

В. Д. Усанов, А. Ф. Штах, М. В. Ишкова,
Н. И. Магдеева, О. А. Попова, А. В. Тимшин

АКУШЕРСКИЕ АСПЕКТЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ

Аннотация. Рассмотрена приемлемость для клинической акушерской практики некоторых методов диагностики и терапии преждевременных родов. Используются результаты мета-анализов, систематических обзоров (в том числе из Кокрейновской библиотеки) и крупных рандомизированных исследований, доступные в отечественной и иностранной литературе.

Ключевые слова: преждевременные роды, диагностика, лечение.

Abstract. In a review the acceptability for clinical obstetric practice of some methods of diagnostics and therapy of preterm labour is estimated. Materials of meta-analyses, systematic reviews (including from Cochrane library) and randomized clinical trials, accessible in the domestic and foreign literature, are used.

Keywords: preterm labour, diagnostics, treatment.

В России принято считать преждевременными роды, наступившие при сроке от 28 до 37 недель беременности с массой плода 1000 г и более [1]. Однако по рекомендациям ВОЗ таковыми признаются роды, наступившие с 22 полных недель беременности [2]. Существует недостаточное количество данных по частоте преждевременных родов во всем мире, однако оценочные данные варьируют от 5 % в развитых странах, до 25 % в развивающихся странах [3]. Рост частоты преждевременных родов в развитых странах в последнее время объясняется широким внедрением вспомогательных репродуктивных технологий, сопряженных с повышенным риском невынашивания беременности, особенно многоплодной. На долю недоношенных детей приходится 60–70 % ранней неонатальной смертности. Мертворождение при преждевременных родах наблюдается в 8–13 раз чаще, чем при срочных [4]. 4–10-кратное снижение перинатальной и ранней неонатальной смертности, произошедшее в развитых странах за последние десятилетия, связано в основном с совершенствованием неонатальной помощи. При этом частоту самих преждевременных родов снизить не удалось, несмотря на применение продолжающего расти арсенала препаратов для пролонгирования беременности [5]. Данное обстоятельство диктует необходимость поиска новых методик прогнозирования преждевременных родов, а также применения новых, более эффективных способов продления беременности. В данном обзоре рассмотрены некоторые подходы, используемые акушерами для решения данных задач, а также их результативность.

Терминология. Для обозначения досрочного окончания беременности в нашей стране чаще всего используются следующие шифры Международной классификации болезней 10-го пересмотра: O03–O06, O20.0, O47.0 и O60. При этом шифрами O03–O06 обозначают аборт, а шифр O20.0 предполагает наличие кровотечения в ранние сроки беременности, уточненного как проявление угрожающего аборта. Соответственно, к родам эти состояния отношения не имеют. Шифр O47.0 (ложные схватки до 37 полных недель беремен-

ности) предполагает отсутствие структурных изменений шейки матки, т.е. МКБ-10 не определяет однозначно наличие связи между появлением ложных схваток и развитием в дальнейшем преждевременных родов. Таким образом, единственным шифром для обозначения преждевременных родов является О60 (спонтанные начало родов до полных 37 недель беременности). Для выставления данного диагноза необходимо сочетание как сокращений матки, так и структурных изменений шейки матки [6]. В России традиционно угроза преждевременных родов определяется как наличие болей и повышение тонуса матки до срока полных 37 недель беременности при отсутствии структурных изменений шейки матки. Следует отметить, что в МКБ-10 не предусмотрен диагноз угрожающих преждевременных родов. Эквивалентный англоязычный термин (*threatened preterm labour*) встречается в специальной литературе нечасто. Причиной, видимо, является отсутствие убедительных доказательств того, что повышение тонуса матки и/или появление ложных схваток обязательно ведет к наступлению преждевременных родов. Правильнее считать угрозу преждевременных родов не заболеванием, а лишь совокупностью факторов риска для досрочного окончания беременности [6]. При этом наличие или отсутствие клинических проявлений (ложных схваток или повышенного тонуса матки) не должно быть определяющим в диагностике этого состояния, т.к. наличие только болей может являться симптомом различных заболеваний органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

Диагностика. В связи с тем, что этиология преждевременных родов различна, на современном этапе их рассматривают не как самостоятельную нозологическую единицу, а как синдром. В его патогенезе участвуют такие механизмы, как интраамниальная инфекция, многоплодие, преждевременные роды в анамнезе, курение, преждевременное излитие околоплодных вод, истмико-цервикальная недостаточность, аномалии развития матки и т.д. [7]. Несмотря на идентификацию множества факторов и определение их значимости в увеличении риска досрочного окончания беременности, сколько-нибудь значимый прогноз преждевременных родов с их помощью оказался невозможен. При проведении мета-анализа 16 крупных контролируемых исследований (King J. F. и соавт., 1988) показали, что от 25 до 75 % женщин, которые входили в группу риска развития преждевременных родов, могли доносить беременность до срока без медикаментозных вмешательств [4]. В этой связи за последнее время выполнено множество работ по поиску критериев прогноза преждевременных родов. Наиболее значимые результаты этих исследований представлены ниже.

