление психоактивных веществ).

б) Отказ женщины от участия в исследовании.

Женщины (n=172) были распределены на три группы в зависимости от исхода родов:

I —с интранатальной гибелью плода (n=29);

II —с неонатальной гибелью новорожденного (n=51);

III —с выжившими детьми (n=92).

Для проведения сравнительного анализа и поиска факторов, ассоциированных с интра- и неонатальной гибелью плода, III группа рассматривалась в качестве контрольной группы.

В основу анализа исходов родов для новорожденных положена база данных 186 детей, рожденных женщинами, участвующими в исследовании, из них 32 — умерших интранатально, 157 — рожденных живыми, из которых 57 — умершие в неонатальном периоде, 97 — выжившие.

В отделение катмнеза ГБУЗ ГKB №24 Департамента здравоохранения г. Москвы, филиал №3, «Перинатальный центр» для дальнейшего наблюдения и лечения поступили 35 детей, рожденных женщинами группы «выживших детей», 62 ребенка находились под наблюдением в прочих медицинских учреждениях г. Москвы, 1 ребенок выбыл из исследования.

Дизайн исследования и распределение пациенток в группы представлены на Рисунке 2.1.



Рисунок 2.1 — Дизайн исследования и распределение пациенток и рожденных детей по группам

## 2.2 Обоснование объема выборки

Решение о минимальном объеме необходимой для исследования выборки принимали на основании данных различных источников о том, что доля СРПР в

сроке 22/0-27/6 недель не превышает 1% в популяции [3]. Эту частоту подставили в формулу [7] в виде доли от 100%:

$$N = t^2 \times p \times (100 - p) / \Delta^2,$$

где  $t$  — нормированное отклонение, соответствующее заданному уровню надежности оценки (в нашем случае:  $t=1,96$  при уровне значимости, равном уровню надежности оценки  $\gamma=0,95$ ),  $p$  — средняя частота случаев СРПР в сроке 22/0-27/6 недель в популяции,  $\Delta$  — ошибка репрезентативности, предельная величина ошибки выборочных показателей. Она равна, в нашем случае, 1,49% (или 0,0149), что меньше рекомендованной 5%-ой ошибки репрезентативности для медико-биологических исследований. Следовательно, сформированную выборку из 172 клинических наблюдений СРПР в сроке 22/0-27/6 недель можно считать репрезентативной.

### 2.3 Методы клинического исследования

Сбор материала проводился путем выкопировки данных из медицинской документации пациенток, поступивших на роды, в Перинатальный центр при ГБУЗ ГКБ № 24, филиала №2 Департамента здравоохранения г. Москвы и ГБУЗ ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы, филиала «Родильный дом №25».

На каждую единицу статистического наблюдения разработана статистическая карта для выкопировки данных из медицинской документации, состоящая из трех разделов:

- история родов (ф. № 096/у);
- карта новорожденного (ф. № 097/у);
- история развития ребенка (ф. № 112/у).

Карта выкопировки включала следующие показатели: возраст беременной, весоростовые показатели, социальное и семейное положение, акушерско-гинекологический анамнез, включавший сведения о менструальной и половой функции, исходы предыдущих беременностей, наличие гинекологических и экстрагенитальных заболеваний, заболеваниях и осложнениях во время настоящей беременности, течения данной беременности.

При анализе течения родов, учитывались: срок и метод родоразрешения, метод токолитической терапии, использование антибактериальной терапии (АБТ),

профилактика РДС новорожденного, продолжительность родов, характер родовой деятельности, отхождение околоплодных вод (их своевременность, окраска), длительность безводного промежутка, осложнения в первом, во втором и в третьем периодах родов.

Особое внимание уделялось данным о состоянии новорожденного при рождении, в раннем неонатальном периоде, проведению реанимационных мероприятий, перевод на второй этап выхаживания, наблюдению в отделении катамнеза.

Проанализирована документация мертворожденных детей, а также умерших на первом и втором этапах неонатальной помощи.

## **2.4 Методы лабораторных исследований**

В работе использованы данные лабораторных исследований, выполненные в бактериологической лаборатории ГБУЗ ГКБ № 24 Департамента здравоохранения г. Москвы:

– бактериоскопическое исследование отделяемого из половых путей во время беременности выполняли методом микроскопии мазка, окрашенного по Граму (ув.×40 и ×100);

– бактериологическое исследование отделяемого из цервикального канала или из маточного зева проводили: в родах методом посева на плотные питательные среды (прибор WASP, Soran, Италия); идентификацию микроорганизмов проводили методом масс-спектрометрии (анализатор Microflex Bruker Daltonik MALDI Biotyper, BRUKER, Германия); определение чувствительности к антимикробным препаратам выполняли диско-диффузионным методом (анализатор ADAGIO, BIO-RAD, Франция).

Использованы данные гистологического исследования последа, с описанием формы плаценты, места прикрепления пуповины, окраски плодных оболочек и количества сосудов в пуповине. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, а также азокармином по Маллори (гистологическое исследование последа производили в патологоанатомическом отделении ГБУЗ г. Москвы «Детская городская

клиническая больница имени З.А. Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы», зав. отделением к.м.н. Катасонова Любовь Петровна).

Общее количество выполненных лабораторных, инструментальных и специальных исследований представлено в Таблице 2.1.

Таблица 2.1 — Общее количество выполненных исследований

Изученные показатели	Общее число обследованных	Количество исследований
<b>Лабораторные</b>		
Микроскопия мазков влагалищного секрета	172	172
Бактериологический посев отделяемого из цервикального канала или из маточного зева	172	172
Бактериологический посев материала из анальной складки и ушной раковины новорожденного	154	308
<b>Инструментальное</b>		
УЗИ органов малого таза	159	217
<b>Патологоанатомическое</b>		
Гистологическое исследование последа	178	178
<b>Специальное</b>		
Амниотест	58	58

## 2.5 Методы лечения

**Прегавидарная подготовка.** Прегавидарная подготовка, как правило, включала санацию очагов инфекции, прием фолиевой кислоты и препаратов прогестерона. В нашем исследовании 43% женщин указали на отсутствие подготовки к беременности, у 19% прегавидарная подготовка длилась менее месяца до зачатия, у 38% — прегавидарная подготовка продолжалась от 1 до 3 месяцев.

**Терапия прогестероном.** Использование в лечении препаратов биоидентичного (дидрогестерон 10 мг) или микронизированного прогестерона (200 мг) было строго обоснованным. Показаниями к применению являлись: прегавидарное использование в связи с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом (ПР в анамнезе, ИЦН в анамнезе, поддержка после ВРТ, привычное невынашивание, поздний выкидыш); во время беременности — при угрозе прерывания беременности в I и II триместрах, при укорочении длины шейки матки менее 25 мм по данным УЗ-цервикометрии.



**Коррекция ИЦН.** При ИЦН (укорочение длины шейки матки менее 25 мм и/или расширение цервикального канала более 10 мм на всем протяжении по данным ТВУЗИ ранее 37 недель беременности) выполнялся хирургический серкляж с использованием нерассасывающегося шовного материала в виде нитей или ленты, или применяли консервативные методы (акушерский разгружающий пессарий «Dr Arabin» или «Юнона»).

Серкляж проводился в сроки 16-26 недель беременности, причем применялся как профилактически, так и экстренно, когда у пациентки наблюдалось преждевременное «созревание» и укорочение шейки матки, нередко сопровождающееся пролабированием плодных оболочек.

Акушерский пессарий устанавливался в срок от 16 до 34 недель беременности с целью профилактики ПР.

В нашей работе оба метода коррекции ИЦН использовались с одинаковой частотой. ИЦН была диагностирована у 58 женщин (34%), коррекция выполнена у 37.

**Антибактериальная терапия.** На амбулаторном этапе АБТ была проведена лишь незначительному количеству беременных (3, 5, 6 беременных, по группам, соответственно) и назначалась при обострении хронических заболеваний (обострение хронического отита, фарингита), а также с целью санации влагалища. Основным показанием к назначению АБТ беременным в стационаре являлся ПР-ПО, с целью профилактики ХА, неонатальной инфекции и ПС. В данном случае терапия назначалась с момента излития вод и, при длительном безводном промежутке, продолжалась в послеродовом периоде, как правило, не более 10 суток. Также АБТ проводилась при возникновении осложнений в родах (ХА) и послеродовом периоде (субинволюция матки).

АБТ проведена 89 женщинам: в половине наблюдений — из группы с неонатальной гибелью плода и группы с выжившими детьми, в 59% случаев — из группы с интранатально умершими детьми.

**Токолитическая терапия.** Токолитическую терапию начинали сразу после установления диагноза ПР, уточнения срока беременности, оценки состояния ма-

тери и плода, критериев включения/исключения, оценки противопоказаний к применению препарата. Показаниями для проведения токолитической терапии служили: угрожающие и начинающиеся СРПР (открытие маточного зева менее 3 см), срок беременности 24 недели и более.

Для токолиза применялись препараты:

- в 67 наблюдениях — гексопреналина сульфат (МНН, зарегистрированное всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ)), раствор для внутривенного введения 5 мкг/мл, амп. 2 мл;
- в 26 наблюдениях — атозибана ацетат (МНН, зарегистрированное ВОЗ), концентрат для приготовления раствора для инфузий 7,5 мкг/мл, фл. 5 мл.

*Схема токолиза гексопреналином:*

- 1-й этап — внутривенно медленно (в течение 1 минуты) вводили 2 мл гексопреналина без разведения (начальная доза 10 мкг);
- 2-й этап — в течение 3 ч производили инфузию гексопреналина со скоростью 0,3 мкг/мин (доза гексопреналина 18 мкг/ч);
- 3-й этап — продолжительная, до 45 ч, инфузия гексопреналина со скоростью 0,075 мкг/мин (4,5 мкг/ч).

Общая продолжительность лечения не превышала 48 ч. Максимальная доза гексопреналина на весь курс составляла 270 мкг.

*Схема токолиза атозибаном:*

- 1-й этап — внутривенно медленно (в течение 1 минуты) вводили 0,9 мл (1 флакон) атозибана без разведения (начальная доза 6,75 мг);
- 2-й этап — в течение 3 ч производили инфузию атозибана в дозе 300 мкг/мин (доза атозибана 18 мг/ч);
- 3-й этап — продолжительная, до 45 ч, инфузия атозибана в дозе 100 мкг/мин (доза атозибана 6 мг/ч).

Общая продолжительность лечения не превышала 48 ч. Максимальная доза атозибана на весь курс составляла 330 мг.

Степень эффективности токолиза определяли по длительности пролонгирования беременности (48 ч, 7 суток, более 14 суток).

Таблица 2.2 — Степень эффективности токолиза по длительности пролонгирования беременности

Группы/Исход	Получали токолиз, n (%)	Пролонгирование беременности, n (%)				Без токолиза, n (%)
		< 48 час	48 час и >	7 сут и >	14 сут и >	
Интранатальная гибель плода, n=29	9 (31,0) p=0,01	2 (22,2) p=0,81	4 (44,4) p=0,40	2 (22,2) p=0,86	1 (11,1) p=0,89	20 (69,0) p=0,01
Неонатальная смертность, n=51	29 (56,9) p=0,87	4 (13,8) p=0,84	18 (62,1) p=0,58	7 (24,1) p=0,72	0 p=0,77	22 (43,1) p=0,87
Выжившие дети, n=92	55 (59,8)	1 (12,7)	36 (65,5)	10 (18,2)	2 (3,6)	37 (40,2)
Всего, n=172	93 (54,1)	13 (14,0)	58 (62,4)	19 (20,4) 80 (86,0)	3 (3,2)	79 (45,9)

Примечание — p указано по отношению к группе с выжившими детьми

Проведение токолитической терапии у большинства женщин во всех группах позволило пролонгировать беременность на 48 часов, и количество таких пациенток не имело статистически значимой разницы между группами с интра-/неонатальной смертностью и выжившими детьми.

**Профилактика РДС новорожденного** проводилась глюкокортикоидами при установлении диагноза угрожающих и начавшихся (при открытии маточного зева до 3 см) СРПР с 24/0 недель беременности. Полная курсовая доза препарата составила 24 мг, к сожалению, не всем женщинам удалось закончить полный курс терапии, по причине свершившихся родов.

В группе женщин с интранатально умершими детьми профилактику РДС удалось провести лишь в 41% (в основном, по причине срока беременности менее 24/0 недель, развития клинических признаков ХА, либо активной фазы родов). В группе с неонатальной гибелью плода терапию получили 67% пациенток, а в группе с выжившими детьми — 78%.

*Схемы применения глюкокортикоидов:*

– 2 дозы бетаметазона внутримышечно по 12 мг с интервалом 24 ч;

- 4 дозы дексаметазона внутримышечно по 6 мг с интервалом 12 часов;
- 3 дозы дексаметазона внутримышечно по 8 мг через 8 часов.

С целью восполнения недостатка легочного сурфактанта новорожденным вводили эндотрахеально болюсно порактант альфа (Куросурф, в дозе 2,0 мл (200 мг/кг)).

**Кесарево сечение.** Основными показаниями к оперативному родоразрешению являлись: «незрелость» родовых путей при длительном безводном промежутке, клинические признаки ХА, преэклампсия, эклампсия, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, высокий пренатальный риск.

**Оперативное лечение в неонатальном периоде.** Основными показаниями к выполнению хирургической коррекции являлись сердечные пороки новорожденных, а также заболевания органов зрения (в основном, ретинопатия).

## 2.6 Методы математической статистики

Статистический анализ полученных данных осуществляли с помощью пакета программ «Statistica for Windows 6.0» (StatSoft® Inc., США) (серийный номер AXAR802D898511FA). Использованы методы описательной статистики и ряд непараметрических критериев для проверки значимости различий. Количественные показатели представляли в виде ( $M \pm SD$ ), где  $M$  — среднее значение, а  $SD$  — среднее квадратичное отклонение. Закон распределения признаков оценивали при помощи критерия Колмогорова-Смирнова. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное число и относительную величину в процентах [4].

Поскольку закон распределения ряда количественных показателей отличался от нормального, значимость различий оценивали при помощи непараметрических критериев. Анализ различий в независимых выборках проводили с помощью U-критерия Манна-Уитни. Различия качественных признаков анализировали при помощи критерия  $\chi^2$ .

Для выявления и оценки зависимостей применяли корреляционный анализ. Для определения корреляции применяли непараметрический коэффициент парной

корреляции Спирмена (R), в случае качественных признаков пользовались коэффициентами тетраэрической корреляции, гамма-коэффициентом. Для анализа сопряженности качественных и количественных показателей прибегали к построению логит-регрессионных моделей в модуле «Нелинейное оценивание программы «Statistica for Windows 6.0».

Расчет отношения шансов (ОШ) производили по формуле:

$$\text{ОШ} = A \times D / B \times C,$$

где:

A — число лиц, имеющих изучаемый исход после вмешательства;

B — число лиц, не имеющих изучаемый исход после вмешательства;

C — число лиц, имеющих изучаемый исход без вмешательства;

D — число лиц, не имеющих изучаемый исход без вмешательства.

Для проверки гипотезы об отсутствии различий между группами использовался  $\chi^2$  для четырехпольной таблицы. Для демонстрации силы связи вычисляли 95% доверительный интервал (95% ДИ) по методу Woolf [2, 17]. Для этого рассчитывали нижнюю и верхнюю границы ДИ по формуле:

$$\ln(\text{ОШ}) \pm t \times \sqrt{1/A + 1/B + 1/C + 1/D},$$

где t — коэффициент доверия (t=1,96 при V=95%).

После преобразования нижней и верхней границы путем обратного логарифмирования (exp), получали ДИ. Если ДИ для ОШ включал 1, то анализируемый признак не имел значимости. Если все значения ДИ были выше 1, то изучаемый признак (лечебный фактор) являлся значимым в наступлении положительного исхода. При ДИ ниже 1 — признак являлся фактором устойчивости.

Для того, чтобы определить ассоциацию некоторых анамнестических, клинических и иных характеристик с фактом определенного акушерского исхода, проводили факторный анализ, применив метод максимального правдоподобия и варимаксное нормализованное вращение осей в факторном пространстве. Вычисляли факторные нагрузки переменных, составивших латентные факторы и процент информации, описываемой латентным фактором (вклад фактора). Анализ

выполнен в модуле «Факторный анализ» программы «Statistica for Windows 6.0» [4, 7, 90].

### ГЛАВА 3. ОБЩАЯ СОЦИАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕНЩИН СО СВЕРХРАННИМИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМИ РОДАМИ

#### 3.1 Общая характеристика объекта исследования

**Социально-демографические характеристики.** Распределение пациенток по возрасту представлено на Рисунке 3.1. Из него следует, что большинство из них находились в среднем (от 25 до 35 лет) — 57,0% (98/172) и старшем репродуктивном возрасте (более 35 лет) — 33,7% (58/172). Минимальный возраст составил — 18, максимальный — 49 лет, средний —  $32,5 \pm 1,4$  года, что отражает тенденцию последних лет — смещение среднего возраста беременных в сторону старших возрастных групп.

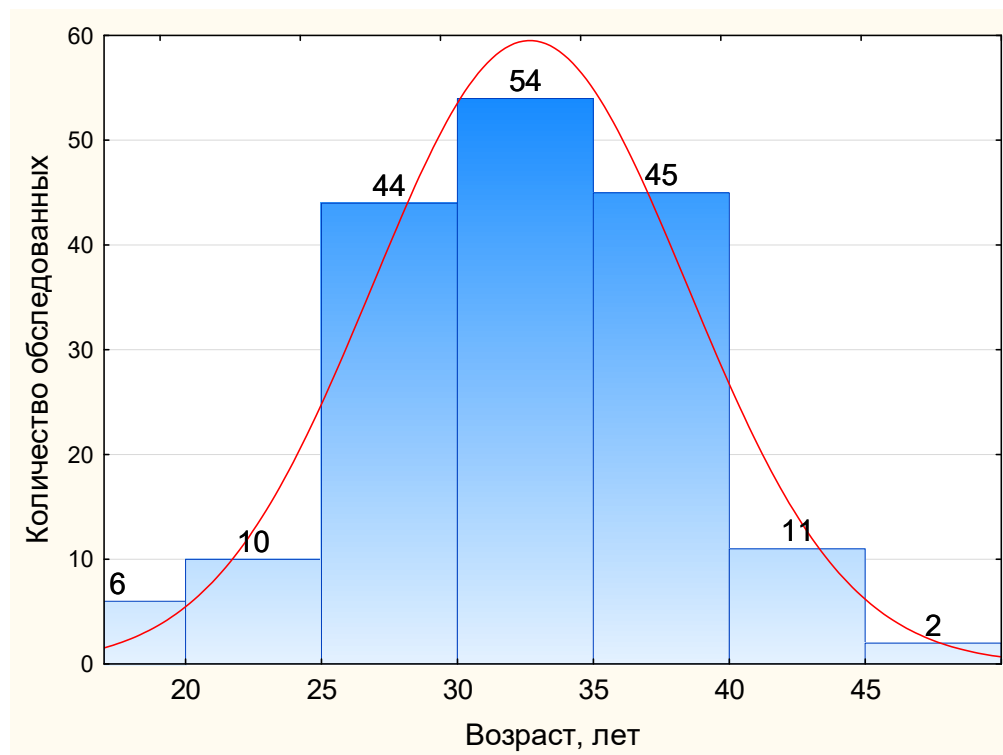


Рисунок 3.1 — Распределение пациенток со СРПР по возрасту

В ходе проведенного анализа было выявлено, что пациентки сформированной выборки обладают следующими медико-социальными характеристиками (Таблица 3.1).

Таблица 3.1 — Общие социальные характеристики пациенток со СРПР, n (%)

Оцениваемый параметр	Значение по всей выборке обследованных, n=172
Семейное положение	
Не замужем	59 (34,3)
Состоит в браке	113 (65,7)
Образование	
Высшее	92 (53,5)
Среднее и среднее специальное	73 (42,4)
Неоконченное среднее	7 (4,1)
Социальный статус	
Не работают	60 (34,9)
Работают	112 (65,1)

Большинство женщин состояли в браке (65,7%), имели среднее или высшее образование (95,9%), были работающими (65,1%).

Доли женщин, которые имели в качестве вредной привычки табакокурение по отношению к некурящим представлены на Рисунке 3.2.



Рисунок 3.2 — Частота табакокурения (чел.; % в выборке)

В подавляющем большинстве (85%, 147/172,  $p < 0,01$ ) обследованные женщины не курили до и во время беременности (не относились к категории бросивших).

**Индекс массы тела.** На Рисунке 3.3 представлено распределение пациенток в зависимости от ИМТ.



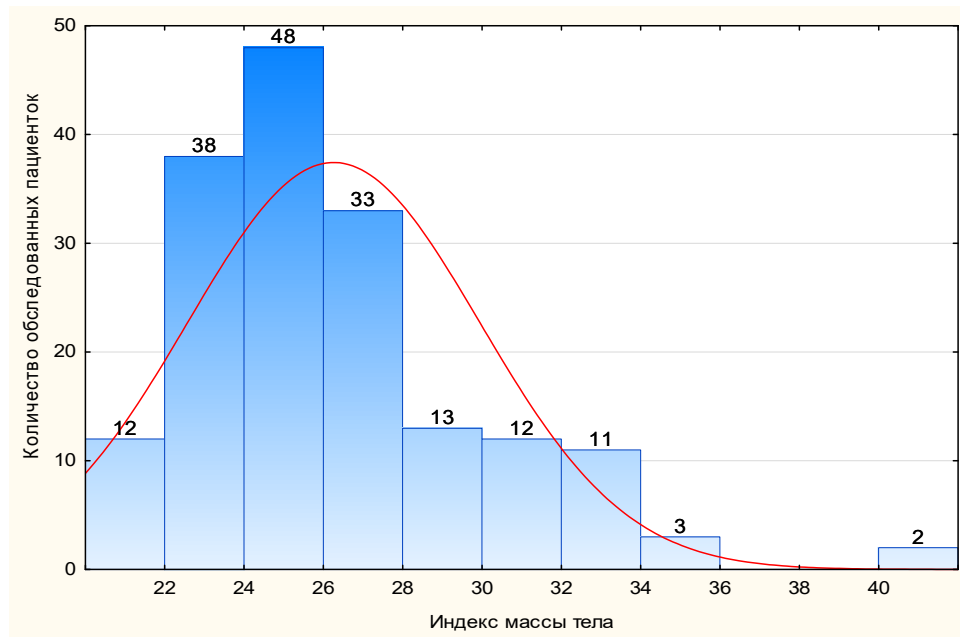


Рисунок 3.3 — Распределение пациенток по ИМТ (кг/м<sup>2</sup>)

Все пациентки имели ИМТ, соответствующий нормальному или незначительно повышенному (в среднем  $25,4 \pm 0,6$ ,  $26,7 \pm 0,5$ ,  $26,3 \pm 0,4$  кг/м<sup>2</sup>) соответственно. Статистически значимой разницы не выявлено. При этом, у каждой 5-й женщины (41/172, 23,8%) было диагностировано ожирение различной степени.

Сравнительный анализ доли пациенток с ИМТ >30 не выявил статистически значимых различий при попарном межгрупповом сравнении (Рисунок 3.4).

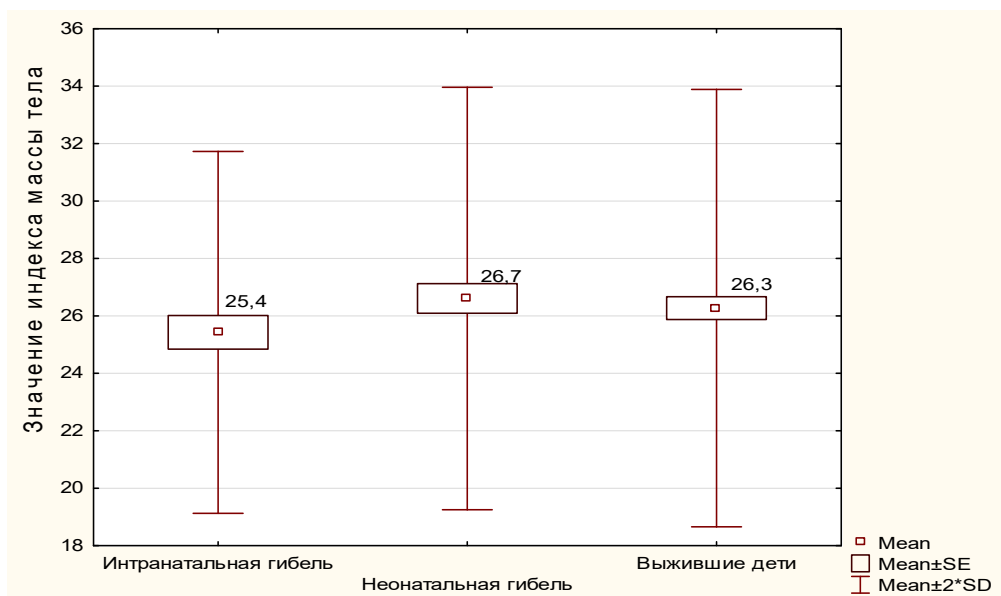


Рисунок 3.4 — Распределение пациенток с ИМТ >30 кг/м<sup>2</sup> в группах

**Менструальная функция.** В сформированной нами выборке женщин с СРПР менархе и продолжительность менструального цикла (МЦ) укладывались в рамки физиологической нормы (Таблица 3.2), однако у каждой шестой МЦ был нерегулярным (18,0%, 31/172).

Таблица 3.2 — Характеристики менструального цикла у женщин со СРПР

Параметры	Значение по всей выборке обследованных, n=172
Менархе, M±SD лет	12,9±0,9
Продолжительность менструации, M±SD дни	4,6±0,7
Нерегулярный МЦ, n (%)	31 (18,0)
Регулярный МЦ, n (%)	141 (82,0)

**Акушерско-гинекологический анамнез.** Данные акушерского анамнеза представлены в Таблице 3.3.

Таблица 3.3 — Данные акушерского анамнеза у женщин со СРПР

Параметры	Значение по всей выборке обследованных, n=172
Возраст начала половой жизни, M±SD лет	18,2±2,0
Медицинские аборты, n (%)	41 (23,8)
Среднее количество абортов, абс. M±SD	0,7±0,5
НБ, n (%)	36 (22,1)
Среднее количество НБ, абс. M±SD	0,3±0,2
Внематочная беременность, n (%)	10 (5,8)
ПР, n (%)	34 (19,8)
КС, n (%)	19 (11,0)

Первобеременными были 61 женщина (35,5%), повторнобеременными — 111 (64,5%), среди них в анамнезе отмечена высокая частота неразвивающейся беременности (НБ) — 22,1% (36/172) и ПР 19,8% (34/172), у 11,4% (19/172) — предыдущая беременность закончилась КС.

В Таблице 3.4 представлены данные о перенесенных гинекологических заболеваниях.

Большинство пациенток (61,0%) имели гинекологические заболевания в анамнезе. Наиболее часто встречались заболевания шейки матки. У пациенток, перенесших операции на органах малого таза (n=38, 22,1%), среди операций

преобладали цистэктомия или миомэктомия. У 16,3% женщин в анамнезе выявлены инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), у стольких же — первичное или вторичное бесплодие. Следует отметить, что подмножества этих анамнестических факторов не пересекались: в сформированной выборке бесплодие не регистрировалось у женщин с ИППП в анамнезе.

Таблица 3.4 — Гинекологический анамнез у пациенток со СРПР, n (%)

Заболевания	Значение по всей выборке обследованных, n=172
Гинекологические заболевания в анамнезе	105 (61,0)
Бесплодие I или II	28 (16,3)
ИППП	28 (16,3)
Заболевания шейки матки	67 (39,0)
Операции на ОМТ	38 (22,1)

**Соматический анамнез** характеризовался значительным числом экстрагенитальных заболеваний (Таблица 3.5). В целом по выборке, только 18% женщин, включенных в исследование, были соматически здоровы

Таблица 3.5 — Экстрагенитальные заболевания у женщин со СРПР, n (%)

Заболевания	Значение по всей выборке обследованных, n=172
Экстрагенитальные заболевания (всего), из них:	141 (82,0)
артериальная гипертензия	39 (22,7)
заболевания эндокринной системы	33 (19,2)
заболевания нервной системы	7 (4,1)
заболевания пищеварительной системы	41 (23,8)
заболевания органов чувств	44 (25,6)
заболевания органов дыхания	25 (14,5)
заболевания органов мочеиспускания	44 (25,6)
варикозная болезнь	66 (38,4)
Оперативное вмешательство	36 (20,9)

**Резюме.** Таким образом, женщины со СРПР характеризовались в большинстве своем возрастом старше 30 лет, которые преимущественно были высокообразованными, работающими, замужними, повторнобеременными, с нормальными параметрами МЦ и высокой частотой гинекологических и соматиче-

ских заболеваний. В данной когорте отмечалась высокая частота НБ, ПР и операций на органах малого таза в анамнезе.

### 3.2 Общие анамнестические факторы риска неблагоприятных исходов сверхранних преждевременных родов

В Таблице 3.6 представлены анамнестические факторы анализируемой выборки, ассоциируемые с предыдущими ПР.

Таблица 3.6 — Ассоциации анамнестических факторов риска с наличием ПР в анамнезе

Анамнестические факторы риска	Нет ПР в анамнезе, n=138		Есть ПР в анамнезе, n =34		ОШ	95% ДИ	p
	Абс.	%	Абс.	%			
Медицинские аборты	20	14,5	21	61,8	9,53	4,12-22,04	< <b>0,001</b>
Неразвивающаяся беременность	21	15,1	15	44,1	4,40	1,94-10,00	<b>0,002</b>
Более 2-х родов	10	7,2	14	41,2	8,96	3,51-22,90	< <b>0,001</b>
Нерегулярный МЦ	17	12,3	14	41,2	4,98	2,13-11,67	< <b>0,001</b>
Гинекологические заболевания	85	61,6	20	58,8	0,89	0,41-1,91	0,77
Заболевания ШМ	49	35,5	18	52,2	2,04	0,96-4,36	0,06
Операции на ОМТ	30	21,7	8	23,5	1,11	0,46-2,70	0,82
Кесарево сечение	13	9,4	6	17,6	2,06	0,72-5,89	0,17
Артериальная гипертензия	30	21,7	9	26,4	1,30	0,55-3,07	0,93
Экстрагенитальные заболевания	25	18,1	8	23,5	1,39	0,56-3,43	0,96
Болезни нервной системы	7	5,1	0	0,0	0,25	0,01-4,56	0,18
Болезни органов мочеиспускания	34	24,6	10	29,4	1,27	0,55-2,93	0,11
Варикозная болезнь	46	33,3	20	58,8	2,86	1,32-6,17	<b>0,006</b>
Оперативные вмешательства	27	19,6	9	26,4	1,48	0,62-3,53	0,38

Как следует из Таблицы 3.6 значимыми оказались ассоциации ПР в анамнезе с: медицинским абортом, НБ, двумя и более родами в анамнезе, нарушением МЦ и варикозной болезнью.

