



**Институт Здоровья Семьи**

Проект «Мать и Дитя»



Федеральное государственное  
учреждение «Научный центр  
акушерства, гинекологии  
и перинатологии им. В.И. Кулакова»  
Минздравсоцразвития России

## **ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ**

**КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ**

Рабочая группа

Руководители:

- Сухих Г.Т. Директор ФГУ «Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития России, академик РАМН, докт. мед. наук, профессор (г. Москва)
- Вартапетова Н.В. Руководитель проекта «Мать и Дитя», генеральный директор Института здоровья семьи, к.м.н. (г. Москва)

Участники:

- Ходжаева З.С. Ведущий научный сотрудник второго отделения патологии беременности ФГУ «Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития России, докт. мед. наук (г. Москва)
- Шифман Е.М. Заместитель директора по лечебной работе ФГУ «Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития России, докт. мед. наук, профессор (г. Москва)
- Белоцерковцева Л.Д. Главный врач Сургутского перинатального центра, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Сургутского Государственного университета, докт. мед. наук, профессор
- Веккер И.Р. Главный акушер-гинеколог Министерства здравоохранения Оренбургской области, канд. мед. наук, доцент (г. Оренбург)
- Каспарова А.Э. Главный акушер-гинеколог Комитета по здравоохранению г. Сургута, канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства-гинекологии СурГУ
- Мартыненко П.Г. Доцент кафедры акушерства и гинекологии медицинского института Тульского государственного университета, канд. мед. наук (г. Тула)
- Логунко К.П. Заведующий родильным отделением Ухтинского межтерриториального родильного дома (Республика Коми)
- Михайлов А.В. Главный врач родильного дома № 17 г. Санкт-Петербурга, докт. мед. наук, профессор (г. Санкт-Петербург)
- Полянчикова О.Л. Главный врач ФГУ «Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития России, докт. мед. наук (г. Москва)



### **Список сокращений**

АД — артериальное давление

БГС —  $\beta$ -гемолитический стрептококк

ВЖК — внутрижелудочковое кровоизлияние

ВПР — врождённые пороки развития

ВУИ — внутриутробные инфекции

ДИВ — дородовое излитие вод

ДЦП — детский церебральный паралич

КТГ — кардиотокография

МКБ — международная классификация болезней

НЭК — некротический энтероколит

ОАК — общий анализ крови

ПИТ — палата интенсивной терапии

ПОНРП — преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты

ПРПО — преждевременный разрыв плодных оболочек

РДС — респираторный дистресс-синдром

СЗРП — синдром задержки роста плода

УЗИ — ультразвуковое исследование

ЧБНЛ — число больных, которых необходимо лечить

ЧСС — частота сердечных сокращений плода

ЭГЗ — экстрагенитальные заболевания

Доказательства, используемые в данном протоколе, распределены на категории согласно прилагаемой ниже таблице.

Градация достоверности рекомендаций	Уровень убедительности доказательств*	Вид исследования
A	1a	Систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований (испытаний) — РКИ
	1b	Отдельное рандомизированное контролируемое исследование
B	2a	Систематический обзор когортных исследований
	2b	Отдельное когортное исследование
	3a	Систематический обзор исследований «случай—контроль»
	3b	Отдельное исследование «случай—контроль»
C	4	Исследование серии случаев
D	5	Мнение эксперта, не подвергавшееся прицельной критической оценке либо основанное на физиологии, результатах пробного исследования или на «основных принципах»

#### Список используемых шифров МКБ-10

O 60 — преждевременные роды.

O 42 — преждевременный разрыв плодных оболочек.

O 42.0 — преждевременный разрыв плодных оболочек, начало родов в последующие 24 ч.

O 42.2 — преждевременный разрыв плодных оболочек, задержка родов, связанная с проводимой терапией.

O 42.9 — преждевременный разрыв плодных оболочек, неуточнённый.

## Введение

Проблема преждевременных родов имеет большое социальное значение. Рождение недоношенного больного ребёнка является психологической травмой для семьи. Это можно назвать проблемой для здравоохранения в целом, принимая во внимание высокую стоимость выхаживания недоношенных детей, высокую частоту инвалидности, особенно у детей с экстремально низкой массой тела при рождении.

Частота преждевременных родов в мире в последние годы составляет 5–10% и, несмотря на появление новых технологий, не имеет тенденции к снижению. А в развитых странах даже увеличивается, в том числе в результате применения новых репродуктивных технологий<sup>i</sup>.

На долю недоношенных детей приходится 60–70% ранней неонатальной смертности, 50% неврологических заболеваний, в том числе ДЦП, нарушений зрения (вплоть до слепоты), слуха (вплоть до глухоты), тяжёлых хронических заболеваний лёгких<sup>ii</sup>.

Мертворождение при преждевременных родах наблюдается в 8–13 раз чаще, чем при своевременном завершении беременности. Но за последние десятилетия тенденция неонатальной и младенческой смертности детей, родившихся преждевременно, по данным развитых стран, оптимистична:

- смертность детей с массой тела при рождении 1000–1500 г снизилась с 50 до 5%;
- смертность детей с массой тела 500–1000 г уменьшилась с 90 до 20%.

К снижению смертности и заболеваемости привели следующие организационные мероприятия, технологии и практики:

- регионализация перинатальной помощи;
- применение глюкокортикоидов с целью ускоренного созревания лёгких;
- препараты сурфактанта, вводимые в течение первых 2 ч после рождения;
- применение антибиотиков;
- внедрение современных методов респираторной поддержки;
- улучшенный неонатальный уход.

## Определение

Преждевременными родами называют роды, наступившие в сроки беременности от 22 до 37 нед (259 дней), начиная с первого дня последней нормальной менструации при регулярном менструальном цикле<sup>iii</sup>, при этом масса плода составляет от 500 до 2500 г<sup>iv</sup>.

## Классификация

Спонтанные (70–80%) <sup>v</sup>		Индукцированные (20–30%) <sup>vi vii</sup>	
		Показания со стороны матери	Показания со стороны плода
Регулярная	Излитие	Тяжёлые ЭГЗ с	Некурабельные

родовая деятельность при целом плодном пузыре (40–50%)	околоплодных вод в отсутствие регулярной родовой деятельности (25–40%)	декомпенсацией, угрожающие жизни, осложнения беременности: тяжёлая преэклампсия/эклампсия, HELLP-синдром, внутripечёночный холестаз беременных и др.	ВПР, прогрессивное ухудшение состояния, антенатальная гибель плода
--------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------

Преждевременные роды можно классифицировать в соответствии с гестационным возрастом новорождённых:

- ранее 28 нед (27 нед 6 дней включительно) — рождается около 5% недоношенных детей (глубокая недоношенность), вес детей до 1000 г (экстремально низкая масса тела), выраженная незрелость лёгких (хотя в ряде случаев профилактика РДС эффективна). Прогноз крайне неблагоприятный. Показатели перинатальной заболеваемости и смертности крайне высокие.
- 28–31 нед (28/0–30/6) — около 15% (тяжёлая недоношенность), вес детей до 1500 г — очень низкая масса тела, лёгкие плода незрелые, с помощью глюкокортикоидов удаётся добиться ускорения созревания лёгких. Исход родов для плода более благоприятный.
- 32–33 нед (32/0–33/6) — около 20% (недоношенность средней степени).
- 34–37 (34/0–36/6) — 70% (близко к сроку). Лёгкие плода практически зрелые и не требуют введения средств для стимуляции созревания сурфактанта. Инфекционная заболеваемость новорождённых, родившихся на сроке 34–37 нед, значительно ниже по сравнению с более ранними сроками. Пролонгирование беременности при этом сроке не оказывает существенного влияния на показатели перинатальной смертности.

Н.В. На момент создания протокола (2010 год) спонтанное прерывание беременности при гестационном сроке от 22 до 27 нед 6 дней в Российской Федерации принято считать поздним выкидышем. Вместе с тем, согласно приказам Минздрасоцразвития РФ, медицинская помощь в этих случаях (в том числе реанимационная неонатальная) должна оказываться в полном объёме в условиях акушерского стационара. При этом, если новорождённый прожил более 168 ч (7 суток), то эту смертность относят к числу неонатальных потерь.

#### **Этиология. Факторы риска**

Факторы риска делятся на анамнестические (относящиеся к прошлым беременностям) и сопутствующие данной беременности. Из-за большого количества факторов распределение по группам риска (прогнозирование) по преждевременным родам затруднено.

