



---

# Содержание

Предисловие к изданию на русском языке . . . . .	7
Предисловие к изданию на английском языке . . . . .	9
Список сокращений и условных обозначений . . . . .	10
<b>Часть I. Проблема преждевременных родов . . . . .</b>	<b>13</b>
1. Воздействие на перинатальную экологию . . . . .	15
2. Определение и диагностика преждевременных родов . . . . .	18
3. Эпидемиология и частота преждевременных родов . . . . .	29
<b>Часть II. Преждевременные роды и внутриутробная инфекция и воспаление . . . . .</b>	<b>41</b>
4. Субклиническая внутриутробная инфекция . . . . .	43
5. Клиническая и субклиническая внутриутробная инфекция или внутриутробное воспаление . . . . .	57
6. Изменения в шейке матки (1): морфологические и биохимические изменения . . . . .	81
7. Изменения в шейке матки (2): ультразвуковые данные . . . . .	99
<b>Часть III. Другие механизмы, связанные с угрожающими преждевременными родами . . . . .</b>	<b>111</b>
8. Многочисленные механизмы преждевременных родов, помимо внутриутробной инфекции . . . . .	113
9. Отслойка плаценты и преждевременные роды . . . . .	121
<b>Часть IV. Профилактика, лечение и медицинская тактика . . . . .</b>	<b>131</b>
10. Профилактика и токолитические препараты: инфузионная терапия, постельный режим, ритодрин <sup>®</sup> и особые комментарии в отношении долгосрочного токолиза . . . . .	133
11. Предотвращение преждевременных родов и токолитические средства (2) . . . . .	145
12. Поддерживающая токолитическая терапия . . . . .	159
13. Антибиотики при угрожающих преждевременных родах . . . . .	166
14. Пробиотики при угрожающих преждевременных родах . . . . .	178
15. Прогестерон . . . . .	187

---

16. Наложение шва на шейку матки (1): общие сведения . . . . .	201
17. Наложение шва на шейку матки (2): абдоминальный или вагинальный способ . . . . .	207
18. Бактериальный вагиноз . . . . .	216
19. Антенатальное применение кортикостероидов . . . . .	223
20. Преждевременные роды и способ родоразрешения . . . . .	243
21. Преждевременное излитие околоплодных вод . . . . .	254
<b>Часть V. Недоношенные новорожденные . . . . .</b>	<b>263</b>
22. Недоношенные новорожденные: осложнения и летальность с учетом данных популяционного исследования в префектуре Миядзаки . . . . .	265
<b>Часть VI. Патология плаценты . . . . .</b>	<b>277</b>
23. Патология плаценты . . . . .	279
<b>Часть VII. Передовые исследования . . . . .</b>	<b>295</b>
24. Генетический анализ спонтанных преждевременных родов . . . .	297

---

## Предисловие к изданию на русском языке

Преждевременные роды являются одной из основных проблем современного акушерства, и связано это с тем, что ежегодно в мире рождаются около 15 млн недоношенных детей. Частота преждевременных родов в мире составляет около 11% с колебаниями от 5% в некоторых странах Европы до 18% в Африке. Кроме того, около 2,5 млн повторных преждевременных родов происходят в мире ежегодно. В топ-10 стран с наибольшим числом преждевременных родов входят не только развивающиеся страны, но и США. Осложнения преждевременных родов являются основной причиной смерти детей в возрасте до 5 лет, из-за них в 2015 г. умерли около 1 млн маленьких пациентов.

С целью уменьшения числа преждевременных родов в мире, а также улучшения перинатальных и отдаленных исходов в 2015 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) разработала ряд рекомендаций для стран «О мерах по улучшению исходов преждевременных родов». В них говорится о необходимости стимулировать проведение исследований причин преждевременных родов, а также о подходах к родоразрешению при преждевременных родах и их эффективности, о регулярном обновлении клинических руководств по ведению беременных с преждевременными родами, а также руководств по уходу за недоношенными детьми, кормлению детей с низкой массой тела при рождении, лечению инфекций и респираторных заболеваний у недоношенных. ВОЗ рекомендует использование глюкокортикоидов антенатально, антибиотиков при преждевременном излитии околоплодных вод, сульфата магния в качестве нейропротектора, метод выхаживания кенгуру (kangaroo mother care) и др.

В большинстве случаев синдром преждевременных родов, вероятно, является патологическим процессом, который формируется в течение нескольких недель до появления клинических симптомов. Идея о том, что спонтанные преждевременные роды являются прежде всего результатом преждевременных сокращений матки, не учитывает роль активации шейки матки, эндометрия, амниона/хориона и фетальной регуляции в процессе преждевременных родов. Это также может привести к ошибочному выводу о том, что спонтанные преждевременные роды являются главным образом результатом изменений, которые происходят только в последние дни до родов, когда возникает родовая деятельность.

В связи с контroversивностью представлений об этиопатогенезе преждевременных родов, сложностью диагностики угрожающих преждевременных родов предлагаемое издание, в котором отражены не только современные научные достижения, но и клиничко-практические мировые и региональные особенности ведения пациенток с угрожающими преждевременными родами, представляет несомненный интерес для врачей акушеров-гинекологов, неонатологов и научных работников, занимающихся проблемами перинатологии. В данном руководстве рассмотрен практически полный перечень вопросов, касающихся преждевременных родов: определение и диагностика, эпидемиология и частота, роль в генезе преждевременных родов субклинической и клинической внутриутробной инфекции и воспаления, морфологические и биохимические изменения в шейке матки и возможность ее ультразвуковой оценки, многочисленные механизмы преждевременной родовой деятельности, помимо инфекционного фактора, применение токолитических препаратов, в том числе поддерживающая токолитическая терапия. Много внимания уделяется преждевременному разрыву плодных оболочек как одному из механизмов преждевременных родов, антенатальному применению кортикостероидов и характеристике новорожденных детей и осложнениям неонатального периода. Наряду с фундаментальными сведениями приведены и ответы на практические вопросы.