Фибронектин – гликопротеин, определяющийся в большом количестве в околоплодных водах, клетках децидуальной оболочки и трофобласта. Появление фибронектина в слизи цервикального канала после 20-й недели беременности многие рассматривают как предвестник предстоящих преждевременных родов [8, 9]. Мета-анализ 40 исследований показал, что высокий уровень фибронектина в цервикальной слизи коррелирует со скорым началом преждевременных родов. Чувствительность этого показателя наиболее высока при развитии преждевременных родов в ближайшие 7 или 14 дней (67 и 71 % соответственно) и менее значима в отношении преждевременных родов в ближайший 21 день (59 %). В отношении прогноза родов до 34 и 37 недель его информативность еще ниже (53 и 52 % соответственно) [10].

Фосфорилированный протейн-1, связывающий инсулиноподобный фактор роста (фПСИПФР). Этот белок синтезируется в децидуальной оболочке и может появляться в цервикальной слизи при сокращениях матки. М. Kekki и соавт. провели проспективный анализ цервикальной слизи у 63 женщин, поступивших в стационар с начавшимися преждевременными родами, но целыми плодными оболочками. У 17 (27 %) из 63 женщин тест на фПСИПФР в цервикальной слизи оценен как положительный. Из этих 17 женщин семь родили преждевременно, причем все до 35 недели беременности, из 46 женщин с отрицательным тестом на фПСИПФР преждевременные роды произошли лишь у трех (7 %), причем у всех после 35-й недели беременности [11]. А. Lembet и соавт. в проспективном исследовании провели экспресс-тесты у 36 женщин с регулярными маточными сокращениями между 20 и 36 неделями беременности. У 18 пациенток тест был положительным, из них 17 родили преждевременно. Из 18 женщин с отрицательным тестом преждевременные роды произошли лишь у двух. Чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного теста составили 89,5; 94,1; 94,4 и 88,9 % соответственно [12].

Длина шейки матки. Одним из основных факторов, рассматриваемых в качестве прогностических для преждевременных родов, является длина шейки матки. Объективно оценить состояние шейки матки позволяет применение трансвагинального УЗИ после опорожнения мочевого пузыря в сроках после 16–20 недель беременности [13–15]. J. D. Iams и соавт. проспективно оценили результаты трансвагинального УЗИ в прогнозировании преждевременных родов среди женщин относительно низкого риска. Результаты данных исследований свидетельствуют о том, что длина шейки матки четко коррелирует с риском преждевременных родов. Высокий риск преждевременных родов диагностирован у женщин, длина шейки матки которых соответствовала показателю ниже десятого перцентиля для данного срока беременности (26 мм), однако чувствительность этого метода была неудовлетворительной [16].

I. Hasegawa и соавт. показали, что уменьшение длины шейки матки (короче средней длины для данного срока беременности минус значение одного среднеквадратического отклонения) ассоциируется со значительным увеличением частоты преждевременных родов у первобеременных. Напротив, у рожавших женщин более значимым предвестником преждевременных родов являлось расширение внутреннего зева [17].

Клиническое значение связи между длиной шейки матки и преждевременными родами окончательно пока не определено, т.к. даже женщины со значительным укорочением шейки матки чаще рожают в срок, чем преждевременно.

Эстриол. Привлекательным выглядит использование для прогноза преждевременных родов гормонального статуса. Уровни эстрона и эстрадиола после 34-й недели остаются стабильными, а уровень эстриола демонстрирует характерное увеличение за 2–4 недели до родов. Достаточно просто оценивать уровень эстриола в слюне, куда он попадает путем диффузии, поэтому концентрация гормона не зависит от функциональной активности желез и очень близка к концентрации свободного гормона в плазме крови. J. A. McGregor и соавт. проспективно оценивали уровень эстриола в слюне 542 женщин, начиная с 22-й недели беременности. Впоследствии на основании исхода беременности пациентки были разбиты на две группы: родившие преждевременно и

в срок. Начиная с 22-й недели беременности средний уровень эстриола в слюне женщин из группы преждевременных родов был достоверно выше. Независимо от срока родов, уровень эстриола начинал повышаться в среднем за три недели до родов. В случае преждевременных родов подъем происходил в среднем на четыре недели раньше. Превышение уровня 2,3 нг/мл свидетельствовало о высоком риске предстоящих преждевременных родов (чувствительность – 71 %, специфичность – 77 %, прогностическая ценность отрицательного результата – 23 %) [18]. На основании проведенных исследований тест на содержание эстриола в слюне был официально утвержден в качестве маркера для определения преждевременных родов в США (1997).

Бактериальный вагиноз. Независимым фактором риска преждевременных родов считается бактериальный вагиноз [19], особенно при наличии во влагалищном биотопе *M. Hominis*. Однако убедительной выглядит точка зрения П. А. Кузнецова о том, что к недонашиванию беременности приводит, по-видимому, не наличие урогенитальных инфекций самих по себе, а неадекватная реакция на них иммунной системы женщины, т.к. подавляющее большинство беременных – носителей урогенитальных инфекций – без каких бы то ни было осложнений донашивают беременность до срока [20].

Цитокины крови. Признаком системного иммунного ответа является изменение соотношения цитокинов в периферической крови. А. Р. Murtha и соавт. показали, что беременные со схваткообразными болями в нижних отделах живота при повышении уровня ИЛ-6 в плазме крови до 8 пг/мл и выше рожали раньше пациенток с такими же жалобами, но меньшим уровнем ИЛ-6 в сыворотке крови [21]. М. Alvarez-de-la-Rosa и соавт. исследовали широкий спектр цитокинов в сыворотке периферической крови беременных во II и III триместрах без клинических признаков хориоамнионита. У беременных, родивших преждевременно, выявлен более высокий средний уровень рецептора ИЛ-2, а те, у кого токолиз был эффективен, имели более низкий уровень ИЛ-6 в сыворотке крови. Высокий уровень ИЛ-6 и рецептора ИЛ-2 в периферической крови позволял прогнозировать до 34-й недели неэффективность токолиза и начало преждевременных родов в ближайшие 48 ч [22].