#### **Анамнестические:**

- одни и более преждевременных родов в анамнезе viii (увеличение риска в 2,5 раза) ix;
- два и более выскабливания полости матки (в том числе во время искусственных абортов) x;
- конизация/ампутация шейки матки xi;

**Относящиеся к данной беременности:**

- курение xii;
- низкий социально-экономический уровень жизни;
- низкий индекс массы тела (ИМТ) — недоедание xiii xiv xv;
- ожирение xvi;
- стрессовая ситуация на работе и/или в семье xvii, хронический стресс, депрессия xviii xix xx;
- возраст младше 18 или старше 35 лет xxi;
- интервал между беременностями менее 6 мес xxii;
- многоплодная беременность;
- многоводие или маловодие;
- индуцированная беременность;
- тяжёлые экстрагенитальные заболевания — декомпенсация;
- инфекция мочевыводящих путей (в т.ч. бессимптомная бактериурия);
- пародонтит xxiii;
- цервико-вагинальная инфекция xxiv;
- маточные кровотечения в I и II триместрах беременности xxv;
- предлежание плаценты;
- ПОНРП;
- хирургические вмешательства (операции на органах брюшной полости);
- травмы;
- мужской пол плода xxvi;
- предраковые состояния шейки матки xxvii.

**Патогенез**

Патогенез преждевременных родов до конца не изучен, однако известно, что они наступают вследствие патологических процессов либо идиопатической ранней активации родовой деятельности. Для объяснения механизма начала родов предложены следующие варианты:

- теория падения уровня прогестерона — окситоциновой стимуляции;
- теория децидуальной активации xxviii.

Лучше всего изучена теория падения уровня прогестерона, согласно которой с приближением родов повышается чувствительность надпочечников плода к адренокортикотропному гормону (АКТГ), и в результате усиливается секреция кортизола. Кортизол плода повышает активность плацентарной 17-гидроксилазы, что снижает скорость синтеза прогестерона и усиливает выработку эстрогенов. Изменение

соотношения эстрогенов и прогестерона стимулирует синтез простагландинов, запуская каскад событий, приводящих в итоге к началу родов.

В настоящее время преждевременные роды принято рассматривать как синдром, в реализации которого участвуют такие механизмы, как инфекция или воспаление, снижение маточного и плацентарного кровотока или плацентарные кровоизлияния, перерастяжение матки, стресс и различные процессы, опосредованные иммунной системой<sup>xxix</sup>.

В большинстве случаев точно установить механизм не удаётся. Принято считать, что только взаимодействие множественных факторов риска способно индуцировать переход матки из состояния покоя к началу сократительной деятельности.

### Первичная профилактика

Эффективно:

- ограничение повторных внутриматочных манипуляций (диагностическое выскабливание или кюретаж полости матки во время медицинского аборта)<sup>xxx xxxi</sup> (С-4);
- информирование общественности о повышенном риске преждевременного рождения детей, зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий<sup>xxxii</sup>. Принятие рекомендации по ограничению количества пересаживаемых эмбрионов в зависимости от возраста и прогноза пациентки<sup>xxxiii</sup> (В-3а).

Неэффективен приём поливитаминов до зачатия и на протяжении первых 2 мес беременности<sup>xxxiv</sup> (А-1b).

### Вторичная профилактика

Эффективно внедрение антитабачных программ среди беременных<sup>xxxv</sup> (А-1а).

Неэффективно:

- назначение белково-энергетических пищевых добавок в период беременности<sup>xxxvi</sup> (А-1а);
- дополнительный приём кальция во время беременности<sup>xxxvii</sup> (А-1а);
- дополнительный приём антиоксидантов — витаминов С и Е<sup>xxxviii</sup> (А-1а);
- постельный режим (Bed-rest)<sup>xxxix</sup> (А-1b);
- гидратация (усиленный питьевой режим, инфузионная терапия), используемая в целях нормализации фетоплацентарного кровотока для предотвращения преждевременных родов<sup>xl</sup> (А-1а).

На сегодняшний день спорно:

- лечение заболеваний пародонта во время беременности<sup>xli xlii</sup>;
- использование цервикального пессария<sup>xliii</sup>.

## Отдельные методы профилактики в группе беременных высокого риска преждевременных родов

### Швы на шейку матки

- Неэффективно наложение швов всем беременным при короткой шейке матки кроме женщин из группы высокого риска по преждевременным родам <sup>xliv xlv</sup> (A-1b).
- Однако при длине шейки матки 15 мм и менее при дополнительном интравагинальном введении прогестерона частота преждевременных родов уменьшается <sup>xlvi</sup> (A-1b).

N.B. При беременности двойней наложение швов на укороченную шейку матки, наоборот, повышает риск преждевременных родов <sup>xlvii</sup> (B-3a).

Вместе с тем в ФГУ НЦ АГиП им В.И. Кулакова имеется положительный опыт использования профилактических П-образных и циркулярных швов, которые способствуют пролонгированию беременности до рождения жизнеспособных детей ( $\geq 33$ –34 нед беременности), при двойнях, тройнях и даже четверне <sup>xlviii</sup>.

### Прогестерон

Эффективно:

- назначение в группе высокого риска (прежде всего среди женщин, имеющих преждевременные роды в анамнезе) снижает риск повторных преждевременных родов на 35% <sup>xlix</sup> I (A-1a). Возможные схемы профилактики: 17- $\alpha$ -гидроксипрогестерона капронат (17-ОПК) — еженедельно, начиная с 16–20-й недели беременности внутримышечно по 250 мг до гестационного срока 36 нед <sup>li</sup> <sup>lii liii</sup>,
- прогестерон в вагинальных суппозиториях по 100 мг ежедневно <sup>liv</sup>.

N.B. Следует отметить, что прогестерон и его производные неэффективны при многоплодной беременности <sup>lv</sup> (A-1b).

### Антибактериальная профилактика

Эффективно:

- скрининг и лечение бессимптомной бактериурии, определяемой как наличие бактерий в посеве в количестве более 10<sup>5</sup> КОЕ/мл (A-1a). Выбор препарата зависит от результатов посева (чувствительности к антибиотикам). Возможная схема лечения: ампициллин 500 мг 4 раза в день *per os* в течение 3 сут;
- скрининг и лечение сифилиса <sup>lvi</sup>. Возможные схемы лечения:
  1. первичный, вторичный и ранний латентный — пенициллин по 2,5 млн ЕД (1,5 г) внутримышечно однократно;
  2. поздний латентный — пенициллин по 2,5 млн ЕД (1,5 г) внутримышечно 3 дозы с интервалом в 1 нед.

- скрининг и лечение гонококковой инфекции в группе высокого риска по гонорее (B-2a). Возможные схемы лечения: цефтриаксон 125 мг внутримышечно однократно или цефиксим 400 мг внутримышечно однократно<sup>lvii</sup>.

Неэффективно:

- назначение антибиотиков при целом плодном пузыре (даже при положительном фибронектиновом тесте)<sup>lviii</sup> (A-1a);
- рутинный скрининг на патогенную и условно-патогенную микрофлору нижних отделов половых путей у беременных из группы низкого риска по преждевременным родам, а также антибактериальная терапия при колонизации<sup>lix</sup> (A-1a).

Противоречиво:

- скрининг и лечение бактериального вагиноза у беременных с преждевременными родами в анамнезе<sup>lx</sup>;
- лечение БВ на сроках беременности менее 20 нед (вероятно, снижает риск преждевременных родов)<sup>lxi</sup>. Возможные схемы лечения: метронидазол 500 мг 2 раза в день *per os* 7 сут или клиндамицин 300 мг 2 раза в день *per os* 7 сут.

N.B. В I триместре стоит воздержаться от лечения, так как данные препараты входят в группу, применение которых противопоказано в этот период.

- скрининговая диагностика и лечение хламидийной инфекции<sup>lxii</sup>. Возможные схемы лечения: азитромицин 1 г однократно *per os* или эритромицин 500 мг 4 раза в день *per os* 7 сут.

### Диагностика преждевременных родов

Диагностика преждевременных родов сопряжена с определёнными трудностями, поскольку симптомы, напоминающие начало преждевременных родов, зачастую встречаются при нормальном течении беременности.

Диагноз начала преждевременных родов может быть уточнён с помощью трансвагинального УЗИ с измерением длины шейки матки или определения фибронектина плода в шейечно-влагалищном секрете<sup>lxiii</sup>. Оба метода повышают диагностическую точность и снижают риск ятрогенных осложнений, так как препятствуют гипердиагностике преждевременных родов.