По данным факторного анализа совокупности анамнестических данных и состоявшихся СРПР оказались сопряжены с тремя латентными факторами (Таблица 3.7).

Таблица 3.7 — Результаты факторного анализа сопряженности анамнестических данных с СРПР

Анамнестические данные	Латентный фактор 1	Латентный фактор 2	Латентный фактор 3
Роды	<b>0,725645</b>	0,311459	0,218934
Мед. аборт	0,214457	<b>0,739934</b>	0,024312
Количество мед. абортов	0,248669	<b>0,765620</b>	0,074743
Наличие в анамнезе НБ	0,203459	0,071738	<b>0,783907</b>
Количество НБ	0,152881	0,065929	<b>0,801435</b>
Собственное значение фактора	3,23	3,11	2,47
Процент информации, описываемой фактором	10	9	7

Примечание — латентный фактор характеризует вклад показателя в увеличение риска СРПР

Исходя из анализа анамнестических данных, представленных в Таблице 3.7, первый латентный фактор представлял собой роды в анамнезе, потому что каждые пятые из них произошли преждевременно (19,8%), второй — медицинские аборт и их число, а третий — случаи НБ. Однако суммарный процент информации, описываемой тремя латентными факторами, оказался невысоким (26%), возможно, по причине того, что выборка представляла собой гетерогенную совокупность по показателю акушерских исходов.

**Резюме.** Таким образом, анализ медико-социальных показателей женщин исследуемых групп показал, что возможными факторами риска, ассоциированными с неблагоприятными исходами СРПР, являются показатели репродуктивной функции, а также ее реализации, в том числе, двое и более родов в анамнезе, НБ и медицинские аборт. Выявлена ассоциация двух факторов — внематочной беременности и ПР в анамнезе, из экстрагенитальных заболеваний — наличие в анамнезе варикозной болезни, из гинекологических — наличие нерегулярного МЦ. Однако процент описываемых ассоциаций оказался низким, и ни один из указанных факторов в отдельности, ни их совокупность нельзя рассматривать как факторы риска СРПР, кроме ПР в анамнезе, который может увеличить риск неблагоприятных исходов СРПР на 10%.

## ГЛАВА 4. АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА ИНТРАНАТАЛЬНОЙ СМЕРТНОСТИ ПРИ СВЕРХРАННИХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ

### 4.1 Социально-демографические и анамнестические факторы риска интранатальной гибели плода

**Возраст.** Распределение пациенток с интранатальной гибелью плода по возрасту представлено на Рисунке 4.1.

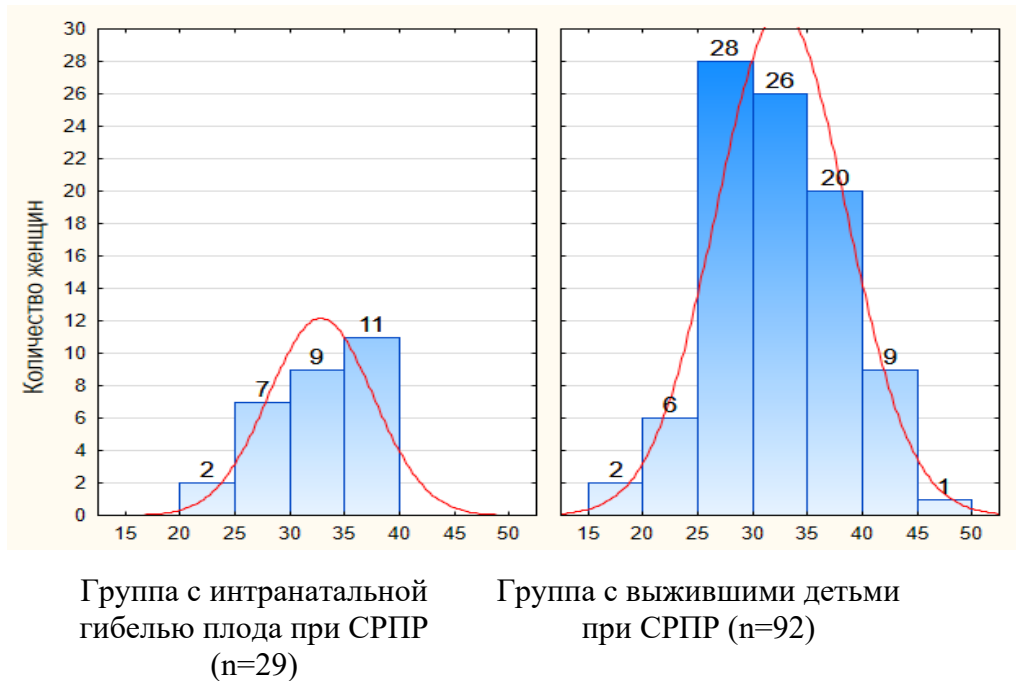


Рисунок 4.1 — Распределение обследованных пациенток по возрасту при СРПР

Из него следует, что в среднем репродуктивном возрасте (от 25 до 35 лет) находились большинство пациенток — 83,1% (27/29), в группе сравнения («выжившие дети») — 80,4% (74/92),  $p=0,19$ . Средний возраст в обеих группах статистически значимо не различался —  $32,7\pm 0,9$  и  $32,5\pm 0,6$  года соответственно ( $p=0,76$ ).

Пациенток старше 35 лет было 37,9% (11/29) и 32,6% (30/92) соответственно ( $p=0,76$ ). Расчет ОШ для определения риска интранатальной гибели в подгруппе старше 35 лет по сравнению с группой пациенток с выжившими детьми того

же возраста продемонстрировал отсутствие его влияния (ОШ=1,26; 95% ДИ: 0,53-3,0;  $p=0,76$ ).

**Медико-социальные факторы.** В ходе проведенного анализа было выявлено, что пациентки обеих групп сопоставимы по основным медико-социальным характеристикам (Таблица 4.1).

Таблица 4.1 — Медико-социальные характеристики женщин со СРПР, n (%)

Оцениваемый критерий	Интранатальная смертность, n=29	Выжившие дети, n=92	p
Не замужем	11 (37,9)	29 (31,5)	0,52
Состоит в браке	18 (62,1)	63 (68,5)	
Высшее	18 (62,1)	50 (54,4)	0,39
Среднее и среднее специальное	11 (37,9)	37 (40,2)	
Неоконченное среднее	0 (0,0)	5 (5,4)	0,39
Не работают	11 (37,9)	27 (29,4)	
Работают	18 (62,1)	65 (70,7)	0,96
Курение	4 (13,8)	13 (14,1)	

Примечание: p — уровень значимости различий (здесь и далее определяли при помощи критериев Манна-Уитни с поправкой Бонферрони для количественных признаков,  $\chi^2$  — для качественных)

Большая часть пациенток в каждой группе состояли в браке, имели среднее или высшее образование. Эквивалентными оказались доли женщин с табакокурением (13,8 и 14,1% соответственно,  $p=0,96$ ). Табакокурение не оказало влияния на повышение риска интранатальной смертности плода (ОШ=0,92; 95% ДИ: 0,29-3,25;  $p=0,96$ ).

**Акушерско-гинекологический анамнез.** Данные акушерско-гинекологического анамнеза представлены в Таблице 4.2.

Анализ Таблицы 4.2 показал, что в сформированных группах по исходу СРПР отсутствуют статистически значимые различия в возрасте менархе, продолжительности и регулярности МЦ. Анамнез пациенток не отличался числом и долей медицинских аборт, внематочных беременностей, ПР и доли пациенток, имевших в анамнезе операцию КС.

В отношении НБ была выявлена разница на уровне значимости  $p=0,05$  в пользу большей доли этого анамнестического фактора у женщин с интранатальной гибелью плода, однако ОШ не продемонстрировал влияние этого фактора на

исход СРПР для плода (ОШ=2,5; 95% ДИ: 0,98-6,38). Выявлена значимость ПР в анамнезе как фактора риска интранатальной смертности (ОШ=4,3; 95% ДИ: 1,42-12,76;  $p=0,03$ ).

Таблица 4.2 — Акушерско-гинекологического анамнеза пациенток со СРПР

Параметры	Интранатальная смертность, n=29	Выжившие дети, n= 92	p
Менархе, лет	12,8±0,2	13,0±0,1	0,28
Продолжительность менструации, дни M±SD	4,6±0,1	4,7±0,1	0,62
Нерегулярный МЦ, n (%)	3 (10,3)	15 (16,3)	0,42
Регулярный МЦ, n (%)	26 (89,7)	77 (83,7)	
Возраст начала половой жизни, лет M±SD	17,8±0,3	18,2±0,2	0,17
Искусственные аборты, n (%)	11 (37,9)	18 (19,6)	0,15
Среднее количество медабортов, M±SD	0,7±0,2	0,8±0,2	0,43
НБ в анамнезе, n (%)	10 (34,5)	16 (17,4)	<b>0,05</b>
Среднее количество НБ в анамнезе, M±SD	0,4±0,2	0,4±0,1	0,68
ВМБ в анамнезе, n (%)	3 (10,3)	4 (4,4)	0,23
ПР в анамнезе, n (%)	11 (37,9)	17 (18,5)	<b>0,03</b>
КС в анамнезе, n (%)	2 (6,9)	13 (14,1)	0,30

Примечание: ВМБ — внематочная беременность

В Таблице 4.3 представлены данные гинекологического анамнеза женщин исследуемых групп.

Таблица 4.3 — Гинекологические заболевания у женщин со СРПР, n (%)

Параметры	Интранатальная смертность, n=29	Выжившие дети, n= 92	p
Гинекологические заболевания в анамнезе, всего	19 (65,5)	52 (56,5)	0,39
Бесплодие I или II	4 (13,8)	11 (11,9)	0,79
ИППП	4 (13,8)	15 (16,3)	0,75
Заболевания ШМ	12 (41,4)	38 (41,3)	0,99
Операции на органах малого таза	11 (37,9)	17 (17,4)	<b>0,03</b>

Спектр выявленных гинекологических заболеваний не показал статистически значимой разницы между женщинами с интранатальной гибелью плода и теми, чьи дети выжили, за исключением значимо большей доли пациенток, перенесших оперативное вмешательство на органах малого таза. Таковых оказалось



37,9% против 17,4% соответственно ( $p=0,03$ ), ОШ=2,7 (95% ДИ: 1,08-6,74;  $p=0,03$ ).

Экстрагенитальные заболевания представлены в Таблице 4.4.

Таблица 4.4 — Экстрагенитальные заболевания у женщин со СРПР, n (%)

Заболевания	Интранатальная смертность, n=29	Выжившие дети, n= 92	p
Экстрагенитальные заболевания, из них:	22 (75,9)	74 (80,4)	0,60
артериальная гипертензия	4 (13,8)	22 (23,9)	0,25
заболевания эндокринной системы	2 (6,9)	21 (22,8)	0,06
заболевания нервной системы	0 (0,0)	5 (4,3)	0,20
заболевания пищеварительной системы	8 (27,6)	20 (21,7)	0,52
заболевания органов чувств	8 (27,6)	20 (21,7)	0,52
заболевания органов дыхания	3 (10,3)	10 (10,9)	0,94
заболевания органов мочеиспускания	7 (24,1)	25 (27,2)	0,75
варикозная болезнь	10 (34,5)	35 (38,0)	0,73
Оперативное вмешательство другое	6 (20,7)	23 (25,0)	0,64

Изучение экстрагенитальной заболеваемости показало, что у пациенток в группах не наблюдалось статистически значимой разницы в соматическом статусе, и в целом по этому признаку они представляли достаточно однородную выборку.

Факторный анализ анамнестических данных женщин с СРПР выявил 4 латентных фактора, сопряженных с интранатальной смертью плода (Таблица 4.5).

Таблица 4.5 — Результаты факторного анализа сопряженности анамнестических данных с интранатальной гибелью плода при СРПП

Анамнестические данные	ЛФ 1	ЛФ 2	ЛФ 3	ЛФ 4
Вес ЛФ	0,07136	0,04229	-0,21712	-0,0665
Роды в анамнезе	0,77989	-0,02193	-0,41972	0,02943
НБ в анамнезе	0,79727	0,04890	0,34374	-0,0624
Количество НБ в анамнезе	0,76683	0,21482	0,20486	-0,0207
Внематочная беременность в анамнезе	0,21241	0,06476	0,74177	-0,0457
ПР в анамнезе	0,77805	-0,04833	-0,32185	-0,1008
Заболевания шейки матки	-0,03061	0,91278	0,10962	0,0299
Операции на органах малого таза	-0,04395	0,16205	0,67814	0,7452
КС в анамнезе	-0,05150	-0,29310	0,00208	0,71397
Собственное значение фактора	5,66795	3,78325	3,30581	2,43106
Процент информации, описываемой фактором	17%	11%	10%	7%

Примечание: ЛФ — латентный фактор

Первый латентный фактор ассоциирован с репродуктивной функцией: общее количество родов, преждевременные роды и НБ. Второй латентный фактор — с заболеваниями шейки матки, третий — с наличием внематочной беременности в анамнезе, четвертый — с оперативными вмешательствами на органах малого таза, в том числе, с КС в анамнезе. Процент информации, описываемой выявленными латентными факторами при сужении объема выборки до исключительно женщин с интранатальной гибелью плода, позволил выявить латентные факторы, описывающие несколько больший объем информации (45%), нежели при рассмотрении всей выборки женщин с СРПП (26%).

В качестве самостоятельного фактора риска можно рассматривать заболевания шейки матки в контексте инфицирования условно-патогенными и патогенными микроорганизмами (воспалительные заболевания) или инфицированности ВПЧ (предраковые заболевания) (вес фактора — 0,913) с возможным увеличением риска интранатальной гибели плода, но не более чем на 11%.

Состояния, описываемые другим латентным фактором, должны рассматриваться в совокупности и, таким образом, повторные роды, НБ и ПР в анамнезе могут выступать как совокупный фактор риска, что не имеет существенного значе-

ния, поскольку наличие ПР в анамнезе является самостоятельным фактором риска, повышающим вероятность интранатальной гибели плода в 4 раза.

**Резюме.** Таким образом, социально-демографических факторов риска интранатальной гибели плода при СРПР не выявлено. Риск интранатальной смертности был связан с такими анамнестическими факторами у матери, как ПР в анамнезе (ОШ=4,3; 95% ДИ: 1,42-12,76,  $p=0,03$ ) и оперативные вмешательства на органах малого таза (ОШ = 2,7; 95% ДИ: 1,08-6,74;  $p=0,03$ ).

#### 4.2 Факторы риска интранатальной гибели плода, обусловленные особенностями прегравидарного периода и течения настоящей беременности

**Беременность, наступившая в результате вспомогательных репродуктивных технологий.** Доля женщин, прибегших к ВРТ, составила 10,3% (3/29) и 7,6% (7/92) в группе с интранатальной гибелью плода и в контрольной группе соответственно ( $p=0,64$ ). Беременность, наступившая в результате ВРТ, не увеличивала риск неблагоприятного исхода СРПР (ОШ=1,4; 95% ДИ: 0,34-5,81;  $p=0,64$ ).

**Прегравидарная подготовка.** Женщины обеих групп указали на наличие прегравидарной подготовки различной продолжительности или ее отсутствие (Таблица 4.6).

Таблица 4.6 — Прегравидарная подготовка женщин со СРПР, n (%)

Длительность прегравидарной подготовки	Интранатальная смертность, n=29	Выжившие дети, n= 92	p
Не проводилась	21 (72,4)	28 (30,4)	<0,001
Менее 1 месяца	5 (17,3)	15 (16,3)	0,91
От 1 месяца до 3 месяцев	3 (10,3)	49 (53,3)	<0,001

Как следует из данных таблицы, у женщин с выжившими детьми чаще проводилась прегравидарная подготовка продолжительностью не менее одного месяца (ОШ=9,88; 95% ДИ: 2,79-34,93;  $p < 0,001$ ). То есть, отсутствие прегравидарной подготовки или недостаточная ее продолжительность (менее 1 месяца) можно расценивать как фактор риска неблагоприятного исхода для плода (ОШ=6,0; 95% ДИ: 2,37-15,17;  $p < 0,001$ ).

**Паритет.** В обеих группах доля первобеременных составила менее половины, 11 (37,9%) в группе с интранатальной гибелью плода против 29 (31,5%) в группе с выжившими детьми ( $p=0,52$ ). Остальные женщины были повторобеременными — 18 (62,1%) и 63 (68,5%) соответственно ( $p=0,76$ ) со средним числом беременностей на одну женщину  $1,9\pm 0,2$  и  $1,4\pm 0,1$  соответственно ( $p=0,034$ ). Количество беременностей не было связано с риском интранатальной гибели плода (ОШ= 0,75; 95% ДИ: 0,32-1,80;  $p=0,76$ ).

**Наблюдение в женской консультации и осложнения беременности.** Большинство пациенток встали на диспансерный учет в женской консультации до 12 недель беременности. В группе с интранатальной смертностью таких пациенток было 26 (89,6%), с выжившими детьми — 80 (86,9%),  $p=0,70$ . Ранняя явка к врачу и, соответственно, частота последующих посещений не оказали влияние на риск интранатальной смерти (ОШ=1,95; 95% ДИ: 0,41-9,29;  $p=0,70$ ).

**Осложнения беременности** были зафиксированы в обеих группах, причем как в I триместре настоящей беременности, так и позднее (Таблица 4.7 и 4.8).

Таблица 4.7 — Осложнения и заболевания в первом триместре — у беременных со СРПР, n (%)

Осложнение беременности, заболевание	Интранатальная смертность, n=29	Выжившие дети, n= 92	p
Осложнения I триместра	15 (51,7)	46 (50,0)	0,87
Угроза прерывания беременности	11 (37,9)	39 (42,4)	0,67
ОРВИ	8 (27,6)	10 (10,9)	<b>0,03</b>
ИППП	1 (3,5)	1 (1,1)	0,38

Осложнения настоящей беременности в первом триместре отмечены у каждой второй беременной со СРПР в обеих группах — большинство из них с одинаковой частотой, однако женщины с интранатальной гибелью плода более чем в 3,5 раза болели острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ) по сравнению с теми, чьи дети выжили — 37,6% (8/29) против 10,9% (10/92) соответственно ( $p=0,03$ ), что можно рассматривать как фактор риска интранатальной гибели плода (ОШ=3,64; 95% ДИ: 1,26-10,52;  $p=0,03$ ).

Осложнения второго триместра не показали ассоциации с худшим акушерским исходом (Таблица 3.15) и все рассматриваемые критерии сравнения оказались статистически незначимыми, за исключением перенесенной ОРВИ у пациенток первой группы (ОШ=2,7; 95% ДИ: 1,05-6,94;  $p=0,04$ ).

У женщин с выжившими детьми после СРПР, чаще, чем в группе с неблагоприятным исходом наблюдалось такое осложнение беременности, как преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП). Большой процент женщин с ПОНРП и лучший исход беременности объясняются, видимо, четкими и слаженными действиями врачей при возникновении данного осложнения.

Таблица 4.8 — Осложнения и заболевания во втором триместре у беременных со СРПР, n (%)

Осложнение беременности, заболевание	Интранатальная смертность, n=29	Выжившие дети, n= 92	p
Осложнения во II триместре	29 (100,0)	91 (98,9)	0,57
Угроза прерывания беременности	17 (58,6)	48 (52,2)	0,54
Анемия	11 (37,9)	34 (37,0)	0,92
ОРВИ	10 (34,5)	15 (16,3)	<b>0,04</b>
ИППП	0 (0,0)	1 (1,1)	0,57
Плацентарная недостаточность	4 (13,8)	19 (20,6)	0,41
ПОНРП	0 (0,0)	16 (17,4)	<b>0,02</b>
Гестационный пиелонефрит	1 (3,5)	8 (8,7)	0,35
Преэклампсия, эклампсия	1 (3,5)	13 (14,1)	0,12
ГСД	1 (3,5)	8 (8,7)	0,35

Примечание: ГСД — гестационный сахарный диабет; ПОНРП — преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты

Общая частота врожденных пороков развития плода, как одна из причин ПР, в группах составила 2,3%. По данным УЗИ: в группе с интранатальной смертностью таких пациенток не было, в группе с выжившими детьми было 2 женщины (2,1%).

### 4.3 Медицинские вмешательства во время беременности

**Коррекция ИЦН.** По данным УЗИ, ИЦН была выявлена у 11 (37,9%) женщин из группы с интранатальной смертностью, и 33 (35,9%) — в группе с выжившими детьми после СРПР. Коррекцию ИЦН провели 6 женщинам (54,5% от коли-

чества беременных с ИЦН) из группы интранатальной смертности, тогда как в группе с выжившими детьми таких пациенток оказалось больше — 24 (72,3%), однако в силу малого количества наблюдений статистически значимой разницы не выявлено (ОШ=0,45; 95% ДИ: 0,11-1,85;  $p=0,26$ ).

**Применение препаратов прогестерона во время беременности.** Препараты прогестерона во время беременности получали 2/3 беременных в каждой из групп СРПР (Рисунок 4.2, Таблица 4.9), причем доля принимавших препаратов прогестерона оказалась практически одинаковой.

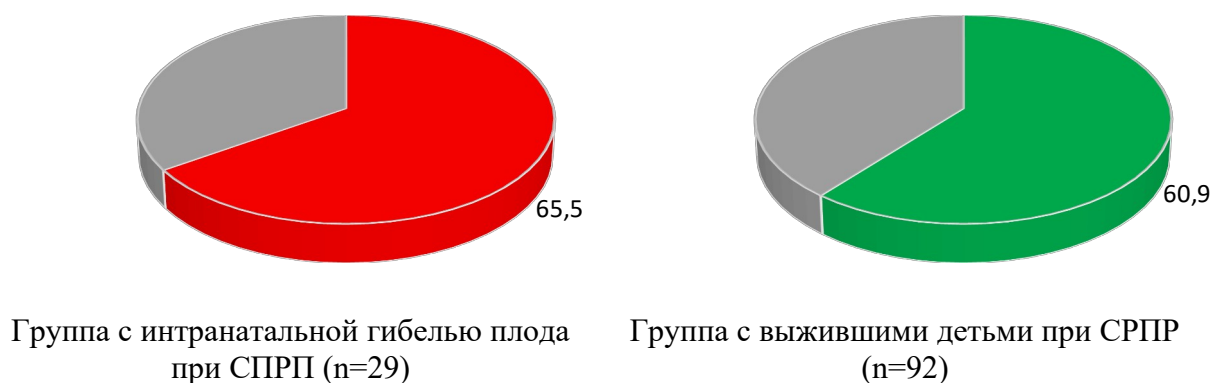


Рисунок 4.2 — Использование препаратов прогестерона во время беременности (%)

Таблица 4.9 — Применение препаратов прогестерона во время беременности беременными со СРПР

Осложнение беременности, заболевание	Интранатальная смертность, n=29	Выжившие дети, n= 92	pI
Принимали препараты прогестерона, n (%) (1)	19 (65,5)	56 (60,9)	0,65
Срок родоразрешения у принимавших препараты прогестерона (2), M±SD нед	23,8±0,2	26,4±0,1	<0,001
Срок родоразрешения у не принимавших препараты прогестерона (2), M±SD нед	24,4±0,5	26,1±0,2	0,001
pII (2)	0,37	0,50	

Примечание: уровень значимости оценивали с помощью: 1 — критерия  $\chi^2$ , 2 — критерия Манна-Уитни; уровень значимости различий: pI — между группами в зависимости от акушерского исхода родов; pII — внутри групп по акушерскому исходу в зависимости от приема препаратов прогестерона

Показанием для назначения прогестерона было наличие ПР в анамнезе и/или гестагеновая поддержка после ВРТ. В группе с интранатальной гибелью во время СРПР 19 (65,5%) пациенток получали прогестерон, в группе с выжившими детьми — 56 (60,9%);  $p=0,65$  (ОШ=1,22; 95% ДИ: 0,51-2,92). Как следует из приведенных данных, не удалось выявить статистически значимого увеличения срока родоразрешения в зависимости от прогестероной поддержки ни в одной из групп. Однако межгрупповое сравнение показало, что интранатальная гибель плода при СРПР произошла на более ранних сроках (24 недели), чем в группе сравнения (26 недель).

Был проведен анализ сопряженности 4-х латентных факторов, сформированных особенностями течения беременности и интранатальной гибели плода. Факторные нагрузки 4-х латентных факторов, расположенных в порядке убывания значений, представлены в Таблице 4.10.

Таблица 4.10 — Результаты факторного анализа сопряженности течения настоящей беременности и интранатальной гибели плода при СРПР

Анамнестические данные	ЛФ 1	ЛФ 2	ЛФ 3	ЛФ 4
Осложнения беременности в I триместре	0,752995	0,065467	0,412158	0,299488
Угроза прерывания беременности в I триместре	0,785368	0,073792	0,282289	-0,096291
ОРВИ в I триместре	0,064876	-0,001324	0,148702	0,818093
Угроза прерывания беременности во II триместре	0,714048	-0,105759	-0,23188	-0,034653
ОРВИ во II триместре	-0,14557	0,051475	-0,03316	0,841631
Плацентарная недостаточность	-0,20055	-0,04429	0,782608	0,291123
Преждевременное излитие вод	-0,20783	0,795074	-0,19919	0,121447
Длительность безводного промежутка	-0,00457	0,814841	0,182823	-0,259858
АБТ во время беременности	0,061814	0,833400	-0,134879	0,168964
Прогестероновая поддержка во время беременности	-0,822814	-0,110848	0,038473	0,074691
Собственное значение фактора	3,056220	2,312382	2,130324	1,965392
Процент информации, описываемой фактором	20	15	15	12

Главный латентный фактор 1 представлен осложнениями беременности, в частности угрозой прерывания беременности в I и II триместрах, и обратной зависимостью от приема препаратов прогестерона. Второй латентный фактор связан с преждевременным излитием околоплодных вод и, как следствие, с длительностью безводного промежутка и АБТ. Третий латентный фактор — плацентарная недостаточность, предшествующая СРПР. И четвертый — ОРВИ как в I, так и во II триместрах. Второй латентный фактор ассоциирован с бактериальной инфекцией, а четвертый — с вирусной. Общий вклад латентных факторов составляет 62%.

**Резюме.** Таким образом, к факторам риска интранатальной гибели плода при СРПР, обусловленными особенностями течения настоящей беременности, относятся:

- угроза прерывания беременности в течение I и II триместров (факторная нагрузка 0,714-0,753, вклад фактора — 20%);
- инфекционные заболевания матери бактериальной этиологии, проявляющиеся преждевременным излитием околоплодных вод, длительным безводным промежутком и АБТ (факторная нагрузка 0,795-0,833, вклад фактора — 15%);
- инфекционные заболевания матери вирусной этиологии (ОРВИ) в I и II триместрах (ОШ=3,64; 95% ДИ: 1,26-10,52;  $p=0,03$  и ОШ=2,7; 95% ДИ: 1,05-6,94;  $p=0,02$  соответственно), вклад фактор — 12%;
- плацентарная недостаточность (факторная нагрузка 0,783, вклад фактора — 15%);
- отсутствие или недостаточная продолжительность прегравидарной подготовки (ОШ=6,0; 95% ДИ: 2,37-15,17;  $p<0,001$ ).

#### **4.4 Факторы риска интранатальной гибели плода, связанные с особенностями течения сверхранних преждевременных родов**

**Состояние шейки матки.** При поступлении в стационар у пациенток производилась оценка состояния родовых путей, в частности, длины шейки матки и ширины цервикального канала (Таблица 4.11). Не всем пациенткам удалось вы-



полнить измерение, т. к. некоторые роженицы находились в активной фазе родов и выполнение ТВ УЗИ было нецелесообразно.

Длина шейки матки не показала ассоциации с исходом родов, но ширина цервикального канала была статистически значимо больше у женщин с интранатальной гибелью плода ( $p=0,05$ ).

Таблица 4.11 — Состояние шейки матки по данным ультразвукового исследования, Ме (Q 25%-Q 75%)

Показатели состояния шейки матки	Интранатальная смертность, n=25	Выжившие дети, n= 87	$p_1$
Длина шейки матки при поступлении, мм	21 (15-34)	25 (20-30)	0,33
Ширина цервикального канала, мм	28 (20-45)	26 (19-40)	<b>0,05</b>

**Токолитическая терапия.** В исследуемых группах токолитическая терапия проводилась по показаниям (Рисунок 4.3) и использовалась только у 31% (9/29) пациенток с интранатальной гибелью плода, тогда как в группе с выжившими детьми частота применения токолитической терапии была статистически значимо выше — 59,8% (55/92;  $p=0,007$ ).

Токолиз гексопреналином и атозибаном применялся в группах с частотой, представленной в Таблице 4.12.

Расчет ОШ показывает, что своевременная токолитическая терапия в 3 раза увеличивает шансы на интранатальную выживаемость плода (ОШ=3,30; 95% ДИ: 1,36-8,05;  $p=0,01$ ), а в ее отсутствие вероятность выживания ребенка в условиях СРПР снижается (ОШ=0,35; 95% ДИ: 0,13-0,93;  $p=0,05$ ).

Таблица 4.12 — Количество пациенток, применявших и не применявших токолитическую терапию, n (%)

Токолитический препарат	Интранатальная смертность, n=29	Выжившие дети, n=92	Всего n=121
Гексопреналин	7 (24,1)	37 (40,2)	44 (36,4)
Атозибан	2 (6,9)	18 (19,6)	20 (16,5)
Не принимали	20 (70,0)	37 (40,2)	57 (47,1)
Всего	29 (100,0)	92 (100,0)	121 (100,0)

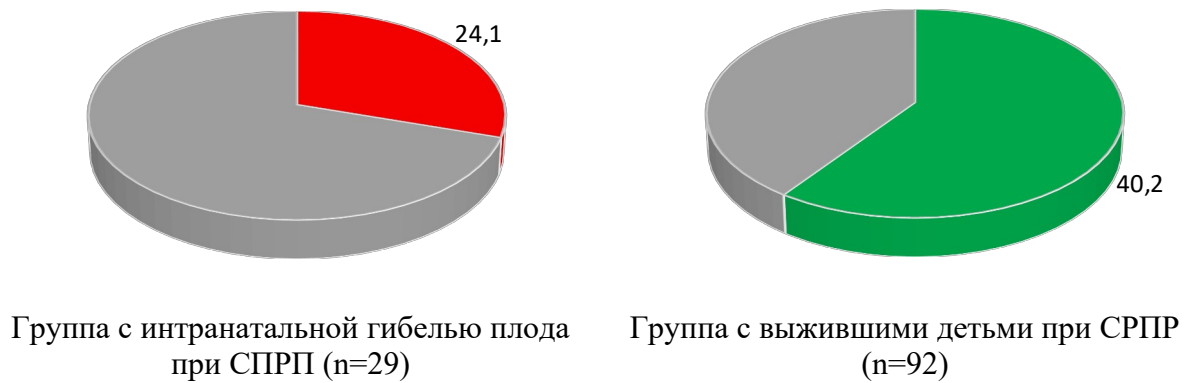


Рисунок 4.3 — Распределение токолитической терапии в изучаемых группах, % (p=0,007)

Оценка эффективности применения гексопреналина по сравнению с неприменением токолитика представлен в Таблице 4.13. Оценка эффективности гексопреналина показала, что применение данного препарата почти в 3 раза снижает риск интранатальной гибели плода по сравнению с неприменением токолитика (ОШ=2,86; 95% ДИ: 1,08-7,57 при p=0,05).

