

Недоношенность как медико-социальная проблема здравоохранения. Часть 1

Е.С. Сахарова, Е.С. Кешишян, Г.А. Алямовская

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Premature birth problem in modern stage of medical science development. Part 1

E.S. Sakharova, E.S. Keshishian, G.A. Alyamovskaya

Academician Yu. E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Улучшение состояния здоровья населения в настоящий момент является глобальной проблемой, широко обсуждаемой на высшем уровне во всех регионах земного шара. Основными задачами международных организаций здравоохранения является разработка стратегии, направленной на повышение уровня здоровья и продолжительности жизни, в частности за счет снижения младенческой заболеваемости и смертности, а также поиска оптимальной тактики выхаживания ребенка в случае преждевременных родов.

Представленные в статье данные демонстрируют многообразие факторов риска и механизмов досрочного рождения, освещены социально-экономические, медицинские, генетические факторы, влияющие на течение беременности и родов, приведены современные варианты классификации недоношенности, динамика данных российской и зарубежной статистики относительно тенденции показателей младенческой смертности, подробно обсуждается частота преждевременных родов и выживаемость недоношенных детей.

Главной целью исследования этих факторов является разработка превентивных (профилактических) мер в отношении недоношенности, внедрение современных технологий для прогнозирования, профилактики и адекватного ведения преждевременных родов для снижения младенческой заболеваемости, а также поиска оптимальной тактики выхаживания ребенка в случае преждевременных родов.

Ключевые слова: недоношенные дети, младенческая смертность, преждевременные роды, генетические факторы, социально-экономические факторы.

Для цитирования: Сахарова Е.С., Кешишян Е.С., Алямовская Г.А. Недоношенность как медико-социальная проблема здравоохранения. Часть 1. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(3): 15–19. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-15-19

Improving the health status of the population at the moment is a global problem widely discussed at the highest level in all regions of the globe. The main tasks of the international health-care organizations are to develop a strategy aimed at increasing the level of health and life expectancy, in particular, by reducing the infant morbidity and mortality, as well as finding the best tactics for nursing the infant in case of premature birth.

The data presented in the article demonstrate the variety of risk factors and mechanisms of early birth, social, economic, medical, genetic factors affecting the course of pregnancy and childbirth are covered, modern variants for the classification of prematurity and the dynamics of data of Russian and foreign statistics on the tendency of infant mortality rates are given, frequency of premature birth and survivability of premature infants is discussed in detail.

The main objective of the study of these factors is the development of preventive (prophylactic) measures in relation to prematurity, the introduction of modern technologies to predict, prevent and adequately manage premature births to reduce infant morbidity, and to find the optimal tactics for nursing a child in the event of premature birth.

Key words: premature infants, infant mortality, premature birth, genetic factors, social and economic factors.

For citation: Sakharova E.S., Keshishian E.S., Alyamovskaya G.A. Premature birth problem in modern stage of medical science development. Part 1. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2017; 62:(3): 15–19 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-15-19

26 сентября 2015 г. Генеральный секретарь ООН Пан Ги Мун объявил о запуске **Глобальной стратегии по защите здоровья женщин, детей и подростков**. Главной задачей этой инициативы является укрепление здоровья и благополучия населения

планеты, минимизация смертности среди женщин, детей и подростков к 2030 г. [1, 2].

Известно, что вклад в увеличение общей продолжительности жизни максимален за счет снижения младенческой смертности. В структуре последней смертность новорожденных составляет 60%, в структуре детской смертности — 50%, в структуре смертности детей до 17 лет — 38%. Поэтому одна из важнейших задач Глобальной стратегии по защите здоровья женщин, детей и подростков направлена на снижение детской смертности [1].

Достижения современной неонатологии, совершенствование реанимационных технологий, внедрение мероприятий, направленных на создание благоприятных условий для длительного внеутроб-

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Сахарова Елена Станиславовна — к.м.н., вед. научн. сотр. отделения неонатологии и патологии детей раннего возраста НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Кешишян Елена Соломоновна — д.м.н., проф., зав. отделом неонатологии и патологии детей раннего возраста НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Алямовская Галина Александровна — к.м.н., ст. научн. сотр. отделения неонатологии и патологии детей раннего возраста НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

125412 Москва, ул. Талдомская, д.2

ного развития плода позволяют сохранить жизнь недоношенным и экстремально незрелым детям, рожденным в середине срока беременности, — предел жизнеспособности сегодня опустился до 22–23 нед гестации. Вместе с тем высокая частота повреждений незрелых внутренних органов и систем организма недоношенных детей в постнатальном периоде способствует формированию у них хронической патологии и нарушению нейрокognитивного развития в последующем, внося немалый вклад в мировую проблему роста неинфекционных заболеваний, программируя будущее здоровье населения [1, 2].