NB: В РФ определение фибронектина в шейечно-влагалищном секрете пока ещё не является доступным методом. Поэтому в целях определения риска преждевременных родов используют доступные тест-системы Actim-Partus.

Для диагностики преждевременных родов важны два показателя:

- регулярные схватки — не менее четырёх схваток за 20 мин наблюдения;
- динамические изменения шейки матки, укорочение и сглаживание. Степень раскрытия шейки матки служит индикатором для прогнозирования эффективности

токолиза. При раскрытии зева >3 см (признак активной фазы первого периода) токолиз, скорее всего, будет неэффективен.

N.B. Изменения шейки матки — более объективный показатель, чем оценка родовой деятельности. При длине шейки матки более 3 см вероятность начала родов в течение ближайшей недели составляет около 1%. Такая пациентка не подлежит госпитализации или может быть выписана из стационара<sup>lxiv</sup> (B-2a).

### **Дифференциальная диагностика**

При угрожающих преждевременных родах, основным симптомом которых являются боли внизу живота и в пояснице, дифференциальная диагностика проводится с болезнями органов брюшной полости, в первую очередь, с заболеваниями кишечника (спастическим колитом, острым аппендицитом), заболеваниями почек и мочевыводящих путей (пиелонефритом, мочекаменной болезнью, циститом). При возникновении болей в области матки необходимо исключить некроз узла миомы, несостоятельность рубца на матке, ПОНРП.

### **Ведение преждевременных родов. Общие положения**

Тактика ведения преждевременных родов зависит от гестационного срока, клинической картины (угрожающие или начавшиеся преждевременные роды) и целостности плодного пузыря и должна следовать следующим основным направлениям:

- прогнозирование начала наступления преждевременных родов;
- повышение жизнеспособности плода (профилактика РДС плода);
- пролонгирование беременности для перевода матери в учреждения более высокого уровня, проведения профилактики РДС, подготовки к рождению недоношенного ребёнка;
- профилактика и лечение инфекционных осложнений, в том числе при преждевременном разрыве плодных оболочек.

#### *Прогнозирование начала наступления преждевременных родов*

Это важная в практическом отношении проблема. В 1990-е годы были оценены многочисленные прогностические индикаторы преждевременных родов: от шкалы Creasy до определения цервико-вагинального фибронектина.

На сегодняшний день используются несколько маркёров преждевременных родов:

- определение длины шейки матки с помощью гинекологического исследования или УЗИ. Чаще всего используют показатели: <2,5 см<sup>lxv</sup>, <3 см<sup>lxvi</sup>. При неосложнённой беременности эти методы позволяют выявить женщин с повышенным риском преждевременных родов (например, при длине шейки 2,5 см и менее риск преждевременных родов повышается в 6 раз по сравнению с популяцией). Однако чувствительность этого метода низкая (25–30% для гинекологического исследования и 35–40% для УЗИ), что не позволяет использовать данный тест в качестве скрининга<sup>lxvii</sup>;

- тест Actim-Partus для определения зрелости шейки матки. Отрицательный результат указывает на низкий риск преждевременных родов в течение 7 сут после проведения теста;
- прогностическая ценность отрицательного результата — 94%<sup>lxxviii</sup>.

N.B. Наиболее точным на сегодня маркером преждевременных родов является выявление фибронектина в шейечно-влагалищном секрете на сроке беременности до 35 нед, что свидетельствует о повышенном риске преждевременных родов, особенно в течение 2 нед с момента проведения теста. Обычно фибронектин плода отсутствует в шейечно-влагалищном секрете с 24 нед беременности почти до родов; однако в 24–26 нед его обнаруживают у 3–4% женщин; риск преждевременных родов у этих женщин значительно повышен. Для клинической практики очень важно то, что этот тест имеет высокую прогностическую ценность отрицательного результата — при отсутствии фибронектина во влагалищном секрете вероятность того, что женщина родит в течение 1 нед, составляет около 1%<sup>lxxix lxxx</sup>.

Для более точного прогнозирования преждевременных родов необходимо использовать комплексную оценку: клинические симптомы и данные объективного обследования.

#### *Профилактика респираторного дистресс-синдрома плода*

Усилия, направленные на повышение жизнеспособности плода при преждевременных родах, заключаются в антенатальной профилактике РДС глюкокортикоидами. Антенатальная глюкокортикоидная терапия (АКТ) для ускорения созревания лёгких плода используется с 1972 года<sup>lxxxi</sup>. АКТ высокоэффективна для снижения риска развития РДС, ВЖК и неонатальной смерти недоношенных новорождённых при сроке беременности 24–34 полных недели (34 нед, 0 сут)<sup>lxxii</sup> (A-1a).

Схемы применения:

- 2 дозы бетаметазона внутримышечно по 12 мг с интервалом в 24 ч (эта схема наиболее часто встречалась в РКИ, вошедших в систематический обзор);
- 4 дозы дексаметазона внутримышечно по 6 мг с интервалом в 12 ч;
- 3 дозы дексаметазона по 8 мг внутримышечно через 8 ч.

N.B. Эффективность препаратов одинакова, однако следует учитывать, что при назначении дексаметазона отмечается более высокая частота госпитализации в ПИТ, но более низкая частота ВЖК, чем у бетаметазона<sup>lxxiii</sup> (A-1b).

Показания для проведения профилактики РДС:

- преждевременный разрыв плодных оболочек;
- клинические признаки преждевременных родов (см. выше) в 24–34 полных недель (34 нед, 0 сут). Любое сомнение в истинном гестационном сроке стоит трактовать в сторону меньшего и провести профилактику;
- беременные, нуждающиеся в досрочном родоразрешении из-за осложнений беременности или ухудшения ЭГЗ — гипертензивные состояния, СЗРП, предлежание плаценты, сахарный диабет, гломерулонефрит и т.д.

N.V. Повторные курсы глюкокортикоидов по сравнению с однократным курсом не приводят к снижению заболеваемости новорождённых и не рекомендуются к применению<sup>lxxiv</sup> (A-1a).

N.V. Спорным вопросом остаётся эффективность АКТ при сроках после 34 нед. Возможно, лучшей рекомендацией на сегодняшний день может быть назначение АКТ при сроке гестации более 34 нед при имеющихся признаках незрелости лёгких плода.

#### *Пролонгирование беременности. Токолиз*

Токолиз не влияет на частоту преждевременных родов и перинатальную смертность, но позволяет выиграть время для профилактики РДС у плода и перевода беременной в перинатальный центр, таким образом, косвенно способствует подготовке недоношенного к рождению.

Акушерские противопоказания к проведению токолиза:

- хориоамнионит;
- отслойка нормально или низко расположенной плаценты (опасность развития матки Кювелера);
- состояния, когда пролонгирование беременности нецелесообразно (эклампсия, преэклампсия, тяжёлые экстрагенитальные заболевания матери).

Противопоказания со стороны плода:

- пороки развития плода, несовместимые с жизнью;
- антенатальная гибель плода.

#### **Выбор токолитика**

##### *β<sub>2</sub>-адреномиметики*

На сегодняшний день наиболее распространены и изучены в плане материнских и перинатальных эффектов селективные β<sub>2</sub>-адреномиметики, представителями которых в нашей стране являются гексопреналин («Гинипрал») и фенотерол («Партусистен»).

Противопоказания для использования β<sub>2</sub>-адреномиметиков:

- сердечно-сосудистые заболевания матери (стеноз устья аорты, миокардит, тахикардии, врождённые и приобретённые пороки сердца, нарушения сердечного ритма);
- гипертиреоз;
- закрытоугольная форма глаукомы;
- инсулинозависимый сахарный диабет;
- дистресс плода, не связанный с гипертонусом матки.

Побочные эффекты:

- материнские — тошнота, рвота, головные боли, гипокалиемия, повышение содержания глюкозы в крови, нервозность/беспокойство, тремор, тахикардия, одышка, боль в груди, отёк лёгких;
- плодовые — тахикардия, гипербилирубинемия, гипокальциемия.

N.B. Частота побочных эффектов зависит от дозы  $\beta_2$ -адреномиметиков. При появлении тахикардии, гипотензии скорость введения препарата должна быть снижена, при появлении загрудинных болей введение препарата должно быть прекращено.

### **Рекомендуемые схемы** <sup>lxxv</sup>

*Гексопреналин (гексопреналина сульфат) — «Гинипрал»*

Массивный токолиз следует начинать с болюсного введения 10 мкг (одна ампула по 2 мл) в разведении в 10 мл изотонического раствора в течение 5–10 мин с последующей инфузией со скоростью 0,3 мкг/мин.