Мы также присоединяемся к авторам и уверены, что данное руководство станет еще одним существенным шагом к пониманию проблемы преждевременных родов и досрочного родоразрешения.

*И.В. Игнатко,*  
доктор медицинских наук, профессор,  
член-корреспондент РАН

---

## Предисловие к изданию на английском языке

В развитых странах мира рождение недоношенных детей имеет серьезные медико-социальные последствия: с этим связано до 90% случаев перинатальной летальности и 50–60% случаев неврологической инвалидности, представляющих огромную нагрузку на общество. Соответственно, преждевременные роды — одна из наиболее актуальных и значимых клинических проблем, требующих решения. В недавних исследованиях показано также, что влияние недоношенности не ограничивается самим недоношенным ребенком, его матерью и семьей, но и распространяется на его потомство.

Располагая всей совокупностью клинических и фундаментальных сведений, мы имеем в своем распоряжении определенные методы, которые могут предотвратить наступление преждевременных родов. Но несмотря на это, преждевременные роды происходят с частотой от 5 до 12%, и эта частота за последние несколько десятилетий ни в одной стране не имеет тенденции к снижению.

В этой книге рассмотрены различные аспекты преждевременных родов и досрочного родоразрешения, а также современные статистические данные, основы патофизиологии, возможности профилактики и лечения, проблемы неонатального периода, патология плаценты и другие вопросы. Некоторые случаи представлены на основе конкретной ситуации, наблюдаемой в Японии, включая пролонгированный токолиз и длительную антибактериальную терапию, которая используется, например, при преждевременном разрыве плодных оболочек. Мы надеемся, что эта книга поможет всем акушерам в понимании преждевременных родов, начиная с их научных основ и заканчивая современными особенностями клинической тактики. Кроме того, молодые врачи-исследователи должны помнить о том, что многие аспекты преждевременных родов и досрочного родоразрешения требуют дальнейшего изучения с целью улучшения их исходов.

*Хироши Самешима, MD, PhD*  
Миядзаки, Япония,  
май 2019 г.

---

## Список сокращений и условных обозначений

♣	— торговое наименование лекарственного средства
®	— лекарственное средство не зарегистрировано в Российской Федерации
АЖ	— амниотическая жидкость
БВ	— бактериальный вагиноз
БЛД	— бронхолегочная дисплазия
ВВИ	— внутриутробное воспаление и/или инфекция
ВЖК	— внутрижелудочковое кровоизлияние
ВНЭ	— виллит неизвестной этиологии
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения
ГКС	— глюкокортикоидные средства
ДГЭА-С	— дегидроэпиандростерона сульфат
ДИ	— доверительный интервал
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
ДХГ	— диффузный хориоамниотический гемосидероз
ДШМ	— длина шейки матки
ЗРП	— задержка роста плода
ИЛ	— интерлейкин
кПВЛ	— кистозная перивентрикулярная лейкомаляция
КРГ	— кортикотропин-рилизинг-гормон
ЛПС	— липополисахарид
ММП	— матриксные металлопротеиназы
МРТ	— магнитно-резонансная томография
НЭК	— некротизирующий энтероколит
ОАП	— открытый артериальный проток
ПВЛ	— перивентрикулярная лейкомаляция
ПГЕ2	— простагландин E2
ПИОВ	— преждевременное излитие околоплодных вод
ПР	— преждевременные роды
ПЦР	— полимеразная цепная реакция
РДС	— респираторный дистресс-синдром
РКИ	— рандомизированные контролируемые исследования

- РПН — ретинопатия недоношенных
- ТВУЗИ — трансвагинальное ультразвуковое исследование
- ФТВ — фетальная тромботическая васкулопатия
- ХА — хориоамнионит
- ХБЛ — хроническая болезнь легких
- ХГИ — хронический гистиоцитарный интервиллузит
- ЦП — церебральный паралич
- ACOG (American College of Obstetrics and Gynecology) — Американская коллегия акушеров и гинекологов
- COX-2 — циклооксигеназа-2
- FDA (Food and Drug Administration) — Управление по контролю качества лекарственных препаратов и пищевых продуктов США
- FIRS (fetal inflammatory response syndrome) — синдром воспалительной реакции у плода
- GWAS (genome-wide association study) — исследование полногеномной ассоциации
- HMGB1 (high-mobility group box-1) — белок высокоподвижной группы box-1
- NICHD (National Institute of Child Health and Human Development) — Национальный институт детского здоровья и развития человека (США)
- NMDA (N-methyl-aspartate) — N-метил-аспартат
- OR (odds ratio) — отношение шансов
- PG (prostaglandin) — простагландин
- RR (relative risk) — относительный риск
- SNP (single nucleotide polymorphisms) — одиночные нуклеотидные полиморфизмы
- TLR (toll-like receptors) — Toll-подобные рецепторы
- TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor) — фактор некроза опухоли альфа
- UTI (urinary trypsin inhibitor) — мочевой ингибитор трипсина





---

**Часть I**

**Проблема преждевременных родов**



---

# Воздействие на перинатальную экологию<sup>1</sup>

# 1

---

## Аннотация

Угрожающие преждевременные роды — важная клиническая проблема перинатальной медицины. Применение к угрожающим преждевременным родам экологической модели может оказаться полезным для построения системы организации медицинской помощи и образования.