Комплексный подход. Неудовлетворительные результаты, полученные при оценке отдельных факторов риска, подтолкнули исследователей к поиску комбинации прогностических факторов с чувствительностью, близкой к 100 %, и сохранением высокой специфичности. Таких работ было выполнено множество. Вот несколько примеров. В крупном исследовании М. Kurkinen-Raty и соавт. пытались комплексно оценить большое количество факторов, прогнозирующих преждевременные роды и оценить их суммарную прогностическую ценность у пациенток с симптомами угрозы преждевременных родов в сроки 22–32 недель. Максимальная прогностическая ценность при комплексной оценке факторов риска составила 97 % (ИЛ-6, ИЛ-8 в цервикальной слизи и ультразвуковая оценка состояния шейки матки), однако специфичность такого прогноза была лишь 30 % [23].

Ж. С. Morrison и соавт. обследовали 145 пациенток группы высокого риска развития преждевременных родов без жалоб в сроки 26–28 недель беременности при помощи домашнего монитора маточной активности и определения уровня плодового фибронектина в цервикальной слизи. В том случае, если оба теста были положительными (два и более в среднем сокращений матки в час, плодовый фибронектин >50 нг/мл), все женщины родили до 34-х не-

дель беременности. По сравнению с женщинами, у которых оба теста были отрицательными, относительный риск преждевременных родов составил 27 %. Прогностическая ценность отрицательного результата теста составила 96 % [9].

P. S. Ramsey и W. W. Andrews оценили эффективность прогноза преждевременных родов при комплексном наблюдении за уровнями плодового фибронектина в шейечной слизи и эстриола в слюне беременных. Содружественное наблюдение за данными маркерами не имело преимуществ перед изолированной оценкой каждого в отдельности [24].

Таким образом, можно констатировать, что на сегодня не существует клинически приемлемых тестов для длительного прогноза по преждевременным родам (более трех недель). Наиболее информативными признаны определение фибронектина в цервикальной слизи, уровня эстриола в слюне и ультразвуковой мониторинг длины шейки матки. Комплексная оценка прогностических факторов не имеет преимуществ перед определением каждого из них в отдельности. Продолжающиеся исследования позволяют надеяться, что проблема прогноза преждевременных родов на ранних стадиях гестации будет в будущем решена.

Лечение. Итак, точный прогноз преждевременных родов на сегодня невозможен. Польза превентивной терапии при наличии факторов риска не доказана, а назначение любых препаратов при беременности сопровождается развитием побочных эффектов, что небезопасно. Поэтому лечение начинают лишь после постановки окончательного диагноза преждевременных родов, т.е. после того, как будет установлено наличие маточных сокращений и структурных изменений шейки матки [6]. Основой терапии преждевременных родов на настоящем этапе развития медицины является торможение маточных сокращений при помощи различных лекарственных препаратов (токолиз). Эффективность данного вида терапии ограничивается несколькими сутками и не снижает частоту преждевременных родов. Однако она позволяет провести при помощи глюкокортикоидов профилактику развития респираторного дистресс-синдрома, внутрижелудочковых кровоизлияний, некротического энтероколита и гибели ребенка. Кроме того, острый токолиз может позволить осуществить транспортировку матери в центр, имеющий отделение детской реанимации. Видимо, такие результаты современных лечебных мероприятий связаны с их воздействием лишь на конечный этап патогенеза преждевременных родов. При этом применение токолитиков может сопровождаться серьезными побочными эффектами. Частота осложнений возрастает при комбинированном применении препаратов, а увеличение эффективности при этом практически не наблюдается [25–28].

На сегодня для токолиза могут быть использованы следующие группы препаратов.

β-адреномиметики. Для оценки эффективности этой группы препаратов было проведено большое число работ [29–41]. S. Anotayanonth и соавт. провели мета-анализ, включивший в себя 11 контролируемых рандомизированных исследований, суммарная выборка которых составила 320 женщин. По сравнению с плацебо β-адреномиметики снизили частоту родов в ближайшие 48 ч у женщин с начавшимися преждевременными родами (относительный риск (ОР) 0,63), однако прием этих препаратов не уменьшал количество родов в течение семи дней, не снижалась и перинатальная смертность [29]. В восьми исследованиях, включавших 1239 женщин, не показано влияние

β-адреномиметиков на частоту развития респираторного дистресс-синдрома новорожденных (ОР 0,87; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,71–1,08). Таким образом, несмотря на уменьшение риска развития немедленных преждевременных родов, значительного снижения перинатальной смертности при приеме β-адреномиметиков получить не удалось.

Сульфат магния. Данный препарат применяется в акушерстве длительно и его использованию также посвящена масса исследований [42–45]. В крупных рандомизированных исследованиях не было отмечено пролонгирования беременности при применении сульфата магния. Мета-анализ, выполненный С. А. Crowther и соавт. и включивший 11 работ (881 женщина), не показал достоверной разницы в частоте родов в ближайшие 48 ч после введения сульфата магния или плацебо (ОР 0,85; 95 % ДИ 0,58–1,25). В семи работах (727 новорожденных) риск гибели (как антенатальной, так и ранней неонатальной) был выше у тех детей, чьи матери получали сульфат магния (относительный риск 2,82; 95 % ДИ 1,2–6,6) [43]. В связи с отсутствием доказанной эффективности, а также вероятной опасностью для жизни плода некоторые авторы предлагают прекратить использование сульфата магния как токолитика [44].