При проведении длительного токолиза рекомендуемая доза «Гинипрала» — 0,075 мкг/мин. Максимальная суточная доза — 430 мкг/сут. При приготовлении раствора для введения с использованием внутривенных систем концентрат для инфузий разводят 500 мл изотонического раствора натрия хлорида. Приготовленный раствор вводят внутривенно капельно.

Расчёт дозы — 0,3 мкг/мин соответствует следующим вариантам: одна ампула (25 мкг) — 120 капель/мин, две ампулы (50 мкг) — 60 капель/мин и т.д.

При использовании инфузوماتов: 75 мкг концентрата для инфузий (три ампулы) разводят до 50 мл изотоническим раствором натрия хлорида. Указанная дозировка используется как ориентировочная — подбирается индивидуально.

*Фенотерол (фенотерола гидробромид) — «Партусистен»*

При приготовлении раствора для введения с использованием внутривенных систем концентрат для инфузий (две ампулы по 0,5 мг, т.е. 1 мл — 2,5 мкг) разводят в 500 мл изотонического раствора натрия хлорида. Начинают инфузию со скоростью 0,5 мкг/мин (5 капель/мин), увеличивая дозу, при необходимости, каждые 15 мин до достижения эффекта. Чаще всего эффективная доза соответствует 1,5–2 мкг/мин (15–20 капель/мин).

Внутривенный токолиз проводят в положении женщины на левом боку под кардиомониторным контролем.

При использовании  $\beta_2$ -адреномиметиков необходим контроль:

- частоты сердечных сокращений матери — каждые 15 мин;
- артериального давления матери — каждые 15 мин;
- уровня глюкозы крови — каждые 4 ч;
- объёма вводимой жидкости и диуреза;
- аускультация лёгких — каждые 4 ч;
- мониторинг состояния плода и сократительной активности матки.

N.B. Поддерживающая терапия (продолжение приёма препарата *per os*) для профилактики преждевременных родов неэффективна<sup>lxxvi</sup> (A-1a) и имеет ряд побочных эффектов.

#### Блокаторы кальциевых каналов

На сегодняшний день перспективными препаратами для токолитической терапии вследствие меньшей выраженности побочных эффектов со стороны беременной являются блокаторы кальциевых каналов (чаще используется нифедипин), поскольку доказаны их преимущества по сравнению с другими подобными препаратами<sup>lxxvii</sup> (A-1a):

- меньшая частота побочных эффектов;
- увеличение продолжительности пролонгирования беременности (снижение неонатальных осложнений некротизирующего энтероколита, ВЖК и неонатальной желтухи).

N.B. В России в качестве токолитического средства нифедипин не зарегистрирован, поэтому перед его использованием необходимо предупредить пациентку и включить соответствующий пункт в информированное согласие, которое должно оформляться во всех случаях вмешательств во время беременности и родов.

#### Схемы применения нифедипина:

- 20 мг *per os*, далее (если сокращения матки сохраняются) через 30 мин 20 мг повторно, затем по 20 мг каждые 3–8 ч в течение 48 ч по показаниям. Максимальная доза — 160 мг/сут;
- 10 мг сублингвально, затем при необходимости каждые 20 мин по 10 мг (максимальная дозировка в течение первого часа — 40 мг), затем каждые 4 ч по 20 мг до 48 ч<sup>lxxviii</sup>.

#### Побочные эффекты (только материнские):

- гипотензия (крайне редко проявляется у пациенток с нормотонией);
- тахикардия;
- головные боли, головокружение, тошнота.

#### Рекомендуемый мониторинг при токолизе нифедипином:

- постоянный контроль ЧСС плода, пока имеются маточные сокращения;
- измерение пульса, АД каждые 30 мин в течение первого часа, затем ежечасно в течение первых 24 ч, затем каждые 4 ч.

Продолжительность токолиза — 48 ч для проведения профилактики РДС, перевода в перинатальный центр.

N.B. Поддерживающая терапия неэффективна<sup>lxxix lxxx</sup> (A-1a).

Ингибиторы циклооксиггеназы — индометацин (применяется до 32 нед беременности)

- Материнские побочные эффекты: тошнота, рефлюкс-гастрит.

- Плодовые побочные эффекты: преждевременное закрытие артериального протока, олигурия плода и маловодие.

N.B. частота побочных эффектов значительно меньше при использовании не более 48 ч при гестационном сроке менее 32 нед<sup>lxxxix</sup>.

Противопоказания:

- нарушения свёртываемости;
- кровоточивость;
- нарушения функции печени;
- язвенная болезнь;
- бронхиальная астма;
- повышенная чувствительность к ацетилсалициловой кислоте.

Схема острого токолиза: начиная с 50–100 мг ректально или *per os*, затем по 25 мг каждые 6 ч (не более 48 ч).

### **Сульфат магния**

Сульфат магния до настоящего времени остаётся одним из наиболее популярных токолитиков, несмотря на отсутствие у него явного токолитического эффекта.

Использование в качестве токолитика не рекомендуется<sup>lxxxii</sup>.

N.B. В 2009 году были опубликованы результаты метаанализа, оценивавшего нейпротективные возможности магния сульфата, назначаемого при угрожающих или начавшихся преждевременных родах. Результаты свидетельствуют: использование магния сульфата привело к снижению частоты тяжёлой формы ДЦП. При этом ЧБНЛ составило 63<sup>lxxxiii</sup>.

На сегодняшний день остаются неясными режим дозирования препарата, а также его влияние на отдалённые исходы у детей. Рабочая группа обязательно вернётся к данному вопросу при следующей переработке протокола.

N.B. Токолитические препараты назначают в режиме монотерапии. Комбинация препаратов используется в исключительных случаях, так как увеличивает риск побочных эффектов<sup>lxxxiv</sup>.

### **Профилактика инфекционных осложнений**

Во время преждевременных родов антибиотики должны быть назначены с профилактической целью. Первая доза должна быть введена как минимум за 4 ч до рождения ребёнка<sup>lxxxv</sup> (B-2a).

Схема применения:

- ампициллин — начальная доза 2 г внутривенно сразу после диагностики преждевременных родов, затем по 1 г каждые 4 ч до родоразрешения;

- цефалоспорины первого поколения — начальная доза 1 г внутривенно, затем каждые 6 ч до родоразрешения;
- при положительном результате посева на  $\beta$ -гемолитический стрептококк (БГС) — начальная доза 3 г пенициллина внутривенно, затем по 1,5 г каждые 4 ч до родоразрешения<sup>lxxxvi</sup>.

### Родоразрешение

Наименьшего уровня смертности среди новорождённых, родившихся преждевременно, особенно глубоко недоношенными, удаётся достичь при незамедлительном начале высококачественной неонатальной помощи, что возможно только в условиях перинатального центра. Поэтому беременные из группы риска рождения ребёнка весом менее 1500 г должны быть переведены в стационар третьего уровня антенатально. Решение о переводе беременной принимается в соответствии с клинической ситуацией<sup>lxxxvii</sup>.

Регулярные схватки (четыре за 20 мин) и раскрытие маточного зева	До 33 нед и 6 сут беременности	34–37 нед беременности
<3 см	Перевод на третий (второй) уровень; начать профилактику РДС; начать токолиз	Перевод на второй (третий) уровень; начать токолиз (на время транспортировки)
3 см и более	Для первого уровня — вызов неонатологической реанимационной бригады перинатального центра; роды	Вызов неонатолога; роды

На всех этапах оказания помощи необходимо полностью информировать пациентку о её состоянии, о состоянии плода, прогнозе исхода преждевременных родов для новорождённого, выбранной акушерской тактике и возможных осложнениях.

Основная характеристика состояния плода — изменения ЧСС. Во время родов должен осуществляться тщательный мониторинг этого показателя.

N.V. Постоянная КТГ не имеет преимуществ перед длительной (например, по 40 мин через 1 час) КТГ или периодической аускультацией<sup>lxxxviii lxxxix</sup>.

При преждевременных родах может быть использован любой вид обезболивания, немедикаментозного и медикаментозного.

N.V. Эпидуральная анальгезия предпочтительнее наркотических анальгетиков для обезболивания преждевременных родов из-за большей эффективности и меньшей токсичности<sup>xc xci</sup> (A-1b).

Неэффективно:

- рутинное использование эпизиотомии для профилактики травм плода;
- использование выходных щипцов для рождения головки<sup>xcii</sup>.

