

М.В. Медведев, Ю.В. Давыдова

## Профилактика перинатальных потерь: на пути к персонализированной медицине

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»  
ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2016.1(65):59-65;doi 10.15574/PP.2016.65.59

Проведен обзор литературы по профилактике преждевременных родов, которые являются актуальной проблемой современного акушерства, так как влияют на здоровье матери и ребенка, что сказывается на уровне перинатальной заболеваемости, инвалидности и смертности новорожденных. Преждевременные роды занимают главенствующую позицию в структуре перинатальных потерь. Благодаря внедрению современных технологий профилактики преждевременных родов с применением препаратов микронизированного прогестерона, удалось отчетливо снизить их частоту в ряде клиник, использующих протокол назначения прогестерона при ультразвуковой длине шейки матки менее 25 мм, а также у женщин с преждевременными родами в анамнезе.

**Ключевые слова:** преждевременные роды, профилактика.

Перинатальная смертность и заболеваемость являются одними из важнейших показателей качества оказания медицинской помощи в государстве. Показатель перинатальной смертности зависит как от состояния здоровья женщины во время беременности, так и от оказания медицинской помощи в женских консультациях, акушерских и неонатологических стационарах, и широко используется для оценки качества оказания медицинской помощи беременным, роженицам и новорожденным в раннем неонатальном периоде [3].

Преждевременные роды (ПР) до 37 недель гестации являются лидирующей причиной смерти новорожденных и инвалидности детей из-за долговременных неврологических отклонений [32].

По некоторым оценкам, ежегодные социальные и экономические потери, связанные с ПР в США, составили \$ 26,2 млрд в 2005 г., или \$ 51,600 на каждого недоношенного ребенка. Почти две трети расходов приходятся на медицинское обслуживание — \$ 16,9 млрд (\$ 33,2 на каждого недоношенного ребенка), при этом 85% этих услуг оказываются в младенческом возрасте. Материнские расходы при родоразрешении составляют еще \$ 1,9 млрд (\$ 3,8 на каждые ПР). На оказание услуг раннего вмешательства приходится \$ 611 млн (\$ 1200 на недоношенного ребенка), а на специальные услуги в обла-

сти образования, связанные с высокой распространенностью четырех инвалидизирующих состояний, включая детский церебральный паралич (ДЦП), умственную отсталость, нарушения органа зрения, потерю слуха среди недоношенных детей, добавляет еще \$ 1,1 млрд (\$ 2,2 на недоношенного ребенка). Потери производительности на рынке труда, связанные с этими ограничениями составляют \$ 5,7 млрд (\$ 11,2 на недоношенного ребенка) [9].

В последние годы с развитием акушерства и неонатологии наблюдается положительная общемировая динамика изменения частоты перинатальной смертности. Аналогичная ситуация прослеживается в Украине [3].

Уже стали стандартом вмешательства, имеющие солидную доказательную базу и направленные на снижение перинатальной заболеваемости и смертности:

- пренатальные скрининги;
- введение глюкокортикоидов матери при сроке родоразрешения до 34 недель;
- досрочное родоразрешение при признаках дистресса плода;
- антенатальная антибиотикотерапия при преждевременном разрыве плодных оболочек (ПРОПО) [10, 11, 20, 35].

Однако поиски путей снижения перинатальной смертности и заболеваемости продолжаются. Для поисков

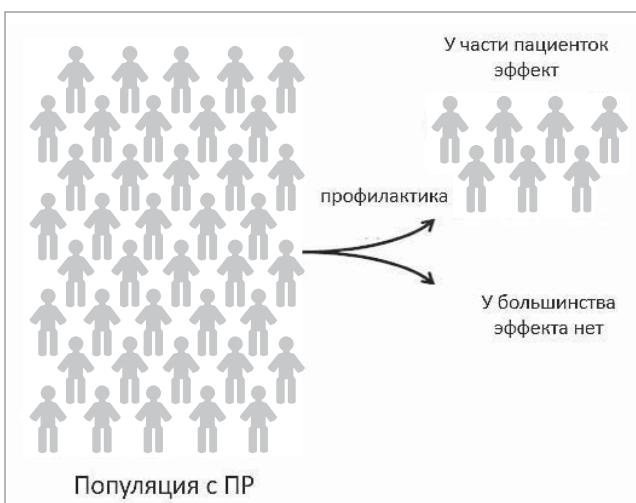


Рис. 1. Идеи персонализированной медицины: прошлое

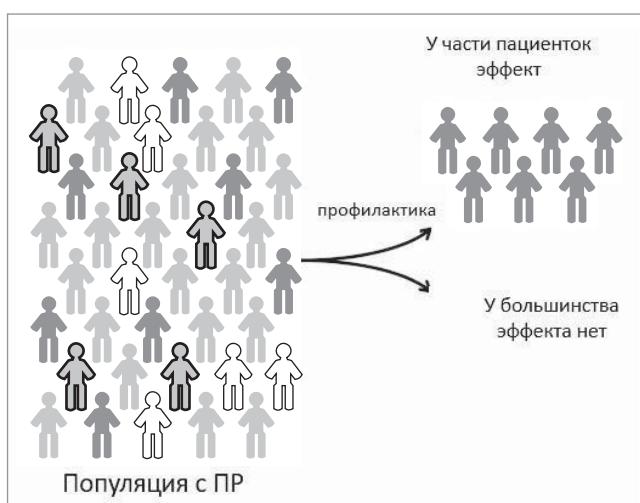
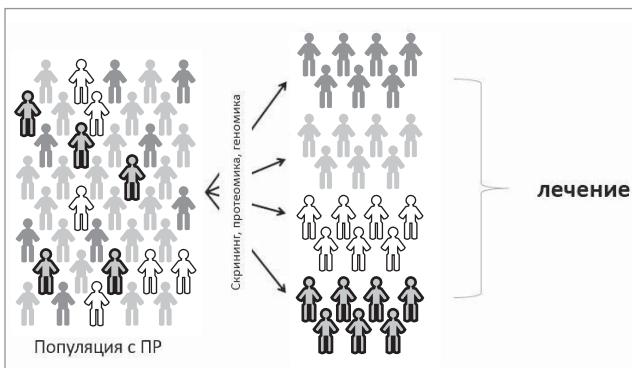


Рис. 2. Идеи персонализированной медицины: настоящее



**Рис. 3.** Идеи персонализированной медицины: будущее

используются подходы персонализированной медицины, представленные на рисунках 1–3 [4, 12].

