УДК 618.396

**Ремнева О.В., Колядо О.В., Ховалыг Н.М.**

# ФАКТОРЫ РИСКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

***Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 656038, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Ленина, 40***

***Резюме.*** *Преждевременные роды (ПР) являются одной из приоритетных проблем акушерства. Своевременное выявление групп риска и проведение целенаправленных профилактических мероприятий необходимо для улучшения перинатального прогноза. В настоящем обзоре представлены современные данные по эпидемиологии и ведущим факторам риска преждевременных родов. Поиск информации осуществлялся в научных базах данных PubMed, CochraneLibrary, UpToDate и электронной библиотеке CyberLeninka. В обзор включены рандомизированные и когортные исследования на больших популяциях, мета-анализы и систематические обзоры. Согласно современным представлениям преждевременные роды представляют собой сложную многофакторную патологию. Роль отдельных факторов выделить практически невозможно. Группу наиболее высокого риска составляют пациентки с анамнезом преждевременных родов и многоплодной беременностью, где оправдано применение профилактических мер.*

***Ключевые слова****: преждевременные роды, эпидемиология, этиология, факторы риска, прогнозирование*

***Remneva O.V., Kolyado O.V., Hovalyg N.M.***

***RISK FACTORS OF PRETERM BIRTH***

***Altai State Medical University, Russia, Altai region, Barnaul, Lenin Avenue 40, 656038***

***Summary.*** *Preterm birth (PB) is the leading cause of neonatal mortality and morbidity. Risk groups identification and prophylactic measures are necessary to improve perinatal outcomes. This review provides scientific data for epidemiology and leading risk factors for preterm birth. The analysis of data in the databases PubMed, CochraneLibrary, UpToDate and the electronic library CyberLeninka was performed. The review includes randomized and cohort studies in large populations, meta-analyzes, and systematic reviews. According to the received data, PB is a complex multifactorial pathology. The role of individual factors is almost impossible to single out. The most significant risk factor is a history of preterm birth and multifetal pregnancy.*

***Key words:*** *preterm birth, epidemiology, etiology, risk factors, prognosis*

Частота преждевременных родов за последнее десятилетие не снижается и составляет от 7 до 15% [1]. Несмотря на совершенствование технологий выхаживания недоношенных, летальность и частота инвалидизирующих заболеваний среди выживших детей, особенно детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела, остается крайне высокой. Очевидно, что совершенствование акушерской тактики при преждевременных родах (ПР), является основным резервом снижения младенческих потерь и повышения качества жизни недоношенных новорожденных.

Согласно данным литературы, около 70% преждевременных родов – спонтанные [2]. В 20-40% родовая деятельность начинается с развития маточных сокращений в недоношенном сроке, 20-30% спонтанных ПР инициируются преждевременным разрывом плодных оболочек [2]. Систематические обзоры пришли к выводу, что в настоящее время не существует эффективной системы оценки риска для прогнозирования ПР [3]. Это связано как с недостатком знаний о их причинах, так и многообразием фенотипов данного осложнения. Положительная прогностическая ценность большинства систем оценки риска ПР низкая, от 20 до 30 процентов, и варьирует в зависимости от изученной группы населения [3].

Наиболее значимым из известных в настоящее время факторов риска досрочного завершения беременности является личный анамнез ПР [4]. Частота повторного недонашивания беременности у пациенток, имевших ПР в анамнезе, составляет 30%, а в случае двух и более эпизодов ПР шансы доносить беременность снижаются до 50-60% [5, 6]. Причем, как

правило, последующие ПР возникают в том же «критическом» сроке, что имеет значение для решения вопроса о госпитализации и назначения профилактики респираторного дистресс-синдрома [7]. В качестве неблагоприятного анамнестического фактора выступают не только спонтанные ПР, но и случаи досрочного родоразрешения по показаниям со стороны плода и/или матери. Исследование S.K. Laughon и соавт. продемонстрировало, что женщины с индуцированными родами до 37 недель беременности в анамнезе имеют повышенный риск не только повторных индуцированных ПР по тем же показаниям (ОШ 9,10; 95%ДИ 4,68-17,71), но и риск спонтанных ПР (ОШ 2,70; 95% ДИ 2,00-3,65) [5]. Частота невынашивания при многоплодии составляет более чем 50% [8]. Несмотря на то, что в патогенезе невынашивания на фоне многоплодия задействованы дополнительные механизмы, исследование Schaaf показывает, что анамнез ПР двойней, особенно в сроке до 34 недель, ассоциирован с повышенным риском ПР при последующей одноплодной беременности, что также должно учитываться при формировании групп риска на амбулаторном этапе [9]. Наличие срочных родов, после эпизода преждевременных, улучшает прогноз по донашиванию последующей беременности [9].

Короткий межгестационный период также ассоциирован с риском недонашивания, даже если предыдущие роды были в срок. В исследовании L.F. Wong, при межгестационном периоде ≤ 18 месяцев было отмечено повышение риска спонтанных ПР до 34 недель более чем в три раза [11].

С точки зрения патогенеза, в возникновении ПР имеет значение механическая травматизация шейки матки. В 2015 г. проведен мета-анализ более 1 млн. акушерских исходов у пациенток, имевших искусственное прерывание беременности в анамнезе [10]. Было установлено, что пациентки с хирургическими абортами имели статистически значимое повышение риска ПР в сравнении с контролем. У женщин, прерывавших беременность медикаментозным методом, частота ПР не отличалась от женщин, не имеющих прерываний беременности в анамнезе. Конизация и петлевая эксцизия шейки матки для лечения интраэпительной неоплазии шейки матки также связана с повышенным риском выкидышей и ПР [12]. Патогенез недонашивания в данном случае связывают как с потерей механической устойчивости шейки матки в связи с замещением цервикальной стромы рубцовой тканью, так и с повышенной восприимчивостью к восходящей инфекции из-за потери цервикальных желез.