Определение и классификация недоношенности

Известно, что у человека беременность в среднем длится 282–283 дня (40 нед). Для определения предполагаемого срока родов к дате последней менструации женщины обычно прибавляют 280 дней; ошибка вычисления при этом достаточно велика и составляет 1–2 нед. В настоящее время доказано, что скорость роста плода, особенно на ранних сроках беременности, постоянна, а длина бедра, бипариетальный размер головы, копчик-теменной размер, диаметр грудной клетки и живота — пропорциональны неделям внутриутробной жизни. Поэтому в настоящее время в современной клинической практике для установления срока беременности используется максимально точный метод ультразвукового сканирования, погрешность расчета при этом 2–3 дня [6–9].

Недоношенным считается ребенок, рожденный на сроке менее 37 полных недель беременности (до 259-го дня) и имеющий все признаки незрелости [10]. По срокам гестации, в соответствии с рекомендациями ВОЗ преждевременные роды делят на очень ранние — на сроке 22–27 нед; ранние — на сроке 28–33 нед; преждевременные — на сроке 34–37 нед [10]. В России в зависимости от срока беременности для характеристики недоношенности используют классификацию А.И. Хазанова (1987): I степень — 37–35 нед; II степень — 34–32 нед; III степень — 31–29 нед; IV степень — 28 нед и менее [11].

В странах Европы применяется другая **классификация распределения преждевременно родившихся детей в зависимости от срока гестации**: 34–36 нед — поздняя или пограничная степень недоношенности (late preterm/borderline preterm); 32–33 нед — умеренная степень недоношенности (moderate prematurity); 28–31 нед — глубокая или очень низкая степень недоношенности (severe prematurity); менее 28 нед — экстремально низкая степень недоношенности (extremely preterm).

По массе тела при рождении новорожденные распределяются следующим образом: менее 2500 г — низкая масса; менее 1500 г — очень низкая; менее 1000 г — экстремально низкая [12, 13].

Частота преждевременных родов и выживаемость недоношенных детей

В течение последних 40 лет частота преждевременных родов во всех странах менялась мало и составляет около 10% от числа всех родившихся детей, несмотря на широкое внедрение превентивных мер в отношении невынашивания [14]. По данным США, показатель недоношенности за последние 10 лет равен в среднем 10,1%, в Великобритании — 7,8%, во Франции — 7,2%, в Германии — 9–10%, в Норвегии — 7,9%, в Венгрии и России — 10% [15, 16].

Постоянным остается и число как ранних, так и сверхранных преждевременных родов (22–28 нед.). В общей популяции этот показатель составляет около 1%, обеспечивая примерно половину всех перинатальных потерь [14]. В России доля детей, родившихся с массой тела менее 1500 г, составляет 2,2%, однако процент новорожденных с массой тела менее 999 г при этом колеблется от 0,25 до 0,5% [17].

С переходом Российской Федерации на мировые стандарты живорождения (приказ Минздравсоцразвития Российской Федерации №1687 от 27.12.2011), когда с 1 марта 2012 г. стали регистрироваться дети с массой тела от 500 г и сроком гестации от 22 нед, ситуация стала меняться [18]. В 2012 г. итоговая доля сверхранных преждевременных родов достигла 0,52%. В 2013 г. по Уральскому федеральному округу этот показатель достиг 0,62% (в 2012 г. — 0,49%), в Свердловской области — 0,76%, в Курганской области — 0,73%. Однако низкий показатель сверхранных родов в России с большой долей вероятности говорит о регистрации только половины всех глубоконедоношенных детей, действительно подлежащих учету, поскольку чем ближе данные к 1%, тем точнее статистика [19].

При этом в настоящее время по-прежнему остается высоким показатель неонатальной смертности среди недоношенных детей (до 70%, по данным разных авторов), значительно превышая таковой у родившихся в срок [3, 5]. Однако на фоне совершенствования тактики выхаживания выживаемость недоношенных детей растет с каждым годом. В настоящее время в развитых странах, перешедших на критерии живорождения ВОЗ более 30 лет назад, среди детей с массой тела до 500,0 г выживают 10–12%, от 500,0 г до 749,0 г — 50%, от 750,0 г до 1000,0 г — около 80–85% [3–5].