Блокаторы кальциевых каналов. Нифедипин – препарат данного класса наиболее часто, применяется для подавления сократительной активности матки [46–49]. J. King и соавт. (2003) провели мета-анализ 12 рандомизированных исследований (1029 женщин), в которых сравнивали эффективность нифедипина и других токолитиков (чаще всего β-миметиков) [46]. При приеме нифедипина уменьшилось число родов в течение семи дней после лечения (ОР 0,76) и число родов до 34-й недели беременности (ОР 0,83), снизилась частота развития респираторного дистресс-синдрома (ОР 0,63), некротического энтероколита (ОР 0,21) и внутрижелудочковых кровоизлияний (ОР 0,59). Несмотря на такие хорошие результаты, требуется проведение крупных плацебо-контролируемых исследований для оценки эффективности нифедипина и его безопасности.

Нестероидные противовоспалительные препараты. В мета-анализе двух работ (67 женщин) (J. King и соавт. 2005) установлено, что индометацин (неспецифический ингибитор ЦОГ) обеспечивал увеличение гестационного возраста на момент родов (средняя взвешенная разница 3,53 недели) и массы при рождении (средняя взвешенная разница 716 г), а в одном исследовании (36 женщин) также отмечено уменьшение числа родов до 37 недель [50]. Однако данный препарат, вероятно, оказывает тератогенный эффект и может вызывать преждевременное закрытие артериального протока, поэтому в Российской Федерации его применение при беременности противопоказано. В настоящий момент в практику начинают внедрять специфические ингибиторы циклооксигеназы второго типа (нимесулид), которые дали хорошие результаты ингибирования маточных сокращений в опытах на животных. Однако для того чтобы рекомендовать их для широкого применения в качестве токолитика, требуется проведение плацебо-контролируемых рандомизированных исследований.

Доноры оксида азота. В крупном рандомизированном контролируемом исследовании (Lees С. С. и соавт., 1999) сравнивали эффективность токолиза глицерилтринитратом (донором оксида азота) трансдермально с ри-

тодрином. Достоверной разницы в частоте пролонгирования беременности на 48 ч и до 37 недель получено не было [51]. G. Smith и соавт. в рандомизированном исследовании показали, что трансдермальное применение нитроглицерина у женщин с начавшимися преждевременными родами снижает частоту развития хронических заболеваний легких, внутрижелудочковых кровоизлияний, перивентрикулярной лейкомаляции и некротического энтероколита у новорожденных, а также их гибели [52]. При рандомизированном сравнении внутривенного введения нитроглицерина и сульфата магния было показано, что последний эффективнее в пролонгировании беременности на 12 ч. Однако в более поздней работе [53] отмечено, что нет достаточных оснований для того, чтобы считать доноры оксида азота эффективными препаратами для использования при преждевременных родах.

Блокаторы рецепторов окситоцина. D. Papatsonis и соавт. (2005) в мета-анализе шести исследований (1695 женщин) показали, что при применении блокатора окситоциновых рецепторов атозибана не снижается частота преждевременных родов и не улучшаются неонатальные исходы (по сравнению с таковыми в группе, принимавшей плацебо) [54]. В более поздней работе [55] авторы делают те же выводы. В других работах сравнивали эффективность атозибана и β -адреномиметиков. В результате прием атозибана ассоциировался с большим числом детей, рожденных с массой менее 1,5 кг (ОР 1,96) [56–58]. Таким образом, эффективность этого препарата на данный момент не доказана в ходе клинических испытаний.

Антибактериальные препараты. Крупный мета-анализ, проведенный в 2007 г. (Simcox R. и соавт.), имел своей целью оценку эффективности профилактического применения антибиотиков у женщин с высоким риском развития преждевременных родов [59]. В анализ были включены только плацебо-контролируемые исследования, в которые включались женщины без симптомов начавшихся преждевременных родов. Из 17-ти работ в 12-ти группы риска развития преждевременных родов отбирались по аномальной влагалищной флоре, в трех – по наличию преждевременных родов в анамнезе, в двух – по положительному тесту на фетальный фибронектин. В результате не было получено данных о достоверном снижении частоты преждевременных родов при приеме антибиотиков вне зависимости от критериев отнесения женщин в группу риска, антибактериального препарата и гестационного возраста на момент введения (ОР 1,03; 95 % ДИ 0,86–1,24). По данным Кокрейновского сообщества, также нет убедительных данных в пользу применения антибиотиков с целью профилактики преждевременных родов у пациенток с интактными плодными оболочками или с целью снижения перинатальной инфекционной заболеваемости или смертности [60, 61]. В другом мета-анализе (Morency A. M. и соавт., 2007, всего 1807 женщин) было показано, что прием макролидов и клиндамицина во II триместре беременности у женщин с высоким риском развития преждевременных родов снижал риск недонашивания (ОР 0,72 и 0,68 соответственно). В случае диагностики бактериального вагиноза его лечение кремом, содержащим клиндамицин, не снижало частоту преждевременных родов, однако способствовало пролонгированию беременности в среднем на 32 дня и снижению перинатальной заболеваемости [62]. Попытка профилактического приема метронидазола во II триместре беременности у женщин с положительным тестом на фибронектин оказалась неудачной. По данным плацебо-контролируемого исследования, число преж-

двремени родов в группе женщин, принимавших метронидазол, оказалось существенно выше, чем в контрольной группе (Shennan A. и соавт, 2006) [63].