На примере популяции женщин с ПР в анамнезе показано, что профилактические мероприятия без выделения группы риска не приносят значимого эффекта (рис. 1).

На рисунке 2 представлена сегодняшняя ситуация, когда, например, выделяются пациентки с короткой шейкой матки и получают профилактическое лечение вагинальным микронизированным прогестероном со статистически и клинически значимым эффектом (настоящее) [24, 27, 33].

На рисунке 3 продемонстрировано пока еще не реализованное будущее, когда каждая пациентка с риском ПР получает свою специфическую и эффективную в каждом конкретном случае профилактику.

Подтверждением актуальности данных вопросов явилась прошедшая в июне 2015 г. школа профессора Ди Ренцо во Флоренции (Италия), которая была посвящена снижению перинатальных потерь. Одной из проблем существующих подходов до недавнего времени являлось отсутствие возможности выделить ту группу беременных в популяции, которая получила бы максимальную пользу от предлагаемых методов вмешательств (рис. 1, 2).

В этом обзоре кратко остановимся на основных аспектах этого яркого события и расскажем о двух стратегиях, способствующих снижению перинатальных потерь, которые, по нашему мнению, становятся стандартами.

Стратегия 1 – уменьшение частоты преждевременных родов.

Преждевременными называют роды в сроке от 22 до 36 недель и 6 дней гестации, в результате которых рождаются недоношенные новорожденные с незавершенным внутриутробным развитием. С 1961 г. всех новорожденных с массой тела менее 2500 г по рекомендации ВОЗ стали называть новорожденными с «малой массой при рождении». С 1974 г. ВОЗ предложила считать жизнеспособными детей, родившихся с массой тела более 500 грамм при сроке беременности не менее 22 недели гестации. В настоящее время, по данным ВОЗ, преждевременными считаются роды, произошедшие при сроке беременности от 22 до 36 недель и 6 дней. В Украине данные критерии приняты с 1 января 2007 г. (приказ МЗ Украины от 29.03.2006 г. № 179) [1].

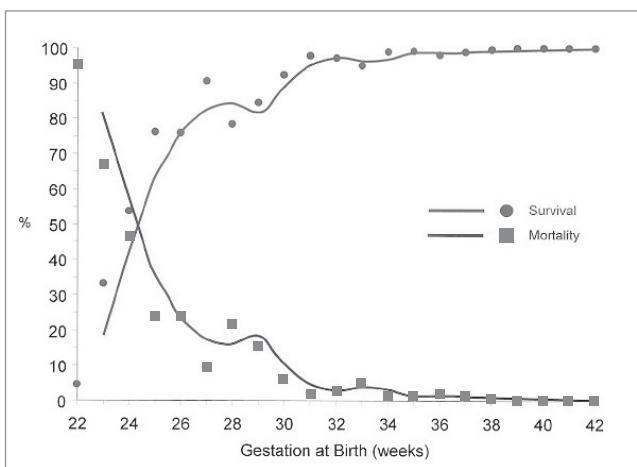
Частота ПР в разных странах составляет от 4,5% до 16% и не имеет тенденций к снижению. В Украине этот показатель составляет примерно 6%. В последние годы частота ПР возрастает за счет увеличения количества многоплодных беременностей, наступивших в результате использования вспомогательных репродуктивных технологий [24, 32, 33].

Актуальность ПР заключается в большом удельном весе недоношенных новорожденных в структуре перинатальной заболеваемости и смертности. В структуре неонатальной смертности недоношенные дети составляют 75%. Мертворождаемость при ПР наблюдается в 8–13 раз чаще, чем при срочных, на долю ранней неонатальной смертности приходится 60–70%, а показатель перинатальной смертности недоношенных детей в 33 раза выше, чем доношенных. Высокие показатели перинатальной заболеваемости и смертности связаны с морфофункциональной незрелостью и возникновением различной патологии новорожденных. Перинатальная смертность при ПР в большинстве случаев связана с незрелостью легких (реspirаторный дистресс синдром – РДС, болезнь гиалиновых мембранных, персистирующая легочная гипертензия, бронхопульмональная дисплазия). Недоношенные новорожденные имеют больший риск развития внутриутробного кровоизлияния (ВЖК) вследствие судорог или гипоксического поражения центральной нервной системы (ЦНС), сепсиса, некротизирующего энтероколита, эпизодов апноэ и брадикардии. Заболеваемость и смертность недоношенных новорожденных напрямую зависят от гестационного возраста и массы тела. При рождении в 24 недели гестационного возраста перинатальная смертность составляет 50%, а в сроке 36 недель – почти не отличается от показателя доношенных новорожденных [24, 25, 32, 33].

Преждевременные роды классифицируются по сроку гестации: от 22 до 27 полных недель – слишком ранние ПР, новорожденные в этот период имеют экстремально низкую массу тела при рождении (до 1000 г) и, соответственно, наихудшие прогнозы; от 28 до 33 полных недель – ранние ПР, новорожденные с очень низкой массой тела при рождении (1000–1499 г); от 34 до 37 недель – ПР, новорожденные с низкой массой тела при рождении (1500–2499 г). Новорожденные из последней группы имеют практически такие же перинатальные исходы, как и дети, рожденные в срок (рис. 4) [24, 25, 32, 33].

Этиология ПР мультифакторна: 50% случаев идиопатические, тогда как 20–40% случаев ПР связаны с ятрогенными причинами, такими как досрочное родоразрешение из-за тяжелой преэклампсии, сахарного диабета, дистресса плода и т.д. Оставшиеся 25–30% связывают с внутриутробным инфицированием [7, 19].

К факторам риска ПР относятся: низкий социально-экономический уровень жизни; возраст (женщины млад-



**Рис. 4.** Зависимость выживаемости новорожденных от срока гестации [25]

ше 18 и старше 30 лет); неблагоприятные условия труда; вредные привычки (интенсивное курение, употребление наркотиков); данные акушерского анамнеза — abortы, наличие одних ПР в анамнезе увеличивает их риск при последующей беременности в 4 раза, двух ПР — в 6 раз; психоэмоциональные расстройства беременной; инфекции во время беременности; ПРПО в 25–40% случаев предшествует ПР; многоводие; многоплодная беременность в 10% от всех ПР [9, 16, 18, 24].