Вакуум-аспирация не должна использоваться при преждевременных родах ранее 34 нед беременности из-за повышения риска неонатальной заболеваемости, связанной с высокой частотой субгалеальных (между апоневрозом и надкостницей) гематом<sup>xciii</sup> (B-3a).

#### *Методы родоразрешения*

Выбор метода родоразрешения зависит от состояния матери, плода, его предлежания, срока беременности, готовности родовых путей и возможностей учреждения, где происходят преждевременные роды.

Плановое кесарево сечение по сравнению с родами через естественные родовые пути не улучшает исходов для недоношенного ребёнка, при этом увеличивая материнскую заболеваемость. Поэтому роды через естественные родовые пути для недоношенного плода в головном предлежании предпочтительны, особенно после 32 нед беременности<sup>xciv</sup> <sup>xcv</sup>.

Кесарево сечение должно проводиться по обычным акушерским показаниям. Данные об эффективности оперативного родоразрешения при тазовом предлежании противоречивы<sup>xcvi</sup>. Решение о выборе метода родов должны приниматься индивидуально на основании клинических показаний.

N.B. При ножном предлежании показано кесарево сечение<sup>xcvii</sup> (B-3a).

Выбор вида разреза на матке во время кесарева сечения зависит от срока беременности, предлежания плода, выраженности нижнего сегмента.

После рождения недоношенного ребёнка отсрочка пережатия пуповины на 30–120 с (если нет особых показаний) имеет преимущества по сравнению с ранним пережатием: снижает риск анемий, требующих гемотрансфузии, и ВЖК<sup>xcviii</sup> (A-1a).

#### *Дородовое излитие вод при недоношенной беременности*

ДИВ при недоношенной беременности осложняет течение беременности в 2–3% случаев, но связано с 40% преждевременных родов и, как следствие, является значительной причиной в структуре неонатальной заболеваемости и смертности<sup>xcix</sup>. Три основные причины неонатальной смертности связаны с ДИВ: недоношенность, сепсис и гипоплазия лёгких.

Новорождённые с ВУИ, проявившейся сепсисом, имеют смертность в четыре раза выше с. Риск для матери связан, прежде всего, с хориоамнионитом (13–60%). Доказана связь между восходящей инфекцией из нижних отделов генитального тракта и ДИВ. Каждая третья пациентка с ДИВ при недоношенной беременности имеет положительные результаты посевов культуры генитального тракта<sup>ci</sup>, более того, исследования доказали возможность проникновения бактерий через интактные мембраны<sup>cii</sup>.

## Диагностика

Во многих случаях диагноз очевиден в связи с жидкими прозрачными выделениями из влагалища.

N.V. При подозрении на ДИВ желательно избегать влагалищного исследования, кроме случаев, когда есть признаки активной родовой деятельности, так как это значительно увеличивает риск распространения инфекции и вряд ли определит тактику дальнейшего ведения беременности и родов<sup>сiii</sup> (B-2b).

Если разрыв оболочек произошёл достаточно давно, диагностика может быть затруднена. Возможно проведение следующих диагностических тестов после тщательного сбора анамнеза:

- предложить пациентке чистую прокладку и оценить характер и количество выделений через час;
- произвести осмотр на гинекологическом кресле стерильными зеркалами — жидкость, вытекающая из цервикального канала или находящаяся в заднем своде, подтверждает диагноз;
- провести «цитологический тест» — симптом «папоротника» — (частота ложноотрицательных ответов более 20%);
- использовать одноразовые тест-системы (ActimPROM, Amnisure, «Амниотест»);
- провести УЗИ — олигогидрамнион в сочетании с указанием на истечение жидкости из влагалища подтверждает диагноз ДИВ (B-2b).

## Тактика ведения беременности

Вероятность развития родовой деятельности при излитии околоплодных вод находится в прямой зависимости от гестационного срока: чем меньше срок, тем больше период до наступления регулярной родовой деятельности (латентный период). В первые сутки после преждевременного излития вод спонтанные роды начинаются:

- a. в 26% случаев при массе плода 500–1000 г;
- b. в 51% случаев при массе плода 1000–2500 г;
- c. в 81% случаев при массе плода более 2500 г.

Пролонгирование беременности при сроках беременности менее 22 нед нецелесообразно из-за неблагоприятного прогноза для плода (ниже срока жизнеспособности) и высокой частоты гнойно-септических осложнений матери. Рекомендуется прерывание беременности.

В сроках 22–24 нед прогноз также неблагоприятен. Родители должны быть осведомлены, что дети, родившиеся до 24 нед, вряд ли выживут, а те, что выживут, вряд ли будут здоровыми.

Выбор тактики ведения при ДИВ при недоношенной беременности должен быть оформлен в виде информированного согласия пациентки.

Одна из основных задач при поступлении пациентки с подозрением на отхождение вод — как можно более точно определить срок беременности, так как от этого зависит выбор тактики.

При сроке до 34 нед при отсутствии противопоказаний показана выжидательная тактика <sup>civ</sup> (B-3a).

Противопоказания для выбора выжидательной тактики:

- хориоамнионит;
- осложнения беременности, требующие срочного родоразрешения (преэклампсия/эклампсия, отслойка плаценты, кровотечение при предлежании плаценты);
- декомпенсированные состояния матери;
- декомпенсированные состояния плода.

При поступлении пациентки в стационар первого или второго уровня с подозрением на ДИВ при гестационном сроке до 34 нед — перевод в акушерский стационар третьего уровня.

*Выжидательная тактика (без влагалищного осмотра)*

Наблюдение за пациенткой осуществляется в палате отделения патологии беременности с ведением специального листа наблюдений в истории родов с фиксацией каждые 4 ч:

- температуры тела;
- пульса;
- ЧСС плода;
- характера выделений из половых путей;
- родовой деятельности.

Объём дополнительного обследования:

- посев отделяемого из цервикального канала на  $\beta$ -гемолитический стрептококк, микрофлору и чувствительность к антибиотикам — при первом осмотре в зеркалах;
- ОАК — количество и формула лейкоцитов (1 раз в 2–3 сут при отсутствии клинических признаков инфекции);
- определение С-реактивного белка в крови;
- оценка состояния плода — УЗИ, ультразвуковая доплерометрия, КТГ регулярно, не реже 1 раза в 2–3 сут.

N.V. Биофизический профиль плода при ДИВ оценивать нецелесообразно.

Токолитики при преждевременных родах показаны на период не более 48 ч для перевода в перинатальный центр и проведения курса глюкокортикоидов <sup>cv</sup> (B-2a).

Профилактическое использование токолитиков неэффективно (A-1b) <sup>cvi</sup>.

Антибиотикопрофилактика должна начинаться сразу после постановки диагноза ДИВ и продолжаться до рождения ребёнка (в случае задержки родов может быть ограничена 7–10 сут)<sup>cvii</sup>.

Схемы назначения антибиотиков:

- эритромицин per os 0,5 г через 6 ч до 10 сут;
- ампициллин per os по 0,5 г каждые 6 ч до 10 сут;
- при положительном высеве β-гемолитического стрептококка — пенициллин по 1,5 г внутримышечно каждые 4 ч<sup>cviii</sup>.

N.B. При ДИВ не должен использоваться ко-амоксиклав из-за повышения риска НЭК<sup>cix</sup> (A-1b).

Для профилактики РДС плода используют глюкокортикоиды:

- 24 мг бетаметазона (по 12 мг внутримышечно через 24 ч);
- 24 мг дексаметазона (по 6 мг внутримышечно каждые 12 ч)<sup>cx</sup> (A-1a).

Назначение глюкокортикоидов противопоказано при манифестирующих признаках инфекции.

N.B. Проведение амниоинфузии для профилактики лёгочной гипоплазии не эффективно<sup>cxі</sup>.

Внутриматочная инфекция, которая определяется как позитивная культура околоплодных вод, осложняет 36% ДИВ при недоношенной беременности. В большинстве случаев инфекция развивается субклинически<sup>cxii</sup>.

Признаки хориоамнионита:

- лихорадка матери (>38° С);
- тахикардия плода (>160 ударов в минуту);
- тахикардия матери (>100 ударов в минуту) — все три симптома не являются патогномоничными;
- выделения из влагалища с гнилостным запахом;
- повышение тонуса матки (оба последних симптома служат поздними признаками инфекции).