Гестагены. Эффективными препаратами для остановки и профилактики преждевременных родов могут явиться гестагены [64]. Введение терапевтической (но не физиологической) дозы гестагенов мышам сопровождалось удлинением периода между внутриматочной инъекцией *E. Coli* и началом преждевременных родов [65]. У женщин с высоким риском преждевременных родов влагалищное применение гестагенов, по данным E. B. Fonseca и соавт, 2003, уменьшало число преждевременных родов до 13,8 % (в группе плацебо 28,5 %) [66]. Однако прогестерон нужно назначать беременным с осторожностью, так как в экспериментах на животных было показано, что он увеличивает чувствительность матки к бактериальной инфекции [67]. В настоящее время проводятся исследования для оценки эффективности других гестагенов [68, 69].

Наложение шва на шейку матки. В 2007 г. был проведен мета-анализ (Drakeley A. J. и соавт), в который были включены шесть испытаний, насчитывающих 2175 женщин [70]. Целями было: 1) сравнение эффективности наложения шва на шейку матки в плановом порядке у пациенток с невынашиванием в анамнезе с отказом от наложения шва; 2) сравнение эффективности наложения шва на шейку матки при укороченной шейке, выявленной с помощью ультразвукового исследования, также с отказом от наложения шва.

В четырех исследованиях, сравнивающих плановое наложение шва с отсутствием его или с постельным режимом, не было замечено общего уменьшения частоты невынашивания на всех сроках и невынашивания на ранних сроках (менее 24-х недель гестации) среди женщин, которым был наложен шов (ОР 0,86; 95 % ДИ 0,59–1,25). Также не наблюдалось значительной общей разницы между частотой преждевременных родов (ОР 0,88; 95 % ДИ 0,76–1,03). При наложении шва у большего числа женщин, чем при консервативной тактике, произошло инфицирование (6,7 % по сравнению с 2,6 %; ОР 2,57; 95 % ДИ 1,42–4,64), чаще требовалось проведение токолитической терапии и госпитализации.

Два других испытания оценивали роль *лечебного* ушивания шейки матки после того, как ультразвуковое исследование обнаружило ее укорочение. И снова не было обнаружено различий в невынашивании на всех сроках (ОР 0,91; 95 % ДИ 0,36–2,27), невынашивании на ранних сроках (ОР 0,17; 95 % ДИ 0,01–3,3) или преждевременных родов в сроке менее 28-и недель (ОР 0,12; 95 % ДИ 0,01–2,19) и 34-х недель (ОР 0,7; 95 % ДИ 0,44–1,12). Не было выявлено разницы в частоте возникновения родовых кровотечений, применения стероидов, кесарева сечения, индукции родов.

Авторы приходят к выводу, что цервикальный шов нельзя предлагать женщинам с низким и средним риском невынашивания, а польза для женщин, с укорочением шейки матки по данным ультразвукового исследования, остается сомнительной.

Таким образом, наиболее эффективным средством лечения при преждевременных родах на настоящем этапе является назначение блокаторов кальциевых каналов (нифедипин), однако степень его эффективности и безопасности требует уточнения. Наиболее изученными токолитиками являются β -адреномиметики, однако они уступают по эффективности нифедипину. Сульфат магния – препарат выбора для лечения преждевременных родов

в недавнем прошлом – сдает свои позиции в связи с вероятным токсическим влиянием на внутриутробный плод.

Кратко подводя итог изложенному, можно отметить, что ведение беременных с угрозой преждевременных родов является актуальной медико-социальной проблемой, далекой от разрешения на современном этапе. Токолиз действует лишь на конечное звено их развития, а потому малоэффективен. Основные успехи по снижению перинатальной и младенческой заболеваемости и смертности при недоношенной беременности в ближайшее время будут, по-видимому, связаны с прогрессом в области неонатального лечения и ухода. Перспективными направлениями для решения этих проблем в акушерстве, вероятно, являются исследование патогенеза при преждевременных родах и поиск новых, результативных критериев прогноза их развития. В этом случае термин «угроза преждевременных родов» обретет прагматический смысл, что сделает возможным целенаправленный поиск эффективных мер профилактического воздействия на ранних этапах беременности.