---

## Ключевые слова

Медицинская экология — Невынашивание — Популяционное исследование

Преждевременные роды (ПР) и досрочное родоразрешение остаются одной из основных проблем, которые предстоит решить современному акушерству. В некоторых развитых странах, включая Японию, частота ПР (до 37 нед гестации) составляет всего 6%. Однако они являются причиной 90% случаев перинатальной летальности и 60% случаев перинатального поражения головного мозга [1, 2]. Преждевременные роды — это не просто проблема срока гестации (раннее начало схваток), а синдром, ассоциирующийся с системными нарушениями, включая воспаление.

На этом этапе возникают определенные вопросы относительно того, как можно управлять угрожающими ПР, чтобы улучшить их исход для ребенка, или же об оптимальной системе оказания медицинской помощи женщинам группы высокого риска в различных социально-экономических условиях.

С целью ответа на эти медицинские вопросы в общих чертах в 1961 г. в медицине была впервые внедрена экологическая модель [3, 4]. Эта модель оказалась весьма полезной при построении системы организации медицинской помощи и медицинского образования. С тех пор данная модель широко применяется в различных областях клинической медицины и за 40 лет доказала свою высокую эффективность [3, 4]. Так, мы использовали общую концепцию медицинской экологии в перинатальной медицине в южной части Японии, опираясь на данные регионального популяционного исследования.

---

<sup>1</sup> Цуйому Икеноуэ, M.D., Ph.D. University of Miyazaki, Japan.

В этом районе отмечается самая низкая в мире перинатальная летальность (<4,0 на 1000 родоразрешений); перинатальная база данных ведется уже в течение 20 лет [1, 2]. На рис. 1.1 показаны сходные и различающиеся характеристики оригинальной экологической модели, составленной для первичной медицинской помощи, и модели, примененной к перинатальной медицине, которые, как мы обнаружили, имеют заметное сходство [5]. Эти результаты говорят о том, что первичная экологическая модель может быть применена к перинатальной медицине, в частности 25% беременных, имеющих факторы высокого риска, могут успешно вестись в перинатальных центрах высокого уровня (второго или третьего уровня), а остальные 75% женщин с беременностями низкого риска могут наблюдаться в учреждениях общего профиля.



**Рис. 1.1.** Применение медико-экологической модели в перинатальной медицине. На рисунке слева (Л.) показана оригинальная экологическая модель организации медицинской помощи, предложенная White K.L. Среди 1000 пациентов группы риска 750 чувствовали недомогание, 250 обращались к врачу, 15 нуждались в специализированном медицинском обслуживании и одному потребовалось направление в университетский медицинский центр. На рисунке справа (П.) показаны результаты нашего исследования, проведенного на уровне региональной популяции. Среди 1000 беременных 787 женщин относились к категории «низкого риска», у остальных 213 имелись те или иные факторы высокого риска. Среди этих 213 женщин 28 (около 3% от общего числа беременных) нуждались в госпитализации в центры третьего уровня или университетские клиники, 1,7% женщин требовалась экстренная транспортировка в университетскую клинику. Обе схемы относительно сходны между собой

Среди факторов высокого риска, требующих родоразрешения женщин в перинатальных центрах высокого уровня, в 2/3 случаев фигурируют угрожающие ПР или преждевременный разрыв плодных оболочек (преждевременное излитие околоплодных вод), приводящие к досрочному родоразрешению. Таким образом, ПР и досрочное родоразрешение являются также

ведущей причиной с точки зрения медицинской экологии в акушерстве. Иными словами, женщинам с ПР следует оказывать помощь в условиях, соответствующих требованиям экологической модели в акушерстве. Женщин группы наибольшего риска, например, со сроком беременности до 28 нед, следует родоразрешать в перинатальных центрах третьего уровня или университетских клиниках. С другой стороны, женщины среднего риска с клиническими признаками ПР при сроке беременности от 28 до 32 нед могут быть родоразрешены в клиниках второго уровня. Построение функциональной системы перинатального медицинского обслуживания на основе экологической модели будет играть положительную роль как для преждевременно рождающихся детей, так и для медицинских служб.

## Список литературы

1. Kodama Y., Sameshima H., Ikenoue T. Temporal trends in perinatal mortality and cerebral palsy: a regional population-based study in southern Japan // *Brain Dev.* 2016. Vol. 38, N 4. P. 386–391. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2015>
2. Yamashita R., Kodama Y., Sameshima H., Doi K., Michikata K., Kaneko K. et al. Trends in perinatal death and brain damage: a regional population-based study in southern Japan during 1998–2012 // *Austin Pediatr.* 2016. Vol. 3, N 4. Article ID 1043.
3. White K.L., Williams T.F., Greenberg B.G. The ecology of medical care // *N. Engl. J. Med.* 1961. Vol. 265. P. 885–892.
4. Green L.A., Fryer G.E. Jr, Yawn B.P., Lanier D., Dovey S.M. The ecology of medical care revisited // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 344, N 26. P. 2021–2025.
5. Tokunaga S., Sameshima H., Ikenoue T. Applying the ecology model to perinatal medicine: from a regional population-based study // *J. Pregnancy.* 2011. Vol. 2011. Article ID 587390. DOI: <https://doi.org/10.1155/2011/587390>