Таблица 4.13 — Оценка эффективности гексопреналина, n (%)

Исход	Применяли (n)		Не применяли (n)		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Выжили	37	50,0	37	50,0	74	100,0
Умерли	7	25,9	20	74,1	27	100,0

Расчет ОШ для оценки эффективности атозибана по сравнению с неприменением токолитика представлен в Таблице 4.14.

Таблица 4.14 — Оценка эффективности атозибана, n (%)

Исход	Применяли (n)	Не применяли (n)	Всего
Выжили	18 (32,7)	37 (67,3)	55 (100,0)
Умерли	2 (6,9)	27 (93,1)	29 (100,0)

Оценка эффективности атозибана показала, что его использование более чем в 6 раз повышает шансы на выживание плода по сравнению с неприменением токолитика (ОШ=6,57; 95% ДИ: 1,40-30,72 при  $p=0,02$ ).

В обоих случаях нижняя и верхняя границы ДИ больше 1, а  $p$  свидетельствует о статистически значимой разнице, значит можно сделать вывод об эффективности обоих препаратов, однако эффективность атозибана была почти в 2 раза выше. Поэтому для оценки преимуществ атозибана перед гексопrenaлином проведен расчет ОШ между этими препаратами (Таблица 4.15).

Таблица 4.15 — Сравнительная оценка эффективности атозибана и гексопrenaлина,  $n$  (%)

Исход	Атозибан	Гексопrenaлин	Не принимали	Всего
Выжили	18 (19,6)	37 (40,2)	37 (40,2)	92 (100,0)
Умерли	2 (6,9)	7 (24,1)	20 (69,0)	29 (100,0)

Оценка отношения шансов между атозибаном и гексопrenaлином показала, что токолиз этими препаратами одинаково эффективно влияет на вероятность выживания ребенка в условиях СРПР (ОШ=1,70; 95% ДИ: 0,32-9,04;  $p=0,81$ ).

Средний срок родов у пациентов, получавших токолитическую терапию в группе с интранатальной смертностью составил  $24/4 \pm 0,2$  недели, в группе с выжившими детьми  $26/4 \pm 0,1$  недели.

**Профилактика респираторного дистресс-синдрома новорожденного.** Антенатальная профилактика РДС проводилась в группах с различной частотой (Таблица 4.16). В группе с интранатальной смертностью профилактика РДС была применена у 12 (41%) пациенток, а в группе с выжившими детьми — у 77 (84%) ( $p=0,001$ ). Профилактика РДС оказалась значимо ассоциирована с выживаемостью ребенка в условиях СРПР (ОШ=5,37; 95% ДИ: 2,19-13,14;  $p=0,001$ ), а в ее отсутствие снижалась (ОШ=0,22; 95% ДИ: 0,09-0,48;  $p=0,001$ ).

Таблица 4.16 — Профилактика РДС, n (%)

Исход	Проводили (n)	Не проводили (n)	Всего
Группа с выжившими детьми	77 (83,7)	15 (16,3)	92 (100,0)
Группа с интранатальной смертностью	12 (41,4)	17 (58,6)	29 (100,0)

**Характеристика околоплодных вод и длительности безводного промежутка.** В группе с интранатальной гибелью плода преждевременное излитие околоплодных вод было у 17 женщин (58,6%), в группе с выжившими детьми — у 47 (51,0%).

Характер околоплодных вод различался в группах, в зависимости от исхода беременности (Таблица 4.17).

В группе с интранатальной гибелью плода в более, чем половине клинических наблюдений (58,6%, 17/29) околоплодные воды были мекониальные, а в группе с выжившими детьми — только в 13,1% (12/92). Этот клинический признак также оказался ассоциирован с повышением риска интранатальной гибели плода в условиях СРПР (ОШ=9,44; 95% ДИ: 3,63-24,57;  $p < 0,001$ ).

Таблица 4.17 — Характер околоплодных вод, n (%)

Характер вод	Интранатальная смертность, n=29	Выжившие дети, n= 92	p
Светлые	12 (41,4)	80 (86,9)	<0,001
Мекониальные	17 (58,6)	12 (13,1)	

Длительность безводного промежутка была статистически значимо меньше в группе с интранатальной смертностью:  $35,3 \pm 4,1$  часа по сравнению с  $41,7 \pm 6,1$  часа в группе с неонатальной смертностью ( $p=0,044$ ).

**Антибактериальная терапия при ПРПО.** АБТ при преждевременном излитии околоплодных вод применялась строго по показаниям и не стала фактором, дискриминирующим группы пациенток в зависимости от акушерских исходов (Рисунок 4.4).

Вместе с тем, нельзя не отметить, что была выявлена тенденция к увеличению применения антибактериальных препаратов в группах с худшим исходом СРПР — в группе с интранатальной гибелью плода доля пациенток, получавших антибактериальную терапию, составила 58,6% (17/29), а в группе с выжившими детьми — 51,1% (47/92,  $p=0,48$ ).

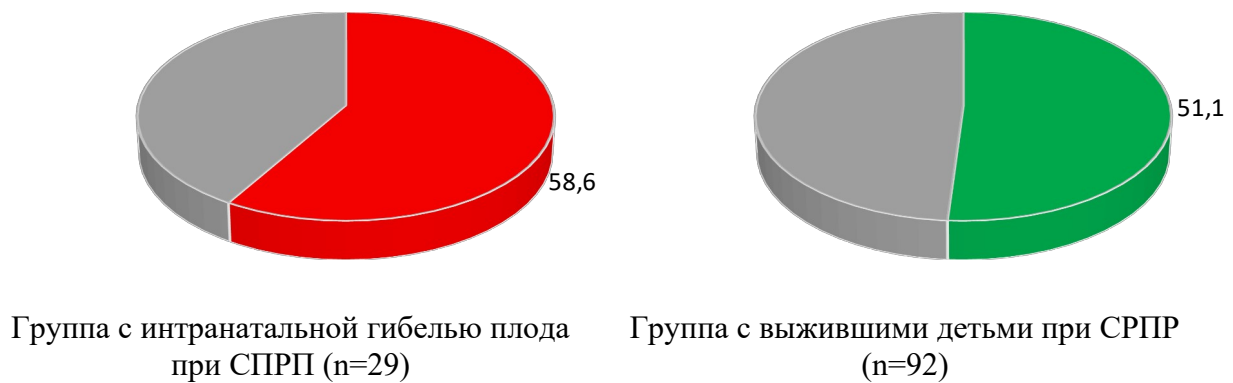


Рисунок 4.4 — Применение антибактериальной терапии при ПРПО (%)

**Метод родоразрешения.** В обследованных группах выявлено статистически значимое ( $p < 0,001$ ) различие в методе родоразрешения (Рисунок 4.5).

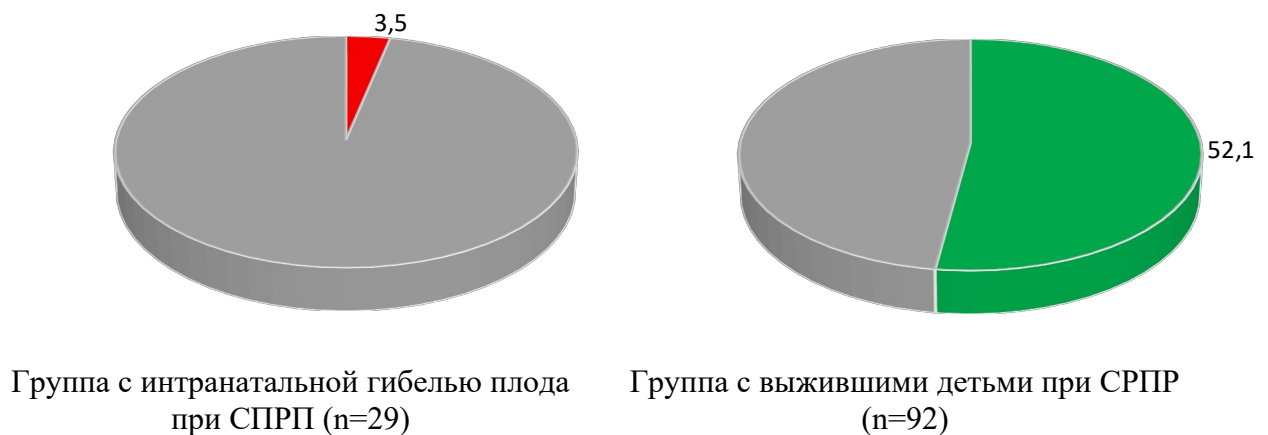


Рисунок 4.5 — Частота КС (%)

Частота КС в группе с интранатальной гибелью плода составила всего 3,5% (1 женщина), в группе выживших детей — более половины беременных — 52,1% (48/92) и, таким образом, при КС шансы на выживание ребенка многократно увеличиваются (ОШ=30,55; 95% ДИ: 3,99-234,02;  $p < 0,0001$ ).

Средний срок родоразрешения в группе выживших детей составил  $26/3 \pm 0,1$  недели, в группе с интранатальной гибелью плода —  $24/1 \pm 0,1$  недели ( $p < 0,001$ ) (Таблица 4.18).

**Особенности течения родов.** Выявлены статистически значимые различия в длительности родов — они отличались большей продолжительностью у женщин из группы с интранатальной смертностью по сравнению с таковой у женщин, чьи дети выжили, хотя и те, и другие были быстрыми (Таблица 4.18).

Таблица 4.18 — Особенности течения родов, ( $M \pm SD$ )

Оцениваемый критерий	Интранатальная смертность, n=29	Выжившие дети, n= 92	p
Длительность интервала от поступления до родоразрешения, сут	$2,5 \pm 0,7$	$3,4 \pm 0,5$	<b>0,018</b>
Срок родоразрешения, нед	$24,1 \pm 0,2$	$26,3 \pm 0,1$	<b>&lt;0,001</b>
Длительность родов, часы (только у женщин с влагалищными родами)	$5,5 \pm 0,4$	$3,3 \pm 0,4$	<b>0,002</b>

Срок родоразрешения оказался не только критерием, по которому наблюдались различия при сравнении двух групп, этот показатель обладал функцией предиктора акушерского исхода родов. Построенная модель логит-регрессии показала значимую ассоциацию срока родоразрешения и вероятности выживания ребенка в условиях СРПР.

При рождении ребенка в сроке  $22/6$  недели вероятность его гибели составляла 85%, напротив уже при сроке беременности  $25/6$  недель ребенок имел 85-процентную вероятность выживания (Рисунок 4.6).

Принимая во внимание логит-регрессионную модель сопряженности срока родоразрешения с выживаемостью ребенка, можно добавить, что выявленная нами ассоциация токолиза с повышением выживаемости ребенка может объясняться его влиянием на срок родоразрешения.

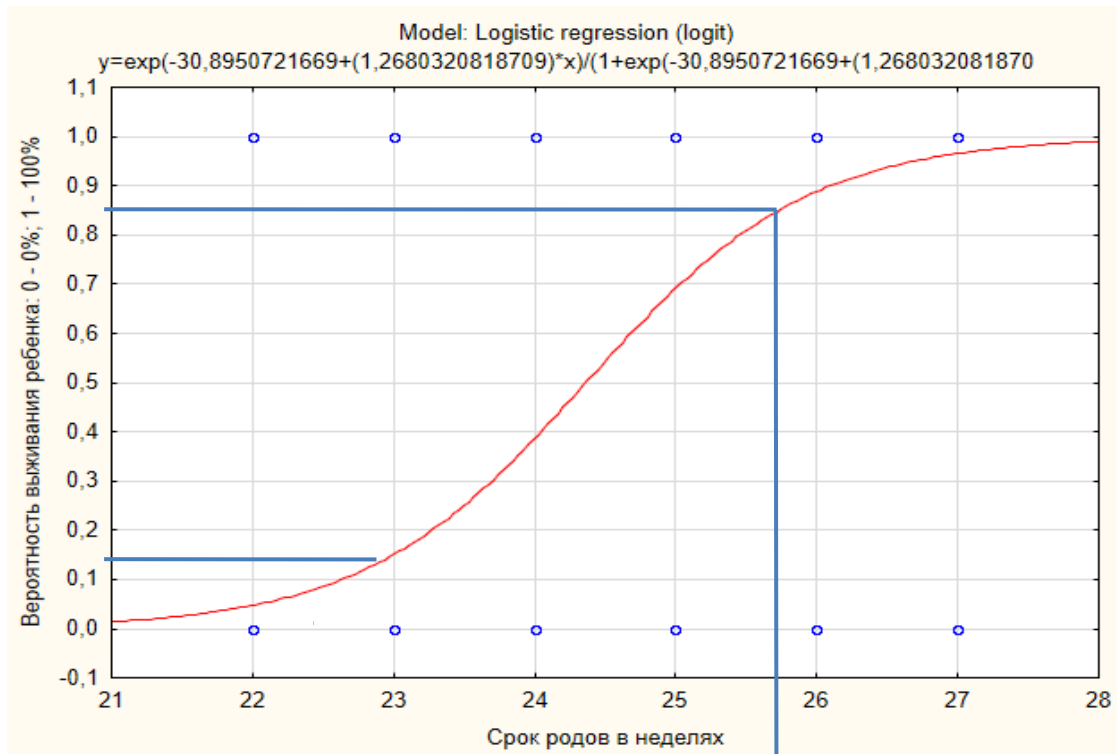


Рисунок 4.6 — Ассоциация срока родоразрешения и вероятности выживания ребенка в условиях СРПР

**Осложнения родов и послеродового периода.** В Таблице 4.19 представлены осложнения родов и послеродового периода.

Таблица 4.19 — Осложнения в родах и послеродовом периоде, n (%)

Оцениваемый критерий	Интранатальная смертность, n=29	Выжившие дети, n= 92	p
Осложнения родов	6 (20,7)	14 (15,2)	0,49
ХА	11 (37,9)	11 (12,0)	<b>0,002</b>
АБТ в родах и послеродовом периоде	25 (86,2)	74 (80,4)	0,48
Осложнения пуэрперия	13 (44,8)	33 (35,9)	0,38

Как следует из проведенного анализа, частота осложнений родов в группах не имела статистически значимых различий. Выявлена значимая разница в частоте ХА между женщинами с интранатальной смертностью и теми, чьи дети выжили — 11 (37,9%) и 11 (12,0%), соответственно.

Несомненно, что ХА явился патогенетическим фактором не только развития СРПР, но и предиктором акушерского исхода — наличие этого осложнения родов

в 4,5 раза увеличивает риски интранатальной гибели плода в условиях СРПР с ОШ=4,50 (95% ДИ: 1,69-11,9;  $p=0,004$ ).

Анализ латентных факторов в родах и послеродовом периоде показал, что интранатальная гибель плода находится в прямой ассоциации с их осложнениями и предшествующим состоянием шейки матки, и в обратной — с проведением токолитической терапии и профилактикой РДС (Таблица 4.20).

Таблица 4.20 — Результаты факторного анализа сопряженности особенностей течения родов и послеродового периода и интранатальной гибели плода при СРПР

Критерии родов и послеродового периода	Латентный фактор 1	Латентный фактор 2
Осложнения пуэрперия	<b>0,737549</b>	-0,023112
Хориоамнионит	<b>0,872029</b>	-0,112531
Проведение профилактики РДС	0,593837	<b>-0,783289</b>
Проведение токолитической терапии	0,593837	<b>-0,783289</b>
Ширина цервикального канала	<b>0,884834</b>	-0,326652
Длина ШМ при поступлении	<b>0,834868</b>	-0,224295
Собственное значение фактора	3,596596	3,083158
Процент информации, описываемой фактором	30%	25,7%

Первый латентный фактор, увеличивающий риск интранатальной гибели плода, может быть обозначен как «материнский»: в качестве составляющих в него вошли характеристика шейки матки, а также ХА, как следствие ее несостоятельности. Второй латентный фактор, снижающий риски интранатальной смертности плода — «организационный» — его составляющие: проведение токолитической терапии и профилактики РДС. Доля предикции скрытых факторов в родах составила 55,7%.

**Резюме.** Таким образом, характер околоплодных вод (мекониальные) и наличие ХА значительно повышает риск интранатальной гибели плода в условиях СРПР (ОШ=9,44; 95% ДИ: 3,63-24,57;  $p<0,001$  и ОШ=4,50 95% ДИ: 1,69-11,9;  $p=0,004$  соответственно).

Своевременная и адекватная токолитическая терапия в 3 раза увеличивает шансы на интранатальную выживаемость плода (ОШ=3,30; 95% ДИ: 1,36-8,05;



$p=0,01$ ). При рождении ребенка в сроке 22/6 недели вероятность его гибели составляет 85%, напротив уже при сроке беременности 25/6 недель ребенок имеет 85-процентную вероятность выживания. Профилактика РДС оказалась значимо ассоциирована со снижением риска интранатальной гибели плода (ОШ=5,37; 95% ДИ: 2,19-13,14;  $p=0,001$ ). При проведении КС шансы на выживание новорожденного многократно повышаются (ОШ=30,55; 95% ДИ: 3,99-234,02;  $p < 0,0001$ ).

## ГЛАВА 5. АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА НЕОНАТАЛЬНОЙ СМЕРТНОСТИ ПОСЛЕ СВЕРХРАННЫХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

### 5.1 Социально-демографические и анамнестические факторы риска неонатальной гибели новорожденного

**Возраст матери.** Анализ возраста матерей с неонатальной гибелью новорожденного показал, что большинство пациенток находились в среднем и старшем репродуктивном возрасте (от 20 до 35 лет) — 58,8% (30/51), в группе сравнения — 65,2% (60/92) ( $p=0,56$ ), Средний возраст так же был сопоставим —  $32,6\pm 0,9$  и  $32,5\pm 0,6$  года соответственно ( $p=0,76$ ). Распределение пациенток по возрасту показано на Рисунке 5.1.

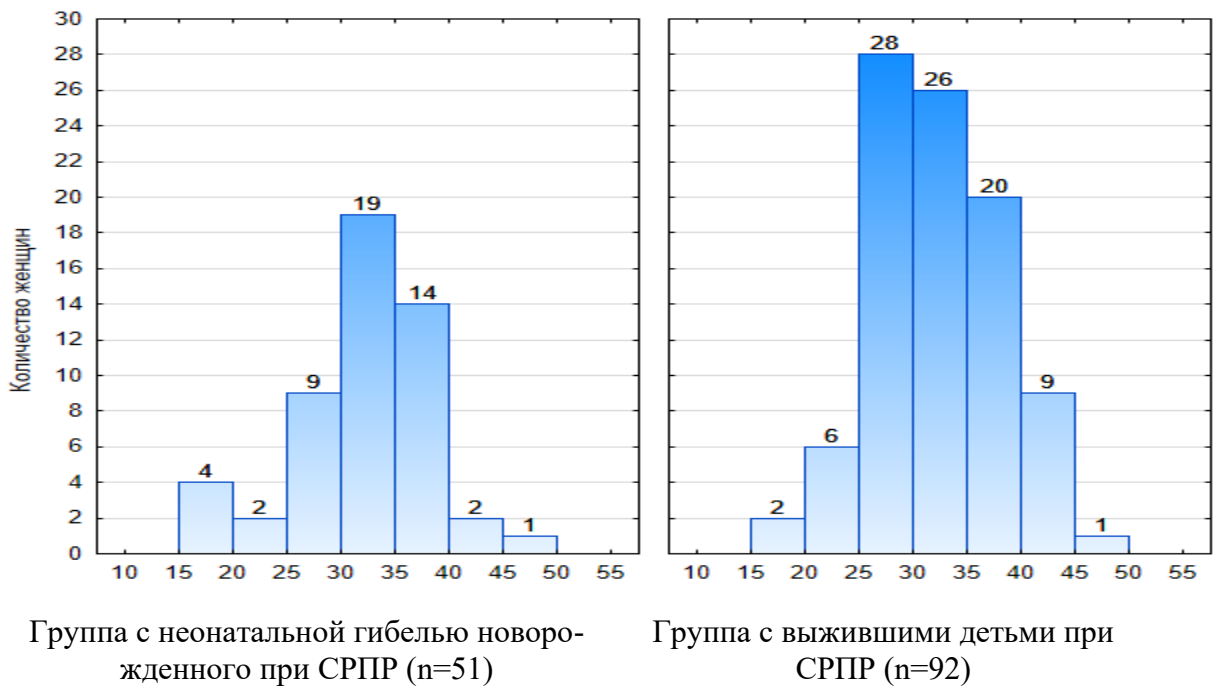


Рисунок 5.1 — Распределение обследованных пациенток по возрасту при СРПР

Пациенток старше 35 лет было 33,3% (17/51) и 32,6% (30/92),  $p=0,92$ . Старший репродуктивный возраст матери не оказывает влияния на риск неонатальной смертности (ОШ=1,03; 95% ДИ: 0,50-2,14,  $p=0,92$ ).

**Медико-социальные характеристики.** В ходе проведенного анализа было выявлено, что пациентки обеих групп были сопоставимы по основным медико-социальным характеристикам (Таблица 5.1).

Таблица 5.1 — Медико-социальные характеристики

Оцениваемый критерий	Неонатальная смертность, n=51	Выжившие дети, n=92	p
Возраст, лет (M±SD)	32,6±0,9	32,5±0,6	0,76
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (M±SD)	26,6±0,5	26,2±0,4	0,44
Не замужем, n (%)	19 (37,3)	29 (31,5)	0,48
Состоит в браке, n (%)	32 (62,8)	63 (68,5)	
Высшее, n (%)	24 (47,1)	50 (54,4)	0,58
Среднее, n (%)	25 (49,0)	37 (40,2)	
Неоконченное среднее, n (%)	2 (3,9)	5 (5,4)	
Не работают, n (%)	22 (43,1)	27 (29,4)	0,09
Работают, n (%)	29 (56,9)	65 (70,7)	
Курение, n (%)	8 (15,7)	13 (14,1)	0,80

Примечание: p — уровень значимости различий (здесь и далее определяли при помощи критериев Манна-Уитни с поправкой Бонферрони для количественных признаков,  $\chi^2$  — для качественных)

Большинство пациенток состояли в браке, имели среднее или высшее образование, были работающими, не практиковали табакокурение. У курящих пациенток этот фактор не оказал влияния на риск неонатальной смерти (ОШ=1,13; 95% ДИ: 0,44-2,94, p=1,0).

В Таблице 5.2 представлены данные акушерско-гинекологического анамнеза, анализ которых показал, что по исходу СРПР по всем сравниваемым показателям различий между группами не было.

Следует отметить, что в отличие от группы с интранатальной гибелью плода, ПР в анамнезе не имели связи с риском неонатальной смертности (ОШ=1,70; 95% ДИ: 0,53-4,63, p=0,30).

Перенесенные ранее гинекологические заболевания представлены в Таблице 5.3, частота и виды которых не отличались у женщин с неонатальной смертностью и теми, чьи дети выжили, за исключением частоты бесплодия в анамнезе, которое отмечалось значимо чаще у женщин с неблагоприятным исходом СРПР, составив 25,5% против 12,0% в группе с выжившими детьми (p=0,04), что отрази-

лось на увеличении риска неонатальной смерти новорожденного в 2,5 раза (ОШ=2,52; 95% ДИ: 1,03-6,13; p=0,04).

Таблица 5.2 — Акушерско-гинекологический анамнез пациенток со СРПР

Параметры	Неонатальная смертность, n=51	Выжившие дети, n=92	p
Менархе, лет	13,0±0,1	13,0±0,1	0,75
Продолжительность менструации, M±SD дни	4,5±0,1	4,7±0,1	0,29
Нерегулярный МЦ, n (%)	13 (25,5)	15 (16,3)	0,18
Возраст начала половой жизни, M±SD лет	18,6±0,3	18,2±0,2	0,45
Искусственные аборты, n (%)	14 (27,5)	18 (19,6)	0,52
Среднее количество медабортов, M±SD	0,4±0,1	0,8±0,2	0,43
НБ в анамнезе, n (%)	10 (19,6)	16 (17,4)	0,16
Среднее количество НБ, M±SD	0,4±0,1	0,4±0,1	0,40
Внематочная беременность, n (%)	3 (5,9)	4 (4,4)	0,68
ПР в анамнезе, n (%)	6 (11,8)	17 (18,5)	0,30
КС в анамнезе, n (%)	4 (7,8)	13 (14,1)	0,27

Таблица 5.3 — Гинекологические заболевания у женщин со СРПР, n (%)

Параметры	Неонатальная смертность, n=51	Выжившие дети, n=92	p
Гинекологические заболевания в анамнезе	34 (66,7)	52 (56,5)	0,24
Бесплодие I или II	13 (25,5)	11 (11,9)	<b>0,04</b>
ИППП	9 (17,7)	15 (16,3)	0,84
Заболевания ШМ	17 (33,3)	38 (41,3)	0,35
Операции на ОМТ	10 (19,6)	17 (17,4)	0,87

В Таблице 5.4 представлена структура экстрагенитальных заболеваний. В обеих группах большинство пациенток имели те или иные экстрагенитальные заболевания, значимых различий выявлено не было — как и в случае с группой женщин с интранатальной смертностью, по этому признаку выборка оказалась гомогенной.

Данные факторного анализа анамнеза женщин с неонатальной смертностью новорожденного после СРПР представлены в Таблица 5.5. Анализ выявил 3 латентных фактора, сопряженных с неблагоприятным исходом СРПР.

Таблица 5.4 — Экстрагенитальные заболевания у женщин со СРПР, n (%)

Заболевания	Неонатальная смертность, n=51	Выжившие дети, n=92	p
Экстрагенитальные заболевания, из них:	45 (88,2)	74 (80,4)	0,23
артериальная гипертензия	13 (25,5)	22 (23,9)	0,83
заболевания эндокринной системы	10 (19,6)	21 (22,8)	0,65
заболевания нервной системы	2 (3,9)	5 (4,3)	0,69
заболевания пищеварительной системы	13 (25,5)	20 (21,7)	0,61
заболевания органов чувств	12 (23,5)	20 (21,7)	0,81
заболевания органов дыхания	11 (23,5)	10 (10,9)	0,14
заболевания органов мочеиспускания	12 (23,5)	25 (27,2)	0,63
варикозная болезнь	21 (41,2)	35 (38,0)	0,71
Оперативное вмешательство	7 (13,3)	23 (25,0)	0,11

Таблица 5.5 — Результаты факторного анализа сопряженности анамнеза с неонатальной гибелью новорожденного после СРПР

Анамнестические критерии	ЛФ 1	ЛФ 2	ЛФ 3
Медицинские аборт	0,242122	-0,076089	<b>0,796422</b>
Количество медицинских абортов	0,161382	-0,102320	<b>0,784109</b>
НБ	<b>0,786257</b>	-0,022358	0,165304
Количество НБ	<b>0,817802</b>	0,088771	0,080319
Возраст менархе	0,080209	<b>0,713308</b>	-0,144329
Гинекологические заболевания	0,009681	<b>0,836675</b>	0,154196
Собственное значение фактора	3,166397	3,005340	2,858267
Процент информации, описываемой фактором	11%	10%	10%

Примечание: ЛФ — латентный фактор

Первый латентный фактор отражает связан с НБ в анамнезе, второй — ассоциирован с гинекологическими заболеваниями в анамнезе, а также положительно сопряжен с возрастом менархе, третий — ассоциирован с медицинским аборт в анамнезе.

Процент предикции, описываемой выявленными латентными факторами при сужении объема выборки до исключительно женщин с неонатальной гибелью новорожденного, находится в пределах 10-11%, что не позволяет отнести их к факторам риска неонатальной смерти плода.

**Резюме.** Таким образом, среди возможных медико-социальных и анамнестических факторов риска неонатальной смертности новорожденного после СРПР был выделен только один — бесплодие в анамнезе (ОШ=2,52; 95% ДИ: 1,03-6,13;  $p=0,04$ ).

## 5.2 Факторы риска неонатальной гибели новорожденного, обусловленные особенностями прегравидарного периода и течения настоящей беременности

**Беременность, наступившая в результате вспомогательных репродуктивных технологий.** Доля женщин, прибегших к ВРТ, составила в группах с неонатальной смертностью и с выжившими детьми 17,7% (9/51) и 7,3% (6/92) соответственно, различия оказались статистически незначимыми ( $p=0,07$ ), несмотря на выявленную тенденцию к более высокой частоте использования ВРТ в группе женщин с неонатальной смертностью.

Тем не менее этот фактор оказался значимым в повышении риска неонатальной смертности новорожденного с ОШ=3,7 (95% ДИ: 1,03-9,20).

**Прегравидарная подготовка.** Сведения о прегравидарной подготовке представлены в Таблице 5.6.

Таблица 5.6 — Частота и длительность прегравидарной подготовки, n (%)

Длительность прегравидарной подготовки	Неонатальная смертность, n=51	Выжившие дети, n= 92	p
Не проводилась	25 (49,2)	28 (30,4)	0,04
Менее 1 месяца	12 (23,5)	15 (16,3)	0,40
От 1 месяца до 3 месяцев	14 (27,3)	49 (53,3)	<b>0,005</b>

Как следует из Таблицы 5.6, прегравидарная подготовка более месяца проводилась в 2 раза реже в группе женщин с неонатальной смертностью по сравнению с выжившими детьми (27,3 против 53,3% соответственно,  $p=0,005$ ). Риск неонатальной смертности был выше в 3 раза при отсутствии или недостаточной продолжительности прегравидарной подготовки (ОШ=3,01; 95% ДИ: 1,44- 6,31;  $p=0,005$ ).

**Паритет.** В обеих группах первобеременные женщины составили менее половины — 21 (41,1%) против 29 (31,6%) в группе с выжившими детьми. Различие не носило статистически значимого характера и не оказало влияния на риск неонатальной смерти (ОШ=1,52; 95% ДИ: 0,75-3,09,  $p=0,25$ ).