В России за последние двадцать лет показатель смертности у недоношенных детей также значительно изменился. Согласно данным Санкт-Петербургского государственного медицинского университета, у детей с массой тела при рождении от 1000 г до 1500 г летальность за период наблюдения с 1995 по 2000 г. снизилась с 40 до 11,6%, а в группе детей с массой тела менее 1000 г — с 55 до 26%. По данным Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН за 2005 г., выживае-

мость недоношенных детей массой 500–749 г составила 12,5%; 750–999 г – 66,7%; 1000–1249 г – 84,6%; 1250–1499 г – 92,7%. По статистическим данным Городской детской больницы № 1 г. Казани, куда госпитализируются дети из всех родовспомогательных учреждений, за период с 2002 по 2012 г. выживаемость детей, рожденных недоношенными, с экстремально низкой и очень низкой массой тела увеличилась в 1,6 раза [4, 5, 15].

В целом по России, несмотря на изменение критериев регистрации сверхранних родов, отмечается снижение коэффициента младенческой смертности в 2013 г. с 8,6 до 8,2‰, а к середине 2014 г. – до 7,5‰ [3-5].

Этиология и механизмы преждевременных родов

В настоящее время существуют два принципиально разных варианта преждевременных родов: самопроизвольные и индуцированные. Большинство родов имеет спонтанную природу, как правило, вследствие преждевременного вскрытия плодного пузыря или из-за отслойки аномально расположенной плаценты. Другая часть преждевременных родов индуцирована по медицинским показаниям по состоянию матери или плода, в основном из-за преэклампсии [20].

Приблизительно треть преждевременных родов обусловлена **генетическими факторами** [21–23]. Многочисленные наблюдения показывают, что наличие преждевременных родов в анамнезе женщины повышает риск повторного невынашивания, особенно в случае рождения ребенка ранее 31 нед гестации [24].

Преэклампсия в предыдущих родах также увеличивает этот риск. Кроме того, вероятность рождения недоношенного ребенка выше среди женщин, которые сами родились преждевременно (6,9%) и имели низкую массу при рождении (7,3%) [24, 25]. Эти механизмы не изучены, но некоторые исследователи предполагают развитие аутоиммунного процесса, ведущего к реакции отторжения и прерыванию беременности. Так, генотип промоутерного гена для интерлейкина-6, регулирующего ответ на стрессорные стимулы, и гена-антагониста рецептора интерлейкина-1, отвечающего за продолжительность и тяжесть воспалительной реакции, в 1,5–2 раза чаще был обнаружен у женщин, родивших недоношенных детей [25, 26].

Полиморфизм иммунорегуляторных генов, кодирующих интерлейкин-10 и манозосвязывающий протеин 2 (MBL-2), может повышать риск развития хориоамнионита, особенно у женщин, получающих мало фолатов с пищей. Хориоамнионит ведет к развитию стресса у плода с вовлечением гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси; высвобождение кортизола у плода в ответ стимулирует выброс простагландинов и способствует разрыву плодных оболочек – риск рождения до 37 нед при хориоамнионите возрастает в 10 раз [26].

Исследования показывают, что связь внутриутробных инфекций с преждевременными родами обусловлена **воспалением** [24]. Бактериальная колонизация и высвобождение токсинов активируют продукцию цитокинов, таких как фактор некроза опухолей и интерлейкин-6. Цитокины стимулируют продукцию простагландинов в хориоамниотических мембранах и плаценте, приводя к инфильтрации нейтрофилов; активация металлопротеаз ведет к ослаблению хориоамниотических мембран и укорочению шейки матки. Простагландины также стимулируют сокращение миометрия, что способствует разрыву плодных оболочек и преждевременным родам.

При бактериальном вагинозе, внутриматочных бактериальных процессах, а также инфекциях, локализованных в других органах (например, при парадонтите), риск невынашивания возрастает в 2 раза, увеличивается вероятность рождения до 27 нед гестации. При этом основная роль принадлежит бактериальной флоре [27].

Роль вирусов известна меньше, однако парвовирус В19 может увеличивать риск спонтанных абортов на любых сроках – иммуноглобулины М к парвовирусу определялись у 13% преждевременно родивших женщин и только у 1,5% женщин, родивших в срок [28].