# Определение и диагностика преждевременных родов<sup>1</sup>

## 2

### Краткий обзор

Угрожающие ПР являются ведущей причиной неонатальной заболеваемости и летальности, а также наиболее распространенным показанием к дородовой госпитализации матери. Под начавшимися ПР подразумеваются регулярные сокращения матки, сопровождающиеся изменениями шейки матки (сглаживание шейки матки и ее раскрытие на 2 см и более), которые начинаются до 37 нед гестации. Однако установление диагноза угрожающих ПР не позволяет точно определить, у каких женщин в ближайшем будущем произойдет рождение недоношенных детей. В последние несколько десятилетий используются более объективные параметры, в том числе длина шейки матки, измеренная путем трансвагинальной ультрасонографии, концентрация фетального фибронектина в цервикальном секрете и сочетание этих двух тестов. В проспективных исследованиях показано, что укорочение шейки матки (до 15–30 мм и менее) в значительной степени ассоциируется со спонтанными ПР. В систематических обзорах показано, что уровень фетального фибронектина в сочетании с уменьшением длины шейки матки характеризуется высокой отрицательной прогностической ценностью (>98%) в отношении родоразрешения в течение ближайших 7 дней, однако низкая положительная прогностическая ценность составляет 30–50%. Акушерам, осуществляющим пренатальное наблюдение, следует в полной мере пользоваться преимуществами высокой отрицательной прогностической ценности комбинированного теста у женщин с угрожающими ПР.

### Ключевые слова

Преждевременные роды — Раскрытие шейки матки — Длина шейки матки — Фибронектин — Сокращения матки

<sup>1</sup> Хироши Самешима, M.D., Ph.D. Department Obstetrics, University of Miyazaki, Faculty of Medicine, Miyazaki, Japan.

## 2.1. Введение

Преждевременные роды — это важнейшая причина неонатальной заболеваемости и смертности в развитых странах. Кроме того, преждевременные роды — наиболее распространенная причина дородовой госпитализации беременных, которая связана с дополнительной социально-экономической нагрузкой на общество. В связи с этим диагностика угрожающих ПР, приводящих к досрочному родоразрешению, и тактика ведения преждевременной родовой деятельности представляют собой очень важные вопросы. Однако ранняя диагностика истинных ПР весьма трудна, поскольку сложно дифференцировать истинные схватки от ложных до тех пор, пока не станут явными изменения шейки матки, а на этом этапе во многих случаях уже поздно прибегать к каким-либо вмешательствам, направленным на пролонгирование беременности. В этой главе мы обсудим современное состояние определения «преждевременные», тенденции преждевременных родов и определение преждевременной родовой деятельности.

---

## 2.2. Длительность гестации, соответствующая преждевременным родам

Диагноз преждевременных родов устанавливается в соответствии со сроком гестации на момент родоразрешения (табл. 2.1). По сроку гестации на момент родоразрешения выделяют четыре категории: выкидыш, преждевременные, своевременные и запоздалые роды. Преждевременные роды далее подразделяются на поздние преждевременные, ранние преждевременные и сверхранние преждевременные.

Длительность гестации, соответствующая поздним преждевременным родам, классически характеризует почти доношенных детей, т. е. мы ожидаем, что эти дети, родившиеся при сроке гестации 34–36 нед, с точки зрения развития имеют более высокий уровень зрелости, приближающийся к таковому доношенных детей. Однако с учетом того недавно признанного факта, что недоношенные дети, родившиеся в эти сроки, имеют существенно более высокую частоту ранней и отсроченной заболеваемости, в сравнении с доношенными детьми, в настоящее время термин «поздние недоношенные» стал общепринятым.

Согласно последнему определению, поздние преждевременные роды происходят в сроке от 34+0/7 нед до 36+6/7 нед, а ранние преждевременные — до 34 полных недель. При родоразрешении до полных 28 нед дети обычно характеризуются как «крайне недоношенные».



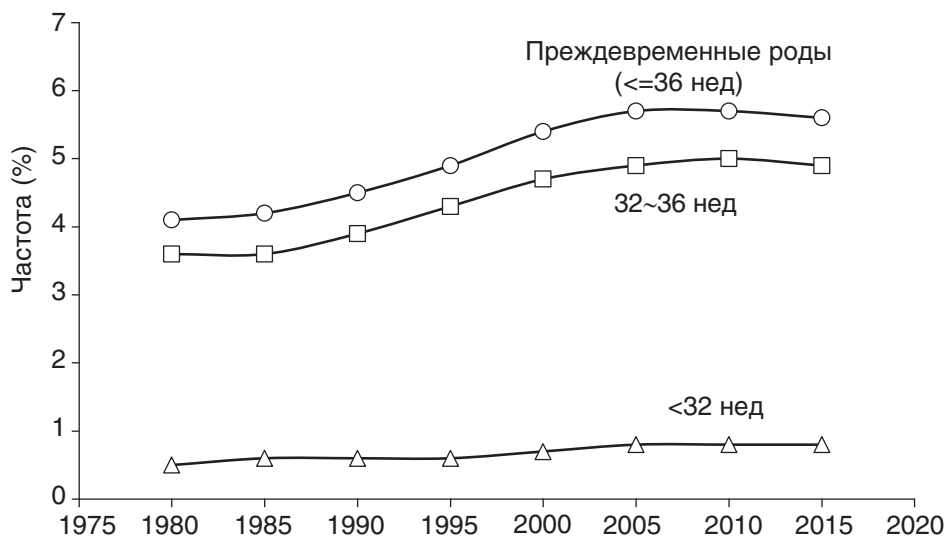
**Таблица 2.1.** Определение преждевременных родов по сроку гестации

Срок гестации на момент родоразрешения (недели)		
≤21	Выкидыш	
22–27	Преждевременные роды	Сверхранние преждевременные
28		Ранние преждевременные
29		
30		
31		
32		
33		
34		Поздние преждевременные
35		
36		
37	Своевременные роды	
38		
39		
40		
41		
≥42	Запоздалые роды	

### 2.3. Тенденции преждевременных родов

Преждевременные роды происходят в сроке гестации 22 нед и позже до полных 36 нед (табл. 2.1). Частота ПР в Японии характеризовалась тенденцией к возрастанию с 4,1% в 1980 г. до 5,4% в 2005 г., а в течение десятилетия до 2010 г. оставалась относительно стабильной (5,7%) (рис. 2.1) [1]. После этого доля ПР начала снижаться, достигнув 5,6% в 2015 г. Пока неизвестно, является ли эта нисходящая тенденция фактическим отражением действительности.