Повторнобеременных женщин было 30 (58,9%) против 63 (68,4%) соответственно. Повторная беременность также не оказала влияния на риск неонатальной смерти (ОШ=0,66; 95% ДИ: 0,32-1,34;  $p=0,33$ ).

**Наблюдение в женской консультации и осложнения беременности.** Большинство пациенток явились в женскую консультацию для постановки на учет по беременности в сроке до 12 недель. В группе с неонатальной смертностью таких пациенток было 84,3% (43/51), в группе с выжившими детьми — 86,9% (80/92,  $p=0,66$ ). Ранее взятие на учет по беременности и, соответственно, большее число посещений к участковому акушеру-гинекологу не влияло на риск неонатальной смертности (ОШ=0,81; 95% ДИ: 0,31-2,12,  $p=0,66$ ).

**Осложнения беременности.** В обеих группах были выявлены осложнения течения беременности, причем как в I триместре беременности, так и позднее (таблицы 5.7 и 5.8).

Таблица 5.7 — Осложнения и заболевания в первом триместре у беременных со СРПР, n (%)

Осложнение беременности, заболевание	Неонатальная смертность, n=51	Выжившие дети, n=92	p
Осложнения I триместра	27 (52,9)	46 (50,0)	0,73
Угроза прерывания беременности	23 (45,1)	39 (42,4)	0,75
ОРВИ	7 (13,7)	10 (10,9)	0,61
ИППП	0 (0,0)	1 (1,1)	0,38

Осложнения беременности в первом триместре отмечены у каждой второй беременной в обеих группах. Самым частым осложнением была угроза прерывания беременности — 45,1% (23/51) и 42,4% (39/92) соответственно ( $p=0,75$ ).

Осложнения второго триместра, так же, как и первого не показали значимых ассоциаций с неонатальной гибелью новорожденного и встречались с одинаковой частотой в обеих группах. Как и в первом триместре наиболее частым

осложнением была угроза прерывания беременности 60,8% (31/51) и 52,2% (48/92) соответственно ( $p=0,32$ ).

Таблица 5.8 — Осложнения и заболевания во втором триместре у беременных со СРПР, n (%)

Осложнение беременности, заболевание	Неонатальная смертность, n=51	Выжившие дети, n=92	p
Осложнения во II триместре	51 (100,0)	91 (98,9)	0,45
Угроза прерывания беременности	31 (60,8)	48 (52,2)	0,32
Анемия	19 (37,3)	34 (36,9)	0,97
ОРВИ	6 (11,8)	15 (16,3)	0,46
ИППП	0 (0,0)	1 (1,1)	0,45
Плацентарная недостаточность	4 (7,8)	19 (20,7)	0,23
ПОНРП	0 (0,0)	16 (17,4)	0,11
Гестационный пиелонефрит	1 (1,9)	8 (8,7)	0,11
Преэклампсия, эклампсия	6 (11,8)	13 (14,1)	0,69
ГСД	3 (5,9)	8 (8,7)	0,54

В отличие от пациенток с интранатальной гибелью плода, ОРВИ в первом триместре не оказало значимого влияния на неонатальную смертность (ОШ=1,31; 95% ДИ: 0,46-3,67;  $p=0,61$ ), равно как и во втором триместре (ОШ=0,68; 95% ДИ: 0,25-1,89,  $p=0,46$ ).

Частота плодов с врожденными пороками развития по данным УЗИ в группе с неонатальной смертностью составила 3,8% ( $n=2$ ), как и в группе сравнения — 2,1% ( $n=2$ ) ( $p=0,54$ ).

### 5.3 Медицинские вмешательства во время беременности

**Коррекция ИЦН.** ИЦН по данным УЗИ и необходимость ее коррекции встречались в рассматриваемых группах с одинаковой частотой. ИЦН была выявлена у 14 (28,0%) женщин группы с неонатальной смертностью, в группе женщин с выжившими детьми таких было 33 (37%). Коррекцию ИЦН провели 7 (13,7% от числа беременных с ИЦН в группе) женщинам из группы неонатальной смертности и 24 (26,1%) — в группе с выжившими детьми, однако статистически разница оказалась незначимой ( $p=0,08$ ).



**Применение препаратов прогестерона во время беременности.** Практически 2/3 беременных в каждой из групп получали препараты прогестерона (Рисунок 5.2, Таблица 5.9), причем доля принимавших оказалась равновеликой в обеих. Прием прогестерона не оказал влияния на снижение риска неонатальной смертности (ОШ=1,00; 95% ДИ: 0,49-2,01; 0,99).

Влияние ПП на срок родоразрешения было аналогичным выявленному в ходе сравнительного анализа данных групп пациенток с выжившими детьми и с интранатальной гибелью.

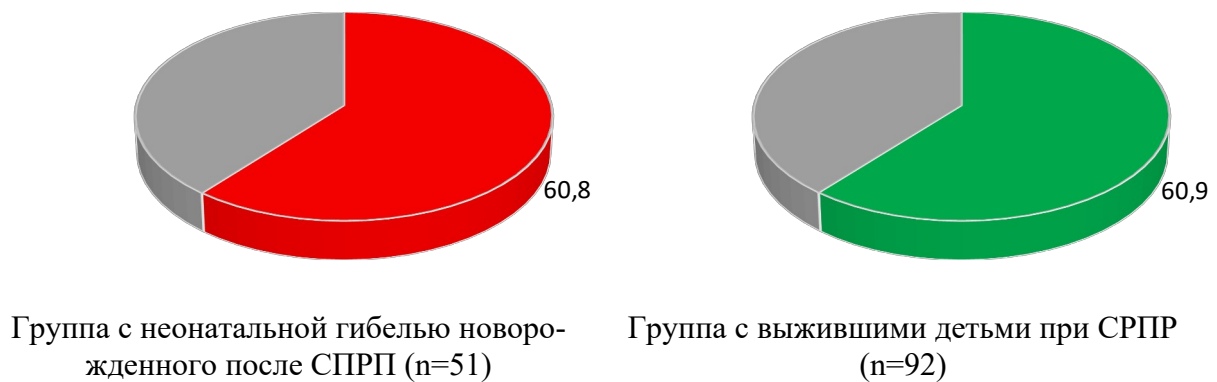


Рисунок 5.2 — Использование препаратов прогестерон во время беременности (%)

Таблица 5.9 — Применение препаратов прогестерона во время беременности

Осложнение беременности, заболевание	Неонатальная смертность, n=51	Выжившие дети, n=92	pI
Принимали препараты прогестерона, n (%)	31 (60,8)	56 (60,9)	0,99
Срок родоразрешения у принимавших препараты прогестерона <sup>2</sup> , M±SD нед	24,9±0,3	26,4±0,1	<0,001
Срок родоразрешения у не принимавших препараты прогестерона <sup>2</sup> , M±SD нед	24,9±0,4	26,1±0,2	0,009
pII 2	0,97	0,50	

Примечание: уровень значимости оценивали при помощи: 1 — критерия хи-квадрат, 2 — критерия Манна-Уитни; уровень значимости различий: p<sub>I</sub> — между группами в зависимости от акушерского исхода родов; p<sub>II</sub> — внутри групп по акушерскому исходу в зависимости от приема препаратов прогестерона.

Как следует из приведенных данных, срок родоразрешения в группах практически не отличался в зависимости от прогестероновой поддержки.

Проведенный факторный анализ критериев оценки течения настоящей беременности не выявил значимых латентных факторов, сопряженных с неонатальной гибелью новорожденного, за исключением такого осложнения, как угроза прерывания беременности в I триместре. Факторная нагрузка этого показателя составила 0,87, а процент информации, описываемый фактором — 22%.

**Резюме.** Таким образом, выделен один фактор риска неонатальной смертности новорожденного после СРПР, связанный с особенностями прегравидарного периода — отсутствие или недостаточная продолжительность прегравидарной подготовки (ОШ=3,01; 95% ДИ: 1,44-6,31;  $p=0,005$ ), а также один фактор, связанный с особенностями течения беременности — увеличение риска на 22% при угрозе прерывания беременности в I триместре (факторная нагрузка 0,87).

#### 5.4 Факторы риска неонатальной гибели новорожденного, связанные с особенностями течения сверхранных преждевременных родов

**Состояние шейки матки.** При поступлении в стационар у пациенток производилась оценка состояния родовых путей, в частности, с помощью УЗИ оценивалась длина шейки матки и ширина цервикального канала (Таблица 5.10). В группе с неонатальной смертностью ТВУЗИ удалось выполнить 47 (92,1%) женщинам, в группе с выжившими детьми — 87 (94,6%) женщинам.

Таблица 5.10 — Состояние шейки матки по данным ультразвукового исследования, Ме (Q 25%-Q 75%)

Показатели состояния шейки матки	Неонатальная смертность, n=47	Выжившие дети, n=87	P <sub>1</sub>
Длина шейки матки при поступлении, мм	25 (20-30)	25 (20-30)	0,36
Ширина цервикального канала, мм	26 (15-40)	26 (19-40)	0,49

Если при сравнении этих показателей у женщин с интранатальной гибелью и выжившими детьми была выявлена разница в ширине цервикального канала, то группа с неонатальной гибелью и выжившими детьми оказалась статистически однородной по сравниваемым показателям состояния шейки матки.

**Токолитическая терапия.** В названных группах была проведена оценка результатов токолитической терапии, проводимой по упомянутым ранее показаниям (Рисунок 5.3). Токолитическая терапия использовалась у 56,8% (29/51) пациенток с неонатальной гибелью плода и у 59,8% (55/92) — с выжившими детьми и была сопоставима между группами ( $p=0,73$ ).

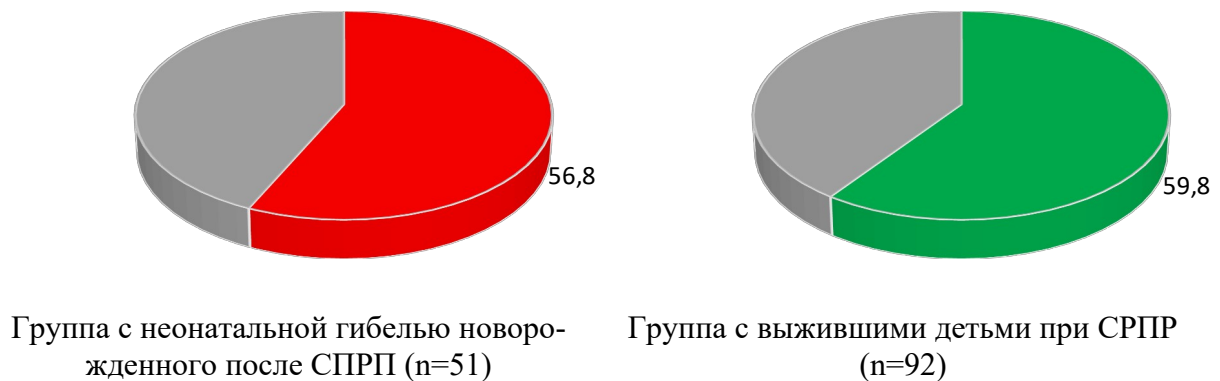


Рисунок 5.3 — Распределение токолитической терапии в изучаемых группах, % ( $p=0,73$ )

Частота токолиза гексопреналином и атозибаном в группах с выжившими детьми и неонатальной гибелью новорожденного также оказалась сопоставимой (Таблица 5.11).

Таблица 5.11 — Количество пациенток, применявших и не применявших токолитическую терапию, n (%)

Токолитический препарат	Неонатальная смертность, n=51	Выжившие дети, n=92	p	Всего, n=143
Гексопреналин, n (%)	20 (39,2)	37 (40,2)	0,60	57 (39,9)
Атозибан, n (%)	9 (17,6)	18 (19,6)	0,23	27 (18,9)
Не принимали	22 (70,0)	37 (40,2)	0,87	59 (41,3)
Всего	51 (100,0)	92 (100,0)	—	143 (100,0)

Оценка отношения шансов показала, что токолиз гексопреналином и атозибаном не влияет на риск неонатальной смертности новорожденного (ОШ=0,89; 95% ДИ: 0,44-1,77;  $p=0,87$ ) или выживаемости ребенка в условиях СРПР (ОШ=1,13; 95% ДИ: 0,56-2,26;  $p=0,87$ ).

Средний срок родов у пациентов, получавших токолитическую терапию в группе с неонатальной смертностью составил  $25/2 \pm 0,2$  недели, в группе с выжившими детьми  $26/4 \pm 0,1$  недели.

**Профилактика респираторного дистресс-синдрома.** Антенатальная профилактика РДС проводилась с сопоставимой частотой в группах женщин в зависимости от рассматриваемых акушерских исходов. В группе с неонатальной смертностью новорожденного профилактика РДС была проведена у 35 (68%) пациенток, а в группе с выжившими детьми — у 77 (84%) ( $p=0,20$ ) (Таблица 5.12).

Таблица 5.12 — Профилактика РДС, n (%)

Исход	Проводили (n)	Не проводили (n)	Всего
Группа с выжившими детьми	77 (83,7)	15 (16,3)	92 (100,0)
Группа с неонатальной смертностью	35 (68,6)	16 (31,4)	51 (100,0)

Профилактика РДС снижала риск смертности в неонатальном периоде в условиях СРПР (ОШ=0,43; 95% ДИ: 0,19-0,96;  $p=0,04$ ), а в ее отсутствие неонатальная смертность увеличивалась более чем в 2 раза (ОШ=2,35; 95% ДИ: 1,04-5,26,  $p=0,04$ ).

**Характеристика околоплодных вод и безводного промежутка.** Характер околоплодных вод различался в группах, в зависимости от исхода СРПР (Таблица 5.13).

Таблица 5.13 — Характер околоплодных вод, n (%)

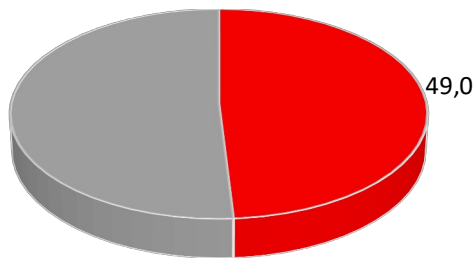
Характер вод	Неонатальная смертность, n=51	Выжившие дети, n=92	p
Светлые	38 (74,5)	80 (86,9)	0,06

Мекониальные	13 (25,5)	12 (13,1)	
--------------	-----------	-----------	--

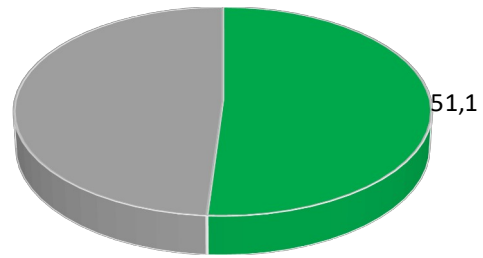
В группе женщин с неонатальной смертностью новорожденного в 2 раза чаще встречались мекониальные околоплодные воды, однако разница была статистически не значима и отношение шансов не показало статистического значения этого показателя (ОШ=2,28; 95% ДИ: 0,95-5,47;  $p=0,06$ ).

В группе с неонатальной смертностью плода преждевременное излитие околоплодных вод было у 25 женщин (49,0%), в группе с выжившими детьми — у 47 (51,0%). Длительность безводного промежутка не различалась в группах:  $41,7 \pm 6,1$  и  $44,1 \pm 1,9$  часа соответственно ( $p=0,04$ ).

**Антибактериальная терапия при ПРПО.** АБТ при преждевременном излитии околоплодных вод применялась строго по показаниям и не стала фактором, дискриминирующим группы пациенток в зависимости от акушерских исходов (Рисунок 5.4). В группе с неонатальной гибелью новорожденного доля пациенток с АБТ составила 49,0% (25/51), а в группе с выжившими детьми — 51,1% (47/92,  $p=0,81$ ).



Группа с неонатальной гибелью новорожденного после СРП (n=51)



Группа с выжившими детьми при СРП (n=92)

Рисунок 5.4 — Применение антибактериальной терапии при ПРПО (%)

**Метод родоразрешения.** В указанных группах выявлено статистически значимое ( $p=0,05$ ) различие в методе родоразрешения (Рисунок 5.5).

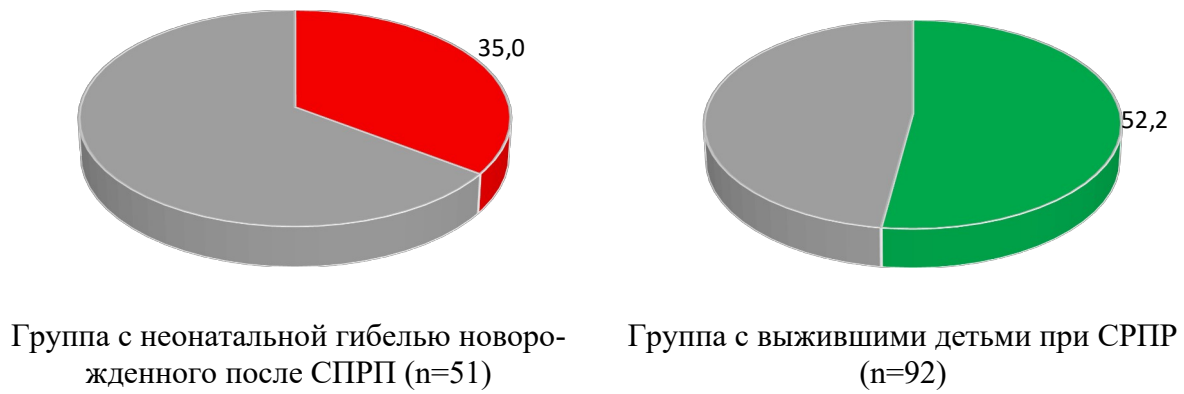


Рисунок 5.5 — Частота КС (%)

Частота КС в группе с неонатальной гибелью плода составила 35% (18 женщин), в группе выживших детей оперативным путем родоразрешено более половины беременных — 52,2% (48 женщин),  $p=0,05$ . Анализ показал снижение риска неонатальной смертности с увеличением частоты КС (ОШ=2,0; 95% ДИ: 0,99-4,05;  $p=0,05$ ).

**Особенности течения родов.** Средний срок родоразрешения в группе выживших детей составил  $26/3 \pm 0,1$  недели, в группе с неонатальной гибелью новорожденного —  $24/9 \pm 0,2$  недели ( $p < 0,001$ ). Выявлены статистически значимые различия в длительности влагалищных родов — они отличались большей продолжительностью у женщин из группы с неонатальной смертностью по сравнению с таковой у женщин, чьи дети выжили (Таблица 5.14).

Таблица 5.14 — Особенности течения родов,  $M \pm SD$ 

Оцениваемый критерий	Неонатальная смертность, n=51	Выжившие дети, n=92	p
Длительность интервала от поступления до родоразрешения, дни	2,6 ( $\pm 0,3$ )	3,4 ( $\pm 0,5$ )	<b>0,03</b>
Срок родоразрешения, нед	24,9 ( $\pm 0,2$ )	26,3 ( $\pm 0,1$ )	<b>&lt;0,001</b>
Длительность родов, часы (только у женщин с естественным родоразрешением)	5,2 ( $\pm 0,3$ )	3,3 ( $\pm 0,4$ )	<b>0,002</b>

Срок родоразрешения оказался не только критерием, по которому наблюдались статистически значимые различия при сравнении двух групп, но и предикто-

ром исхода родов. Построенная модель логит-регрессии показала значимую ассоциацию срока родоразрешения и неонатальной гибели ребенка после СРПР.

При рождении ребенка в сроке 22/3 недели вероятность его гибели составляла 85%, а в отношении выживаемости такая вероятность возникала при сроке рождения от 27 недель (Рисунок 5.6).

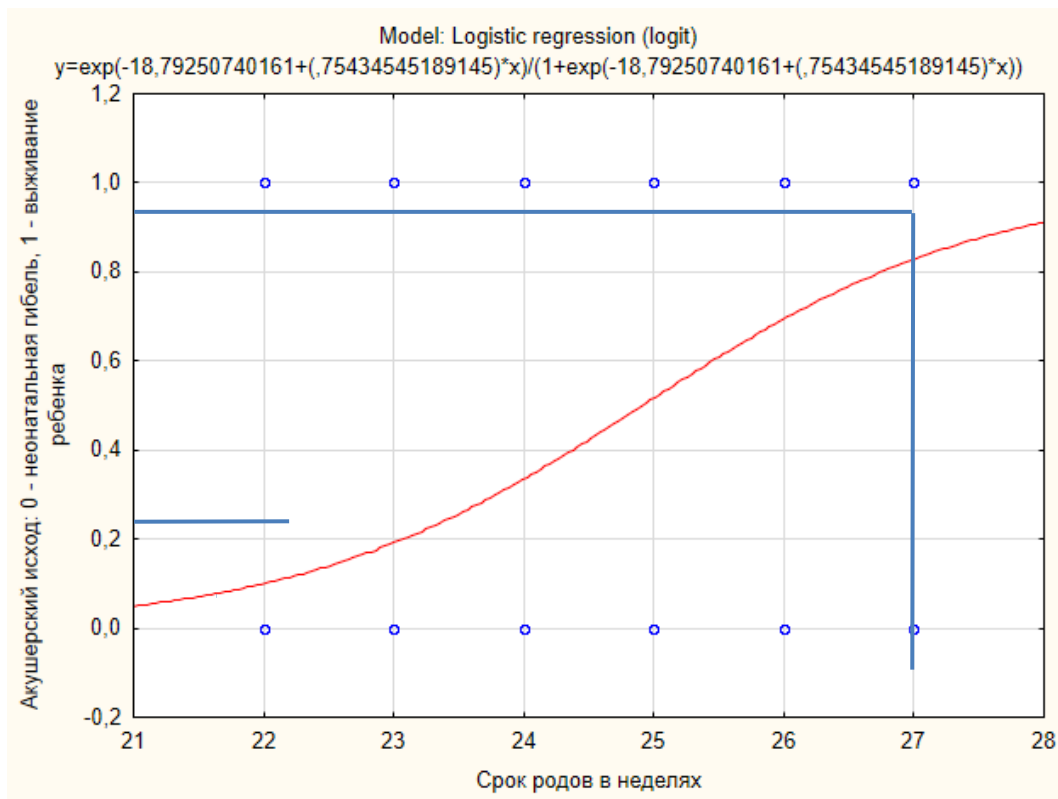


Рисунок 5.6 — Ассоциация срока родоразрешения и вероятности неонатальной гибели и выживания ребенка после СРПР

**Осложнения родов и послеродового периода.** Осложнения родов и послеродового периода женщин из группы с неонатальной гибелью в сравнении с женщинами с выжившими детьми представлены в таблице 5.15.

Как следует из проведенного анализа, не удалось выявить статистически значимых различий в частоте развития осложнений в родах и послеродовом периоде.

Таблица 5.15 — Осложнения в родах и послеродовом периоде, n (%)

Оцениваемый критерий	Неонатальная смертность, n=51	Выжившие дети, n=92	p
Осложнения родов	7 (13,7)	14 (15,2)	0,81
ХА	7 (13,7)	11 (12,0)	0,76
АБТ в родах и послеродовом периоде	36 (70,6)	74 (80,4)	0,18
Осложнения пуэрперия	15 (29,4)	33 (35,9)	0,43

Анализ латентных факторов течения родов и послеродового периода показал, что, несмотря на отсутствие статистически значимых различий в величине показателей при попарном сравнении, выявлены некоторые ассоциации (Таблица 5.16).

Таблица 5.16 — Результаты факторного анализа сопряженности особенностей течения родов и послеродового периода и неонатальной гибели новорожденного после СПРП

Критерии родов и послеродового периода	ЛФ 1	ЛФ 2	ЛФ 3	ЛФ 4
Преждевременное излитие вод	<b>0,825522</b>	0,027677	0,185974	0,084667
ИЦН по УЗИ	-0,052078	<b>0,827707</b>	0,200462	-0,139791
Срок родов	-0,190712	0,079173	<b>-0,780421</b>	0,055768
Родоразрешение путем КС	-0,108264	-0,172073	<b>-0,714407</b>	-0,101280
Осложнения родов	-0,063271	0,041081	0,092769	<b>0,788095</b>
ХА	0,181184	0,028454	0,111558	<b>0,796808</b>
Собственное значение фактора	3,503273	2,684549	2,359847	2,225349
Процент информации, описываемой фактором	17%	13%	12%	11%

Первый и второй латентные факторы, ассоциированные с неонатальной гибелью новорожденного, могут быть обозначены как предшествующие родам состояние: преждевременное излитие околоплодных вод, особенно на фоне ИЦН. Третий фактор относится к акушерской тактике, он включает обратную ассоциацию со сроком родов и с абдоминальным родоразрешением. Именно на эти параметры можно влиять в ходе течения родов, чтобы снизить риск неонатальной гибели новорожденного. Четвертый латентный фактор сформирован ассоциацией с ХА.



При этом следует отметить, что процент информации, описываемой фактором в блоке родов у женщин с неонатальной смертностью, составляет от 11 до 17%, что ниже, чем аналогичный показатель у женщин с интранатальной гибелью, где он колеблется от 26 до 30%.

**Резюме.** Таким образом, к факторам риска неонатальной гибели новорожденного, связанных с особенностями течения родов отнесены латентные факторы — преждевременное излитие околоплодных, особенно на фоне ИЦН вод и, как следствие, ХА (факторная нагрузка 0,825 и 0,788-0,797 соответственно; вклад фактов 17 и 11% соответственно). Факторами снижения риска неонатальной гибели ребенка являются КС и более поздний срок родоразрешения.

### 5.5 Инфекционные факторы, сопряженные с неблагоприятными исходами сверхранних преждевременных родов

Принимая во внимание, что инфекция часто ассоциируется с ПР, в первую очередь на уровне влагалищного биотопа, всем пациенткам было проведено бактериологическое исследование влагалищного секрета и отделяемого цервикального канала или маточного зева (Таблица 5.17).

Таблица 5.17 — Показатели бактериологического исследования отделяемого влагалища и цервикального канала или маточного зева, n (%)

Оцениваемый критерий	Интранатальная смертность, n=29	Неонатальная смертность, n=51	Выжившие дети, n=92	p 1-2	p 1-3	p 2-3
Воспалительный тип мазка	22 (75,8)	40 (78,4)	76 (82,6)	0,79	0,42	0,54
Рост микрофлоры в бакпосеве	22 (75,9)	38 (74,5)	51 (55,4)	0,89	<b>0,05</b>	<b>0,02</b>

Как следует из приведенных данных, воспалительный тип мазка выявляли у подавляющего большинства женщин, вошедших в исследование. Вместе с тем, у женщин, чьи беременности закончились интра- и неонатальной гибелью, при микробиологическом исследовании значимо чаще высевались возбудители, по сравнению с теми, чьи дети выжили [75,9% и 74,5% против 55,4% (p=0,05 и p=0,02)]

соответственно, при этом анализ показал увеличение риска гибели плода в среднем в 2,5 раза (ОШ=2,53; 95% ДИ: 0,98-6,50;  $p=0,05$  и ОШ=2,35; 95% ДИ: 1,11-4,99;  $p=0,02$  соответственно).

Рассмотрев состав микрофлоры, которую выявили при посеве содержимого цервикального канала или маточного зева на питательные среды, пришли к заключению, что у пациенток с интранатальной смертностью плода чаще, чем среди женщин с неонатальной смертностью и выжившими детьми, высевался *Enterococcus faecalis* — у 13 (59,1%) против 20 (39,2%),  $p < 0,001$ , при этом не было выявлено случаев микст-инфекции (Таблица 5.18).

Таблица 5.18 — Состав микрофлоры, выделенной при бактериологическом исследовании отделяемого цервикального канала или маточного зева,  $n$  (%)

Оцениваемый критерий	Интранатальная смертность, $n=22$	Неонатальная смертность, $n=38$	Выжившие дети, $n=51$	$p_{1-2}$	$p_{1-3}$	$p_{2-3}$
<i>Klebsiella pn.</i>	0	2 (5,3)	0	0,27	-	0,10
<i>Strept. B</i>	0	6 (15,8)	4 (7,8)	0,05	0,17	0,24
<i>Enterococcus f.</i>	13 (59,1)	2 (5,3)	20 (39,2)	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,04</b>	<b>0,001</b>
<i>E. coli</i>	5 (22,7)	8 (23,7)	7 (13,7)	0,88	0,34	0,36
<i>Staph. Aureus, epidermidis</i>	0	0	7 (13,7)	-	0,07	0,017
<i>Candida spp.</i>	4 (18,2)	8 (21,1)	9 (17,7)	0,79	0,99	0,65
<i>Acinetobacter</i>	0	2 (5,3)	0	0,27	-	0,10
Микст-инфекция	0	10 (23,7)	4 (7,8)	<b>0,01</b>	0,17	<b>0,02</b>

Напротив, в группе женщин с неонатальной смертностью была определена наибольшая из трех групп частота выявления смешанного состава бактериальных возбудителей — у 10 (23,7%) против 4 (7,8%),  $p=0,02$ . Частота высеваания *E. coli* и грибов рода *Candida* не отличалась от таковой в группе женщин с неонатальной смертностью плода по сравнению с группой с выжившими детьми.

Проанализировав состав возбудителей, выделенных из биологического материала, полученного от детей из группы неонатальной смертности и выживших, отметим, что значимых различий в частоте выявления того или иного патогена не наблюдалось (Таблица 5.19). При этом статистически значимо отличались доли детей, у которых не выделен возбудитель в ходе бактериологического исследования, а также детей, у которых был выявлено несколько патогенов. Первых было больше среди выживших детей, вторых — в группе с неонатальной смертностью.

Таблица 5.19 — Состав микрофлоры по данным бактериологического исследования биоматериала детей, родившихся живыми, n (%)

Оцениваемый критерий	Неонатальная смертность, n=57	Выжившие дети, n=97	p
Не выделено возбудителя	11 (19,3)	39 (40,2)	<b>0,008</b>
<i>Klebsiella</i> sp.	3 (5,2)	3 (3,1)	0,50
<i>Streptococcus</i> B	13 (22,8)	17 (17,5)	0,42
<i>Enterococcus</i> f.	0 (0,0)	2 (2,1)	0,28
<i>E. coli</i>	9 (15,8)	11 (11,3)	0,43
<i>Staph. epidermalis, aureus</i>	2 (3,5)	11 (11,3)	0,09
<i>Candida</i> spp.	5 (8,8)	4 (4,1)	0,24
<i>Acinetobacter</i>	5 (8,8)	7 (7,2)	0,73
Микст-инфекция	9 (15,8)	3 (3,1)	<b>0,005</b>

Выявлена положительная корреляция вида возбудителя у матери и у ребенка ( $R=0,031$ ;  $p=0,029$ ), вероятно, за счет 17 женщин, у которых наблюдалось совпадение хотя бы одного возбудителя, выявленного в бакпосеве матери и ребенка (Рисунок 5.7). Эти женщины, практически, равным образом (8 и 9 женщин соответственно) распределились между группами с неонатальной смертностью и выжившими детьми.