Патогенез ПР связан с повышенным выбросом цитокинов при инфекционном поражении; коагулопатическими процессами, приводящими к микротромбозу сосудов плаценты с последующей ее отслойкой; повышением количества и активацией окситоциновых рецепторов в миометрии, что способствует открытию кальциевых каналов миоцитов и иницииации сократительной деятельности матки. Патогенетический механизм ПРПО — инфицирование нижнего полюса плодного пузыря, к чему приводит истмико-цervикальная недостаточность [16, 18, 24].

Необходимо отметить, что роль провоспалительных цитокинов — интерлейкинов и фактора некроза опухоли альфа весьма значительна в отношении срочных родов и ПР. Во всех тканях матки ближе к концу беременности происходит трансформация от относительного покоя и поддержания беременности к выработке стимулирующих молекул, которые способствуют наступлению родов. За счет провоспалительных цитокинов стимулируется

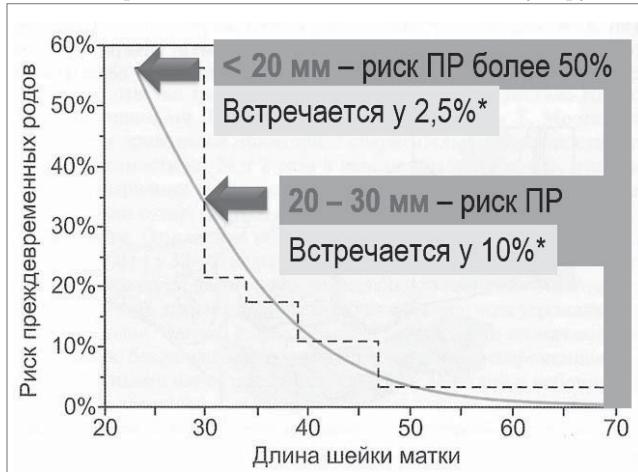


Рис. 5. Длина шейки матки — надежный предиктор преждевременных родов [33]

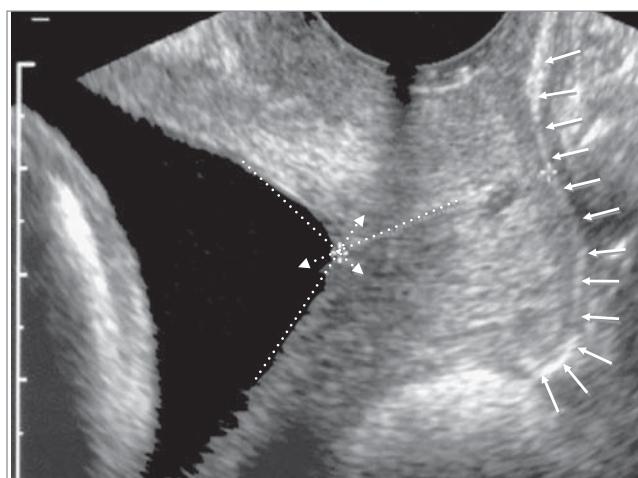


Рис. 6. Методика измерения длины шейки матки с помощью трансвагинального ультразвукового исследования

экспрессия и продукция белков активации матки. Результатом этого является стимулирование синтеза простагландинов. Особенно важной для начала родовой деятельности является активация простагландина PGF2-альфа и его рецептора. Кроме того, провоспалительные цитокины способны увеличивать синтез матриксных металлопротеиназ (ММР), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и рецептора прогестерона, что приводит к снижению восприятия тканями прогестерона [9].

Тактика при ПР на современном этапе заключается в транспортировке беременной в лечебное учреждение высокого уровня, кратковременном (остром) токолизе и введении беременной профилактической дозы глюкокортикоидов в сроке до 34 недель. Другие методы лечения ПР, включая антибактериальную терапию и длительный токолиз, продемонстрировали свою неэффективность [36, 39, 40].

В связи с этим большие усилия были направлены на поиск методов профилактики ПР. Ярким примером, пожалуй, является повсеместное внедрение глюкокортикоидной терапии для ускорения созревания сурфактантной системы плода, которая дала настолько значительные результаты, что легла в основу эмблемы Кокрановского сотрудничества [21].

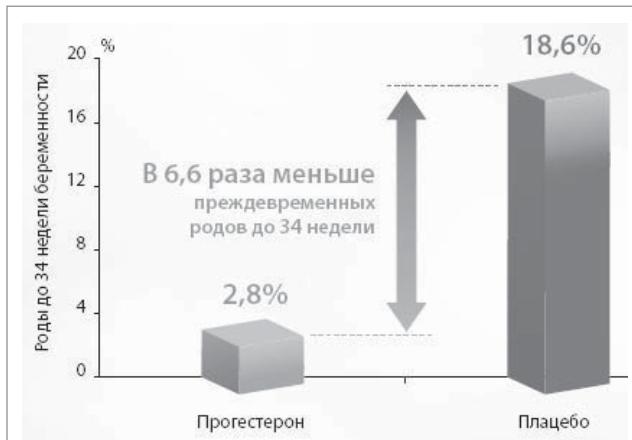
В последние годы стало стандартом измерение длины шейки матки при трансвагинальном ультразвуковом исследовании, которое позволяет прогнозировать дальнейшее течение беременности [6, 16]. Средняя длина шейки матки в сроке 24 недель составляет 34–36 мм. Вероятность ПР увеличивается при длине шейки матки менее 25 мм, а при ее укорочении до 15 мм — риск ПР составляет 50% (рис. 5, 6).

Были предложены различные медикаментозные и немедикаментозные методы для профилактики ПР. Тем не менее, лишь очень небольшая часть существующих практик имеет научное обоснование. Так, например, широко рекомендуемая профилактическая госпитализация и постельный режим оказались, по данным Кокрановского обзора, не эффективными [8].