Частота ПР различается в разных регионах Японии. Например, в исследовании регионального уровня, проведенном в сельской популяции южной части Японии с населением 1 млн человек и количеством родов 10 000 в год, было показано, что доля ПР продолжала постепенно возрастать с 5,9% в 2005 г. до 6,7% в 2012 г. (рис. 2.2) [2]. В этом исследовании показатель рождаемости маловесных детей также увеличился с 10% в 2005–2006 гг. до 10,5% в 2011–2012 гг. [2].



**Рис. 2.1.** Тенденция частоты ПР в Японии с 1980 по 2015 гг. На рисунке представлены изменения частоты ПР, происходивших в Японии. Незаштрихованные кружки соответствуют общему числу ПР ( $\leq 36$  нед гестации), квадраты соответствуют сроку гестации от 32 до 36 нед, треугольники — сроку  $< 32$  нед



**Рис. 2.2.** Частота ПР по данным регионального исследования в южнояпонской популяции. Изменения во времени частоты ПР в одном округе южной части Японии. Незаштрихованные квадраты представляют частоту рождения маловесных детей, кружки — частоту ПР

Аналогичная тенденция частоты ПР отмечается в США, где она увеличилась с 9,4% в 1984 г. до максимума (12,8%) в 2006 г., а затем начала снижаться, достигнув 11,7% в 2011 г. [3].

## 2.4. Определение преждевременных родов

Диагноз ПР устанавливается по клиническим проявлениям и по данным медицинского обследования, включающего анализ сократительной деятельности матки и изменения, указывающие на созревание шейки матки. Таким образом, под преждевременными родами подразумевается регулярная сократительная деятельность матки, сопровождающаяся изменениями шейки, которая начинается до завершения 37 нед гестации. Сама по себе сократительная деятельность матки может вводить в заблуждение, учитывая возможность ложных схваток, представляющих собой только спонтанные сокращения матки. У некоторых женщин ПР происходят в результате того, что сокращения матки расценивают как ложные схватки, что подчеркивает сложность дифференцировки между истинной и ложной родовой деятельностью. Изменения, указывающие на созревание шейки матки, включают ее сглаживание и раскрытие.

В Японии до недавнего времени определение преждевременных родов формулировалось как либо регулярные сокращения матки, либо очевидные изменения шейки матки, проявляющиеся ее сглаживанием и раскрытием. Поскольку это определение отличалось от международного определения преждевременных родов, в 2017 г. определение нашего общества было изменено, и теперь критериями являются оба признака, т. е. регулярные сокращения матки и изменения шейки матки [4]. Кроме того, поскольку к категории риска ПР относятся женщины с истмико-цервикальной недостаточностью, наличие у женщины раскрытия шейки матки на 2 см и более во время первого визита также диагностируется как угрожающие ПР [4]. Возможное влияние изменений на определение частоты ПР в Японии пока не установлено.

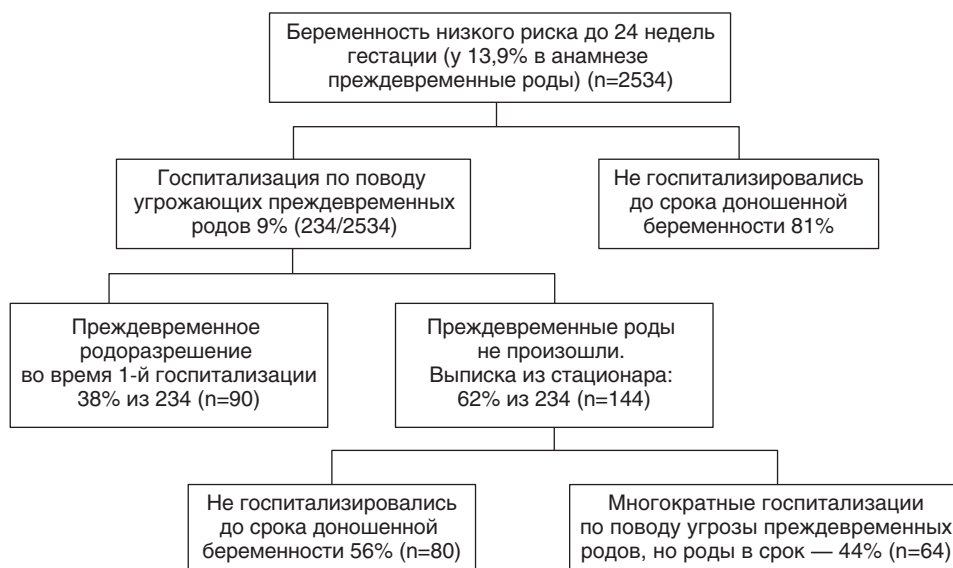
### 2.4.1. Клинические проявления

Невозможно с точностью определить, у какой женщины произойдет рождение недоношенного ребенка. К возможным признакам и симптомам ПР у беременных женщин могут относиться следующие: изменения влагалищного отделяемого (в частности, появление кровянистых или водянистых выделений), чувство тяжести в области таза или нижних отделов живота, тупая боль в спине и регулярное уплотнение матки или маточные сокращения (схватки). Эти клинические признаки субъективны, неспецифичны для ПР и в некоторых случаях присутствуют при нормальной беременности, т. е. недостаточно точны.