Вместе с тем, у пар «мать-ребенок», у которых состав возбудителей, выявленных в бакпосеве, не являлся совпадающим, была выявлена различная связь показателей обсемененности биоматериала матери и плода (число видов выявленных возбудителей в бакпосеве от 0 до 3).

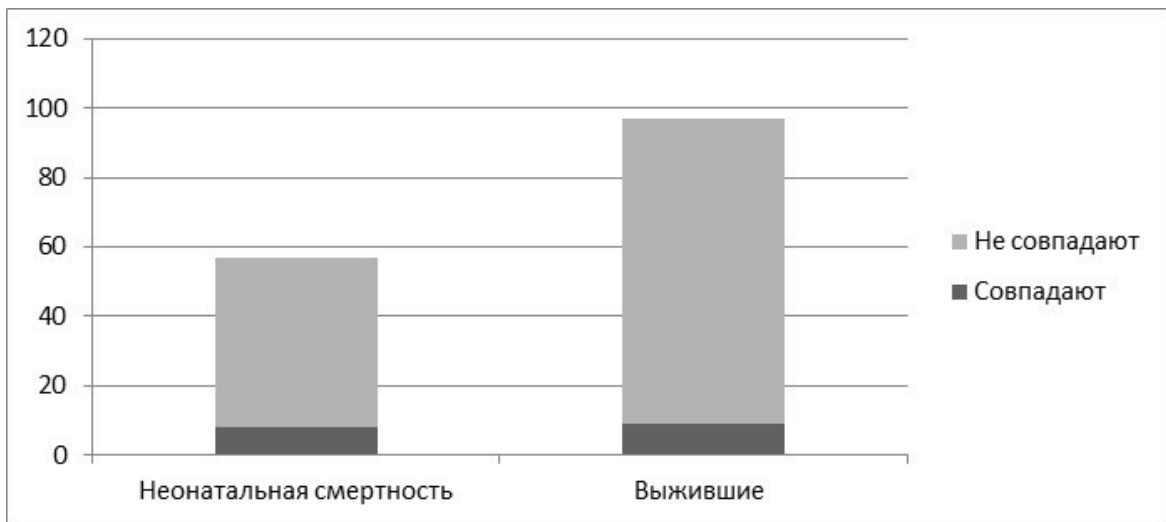


Рисунок 5.7 — Совпадения возбудителя у матери и у ребенка (абс.)

Так, у женщин с неонатальной гибелью новорожденного выявлена положительная корреляция количества возбудителей, обсеменивших биоматериал матери с количеством возбудителей, обсеменивших биоматериал ребенка: коэффициент корреляции  $\text{Gamma}=0,61$  ( $p=0,004$ ) показывает однонаправленную обсемененность одинаковым числом микроорганизмов у матери и у ребенка (Рисунок 5.8).

В группе с выжившими детьми корреляция обсемененности оказалась статистически незначимой:  $\text{Gamma}=0,05$  ( $p=0,76$ ), что, вероятно, может говорить о размыкании патологической связи двух показателей при благоприятном акушерском исходе.

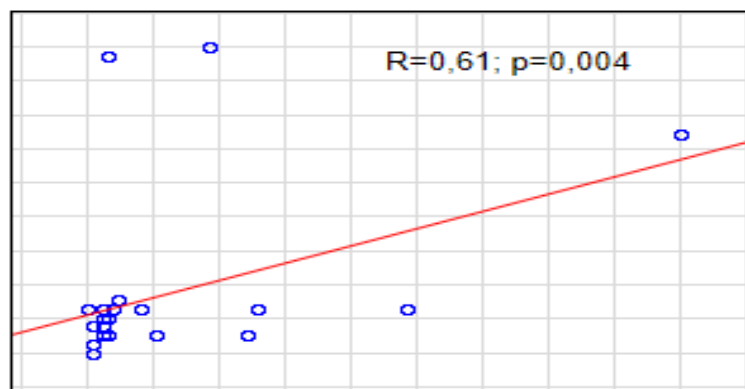


Рисунок 5.8 — Корреляция обсемененности матери и ребенка в группе с неонатальной гибелью новорожденного

**Резюме.** Таким образом, у женщин, чьи беременности закончились неблагоприятным исходом, при микробиологическом исследовании значимо чаще высеивались возбудители, по сравнению с теми, чьи дети выжили (при интранатальной гибели плода — ОШ=2,53; 95% ДИ: 0,98-6,50;  $p=0,05$  с преобладанием *Enterococcus faecalis* и при неонатальной гибели новорожденного — ОШ=2,35; 95% ДИ: 1,11-4,99;  $p=0,02$  с преобладанием микст-инфекций).

## ГЛАВА 6. ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ ПОСЛЕ СВЕРХРАННЫХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

Рассмотрев данные об исходах родов во всех трех группах, выявили, что чаще рождались мальчики — 56,5% (Таблица 6.1).

Таблица 6.1 — Распределение родившихся детей по полу, n (%)

Пол ребенка	Интранатальная смертность (1), n=32	Неонатальная смертность (2), n=57	Выжившие дети (3), n=97	p <sub>1-2</sub>	p <sub>1-3</sub>	p <sub>2-3</sub>
Мужской	20 (62,5)	31 (54,4)	51 (52,6)	0,45	0,32	0,82
Женский	12 (37,5)	26 (45,6)	46 (47,4)			

Частота тазового предлежания при СРПР была на порядок больше, чем при доношенной беременности — 30,4% (Таблица 6.2).

Таблица 6.2 — Предлежание плода, n (%)

Предлежание плода	Интранатальная смертность, n=32	Неонатальная смертность, n=57	Выжившие дети, n=97	p <sub>1-2</sub>	p <sub>1-3</sub>	p <sub>2-3</sub>
Головное	24 (75,0)	38 (66,7)	65 (67,0)	0,41	0,40	0,95
Тазовое	8 (25,0)	19 (33,3)	32 (33,0)			

Количество детей в группе с неонатальной смертностью и в группе с выжившими детьми составляет 154 ребенка. Жизнеспособными были признаны 150 детей, т. к. в группе с неонатальной смертностью 4 (7%) ребенка умерли непосредственно после рождения.

Показатели роста, веса и данные о жизнеспособности по шкале Апгар детей, родившихся живыми и мертворожденных детей представлены в Таблице 6.3.

Как следует из Таблицы 6.3, вес новорожденных с благоприятным исходом в 1,5 и в 1,3 раз превышал вес новорожденных в группах с интра- и неонатальной смертностью, соответственно. Рост новорожденных в группах с интра- и неонатальной смертностью не имел значимых различий, но был статистически значимо меньше роста выживших детей ( $p < 0,001$  в обоих случаях). Жизнеспособность, оцененная по шкале Апгар у выживших детей, была достоверно выше, чем в группе с неонатальной смертностью.

Таблица 6.3 — Ростовесовые показатели, оценка по Апгар, длительность пребывания на ИВЛ

Показатель	Интранатальная смертность, n=32	Неонатальная смертность, n=57	Выжившие дети, n=97	p 1-2	p 1-3	p 2-3
Вес (г)	623,8±20,3	709,9±23,7	958,8±21,6	<b>0,005</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
Рост (см)	30,1±0,6	30,3±0,3	33,7±0,3	0,82	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
Апгар на 1 мин (баллы)	–	2,8±0,2	3,9±0,2	–	–	<b>&lt;0,001</b>
Апгар на 5 мин (баллы)	–	4,0±0,2	5,1±0,1	–	–	<b>&lt;0,001</b>
Длительность ИВЛ (сутки)	–	25,4±4,1	17,4±1,1	–	–	0,63

У выживших детей и детей, умерших в неонатальном периоде, не обнаружили статистически значимых различий во времени нахождения на аппарате искусственной вентиляции легких, однако тенденция в сторону более длительного периода времени на ИВЛ была в группе с неонатальной смертностью.

Был проведен сравнительный анализ безводного промежутка в группах родившихся детей. Показано, что продолжительность безводного периода была значимо ниже в группе с интранатальной смертностью: 35,3±4,1 часов по сравнению с 41,7±6,1 часов в группе с неонатальной смертностью (p=0,044) и 44,1±1,9 в группе с выжившими детьми (p=0,041). Средняя продолжительность безводного периода статистически значимо не различалась в группах с неонатальной смертностью и выжившими детьми. Однако, рассмотрев возможное влияние инфекционного фактора на процесс родов, выявили сопряженность увеличения безводного периода и ухудшения акушерского исхода (Рисунок 6.1).

В среднем безводный промежуток у детей, умерших в неонатальном периоде и обнаруживших в бакпосеве биоматериала два и более возбудителей составил 46,8±5,1 часов, тогда как в группе с благоприятным исходом и аналогичной картиной обсемененности он составил 38,7±7,2 часов.

Ассоциация длительности безводного промежутка и неблагоприятного акушерского исхода у детей с микробной контаминацией, подтвержденная логит-регрессионной моделью ( $\chi^2=6,83$ ; p=0,009), представленной на рисунке 3.19, мо-

жет быть расценена как вероятное свидетельство ухудшения исхода СРПР под влиянием инфекционного фактора.

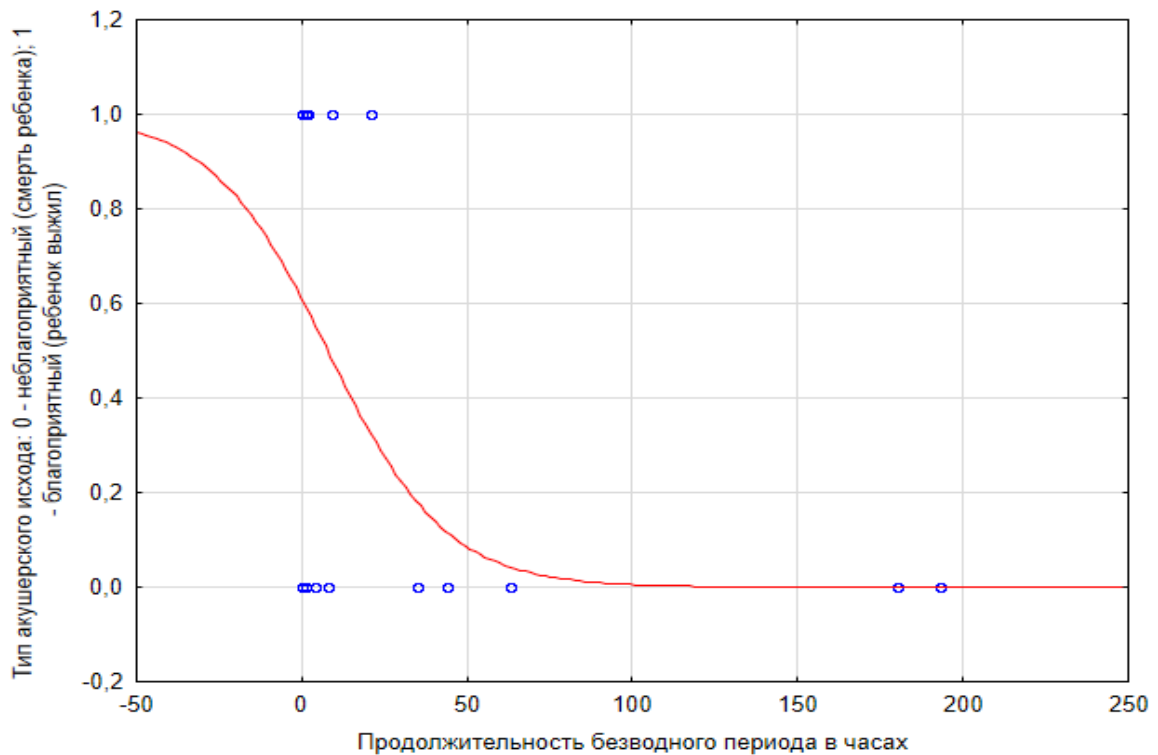


Рисунок 6.1 — Ассоциация длительности безводного промежутка и вероятности выживания ребенка с микрообной контаминацией при СРПР

Всем выжившим недоношенным детям с заместительной целью вводился порактант альфа (Куросурф), проводилось медикаментозное лечение по показаниям. РДС и осложнения раннего неонатального периода были диагностированы у всех детей, перешедших на второй этап выхаживания. Проводимые лечебные мероприятия и осложнения новорожденных представлены в Таблице 6.4.

Из Таблицы 6.4 следует, что у пациентов из группы с неонатальной смертностью статистически значимо реже использовалась кислородная маска ( $p=0,009$ ) и проводилось оперативное лечение в неонатальном периоде ( $p < 0,001$ ). Расчет показал значимость использования кислородной маски в улучшении исхода (ОШ=3,95; 95% ДИ: 1,68-9,27), а своевременная оперативная помощь приводит к существенному увеличению их выживаемости (ОШ=7,83; 95% ДИ: 2,26-27,07;  $p < 0,001$ ).



Таблица 6.4 — Проводимые лечебные мероприятия и осложнения в раннем неонатальном периоде, n (%)

Анализируемый показатель/состояние	Неонатальная смертность, n=53	Выжившие дети, n=97	p
Кислородная маска	8 (15)	40 (41)	<b>0,009</b>
СИПАП	48 (98)	91 (94)	0,07
Непрямой массаж сердца	40 (75)	31 (32)	<b>&lt;0,001</b>
Операция в неонатальном периоде	3 (6)	31 (32)	<b>&lt;0,001</b>
Внутриутробное инфицирование	53 (100)	87 (90)	<b>0,015</b>
Анемия	51 (96)	90 (93)	0,40
Бронхолегочная дисплазия	51 (96)	93 (96)	0,92
Внутрижелудочковое кровоизлияние	49 (93)	42 (43)	<b>&lt;0,001</b>
Гипоксически-ишемические поражения ЦНС	53 (100)	94 (97)	0,20
Энтероколит	50 (94)	74 (76)	<b>0,005</b>
Неонатальная желтуха	44 (83)	88 (91)	0,17

Примечание: СИПАП (СРАР) — режим искусственной вентиляции легких с постоянным положительным давлением

В этой же группе значимо чаще выявлялась внутриутробная инфекция, ВЖК и энтероколит. Последние два можно расценивать как неблагоприятный фактор выживания новорожденных (ОШ=14,58; 95% ДИ: 4,86-43,75; p <0,001 и ОШ=5,18; 95% ДИ: 1,48-18,18; p=0,005 соответственно).

При гистологическом исследовании последов данные отражают, в основном, сходные результаты заключений в зависимости от исхода родов, за исключением ХА (Таблица 6.5).

Таблица 6.5 — Данные гистологического исследования последов, n (%)

Оцениваемый критерий	Интранатальная смертность, n=32	Неонатальная смертность, n=57	Выжившие дети, n=97	p 1-2	p 1-3	p 2-3
Плацентит	28 (87,5)	54 (94,7)	82 (84,5)	0,22	0,68	0,06
Гипо-, гиперплазия плаценты	18 (56,3)	38 (67,9)	54 (55,7)	0,33	0,95	0,18
Плацентарная недостаточность	12 (37,5)	36 (63,2)	55 (56,7)	0,02	0,08	0,36
Хориоамнионит	18 (56,3)	19 (33,3)	27 (27,8)	<b>0,04</b>	<b>0,003</b>	0,47

По данным гистологического заключения, в группе с интранатальной смертностью значимо чаще, чем в группах с выжившими детьми, и в группе с неонатальной смертностью, встречался ХА (ОШ=3,33; 95% ДИ: 1,46-7,63;  $p=0,003$  и ОШ=2,57; 95% ДИ: 1,06-6,26,  $p=0,04$  соответственно), тогда как значимой связи неонатальной смерти и ХА по сравнению с группой выживших не было (ОШ=1,30; 95% ДИ: 0,64-2,63,  $p=0,47$ ).

**Резюме.** Таким образом, выявлена ассоциация длительности безводного промежутка и неблагоприятного акушерского исхода у детей с микробной контаминацией ( $\chi^2=6,83$ ;  $p=0,009$ ). ВЖК и энтероколит являются неблагоприятными факторами выживания новорожденных при СРПР (ОШ=14,58; 95% ДИ: 4,86-43,75;  $p < 0,001$  и ОШ=5,18; 95% ДИ: 1,48-18,18;  $p=0,005$ ). Гистологически подтвержденный ХА являлся доказательством его вклада в интранатальную гибель плода (ОШ=3,33; 95% ДИ: 1,46-7,63;  $p=0,003$ ).

### 6.1 Результаты катамнестического наблюдения

Нами были проанализированы истории развития 34 детей до 6 месяцев жизни. Показатели их состояния при рождении представлены в Таблице 6.6.

Таблица 6.6 — Характеристика родов и показатели состояния детей, наблюдавшихся в отделении катамнеза

Показатель	Значение показателя
Срок родоразрешения, Ме (25-75) нед	26,5 (26-27)
Родоразрешение через естественные родовые пути, абс. (%)	17 (50,0%)
Длительность родов, Ме (25-75) часы	8 (6-8)
Вес, Ме (25-75) г	920 (871-1030)
Рост, Ме (25-75) см	34 (31-36)
Апгар на 1 мин, Ме (25-75) баллы	4 (3-5)
Апгар на 5 мин, Ме (25-75) баллы	6 (4-6)
Длительность нахождения на ИВЛ, Ме (25-75) сут	15 (6-22)

В половине случаев родоразрешение произошло через естественные родовые пути на 27 нед беременности; медиана длительности родов составила 8 ч,

оценка по шкале Апгар на 1 и 5 мин жизни составила 4 и 6 баллов, соответственно.

За время наблюдения в отделении катамнеза, в возрасте 1 и 6 месяцев, все дети были обследованы специалистами. Результаты обследования представлены в Таблице 6.7.

Таблица 6.7 — Заболевания детей в динамике наблюдения, n (%)

Анализируемый критерий оценки состояния	Состояние детей в 1 месяц, n=34	Состояние детей в 6 месяцев, n= 34	p
Сердечно-сосудистые заболеваний	33 (97,1)	23 (67,6)	<b>0,002</b>
Заболевания дыхательной системы	34 (100,0)	34 (100,0)	-
Заболевания пищеварительной системы	33 (97,1)	33 (97,1)	-
Заболевания ЦНС	34 (100,0)	34 (100,0)	-
Заболевания органов чувств	32 (94,1)	28 (82,4)	0,13
Заболевания МПС	26 (76,4)	17 (50,0)	<b>0,023</b>
Оперативное лечение заболеваний и пороков развития детей	13 (38,2)	9 (26,4)	0,30

Примечание: МПС — мочеполовая система

Через месяц после родов у всех детей отмечены заболевания дыхательной системы и ЦНС, что является следствием недоношенности; у большинства диагностированы заболевания ССС и пищеварительной систем, органов чувств и мочеполовой системы (МПС). У 38% (13) детей в течение 1-го месяца жизни проведено оперативное лечение заболеваний и пороков развития. Через 1 месяц после родов показатель ОШ=10,55 (95% ДИ: 1,84-60,62) подтверждал положение о сопряженности ХА и заболеваний МПС у новорожденных.

К 6-ти месяцам жизни заболеваемость по органам и системам практически не изменилась. Статистически значимо снизилась заболеваемость МПС и сердечно-сосудистых заболеваний; ещё 9 детям (26%) потребовалось оперативное лечение. Через 6 месяцев сопряженность факторов ХА и заболеваний МПС снизилась (ОШ=4,20; 95% ДИ: 1,02-17,38).

## **6.2 Комплексная оценка факторов риска, ассоциированных с выживаемостью детей при сверхранних преждевременных родах**

Была проведена комплексная оценка факторов риска и сопоставление их со сроком родоразрешения (Таблица 6.8).

Для проведения комплексной оценки группы пациенток разделили на подгруппы в зависимости от срока родов. В каждой из первоначально сформированных групп выделили женщин, родивших в срок от 22/0 до 24/5 недель, и тех, которые родили в срок от 24/6 до 27/6 недель.

Таблица 6.8 — Факторы риска неблагоприятных исходов СРПР в зависимости от срока родоразрешения

Факторы риска	Группы											
	Интранатальная смертность, n=32				Неонатальная смертность, n=57				Выжившие дети, n=97			
	22-24/5 n=27		24/6-27/6 n=5		22-24/5 n=35		24/6-27/6 n=22		22-24/5 n=17		24/6-27/6 n=80	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Операции на ОМТ	11	40,7**	0	0	7	20,0	3	13,6	3	17,6	14	17,5
Медаборт в анамнезе	10	37,0	1	20,0	7	20,0	7	31,8	6	35,3	12	15,0
ПР в анамнезе	10	37,0	1	20,0	5	14,3	1	4,5	5	29,4	12	15,0
Бесплодие	4	15,8*	0	0	8	22,9	5	22,7	1	5,9	10	12,5
ОРВИ в I триместре	6	22,2	2	40,0*	4	11,4	3	13,6	0	0	10	12,5
ОРВИ во II триместре	9	33,3	1	20,0	4	11,4	2	9,1	2	11,8	13	16,3
Токолиз	9	33,3	0	0	20	57,1	9	40,9	17	100	38	47,5***
КС	1	3,7	0	0	4	11,4	14	63,6***	7	41,2	41	51,3
ХА (гистология последа)	15	55,6	3	60,0	14	40,0	5	22,7	7	41,2	20	25,0
Рост бактерий в посевах из канала или маточного зева	22	81,5	4	80,0	16	45,7	22	100***	15	88,2	36	45,0***
Длительность безводного периода (ч)	46,6±11,1		14,0±7,6**		44,2±5,1		38,2±5,6*		24,7±6,2		40,8±5,3	
Длительность родов (ч)	5,4±0,5		6,8±0,8*		5,6±0,7		3,5±0,8*		3,5±0,9		3,1±0,4*	
Вес при рождении (г)	598±15		764±82**		667±17		778±52**		734±27		1006±22*	
Апгар 1 мин (баллы)	—		—		2,3±0,2		3,6±0,3*		2,5±0,2		4,2±0,1**	
Апгар 5 мин (баллы)	—		—		3,5±0,2		4,8±0,2*		3,9±0,2		5,3±0,1*	

Примечание: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$  при сравнении частоты показателя внутри группы по типу исхода СРПР

Срок выбран на основании точки разделения 50%-ной вероятности выживаемости ребенка в условиях СРПР (рисунки 3.10, 3.16). Факторы риска неблагоприятного акушерского исхода, показанные как значимые в ходе анализа мате-

ринской выборки, были оценены с учетом родившихся живыми или мертвыми детей. Как следует из приведенной таблицы 3.55, срок родоразрешения внутри групп не всегда формирует статистически значимые различия в степени вклада факторов риска в неблагоприятный исход.

Был произведен расчет относительной важности выявленных факторов риска. Не все из них попали в линейную регрессионную модель, но в отношении факторов, показавших линейную связь с неблагоприятным акушерским исходом, были определены «весовые» коэффициенты, показывающие их относительную важность в его формировании (Рисунок 6.2).

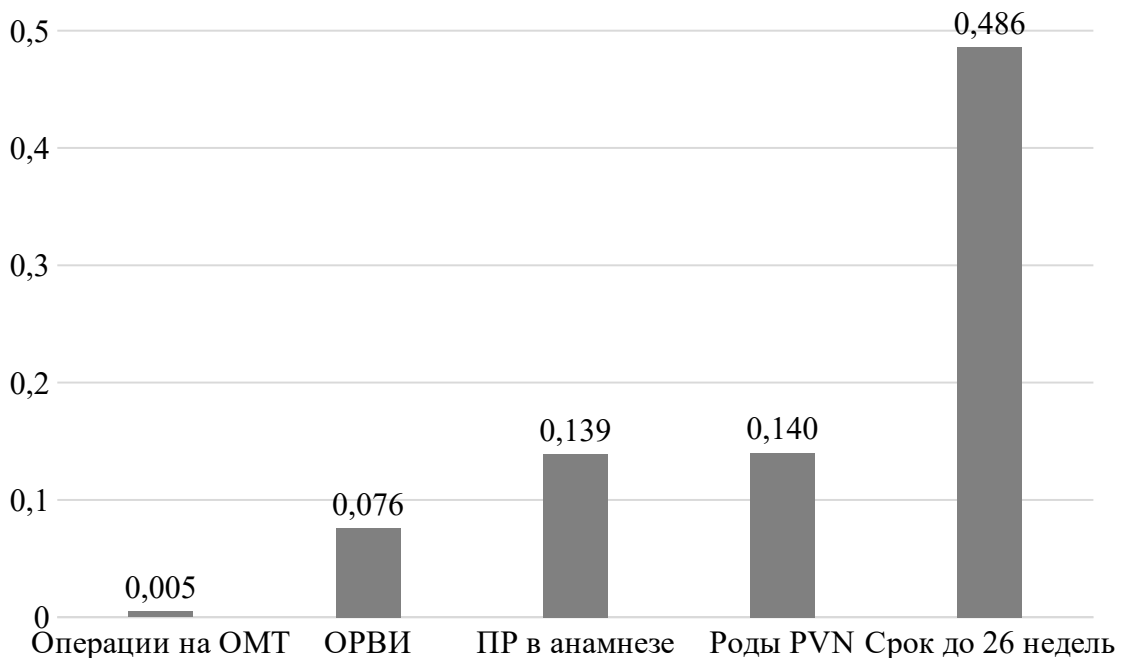


Рисунок 6.2 — Относительные весовые коэффициенты факторов риска развития неблагоприятных акушерских исходов, рассчитанные на основе логистической регрессионной модели

Таким образом, срок родоразрешения до 26 недель гестации является наиболее значимым фактором риска неблагоприятных исходов для плода (интранатальная гибель) и новорожденного (неонатальная смерть).

Факторы для комплексной оценки качества медицинской помощи беременным женщинам и роженицам в медицинской организации представлены в Таблице 6.9.

Анализ Таблицы 6.9 демонстрирует, что существенно страдает медицинская помощь на этапе прегравидарной подготовки — ее получали только каждая пятая-четвертая пациентки с неблагоприятным исходом, что свидетельствует о резерве улучшения исходов СРПР.

Таблица 6.9 — Факторы качества медицинской помощи беременным женщинам и роженицам в медицинской организации, n (%)

Факторы	Интранатальная смертность, n=29		Неонатальная смертность, n=51		Выжившие дети, n= 92		p <sub>1-3</sub> p <sub>2-3</sub>
Прегравидарная подготовка	3 (10,3)		14 (27,3)		49 (53,3)		<b>&lt;0,001</b> <b>0,005</b>
АБТ	25 (86,2)		36 (70,6)		74 (80,4)		0,48 0,63
Терапия прогестероном	19 (65,5)		31 (60,8)		56 (60,9)		0,65 0,99
Токолиз	9 (30,0)		29 (56,9)		55 (59,8)		<b>0,01</b> 0,73
Профилактика РДС	12 (41,4)		35 (68,6)		72 (78,3)		<b>0,001</b> 0,20
КС	1 (3,5)		18 (35,3)		48 (52,1)		<b>&lt;0,0001</b> <b>0,05</b>

АБТ и прогестероновая поддержка в группах риска проводилась своевременно и в адекватном объеме.

Недостаточный объем медицинской помощи отмечается в процессе СРПР (токолиз и профилактика РДС, что, вероятно, связано с недостатком времени для их проведения, недостаточным сроком беременности, противопоказаниях к назначению данной терапии), что отражается на увеличении частоты интранатальной смертности. Несомненно, что токолитическая терапия и профилактика РДС ново-

рожденного способствуют улучшению исходов (ОШ=3,30; 95% ДИ: 1,36-8,05;  $p=0,01$  и ОШ=5,10; 95% ДИ: 2,10-12,42;  $p=0,001$  соответственно).

Как оказалось, КС может существенно улучшить прогноз исходов для плода и новорожденного при СРПР и благодаря принятию решения в пользу оперативного родоразрешения появляется возможность снизить частоту как интра- (ОШ=30,55; 95% ДИ: 3,99-234,02;  $p < 0,0001$ ), так и неонатальной (ОШ=2,0; 95% ДИ: 0,99-4,05;  $p=0,05$ ) смертности.

Анализ факторов качества медицинской помощи новорожденным в медицинской организации представлен в Таблице 6.10.

Таблица 6.10 — Факторы качества медицинской помощи новорожденным в медицинской организации, n (%)

Группы	Неонатальная смертность, n=57	Выжившие дети, n=97	p
Кислородная маска	8 (14,0)	40 (41,2)	<b>0,009</b>
СИПАП	48 (84,2)	91 (96,9)	0,07
Операция в неонатальном периоде	3 (10,5)	31 (32,0)	<b>&lt;0,001</b>

Анализируя Таблицу 6.10, можно сделать вывод, что достаточно частое использование кислородной маски и своевременное принятие решения об оперативном лечении новорожденных может улучшить исходы СРПР (ОШ=3,95; 95% ДИ: 1,68-9,27 и ОШ=7,83; 95% ДИ: 2,26-27,07;  $p < 0,001$  соответственно).

**Резюме.** Таким образом, недоношенность после СРПР — бремя для здравоохранения в целом. Младенцы, родившиеся в сроке от 22/0 до 27/6 недель, требуют значительно чаще госпитализации при рождении и медицинской реабилитации в течение первого года жизни, по сравнению с доношенными детьми.



## ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Вопросам изучения причин, факторов риска и прогнозирования ПР посвящено большое количество исследований, и одновременно отмечается, что значительная доля мертворождаемости указывает на проблемы качества родовспоможения и неотложной акушерской помощи [221].

Накопленные данные свидетельствуют о том, что ПР — это синдром, имеющий многофакторную зависимость, однако, из них только внутриамниотическая инфекция признана причинно-связанной со спонтанными ПР, другие — в значительной степени основаны на ассоциациях, о которых сообщают клинические, эпидемиологические или экспериментальные исследования [173].

Исследование ПС в РФ с помощью многомерного анализа данных подтверждает превалирование вклада показателей недоношенности — короткий период гестации и низкие антропометрические параметры новорожденных, непосредственно обуславливающие неспособность плода к выживанию (39,5% дисперсии системообразующих показателей), вместе с тем, установлено негативное влияние и неблагоприятных медико-социальных факторов (20,7% дисперсии комплекса результативных медико-социальных показателей) [8].

При этом научный поиск направлен в основном на предупреждение ПР при наличии предикторов (краткая шейка матки, ПР в анамнезе), в то время как факторы риска интра- и неонатальной гибели плода и новорожденного изучены недостаточно, равно как и медицинские вмешательства, направленные на улучшение исходов при ПР и, особенно, при СРПР, что и определило актуальность настоящего исследования.