Множество исследований посвящены вкладу генетических факторов в продолжительность беременности. Исследования A. Boivin и соавт. указывает, что женщины, рожденные преждевременно, более предрасположены к недонашиванию беременности, чем те, кто рожден в срок, а также, что ПР чаще встречаются в пределах одной родословной, особенно при наличии в первом поколении родственницы, имевшей ПР в анамнезе [13]. В дополнение к этому, у монозиготных близнецов отмечена конкордантность сроков родоразрешения, что не характерно для дизиготных [14]. Исследования генома, проведенные на большой когорте женщин, выявили, что за нормальную продолжительность беременности ответственны локусы EBF1, EEFSEC, AGTR2, WNT4, ADCY5 и RAP2C, в то время как локусы EBF1, EEFSEC, и AGTR2 ассоциированы с преждевременными родами [15].

В мета-анализе 26 миллионов одноплодных родов в США, было выявлено, что афроамериканцы имеют более высокий риск ПР по сравнению с белокожим населением. Частота ПР была наименьшей у белокожих пар и увеличивалась при появлении негроидного родителя: белая мать/чернокожий отец (ОШ 1,17; 95%ДИ 1,05-1,31), чернокожая мать/белый отец (ОШ 1,37; 95%ДИ 1,18-1,59), чернокожие мать и отец (ОШ 1,78; 95%ДИ 1,59-2,00) [16]. Также было отмечено, что для чернокожих и белокожих матерей, имевших в анамнезе роды в сроке 22-31 неделя, частота рецидива ПР отличалась и составляла 13,4 и 8,2% соответственно [16]. Расовые отличия связывают как с генетическими факторами, так и с особенностями провоспалительного иммунного ответа [18]. Существует мнение, что иммунная гиперреактивность к восходящей инфекции, характерная для афроамериканского населения, приводит к последствиям в виде ПР или ПРПО. Расовые отличия связывают также и со средовыми факторами: социальные риски, образование, занятие [16].

Значимость факторов внешней среды также оказывает влияние на продолжительность беременности [17]. Известно, что частота ПР выше у юных беременных, что связывают не только с физиологической незрелостью, но и с социально-экономическими факторами [19].

Центр по контролю и профилактике заболеваний США, сообщает, что большинство женщин, родивших преждевременно, пережили по крайней мере одно стрессовое событие за год до родов [21]. Имеются данные о том, что стресс матери активирует кортизол-продуцирующие клетки плаценты и плодных оболочек [22]. С повышенным риском ПР ассоциирована депрессия матери и используемые для ее лечения ингибиторы обратного захвата серотонина [23]. Метаанализ C. Cai исследования, выявил, что переутомление на работе, имеет выраженную связь с ПР. ПР были ассоциированы со стоячей работой, работой, требующей передвижения более 3-х часов в день. (ОШ 1,3; 95% ДИ 1,1-1,6), поднятием веса >5 кг (ОШ 1,3; 95% ДИ 1,05-1,60), работой, требующей физической нагрузки. (ОШ 1,4; 95% ДИ 1,19-1,66). ПР чаще встречались у женщин, работающих дольше 42 часов в неделю, стоящих более 6 часов в день, имеющих низкую удовлетворенность работой [24].

Употребление наркотических веществ имеет доказанное влияние на риск ПР. Наиболее распространенным из выявляемых веществ были кокаин и производные метамфетамина которые обнаруживались приблизительно у 60% пациенток с положительными токсикологическими тестами, родивших раньше доношенного срока [25]. Эффект наркотических средств на досрочное родоразрешение может быть связан с увеличением частоты осложнений беременности, ведущих к ПР по медицинским показаниям, таких как отслойка нормально расположенной плаценты и задержка роста плода. Тем не менее не исключается возможное прямое действие токсинов на развитие родовой деятельности. Возможно, что в когорте женщин, употребляющих наркотические препараты, играют роль и другие социальные факторы.

Известно, что хронические заболевания матери могут быть причиной акушерских осложнений, которые приводят как к запланированному досрочному родоразрешению, так и увеличивают риск спонтанных ПР. С этим связывают более высокую частоту ПР в позднем репродуктивном возрасте, для которого характерно ухудшение соматического и репродуктивного здоровья [26]. К заболеваниям, связанным с неблагоприятным прогнозом по вынашиванию, относят гипертензию, диабет 1 типа, некоторые аутоиммунные заболевания и анемию [27, 28, 29, 30]. В систематических обзорах демонстрируется связь болезней периодонта со спонтанными преждевременными родами [31]. Одним из механизмов данной взаимосвязи, считают возможность колонизации флорой периодонта плацентарного комплекса и формирование локального воспаления. Альтернативная гипотеза состоит в том, что люди с болезнями периодонта имеют генетическую предрасположенность к повышеному локальному или системному воспалительному ответу на антигенные стимулы (бактерии), которые проявляются в различных клинических последствиях, в том числе болезнях периодонта и ПР [31]. Таким образом, ПР и болезни периодонта связаны эпидемиологически, но не причинно.

Экстремальные значения индекса массы тела, как дефицит веса, так и ожирение до беременности связаны с повышением частоты ПР [32]. Однако дефицит массы тела также может быть связан с социально-экономическим статусом и соматическими заболеваниями. Женщины с низким ростом более подвержены риску развития ПР, чем женщины более высокого роста [33].