N.B. Лейкоцитоз (>18×10<sup>9</sup>/мл) и нейтрофильный сдвиг лейкоцитарной формулы обладают низкой прогностической ценностью для подтверждения наличия инфекции. Необходимо определение этих показателей в динамике (1 раз в 1–2 сут).

Хориоамнионит — абсолютное показание к быстрому родоразрешению, не является противопоказанием к оперативному родоразрешению по обычной методике.

При отсутствии активной родовой деятельности и шансов быстрого рождения ребёнка метод выбора для родоразрешения — кесарево сечение<sup>cxiii</sup>.

При подозрении на хориоамнионит должна быть начата антибактериальная терапия, то есть к вводимому препарату (например, ампициллину) должен быть добавлен второй препарат из другой группы, например: гентамицин в дозе: 5 мг/кг массы тела внутривенно 1 раз в сутки. Кроме этого, при подтверждении диагноза хориоамнионита после родоразрешения к назначениям добавляют метрогил по 100 мг каждые 8 ч.

Показания для отмены антибактериальной терапии — 2 сут нормальной температуры тела.

При ДИВ на сроке 34 нед и более длительная выжидательная тактика (более 12–24 ч) не показана, так как повышает риск внутриматочной инфекции и компрессии пуповины без улучшения исходов для плода<sup>cxiv</sup> (В-3b). Но решение о вмешательстве следует принимать, основываясь, прежде всего, на комплексной клинической оценке ситуации после получения информированного согласия пациентки.

При пограничном сроке 32–34 нед беременности выбор тактики зависит от зрелости лёгких плода, которая может быть определена по результатам исследования выделяемого из цервикального канала или материала, полученного в результате трансабдоминального амниоцентеза<sup>cxv</sup>.

## Использованная литература

<sup>i</sup> Goldenberg R.L., Rouse D.J. The prevention of premature birth. // N. Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 339. — P. 313–320.

<sup>ii</sup> Slattery M.M., Morrison J.J. Preterm delivery. // Lancet. — 2002. — N360. — P. 1489–1497.

<sup>iii</sup> World Health Organization. WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 1977. — N 56. — P. 247–253.

<sup>iv</sup> Tucker J.M., Goldenberg R.L., Davis R.O., Copper R.L., Winkler C.L., Hauth J.C. Etiologies of preterm birth in an indigent population: is prevention a logical expectation? // Obstet. Gynecol. — 1991. — N77. — P. 343–347.

<sup>v</sup> Mercer B.M., Goldenberg R.L., Meis P.J., et al. The preterm prediction study: prediction of preterm premature rupture of membranes through clinical findings and ancillary testing. // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2000. — N183. — P. 738–745.

<sup>vi</sup> Ananth C.V., Joseph K.S., Oyelese Y., Demissie K., Vintzileos A.M. Trends in preterm birth and perinatal mortality among singletons: United States, 1989 through 2000. // Obstet. Gynecol. — 2005. — Vol. 105. — P. 1084–1088.

<sup>vii</sup> Jackson R.A., Gibson K.A., Wu Y.W., Croughan M.S. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. // Obstet. Gynecol. — 2004. — N103. — P. 551–563.

<sup>viii</sup> Mercer B.M., Goldenberg R.L., Moawad A.H., et al. The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1999. — N181. — P. 1216–1221.

<sup>ix</sup> Mercer B.M., Goldenberg R.L., Moawad A.H. et al. The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. National Institute of Child Health and Human Development Maternal - Fetal Medicine Units Network. // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1999. — N181. — P. 216–1221.

<sup>x</sup> Krupa F.G., Faltin D., Cecatti J.G., Surita F.G., Souza J.P. Predictors of preterm birth. // Int. J. Gynaecol. Obstet. — 2006. — N94. — P. 5–11.

<sup>xi</sup> Jakobsson M., Gissler M., Sainio S., Paavonen J., Tapper A.M. Preterm delivery after surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia. // Obstet. Gynecol. — 2007. — N109. — P. 309–313.

<sup>xii</sup> Bermudez E.A., Rifai N., Buring J.E., Manson J.E., Ridker P.M. Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women. // Am. J. Cardiol. — 2000. — N89. — P. 1117–1119.

<sup>xiii</sup> Tamura T., Goldenberg R.L., Freeberg L.E., Cliver S.P., Cutter G.R., Hoffman H.J. Maternal serum folate and zinc concentrations and their relationship to pregnancy outcome. // Am. J. Clin. Nutr. — 1992. — N56. — P. 365–370.

<sup>xiv</sup> Hendler I., Goldenberg R.L., Mercer B.M. et al. The preterm prediction study: association between maternal body mass index (BMI) and spontaneous preterm birth. // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2005. — N192. — P. 882–886.

<sup>xv</sup> Scholl T.O. Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant. // Am. J. Clin. Nutr. — 2005. — N 81. — P. 1218S–1222S.

<sup>xvi</sup> Goldenberg R.L., Tamura T. Prepregnancy weight and pregnancy outcome. // JAMA. — 1996. — N275. — P. 1127–1128.

<sup>xvii</sup> Copper R.L., Goldenberg R.L., Das A. et al. The preterm prediction study: maternal stress is associated with spontaneous preterm birth at less than thirty-five weeks gestation. // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1996. — N175. — P. 1286–1292.

<sup>xviii</sup> Rich-Edwards J.W., Grizzard T.A. Psychosocial stress and neuroendocrine mechanisms in preterm delivery. // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2005. — Vol. 192. — N5. — P. 30–35.

<sup>xix</sup> Dayan J. et al. Role of Anxiety and Depression in the Onset of Spontaneous Preterm Labor. // Am. J. Epidemiol. — 2002. — Vol. 155. — P. 293–301.