Сосудистый механизм. Преэклампсия и отслойка плаценты – осложнения беременности, которые часто приводят к индуцированным по медицинским показаниям родам. Однако оба эти осложнения могут быть следствием нарушения плацентарного кровотока. Преэклампсия встречается у 3–5% беременных женщин и является комплексом осложнений, которые начинаются в критические периоды имплантации и плацентации [24].

Отслойка плаценты осложняет от 0,5 до 1% беременностей. Отслоение плаценты от стенки матки клинически сопровождается болью в животе, кровянистыми выделениями, характерной ультразвуковой картиной. Исход при этом зависит от степени страдания и гестационного возраста плода на момент отслойки [25].

Ответ на нейроэндокринный стресс. Взаимосвязь экономического статуса и преждевременных родов обусловлена психологическим дистрессом в течение беременности. Материнский стресс активирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, что способствует повышению уровня кортизола на 15-й неделе беременности, стимулируя плацентарную секрецию кортикотропин–рилизинг-гормона, взаимодействующего с простагландином и окситоцином, приводя к родам. Уровень кортикотропин–рилизинг-гормона может считаться маркером преждевременного рождения [26]. Выполненные в нашей стране и за рубежом исследования показали, что особенности поведения членов семьи обусловлены сложившимися внутрисемейными отношениями, психологическим микроклиматом в зависимости от материальных условий (обеспеченность жильем, доход и т.п.).

Механические факторы. Известно, что механический стресс шейки матки может привести к преждевременным родам, а родоразрешение кесаревым сечением повышает риск прерывания беременности в последующем [27]. Кроме того, к досрочному рождению может привести перерастяжение матки, например, при многоплодной беременности или при многоводии в случае повышенной продукции амниотической жидкости (полигидрамнион) [28]. Лейомиома — доброкачественная опухоль в стенке матки — также повышает риск преждевременных родов вследствие напряжения стенки матки [20].

Многоплодная и индуцированная беременность. Американские исследования показали, что 54% близнецов рождаются недоношенными [20]. В Европе количество преждевременных родов от многоплодных беременностей также высоко — 48% в Германии, 68% в Австрии, в среднем составляя около 20% [29].

Наиболее часто недоношенными рождаются дети от индуцированных беременностей в сравнении со спонтанными беременностями [30].

Большинство детей от одноплодных беременностей рождаются вследствие спонтанного наступления родов, а в случае многоплодных беременностей роды часто (до 50%) индуцированы [29].

Этническая принадлежность. В США 19% преждевременных родов приходится на негроидную расу, в то время как у представителей белой расы этот показатель составляет 12%, при этом рождение детей ранее 32 нед гестации также чаще отмечается у черных (2,3%), чем у белых (1,1%) женщин. Кроме того, у черных женщин выше риск повторения невынашивания в дальнейшем. Эти факторы, безусловно, могут объясняться влиянием среды и социально-экономическими факторами, но также заставляют задуматься и о генетической предрасположенности в некоторых этнических группах [28, 29].

Возраст матери. Наиболее высокий фактор риска преждевременных родов отмечается у повторнородящих молодых (до 18 лет) и первородящих старых (после 40 лет) женщин. Объясняется это тем, что у матерей-подростков низкий социально-экономический статус, а у старых матерей чаще имеет место экстракорпоральное оплодотворение и, как следствие, многоплодная беременность, предрасположенность к преэклампсии [27, 28].

Социально-экономический статус. Разница в количестве недоношенных детей в Швеции, США и Малави частично объясняется различием в социально-экономических условиях. В развивающихся странах отмечается низкий социально-экономический уровень, а это фактор риска преждевременного рождения. Известно, что глубоконедоношенные дети рождаются в 2 раза чаще у женщин, которые живут в депривированных районах (Великобритания) [46]. Похожие результаты получены в Норвегии: такие факторы, как мать-одиночка и низкий уровень образования у женщины на 25 и 50% соответственно увеличивают риск рождения недоношенного ребенка [26, 27].

Интервал между родами и новой беременностью менее 6 мес повышает риск преждевременных родов до 27 нед гестации в 2 раза [27]. Это объясняется влиянием осложнений в предыдущих родах, а также низким социальным уровнем и тяжелым экономическим положением женщины [25, 26].

Курение и наркомания. Курение у матери оказывает дозозависимое влияние на течение беременности, повышая риск преждевременного рождения — у многокурящих (более 10 сигарет в день) в 2 раза. Кроме того, имеются данные, доказывающие, что пассивное курение тоже повышает эту вероятность [24, 25].