Кровотечение в ранние сроки беременности ассоциировано с повышенным риском последующих спонтанных и индуцированных ПР. В исследовании J.A. Lykke продемонстрировано, что кровотечение в 1 триместре повышает риск преждевременной отслойки плаценты (ОШ 1,48; 95% ДИ 1,30-1,68) и тяжелой преэклампсии (ОШ 1,25; 95% ДИ 1,09-1,43) и спонтанных родов до 34 недель (ОШ 1,83 95% ДИ 1,67-2,00). У женщин с персистирующими кровотечениями в 1 триместре, риск ПР выше чем у женщин с однократным эпизодом. [34, 35]. Считается, что децидуальные геморрагии ведут к высвобождению тканевых факторов, которые ведут к локальному образованию тромбина. Децидуальный тромбин ассоциирован с повышенной экспрессией растворимой fms-подобной тирозинкиназой-1 (sFlt-1) и моноцитарного

хемотаксического фактора, ферментов, ассоциированных с преэклампсией, отслойкой нормально расположенной плаценты, задержкой роста плода и спонтанными ПР [36].

Множество исследований свидетельствует о связи инфекции/воспаления с ПР [37,38]. Многие из них основаны на гистопатологии и описывают явления хорионамнионита у 20-75% женщин с ПР и наличие позитивных микробных культур у 30-60% из них [39]. В исследовании M.C. Williams, хорионамнионит обнаружен у 6% из 43,940 родов. Частота его повышалась с уменьшением гестационного возраста: 15% при сроке беременности 28–32 недели, 8% - в сроке 33–36 недель, 5% - после 36 недель беременности [40]. Колонизация генитального тракта стрептококками группы B [41], Chlamydia trachomatis [42], бактериальный вагиноз [43], Neisseria gonorrhea, Trichomonas vaginalis [44], Ureaplasma species [45] и Haemophilus influenzae [46] повышают риск ПР. Наличие позитивной микробной культуры кореллирует с наличием гистологического хорионамнионита, тем не менее причинная связь с ПР для большинства из этих инфекции контраверсионна.

Изучена роль плодового фактора в генезе ПР. Спонтанные ПР чаще встречаются при беременностях плодами мужского пола [47]. Определенные врожденные аномалии [48] и задержка роста плода [49] являются факторами риска спонтанных и индуцированных ПР. Врожденные аномалии плода могут привести к многоводию, что увеличивает риск преждевременного разрыва плодных оболочек. Женщины, имеющие в анамнезе случаи внезапной младенческой смерти, также относятся к группе риска по ПР при последующей беременности [50].

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

**Список литературы:**

1. Радзинский В.Е., Костин И.Н., Оленев А.С., Гагаев Ч.Г., Парыгина А.Н., Гаврилова А.А., Гагаев Д.Ч., Дамирова К.Ф., Кузнецова О.А., Смирнова Т.В. Преждевременные роды - нерешенная мировая проблема. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2018. 6 (3). 55-64. doi: 10.24411/2303-9698-2018-13909.
2. Robinson J.N., Norwitz E.R. Preterm birth: Risk factors, interventions for risk reduction, and maternal prognosis. UpToDate. [Internet]. 2019 Dec [cited 2019 Dec 05]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/preterm-birth-risk-factors-interventions-for-risk-reduction-and-maternal-prognosis?source=history_widget.
3. Meertens L.J.E., van Montfort P., Scheepers H.C.J., van Kuijk S.M.J., Aardenburg R., Langenveld J., van Dooren I.M.A., Zwaan I.M., Spaanderman M.E.A., Smits L.J.M.. Prediction models for the risk of spontaneous preterm birth based on maternal characteristics: a systematic review and independent external validation. Acta Obstet Gynecol Scand. 2018. 97(8). 907-20. doi: 10.1111/aogs.13358.
4. Phillips C., Velji Z., Hanly C., Metcalfe A. Risk of recurrent spontaneous preterm birth: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2017. 7(6). e015402. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015402.
5. Laughon S.K., Albert P.S., Leishear K., Mendola P. The NICHD Consecutive Pregnancies Study: recurrent preterm delivery by subtype. Am J Obstet Gynecol. 2014. 210(2).131.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2013.09.014.
6. Yamashita M., Hayashi S., Endo M., Okuno K., Fukui O., Mimura K., Tachibana Y., Ishii K., Mitsuda N., Kimura T., Obstetric Research Collaborative in Osaka (ORCO). Incidence and risk factors for recurrent spontaneous preterm birth: A retrospective cohort study in Japan. J Obstet Gynaecol Res. 2015. 41(11). 1708-14. doi: 10.1111/jog.12786.
7. Esplin M.S., O'Brien E., Fraser A., Kerber R.A., Clark E., Simonsen S.E., Holmgren C., Mineau G.P., Varner M.W. Estimating recurrence of spontaneous preterm delivery. Obstet Gynecol. 2008. 112(3). 516-23. doi: 10.1097/AOG.0b013e318184181a.