**Медико-социальные показатели и анамнез.** В настоящее время общепризнанно, что старший репродуктивный возраст матери, профессиональная деятельность, первая беременность, многоплодие, табакокурение, употребление наркотиков, осложнения беременности связаны с повышенным риском ПР, а акушерские осложнения, аномалии плода и плаценты являются наиболее частыми причинами мертворождения независимо от срока родов, а среди причин неонатальной смерт-

ности чаще всего указывают на гипоксически-ишемическую энцефалопатию [51, 54, 157]. Однако было доказано, что немногие вмешательства способны пролонгировать беременность у женщин группы риска, эта цель оказалась недостижимой в связи с тем, что ПР в 50% возникают у женщин без факторов риска, а причинно-следственная связь с факторами риска трудно доказуема из-за множества вмешивающихся факторов [61].

Средний возраст женщин с беременностью, закончившейся СРПР составил  $32,5 \pm 1,4$  года, пациенток старше 35 лет было 33,7% (58/172). Статистически значимой разницы в группах, сформированных в зависимости от исхода СРПР и возрасту, не наблюдалось — для интранатальной гибели ОШ=1,26; 95% ДИ: 0,53-3,0;  $p=0,76$  и для неонатальной — ОШ=1,03; 95% ДИ: 0,50-2,14;  $p=0,92$ . Литературные источники не всегда однозначно оценивают этот фактор. Так, в одном исследовании указывается, что риск ПС был повышен в возрастной группе более 40 лет (ОШ=1,66; 95% ДИ: 1,03–2,66), но в нашем исследовании возраст не имел влияния на неонатальную смертность [143]. Некоторые авторы указывают, что поздний репродуктивный возраст может быть фактором риска мертворождаемости вследствие антенатальной гибели плода и причиной ПР [71, 221]. Однако сведения о влиянии возраста матери на частоту интра- и неонатальной смертности не многочисленны. Следовательно, в данной выборке пациенток более весомый вклад, чем возраст матери, вносили прочие факторы.

Эквивалентными нельзя назвать доли женщин, которые имели в качестве вредной привычки табакокурение (14,5%, 25/172) по отношению к некурящим (85,5%, 147/172). Однако табакокурение не оказало влияния на повышение риска интранатальной смертности (ОШ=0,92; 95% ДИ: 0,29-3,25;  $p=0,96$ ), равно как и неонатальной (ОШ=1,13; 95% ДИ: 0,44-2,94;  $p=1,0$ ). Согласно исследованиям других авторов, курение увеличивает частоту ПР в 1,7 раза [158] и связано с риском неонатальной (повышение в 1,2 раза) и ПС (в 1,3 раза) [190].

Анализ медико-социальных показателей в общей когорте обследованных нами пациенток показал, что возможными факторами риска, ассоциированными с неблагоприятными исходами при СРПР, являются ПР в анамнезе и особенности

репродуктивного анамнеза, такие как более двух предшествующих родов ( $p < 0,001$ ), НБ ( $p = 0,002$ ), медицинские аборт ( $p < 0,001$ ), из экстрагенитальных заболеваний — наличие в анамнезе варикозной болезни ( $p = 0,006$ ), из гинекологических — нарушение МЦ ( $p < 0,001$ ). Опубликованный в 2020 году мета-анализ, включивший в общей сложности 58 исследований с 134 801 участницами с целью выявить детерминанты ПР показал, что ПР были ассоциированы с интервалом между родами менее 24 месяцев, многоплодной беременностью, редким, менее 4 раз за беременность, антенатальным посещением врача, среди прочих детерминант упоминается наличие медицинского аборта / мертворождения в анамнезе [106].

Но, несмотря на выявленную нами определенную зависимость указанных факторов с неблагоприятными исходами СРПР, не все из них можно оценивать в качестве предикторов, поиск которых показал следующие результаты. Процент описываемых выше ассоциаций оказался низким (менее 10%), поэтому ни один из них в отдельности, ни совокупность ассоциированных факторов нельзя рассматривать как факторы риска интранатальной смертности при СРПР, кроме ПР в анамнезе. Нами подтверждено значение ПР в анамнезе не просто как фактора риска, но и показан вклад предыдущих ПР в исход последующих. Установлено, что у женщин с интранатальной гибелью плода при СРПР, ПР в анамнезе были в 2 раза чаще, чем у женщин, чьи дети выжили (37,9%, 11/29, против 18,5%, 17/92,  $p = 0,03$ ), этот фактор увеличивал риск интранатальной гибели в 4 раза (ОШ=4,25; 95% ДИ: 1,42-12,76). Подобных данных в литературе нет, имеются лишь сведения о повышении вероятности ПР при условии их наличия в анамнезе, о чем говорит, в частности, исследование когорты 26 063 женщины, родивших по крайней мере один раз, а модель прогнозирования вероятности ПР при повторных родах в качестве одного из важнейших предикторов содержит данные о предыдущих ПР [42]. В то же время в отличие от группы с интранатальной гибелью плода, предыдущие ПР не имели связи с неонатальной смертностью в настоящем исследовании (ОШ=1,70; 95% ДИ: 0,53–4,63;  $p = 0,30$ ).

В настоящем исследовании все пациентки имели ИМТ, соответствующий нормальному или незначительно повышенному (в среднем  $25,4 \pm 0,6$  в группе «интранатальной гибели плода»,  $26,7 \pm 0,5$  — «неонатальной гибели новорожденного»,  $26,2 \pm 0,4$  кг/м<sup>2</sup> — «выжившие дети» ( $p_{1-3}=0,44$ ,  $p_{2-3}=0,48$ ) соответственно, но при этом у каждой 5-й женщины (23,8%, 41/172) было диагностировано ожирение 1-3 степени. Сравнительный анализ доли пациенток с ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup> не выявил статистически значимых различий при попарном межгрупповом сравнении. Однако некоторые исследователи убеждены, что вклад метаболических нарушений, в частности ожирения, в формирование неблагоприятных исходов беременности значителен, что подтверждается данными мета-анализа, включавшего обзор 1 309 136 исходов беременностей и родов [87].

Наличие гинекологических заболеваний говорит о серьезных нарушениях в репродуктивной системе женщины — системе, которая с биологической точки зрения является главной для сохранения вида. Многофакторная зависимость репродуктивной системы, с одной стороны, обеспечивает жесткий многоуровневый контроль ее функции, с другой — делает эту систему легко уязвимой к воздействию как внутренних, так и внешних факторов, что, в свою очередь, тоже имеет свой биологический смысл. Нами зафиксирована статистически значимо более высокая частота операций на ОМТ у женщин с интранатальной гибелью плода — 37,9% (11/29) против 17,4% (17/92) в группе сравнения (ОШ=2,70; 95% ДИ: 1,08-6,74,  $p=0,03$ ) и более высокая доля женщин с диагнозом бесплодие первичное или вторичное в группе с неонатальной гибелью — 25,5% (13/51) против 12,0% (11/92) (ОШ=2,52; 95% ДИ: 1,03-6,13,  $p=0,04$ ). Показатели ОШ и статистическая значимость полученных значений говорят о вкладе этих анамнестических факторов в неблагоприятный исход СРПР, однако в литературе подобные сведения отсутствуют.

**Особенности прегравидарного периода.** В исследовании не выявлено влияния ЭКО на увеличение неблагоприятных исходов СРПР. Доля женщин, прибегших к ВРТ, составила в группах с неонатальной смертностью и с выжившими детьми 17,7% (9/51) и 7,3% (6/92) соответственно, различия оказались незначимы-

ми ( $p=0,06$ ), что согласуется с мнением исследователей, описывающих одинаковые показатели неонатальной смерти как в группе, беременностей, возникших естественным путем, так и в результате ВРТ [85]. Данным результатам противоречит другое исследование, в котором отмечен более высокий риск младенческой смертности (в 1,5 раза) преимущественно в раннем неонатальном периоде, после переноса криоконсервированных эмбрионов (в 2,3 раза) и переноса бластоцист (в 2,4 раза) [131]. Малое количество наблюдений в когорте обследованных нами женщин и противоречивость других исследований не позволяет пока сделать однозначные выводы в отношении вклада ВРТ в исходы СРПР.

Новой находкой настоящего исследования можно считать то, что отсутствие или недостаточная продолжительность прегравидарной подготовки является фактором риска как для интранатальной (ОШ=6,0; 95% ДИ: 2,37- 15,17), так и неонатальной (ОШ=3,01; 95% ДИ: 1,44-6,31) смертности. Этот факт представляется важным, поскольку данный фактор хорошо изучен в отношении профилактики аномалий развития плода и некоторых осложнений беременности, но в качестве риска интра- и неонатальной смертности другими исследователями не рассматривался.

**Особенности течения настоящей беременности.** Осложнения беременности в первом и втором триместрах отмечены у каждой второй беременной во всех группах, однако, ни по одной из нозологий не отмечено статистически значимой разницы, кроме перенесенной ОРВИ. С ОРВИ, перенесенной как в первом, так и во втором триместрах беременности, оказалась ассоциирована интранатальная гибель плода (ОШ=3,64; 95% ДИ: 1,26-10,52;  $p=0,03$  и ОШ=2,70; 95% ДИ: 1,05-6,94;  $p=0,04$  соответственно), но не неонатальная смертность (ОШ=1,31; 95% ДИ: 0,46-3,67;  $p=0,61$  и ОШ=0,68; 95% ДИ: 0,25-1,89;  $p=0,46$ , соответственно).

Очевидная корреляция между тяжестью ОРВИ у беременных и частотой ПР (увеличение на 5,5% при легких формах и до 13,0% — при тяжелых) была отмечена Bánhidy F. et al. [118], но исследований, направленных на изучение исходов СРПР при ОРВИ, перенесенных матерью во время беременности, нами найдено не было.

Вклад инфекционных заболеваний матери как фактор риска ПР обосновывается во многих исследованиях. Микроорганизмы и их продукты воспринимаются рецепторами распознавания образов, такими как toll-подобные рецепторы (TLR), которые индуцируют продукцию хемокинов, цитокинов, простагландинов и протеаз, приводящих к активации родового процесса [173]. Однако колонизация родовых путей микроорганизмами как фактор неблагоприятного исхода родов ставится под сомнение. Ряд авторов считают, что ни исходная микробная колонизация эндометрия, ни эндометрит не являются факторами риска гибели плода. Тем не менее, колонизация специфическими микробами в сочетании с приемом антибиотиков может приводить к увеличению неблагоприятных акушерских исходов [203].

Выявленное в настоящем исследовании статистически значимо более частое присутствие инфекционного фактора у женщин с интра- и неонатальной смертностью, скорее всего, укладывается в парадигму сопряженности инфекции и неблагоприятного исхода СРПР. В качестве инфекционных факторов риска интранатальной гибели при СРПР нами были определены бактериальная обсемененность цервикального канала (ОШ=2,53; 95% ДИ: 0,98-6,50;  $p=0,05$ ) и ХА (ОШ=4,50; 95% ДИ: 1,69-11,98;  $p=0,004$ ), а также сочетание факторов, связанных с инфекцией — длительность безводного промежутка и инфекционные заболевания матери бактериальной этиологии (факторная нагрузка 0,795-0,833, вклад фактора 20%).

Бактериальная обсемененность цервикального канала определена также в качестве фактора риска неонатальной гибели плода (ОШ=2,35; 95% ДИ: 1,11-4,99;  $p=0,05$ ), которая, кроме того, имеет положительную корреляцию с обсемененностью новорожденного бактериальным биоматериалом матери одинаковых видов (коэффициент корреляции  $\text{Gamma}=0,61$ ,  $p=0,004$ ).

Обнаружена ассоциация между длительностью безводного промежутка с неблагоприятным акушерским исходом у детей с микробной контаминацией ( $\chi^2=6,83$ ;  $p=0,009$ ). Инфекционные заболевания матери во время беременности послужили дополнительным фактором, отягощающим здоровье ребенка (сопряженность ХА и заболеваний МПС новорожденного ОШ=10,55; 95% ДИ: 1,84-60,62).

Полученные нами результаты согласуются с имеющимися доказательствами того, что инфекция является значительным фактором риска ПР и их исходов [6, 16, 54, 175]. Однако роль конкретных вирусных и бактериальных инфекций полностью не изучена. Для понимания этого вопроса представляется интересным тот факт, что вирусная инфекция, перенесенная в первом триместре, у наблюдаемых нами пациенток оказала более выраженное неблагоприятное влияние на интранатальную смертность при СРПР по сравнению с инфекцией, перенесенной во втором триместре (в 1,4 раза), а бактериальная инфекция стала фактором, существенно увеличивающим и интранатальную и неонатальную смертность.

В отношении генитальной инфекции мнение ученых сводится к принятию ее в качестве фактора, как индуцирующего спонтанные ПР, так и ассоциированного с исходами ПР и состоянием новорожденных [156]. Развитие новых высокотехнологичных дисциплин, как микробиомика, протеомика и метаболомика, дают возможность понять роль материнского микробиома в развитии и исходах СРПР. Доказательства того, что структура влагалищной микробиоты играет роль в развитии ПР, ограничены. Тем не менее, ряд исследований показали, что ПР ассоциированы с бактериальным вагинозом, особенно с появлением таких патогенов, как *Fusobacterium nucleatum*, *Mycoplasma hominis* и *Bacteroidetes urealyticum* и одновременной потерей физиологического доминанта — *Lactobacillus spp.*, особенно в течение второго триместра беременности [142]. Orazmuradov A.A. et al. обнаружили, что при ПР в сроках 28-37 недель лидирующие позиции среди микроорганизмов занимают *Candida spp.* (16,7%), *E. coli* (11,9%) и *Enterococcus faecalis* (9,7%), во всех случаях были обнаружены ассоциации микроорганизмов, представленных 2–5 видами, с анаэробным или аэробным компонентом, при этом выявлена корреляция между сроком рождения и бактериальной обсемененностью цервикального канала [199].

Выполненное нами микробиологическое исследование микробиоты влагалища матерей, чьи беременности закончились неблагоприятным исходом, продемонстрировало значимо более частое высевание возбудителей с преобладанием *Enterococcus faecalis*, по сравнению с теми, чьи дети выжили (59,1%, 13/22, против

39,2%, 20/51, соответственно,  $p=0,04$ ) — при интранатальной смертности и микст-инфекций (23,7%, 10/36, против 7,8%, 4/51, соответственно,  $p=0,02$ ) — при неонатальной, со статистически значимой разницей между указанными группами ( $p<0,001$ ).

При гистологическом исследовании последов полученные нами данные показали, в основном, сходные результаты в зависимости от исхода родов, однако в группе с интранатальной смертностью значимо чаще, чем в группах с неонатальной гибелью плода и выжившими детьми, встречался ХА (53,3%, 33,3% и 27,8% соответственно) с очевидно более высоким риском интранатальной гибели (ОШ=3,33; 95% ДИ: 1,46- 7,63;  $p=0,003$ ), чем неонатальной (ОШ=1,30; 95% ДИ: 0,64- 2,63,  $p=0,47$ ), и, таким образом, гистологически подтвержденный ХА являлся доказательством его вклада в интранатальную гибель плода в большей степени, чем в неонатальную (ОШ=2,57; 95% ДИ: 1,06- 6,26,  $p=0,04$ ).

В литературе указывается, что наличие у плода признаков внутриутробной инфекции в сочетании с досрочным родоразрешением является главной причиной младенческой смертности, что подтверждает сделанный нами вывод. При этом значимыми вирусными инфекциями признаны герпес-вирусы, ВИЧ, парвовирус, а среди бактериальных — спектр патогенных (хламидии, микоплазмы) и условно-патогенных микроорганизмов (анаэробно-аэробная группа) [26]. При этом признаки восходящей амниотической инфекции (гнойный ХА) на материале Колобова А.В. с соавт., изучавших морфологическое строение плацент, отмечены в 80,7% случаев при ранних ПР [6], что совпадает с результатами, полученными нами (суммарная частота плацентита и хориоамнионита составила 87,5 и 94,7% соответственно).

Интересны результаты двух независимых исследований, в которых авторы изучали особенности строения плацент при ПР, в том числе и при СРПР, где они показали схожие результаты, а именно — наличие недостаточной перфузии сосудов плода в 76,7% и 66,6% плацент соответственно, полученных при СРПР [69, 147], что косвенно подтверждает вклад плацентарной недостаточности в частоту неблагоприятных исходов СРПР (факторная нагрузка 0,783, вклад фактора — 15



%), и худшие показатели новорожденных, умерших в интра- и неонатальном периодах по сравнению с выжившими (меньший вес в 1,5 и 1,3 раза соответственно,  $p < 0,001$  и низкая оценка по шкале Апгар среди родившихся живыми,  $p < 0,001$ ).

**Срок родоразрешения.** Все вышеперечисленное, вероятно, сделало возможным установление критического срока родоразрешения, при котором наиболее высока вероятность неблагоприятного исхода для ребенка при СРПР. В научной литературе не встретилось рассмотрения конкретного срока родоразрешения как самостоятельного предиктора исхода СРПР, поэтому построенная в настоящем исследовании модель ассоциации срока родоразрешения с выживаемостью ребенка в условиях СРПР отнесена к научной новизне. Так, установлено, что при рождении ребенка в сроке 22/6 недели вероятность его гибели составляет 85%, однако уже при сроке беременности 25/6 недель ребенок имеет аналогичную 85-процентную вероятность, но уже выживания. Результаты, полученные Н.В. Башмаковой и соавт., показали, что наилучшая выживаемость детей с ЭНМТ наблюдается в сроке беременности 26 недель и более [10]. Считается, что срок гестации 22-24 недели и масса плода 500-600 г являются зоной критической жизнеспособности, летальность при которой остается очень высокой даже в экономически развитых странах, так, в США выживаемость детей со сроком гестации 22-24 недели до выписки из стационара составляет 13%, а с гестационным возрастом 26 недель и более — уже 70% [8].

Медицинские вмешательства при настоящей беременности. В настоящем исследовании не выявлено разницы в частоте приема прогестерона во время беременности у пациенток с интра- и неонатальной смертностью плода (65,5%, 19/29 и 60,8%, 31/51, соответственно) и с выжившими детьми (60,9%, 56/92,  $p=0,65$ ,  $p=0,99$ ), взаимосвязи его приема с исходом СРПР (ОШ=1,22; 95% ДИ: 0,51-2,92 и ОШ=1,00; 95% ДИ: 0,49-2,01 соответственно), а также не установлено статистически значимых различий в сроке родоразрешения у принимавших и не принимавших прогестерон во время беременности (23,8±0,2 и 24,4±0,5 недели, соответственно,  $p=0,37$ ). В зарубежной акушерской практике поддержку прогестероном связывают со значительным снижением риска ПР с 28 до 35 недель беременности,

снижением общей заболеваемости и смертности новорожденных. Описанные эффекты были достигнуты у женщин с одноплодной беременностью, с или без самопроизвольных ПР в анамнезе. Однако, следует отметить, что число пациентов, необходимых для лечения, чтобы предотвратить один случай ПР или неблагоприятные неонатальные исходы, колеблется от 10 до 19 женщин. Число, необходимое для скрининга одного случая ПР до 34 недель, составляет 125 женщин и 225 — для предотвращения одного случая серьезной неонатальной заболеваемости или неонатальной смертности [58, 208]. Однако результаты нашего исследования показали, что срок родоразрешения у пациенток с СРПР, принимавших препараты прогестерона, составлял  $23,8 \pm 0,2$  недели, и не отличался от не принимавших —  $24,4 \pm 0,5$  ( $p=0,37$ ), при этом у женщин с выжившими детьми срок родоразрешения составил  $26,4 \pm 0,1$  и  $26,1 \pm 0,2$  соответственно ( $p=0,50$ ) со статистически значимой разницей между группами с гибелью плода ( $p < 0,001$ ). То есть, межгрупповое сравнение показало, что как на фоне приема прогестерона, так и без него, у женщин с худшим акушерским исходом беременность завершалась на более раннем сроке. Отсутствие влияния прогестерона на исходы СРПР для новорожденных могут свидетельствовать о вкладе иных факторов в ухудшение прогноза, в частности, инфекционного.

Токолитическая терапия — одна из акушерских технологий, способствующих продлению срока вынашивания беременности. При отсутствии токолитической терапии при СРПР риск интранатальной гибели возрастает в 3 раза (ОШ=3,30; 95% ДИ: 1,36-8,05). Средний срок родов среди тех, кто получал токолитическую терапию составил  $24/4 \pm 0,2$  недели в группе с интранатальной гибелью и  $25/2 \pm 0,2$  недели — с неонатальной.

Анализ эффективности токолитической терапии атозибаном и гексопреналином не выявил между ними разницы (ОШ=1,70; 95% ДИ: 0,32-9,04;  $p=0,81$ ), в отличие от результатов, полученных Баевым О.Р. с соавт. [21], продемонстрировавших преимущества атозибана при ПР в сроках от 28 до 33 полных недель. Однако, токолиз при СРПР не влияет на риск неонатальной смертности (ОШ=0,89; 95% ДИ: 0,44- 1,77;  $p=0,87$ ) или выживаемости ребенка (ОШ=1,13; 95% ДИ: 0,56-

2,26;  $p=0,87$ ). Для гексопреналина ОШ выживаемости составило 1,10 (95% ДИ: 0,52- 2,35;  $p=0,96$ ), для атозибана — 1,19 (95% ДИ: 0,46- 3,10;  $p=0,91$ ). Тем не менее, стоит учитывать, что в случае отдаленной локации беременной, продление гестации на одни сутки позволяет использовать это время для доставки беременной в акушерский стационар III уровня, а также для профилактики РДС новорожденного.

Аntenатальную профилактику РДС новорожденного проводили в группах с различной частотой — в группе с интранатальной смертностью у 12 (41%) пациенток, с неонатальной — у 35 (68%), а в группе с выжившими детьми — у 77 (84%).

Профилактика РДС в 5 раз увеличивала выживаемость при СРПР (ОШ=5,37; 95% ДИ: 2,19- 13,14;  $p=0,001$ ), а в ее отсутствие шансы снижались на 80% (ОШ=0,22; 95% ДИ: 0,09- 0,48;  $p=0,001$ ), и была значимо ассоциирована со снижением смертности в неонатальном периоде почти на 60% (ОШ=0,43; 95% ДИ: 0,19-0,96;  $p=0,04$ ).

Подробно изучалась эффективность постнатальной профилактики РДС сурфактантом у недоношенных детей. Было показано, что она значительно снижает и неонатальную, и младенческую смертность [79]. Отмечается, что наиболее важным для улучшения результата, чем состав сурфактанта, является время и способ его введения [101]. На основании анализа 13 исследований (5413 младенцев) было показано снижение риска смертности новорожденных (ОР=0,89; 95% ДИ: 0,79-0,99) с количеством пациентов, которых необходимо лечить — 50 [37]. Введение по-рактанта альфа оказалось более эффективным в прямом сравнительном исследовании на 37% по сравнению с берактантом и на 49% — с калфактантом [132]. Однако в мета-анализах РКИ не выявлено статистически значимых различий между ними в отношении смерти новорожденных [43].

Частота КС в группе с интранатальной гибелью плода составила лишь 3,5% (1 женщина), в группе выживших детей оперативным путем родоразрешено более половины беременных — 52,1% (48 женщин). Таким образом, при КС шансы на выживание ребенка были многократно выше (ОШ=30,55; 95% ДИ: 3,99- 234,02;  $p$

$<0,0001$ ). Это соотношение может быть оправдано, если прогноз исхода родов при любом методе родоразрешения был неблагоприятным. Можно предположить, что решение об оперативном родоразрешении было последним шансом спасти недоношенного ребенка, рассчитывая на успех реанимационных мероприятий и современных методов выхаживания. При этом, средний срок родов через естественные родовые пути составил  $25/0 \pm 0,1$  недели, при оперативном родоразрешении —  $26/2 \pm 0,1$  недели ( $p < 0,001$ ), что может и повлияло на более успешный исход. В литературе результаты оперативного родоразрешения при ПР не однозначны. В одних установлено, что КС снижает риск смерти только у детей с массой тела 500-749 г, а в весовых категориях от 750-1000 г и 1001-1249 г — достоверной связи между показателями смертности и способом родоразрешения не получено, в других — у детей с массой при рождении 1250-1500 г КС ассоциировалась с неблагоприятным исходом [8]. Наконец, анализ трех РКИ Кохрейновской базы данных позволил сделать заключение о небольшой разнице в преимуществах планового КС по сравнению с вагинальными родами у недоношенных новорожденных (ОР=0,29; 95% ДИ: 0,07- 1,14) [31]. Однако вторичный анализ Глобальных и многоцентровых исследований ВОЗ [129] показал, что родоразрешение при ПР путем КС значительно снизило вероятность мертворождения и ПС (ОР=0,4; 95% ДИ: 0,3- 0,5 и ОР=0,8; 95% ДИ: 0,5- 0,7 соответственно), что подтверждает результаты настоящего исследования.

**Состояние новорожденных, родившихся преждевременно.** Настоящее исследование показало, что при неонатальной смертности статистически значимо чаще имеют место внутриутробные инфекции ( $p=0,015$ ), ВЖК ( $p < 0,001$ ) и энтероколиты ( $p=0,005$ ) по сравнению с выжившими детьми.

В литературе указывается, что среди всех недоношенных детей (менее 32 недель) каждое однонедельное снижение гестационного возраста увеличивает показатели не только заболеваемости, но и смертности [96]. Все выжившие дети в настоящем исследовании после СРПР имели заболевания, связанные с недоношенностью: дыхательной системы и ЦНС (100%), ССС и МПС (97 и 76% соответственно), у 76% диагностированы заболевания органов чувств, 38% — потребова-

лось оперативное лечение в неонатальном периоде. Эти результаты совпадают с указаниями в литературе на то, что у детей, родившихся при СРПР, как правило, диагностируют заболевания ЦНС, ССС, пищеварительной и дыхательной систем и признано, что даже умеренная недоношенность связана с неблагоприятными последствиями для будущего здоровья ребенка [146]. ПР и СРПР, по данным шведских авторов национального когортного исследования, связаны с почти двух- и трехкратным риском хронических заболеваний. Связь между ПР и заболеваниями МПС была наиболее сильной (увеличение в 5 раз) [152].

Нами отмечено, что у пациентов из группы с неонатальной смертностью статистически значимо реже, чем в группе выживших детей проводилось оперативное лечение в неонатальном периоде ( $p < 0,001$ ). Была выполнена хирургическая коррекция сердечных пороков новорожденных, а также оперативное лечение органов зрения (в основном, ретинопатии).

По истечении 6 месяцев после родов у детей, находящихся под наблюдением, улучшение удалось наблюдать только в отношении заболеваний ССС и МПС. Их частота снизилась с 97% до 68% ( $p = 0,002$ ) и с 76% до 50% ( $p = 0,023$ ), соответственно. В литературе указывается, что задержка психомоторного развития чаще встречается у пациентов с врожденными пороками сердца, а их коррекция в ряде случаев длится до 2 лет жизни ребенка [178]. В исследовании Serenius F. et al., 73% детей, родившихся крайне недоношенными и получавших активную перинатальную помощь, через 2,5 года наблюдения имели легкую инвалидность или ее отсутствие [183].

### Резюме

В настоящем исследовании показано, что интранатальная и неонатальная смертность являются гетерогенными группами, в которых наблюдается различная ассоциация факторов риска и неблагоприятного акушерского исхода. Факторами риска, ассоциированными с интранатальной смертностью, являются: оперативные вмешательства на ОМТ, вирусная инфекция во время первого и второго триместров.

По результатам бактериологических исследований отделяемого из половых путей, с неблагоприятными исходами СРПР ассоциированы признаки воспаления в мазках и рост факультативных возбудителей в бакпосеве. В частности, показано, что *Enterococcus faecalis* в большей мере высевается у женщин с интранатальной гибелью плода. Кроме того, наличие микст-инфекции — также признак, сопряженный с неблагоприятным акушерским исходом. Эта связь особенно сильна на фоне продолжительного безводного промежутка.

Вклад инфекционного фактора экстрагенитальной природы в формирование более высокой вероятности неблагоприятного исхода СРПР подтверждает достоверно более частое выявление перенесенного ОРВИ женщинами, чьи дети погибли в интранатальном периоде. Инфекционный фактор, присутствующий во время беременности повышает шанс заболеваний МПС у ребенка.

О значении инфекционного фактора можно судить по относительному показателю повышения риска заболеваний МПС у ребенка после родов в зависимости от развития ХА по заключениям гистологического исследования последа. Через 1 месяц после родов показатель ОШ=10,55 (95% ДИ: 1,84-60,62) подтверждал положение о сопряженности ХА и заболеваний МПС у новорожденных. Через 6 месяцев сопряженность факторов снижалась (ОШ=4,20; 95% ДИ: 1,02-17,38).

**Резервы улучшения исходов сверхранних преждевременных родов.** На основании проведенного исследования, выявленных факторов риска и анализа медицинских вмешательств на протяжении гестации и во время родов были определены основные резервы улучшения исходов СРПР, к которым были отнесены:

- прегравидарная подготовка не менее 2-3 мес;
- профилактика острых респираторно-вирусных инфекций;
- скрининг на наличие бактериальных инфекций полового тракта и своевременная санация последних.

Среди медицинских мероприятий, способных улучшить исходы СРПР, отмечены следующие:

– во время родов — токолиз (ОШ=3,30; 95% ДИ: 1,36- 8,05;  $p=0,01$ ), профилактика РДС (ОШ=5,10; 95% ДИ: 2,10- 12,42;  $p=0,001$ ) и КС (ОШ=30,55; 95% ДИ: 3,99- 234,02;  $p<0,0001$ );

– при реанимационных мероприятиях — применение кислородной маски (ОШ=3,95; 95% ДИ: 1,68- 9,27;  $p=0,009$ );

– на этапе выхаживания новорожденных — своевременная оперативная помощь (ОШ=7,83; 95% ДИ: 2,26- 27,07;  $p <0,001$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СРПР остаются одной из основных проблем современного акушерства и перинатологии. Несмотря на то, что доля родов в сроке беременности 22/0-27/6 недель составляет лишь 0,5-1% от общего их числа, «вклад» детей с экстремально низкой массой тела в младенческую смертность велик. Уровень интра- и неонатальной смертности в стране отражает качество медицинской помощи, оказываемой беременным, роженицам и их младенцам.

Известно, что недоношенность служит основой для формирования различных заболеваний у ребенка в течение всех периодов его жизни. Медицинские, социальные, семейные, а также экономические проблемы в связи с рождением и последующим выхаживанием и реабилитацией недоношенных детей определяют актуальность изучения причин и возможностей предотвращения их гибели и инвалидности.

Поиск и анализ факторов, ассоциированных с неблагоприятными исходами СРПР (интра- и неонатальной смертностью, а также заболеваемостью детей в неонатальном периоде), позволил выявить резервы профилактики неблагоприятных исходов СРПР для новорожденных, определить основные пути улучшения качества оказания медицинской помощи, а также разработать рекомендации по ведению беременности и родов в группе риска СРПР.