В настоящее время установлено, что употребление других препаратов, включая наркотики и алкоголь, ассоциируется с неблагоприятными исходами в неонатальном периоде и недоношенностью. В Америке 5,7% недоношенных детей родились у лиц, потреблявших кокаин и табак [28–30]. Вместе с тем употребление алкоголя, наркотиков и табака — признаки низкого социального уровня, определяющего общий социально-экономический статус женщины.

Загрязнение воздуха. Озон, угарный газ, оксид азота также оказывают вредное дозозависимое действие, однако ряд исследований это не подтверждают. Данный фактор может быть причислен к низкому социально-экономическому статусу [31].

Таким образом, представленные данные демонстрируют многообразие факторов риска и механизмов досрочного рождения. Главной целью исследования этих факторов является **разработка превентивных (профилактических) мер в отношении недоношенности**, внедрение современных технологий для прогнозирования, профилактики и адекватного ведения преждевременных родов.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Саммит ООН по устойчивому развитию. 25–27 сентября 2015. <http://www.unepcom.ru/development/index.php> [UN Summit of stable development. 25–27 Sep 2015.]
2. *Пан Ги Мун.* Глобальная стратегия по защите здоровья женщин, детей и подростков. Опубликовано в Мир и безопасность, Новости, Устойчивое развитие 26.09.2015. [Pan Gi Mun. The global Strategy of women, children and adolescent's health care. Published in «World and security. News. Stable development.» 26 Sep. 2015.]
3. *Радзинский Е.В.* Этапы большого пути. Status praesens 2015; 7: 70. [Radzinskiy E.V. Stages of the big way. Status praesens 2015; 7: 70. (in Russ)]