Прогестерон был выделен и описан еще в 1934 г. О его роли в уменьшении активности миометрия впервые стало известно в 1954 г. [17, 29].

Точный механизм действия прогестерона в отношении профилактики ПР не изучен [17]. Предложены следующие механизмы положительного влияния прогестерона на уменьшение частоты ПР:

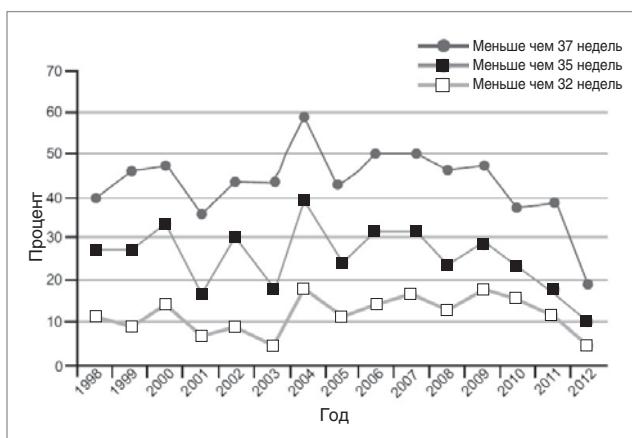
- Стимуляция транскрипции генов 2EB1 и 2EB2, которые ингибируют коннексин-43 (белок межклеточных щелевых контактов, используется для синхронизации сократительной активности) и ген рецептора окситоцина.
- Уменьшение синтеза простагландинов, продукции цитокинов, опосредованной инфекцией (противовоспалительных эффектов) в плодных оболочках плаценты.
- Изменения экспрессии рецепторов прогестерона-А и рецепторов прогестерона-В (снижение соотношения PB-A / PB-B сохраняет матку в состоянии покоя).
- Мембранные связывание рецепторов прогестерона в миометрии.
- Стимуляция рецепторов прогестерона прогестероном помогает продвижению выбранного гена или предотвращает связывание с другими факторами.
- Влияние кортизол-опосредованной регуляции экспрессии генов в плаценте.
- Уменьшение деградации стромы в шейке матки.
- Изменение высоты барьера роста воспалительных явлений / инфекций шейки матки.



**Рис. 7.** Вагинальный микронизированный прогестерон в 7 раз снижает риск преждевременных родов до 34 недель! [34]



**Рис. 8.** Вагинальный микронизированный прогестерон в 2 раза снижает риск преждевременных родов до 38 недель [34]



**Рис. 9.** Снижение частоты преждевременных родов после 2008 г. в клиниках, где использовалась профилактика прогестероном [32]

- Снижение частоты сокращений миометрия.
- Ослабление ответа на кровоизлияние / воспаление децидуальной оболочки.
- Изменение синтеза эстрогенов в плодных оболочках / плаценте.
- Изменения эндокринно-опосредованных воздействий на плод [1].

С 2003 до 2015 года были опубликовано несколько рандомизированных исследований оценки влияния внутримышечного применения 17-альфа-гидрокси-прогесте-

рона капроната и натурального прогестерона при вагинальном или пероральном введении для профилактики ПР [16].

Доказано в рандомизированных исследованиях, что вагинальный микронизированный прогестерон достоверно снижает частоту ПР, особенно в сроках до 32 недель, у женщин с ПР в анамнезе, а также при длине шейки матки менее 25 мм, измеренной с помощью вагинального ультразвукового исследования (УЗИ) в 16–24 недель беременности (рис. 7, 8) [18, 24, 27, 32, 33].

Несмотря на то, что в последние два года появились публикации, продемонстрировавшие эффективность вагинального прогестерона для профилактики ПР при беременности двойней, в данный момент применение препаратов прогестерона для профилактики ПР при многоплодной беременности рутинно не рекомендуется [16, 18, 27].

Что касается безопасности, то в нескольких исследованиях не удалось выявить долгосрочных эффектов влияния на плод фармакологических прогестагенов, даже при их применении в первом триместре [17, 18, 28, 30].

Применение указанных в обзоре стратегий позволило добиться существенного снижения частоты ПР в ряде Европейских стран (рис. 9).

Стратегия 2 – внедрение лечебных методик беременным, направленных на снижение неврологических осложнений, уменьшение неонатальной смертности, заболеваемости и детской инвалидности.

Общеизвестно, что на долю недоношенных детей приходится 60–70% случаев ранней неонатальной смертности. К сожалению, в тени остается другая цифра – до 50% неврологических заболеваний, в т.ч. ДЦП, нарушения зрения, слуха, тяжелые хронические заболевания легких. Доказано, что риск развития ДЦП почти в 80 раз выше среди детей, рожденных в сроки 23–27 недель беременности, чем среди доношенных детей. С внедрением современных методов выхаживания в неонатологии смертность детей с массой тела 1000–1499 г снизилась с 50 до 5%, а с массой тела 500–599 г – с 90 до 20%. В связи с этим роль заболеваемости и ДЦП в частности существенно возросла [1, 31, 38].

ДЦП остается одной из частых причин детской инвалидности. Распространенность составляет в среднем 2 случая на 1000 живорожденных. Смертность до 20-летнего возраста достигает 8% [31].

Одним из нейропротекторов с доказанной в ряде исследований эффективностью является сульфат магния [31, 38].

Исследования на животных показали, что сульфат магния обладает нейропротекторным эффектом. Механизм действия препарата не до конца изучен. Считается, что магния сульфат способен предупреждать гипоксические повреждения головного мозга за счет блокирования избыточного высвобождения глутамата через кальциевые каналы.

Сульфат магния широко используется в акушерской практике как противосудорожный препарат для лечения преэклампсии и профилактики эклампсии. Ранее магния сульфат также широко применялся в качестве токолитического средства. После публикации этих данных был проведен ряд исследований на людях, начиная с обсервационных исследований и исследований случай-контроль и заканчивая рандомизированными исследованиями [5, 13, 14, 40, 31].

Общеизвестно, что магния сульфат обладает достаточно серьезными побочными эффектами как у матери, так и у плода, а при передозировке может вызвать остановку сердца и смерть, а у новорожденных описаны случаи ВЖК, ассоциированных с применением магния сульфата [26]. То есть данные о нейропротекторном эффекте препарата вступают в противоречие с предыдущей гипотезой о

его эмбриональной токсичности при использовании высоких доз. Поэтому важнейшим вопросом, который ставился в исследованиях, было соотношение пользы и рисков его применения с целью нейропroteкции, а также поиск оптимальных дозировок.