8. Dodd J.M., Grivell R.M., OBrien C.M, Dowswell T., Deussen A.R. Prenatal administration of progestogens for preventing spontaneous preterm birth in women with a multiple pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2019. 2019(11). doi: 10.1002/14651858.
9. Kazemier B.M., Buijs P.E., Mignini L., Limpens J., de Groot C.J., Mol B.W.; EBM CONNECT. Impact of obstetric history on the risk of spontaneous preterm birth in singleton and multiple pregnancies: a systematic review. BJOG. 2014. 121(10). 1197-208. doi: 10.1111/1471-0528.12896.
10. Saccone G., Perriera L., Berghella V. Prior uterine evacuation of pregnancy as independent risk factor for preterm birth: a systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol. 2016. 214(5). 572-91. doi: 10.1016/j.ajog.2015.12.044.
11. Wong L.F., Wilkes J., Korgenski K., Varner M.W., Manuck T.A. Risk factors associated with preterm birth after a prior term delivery. BJOG. 2016. 123(11). 1772-8. doi: 10.1111/1471-0528.13683.
12. Kyrgiou M., Athanasiou A., Kalliala I.E.J., Paraskevaidi M., Mitra A., Martin-Hirsch P.P., Arbyn M., Bennett P., Paraskevaidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease. Cochrane Database Syst Rev. 2017. Nov 2(11). CD012847. doi: 10.1002/14651858.CD012847.
13. Boivin A., Luo Z.C., Audibert F., Mâsse B., Lefebvre F., Tessier R., Nuyt A.M. Risk for preterm and very preterm delivery in women who were born preterm. Obstet Gynecol. 2015. 125(5). 1177-84. doi: 10.1097/AOG.0000000000000813.
14. Clausson B., Lichtenstein P., Cnattingius S.. Genetic influence on birthweight and gestational length determined by studies in offspring of twins. BJOG. 2000. 107(3). 375-81. doi: 10.1111/j.1471-0528.2000.tb13234.x.
15. Zhang G., Feenstra B., Bacelis J., Liu X., Muglia L.M., Juodakis J., Miller D.E., Litterman N., Jiang P., Russell L., Hinds D.A., Hu Y. Weirauch M.T., Chen X., Chavan A.R., Wagner G.P., Pavličev M., Nnamani M.C., Maziarz J., Karjalainen M.K., Rämet M., Sengpiel V., Geller F., Boyd H.A., Palotie A., Momany A., Bedell B., Ryckman K.K., Huusko J.M., Forney C.R., Kottyan L.C., Hallman M., Teramo K., Nohr E.A., Smith G.D., Melbye M., Jacobsson B., Muglia L.J. Genetic Associations with Gestational Duration and Spontaneous Preterm Birth. N Engl J Med. 2017. 377(12). 1156-67. doi: 10.1056/NEJMoa1612665.
16. Srinivasjois R.M., Shah S., Shah P.S., Knowledge Synthesis Group on Determinants Of Preterm/LBW Births. Biracial couples and adverse birth outcomes: a systematic review and meta-analyses. Acta Obstet Gynecol Scand. 2012. 91(10).1134-46. doi: 10.1111/j.1600-0412.2012.01501.x.
17. Гаче В., Оленев А.С., Крючкова Д.И., Шуравин В.М. Обзор литературы. Преждевременные роды – медико-социальная проблема. Вестник РУДН. 2016. 2. 110-115.
18. Frey H.A., Stout M.J., Pearson L.N., Tuuli M.G., Cahill A.G., Strauss J.F. 3rd, Gomez L.M., Parry S., Allsworth J.E., Macones G.A. Genetic variation associated with preterm birth in African-American women. Am J Obstet Gynecol. 2016. 215(2). 235.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2016.03.008.
19. Lawlor D.A., Mortensen L., Andersen A.M. Mechanisms underlying the associations of maternal age with adverse perinatal outcomes: a sibling study of 264 695 Danish women and their firstborn offspring. Int J Epidemiol. 2011. 40(5):1205-14. doi: 10.1093/ije/dyr084.
20. Fuchs F., Monet B., Ducruet T., Chaillet N., Audibert F. Effect of maternal age on the risk of preterm birth: A large cohort study. PLoS One. 2018. 13(1):e0191002. doi: 10.1371/journal.pone.0191002.
21. Burns E.R., Farr S.L., Howards P.P. Stressful Life Events Experienced by Women in the Year Before Their Infants' Births — United States, 2000–2010. [Internet] 2015. [cited 2015 March 13]. 64(09). 247-251. Available from http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6409a3.htm?s_cid=mm6409a3_e.
22. Kramer MS, Lydon J, Séguin L, Goulet L., Kahn S.R., McNamara H., Genest J. Dassa C., Chen M.F., Sharma S., Meaney M.J., Thomson S., Van Uum S., Koren G., Dahhou M., Lamoureux J.,