- <sup>xx</sup> Bansil P. et al. Maternal and fetal outcomes among women with depression. // *J. Womens Health (Larchmt)*. — 2010. — Vol. 19. — N2. — P. 329–334.
- <sup>xxi</sup> Smith L.K., Draper E.S., Manktelow B.N., Dorling J.S., Field D.J. Socioeconomic inequalities in very preterm birth rates. // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal*. — 2007. — N92. — P. F11–14.
- <sup>xxii</sup> Smith G.C., Pell J.P., Dobbie R. Interpregnancy interval and risk of preterm birth and neonatal death: retrospective cohort study. // *BMJ*. — 2003. — N327. — P. 13.
- <sup>xxiii</sup> Vergnes J.N., Sixou M. Preterm low birthweight and paternal periodontal status: a meta-analysis. // *Am J ObstetGynecol*. — 2007. — N196. — P. 135 e1–7.
- <sup>xxiv</sup> McDonald H.M., Brocklehurst P., Gordon A. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. — *Cochrane Data base Syst. Rev.* — 2007. — 1: CD000262.
- <sup>xxv</sup> Krupa F.G., Faltin D., Cecatti J.G., Surita F.G., Souza J.P. Predictors of preterm birth. // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* — 2006. — N94. — P. 5–11.
- <sup>xxvi</sup> Melamed N. et al. Fetal gender and pregnancy outcome. // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* — 2010. — Vol. 23. — N 4. — P. 338–344.
- <sup>xxvii</sup> Bruinsma F. et al. Precancerous changes in the cervix and risk of subsequent preterm birth. // *BJOG*. — 2007. — N114. — P. 70–80.
- <sup>xxviii</sup> Sfakianaki A.K., Norwitz E.R. Mechanisms of progesterone action in inhibiting prematurity. // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* — 2006. — N19. — P. 763–772.
- <sup>xxix</sup> Romero R., Espinoza J., Kusanovic J. et al. The preterm parturition syndrome. // *BJOG*. — 2006. — N113. — P. 17–42.
- <sup>xxx</sup> Ancel P.Y., Lelong N., Papiernik E., et al. for EUROPOP. History of induced abortion as a risk factor for preterm birth in European countries: results of the EUROPOP survey. // *Hum. Reprod.* — 2004. — N19. — P. 734–740.
- <sup>xxxi</sup> Jakobsson M., Gissler M., Sainio S. et al. Preterm delivery after surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia. // *Obstet. Gynecol.* — 2007. — N109. — P. 309–313.
- <sup>xxxii</sup> Heijnen E., De Klerk C. et al. A mild treatment strategy for in vitro fertilisation: a randomised non-inferiority trial. // *Lancet*. — 2007. — N369. — P. 743–749.
- <sup>xxxiii</sup> Min J.K., Claman P., Hughes E. et al. Guidelines for the number of embryos to transfer following in vitro fertilization. // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* — 2006. — N28. — P. 799–813.
- <sup>xxxiv</sup> Czeizel A.E., Dudas I., Metnecki J. Pregnancy outcomes in a randomised controlled trial of periconceptional multivitamin supplementation. Final report. // *Arch. Gynecol. Obstet.* — 1994. — N255. — P. 131–139.
- <sup>xxxv</sup> Lumley J., Oliver S.S., Chamberlain C., Oakley L. Interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. — *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2004. — 4: CD001055.
- <sup>xxxvi</sup> Kramer M.S., Kakuma R. Energy and protein intake in pregnancy. — *Cochrane Database of Syst. Rev.* — 2003. — 4: CD000032.
- <sup>xxxvii</sup> Hofmeyr G.J., Atallah A.N., Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. — *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2006. — 3: CD001059.
- <sup>xxxviii</sup> Rumbold A.R., Crowther C.A., Haslam R.R. et al. Vitamins C and E and the risks of preeclampsia and perinatal complications. // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — N354. — P. 1796–1806.
- <sup>xxxix</sup> Sosa C., Althabe F., Belizán J., Bergel E. Bed rest in singleton pregnancies for preventing preterm birth. — *Cochrane Database of Syst. Reviews.* — 2004. — Issue 1. Art. No.: CD003581. DOI: 10.1002/14651858.CD003581.pub2.
- <sup>xl</sup> Stan C., Boulvain M., Hirsbrunner-Amagbaly P., Pfister R. Hydration for treatment of preterm labour. — *Cochrane Database of Syst. Reviews.* — 2010. — Issue 2.
- <sup>xli</sup> Vergnes J.N., Sixou M. Preterm low birthweight and paternal periodontal status: a meta-analysis. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2007. — N196. — 135.e1–7.
- <sup>xlii</sup> Polyzos N.P. et al. Effect of periodontal disease treatment during pregnancy on preterm birth incidence: a metaanalysis of randomized trials. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2009. — Vol. 200. — P. 225–232.
- <sup>xliii</sup> Abdel-Aleem H., Shaaban O.M., Abdel-Aleem M.A. Cervical pessary for preventing preterm birth. — *Cochrane Database of Syst. Reviews.* — 2010. — Issue 9. Art. No.: CD007873. DOI: 10.1002/14651858.CD007873.pub2.
- <sup>xliiii</sup> Alfirevic Z., Heath V.C., et al. Cervical cerclage for prevention of preterm delivery in women with short cervix: randomised controlled trial. // *Lancet*. — 2004. — N363. — P. 1849–1853.
- <sup>xlv</sup> Berghella V., Odibo A., To M.S., Rust O., Althuisius S.M. Cerclage for short cervix on ultrasonography; meta-analysis of trials using individual patient data. // *Obstet. Gynecol.* — 2005. — N106. — P. 181–189.
- <sup>xlvi</sup> Fonseca E.B., Celik E., Parra M., Singh M., Nicolaides K.H. Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — N357. — P. 462–469.
- <sup>xlvii</sup> Berghella V., Odibo A., To M.S., Rust O., Althuisius S.M. Cerclage for short cervix on ultrasonography; meta-analysis of trials using individual patient data // *Obstet. Gynecol.* — 2005. — N106. — P. 181–189.
- <sup>xlviii</sup> Khodzhaeva Z., Sukhikh G. et al. Experience with cervical cerclage in multiple pregnancies. // *The journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* — 2009. — Vol. 21.
- <sup>xlix</sup> Sanchez-Ramos L., Kaunitz A.M., Delke I. Progestational agents to prevent preterm birth: a meta-analysis of randomized controlled trials. // *Obstet. Gynecol.* — 2005. — N10. — P. 273–279.
- <sup>l</sup> Su L.L., Samuel M., Chong Y.S. Progestational agents for treating threatened or established preterm labour. — *Cochrane Database of Syst. Reviews.* — 2010. — Issue 1. Art. No.: CD006770. DOI: 10.1002/14651858.CD006770.pub2.
- <sup>li</sup> Meis P.J., Klebanoff M., Thom E. et al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate. // *N. Eng. J. Med.* — 2003. — N348. — P. 2379–2385.
- <sup>lii</sup> Meis P.J. Society for Maternal-Fetal Medicine. 17-hydroxyprogesterone for the prevention of preterm delivery. // *Obstet. Gynecol.* — 2005. — N105. — P. 128–135.
- <sup>liii</sup> Dodd J.M., Flenady V., Cincotta R., Crowther C.A. Prenatal administration of progesterone for preventing PTB. — *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2006. — Issue 1. Art. No.: CD004947. DOI: 10.1002/14651858.CD004947.pub2.
- <sup>liiii</sup> Da Fonseca E.B., Bittar R.E., Carvalho M.H., Zugaib M. 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. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2003. — N188(2). — P. 419–424.
- <sup>liv</sup> Caritis S., Rouse D. A randomized controlled trial of 17\_hydroxyprogesterone caproate (17\_OHPC) for the prevention of preterm birth in twins. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2006. — N195. — S2.