Одним из первых рандомизированных исследований было ACTOMgSO4. Более чем 1200 женщин с преждевременно начавшимися родами в сроке до 30 недель беременности получали либо сульфат магния 4 г в течение 30 минут, затем инфузию со скоростью 2 г/час в течение до 24 часов максимально либо плацебо [15].

По результатам данного исследования, моторная дисфункция в 2-летнем возрасте среди детей, матери которых получали сульфат магния, была статистически значимо меньше по сравнению с детьми матерей, получивших плацебо (17% по сравнению с 22,7%). ДЦП возникал реже у тех, кто подвергнулся воздействию сульфата магния (6,8% по сравнению с 8,2%), однако это различие не было статистически значимым [15].

Более позднее исследование PREMAG включало 573 беременных в сроке менее 33 недель беременности с плановыми или ожидаемыми в течение 24 часов после поступления родами. Женщины получали более низкую, чем в предыдущем исследовании, дозировку магния сульфата – болюсную инфузию 4 г сульфата магния [23].

Аналогично, в данном исследовании отмечалась тенденция к снижению ДЦП среди детей, подвергнутых антенатальному воздействию сульфата магния, по сравнению с контрольной группой (7,0% по сравнению с 10,2%,  $p=0,13$ ). Детская смертность также была ниже в группе детей, получавших лечение (9,7%) по сравнению с контрольными группами (11,3%), однако данное различие не было статистически значимым [23].

В Кокрановском систематическом обзоре рандомизированных исследований, посвященном нейропротекторным свойствам магния сульфата при ПР, было показано снижение частоты ДЦП практически на 30% (ОР 0,68 (95% ДИ 0,54–0,87)). Кроме того, было отмечено достоверное снижение частоты тяжелой моторной дисфункции у детей на 39% (ОР 0,61; 95% ДИ 0,44–0,85) [14, 22].

Полученные данные четко указывают на то, что антенатальное применение сульфата магния в низких дозировках сопровождается клинически значимым снижением детской заболеваемости, связанной с поражением нервной системы.

В связи с накопившейся доказательной базой в 2011 г. Канадское общество акушеров гинекологов (SOGC) опубликовало клиническое руководство под названием «Сульфат магния для фетальной нейропротекции» (Magnesium Sulphate for Fetal Neuroprotection) [40].

В рамках приведенных рекомендаций:

Оптимальным с целью нейропротекции считается антенатальное использование сульфата магния у женщин с начавшимися ПР в сроке  $\leq 31+6$  недель беременности, а также при планируемом родоразрешении в этих сроках.

Если начато введение сульфата магния для фетальной нейропротекции, токолитическая терапия должна быть прекращена.

Магнезиальная терапия отменяется, если роды уже не являются неизбежными или введение сульфата магния продолжается 24 часа.

Сульфат магния для фетальной нейропротекции назначается по схеме: нагрузочная доза 4 г внутривенно в течение 30 минут с последующей поддерживающей инфузией 1 г/час вплоть до рождения ребенка, то есть доза, аналогичная применению данного препарата при тяжелых гипертензивных расстройствах при беременности.

Если планируется родоразрешение по показаниям со стороны матери или плода, сульфат магния назначается в течение 4 часов перед родами по схеме: нагрузочная доза 4 г внутривенно в течение 30 минут с последующей поддерживающей инфузией 1 г/час вплоть до рождения ребенка.

При наличии экстренных показаний для родоразрешения роды не следует откладывать для проведения магнезиальной терапии.

На сегодняшний день недостаточно данных относительно целесообразности повторных курсов сульфата магния для фетальной нейропротекции (III-L).

При использовании сульфата магния для фетальной нейропротекции необходимо проводить мониторинг состояния женщины в соответствии с рекомендациями по использованию препарата при преэклампсии / эклампсии.

Аналогичные рекомендации на сегодняшний день существуют в США, Великобритании, Австралии и многих других странах.

## Выходы

Таким образом, ПР являются актуальной проблемой современного акушерства, так как влияют на здоровье матери и ребенка, что сказывается на уровне перинатальной заболеваемости, инвалидности и смертности новорожденных. Преждевременные роды занимают главенствующую позицию в структуре перинатальных потерь.

Благодаря внедрению современных технологий профилактики ПР с применением препаратов микронизированного прогестерона, удалось отчетливо снизить их частоту в ряде клиник, использующих протокол назначения прогестерона при ультразвуковой длине шейки матки менее 25 мм, а также у женщин с ПР в анамнезе.

Снижение перинатальной смертности благодаря улучшенным неонатальным технологиям неизбежно приводит к обострению проблемы ДЦП и детской инвалидности. С появлением доказательной базы и даже рекомендаций ряда стран можно с оптимизмом смотреть на перспективы антенатального применения магния сульфата с целью нейропротекции при ПР до 32 недель.