Platt R.W. Stress pathways to spontaneous preterm birth: the role of stressors, psychological distress, and stress hormones. Am J Epidemiol. 2009. 169(11). 1319-26. doi: 10.1093/aje/kwp061.
23. Grote N.K., Bridge J.A., Gavin A.R., Melville J.L., Iyengar S., Katon W.J. A meta-analysis of depression during pregnancy and the risk of preterm birth, low birth weight, and intrauterine growth restriction. Arch Gen Psychiatry. 2010. 67(10). 1012-24. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.111.
24. Cai C., Vandermeer B., Khurana R., Nerenberg K., Featherstone R., Sebastianski M., Davenport M.H. The impact of occupational shift work and working hours during pregnancy on health outcomes: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. 2019. 221(6). 563-576. doi: 10.1016/j.ajog.2019.06.051.
25. Chang G. Substance use by pregnant women. UpToDate. [Internet]. 2019 . [cited 2019 Oct 09]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/substance-use-by-pregnant-women.
26. Сергеева А. В., Ковалишена О. В., Каткова Н. Ю., Бодрикова О. И., Безрукова И. М., Покусаева К. Б., Полякова А. А. Предикторы преждевременных родов: исследование «случай–контроль». Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 18(3): 98-104. https://doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-3-98-104.
27. Johnson K.M., Zash R., Haviland M.J., Hacker M.R., Luckett R., Diseko M., Mayondi G., Shapiro R. Hypertensive disease in pregnancy in Botswana: Prevalence and impact on perinatal outcomes. Pregnancy Hypertens. 2016. 6(4). 418-422. doi: 10.1016/j.preghy.2016.10.002.
28. Smith C., Teng F., Branch E., Chu S., Joseph K.S. Maternal and Perinatal Morbidity and Mortality Associated With Anemia in Pregnancy. Obstet Gynecol. 2019. 134(6). 1234-1244. doi: 10.1097/AOG.0000000000003557.
29. Kolstad K.D., Mayo J.A., Chung L., Chaichian Y., Kelly V.M., Druzin M., Stevenson D.K., Shaw G.M., Simard J.F. Preterm birth phenotypes in women with autoimmune rheumatic diseases: a population-based cohort study. BJOG. 2020. 127(1). 70-78. doi: 10.1111/1471-0528.15970.
30. Wei Y., Xu Q., Yang H., Yang Y., Wang L., Chen H., Anderson C., Liu X., Song, Li Q., Wang Q., Shen H., Zhang Y., Yan D., Peng Z., He Y., Wang Y., Zhang Y., Zhang H., Ma X. Preconception diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes in over 6.4 million women: A population-based cohort study in China. PLoS Med. 2019. 16(10). e1002926. doi: 10.1371/journal.pmed.1002926.
31. Teshome A., Yitayeh A. Relationship between periodontal disease and preterm low birth weight: systematic review. Pan Afr Med J. 2016. 24. 215. doi: 10.11604/pamj.2016.24.215.8727.
32. Han Z., Mulla S., Beyene J., Liao G., McDonald S.D., Knowledge Synthesis Group. Maternal underweight and the risk of preterm birth and low birth weight: a systematic review and meta-analyses. Int J Epidemiol. 2011. 40(1). 65-101. doi: 10.1093/ije/dyq195.
33. Derraik J.G., Lundgren M., Cutfield W.S., Ahlsson F. Maternal Height and Preterm Birth: A Study on 192,432 Swedish Women. PLoS One. 2016. 11(4). e0154304.
34. Lykke J.A., Dideriksen K.L., Lidegaard O., Langhoff-Roos J. First-trimester vaginal bleeding and complications later in pregnancy. Obstet Gynecol. 2010. 115(5). 935-44. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181da8d38.
35. Szymusik I., Bartnik P., Wypych K., Kolaczkowska H., Kosinska-Kaczynska K., Wielgos M. The association of first trimester bleeding with preterm delivery. J Perinat Med. 2015. 43(5). 525-9. doi: 10.1515/jpm-2015-0063.
36. Lockwood C.J. Risk factors for preterm birth and new approaches to its early diagnosis. J Perinat Med. 2015. 43(5).499-501. doi: 10.1515/jpm-2015-0261.
37. Артымук Н.В., Елизарова Н.Н. Факторы риска преждевременного разрыва плодных оболочек у женщин с преждевременными родами в Кемеровской области. Фундаментальная и клиническая медицина. 2016. 1(2). 6–11.
38. Фадева Н.И., Ховалыг Н.М., Ремнева О.В., Кореновский Ю.В., Золовкина А.Г. Факторы риска преждевременных родов и значение ключевых антиоксидантных ферментов и мат-

риксной металлопротеиназы-9 в прогнозе состояния новорожденных. Проблемы акушерства, гинекологии и перинатологии. 2008. 1. 53-53.
39. Holzman C., Lin X., Senagore P., Chung H. Histologic chorioamnionitis and preterm delivery. Am J Epidemiol. 2007. 166(7). 786-94. doi: 10.1093/aje/kwm168.
40. Williams M.C., O'Brien W.F., Nelson R.N., Spellacy W.N. Histologic chorioamnionitis is associated with fetal growth restriction in term and preterm infants. Am J Obstet Gynecol. 2000. 183(5). 1094-9. doi: 10.1067/mob.2000.108866.
41. Valkenburg-van den Berg A.W., Sprij A.J., Dekker F.W., Dörr P.J., Kanhai H.H. Association between colonization with Group B Streptococcus and preterm delivery: a systematic review. Acta Obstet Gynecol Scand. 2009. 88(9). 958-67. doi: 10.1080/00016340903176800.
42. Andrews W.W., Goldenberg R.L., Mercer B., Iams J., Meis P., Moawad A., Das A., Vandorsten J.P., Caritis S.N., Thurnau G., Miodovnik M., Roberts J., McNellis D. The Preterm Prediction Study: association of second-trimester genitourinary chlamydia infection with subsequent spontaneous preterm birth. Am J Obstet Gynecol. 2000. 183(3). 662-8. doi: 10.1067/mob.2000.106556.
43. Bretelle F., Rozenberg P., Pascal A., Favre R., Bohec C., Loundou A., Senat M.V., Aissi G., Lesavre N., Brunet J., Heckenroth H., Luton D., Raoult D., Fenollar F., Groupe de Recherche en Obstetrique Gynecologie. High Atopobium vaginae and Gardnerella vaginalis vaginal loads are associated with preterm birth. Clin Infect Dis. 2015. 60(6). 860-7. doi: 10.1093/cid/ciu966.
44. Silver B.J., Guy R.J., Kaldor J.M., Jamil M.S., Rumbold A.R. Trichomonas vaginalis as a cause of perinatal morbidity: A systematic review and meta-analysis. Sex Transm Dis. 2014. 41(6). 369-76. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000134.
45. Sweeney E.L., Kallapur S.G., Gisslen T., Lambers D.S., Chougnet C.A., Stephenson S.A., Jobe A.H., Knox C.L. Placental Infection With Ureaplasma species Is Associated With Histologic Chorioamnionitis and Adverse Outcomes in Moderately Preterm and Late-Preterm Infants. J Infect Dis. 2016. 213(8). 340-7. doi: 10.1093/infdis/jiv587.
46. Collins S., Ramsay M., Slack M.P., Campbell H., Flynn S., Litt D., Ladhani S.N. Risk of invasive Haemophilus influenzae infection during pregnancy and association with adverse fetal outcomes. JAMA. 2014. 311(11). 1125-32. doi: 10.1001/jama.2014.1878.
47. Семенов Ю.А., Чулков В.С., Москвичева М.Г. и др. Факторы риска преждевременных родов. Сибирский медицинский журнал. 2015. 6. 29–33.
48. Purisch S.E., DeFranco E.A., Muglia L.J., Odibo A.O., Stamilio D.M. Preterm birth in pregnancies complicated by major congenital malformations: a population-based study. Am J Obstet Gynecol. 2008. 199(3). 287.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2008.06.089.
49. Gardosi J.O. Prematurity and fetal growth restriction. Early Hum Dev. 2005. 81(1). 43-9. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2004.10.015.
50. Smith G.C., Wood A.M., Pell J.P., Dobbie R. Sudden infant death syndrome and complications in other pregnancies. Lancet. 2005. 366(9503). 2107-11. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67888-9.