Список литературы

1. Здоровье семьи. – 2008. – № 1.
2. **Кулаков, В. И.** Преждевременные роды / В. И. Кулаков, Л. Е. Мурашко. – М. : Медицина 2002. – 176 с.
3. Опыт работы и задачи перинатальных центров по снижению перинатальной и материнской смертности // Информационное письмо ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова Министерства здравоохранения и социального развития РФ». – М., 2009.
4. **Макаров, О. В.** Современные подходы к прогнозированию преждевременных родов / О. В. Макаров, И. В. Бахарева, П. А. Кузнецов, В. В. Романовская // Рос. вестн. акуш.-гин. – 2007. – № 6. – С. 10–15.
5. **Сидельникова, В. М.** Преждевременные роды. Недоношенный ребенок / В. М. Сидельникова, А. Г. Антонов. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 454 с.
6. **Норвитц Эррол Р.** Наглядные акушерство и гинекология : пер. с англ. / Р. Норвитц Эррол, О. Шордж Джон. – М. : ГЭОТАР-МЕД, 2003 – 144 с.
7. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология / под ред. В. И. Кулакова. – Вып. 2. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 560 с.
8. **Leitich, H.** Fetal fibronectin – How useful is it in the prediction of preterm birth? / H. Leitich, A. Kaider // BJOG. – 2003. – № 110 (Suppl 20). – P. 66–70.
9. **Morrison, J. C.** Prediction of spontaneous preterm birth by fetal fibronectin and uterine activity / J. C. Morrison [et al.] // Obstet Gynec. – 1996. – № 87. – С. 649–655.
10. **Berghella, V.** Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth / V. Berghella, E. Hayes, J. Visintine, J. K. Baxter // Cochrane Database Syst Rev. – 2008. – № 4. – CD006843.
11. **Kekki, M.** Insulin-like growth factor-binding protein-1 in cervical secretion as a predictor of preterm delivery / M. Kekki [et al.] // Acta Obstet Gynec Scand. – 2001. – № 80. – V. 6. – P. 546–551.
12. **Lembet, A.** New rapid bed-side test to predict preterm delivery: phosphosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 in cervical secretions / A. Lembet [et al.] // Acta Obstet Gynec Scand. – 2002. – № 81. – V. 8. – P. 706–712.
13. **Bricker, L.** Routine ultrasound in late pregnancy (after 24 weeks' gestation) / L. Bricker, J. P. Neilson, T. Dowswell // Cochrane Database Syst Rev. – 2008. – № 4. – CD001451.
14. **Berghella, V.** Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery / V. Berghella, J. K. Baxter, N. W. Hendrix // Cochrane Database Syst Rev. – 2009. – № 3. – CD007235.

15. **Owen, J.** Mid-trimester endovaginal sonography in women at high risk for spontaneous preterm birth / J. Owen [et al.] // JAMA. – 2001. – № 286. – P. 1340–1348.
16. **Iams, J. D.** The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery / J. D. Iams [et al.] // N Engl J Med. – 1996. – № 334. – P. 567–572.
17. **Hasegawa, I.** Transvaginal ultrasonographic cervical assessment for the prediction of preterm delivery / I. Hasegawa [et al.] // J Matern Fetal Med. – 1996. – № 5. – P. 305–309.
18. **McGregor, J. A.** Salivary estriol as risk assessment for preterm labor: a prospective trial / J. A. McGregor [et al.] // Am J Obstet Gynec. – 1995. – № 173. – V. 4. – P. 1337–1342.
19. **Othman, M.** Probiotics for preventing preterm labour / M. Othman, J. P. Neilson, Z. Alfrevic // Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews. – 2007. – Issue 1.
20. **Кузнецов, П. А.** Оценка факторов врожденного иммунитета слизистой цервикального канала в прогнозировании преждевременных родов : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Кузнецов П. А. – М., 2009.
21. **Murtha, A. P.** Maternal serum interleukin-6 concentration as a marker for impending preterm delivery / A. P. Murtha, P. C. Greig, C. E. Jimmerson, W. N. Herbert // Obstet Gynec. – 1998. – № 91. – P. 161–164.
22. **Alvarez-de-la-Rosa, M.** Maternal serum interleukin 1, 2, 6, 8 and interleukin-2 receptor levels in preterm labor and delivery / M. Alvarez-de-la-Rosa, F. J. Rebollo, R. Codoceo, A. Gonzalez Gonzalez // Eur J Obstet Gynec Reprod Biol. – 2000. – № 88. – V. 1. – P. 57–60.
23. **Kurkinen-Raty, M.** Combination of cervical interleukin-6 and -8, phosphorylated insulin-like growth factor-binding protein-1 and transvaginal cervical ultrasonography in assessment of the risk of preterm birth / M. Kurkinen-Raty [et al.] // BJOG. – 2001. – № 108. – V. 8. – P. 875–881.
24. **Ramsey, P. S.** Biochemical predictors of preterm labor: fetal fibronectin and salivary estriol / P. S. Ramsey, W. W. Andrews // Clinics in Perinatology. – 2003. – № 30. – Issue 4.
25. Клинические протоколы. Институт здоровья семьи. Проект «Мать и дитя». М., – 2008. – С. 109–115.
26. **Duley, L. M. M.** Tocolytic drugs for women in preterm labour / L. M. M. Duley // RCOG green top clinical guidelines. – L. : Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2002.
27. **Tan, T. C.** Tocolytic treatment for the management of preterm labour; a systematic review / T. C. Tan, K. Devendra, L. K. Tan, H. K. Tan // Singapore Med J. – 2006. – № 47(5). – P. 361.
28. **De Heus, R.** Adverse drug reactions to tocolytic treatment for preterm labour: prospective cohort study / R. De Heus [et al.] // BMJ. – 2009. – 338 : b744.
29. **Anotayanonth, S.** Betamimetics for inhibiting preterm labour / S. Anotayanonth [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2004. – № 4. – CD004352.
30. **Weidinger, H.** Betamimetika in Kombination mit Magnesiumsulfat zur Tokolyse / H. Weidinger // Neueste Ergebnisse uber Betamimetika. – Steinkopff Verlag, Darmstadt, 1985. – P. 105–110.
31. **Xiaomao, Li.** Ritodrine in the treatment of preterm labour: a meta-analysis / Li Xiaomao, Yu Zhang, Shi Zhongjie // The Indian journal of medical research. – 2005. – Feb. – № 121 (2). – P. 120–127.
32. **Epstein, M. F.** Neonatal hypoglycemia after beta-sympathomimetic tocolytic therapy / M. F. Epstein, E. Nicholls, P. G. Stubblefield // Journal of Pediatrics. – 1979. – Mar. – № 94 (3). – P. 449–453.
33. **Enkin, M.** Guide to Effective Care in Pregnancy and Childbirth / M. Enkin [et al.]. – 3rd ed. – Oxford : Oxford University Press, 2000.
34. **Grospietsch, G.** Aspekte der Nierenfunktion bei kombinierter Applikation des Beta-2-Mimetikums Fenoterol und des Beta-1-Blockers Metoprolol / G. Grospietsch [et al.] //