Проблема снижения перинатальной смертности и заболеваемости остается одним из основных заданий здравоохранения Украины. Широкое внедрение представленных стратегий позволит, на наш взгляд, улучшить эти показатели, снизив одновременно бюджетные расходы.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Голяновський В. Прогестерон: «за» і «проти» / В. Голяновський // З турботою про жінку. — 2015. — Т. 60, № 3. — С. 54—58.
2. Зиядинов А.А. Риски преждевременных родов / А.А. Зиядинов, С.С. Аникин, А.Н. Рыбалка // Таврический медико-биологический вестник. — 2012. — Т. 15, № 2, ч. 2. — С. 257—260.
3. Лехан В.М. Перинатальна смертність в Україні: досягнення та проблеми / В.М. Лехан, В.Г. Гінзбург // Україна. Здоров'я нації. — 2012. — Vol. 21, № 1. — С. 15—25.
4. Agyeman A.A. Perspective: Does personalized medicine hold the future for medicine? / A.A. Agyeman, R. Ofori-Asenso // J. Pharm Bioallied Sci. — 2015. — Vol. 7, № 3. — P. 239—244.
5. Al-Salam Z. Antenatal magnesium sulfate decreases risk of cerebral palsy / Z. Al-Salam // J. Clin. Neonatol. — 2012. — Vol. 1, № 1. — P. 13—15.
6. Arisoy R. Transvaginal sonographic evaluation of the cervix in asymptomatic singleton pregnancy and management options in short cervix / R. Arisoy, M. Yayla // J. Pregnancy. — 2012. — Vol. 2012. — P. 2016—2028.
7. Associations between late and moderately preterm birth and smoking, alcohol, drug use and diet: a population-based case-cohort study / L.K. Smith, E.S. Draper, T.A. Evans [et al.] // Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed. — 2015. — Vol. 100, № 6. — P. F486—491.
8. Bed rest in singleton pregnancies for preventing preterm birth / C.G. Sosa, F. Althabe, J.M. Belizan [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. — 2015. — Vol. 3. — P. CD003581.
9. Behrman R.E. Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention / R.E. Behrman, A.S. Butler (editors). — Washington (DC), 2007.
10. Berhan Y. Commentary: Actions in the pipeline and the way forward to reduce maternal and perinatal mortality in Ethiopia / Y. Berhan, A. Berhan // Ethiop. J. Health. Sci — 2014. — Vol. 24. — P. 149—168.
11. Bhakoo O.N. Action plan to reduce perinatal mortality / O.N. Bhakoo, R. Kumar // ICCW News Bull. — 1990. — Vol. 38, № 2. — P. 11—14.
12. Bombard Y. Translating personalized genomic medicine into clinical practice: evidence, values, and health policy / Y. Bombard // Genome. — 2015. — P. 1—7.
13. Conde-Agudelo A. Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks' gestation: a systematic review and metaanalysis / A. Conde-Agudelo, R. Romero // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2009. — Vol. 200, № 6. — P. 595—609.
14. Doyle L.W. Antenatal magnesium sulfate and neuroprotection / L.W. Doyle // Curr. Opin. Pediatr. — 2012. — Vol. 24, № 2. — P. 154—159.
15. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial / C.A. Crowther, J.E. Hiller, L.W. Doyle [et al.]; Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate Collaborative Group // JAMA. — 2003. — Vol. 290, № 20. — P. 2669—2676.
16. El-Refaei 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-Refaei, M.S. Abdelhafez, A. Badawy // Arch. Gynecol. Obstet. — 2015.
17. European Progestin Club Guidelines for prevention and treatment of threatened or recurrent (habitual) miscarriage with progestogens / A.E. Schindler, H. Carp, R. Druckmann [et al.] // Gynecol. Endocrinol. — 2015. — Vol. 31, № 6. — P. 447—449.
18. How H.Y. Progesterone for the prevention of preterm birth: indications, when to initiate, efficacy and safety / H.Y. How, B.M. Sibai // Ther. Clin. Risk. Manag. — 2009. — Vol. 5, № 1. — P. 55—64.
19. Is there a role for probiotics in the prevention of preterm birth? / S. Yang, G. Reid J.R. Challis [et al.] // Front. Immunol. — 2015. — Vol. 6. — P. 62.
20. Kapil U. Strategies to reduce perinatal and neonatal mortality / U. Kapil // Indian Pediatr. — 1989. — Vol. 26, № 3. — P. 301—302.
21. Madarek E.O. The effect of glucocorticoid therapy in preventing early neonatal complications in preterm delivery / E.O. Madarek, N. Najati // J. Perinat. Med. — 2003. — Vol. 31, № 5. — P. 441—443.
22. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus / L.W. Doyle, C.A. Crowther, P. Middleton [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. — 2009. — № 1. — P. CD004661.
23. Marret S. Magnesium sulphate given before very-preterm birth to protect infant brain: the randomised controlled PREMAG trial / S. Marret, L. Marpeau, V. Zupan-Simunek [et al.]; group Premag trial // BJOG. — 2007. — Vol. 114, № 3. — P. 310—318.
24. Martinez de Tejada B. Prevention of preterm delivery with vaginal progesterone in women with preterm labour (4P): randomised double-blind placebo-controlled trial /B. Martinez de Tejada, A. Karolinski, M.C.Ocampo [et al.] // BJOG. — 2015. — Vol. 122, № 1. — P. 80—91.
25. Mercer B.M. Preterm premature rupture of the membranes / B.M. Mercer // Obstet. Gynecol. — 2003. — Vol. 101, № 1. — P. 178—193.
26. Mittendorf R. Brain lesions in newborns exposed to high-dose magnesium sulfate during preterm labor / R. Mittendorf, O. Dammann, K.S. Lee // J. Perinatol. — 2006. — Vol. 26, № 1. — P. 57—63.
27. Norwitz E.R. Clarifying when to recommend progesterone to prevent preterm birth: clear as mud / E.R. Norwitz // BJOG. — 2015. — Vol. 122, № 1. — P. 92.
28. O'Brien J.M. 17-hydroxyprogesterone caproate, progesterone, preterm birth prevention, and safety: who decides? Someone should / J.M. O'Brien // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2011. — Vol. 204, № 5. — P. e16—7; author reply e17.
29. O'Brien J.M. Medication safety is still an issue in obstetrics 50 years after the Kefauver-Harris amendments: the case of progestogens / J.M. O'Brien // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2013. — Vol. 42, № 3. — P. 247—253.
30. O'Brien J.M. The safety of progesterone and 17-hydroxyprogesterone caproate administration for the prevention of preterm birth: an evidence-based assessment / J.M. O'Brien // Am. J. Perinatol. — 2012. — Vol. 29, 9. — P. 665—672.
31. Oddie S. Antenatal magnesium sulfate: Neuro-protection for preterm infants / S. Oddie, D.J. Tuffnell, W. McGuire // Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed. — 2015. — Vol. 100, № 6. — P. F553—557.
32. Preterm birth rates in a prematurity prevention clinic after adoption of progestin prophylaxis / K.B. Markham, H. Walker, C.D. Lynch [et al.] // Obstet. Gynecol. — 2014. — Vol. 123, № 1. — P. 34—39.
33. Progesterone to prevent spontaneous preterm birth / R. Romero, L. Yeo, P. Chaemsathong [et al.] // Semin. Fetal. Neonatal. Med. — 2014. — Vol. 19, № 1. — P. 15—26.
34. 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. da Fonseca, R.E. Bittar, M.H. Carvalho [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2003. — Vol. 188, № 2. — P. 419—424.
35. Rahman A. Effectiveness of an integrated approach to reduce perinatal mortality: recent experiences from Matlab, Bangladesh / A. Rahman, A. Moran, J. Pervin [et al.] // BMC Public Health. — 2011. — № 11. — P. 914.
36. Seelbach-Goebel B. Antibiotic Therapy for Premature Rupture of Membranes and Preterm Labor and Effect on Fetal Outcome / B. Seelbach-Goebel // Geburtshilfe Frauenheilkd. — 2013. — Vol. 73, № 12. — P. 1218—1227.
37. SOGC Clinical Practice Guideline. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection / L. Magee, D. Sawchuck, A. Synnes [et al.] // J. Obstet. Gynecol. Can. — 2011. — Vol. 33, № 5. — P. 516—529.
38. Stark M.J. Effects of antenatal magnesium sulfate treatment for neonatal neuro-protection on cerebral oxygen kinetics / M.J. Stark, N.A. Hodyl, C.C. Andersen // Pediatr. Res. — 2015. — Vol. 78, № 3. — P. 310—314.
39. Tocolytic therapy in threatened preterm labor / Z. Kimber-Trojnar, B. Leszczynska-Gorzelak, B. Marciniak [et al.] // Gynecol. Pol. — 2010. — Vol. 81, № 2. — P. 120—124.
40. Tocolytics for preterm labor: a systematic review / K. Gyettai, M.E. Hannah, E.D. Hodnett [et al.] // Obstet. Gynecol. — 1999. — Vol. 94, № 5 Pt 2. — P. 869—877.