Результаты проведенного исследования позволяют сделать следующие **выводы**:

1. Факторами риска интранатальной смертности при сверхранных преждевременных родах являются: операции на органах малого таза в анамнезе (ОШ=2,70; 95% ДИ: 1,08–6,74); преждевременные роды в анамнезе (ОШ=4,25; 95% ДИ: 1,42–12,76); инфекционные заболевания матери вирусной этиологии, перенесенные в первом (ОШ=3,64; 95% ДИ: 1,26–10,52) и во втором триместрах беременности (ОШ=2,7; 95% ДИ: 1,05–6,94); плацентарная недостаточность (факторная нагрузка 0,783, вклад фактора – 15%). Факторами риска неонатальной смертности после сверхранных преждевременных родах следует считать: беспло-



дие в анамнезе (ОШ=2,52; 95% ДИ: 1,03–6,13); угрозу прерывания беременности в первом триместре (факторная нагрузка 0,876, вклад фактора – 22%). Отсутствие или недостаточная (менее 2-3 месяцев) продолжительность прегравидарной подготовки является фактором риска как для интранатальной (ОШ=6,0; 95% ДИ: 2,37–15,17), так и неонатальной смертности (ОШ=3,01; 95% ДИ: 1,44–6,31).

2. Факторами риска интранатальной гибели при сверхранных преждевременных родах инфекционной этиологии являются: бактериальная обсемененность цервикального канала (ОШ=2,53; 95% ДИ: 0,98–6,50); хориоамнионит (ОШ=4,50; 95% ДИ: 1,69–11,98); сочетание факторов, связанных с инфекцией: длительность безводного промежутка и инфекционные заболевания матери бактериальной природы (факторная нагрузка 0,795-0,833, вклад фактора – 20%).

3. При рождении ребенка в сроке до 23 недель вероятность его интранатальной гибели составляет 85%. При сроке беременности 25/6 недель ребенок напротив имеет 85%-ную вероятность выживания.

4. Своевременная токолитическая терапия в 3 раза увеличивает шансы на живорождение (ОШ=3,30; 95% ДИ: 1,36–8,05;  $p=0,01$ ). Она одинаково эффективна при использовании гексопреналина и атозибана ( $p=0,81$ ), но не влияет на выживаемость детей, родившихся живыми (ОШ=1,65; 95% ДИ: 0,76–3,56;  $p=0,28$ ). Профилактика респираторного дистресс-синдрома новорожденного глюкокортикоидами значимо ассоциирована со снижением смертности в неонатальном периоде (ОШ=0,43; 95% ДИ: 0,19–0,96;  $p=0,04$ ).

5. Новорожденные, погибшие в интра- и неонатальном периодах, имеют меньший вес при рождении по сравнению с выжившими детьми (соответственно средняя масса тела –  $623,8 \pm 20,3$  г,  $709,9 \pm 23,7$  г. и  $958,8 \pm 21,6$  г;  $p < 0,001$ ). У новорожденных из группы с неонатальной смертностью по сравнению с выжившими значимо реже применяется кислородная маска (соответственно 14,0% и 41,2%,  $p=0,009$ ), а частота и продолжительность искусственной вентиляции легких с постоянным положительным давлением отличий не имеют (соответственно 84,2% и 96,9%,  $p=0,07$ ).

6. Неонатальная смертность после сверхранных преждевременных родов ассоциирована с внутриутробной инфекцией ( $p=0,015$ ), внутрижелудочковыми кровоизлияниями ( $p<0,001$ ) и энтероколитом ( $p=0,005$ ). Все дети, выжившие после сверхранных преждевременных родов, имеют заболевания, связанные с недоношенностью: незрелость дыхательной и центральной нервной систем (100%), сердечно-сосудистой и мочеполовой систем (соответственно 97,0% и 76,0%). У новорожденных из группы с неонатальной смертностью реже проводят оперативное лечение в неонатальном периоде по сравнению с группой выживших детей, что может являться причиной неблагоприятного исхода (соответственно 10,5% и 32,0%,  $p < 0,001$ ).

7. Основными резервами улучшения исходов сверхранных преждевременных родов следует считать: полноценную прегравидарную подготовку (не менее 2-3 месяцев); профилактику острых респираторно-вирусных инфекций; скрининг на наличие бактериальных инфекций полового тракта и их своевременную терапию. Медицинскими мероприятиями, улучшающими исходы сверхранных преждевременных родов, являются: во время родов – токолитическая терапия (ОШ=3,30; 95% ДИ: 1,36–8,05;  $p=0,01$ ), профилактика РДС новорожденного (ОШ=5,10; 95% ДИ: 2,10–12,42;  $p=0,001$ ) и родоразрешение путем кесарева сечения (ОШ=30,55; 95% ДИ: 3,99–234,02;  $p<0,0001$ ); во время реанимационных мероприятий – применение кислородной маски (ОШ=3,95; 95% ДИ: 1,68–9,27;  $p=0,009$ ); на этапе выхаживания новорожденных – своевременная оперативная помощь (ОШ=7,83; 95% ДИ: 2,26–27,07;  $p < 0,001$ ).

Полученные результаты дают основание сформулировать следующие **практические рекомендации**:

1. На прегравидарном этапе необходимо проведение полноценной подготовки к беременности, о чем заблаговременно необходимо информировать женщин. Прегравидарная подготовка должна включать в том числе санацию экстрагенитальных и генитальных очагов хронических инфекций, коррекцию дисбиоза влагалища.

2. На амбулаторном этапе при взятии на учет по беременности и в период диспансерного наблюдения в последующем целесообразно формирование группы риска преждевременных родов, в которую наряду с общепризнанным предиктором (преждевременные роды в анамнезе) следует относить женщин с операциями на органах малого таза в анамнезе и перенесших во время беременности ОРВИ. Следует учитывать, что данные состояния связаны с высоким риском развития плацентарной недостаточности.

3. При диспансерном наблюдении необходима динамическая оценка симптомов инфекций нижнего отдела полового тракта и результатов лабораторного исследования, в том числе бактериологического исследования влагалищного содержимого (цервикального канала). При выявлении нарушений показана их своевременная коррекция.

4. При появлении симптомов сверхранных преждевременных родов беременным показаны токолитическая терапия и профилактика РДС новорожденного, маршрутизация в родовспомогательное учреждение III уровня (при невозможности медицинской эвакуации женщины показан вызов реанимационной неонатологической бригады), а также своевременное обоснованное решение вопроса об оперативном родоразрешении.

5. Дети, рожденные преждевременно, требуют проведения своевременной оперативной коррекции на этапе выхаживания в медицинском стационаре III уровня, а также тщательного и комплексного катамнестического наблюдения, что позволяет корректировать функциональные нарушения уже на первом году жизни (к 6 месяцам жизни заболеваемость сердечно-сосудистой системы уменьшилась на 29,5%, мочеполовой системы – на 26,4%).

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Перспективными по проблематике диссертации следует считать исследования, посвященные поиску и изучению лекарственных препаратов и нелекарственных методов улучшения качества токолитической терапии.

Актуальным является поиск ранних маркеров риска СРПР для прогнозирования вероятности интра- и неонатальной смертности, а также возможностей оценки их вероятности с использованием современных IT-технологий, поиска алгоритма решений на основе компьютерных программ в режиме реального времени.

Срок родоразрешения как самостоятельный предиктор выживаемости ребенка в условиях СРПР должен быть рассмотрен на более крупных выборках в сочетании с прочими факторами для разработки приемлемой в практике мультифакторной модели прогнозирования исхода СРПР.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- АБТ — антибактериальная терапия
- БВ — бактериальный вагиноз
- БЛД — бронхолегочная дисплазия
- ВУИ — внутриутробная инфекции
- ВЖК — внутрижелудочковое кровоизлияние
- ВМБ — внематочная беременность
- ВПР — врожденный порок развития
- ВРТ — вспомогательные репродуктивные технологии
- ВОЗ — Всемирная Организация Здравоохранения
- ВПЧ — вирус папилломы человека
- ГГ — генитальный герпес
- ГСД — гестационный сахарный диабет
- ГКС — глюкокортикостероиды
- ДИ — доверительный интервал
- ЗРП — задержка роста плода
- ИЛ — интерлейкин
- ИМТ — индекс массы тела
- ИППП — инфекции, передаваемые половым путём
- ИВЛ — искусственная вентиляция легких
- ИЦН — истмико-цервикальная недостаточность
- КС — кесарево сечение
- КТГ — кардиотокография
- МЗ РФ — Министерство здравоохранения Российской Федерации
- МКБ — международная классификация болезней
- МПС — мочеполовая система
- МЦ — менструальный цикл
- НБ — неразвивающаяся беременность
- ОМТ — органы малого таза

ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция

ОШ — отношение шансов

ПАМГ-1 — плацентарный альфа — микроглобулин - 1

ПОНРП — преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты

ПР — преждевременные роды

ПРПО — преждевременный разрыв плодных оболочек

ПС — перинатальная смертность

ПЦР — полимеразная цепная реакция

РДС — респираторный дистресс-синдром

РКИ — рандомизированное клиническое исследование

РФ — Российская Федерация

СРПР — сверхранные преждевременные роды

ССС — сердечно-сосудистая система

ТВ УЗИ — трансвагинальное ультразвуковое исследование

УЗИ — ультразвуковое исследование

фФН — фетальный фибронектин

ХА — хориоамнионит

ЦНС — центральная нервная система

ЭС — эндокринная система

ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение

ЭНМТ — экстремально низкая масса тела

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акушерство. Национальное руководство / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова, В.Е. Радзинского. — 2-е изд., Москва: ГЭОТАР - Медиа, 2018. — 1088 с.
2. Банержи, А. Медицинская статистика понятным языком: вводный курс / А. Банержи. — М.: Практическая медицина, 2007. — 287 с.
3. Башмакова, Н. В. Сверххранние преждевременные роды в Уральском федеральном округе: проблемы и перспективы / Н. В. Башмакова, Г. Б. Мальгина, А. М. Литвинова // Акушерство и гинекология. — 2014. — № 7. — С. 48-52.
4. Боровиков, В. П. Статистический анализ и обработка данных в среде Windows / В. П. Боровиков, И. П. Боровиков. — М.: Филинь, 1997. — 608 с.
5. Заваденко, Н. Н. Недоношенность и низкая масса тела при рождении как факторы риска нарушений нервно-психического развития у детей / Н. Н. Заваденко, Л. А. Давыдова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2018. — Т. 63, № 4. — С. 43-51.
6. Колобов, А. В. Инфекционные поражения последа как причина невынашивания беременности / А. В. Колобов, А. И. Меркулова, В. А. Цинзерлинг // Журнал инфектологии. — 2015. — Т. 7, № 1. — С. 47-52.
7. Лакин, Г. Ф. Биометрия : учеб. пособие / Г. Ф. Лакин. — М.: Высшая школа, 1980. — 293 с.
8. Лебедева, О. В. Заболеваемость и смертность детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении: факторы риска и пути снижения / О. В. Лебедева // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. — 2015. — № 2.
9. Медикаментозная профилактика преждевременных родов (результаты международного многоцентрового открытого исследования МИСТЕРИ) / З. С. Ходжаева, С. В. Дембовская, Ю. Э. Доброхотова и др. // Акушерство и гинекология. — 2016. — № 8. С. 37-43.

10. Мониторинг детей, родившихся с экстремально низкой массой тела, в условиях перинатального центра / Н. В. Башмакова, А. М. Литвинова, Г. Б. Мальгина и др. // *Акушерство и Гинекология*. — 2015. — № 9. — С. 80-86.
11. Организационные принципы выхаживания и катамнез детей, родившихся в сроках экстремально ранних преждевременных родов, в перинатальном центре / Н. В. Башмакова, А. М. Литвинова, Г. Б. Мальгина и др. // *Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения*. — 2015. — № 1. — С. 12-16.
12. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации / Г. А. Александрова, Н. А. Голубев, Е. М. Тюрина и др. — М.: Минздрав Р.Ф., Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения, ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России. — 2019. — 169 с.
13. Преждевременные роды — нерешенная проблема XXI века / В. Е. Радзинский, А. А. Оразмурадов, И. В. Савенкова и др. // *Кубанский научный медицинский вестник*. — 2020. — Т. 27, № 4. — С. 27-37.
14. Преждевременные роды: клинические рекомендации (протокол лечения) / МЗ РФ. — Москва, 2020.
15. Применение акушерского силиконового pessaria куполообразной формы у беременных с предлежанием плаценты как метод профилактики ранних преждевременных родов / С. В. Баринов, И. В. Шамина, О. В. Лазарева и др. // *Акушерство и гинекология*. — 2018. — № 1. — С. 54-60.
16. Прогноз преждевременных родов у беременных женщин с внутриматочной инфекцией / В. Ф. Долгушина, И. В. Курносенко, Е. А. Мезенцева и др. // *Современные проблемы науки и образования*. — 2017. — № 2.
17. Радзинский, В. Е. Клинический протокол. Преждевременные роды. Акушерство и Гинекология. Лекарственное обеспечение клинических протоколов / В. Е. Радзинский. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. — 95 с.
18. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. — М.: МедиаСфера, 2002. — 312 с.



19. Сахарова, Е. С. Недоношенность как медико-социальная проблема здравоохранения. Часть 1 / Е. С. Сахарова, Е. С. Кешишян, Г. А. Алямовская // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2017. — Т. 62, № 3. — С. 15-19.
20. Спонтанные и индуцированные экстремально ранние преждевременные роды: исходы для детей / Р. И. Шалина, Д. С. Спиридонов, О. А. и др. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2018. — № 2. — С. 54-61.
21. Сравнение токолиза атозибаном и гексопреналином при преждевременных родах до 32 и после 32 недель беременности / О. Р. Баев, О. Н. Васильченко, А. О. Карапетян, М. О. Баева // Медицинский Совет. — 2017. — № 13. — С. 80-84.
22. Сухих, Г. Т. Клинические рекомендации / Г. Т. Сухих // Акушерство и Гинекология. — 2015. — № 5. — С. 19.
23. Сухих, Г. Т. Молекулярно-генетические предикторы эффективности токолитической терапии в пролонгировании беременности при угрожающих преждевременных родах / Г. Т. Сухих, З. С. Ходжаева, А. Е. Донников // Акушерство и гинекология. — 2014. — № 2. — С. 27-34.
24. Фаткуллин, И. Ф. Спорные вопросы профилактики и терапии преждевременных родов / И. Ф. Фаткуллин // Репродуктивный потенциал России: Казанские чтения; V Общероссийский семинар. — Казань, 2016. — С. 37-39.
25. Фомина, А. С. Преждевременные роды, современные реалии / А. С. Фомина // Научные результаты биомедицинских исследований. — 2020. — Т. 6, № 3. — С. 434-446.
26. Цинзерлинг, В. А. Внутриутробные инфекции: современный взгляд на проблему / В. А. Цинзерлинг // Журнал инфектологии. — 2014. — Т. 6, № 4. — P:13-18
27. A blueprint for the prevention of preterm birth: vaginal progesterone in women with a short cervix / R. Romero, L. Yeo, J. Miranda et al. // J. Perinat. Med. — 2013. — Vol. 41. — P. 27.

28. A role for the inflammasome in spontaneous preterm labor with acute histologic chorioamnionitis / N. Gomez-Lopez, R. Romero, Y. Xu et al. // *Reprod. Sci.* — 2017. — Vol. 24, N 10. — P. 1382-1401.
29. Advances in medical diagnosis of intra-amniotic infection / I. A. Buhimschi, U. A. Nayeri, C. A. Laky et al. // *Expert Opin Med Diagn.* — 2013. — Vol. 7, N 1. — P. 5-16.
30. Adverse pregnancy outcomes (APOs) and periodontal disease: pathogenic mechanisms / P. N. Madianos, Y. A. Bobetsis, S. Offenbacher // *J. Clin. Periodontol.* — 2013. — Vol. 84. — P. S170-180.
31. Alfirevic, Z. Caesarean section versus vaginal delivery for preterm birth in singletons / Z. Alfirevic, S. J. Milan, S. Livio S. // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2013. — N 9. — P. CD000078.
32. Alfirevic, Z. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy / Z. Alfirevic, T. Stampalija, N. Medley // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2017. — Vol. 6, N 6. — P. CD008991.
33. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice bulletin, no. 130: Prediction and prevention of preterm birth // *Am J Obstet Gynecol.* — 2012. — Vol. 120. — P. 964-973.
34. Anstee, D. J. The relationship between blood groups and disease / D. J. Anstee // *Blood.* — 2010. — Vol. 115. — P. 4635.
35. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy / A. Gupta, P. Brocklehurst, A. Gordon et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2013. — N 1. — P. CD000262.
36. Antonson, A. M. Altered Hippocampal Gene Expression and Morphology in Fetal Piglets following Maternal Respiratory Viral Infection / A. M. Antonson, B. Balakrishnan, E. C. Radlowski // *Dev. Neuro Sci.* — 2018. — Vol. 40, N 2. — P. 104-119.
37. Ardell, S. Animal derived surfactant extract versus protein free synthetic surfactant for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome / S. Ardell,

R. H. Pfister, R. Soll // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2015. — Vol. 8. — P. CD000144.

38. Association Between Moderate and Late Preterm Birth and Neurodevelopment and Social-Emotional Development at Age 2 Years / J. L. Cheong, L. W. Doyle, A. C. Burnett et al. // *JAMA Pediatr.* — 2017. — Vol. 171, N 4. — P. e164805.

39. Association of Chlamydia trachomatis infections with preterm delivery: A systematic review and meta-analysis / A. Ahmadi, R. Ramazanzadeh, K. Sayehmiri et al. // *BMC PregnancyChildbirth.* — 2018. — Vol. 18, N 1. — P. 240.

40. Association of interleukin-6 and C-reactive protein genetic polymorphisms levels with venous thromboembolism / A. Mahemuti, K. Abudureheman, X. Aihemaiti et al. // *Chin. Med. J. (Engl.).* — 2012. — Vol. 125, N 22. — P. 3997-4002.

41. Asymptomatic vaginal Candida colonization and adverse pregnancy outcomes including preterm birth: a systematic review and meta-analysis / H. J. Schuster, B. A. de Jonghe, J. Limpens et al // *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM.* — 2020. — Vol. 2, N 3. — P. 100163.

42. Bacci, S. Preterm Birth: Analysis of Longitudinal Data on Siblings Based on Random-Effects Logit Models / S. Bacci, F. Bartolucci, L. Minelli // *Front. Public Health.* — 2016. — Vol. 4. — P. 278.

43. Beractant and poractant alfa in premature neonates with respiratory distress syndrome: a systematic review of real-world evidence studies and randomized controlled trials / M. Sánchez Luna, P. Bacher, K. Unnebrink et al. // *J. Perinatol.* — 2020. — Vol. 40. — P. 1121-1134.

44. Berghella, V. Cerclage for short cervix on ultrasonography in women with singleton gestations and previous preterm birth: a meta-analysis / V. Berghella, T. J. Rafael, J. M. Szychowski // *Obstet Gynecol.* — 2011. — Vol. 117. — P. 663-671.

45. Berghella, V. Universal Cervical Length Screening for Prediction and Prevention of Preterm Birth / V. Berghella // *Obstet. Gynecol. Surv.* — 2012. — Vol. 67. — P. 653-657.

46. Brizot, M. L. Vaginal progesterone for the prevention of preterm birth in twin gestations: a randomized placebo-controlled double-blind study / M. L. Brizot,

W. Hernandez, A. W. Liao // *Am. J. Obstet Gynecol.* — 2015. — Vol. 213, N 1. — P. 82e1-82e9.

47. Cappelletti, M. Immunobiology of acute chorioamnionitis / M. Cappelletti, P. Presicce, S. G. Kallapur // *Front. Immunol.* — 2020. — Vol. 11. — P. 649.

48. Carreras, E. Arabin cervical pessary to prevent preterm birth in severe twin-to-twin transfusion syndrome treated by laser surgery / E. Carreras, S. Arevalo, J. C. Bello-Munoz // *Prenat. Diagn.* — 2012. — Vol. 32. — P. 1181-1185.

49. Cervical pessary for preventing preterm birth / H. Abdel-Aleem, O. M. Shaaban, M. A. Abdel-Aleem // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2013. — N 5. — P. CD007873.

50. Cesarean in the second stage: a possible risk factor for subsequent spontaneous preterm birth / V. Berghella, A. C. Gimovsky, L. D. Levine, J. Vink // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2017. — Vol. 217, N 1. — P.1-3.

51. Chang, Y. K. The epidemiologic characteristics and associated risk factors of preterm birth from 2004 to 2013 in Taiwan / Y. K. Chang, Y. T. Tseng, K. T. Chen // *BMC Pregnancy Childbirth.* — 2020. — Vol. 20. — P. 201.

52. Characterization of the fetal blood transcriptome and proteome in maternal anti-fetal rejection: evidence of a distinct and novel type of human fetal systemic inflammatory respons / J. Lee, R. Romero, T. Chaiworapongsa et al. // *Am. J. ReprodImmunol.* — 2013. — Vol. 70. — P. 265-284.

53. Chlamydia trachomatis Infection, when Treated during Pregnancy, Is Not Associated with Preterm Birth in an Urban Safety-Net Hospital / J. Vercruyssen, S. Mekasha, L. M. Stropp et al. // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* — 2020. — P. 8890619.

54. Cobo, T. Risk factors for spontaneous preterm delivery / T. Cobo, M. Kacerovsky, B. Jacobsson // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* — 2020. — Vol. 150, N 1. — P. 17-23.

55. Comparison of the effectiveness of a PAMG-1 test and standard clinical assessment in the prediction of preterm birth and reduction of unnecessary hospital admissions / S. Lotfi, S. Faraz, R. Nasiret al. // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* — 2017. — Vol. 26. — P. 1-5.

56. Compartmentalized profiling of amniotic fluid cytokines in women with preterm labor / C. Bhatti, R. Romero, G. E. Rice et al. // PLoS ONE. — 2020. — Vol. 15, N 1. — P. e0227881.
57. Conde-Agudelo, A. Cervical pessary to prevent preterm birth in asymptomatic high-risk women: a systematic review and meta-analysis / A. Conde-Agudelo, R. Romero, K. H. Nicolaides // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2020. — Vol. 223, N 1. — P. 42-65.e2.
58. Conde-Agudelo, A. Vaginal progesterone to prevent preterm birth in pregnant women with a sonographic short cervix: clinical and public health implications / A. Conde-Agudelo, R. Romero // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2016. — Vol. 214, N 2. — P. 235-242.
59. Cost effects of preterm birth: A comparison of health care costs associated with early preterm, late preterm, and full-term birth in the first 3 years after birth / J. Jacob, M. Lehne, A. Mischker et al. // Eur. J. Health. 2016. — Vol. 18. — P. 1041-1046.
60. Crilly, C. J. Predicting the outcomes of preterm neonates beyond the neonatal intensive care unit: What are we missing? / C. J. Crilly, S. Haneuse, J. S. Litt // *Pediatr. Res.* — 2021. — Vol. 89. — P. 426-445.
61. Cross-country individual participant analysis of 4.1 million singleton births in 5 countries with very high human development index confirms known associations but provides no biologic explanation for 2/3 of all preterm births / D. M. Ferrero, J. Larson, B. Jacobsson et al. // PLoS ONE. — 2016. — Vol. 11, N 9. — P. e0162506.
62. Dahman, H. A. B. Risk factors associated with preterm birth: a retrospective study in Mukalla Maternity and Childhood Hospital, Hadhramout Coast/Yemen / H. A. B. Dahman // *Sudan J. Paediatr.* — 2020. — Vol. 20, N 2. — P. 99-110.
63. Delivery mode and intraventricular hemorrhage risk in very-low-birth-weight infants: Observational data of the German Neonatal Network / A. Humberg, C. Hartel, P. Paul et al. // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2017. — Vol. 212. — P. 144-149.

64. Dendrimer-based postnatal therapy for neuroinflammation and cerebral palsy in a rabbit model / S. Kannan, H. Dai, R. S. Navath et al. // *Science translational. Medicine.* — 2012. — Vol. 4. — P. 130ra46.

65. Di Tommaso, M. Arabin cervical pessary to prevent preterm birth in twin pregnancies with short cervix / M. Di Tommaso, V. Seravalli, S. Arduino // *J. Obstet. Gynaecol.* — 2016. — Vol. 36, N 6. — P. 715-718.

66. Dilatation and curettage increases the risk of subsequent preterm birth: A systematic review and meta-analysis / M. Lemmers, M. A. Verschoor, A. B. Hooker et al. // *Hum. Reprod. (Oxf. Engl.).* — 2016. — Vol. 31. — P. 34-45.

67. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / C. J. Murray, T. Vos, R. Lozano et al. // *Lancet.* — 2012. — Vol. 380. — P. 2197-2223.

68. Diversity of the vaginal microbiome correlates with preterm birth / R. W. Hyman, M. Fukushima, H. Jiang et al. // *Reprod. Sci.* — 2014. — Vol. 21. — P. 32-40.

69. Do placental lesions among term small for gestational age newborns differ according to the clinical presentation? / R. Salim, J. Jubran, M. Okopnik, G. Garmi // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2014. — Vol. 173. — P. 38-42.

70. Dodd, J. M. Prenatal administration of progestogens for preventing spontaneous preterm birth in women with a multiple pregnancy / J. M. Dodd, R. M. Grivell, C. M. OBrien // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2017. — Vol. 10, N. 10. — P. CD012024.

71. Effect of maternal age on the risk of preterm birth: A large cohort study / F. Fuchs, B. Monet, T. Ducruet et al. // *PLoS One.* — 2018. — Vol. 13, N 1. — P. e0191002.

72. Effect of maternal height and weight on risk of preterm birth in singleton and twin births resulting from in vitro fertilization / R. P. Dickey, X. Xiong, R. E. Gee, G. Pridjian // *Fertil. Steril.* — 2012. — Vol. 97, N 2. — P. 349-354.

73. Effect of Progesterone on Expression of MMP7 and MMP13 in lungs of female mice / E. Izadi, F. Vafashoar, P. Jorbozedar et al. // *Iran. J. Allergy Asthma Immunol.* — 2018. — Vol. 17, N 5. — P. 485-489.
74. Effect of thrombin on human amnion mesenchymal cells, mouse fetal membranes, and preterm birth / H. Mogami, P. W. Keller, H. Shi, R. A. Word // *J. Biol. Chem.* — 2014. — Vol. 289, N 19. — P. 13295-13307.
75. El-Refaie, W. Vaginal progesterone for prevention of preterm labor in asymptomatic twin pregnancies with sonographic short cervix: a randomized clinical trial of efficacy and safety / W. El-Refaie, M. S. Abdelhafez, A. Badawy // *Arch. Gynecol. Obstet.* — 2016. — Vol. 293, N. 1. — P. 61-67.
76. Erlebacher, A. Mechanisms of T cell tolerance towards the allogeneic fetus / A. Erlebacher // *Nat. Rev. Immunol.* — 2013. — Vol. 13. — P. 23.
77. Estimates of healthcare spending for preterm and low-birthweight infants in a commercially insured population: 2008–2016. / A. L. Beam, I. Fried, N. Palmer et al. // *J. Perinatol.* — 2020. — Vol. 40, N 7. — P. 1091-1099.
78. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD). 2014. Available at: <http://www.nichd.nih.gov/about/meetings/2014/Pages/052814.aspx>. [Accessed: July, 2014].
79. Evolution of surfactant therapy for respiratory distress syndrome: past, present, and future / S. Sardesai, M. Biniwale, F. Wertheimer et al. // *Pediatr. Res.* — 2017. — Vol. 81, N 1-2. — P. 240-248.
80. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth / V. Berghella, E. Hayes, J. Visintine, J. K. Baxter // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2008. — Vol. 8, N 4. — P. CD006843.
81. Fetal membranes as an interface between inflammation and metabolism: increased aquaporin 9 expression in the presence of spontaneous labor at term and chorioamnionitis / T. Chaiworapongsa, R. Romero, A. Tarca et al. // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* — 2009. — Vol. 22. — P. 1122.

82. Fox, N. S. Cervical pessary and vaginal progesterone in twin pregnancies with a short cervix / N. S. Fox, S. Gupta, J. Lam-Rachlin // *Obstet Gynecol.* — 2016. — Vol. 127. — P. 625-630.
83. Genetic associations with gestational duration and spontaneous preterm birth / G. Zhang, B. Feenstra, J. Bacelis et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2017. — Vol. 377. — P. 1156-1167.
84. Genital herpes and its treatment in relation to preterm delivery / D. K. Li, M. A. Raebel, T. C. Cheetham et al. // *Am. J. Epidemiol.* — 2014. — Vol. 180, N 11. — P. 1109-1117.
85. Gestational age-specific perinatal mortality rates for assisted reproductive technology (ART) and other births / A. A. Chughtai, A. Y. Wang, L. Hilder et al. // *Hum. Reprod.* — 2018. — Vol. 33, N 2. — P. 320-327.
86. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis / S. Chawanpaiboon, J. P. Vogel, A. B. Moller et al. // *Lancet Glob. Health.* — 2019. — N 1. — P. e37-e46.
87. Goldstein, R. F. Association of Gestational Weight Gain With Maternal and Infant Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis / R. F. Goldstein, S. K. Abell, S. Ranasinha // *JAMA.* — 2017. — Vol. 317, N 21. — P. 2207-2225.
88. Goya, M. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PE-CEP): an open-label randomised controlled trial / M. Goya, L. Pratcorona, C. Merced // *Lancet.* — 2012. — Vol. 379. — P. 1800-1806.
89. Guidelines for the management of patients with spontaneous preterm labor / Ed. G.C. DiRenzo, L. O. Cabero Roura // *J. Mat. Fet. Neon. Med.* — 2016.
90. Harris, M. *Medical statistics made easy* / M. Harris, G. Taylor. — London: Taylor and Francis, 2006. — 114 p.
91. Harrison, M. S. Global burden of prematurity / M. S. Harrison, R. L. Goldenberg // *Semin. Fetal Neonatal Med.* — 2016. — Vol. 21, N 2. — P. 74-79.
92. Hui, S. Y. Cerclage pessary for preventing preterm birth in women with a singleton pregnancy and a short cervix at 20 to 24 weeks: a randomized controlled trial /



S. Y. Hui, C. M. Chor, T. K. Lau // *Am. J. Perinatol.* — 2013. — Vol. 30. — P. 283-288.

93. Human placenta has no microbiome but can contain potential pathogens / M. C. de Goffau, S. Lager, U. Sovio et al. // *Nature.* — 2019. — Vol. 572 (7769). — P. 329-334.