В различных исследованиях обсуждалась важность данных клинических признаков как прогностических маркеров ПР. В Техасе было проведено проспективное обсервационное исследование, включившее 690 женщин, у которых имелись клинические признаки ПР при интактных оболочках (раскры-

тие шейки матки  $< 2$  см) в сроках беременности от 24 до 33 нед, однако в течение 2-часового периода наблюдения динамика состояния шейки матки отсутствовала [5]. При сравнении с общей акушерской популяцией было обнаружено, что частота ранних ПР (до 34 нед гестации) была одинаковой (2% в сравнении с 1%, незначимое различие), однако вероятность поздних ПР (при сроках гестации от 34 до 36 нед) оказалась существенно выше (5% в сравнении с 2%,  $p < 0,01$ ). Это исследование указывает на то, что у женщин, имеющих только клинические проявления ПР, должна применяться та же тактика ведения, как и при ПР, для снижения вероятности рождения недоношенных детей в сроки 34–36 нед. В этом направлении необходимы дополнительные, более крупномасштабные проспективные исследования. Кроме того, следует принимать во внимание тот факт, что частота ПР несколько различается в зависимости от расовых и этнических факторов.

К сожалению, сокращения матки, сопровождающиеся изменениями шейки матки, также не позволяют достаточно надежно прогнозировать ПР. В упоминавшемся выше проспективном обсервационном исследовании было показано, что ПР произошли лишь у 27% женщин из тех, у кого сокращения матки с прогрессирующим раскрытием шейки матки отмечались до 34-недельного срока гестации [5]. Иными словами, у 73% женщин с клиническими признаками угрожающих ПР роды произошли в срок, т. е. при



**Рис. 2.3.** Частота ПР при анализе 2534 беременностей низкого риска: проспективное когортное исследование. Проспективное когортное исследование, проведенное среди 2534 женщин, показало, что 9% из них потребовалась госпитализация по поводу угрожающих ПР. Среди этих госпитализированных женщин преждевременное родоразрешение произошло лишь у 38%, а остальные 62% были родоразрешены в срок

доношенной беременности. Аналогичные тенденции были отмечены и в других проспективных когортных исследованиях [6]. Признаки угрожающих ПР имели место в 9% случаев из 2534 беременностей низкого риска, и лишь 38% из них закончились досрочно (рис. 2.3). Это вновь свидетельствует о том, что диагностика ПР сложна и не всегда точна. Можно, однако, заключить, что подавляющее большинство женщин, у которых возникают симптомы ПР, не рожают раньше срока, причем более половины из них донашивают беременность до своевременных родов.

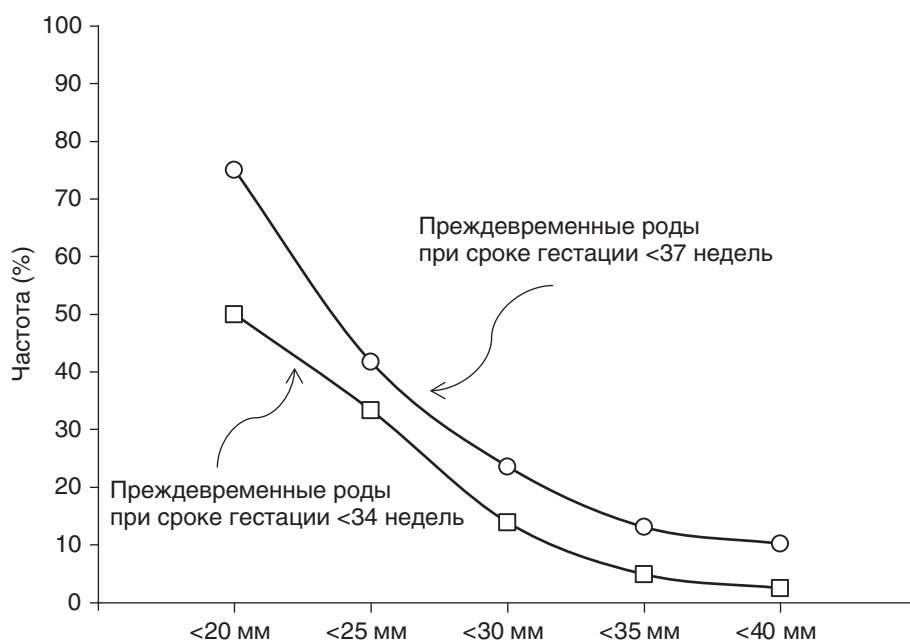
### 2.4.2. Изменения шейки матки

Раскрытие шейки матки на 2 см и более на фоне сокращений матки представляет собой прогностический маркер ПР. Бессимптомное раскрытие шейки матки на  $\geq 2$  см во второй половине беременности также рассматривается как фактор риска досрочного родоразрешения, однако это предположение носит противоречивый характер. У рожавших женщин в некоторых случаях во II триместре наблюдается бессимптомное раскрытие шейки матки на 2 см и более, при этом они донашивают беременность до срока.