- Neure Aspekte zu Betablockade und Tokolyse : Beltz Verlag Weinheim, 1983. – P. 102–111.
35. **Irmer, M.** Moglichkeiten der Kardioprotektion bei Tokolyse mit Betostimulatoren / M. Irmer // Neure Aspekte zu Betablockade und Tokolyse : Beltz Verlag Weinheim, 1983. – P. 83–90.
36. **Mandach, U.** Zum Abbau von Fenoterol beim Friihgeborenen. Abstract 2591 / U. Mandach, R. Huch, A. Huch // Berichte Gynakologie und Geburtshilfe. – 1988. – № 125. – P. 705.
37. **Rath, W.** Nebenwirkungen der Beta-2-Sympathikomimetika beim Kind / W. Rath // Tokolyse mit Betastimulatoren, Thieme. – Stuttgart, 1983. – P. 105–125.
38. **Richter, R.** Nebenwirkungen der Beta-2-Sympathikomimetischen Behandlung bei der Mutter / R. Richter, M. Irmer // Tokolyse mit Betastimulatoren. Thieme. – Stuttgart, 1983. – P. 105–125.
39. Fenoterol. Fetal supraventricular tachycardia following in utero exposure: case report. Reactions weekly. – 2009. – Mar. – № 1242. – P. 24.
40. **Ratko Mahjevic.** Ritodrine in oral maintenance of tocolysis after active preterm labor: randomized controlled trial / Ratko Mahjevic, Ozren Grgic, Oliver Vasilj // Croatian medical journal. – 2006. – № 47 (1). – February. – P. 25–31.
41. **Smith, G.** Ritodrine in oral maintenance of tocolysis after active preterm labor: randomized controlled trial / G. Smith, Ozren Grgic, Oliver Vasilj // Croatian medical journal. – 2006. – № 47 (1). – February. – P. 25–31.
42. **Fomin, V. P.** Effect of magnesium sulfate on contractile force and intracellular calcium concentration in pregnant human myometrium / V. P. Fomin [et al.] // Am J Obstet Gynec. – 2006. – № 194. – P. 1384–1390.
43. **Crowther, C. A.** Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour / C. A. Crowther, J. E. Hiller, L. W. Doyle // Cochrane Database Syst Rev. – 2002. – № 4. – CD001060.
44. **Grimes, D. A.** Magnesium sulfate tocolysis: time to quit / D. A. Grimes, K. Nanda // Obstet Gynec. – 2006. – № 108. – P. 986–989.
45. **Wischnik, A.** Zum Einfluss der Komedikation mit Magnesiumsulfat bei Beiamimetischer Tokolyse auf Parameter des Salz-Wasserhaushalts / A. Wischnik [et al.] // Zeitschrift Fur Geburtshilfe und Perinatalogie. – 1990. – № 194. – P. 40–45.
46. **King, J. F.** Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour / J. F. King [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2003. – № 1. – CD002255.
47. **Harake, B.** Nifedipine: effects on fetal and maternal hemodynamics in pregnant sheep / B. Harake, R. D. Gilbert, S. Ashwal, G. G. Power // Am J Obstet Gynecol. – 1987. – № 157 (4 Pt 1). – P. 1003–1008.
48. **Papatsonis, D. N.** Nifedipine pharmacokinetics and plasma levels in the management of preterm labour / D. N. Papatsonis [et al.] // Am J Ther. – 2007. – № 14. – P. 346–350.
49. **Blea, C. W.** Effect of nifedipine on fetal and maternal hemodynamics and blood gases in the pregnant ewe / C. W. Blea [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 1997. – № 176. – P. 922–930.
50. **King, J.** Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour / J. King, V. Flenady, S. Cole, S. Thornton // Cochrane Database Syst Rev. – 2005. – № 2. – CD001992.
51. **Lees, C. C.** Glyceryl trinitrate and ritodrine in tocolysis: an international multicenter randomized study / C. C. Lees [et al.] // Obstet Gynec. – 1999. – № 94. – P. 403–408.
52. **Smith, G. N.** Randomised, doubleblind, placebo controlled pilot study assessing nitroglycerin as a tocolytic / G. N. Smith, M. C. Walker, M. J. McGrath // Br J Obstet Gynaec. – 1999. – № 106. – P. 736–739.
53. **Duckitt, K.** Nitric oxide donors for the treatment of preterm labour / K. Duckitt, S. Thornton // Cochrane Database Syst Rev. – 2002. – № 3. – CD002860.