**References:**

1. Radzinsky V.E., Kostin I.N., Olenev A.S., Gagaev Ch.G., Parygina A.N., Gagaev D.Ch., Damirova K.F., Kuznetsova O.A., Gavrilova A.A., Smirnova T.V. Preterm delivery is an unsettled world problem. Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training. 2018. 6(3). 55-64. In Russian. doi: 10.24411/2303-9698-2018-1390.
2. Robinson J.N., Norwitz E.R. Preterm birth: Risk factors, interventions for risk reduction, and maternal prognosis. UpToDate. [Internet]. 2019 Dec [cited 2019 Dec 05]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/preterm-birth-risk-factors-interventions-for-risk-reduction-and-maternal-prognosis?source=history_widget.
3. Meertens L.J.E., van Montfort P., Scheepers H.C.J., van Kuijk S.M.J., Aardenburg R., Langenveld J., van Dooren I.M.A., Zwaan I.M., Spaanderman M.E.A., Smits L.J.M.. Prediction models for the risk of spontaneous preterm birth based on maternal characteristics: a systematic review

and independent external validation. Acta Obstet Gynecol Scand. 2018. 97(8). 907-20. doi: 10.1111/aogs.13358.
4. Phillips C., Velji Z., Hanly C., Metcalfe A. Risk of recurrent spontaneous preterm birth: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2017. 7(6). e015402. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015402.
5. Laughon S.K., Albert P.S., Leishear K., Mendola P. The NICHD Consecutive Pregnancies Study: recurrent preterm delivery by subtype. Am J Obstet Gynecol. 2014. 210(2).131.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2013.09.014.
6. Yamashita M., Hayashi S., Endo M., Okuno K., Fukui O., Mimura K., Tachibana Y., Ishii K., Mitsuda N., Kimura T., Obstetric Research Collaborative in Osaka (ORCO). Incidence and risk factors for recurrent spontaneous preterm birth: A retrospective cohort study in Japan. J Obstet Gynaecol Res. 2015. 41(11). 1708-14. doi: 10.1111/jog.12786.
7. Esplin M.S., O'Brien E., Fraser A., Kerber R.A., Clark E., Simonsen S.E., Holmgren C., Mineau G.P., Varner M.W. Estimating recurrence of spontaneous preterm delivery. Obstet Gynecol. 2008. 112(3). 516-23. doi: 10.1097/AOG.0b013e318184181a.
8. Dodd J.M., Grivell R.M., OBrien C.M, Dowswell T., Deussen A.R. Prenatal administration of progestogens for preventing spontaneous preterm birth in women with a multiple pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2019. 2019(11). doi: 10.1002/14651858.
9. Kazemier B.M., Buijs P.E., Mignini L., Limpens J., de Groot C.J., Mol B.W.; EBM CONNECT. Impact of obstetric history on the risk of spontaneous preterm birth in singleton and multiple pregnancies: a systematic review. BJOG. 2014. 121(10). 1197-208. doi: 10.1111/1471-0528.12896.
10. Saccone G., Perriera L., Berghella V. Prior uterine evacuation of pregnancy as independent risk factor for preterm birth: a systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol. 2016. 214(5). 572-91. doi: 10.1016/j.ajog.2015.12.044.
11. Wong L.F., Wilkes J., Korgenski K., Varner M.W., Manuck T.A. Risk factors associated with preterm birth after a prior term delivery. BJOG. 2016. 123(11). 1772-8. doi: 10.1111/1471-0528.13683.
12. Kyrgiou M., Athanasiou A., Kalliala I.E.J., Paraskevaidi M., Mitra A., Martin-Hirsch P.P., Arbyn M., Bennett P., Paraskevaidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease. Cochrane Database Syst Rev. 2017. Nov 2(11). CD012847. doi: 10.1002/14651858.CD012847.
13. Boivin A., Luo Z.C., Audibert F., Mâsse B., Lefebvre F., Tessier R., Nuyt A.M. Risk for preterm and very preterm delivery in women who were born preterm. Obstet Gynecol. 2015. 125(5). 1177-84. doi: 10.1097/AOG.0000000000000813.
14. Clausson B., Lichtenstein P., Cnattingius S.. Genetic influence on birthweight and gestational length determined by studies in offspring of twins. BJOG. 2000. 107(3). 375-81. doi: 10.1111/j.1471-0528.2000.tb13234.x.
15. Zhang G., Feenstra B., Bacelis J., Liu X., Muglia L.M., Juodakis J., Miller D.E., Litterman N., Jiang P., Russell L., Hinds D.A., Hu Y. Weirauch M.T., Chen X., Chavan A.R., Wagner G.P., Pavličev M., Nnamani M.C., Maziarz J., Karjalainen M.K., Rämet M., Sengpiel V., Geller F., Boyd H.A., Palotie A., Momany A., Bedell B., Ryckman K.K., Huusko J.M., Forney C.R., Kottyan L.C., Hallman M., Teramo K., Nohr E.A., Smith G.D., Melbye M., Jacobsson B., Muglia L.J. Genetic Associations with Gestational Duration and Spontaneous Preterm Birth. N Engl J Med. 2017. 377(12). 1156-67. doi: 10.1056/NEJMoa1612665.
16. Srinivasjois R.M., Shah S., Shah P.S., Knowledge Synthesis Group on Determinants Of Preterm/LBW Births. Biracial couples and adverse birth outcomes: a systematic review and meta-analyses. Acta Obstet Gynecol Scand. 2012. 91(10).1134-46. doi: 10.1111/j.1600-0412.2012.01501.x.
17. Gace V., Olenev A.S., Kriuchkova D.I., Shuravin V.M. Preterm labour – a medical and social problem. Bulletin of RUDN. 2016. 2. 110-115. In Russian.