Длина шейки матки (ДШМ) измеряется методом трансвагинальной ультрасонографии между внутренним и наружным зевом (рис. 2.4, см. цв. вклейку, нормальная ДШМ на левой части рисунка, укороченная шейка — на правой части) [7]. В целях стандартизации измерений ДШМ необходимы определенные знания и соблюдение некоторых рекомендаций [7, 8]. К анатомическим «подводным камням» относятся недостаточная выраженность нижнего сегмента матки (в особенности до 18-недельного срока гестации), локальные сокращения миометрия и полипы эндоцервикса, которые способны стать причиной неправильной интерпретации ДШМ. К техническим погрешностям относят некорректную интерпретацию расположения внутреннего зева при неправильном размещении вагинального датчика. В связи с этим измерение ДШМ должны проводить опытные специалисты.

Первое проспективное многоцентровое исследование было опубликовано в 1996 г. [7] и содержало данные об измерении ДШМ у 2915 женщин группы низкого риска в сроках 24 нед, а затем 28 нед гестации, при этом проспективно оценивалась взаимосвязь между длиной шейки матки и вероятностью ПР. Длина шейки в сроке 24 нед составляла  $35 \pm 8$  мм, а в сроке 28 нед —  $34 \pm 9$  мм (среднее значение  $\pm$  ст. откл.). Исследователи обнаружили, что риск спонтанных ПР увеличивается по мере того, как уменьшается ДШМ. После получения результатов этого проспективного исследования началось широкое изучение состояния шейки матки, уменьшение длины шейки ( $< 25$  мм в сроке гестации около 24 нед) и расширение внутреннего зева стали использовать как прогностические маркеры ПР (рис. 2.4, см. цв. вклейку).

В Японии также было проведено многоцентровое проспективное исследование, в котором приняли участие 1365 беременных [9]. Было показано, что средняя ДШМ в сроках гестации около 20–24 нед у нерожавших женщин составляет  $43 \pm 8$  мм, а у рожавших —  $38 \pm 10$  мм (среднее значение  $\pm$  ст. откл.). Кроме того, показано, что частота ПР увеличивается по мере прогрессирующего укорочения шейки матки (рис. 2.5). Например, у 42% женщин с длиной шейки  $<25$  мм имело место досрочное родоразрешение (при сроке гестации  $<37$  нед), а при длине шейки  $<20$  мм ПР произошли у 75% женщин.



**Рис. 2.5.** Частота ПР в зависимости от длины шейки матки при сроке гестации 20–24 нед. Частота ПР в японской популяции представлена как функция длины шейки матки. Незаштрихованные кружки соответствуют частоте ПР в сроке  $<37$  нед, квадраты соответствуют частоте ПР в сроках гестации  $<34$  нед. Частота ПР возрастала по мере укорочения шейки матки. (С изменениями по Shiozaki et al. [9])

### 2.4.3. Биомаркеры преждевременных родов: фибронектин

Как упоминалось ранее, поскольку физические маркеры ПР недостаточно точны, была проведена оценка различных химических методов, которые позволили бы прогнозировать ПР. На сегодняшний день одним из наиболее перспективных маркеров признается фибронектин [10–13]. Фетальный фибронектин — это гликопротеин, который локализуется в хориодецидуальном пространстве и высвобождается в цервикагинальный секрет при возник-

новении маточных сокращений. По-видимому, его появление отражает процесс стромального ремоделирования шейки матки в направлении ее созревания.

Проведено детальное изучение возможностей комбинированного использования показателя ДШМ и анализа на фибронектин [10–13], при этом показаны высокая отрицательная прогностическая ценность комбинации (>98%) в отношении родоразрешения в течение ближайших 7 дней и низкая положительная прогностическая ценность (табл. 2.2) [11]. Современная стратегия оптимального использования этого комбинированного теста заключается в том, чтобы использовать высокую отрицательную прогностическую ценность анализа на фибронектин у женщин с короткой шейкой матки (от <15 мм до 30 мм). В частности, даже в том случае, если у беременной женщины ДШМ уменьшается, риск ПР в ближайшие 7 дней невысок, пока уровень фибронектина остается низким. Благодаря использованию такого подхода можно снизить число необоснованных госпитализаций при подозрении на угрожающие ПР.

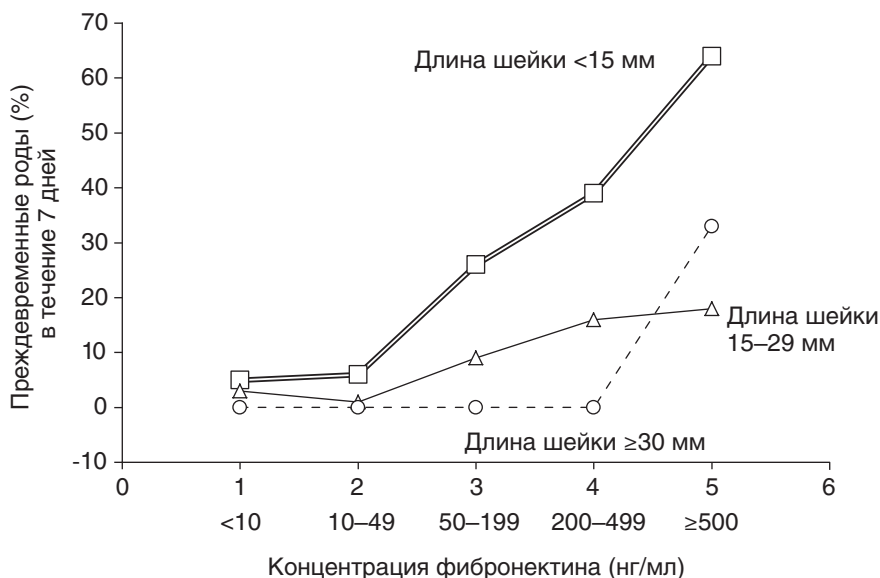
**Таблица 2.2.** Скрининговая эффективность комбинированного теста при прогнозировании ПР

	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	PPV (%)	NPV (%)
<37 нед гестации	36,4	83,0	49,4	74,4
<34 нед гестации	53,8	84,3	36,8	91,5
<7 дней	71,4	96,8	45,4	98,9

*Примечание.* Используются пороговые значения ДШМ <30 мм и <15 мм. Пороговым значением уровня фибронектина является величина >50 нг/мл. PPV — положительная прогностическая ценность; NPV — отрицательная прогностическая ценность. С изменениями по [11].