### Профілактика перинатальних втрат: на шляху до персоналізованої медицини

**М.В. Медведєв, Ю.В. Давидова**

ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

Провести огляд наукової літератури з профілактики передчасних пологів, які є актуальними для сучасного акушерства, оскільки впливає на здоров'я матері і дитини, що позначається на рівні перинатальної захворюваності, інвалідності й смертності новонароджених. Передчасні пологи займають головну позицію в структурі перинатальних втрат. Завдяки впровадженню сучасних технологій профілактики передчасних пологів із застосуванням препаратів мікронізованого прогестерону, вдалося виразно знизити їх частоту в ряді клінік, що використовують протокол призначення прогестерону при ультразвуковій довжині шийки матки менше 25 мм, а також у жінок із передчасними пологами в анамнезі.

**Ключові слова:** передчасні пологи, профілактика.

### Prevention of perinatal loss: towards personalized medicine

**M.V. Medvedev, Yu.V. Davydova**

State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine»

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, NAMS of Ukraine», Kiev, Ukraine

The literature review on the prevention of preterm labor is carried out. Preterm labor is the actual problem of modern obstetrics due to the impact on maternal and child health. It affects the level of perinatal morbidity, disability and infant mortality. Preterm labor occupies a dominant position in the structure of perinatal losses. Introduction of the prophylactic modern technologies of the preterm labor using micronized progesterone containing preparations allows clearly reduce their frequency in a number of clinics that use the destination progesterone protocol for ultrasound cervical length less than 25 mm, as well as in women with preterm labor in history.

**Key words:** premature labor, prevention.

### Сведения об авторах:

**Медведев Михаил Владимирович** — д.мед.н., проф. каф. акушерства и гинекологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», акушер-гинеколог высшей категории. Адрес: г. Днепропетровск, площадь Жовтнева, 14, КУ «Днепропетровская областная клиническая больница им. И.И. Мечникова»; тел. (056) 7468505

**Давыдова Юлия Владимировна** — д.мед.н., магистр государственного управления, зав. акушерским отделением экстрагенитальной патологии беременных и постнатальной реабилитации ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

Статья поступила в редакцию 02.02.2016 г.

УДК 618.3-06:616-008.3/.8+618.5:612.392.64

## Визначення фетального фібронектину на 18-му тижні вагітності для попередження передчасних пологів у жінок, які не мають симптомів і входять до групи високого ризику

### Quantitative Fetal Fibronectin at 18 Weeks of Gestation to Predict Preterm Birth in Asymptomatic High-Risk Women

Hezelgrave, Natasha L. BSc; Abbott, Danielle S. BSc; Radford, Samara K. BSc; Seed, Paul T. MSc; Girling, Joanna C. FRCOG; Filmer, Judy BSc; Tribe, Rachel M. PhD; Shennan, Andrew H. MD

Obstetrics & Gynecology: February 2016 — Volume 127 — Issue 2 — p 255-263; doi: 10.1097/AOG.0000000000001240  
Contents: Original Research

**Мета** — порівняти результати визначення кількості фетального фібронектину у 18–21 та 22–27 гестаційних тижнів для прогнозування спонтанних передчасних пологів.

**Пациєнти та методи.** У проспективному когортному дослідженні вивчено достовірність визначення ризику спонтанних передчасних пологів до 34-го тижня в жінок, які не мали клінічної симптоматики та належали до групи високого ризику, на основі вивчення концентрації фетального фібронектину у цервіковагінальних виділеннях у 18–21 та 22–27 гестаційних тижнів. Визначені порогові значення концентрації фетального фібронектину були в межах  $\geq 10$ ,  $\geq 50$  і  $\geq 200$  нг/мл. Діагностична точність раннього тесту ( $N=898$ ) була порівнювана зі стандартним визначенням у 22–27 тижнів вагітності ( $N=691$ ) у тій самій когорті. Аналіз у підгрупах проведено відповідно до вимірювання довжини шийки матки.