4. Байбарина Е.Н. Служба родовспоможения в Российской Федерации: достигнутые результаты и перспективы развития. Заместитель главного врача 2014; 5: 6–14. [Baybarina E.N. The Obstetric Care in Russian Federation: achieved results and developmental perspectives. Zamestitel' glavnogo vracha 2014; 5: 6–14. (in Russ)]
5. Байбарина Е.Н. Организационные аспекты повышения доступности и качества помощи женщинам и детям. XVII Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и Дитя». Режим доступа: <http://www.enmediexpo.ru/mother-child.ru/moscow/> [Baybarina E.N. Organizational aspects of quality and availability increasing of women and children health care. XVII All-russian scientifically-educational forum «Mother and Child». <http://www.enmediexpo.ru/mother-child.ru/moscow/>]
6. Ross M.G. Circle of time: errors in the use of the pregnancy wheel. *Matern Fetal Neonatal Med* 2003; 14(6): 370–372.
7. Waller D.K., Spears W.D., Gu Y., Cunningham G.C. Assessing number-specific error in the recall of onset of last menstrual period. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2000; 14(3): 263–267.
8. Savitz D.A., Terry J.W., Jr., Dole N., Thorp J.M.Jr., Siega-Riz A.M., Herring A.H. Comparison of pregnancy dating by last menstrual period, ultrasound scanning, and their combination. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187(6): 1660–1666.
9. Kramer M.S., McLean F.H., Boyd M.E., Usher R.H. The validity of gestational age estimation by menstrual dating in term, preterm, and postterm gestations. *JAMA* 1988; 260(22): 3306–3308.
10. UNICEF, United Nations University, WHO. Geneva: World Health Organization, 1977 (WHO/NHD/01.3). Режим доступа: http://www.who.int/nutrition/publications/WHO_NHD_01.3/en
11. Хазанов А.И. Недоношенные дети. Л: Медицина 1987; 240. [Khazanov A.I. Premature infants. Saint-Petersburg, Meditsina, 1987; 240. (in Russ)]
12. Persson P.H., Weldner B.M. Normal range growth curves for fetal biparietal diameter, occipit front diameter, mean abdominal diameters and femur length. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986; 65(7): 759–761.
13. Габарук Е.С., Калмыкова И.В. Аудиологический скрининг глубоко недоношенных детей. Материалы 2-го Национального конгресса аудиологов и 6-го Международного симпозиума «Современные проблемы физиологии и патологии слуха». Суздаль 2007; 4–6. [Gabaruk E.S., Kalmykova I.V. Audiologic screening of deep-prematurely born children. Materials of 2nd Audiological Congress and 6th International symposium «Modern problems of physiology and pathology of hearing». Suzdal 2007; 4–6. (in Russ)]
14. Приказ Минздравсоцразвития Российской Федерации №1687 от 27.12.2011; <http://base.garant.ru/70113066/> [The Ministry of Health Care Order № 1687, 27 Dec 2011; <http://base.garant.ru/70113066/>. (in Russ)]
15. Башмакова Н.В. Сверххранение преждевременные роды: новые результаты. Оптимизация клинических исходов преждевременных родов: опыт Уральского федерального округа. Status praesens 2014; 12: 13–23. [Bashmakova N.V. The earliest premature delivery: new results. Optimization of clinical outcomes of premature delivery: Ural Federal department's experience. Status praesens 2014; 12: 13–23. (in Russ)]
16. Kistka Z.A., Palomar L., Lee K.A., Boslaugh S.E., Wangler M.F., Cole F.S., DeBaun M.R., Muglia L.J. Racial disparity in the frequency of recurrence of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196(2): 131.e1-6. DOI: 10.1016/j.ajog.2006.06.093.
17. Ananth C.V., Getahun D., Peltier M.R., Salihu H.M., Vintzileos A.M. Recurrence of spontaneous versus medically indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195(3): 643–650. DOI: 10.1016/j.ajog.2006.05.022.
18. Clausson B., Lichtenstein P., Cnattingius S. Genetic influence on birthweight and gestational length determined by studies in offspring of twins. *BJOG* 2000; 107(3): 375–381.
19. Nilsson E., Salonen Ros H., Cnattingius S., Lichtenstein P. The importance of genetic and environmental effects for pre-eclampsia and gestational hypertension: a family. *BJOG* 2004; 111(3): 200–206.
20. Cnattingius S., Granath F., Petersson G., Harlow B.L. The influence of gestational age and smoking habits on the risk of subsequent preterm deliveries. *N Engl J Med* 1999; 341(13): 943–948.
21. Hartel C., Finas D., Ahrens P., Kattner E., Schaible T., Müller D. et al. Polymorphisms of genes involved in innate immunity: association with preterm delivery. *Mol Hum Reprod* 2004; 10(12): 911–915. DOI: 10.1093/molehr/gah120.
22. Murtha A.P., Nieves A., Hauser E.R., Swamy G.K., Yonish B.A., Sinclair T.R., Heine R.P. Association: maternal IL-1 receptor antagonist intron 2 gene polymorphism and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195(5): 1249–1253. DOI: 10.1016/j.ajog.2006.09.002.
23. Norwitz E.R. Defective implantation and placentation: laying the blueprint for pregnancy complications. *Reprod Biomed Online* 2006; 13(4): 591–599.
24. Baumwell S., Karumanchi S.A. Pre-eclampsia: clinical manifestations and molecular mechanisms. *Nephron Clin Pract* 2007; 106(2): 72–81. DOI: 10.1159/000101801.
25. Copper R.L., Goldenberg R.L., Das A., Elder N., Swain M., Norman G. et al. The preterm prediction study: maternal stress is associated with spontaneous preterm birth at less than thirty-five weeks' gestation. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175(5): 1286–1292.
26. Taylor L.K., Simpson J.M., Roberts C.L., Olive E.C., Henderson-Smart D.J. Risk of complications in a second pregnancy following caesarean section in the first pregnancy: a population-based study. *Med J Aust* 2005; 183(10): 515–519.
27. Orhan A., Kurzel R.B., Istwan N.B., Rhea D., Burgess E., Stanjano G. The impact of hydramnios on pregnancy outcome in twin gestations. *J Perinatol* 2005; 25(1): 8–10. DOI: 10.1038/sj.jp.7211204
28. Qidwai G.I., Caughey A.B., Jacoby A.F. Obstetric outcomes in women with sonographically identified uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2006; 107(2 Pt 1): 376–382. DOI: 10.1097/01.AOG.0000196806.25897.7c.
29. Maradny E.E., Kanayama N., Halim A., Maehara K., Terao T. Stretching of fetal membranes increases the concentration of interleukin-8 and collagenase activity. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174(3): 843–849.
30. Gardner M.O., Goldenberg R.L., Cliver S.P., Tucker J.M., Nelson K.G., Copper R.L. The origin and outcome of preterm twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 1995; 85(4): 553–557. DOI: 10.1016/0029-7844(94)00455-M.
31. Blondel B., Macfarlane A., Gissler M., Breart G., Zeitlin J. Preterm birth and multiple pregnancy in European countries participating in the PERISTAT project. *BJOG* 2006; 113(5): 528–535.

Поступила 14.03.17

Received on 2017.03.14

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо другой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.