94. Increased apoptosis in chorionic trophoblasts of human fetal membranes with labor at term / H. M. Harirah, M. A. Borahay, W. Zaman et al. // *Int. J. Clin. Med.* — 2012. — Vol. 3, N 2. — P. 136-142.

95. Increasing trends in incidence of preterm birth among 2.5 million newborns in Guangzhou, China, 2001 to 2016: an age-period-cohort analysis / J. Lu, D. Wei, S. Shen et al. // *BMC Public. Health.* — 2020. — Vol. 20. — P. 1653.

96. Incremental Cost of Prematurity by Week of Gestational Age / E. M. Walsh, S. X. Li, L. K. Black, M. Kuzniewicz // *AJP Rep.* — 2019. — Vol. 9, N 1. — P. e76-e83.

97. Infection-induced thrombin production: a potential novel mechanism for preterm premature rupture of membranes (PPROM) / L. Feng, T. K. Allen, W. P. Marinello, A. P. Murtha // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2018. — Vol. 219, N 1. — P. 101.e1-101.e12.

98. Integration of endocrine and mechanical signals in the regulation of myometrial functions during pregnancy and labour / O. Shynlova, P. Tsui, S. Jaffer, S. J. Lye // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2009. — Vol. 144 (Suppl 1). — P. S2-S10.

99. Ion, R. Smoking and Preterm Birth / R. Ion, A. L. Bernal // *Reprod. Sci.* — 2015. — Vol. 22, N 8. — P. 918-926.

100. Jayaram, A. Preterm parturition and pre-eclampsia: The confluence of two great gestational syndromes / A. Jayaram, C. H. Collier, J. N. Martin // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* — 2020. — Vol. 150, N. 1. — P. 10-16.

101. Jeon, G. W. Surfactant preparations for preterm infants with respiratory distress syndrome: past, present, and future / G. W. Jeon // *Korean Journal of Pediatrics.* — 2019. — Vol. 62, N 5. — P. 155-161.

102. Kim, J. I. Multiple Factors in the Second Trimester of Pregnancy on Preterm Labor Symptoms and Preterm Birth / J. I. Kim, M. O. Cho, G. Y. Choi // *J. Korean Acad. Nurs.* — 2017. — Vol. 47, N 3. — P. 357-366.

103. Kuon, R. J. Progesterone for the Prevention of Preterm Birth - an Update of Evidence-Based Indications / R. J. Kuon, P. Voß, W. Rath // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* — 2019. - Vol. 79, N 8. — P. 844-853.

104. Kvalvik, L. G. Term complications and subsequent risk of preterm birth: registry based study / L. G. Kvalvik, A. J. Wilcox, R. Skjærven et al. // *BMJ.* — 2020. — Vol. 369. — P. m1007.

105. Kyvernitakis, I. Controversies about the Secondary Prevention of Spontaneous Preterm Birth / I. Kyvernitakis, H. Maul, F. Bahlmann // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* — 2018. — Vol.78, N 6. — P.585-595.

106. Laelago, T. Determinants of preterm birth among mothers who gave birth in East Africa: systematic review and meta-analysis / T. Laelago, T. Yohannes, G. Tsige // *Ital J Pediatr.* — 2020. — Vol. 46, N 1. — P. 10.

107. Lancet ending preventable stillbirths series study group. Lancet stillbirth epidemiology investigator group. Stillbirths: rates, risk factors, and acceleration towards 2030 / J. E. Lawn, H. Blencowe, P. Waiswa et al. // *Lancet.* — 2016. — Vol. 387. — P. 587-603.

108. Late-Preterm Birth and Lifetime Socioeconomic Attainments: The Helsinki Birth Cohort Study / K. Heinonen, J. G. Eriksson, E. Kajantie et al. // *Pediatrics.* — 2013. — Vol. 132. — P. 647-655.

109. Liem, S. M. Cervical pessaries to prevent preterm birth in women with a multiple pregnancy: a per-protocol analysis of a randomized clinical trial / S. M. Liem, E. Schuit, V. G. van Pampus // *ActaObstet.Gynecol. Scand.* — 2016. — Vol. 95. — P. 444-451.

110. Long-term healthcare outcomes of preterm birth: An executive summary of a conference sponsored by the national institutes of health / T. N. K. Raju, V.L Pember-ton, S. Saigal et al. // *J. Pediatr.* — 2017. — Vol. 181. — P. 309-318.

111. Luu, T. M. Long-term impact of preterm birth: neurodevelopmental and physical health outcomes / T. M. Luu, M. O. Rehman Mian, A. M. Nuyt // *Clin. Perinatol.* — 2017. — Vol. 44. — P. 305-314.
112. MacDorman, M. F. Trends in stillbirth by gestational age in the united states, 2006-2012 / M. F. MacDorman, U. M. Reddy, R. M. Silver // *Obstet Gynecol.* — 2015. — Vol. 126, N 6. — P. 1146-1150.
113. Mahendroo, M. Cervical remodeling in term and preterm birth: insights from an animal model / M. Mahendroo // *Reproduction.* — 2012. — Vol. 143. — P. 429-438.
114. Mak, C. K. Reproductive failure associated with coinfection of porcine circovirus type 2 and porcine reproductive and respiratory syndrome virus / C. K. Mak, I. Yang, C. R. Jeng // *Can. Vet. J.* — 2018. — Vol. 59, N 5. — P. 525-530.
115. Mancuso, M. S. Prevention of preterm birth based on a short cervix: cerclage / M. S. Mancuso, J. Owen // *Semin. Perinatol.* — 2009. — Vol.33, N 5. — P. 325-333.
116. Manuck, T. A. The genomics of prematurity in an era of more precise clinical phenotyping: A review / T. A. Manuck // *Semin. Fetal Neonatal Med.* — 2016. — Vol. 21. — P. 89-93.
117. Manuck, T.A. Racial and ethnic differences in preterm birth: A complex, multifactorial problem / T. A. Manuck // *Semin. Perinatol.* 2017. — Vol. 41. — P. 511-518.
118. Maternal acute respiratory infectious diseases during pregnancy and birth outcomes / F. Bánhidý, N. Acs, E. H. Puhó, A. E. Czeizel // *Eur J Epidemiol.* — 2008. — Vol. 23, N 1. — P. 29-35.
119. Maternal and neonatal outcomes in indicated preterm births based on the intended mode of delivery / S. Kuper, R. Sievert, R. Steele et al. // *Obstet. Gynecol.* — 2017. — Vol. 130, N 5. — P. 1143-1151.
120. Maternal chlamydia trachomatis infections and preterm births in a university hospital in vitoria, brazil / R. Schmidt, R. R. Muniz, E. Cola // *PLoS One.* — 2015. — Vol. 10, N 10. — P. e0141367.

121. Maternal race and intergenerational preterm birth recurrence / M. C. Smid, J. H. Lee, J. H. Grant et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2017. — Vol. 217. — P. 480.e1-480.e9.
122. Maternal risk factors for preterm birth: a country-based population analysis / J. C. Di Renzo, I. Giardina, A. Rosatiet al. // *EJOG.* — 2011. — Vol. 159, N 2. — P. 342-346.
123. McNamara, K. Intrapartum fetal deaths and unexpected neonatal deaths in the Republic of Ireland: 2011 — 2014; a descriptive study / K. McNamara, K. O'Donoghue, R. A. Greene // *BMC Pregnancy Childbirth.* — 2018. — Vol. 18. — P. 9.
124. Mechanisms of thrombin-Induced myometrial contractions: Potential targets of progesterone / F. Nishimura, H. Mogami, K. Moriuchi et al. // *PLoS ONE.* — 2020. — Vol. 15, N 5. — P. e0231944.
125. Mendz, G. L. Bacterial aetiological agents of intra-amniotic infections and preterm birth in pregnant women / G. L. Mendz, N. O. Kaakoush, J. A. Quinlivan // *Front. Cell Infect. Microbiol.* — 2013. Vol. 3. — P. 58.
126. Micronized progesterone pretreatment affects the inflammatory response of human gestational tissues and the cervix to lipopolysaccharide stimulation / T. H. Hung, S. F. Chen, C. P. Wu et al. // *Placenta.* — 2017. — Vol. 57. — P. 1-8.
127. Miller, E. S. Cost-effectiveness of transabdominal ultrasound for cervical length screening for preterm birth prevention / E. S. Miller, W. A. Grobman // *Am J Obstet Gynecol.* — 2013. — Vol. 209. — P. 546.e1-6.
128. Misra, V. K. Placental blood flow and the risk of preterm delivery / V. K. Misra, C. J. Hobel, C. F. Sing // *Placenta.* — 2009. — Vol. 30, N 7. — P. 619-624.
129. Mode of delivery and pregnancy outcomes in preterm birth: a secondary analysis of the WHO Global and Multi-country Surveys / B.Y.L. Thanh, P. Lumbiganon, P. Pattanittum et al. // *Scientific Rep.* — 2019. — Vol. 9. — P. 15556.

130. Morbidity and mortality trends in very — very low birth weight premature infants in light of recent changes in obstetric care / P. Varga, B. Berecz, A. Gasparics et al. // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2017. — Vol. 211. — P. 134-139.

131. Mortality from infancy to adolescence in singleton children conceived from assisted reproductive techniques versus naturally conceived singletons in Sweden / K. A. Rodriguez-Wallberg, F. E. Lundberg, S. Ekberg et al. // *Fertil. Steril.* — 2020. — Vol. 113, N 3. — P. 524-532.

132. Mortality in preterm infants with respiratory distress syndrome treated with poractant alfa, calfactant or beractant: a retrospective study / R. Ramanathan, J. J. Bhatia, K. Sekar, F. R. Ernst // *J. Perinatol.* — 2013. — Vol. 33, N 2. — P. 119-125.

133. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications / H. Blencowe, S. Cousens, M. Z. Oestergaard et al. // *Lancet.* — 2012. — Vol. 379. — P. 2162.

134. Neonatal outcomes in women with untreated antenatal depression compared with women without depression / A. Jarde, M. Morais, D. Kingston // *JAMA Psychiatry.* — 2016. Vol. 73. P. 826-837.

135. Nicolaides, K. H. A randomized trial of a cervical pessary to prevent preterm singleton birth / K. H. Nicolaides, A. Syngelaki, L. C. Poon // *N. Engl. J. Med.* — 2016. — Vol. 374. — P. 1044-1052.

136. Nicolaides, K. H., Syngelaki A, Poon L C. Cervical pessary placement for prevention of preterm birth in unselected twin pregnancies: a randomized controlled trial / K. H. Nicolaides, A. Syngelaki, L. C. Poon // *Am J Obstet Gynecol.* — 2016. — Vol. 214. — P. 3.e1-3.e9.

137. Nilsson, I. M. Early discharge following birth - What characterises mothers and newborns? / I. M. Nilsson, H. Kronborg, C. H. Knight // *Sex. Reprod. Healthc.* — 2017. — Vol. 11. — P. 60-68.

138. Norman, J. E. Progesterone and preterm birth / J. E. Norman // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* — 2020. — Vol. 150, N 1. — P. 24-30.

139. Nulliparous teenagers and preterm birth in California / J. A. Mayo, B. Z. Shachar, D. K. Stevenson, G. M. Shaw // *J. Périnat. Med.* — 2017. — Vol. 45. — P. 959-967.

140. Oskovi Kaplan, Z. A. Prediction of Preterm Birth: Maternal Characteristics, Ultrasound Markers, and Biomarkers: An Updated Overview / Z. A. Oskovi Kaplan, A. S. Ozgu-Erdinc // *J. Pregnancy.* — 2018. — P. 8367571.

141. Palmsten, K. In vitro fertilization, interpregnancy interval, and risk of adverse perinatal outcomes / K. Palmsten, M. V. Homer // *Fertil. Steril.* — 2018. — Vol. 109, N 5. — P. 840-848.e1.

142. Parnell, L. A. Maternal microbiomes in preterm birth: Recent progress and analytical pipelines / L. A. Parnell, C. M. Briggs, I. U. Mysorekar // *Semin. Perinatol.* — 2017. — Vol. 41, N 7. P. 392-400.

143. Perinatal mortality and advanced maternal age / I. Mutz-Dehbalaie, M. Scheier, S. Jerabek-Klestil et al. // *Gynecol. Obstet. Invest.* — 2014. — Vol. 77. — P. 50-57.

144. Pessary compared with vaginal progesterone for the prevention of preterm birth in women with a twin pregnancy and a cervix < 38 mm: a randomized controlled trial / V. Q. Dang, L. K. Nguyen, T. D. Pham et al. // *Obstet. Gynecol.* — 2019. — Vol. 133, N 3. — P. 459-467.

145. Pessary for preterm birth prevention in twin pregnancy with short cervix: 3-year follow-up study / J. van 't Hooft, J. H. van der Lee, B. C. Opmeer et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2018. — Vol. 51, N 5. — P. 621-628.

146. Pike, K. C. Respiratory consequences of late preterm birth / K. C. Pike, J. S. Lucas // *Paediatr. Respir. Rev.* — 2015. — Vol. 16, N 3. — P. 182-188.

147. Placental histopathological findings in preterm/term and early/late onset small for gestation age: Are they significant? / R. Agarwal, A. Tiwari, N. Wadhwa, G. Radhakrishnan // *Indian J. Pathol. Microbiol.* — 2017. — Vol. 60, N 2. — P. 232-235.

148. Prediction of mortality in premature neonates. An updated systematic review / R. del Río, M. Thió, M. Bosio et al. // *Anales de Pediatría*. — 2020. — Vol. 93, Issue 1. — P. 24-33.

149. Prediction of preterm birth with and without preeclampsia using mid-pregnancy immune and growth-related molecular factors and maternal characteristics / L. L. Jelliffe-Pawlowski, L. Rand, B. Bedell et al. // *J. Perinatol.* — 2018. — Vol. 38. — P. 963-972.

150. Pregnancy imprints regulatory memory that sustains anergy to fetal antigen // J. H. Rowe, J. M. Ertelt, L. Xin L, S. S. Way // *Nature*. — 2012. — Vol. 490. — P. 102-106.

151. Pregnancy outcomes of Chinese women undergoing IVF with embryonic cryopreservation as compared to natural conception / J. Wang, Q. Liu, B. Deng et al. // *BMC Pregnancy Childbirth*. — 2021. — Vol. 21. — P. 39.

152. Preterm birth and risk of chronic kidney disease from childhood into mid-adulthood: national cohort study / C. Crump, J. Sundquist, M. A. Winkleby, K. Sundquist // *BMJ*. — 2019. — Vol. 365. — P. 11346.

153. Preterm birth in assisted reproductive technology: an analysis of more than 20,000 singleton newborns / Z. Bu, J. Zhang, L. Hu, Y. Sun // *Front Endocrinol.* — 2020. — Vol. 11. — P. 558819.

154. Preterm Birth, From the Biological Knowledges to the Prevention: An Overview / V. Tosto, I. Giardina, V. Tsibizova, G. C. Di Renzo // *Maternal-Fetal Medicine*. — 2020. — Vol. 2, Issue 3. — P. 162-171.

155. Preterm birth: A narrative review of the current evidence on nutritional and bioactive solutions for risk reduction / T. M. Samuel, O. Sakwinska, K. Makinen et al. // *Nutrients*. — 2019. — Vol. 11, N 8. — P. 1811.

156. Preterm birth: Inflammation, fetal injury and treatment strategies / A. K. Boyle, S. F. Rinaldi, J. E. Norman, S. J. Stock // *J. Reprod. Immunol.* — 2017. — Vol. 119. — P. 62-66.

157. Prevalence and factors associated with preterm birth at kenyatta national hospital / P. Wagura, A. Wasunna, A. Laving et al. // *BMC Pregnancy Childbirth*. — 2018. — Vol. 18. — P. 107.

158. Prevention and therapy of preterm birth. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF registry number 015/025, february 2019) - Part 1 with Recommendations on the epidemiology, etiology, prediction, primary and secondary prevention of preterm birth / R. Berger, H. Abele, F. Bahlmann et al. // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* — 2019. — Vol. 79, N 8. — P. 800-812.

159. Prevention of preterm delivery: Current challenges and future prospects / M. D. Van Zijl, B. Koullali, B. W. Mol et al. // *Int. J. Womens Health*. — 2016. — Vol. 8. — P. 633-645.

160. Prior, M. Progesterone has no place in the prevention of preterm delivery: FOR: It is time to study something else. / M. Prior, J. G. Thornton // *BJOG*. — 2016. — Vol. 123. — P. 1510.

161. Progesterone and preterm birth prevention: translating clinical trials data into clinical practice / Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee, with assistance of V. Berghella // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2012. — Vol. 206. — P. 376-378.

162. Progesterone receptor-A and -B have opposite effects on proinflammatory gene expression in human myometrial cells: implications for progesterone actions in human pregnancy and parturition / H. Tan, L. Yi, N. S. Rote et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2012. — Vol. 97. — P. E719.

163. Purisch, S. E. Epidemiology of preterm birth / S. E. Purisch, C. Gyamfi-Bannerman // *Semin. Perinatol.* — 2017. — Vol. 41, N 7. — P. 387-391.

164. Rafael, T. J. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in multiple pregnancy / T. J. Rafael, V. Berghella, Z. Alfrevic // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2014. — N 9. — P. CD009166.

165. Rasmussen, S. Predicting preeclampsia from a history of preterm birth / S. Rasmussen, C. Ebbing, L. M. Irgens // *PLoSOne*. — 2017. — Vol. 12, N 7. — P. e0181016.



166. Rath, W. Acute tocolysis — a critical analysis of evidence-based data / W. Rath, S. Kehl // *Geburtsh. Frauenheilk.* — 2018. — Vol. 78. — P. 1245-1255.

167. Renthal, N. E. MicroRNAs--mediators of myometrial contractility during pregnancy and labour / N. E. Renthal, K. C. Williams, C. R. Mendelson // *Nature Reviews Endocrinologi.* — 2013. — Vol. 9. P. 391.

168. Retrospective cohort study of PAMG-1 and fetal fibronectin test performance in assessing spontaneous preterm birth risk in symptomatic women attending an emergency obstetrical unit / J. C. Melchor, H. Navas, M. Marcos et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2017. — Vol. 51, N 5. — P. 644-649.

169. Risk of recurrent spontaneous preterm birth: a systematic review and meta-analysis / C. Phillips, Z. Velji, C. Hanly, A. Metcalfe // *BMJ Open.* — 2017. — Vol. 7, N 6. — P. e015402.

170. Risk of spontaneous preterm birth in singleton pregnancies conceived after IVF/ICSI treatment: meta-analysis of cohort studies / P. Cavoretto, M. Candiani, V. Giorgione et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2018. — Vol. 51, N 1. — P. 43-53.

171. Rode, L. Prevention of preterm delivery in twin gestations (PREDICT): a multicenter, randomized, placebo-controlled trial on the effect of vaginal micronized progesterone / L. Rode, K. Klein, K. H. Nicolaides // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2011. — Vol. 38. — P. 272-280.

172. Rodo, C. Arabin cervical pessary for prevention of preterm birth in cases of twin-to-twin transfusion syndrome treated by fetoscopic LASER coagulation: the PECEP LASER randomised controlled trial / C. Rodo, S. Arevalo, L. Lewi // *BMC Pregnancy Childbirth.* — 2017. — Vol. 17. — P. 256.

173. Romero, R. Preterm labor: one syndrome, many causes / R. Romero, S. K. Dey, S. J. Fisher // *Science.* — 2014. — Vol. 345, N 6198. — P. 760-765.

174. Romero, R. Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data / R. Romero, A. Conde-Agudelo, E. Da Fonseca et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2018. — Vol. 218, N 2. — P.161-180.

175. Rundell, K. Preterm Labor: Prevention and Management / K. Rundell, B. Panchal // *Am Fam Physician*. — 2017. — Vol. 95, N 6. — P. 366-372.

176. Saccone, G. Cerclage for short cervix in twin pregnancies: systematic review and meta-analysis of randomized trials using individual patient-level data / G. Saccone, O. Rust, S. Althuisius // *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. — 2015. — Vol. 94. — P. 352-358.

177. Saccone, G. Effect of cervical pessary on spontaneous preterm birth in women with singleton pregnancies and short cervical length: A randomized clinical trial / G. Saccone, G. M. Maruotti, A. Giudicepietro // *JAMA*. — 2017. — Vol. 318. — P. 2317-2324.

178. Salamanca-Zarzuola, B. Psychomotor development in patients with severe congenital heart disease / B. Salamanca-Zarzuola, F. Morales-Luego // *Rev. Neurol.* — 2018. — Vol. 66, N 12. — P. 409-414.

179. Sandeva, M. Frequency and medical social aspects premature birth / M. Sandeva, E. Uchikova // *Akush. Ginekol. (Sofia)*. — 2016. — Vol. 55, N 2. — P. 27-33.

180. Santos, J.M.S. Association between Chlamydia trachomatis infection and premature birth: a review article / J. M. S. Santos, N. S. de Souza Conzada, W.N.F. Oliveira // *Research, Society and Development*. — 2020. — Vol. 9, N 9. — P. e337997105.

181. SARS-CoV-2 infection in pregnancy: A systematic review and meta-analysis of clinical features and pregnancy outcomes / A. Khalil, E. Kalafat, C. Benlioglu et al. // *EClinicalMedicine*. — 2020. — P. 100446.

182. Schuit, E. Effectiveness of progestogens to improve perinatal outcome in twin pregnancies: an individual participant data meta-analysis / E. Schuit, S. Stock, L. Rode // *BJOG*. — 2015. — Vol. 122. — P. 27-37.

183. Serenius, F. Neurodevelopmental outcome in extremely preterm infants at 2.5 years after active perinatal care in Sweden / F. Serenius // *JAMA*. — 2013. — Vol. 309, № 17. — P. 1810-1820.

184. Serra, V. Increased doses of vaginal progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancies: a randomised controlled double-blind multicentre trial / V. Serra, A. Perales, J. Meseguer // *BJOG*. — 2013. — Vol. 120. — P. 50-57.

185. Short-term tocolytics for preterm delivery - current perspectives / D. M. Haas, T. Benjamin, R. Sawyer, S. K. Quinney // *Int. J. Womens Health*. — 2014. — Vol. 6. — P. 343-349.

186. Spontaneous Preterm Birth: Advances Toward the Discovery of Genetic Predisposition / J. F. Strauss, R. Romero, N. Gomez-Lopez et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2017. — Vol. 218. — P. 294-314.

187. Suhag, A. Short cervical length dilemma/ A. Suhag, V. Berghella // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* — 2015. — Vol. 42. — P. 241-254.

188. Survival and Impairment of Extremely Premature Infants: A Meta-analysis / H. T. Myrhaug, K. G. Brurberg, L. Hov, T. Markestad // *Pediatrics*. — 2019. — Vol. 143, N 2. — P. e20180933.

189. Survival and Neurodevelopmental Outcomes among Periviable Infants / N. Younge, R. F. Goldstein, C. M. Bann et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2017. — Vol. 376, N. 7. — P. 617-628.

190. Systematic Review and Meta-Analyses of Perinatal Death and Maternal Exposure to Tobacco Smoke During Pregnancy / B. L. Pineles, S. Hsu, E. Park, J. M. Samet // *Am. J. Epidemiol.* — 2016. — Vol. 184, N 2. — P. 87-97.

191. Tajik, P. A multivariable model to guide the decision for pessary placement to prevent preterm birth in women with a multiple pregnancy: a secondary analysis of the ProTWIN trial / P. Tajik, M. Monfrance, J. van 't Hooft // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2016. — Vol. 48. — P. 48-55.

192. The Effect of Very Advanced Maternal Age on Maternal and Neonatal Outcomes: A Systematic Review / J. Leader, A. Bajwa, A. Lanes et al. // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* — 2018. — Vol. 40. — P. 1208-1218.

193. The effects of progesterone on the alpha2-adrenergic receptor subtypes in late-pregnant uterine contractions in vitro / J. Hajagos-Tóth, J. Bóta, E. Ducza et al. // *Reprod. Biol. Endocrinol.* — 2016. — Vol. 14, N 1. — P. 33.

194. The frequency, clinical significance, and pathological features of chronic chorioamnionitis: a lesion associated with spontaneous preterm birth / C. J. Kim, R. Romero, J. P. Kusanovic et al. // *Mod. Pathol.* — 2010. — Vol. 23. — P. 1000.
195. The global epidemiology of preterm birth / J. P. Vogel, S. Chawanpaiboon, A. B. Moller et al. // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* — 2018. — Vol. 52. — P. 3-12.
196. The placenta harbors a unique microbiome / K. Aagaard, J. Ma, K. M. Antony, R. Ganu et al. // *Sci. Transl. Med.* — 2014. — Vol. 6, N 237. — P. 237ra65.
197. The pregnancy microbiome and preterm birth / E. Bayar, P. R. Bennett, D. Chan et al. // *Semin. Immunopathol.* — 2020. — Vol. 42, N 4. — P. 487-499.
198. The preterm birth syndrome: issues to consider in creating a classification system / R. Goldenberg, M. G. Gravett, J. Iams et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2012. — Vol. 206. — P. 113.
199. The relationship between morphological and functional features of preterm placentas and the results of bacteriological examination of the discharge from the cervical canal of women with preterm birth / A. A. Orazmuradov, I. N. Kostin, M. B. Khamoshina et al // *Int. J. Biomed.* — 2019. — Vol. 9, N 4. — P. 313-319.
200. The vaginal microbiome and preterm birth / J. M. Fettweis, M. G. Serrano, J. P. Brooks et al. // *Nat. Med.* — 2019. — Vol. 25, N 6. — P. 1012-1021.
201. Thomas, P. The influence of mode of birth on neonatal survival and maternal outcomes at extreme prematurity: A retrospective cohort study / P. Thomas, S. G. Petersen, K. Gibbons // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* — 2016. — Vol. 56, N 1. — P. 60-68.
202. Ting, Y. H. Arabin cerclage pessary in the management of cervical insufficiency / Y. H. Ting, T. T. Lao, L. Wa Law // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* — 2012. — Vol. 25. — P. 2693-2695.
203. Tita, A. T. Clinical trial of interconceptional antibiotics to prevent preterm birth: subgroup analyses and possible adverse antibiotic-microbial interaction / A. T. Tita, S. P. Cliver, A. R. Goepfert // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2012. — Vol. 97 — P. e719-e730.

204. Tocolysis for inhibiting preterm birth in extremely preterm birth, multiple gestations and in growth-restricted fetuses: a systematic review and meta-analysis / C. Miyazaki, R. Moreno Garcia, E. Ota et al. // *Reprod. Health.* — 2016. — Vol. 13. — P. 4.

205. Trp53 deficient mice predisposed to preterm birth display region-specific lipid alterations at the embryo implantation site / I. Lanekoff, J. Cha, J. Kyle et al. // *Sci. Rep.* — 2016. — Vol. 6. — P. 33023.

206. Uterine-specific p53 deficiency confers premature uterine senescence and promotes preterm birth in mice / Y. Hirota, T. Daikoku, S. Tranguch et al. // *J. Clin. Invest.* — 2010. — Vol. 120. — P. 803-815.

207. Vaginal progesterone decreases preterm birth and neonatal morbidity and mortality in women with a twin gestation and a short cervix: an updated meta-analysis of individual patient data / R. Romero, A. Conde-Agudelo, W. El-Refaie et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2017. — Vol. 49, N 3. — P. 303-314.

208. Vaginal progesterone decreases preterm birth  $\leq 34$  weeks of gestation in women with a singleton pregnancy and a short cervix: an updated meta-analysis including data from the OPPTIMUM study / R. Romero, K. H. Nicolaides, A. Conde-Agudelo et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2016. — Vol. 48, N 3. — P. 308-317.

209. Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data / R. Romero, A. Conde-Agudelo, E. DaFonseca et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2018. — Vol. 218, N 2. — P. 161-180.

210. Vaginal progesterone in women with twin gestations complicated by short cervix: a retrospective cohort study / S. G. Brubaker, C. Pessel, N. Zork et al. // *BJOG.* — 2015 — Vol. 122, N 5. — P. 712-718.

211. Vaginal progesterone is as effective as cervical cerclage to prevent preterm birth in women with a singleton gestation, previous spontaneous preterm birth, and a short cervix: updated indirect comparison meta-analysis / A. Conde-Agudelo, R. Romero, E. Da Fonseca et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2018. — Vol. 219, N 1. — P. 10-25.

212. Van Holsbeke, C. Comparison of the fetal fibronectin (Rapid fFN) and placental alpha microglobulin-1 (PartoSure) tests for predicting imminent spontaneous preterm birth / C. Van Holsbeke, K. Dam, A. Staelens et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2016. — Vol. 48 (S1). — P. 84.

213. Viral infection of the pregnant cervix predisposes to ascending bacterial infection / K. Racicot, I. Cardenas, V. Wunsche et al. // *J. Immunol.* — 2013. — Vol. 191. — P. 934-941.

214. Walani, S. R. Global burden of preterm birth / S. R. Walani // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* — 2020. — Vol. 150, N 1. — P. 31-33

215. Wennerholm, U. B. Perinatal outcome in children born after assisted reproductive technologies / U. B. Wennerholm, C. Bergh // *Ups J. Med. Sci.* -2020. — Vol. 125, N 2. — 158-166.

216. Whidbey, C. A hemolytic pigment of Group B Streptococcus allows bacterial penetration of human placenta / C. Whidbey, M. I. Harrell, K. Burnside// *J. of Exp. Med.* — 2013. — Vol. 210, N 6. - P. 1265- 1281.

217. Xiong, Y. Q. The Risk of Human Papillomavirus Infection for Spontaneous Abortion, Spontaneous Preterm Birth, and Pregnancy Rate of Assisted Reproductive Technologies: A Systematic Review and Meta-Analysis / Y. Q. Xiong, Y. Mo, Q. M. Luo // *Gynecol. Obstet. Invest.* — 2018. — Vol. 83, N 5. — P. 417-427.

218. Yudin, M. H. Risk management of seasonal influenza during pregnancy: current perspectives / M. H. Yudin // *Int. J. Womens Health.* — 2014. — Vol. 6. — P. 681-689.

219. Zhong, X. Toll-like 4 receptor /NFκB inflammatory/miR-146a pathway contributes to the ART-correlated preterm birth outcome / X. Zhong, Y. Z. Jiang, P. Liu // *Oncotarget.* — 2016, Vol. 7, N 45. — P. 72475-72485.

220. Zhu, Q. Preterm birth and single nucleotide polymorphisms in cytokine genes / Q. Zhu, J. Sun, Y. Chen // *Transl. Pediatr.* — 2014. — Vol. 3, N 2. — P. 120-134.

221. Zile, I. Maternal and neonatal characteristics for late foetal death in latvia between 2001 and 2014: population-based study / I. Zile, I. Ebela, V. Folkmanis // J. Pregnancy. — 2018. — Vol. 2018. — P. 2630797.