54. **Papatsonis, D.** Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour / D. Papatsonis, V. Flenady, S. Cole, H. Liley // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2005. – № 3. – CD004452.
55. **Papatsonis, D.** Maintenance therapy with oxytocin antagonists for inhibiting preterm birth after threatened preterm labour / D. Papatsonis, V. Flenady, H. Liley // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2009. – № 1. – CD005938.
56. **Moutquin, J. M.** Double-blind, randomized, controlled trial of atosiban and ritodrine in the treatment of preterm labor: a multicenter effectiveness and safety study / J. M. Moutquin [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2000. – № 182. – P. 1191–1199.
57. **Goodwin, T. M.** The effect of the oxytocin antagonist atosiban on preterm uterine activity in the human / T. M. Goodwin [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 1994. – № 170. – P. 474–478.
58. **Goodwin, T. M.** Treatment of preterm labor with the oxytocin antagonist atosiban / T. M. Goodwin [et al.] // *Am J Perinatol.* – 1996. – № 13. – P. 143–146.
59. **Simcox, R.** Prophylactic antibiotics for the prevention of preterm birth in women at risk: a meta-analysis / R. Simcox [et al.] // *Aust N Z J Obstet Gynaec.* – 2007. – № 47. – V. 5. – P. 368–377.
60. **King, J. F.** Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes / J. F. King, V. Flenady, L. Murray // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2002. – № 4. – CD000246.
61. **Thinkhamrop, J.** Lumbiganon P. Prophylactic antibiotic administration in pregnancy to prevent infectious morbidity and mortality / J. Thinkhamrop, G. J. Hofmeyr, O. Adetoro, P. Lumbiganon // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2002. – № 4. – CD002250.
62. **Morency, A. M.** The effect of second-trimester antibiotic therapy on the rate of preterm birth / A. M. Morency, E. Bujold // *J Obstet Gynaec Can.* – 2007. – № 29. – № 1. – P. 35–44.
63. **Shennan, A.** A randomised controlled trial of metronidazole for the prevention of preterm birth in women positive for cervicovaginal fetal fibronectin: the PREMETS Study / A. Shennan [et al.] // *BJOG.* – 2006. – № 113. – V. 1. – P. 65–74.
64. **Dodd, J. M.** Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth / J. M. Dodd, V. Flenady, R. Cincotta, C. A. Crowther // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2006. – № 1. – CD004947.
65. **Hirsch, E.** Intrauterine bacterial inoculation induces labor in the mouse by mechanisms other than progesterone withdrawal / E. Hirsch, R. A. Muhle // *Biol Reprod.* – 2002. – № 67. – № 1337–1341.
66. **Fonseca, E. B.** Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: A randomized placebo-controlled double-blind study / E. B. Fonseca, R. E. Bittar, M. H. B. Carvalho, M. Z. Zugaib // *Am J Obstet Gynec.* – 2003. – № 188. – P. 419–424.
67. **Wulster-Radcliffe, M. C.** Progesterone increases susceptibility of gilts to uterine infections after intrauterine inoculation with infectious bacteria / M. C. Wulster-Radcliffe, R. C. Seals, G. S. Lewis // *J Anim Sci.* – 2003. – № 81. – № 1242–1252.
68. **Slattery, M. M.** Preterm delivery / M. M. Slattery, J. J. Morrison // *Lancet.* – 2002. – № 360. – P. 1489–1497.
69. **Hyagriv, N.** Prevention of Preterm Delivery / N. Hyagriv [et al.] // *The New England journal of medicine.* – 2007. – August 2. – P. 477–487.
70. **Drakeley, A. J.** Cervical stitch (cerclage) for preventing pregnancy loss in women / A. J. Drakeley, D. Roberts, Z. Alfrevic // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2007. – Issue 4. – CD003253.

Усанов Виктор Дмитриевич

кандидат медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой акушерства
и гинекологии, Медицинский институт,
Пензенский государственный университет

E-mail: victor.usanov@gmail.ru

Usanov Viktor Viktorovich

Candidate of medical sciences, associate
professor, head of sub-department
of obstetrics and gynecology,
Medical Institute, Penza state University

Штах Александр Филиппович

кандидат медицинских наук, доцент,
кафедра акушерства и гинекологии,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет

E-mail: alexstach@mail.ru

Shtakh Alexander Philippovich

Candidate of medical sciences, associate
professor, sub-department of obstetrics
and gynecology, Medical Institute,
Penza state University

Ишкова Марина Венедиктовна

старший преподаватель, кафедра
акушерства и гинекологии,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет

E-mail: marina195905@mail.ru

Ishkova Marina Venediktovna

Senior lecturer, sub-department
of obstetrics and gynecology,
Medical institute, Penza State University

Магдеева Наталья Ивановна

кандидат медицинских наук, доцент,
кафедра акушерства и гинекологии,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет

E-mail: med@pnzgu.ru

Magdeeva Natalya Ivanovna

Candidate of medical sciences,
associate professor, sub-department
of obstetrics and gynecology,
Medical Institute, Penza state University

Попова Ольга Александровна

клинический ординатор, кафедра
акушерства и гинекологии,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет

E-mail: med@pnzgu.ru

Popova Olga Alexandrovna

Resident, sub-department of obstetrics
and gynecology, Medical Institute,
Penza state University

Тимшин Александр Владленович

клинический ординатор, кафедра
акушерства и гинекологии,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет

E-mail: med@pnzgu.ru

Timshin Alexander Vladlenovich

Resident, sub-department of obstetrics
and gynecology, Medical Institute,
Penza state University

УДК 618.396-08

Усанов, В. Д.

Акушерские аспекты преждевременных родов. Современные представления / В. Д. Усанов, А. Ф. Штах, М. В. Ишкова, Н. И. Магдеева, О. А. Попова, А. В. Тимшин // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2010. – № 1 (13). – С. 120–132.