18. Frey H.A., Stout M.J., Pearson L.N., Tuuli M.G., Cahill A.G., Strauss J.F. 3rd, Gomez L.M., Parry S., Allsworth J.E., Macones G.A. Genetic variation associated with preterm birth in African-American women. Am J Obstet Gynecol. 2016. 215(2). 235.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2016.03.008.
19. Lawlor D.A., Mortensen L., Andersen A.M. Mechanisms underlying the associations of maternal age with adverse perinatal outcomes: a sibling study of 264 695 Danish women and their firstborn offspring. Int J Epidemiol. 2011. 40(5):1205-14. doi: 10.1093/ije/dyr084.
20. Fuchs F., Monet B., Ducruet T., Chaillet N., Audibert F. Effect of maternal age on the risk of preterm birth: A large cohort study. PLoS One. 2018. 13(1):e0191002. doi: 10.1371/journal.pone.0191002.
21. Burns E.R., Farr S.L., Howards P.P. Stressful Life Events Experienced by Women in the Year Before Their Infants' Births — United States, 2000–2010. [Internet] 2015. [cited 2015 March 13]. 64(09). 247-251. Available from http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6409a3.htm?s_cid=mm6409a3_e.
22. Kramer M.S., Lydon J, Séguin L, Goulet L., Kahn S.R., McNamara H., Genest J. Dassa C., Chen M.F., Sharma S., Meaney M.J., Thomson S., Van Uum S., Koren G., Dahhou M., Lamoureux J., Platt R.W. Stress pathways to spontaneous preterm birth: the role of stressors, psychological distress, and stress hormones. Am J Epidemiol. 2009. 169(11). 1319-26. doi: 10.1093/aje/kwp061.
23. Grote N.K., Bridge J.A., Gavin A.R., Melville J.L., Iyengar S., Katon W.J. A meta-analysis of depression during pregnancy and the risk of preterm birth, low birth weight, and intrauterine growth restriction. Arch Gen Psychiatry. 2010. 67(10). 1012-24. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.111.
24. Cai C., Vandermeer B., Khurana R., Nerenberg K., Featherstone R., Sebastianski M., Davenport M.H. The impact of occupational shift work and working hours during pregnancy on health outcomes: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. 2019. 221(6). 563-576. doi: 10.1016/j.ajog.2019.06.051.
25. Chang G. Substance use by pregnant women. UpToDate. [Internet]. 2019 . [cited 2019 Oct 09]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/substance-use-by-pregnant-women.
26. Sergeeva A.V., Kovalishena O.V., Katkova N.Yu., Bodrikova O.I., Bezrukova I.M., Pokusaeva K.B., Polyakova A.A. Predictors of Preterm Labor: Case–Control Study. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2019. 18 (3). 98–104 in Russian. https://doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-3-98-104.
27. Johnson K.M., Zash R., Haviland M.J., Hacker M.R., Luckett R., Diseko M., Mayondi G., Shapiro R. Hypertensive disease in pregnancy in Botswana: Prevalence and impact on perinatal outcomes. Pregnancy Hypertens. 2016. 6(4). 418-422. doi: 10.1016/j.preghy.2016.10.002.
28. Smith C., Teng F., Branch E., Chu S., Joseph K.S. Maternal and Perinatal Morbidity and Mortality Associated With Anemia in Pregnancy. Obstet Gynecol. 2019. 134(6). 1234-1244. doi: 10.1097/AOG.0000000000003557.
29. Kolstad K.D., Mayo J.A., Chung L., Chaichian Y., Kelly V.M., Druzin M., Stevenson D.K., Shaw G.M., Simard J.F. Preterm birth phenotypes in women with autoimmune rheumatic diseases: a population-based cohort study. BJOG. 2020. 127(1). 70-78. doi: 10.1111/1471-0528.15970.
30. Wei Y., Xu Q., Yang H., Yang Y., Wang L., Chen H., Anderson C., Liu X., Song, Li Q., Wang Q., Shen H., Zhang Y., Yan D., Peng Z., He Y., Wang Y., Zhang Y., Zhang H., Ma X. Preconception diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes in over 6.4 million women: A population-based cohort study in China. PLoS Med. 2019. 16(10). e1002926. doi: 10.1371/journal.pmed.1002926.
31. Teshome A., Yitayeh A. Relationship between periodontal disease and preterm low birth weight: systematic review. Pan Afr Med J. 2016. 24. 215. doi: 10.11604/pamj.2016.24.215.8727.