**Результати.** З 898 жінок у 8,7% спонтанні передчасні пологи відбулись до 34-го тижня вагітності. Лише в 3,8% жінок із концентрацією фетального фібронектину  $< 10$  нг/мл (65%) пологи відбулись до 34-го тижня вагітності. Концентраційний поріг 10 нг/мл, що вимірювався у 18 і 22 тижні вагітності, мав порівняно високу чутливість (рання — 0,71; 95% довірчий інтервал 0,60–0,81; стандарт — 0,76; 95% довірчий інтервал 0,63–0,87) і негативну прогностичну значущість (рання — 0,96; 95% довір-

чий інтервал 0,94–0,98; стандарт — 0,97; 95% довірчий інтервал 0,95–0,99) для пологів, що відбулись до 34-го тижня вагітності. Також порівнювалася специфічність (рання — 0,69; 95% довірчий інтервал 0,65–0,72; стандарт — 0,70; 95% довірчий інтервал 0,66–0,74). Значення 200 нг/мл було високо специфічним (рання — 0,96; 95% довірчий інтервал 0,94–0,98; стандарт — 0,96; 0,94–0,97) із більш низькою чутливістю (рання — 0,26; 95% довірчий інтервал 0,17–0,37; стандарт — 0,35; 95% довірчий інтервал 0,22–0,49). Визначення довжини шийки матки дало змогу підвищити достовірність дослідження.

**Висновки.** Для прогнозування спонтанних передчасних пологів до 34-го тижня визначення концентрації фетального фібронектину у цервіковагінальних виділеннях у 18–21 тиждень має таке саме прогностичне значення, як і визначення його концентрацій у 22–27 тижнів. Низька концентрація фетального фібронектину асоціюється з популяційним рівнем частоти передчасних пологів.

**Коментар редакції.** Народження дітей з критично низькою та низькою масою тіла залишається основним чинником, який обумовлює високий рівень ранньої неонатальної захворюваності та смертності. Таким чином, пошук нових шляхів діагностики та ранньої профілактики передчасних пологів залишається надзвичайно важливим.

## Вірусна інфекція Зика у Північній і Південній Америці (січень 2016)

### Zika virus infection in the Americas (January 2016) UpToDate

Hezelgrave, Natasha L. BSc; Abbott, Danielle S. BSc; Radford, Samara K. BSc; Seed, Paul T. MSc; Girling, Joanna C. FRCOG; Filmer, Judy BSc; Tribe, Rachel M. PhD; Shennan, Andrew H. MD

Вірус Зика є членом сімейства флавовірусів, які поширюються через укуси комарів. Спалахи інфекції спостерігалися в Африці, Південно-Східній Азії, на островах Тихого океану, а нещодавно — на американському континенті. Випадки вірусної інфекції підтвердилися в понад

20 країнах Латинської Америки, звідки вірус був занесений до Сполучених Штатів туристами. Хвороба, як правило, має м'який перебіг. Типові симптоми: лихоманка, висипання, біль у суглобах і кон'юнктивіт. Однак вірус Зика — це інфекція, яка асоціюється з перинатальними

ускладненнями (вродженою мікроцефалією та загибеллю плода) і розвитком синдрому Гіена—Барре. У 2015 р. зареєстровано понад 3500 випадків мікроцефалії серед новонароджених у Бразилії (частота захворюваності на цю недугу зросла у 20 разів порівняно з роком до поширення вищезазначеної інфекції). У січні 2016 р. Сполучені Штати Америки та європейські центри з контролю за захворюваннями наголосили, що вагітні жінки повинні уникати поїздок до областей, в яких зафіковано випадки вірусу Зика, а в разі такої поїздки — мають поінформував-

ти медиків про ней, із подальшим тестуванням (ультразвуковим, лабораторним обстеженням) залежно від клінічної ситуації.

**Коментар редакції.** Високий рівень міграції може привести до пандемії цієї вірусної інфекції у світі. Хвороба здебільшого становить небезпеку для вагітних жінок, викликаючи досить тяжкі наслідки. З урахуванням цього слід інформувати громадськість, і особливо вагітних жінок, про шляхи профілактики та запобігання поширенню інфекції.

## Дослідження впливу перинатального стресу на дітей в зоні бойових дій

**Research links prenatal stress to babies' health in war zones**

**Medical news today**

**Лютій 2016**

Діти, народжені в зонах конфлікту, страждають від травм ще в утробі.

На це вказують результати дослідження Університету Флориди, проведеного на сході Демократичної Республіки Конго, яку, за свідченням Darlene A. Kertes, провідного автора дослідження і доцента UF відділу психології, зазвичай називають «найгіршим місцем у світі для того, щоб бути жінкою». У таких нестабільних регіонах жінки часто зазнають зґвалтувань та інших асоційованих із війною травм.

Дане дослідження опубліковане в журналі за січень/лютий *Child Development*. За його результатами, стрес впливає на епігенетичні маркери в ключових генах, які регулюють стійкість організму до стресу як матері, так і новонародженого. Стресові ситуації чинять значний вплив на організм людини в цілому та на гени зокрема.

Для дослідження впливу хронічного стресу та військових травм зібрано зразки пуповинної крові, материнської крові та плаценти під час пологів. Досліджено метилування ДНК, епігенетичний процес, що робить гени більш або менш здатними на реагування на біохімічні сигнали в організмі.

Протягом вагітності реакція організму матері на стрес передається дитині, негативно впливає на розвиток мозку

плода, вагу та функціональний стан гіпоталамо-гіпофізарно-надирникової системи навіть після народження.

Індикатором загального розвитку плода слугує маса тіла при народженні. Виявлено, що стрес-обумовлене метилування ДНК є негативним предиктором народження дитини з малою масою тіла.

У дослідженні вперше підтверджено вплив стресу до або після пологів на метилування гену CRH в організмі людини. CRH кодує вироблення гормону, що є тригером стрес-обумовлених реакцій організму. Також доведено вплив інших генів, які беруть участь у реакціях організму на стрес.

Крім того, Darlene A. Kertes і колеги почали дослідження довготривалого впливу стресу на розвиток дітей у зонах конфлікту. Підкреслено, що такий негативний вплив може позначатися на наступних поколіннях.

**Коментар редакції.** З урахуванням того, що в нашій країні спостерігається воєнний конфлікт, який охоплює досить великий території зі значною кількістю жінок, вважаємо дані таких досліджень Україні важливими. Також наголошуємо, що вчасна психологічна допомога, а за необхідності і медикаментозна, може значно знизити вплив стресових факторів на організм жінки, і що особливо — вагітної.

*Рубрику подготовил к.мед.н. Огородник А.А.*