Недавно было проведено количественное измерение фетального фибронектина в комбинации с длиной шейки матки для прогнозирования ПР в течение ближайших 7 дней [13]. Как показано на рис. 2.6, в исследовании установили, что при любой концентрации фибронектина чем короче шейка, тем выше вероятность ПР в течение последующих 7 дней.

Кроме того, во всех группах, различающихся по длине шейки матки, вероятность ПР увеличивается пропорционально росту концентрации фибронектина. Исследователи пришли к выводу, что определение концентрации фибронектина само по себе настолько же эффективно, как комбинация стандартных тестов (качественное определение уровня фибронектина в сочетании с измерением ДШМ) [13]. Таким образом, комбинация количественного определения фибронектина и измерения ДШМ может обладать большей информативностью при прогнозировании ПР в течение ближайших 7 дней.



**Рис. 2.6.** Вероятность преждевременного родоразрешения в течение ближайших 7 дней при использовании комбинации тестов (количественное определение фибронектина и длина шейки матки). Вероятность преждевременного родоразрешения в течение ближайших 7 дней описывается как функция концентрации фибронектина. Незаштрихованные ромбы и двойная сплошная линия указывают на женщин с длиной шейки <15 мм, у которых вероятность ПР выше, чем у женщин с длиной шейки 15–29 мм (треугольники и сплошная линия) и женщин с длиной шейки ≥30 мм (кружки и пунктирная линия). Кроме того, в пределах каждой из групп, различающихся по длине шейки, вероятность ПР увеличивается по мере того, как возрастает концентрация фибронектина

## Список литературы

1. Vital Statistics. The Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan. URL: [www.mhlw.go.jp/tokei/list/81-1.html](http://www.mhlw.go.jp/tokei/list/81-1.html)
2. Yamashita R., Kodama Y., Sameshima H., Doi K., Michikata K., Kaneko M. et al. Trends in perinatal death and brain damage: a regional population-based study in southern Japan during 1998–2012 // *Austin Pediatr.* 2016. Vol. 3, N 4. Article ID 1043.
3. Mathews T.J., MacDorman M.F. Infant mortality statistics from the 2009 period linked birth/ death infant data set // *Natl Vital Stat. Rep.* 2013. Vol. 61, N 8. P. 1.
4. Guidelines for Obstetrical Practice in Japan. Japan Society of Obstetrics and Gynecology, Japan Association of Obstetricians and Gynecologists, 2017.
5. Chao T.T., Bloom S.L., Mitchell J.S., McIntire D.D., Leveno K.J. The diagnosis and natural history of false preterm labor // *Obstet. Gynecol.* 2011. Vol. 118. P. 1301–1308.
6. McPheeters M.L., Miller W.C., Hartmann K.E., Savits D.A., Kauman J.S., Garrett J.M. et al. The epidemiology of threatened preterm labor: a prospective cohort study // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005. Vol. 192. P. 1325–1330.



7. Iams J.D., Goldenberg R.L., Meis P.J., Mercer B.M., Moawad A., Das A. et al. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery // *N. Engl. J. Med.* 1996. Vol. 334. P. 567–572.
8. Yost N.P., Bloom S.L., Twickler D.M., Leveno K.J. Pitfalls in ultrasonic cervical length measurement for predicting preterm birth // *Obstet. Gynecol.* 1999. Vol. 93. P. 510–516.
9. Shiozaki A., Yoneda S., Nakabayashi M., Takeda Y., Takeda S., Sugimura M. et al. Multiple pregnancy, short cervix, part-time worker, steroid use, low educational level and male fetus are risk factors for preterm birth in Japan: a multicenter, prospective study // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2014. Vol. 40. P. 53–61.
10. Sanchez-Ramos L., Delke I., Zamora J., Kaunitz A.M. Fetal fibronectin as a short-term predictor of preterm birth in symptomatic patients: a meta-analysis // *Obstet. Gynecol.* 2009. Vol. 114. P. 631–640.
11. DeFranco E.A., Lewis D.F., Odibo A.O. Improving the screening accuracy for preterm labor: is the combination of fetal fibronectin and cervical length in symptomatic patients a useful predictor of preterm birth? A systematic review // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2013. Vol. 208. P. 223.e1–e6.
12. van Baaren G.J., Vis J.Y., Wilms F.F., Oudijk M.A., Kwee N., Porath M.M. et al. Predictive value of cervical length measurement and fibronectin testing in threatened preterm labor // *Obstet. Gynecol.* 2014. Vol. 123. P. 1185–1192.
13. Bruijn M.M.C., Kamphuis E.I., Hoesli I.M., de Tejada B.M., Loccufier A.R., Kuhnert M. et al. The predictive value of quantitative fibronectin testing in combination with cervical length measurement in symptomatic women // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016. Vol. 215. P. 793.e1–e8.