32. Han Z., Mulla S., Beyene J., Liao G., McDonald S.D., Knowledge Synthesis Group. Maternal underweight and the risk of preterm birth and low birth weight: a systematic review and meta-analyses. Int J Epidemiol. 2011. 40(1). 65-101. doi: 10.1093/ije/dyq195.
33. Derraik J.G., Lundgren M., Cutfield W.S., Ahlsson F. Maternal Height and Preterm Birth: A Study on 192,432 Swedish Women. PLoS One. 2016. 11(4). e0154304.
34. Lykke J.A., Dideriksen K.L., Lidegaard O., Langhoff-Roos J. First-trimester vaginal bleeding and complications later in pregnancy. Obstet Gynecol. 2010. 115(5). 935-44. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181da8d38.
35. Szymusik I., Bartnik P., Wypych K., Kolaczkowska H., Kosinska-Kaczynska K., Wielgos M. The association of first trimester bleeding with preterm delivery. J Perinat Med. 2015. 43(5). 525-9. doi: 10.1515/jpm-2015-0063.
36. Lockwood C.J. Risk factors for preterm birth and new approaches to its early diagnosis. J Perinat Med. 2015. 43(5).499-501. doi: 10.1515/jpm-2015-0261.
37. Artymuk N.V., Elizarova N.N. Risk factors of premature rupture of membranes in women with preterm birth in the Kemerovo region. Fundamental and Clinical Medicine. 2016; 1(2):6-11. in Russian.
38. Fadeeva N.I., Khovalyg N.M., Remneva O.V., Korenovskiy Yu.V., Zolovkina A.G. Risk factors for premature labor and the role of key antioxidant enzymes and matrix metalloproteinase-9 in prognosis of the state of the neonate. Problems of Gynecology, Obstetrics and Perinatology. 2008. 1. 53-56. in Russian.
39. Holzman C., Lin X., Senagore P., Chung H. Histologic chorioamnionitis and preterm delivery. Am J Epidemiol. 2007. 166(7). 786-94. doi: 10.1093/aje/kwm168.
40. Williams M.C., O'Brien W.F., Nelson R.N., Spellacy W.N. Histologic chorioamnionitis is associated with fetal growth restriction in term and preterm infants. Am J Obstet Gynecol. 2000. 183(5). 1094-9. doi: 10.1067/mob.2000.108866.
41. Valkenburg-van den Berg A.W., Sprij A.J., Dekker F.W., Dörr P.J., Kanhai H.H. Association between colonization with Group B Streptococcus and preterm delivery: a systematic review. Acta Obstet Gynecol Scand. 2009. 88(9). 958-67. doi: 10.1080/00016340903176800.
42. Andrews W.W., Goldenberg R.L., Mercer B., Iams J., Meis P., Moawad A., Das A., Vandorsten J.P., Caritis S.N., Thurnau G., Miodovnik M., Roberts J., McNellis D. The Preterm Prediction Study: association of second-trimester genitourinary chlamydia infection with subsequent spontaneous preterm birth. Am J Obstet Gynecol. 2000. 183(3). 662-8. doi: 10.1067/mob.2000.106556.
43. Bretelle F., Rozenberg P., Pascal A., Favre R., Bohec C., Loundou A., Senat M.V., Aissi G., Lesavre N., Brunet J., Heckenroth H., Luton D., Raoult D., Fenollar F., Groupe de Recherche en Obstetrique Gynecologie. High Atopobium vaginae and Gardnerella vaginalis vaginal loads are associated with preterm birth. Clin Infect Dis. 2015. 60(6). 860-7. doi: 10.1093/cid/ciu966.
44. Silver B.J., Guy R.J., Kaldor J.M., Jamil M.S., Rumbold A.R. Trichomonas vaginalis as a cause of perinatal morbidity: A systematic review and meta-analysis. Sex Transm Dis. 2014. 41(6). 369-76. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000134.
45. Sweeney E.L., Kallapur S.G., Gisslen T., Lambers D.S., Chougnet C.A., Stephenson S.A., Jobe A.H., Knox C.L. Placental Infection With Ureaplasma species Is Associated With Histologic Chorioamnionitis and Adverse Outcomes in Moderately Preterm and Late-Preterm Infants. J Infect Dis. 2016. 213(8). 340-7. doi: 10.1093/infdis/jiv587.
46. Collins S., Ramsay M., Slack M.P., Campbell H., Flynn S., Litt D., Ladhani S.N. Risk of invasive Haemophilus influenzae infection during pregnancy and association with adverse fetal outcomes. JAMA. 2014. 311(11). 1125-32. doi: 10.1001/jama.2014.1878.
47. Semenov U.A., Chulkov V.S., Moskvicheva M.G., Sakharova V.V. Risk factors of premature birth. Review. Siberian Medical Journal. 2015. 6. 29–33.in Russian
48. Purisch S.E., DeFranco E.A., Muglia L.J., Odibo A.O., Stamilio D.M. Preterm birth in pregnancies complicated by major congenital malformations: a population-based study. Am J Obstet Gynecol. 2008. 199(3). 287.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2008.06.089.

49. Gardosi J.O. Prematurity and fetal growth restriction. Early Hum Dev. 2005. 81(1). 43-9. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2004.10.015.
50. Smith G.C., Wood A.M., Pell J.P., Dobbie R. Sudden infant death syndrome and complications in other pregnancies. Lancet. 2005. 366(9503). 2107-11. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67888-9.