- <sup>lvi</sup> Goldenberg R.L., Culhane J.F., Iams J.D., Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. // *Lancet*. — 2008. — N371. — P. 75–84.
- <sup>lvii</sup> Brocklehurst P. Antibiotics for gonorrhoea in pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2002. — 2:CD000098.
- <sup>lviii</sup> Andrews W.W., Sibai B.M., Thom E.A., et al. Randomized clinical trial of metronidazole plus erythromycin to prevent spontaneous preterm delivery in fetal fibronectin-positive women. // *Obstet. Gynecol.* — 2003. — N101. — P. 847–855.
- <sup>lix</sup> McDonald H.M., Brocklehurst P., Gordon A. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. — *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2007. — 1:CD000262.
- <sup>lx</sup> McDonald H.M., Brocklehurst P., Gordon A. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. — *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2007. — 1:CD000262.
- <sup>lxi</sup> Swadpanich U., Lumbiganon P., Prasertcharoensook W., Laopaiboon M. Antenatal lower genital tract infection screening and treatment programs for preventing preterm delivery. — *Cochrane Database of Syst. Reviews.* — 2008. — Issue 2. Art. No.: CD006178.
- <sup>lxii</sup> Martin D.H., Eschenbach D.A., Cotch M.F. et al. Double-blind placebo-controlled treatment trial of Chlamydia trachomatis endocervical infections in pregnant women. // *Inf. Dis. Obstet. Gynecol.* — 1997. — N5. — P. 10–17.
- <sup>lxiii</sup> Alfirevic Z., Allen\_Coward F., Molina F. et al. Targeted therapy for threatened preterm labor based on sonographic measurement of the cervical length: a randomized controlled trial. — *Ultrasound Obstet Gynecol.* — 2007. — N29. — P. 47–50.
- <sup>lxiv</sup> Leitch H., Brumbauer M., Kaider A. et al. Cervical length and dilation of the internal os as detected by vaginal ultrasonography as markers for preterm delivery: a systematic review. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1999. — N181. — 1465–1472.
- <sup>lxv</sup> <http://www.medscape.com/viewarticle/722650>.
- <sup>lxvi</sup> Michael G. Ross et al. Objective Cervical Portio Length Measurements: Consistency and Efficacy of Screening for a Short Cervix, // *Journal of Reproductive Medicine.* — 2007. — N52. — P. 385–389.
- <sup>lxvii</sup> Goldenberg R.L., Iams J.D., Mercer B.M. et al. The preterm prediction study: the value of new vs. standard risk factors in predicting early and all spontaneous preterm births. NICHD MFMU Network. // *Am. J. Public. Health.* — 1998. — N88. — P. 233–238.
- <sup>lxviii</sup> ITHE ACTIM™ PARTUS VERSUS THE TLIQ® SYSTEM AS RAPID RESPONSE TESTS TO AID IN DIAGNOSING PRETERM LABOUR IN SYMPTOMATIC WOMEN Institute of Health Economics: Preterm Labour in Symptomatic Women: January 2008.
- <sup>lxix</sup> Goldenberg R.L., Mercer B.M., Meis P.J., Copper R.L., Das A., McNellis D. The preterm prediction study: fetal fibronectin testing and spontaneous preterm birth. // *Obstet. Gynecol.* — 1996. — N87. — P. 643–648.
- <sup>lxx</sup> Goldenberg R.L., Iams J.D., Mercer B.M. et al. The preterm prediction study: the value of new vs. standard risk factors in predicting early and all spontaneous preterm births. NICHD MFMU Network. // *Am. J. Public. Health.* — 1998. — N88. — P. 233–238.
- <sup>lxxi</sup> Liggins G.C., Howie R.N. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. // *Pediatrics.* — 1972. — N50. — P. 515–525.
- <sup>lxxii</sup> Roberts D., Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. — *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2006. — 3:CD004454.
- <sup>lxxiii</sup> Brownfoot F.C., Crowther C.A., Middleton P. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. — *Cochrane Database of Syst. Reviews.* — 2008. — Issue 4.
- <sup>lxxiv</sup> Crowther C.A., Harding J.E. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease. — *Cochrane Database of Syst. Reviews.* — 2003. — Issue 3.
- <sup>lxxv</sup> Anotayanonth S., Subhedar N.V., Neilson J.P., Harigopal S. Betamimetics for inhibiting preterm labour. — *Cochrane Database of Syst. Reviews.* — 2004. — Issue 4.
- <sup>lxxvi</sup> Dodd J.M., Crowther C.A., Dare M.R., Middleton P. Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour. — *Cochrane Database of Syst. Reviews.* — 2006. — Issue 1. Art. No.: CD003927. DOI: 10.1002/14651858.CD003927.pub.
- <sup>lxxvii</sup> King J.F., Flenady V.J., Papatsonis D.N.M., Dekker G.A., Carbone B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. — *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2003. — 1: CD002255.
- <sup>lxxviii</sup> Review of efficacy & safety of nifedipine as tocolytic in late pregnancy for addition to the 14th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines, March 7–11, 2005. Available at://mednet3.who.int/EML/expcom/expcom14/nifedipine/nifedipine\_tocolytic\_Lilia\_12jan2005.pdf.
- <sup>lxxix</sup> Gaunekar N.N., Crowther C.A. Maintenance therapy with calcium channel blockers for preventing preterm birth after threatened preterm labour. — *Cochrane Database of Syst. Reviews.* — 2004. — Issue 3. Art. No.: CD004071. DOI:10.1002/14651858.CD004071.pub2.
- <sup>lxxx</sup> Lyell D.J., Pullen K.M., Mannan J. et al. Maintenance nifedipine tocolysis compared with placebo: a randomized controlled trial. // *Obstet. Gynecol.* — 2008. — N112. — P. 1221–1226.
- <sup>lxxxi</sup> Loe S.M., Sanchez-Ramos L., Kaunitz A.M. Assessing the neonatal safety of indomethacin tocolysis: a Syst. review with meta-analysis. // *Obstet. Gynecol.* — 2005. — N106. — P. 173–179.
- <sup>lxxxii</sup> Crowther C.A., Hiller J.E., Doyle L.W. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. — *Cochrane Database of Syst. Reviews.* — 2002. — Issue 4. Art. No.: CD001060. DOI: 10.1002/14651858.CD001060.
- <sup>lxxxiii</sup> Doyle L.W., Crowther C.A., Middleton P., Marret S., Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. — *Cochrane Database of Syst. Reviews.* — 2009. — Issue 1. Art. No.: CD004661. DOI: 10.1002/14651858.CD004661.pub3.
- <sup>lxxxiv</sup> Nardin J.M., Carroli G., Alfirevic Z. Combination of tocolytic agents for inhibiting preterm labour (Protocol). — *Cochrane Database of Syst. Reviews.* — 2006. — Issue 4.
- <sup>lxxxv</sup> Schrag S., Gorwitz R., Fultz-Butts K., Schuchat A. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. — *MMWR Recomm Rep.* — 2002. — N51. — P. 1–22.
- <sup>lxxxvi</sup> Schrag S., Gorwitz R., Fultz-Butts K., Schuchat A. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. — *MMWR Recomm Rep.* — 2002. — N51 (RR-11). — P. 1–22.
- <sup>lxxxvii</sup> American Academy of Pediatrics, The American College of Obstetricians and Gynecologists. Guidelines for Perinatal Care. — 6th Edn. — October 2007.
- <sup>lxxxviii</sup> Luthy D.A., Shy K.K., van Belle G. et al. A randomized trial of electronic fetal monitoring in preterm labor. // *Obstet. Gynecol.* — 1987. — N69. — P. 687–695.
- <sup>lxxxix</sup> Shy K.K., Luthy D.A., Bennett F.C. et al. Effects of electronic fetal heart-rate monitoring, as compared with periodic auscultation, on the neurologic development of premature infants. // *N. Engl. J. Med.* — 1990. — N322. — P. 588–593.

- <sup>xc</sup> Thorp J.A., Hu D.H., Albin R.M. et al. The effect of intrapartum epidural analgesia on nulliparous labor: a randomized, controlled, prospective trial. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1993. — Vol. 169. — P. 851–858.
- <sup>xcii</sup> Thorp J.A., Hu D.H., Albin R.M. et al. The effect of intrapartum epidural analgesia on nulliparous labor: a randomized, controlled, prospective trial. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1993. — Vol. 169. — P. 851–858.
- <sup>xciii</sup> Barrett J.M., Boehm F.H., Vaughn W.K. The effect of type of delivery on neonatal outcome in singleton infants of birth weight of 1,000 g or less. // *JAMA.* — 1983. — Vol. 250. — P. 625–629.
- <sup>xciiii</sup> Miksovsky P., Watson W.J. Obstetric vacuum extraction: state of the art in the new millennium. // *Obstet. Gynecol. Surv.* — 2001. — Vol. 56. — P. 736–751.
- <sup>xcv</sup> Malloy M.H., Onstad L., Wright E. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. The effect of Cesarean delivery on birth outcome in very low birth weight infants. // *Obstet. Gynecol.* — 1991. — Vol. 77. — P. 498–503.
- <sup>xcvi</sup> Grant A., Penn Z.J., Steer P.J. Elective or selective caesarean delivery of the small baby? A Syst. review of the controlled trials. // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* — 1996. — Vol. 103. — P. 1197–200.
- <sup>xcvii</sup> Effer SB, Moutquin JM, Farine D, et al. Neonatal survival rates in 860 singleton live births at 24 and 25 weeks gestational age. A Canadian multicentre study. // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* — 2002. — Vol. 109. — P. 740–745.
- <sup>xcviii</sup> Wolf H., Schaap A.H.P., Bruinse H.W., Smolders-de Haas H., van Erbruggen I., Treffers P.E. Vaginal delivery compared with caesarean section in early preterm breech delivery: a comparison of long term outcome. // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* — 1999. — Vol. 106. — P. 486–491.
- <sup>xcix</sup> Rabe H., Reynolds G.J., Diaz-Rosello J.L. Early versus delayed umbilical cord clamping in preterm infants. // *Cochrane Library.* — 2009. — Vol. 1.
- <sup>c</sup> Ventura S.J., Martin J.A., Taffel S.M., Mathews T.J., Clarke S.C. Advance report of fetal natality statistics, 1993. Monthly Vital Statistics Report from the Centers For Disease Control and Prevention, 1995. — N44 (3S). — P. 1–88.
- <sup>ci</sup> Mozurkewich E. Management of premature rupture of membranes at term: an evidence-based approach. // *Clin. Obstet. Gynecol.* — 1999, Dec. — Vol. 42(4). — P. 749–756.
- <sup>cii</sup> Merenstein G.B., Weisman L.E. Premature rupture of the membranes: neonatal consequences. // *Semin Perinatol.* — 1996. — Vol. 20. — P. 375–380.
- <sup>ciii</sup> Shalev E., Peleg D., Eliyahu S., Nahum Z. Comparison of 12- and 72-hour expectant management of premature rupture of membranes in term pregnancies. // *Obstet Gynecol.* — 1995, May. — Vol. 85(5, Pt 1). — P. 766–768.
- <sup>civ</sup> Alexander J.M., Mercer B.M., Miodovnik M., et al. The impact of digital cervical examination on expectantly managed preterm rupture of membranes. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2000. — Vol. 183. — P. 1003–1007.
- <sup>civ</sup> Lacaze-Masmonteil T., Chari R. Safety and Efficacy of Intentional Delivery in Women with Preterm and Prelabour Rupture of the Membranes. University of Alberta, USA. NCT00259519.
- <sup>cv</sup> Weiner C.P., Renk K., Klugman M. The therapeutic efficacy and cost-effectiveness of aggressive tocolysis for premature labor associated with premature rupture of the membranes. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1988. — Vol. 159. — P. 216–222.
- <sup>cvi</sup> How H.Y., Cook C.R., Cook V.D., Miles D.E., Spinnato J.A. Preterm premature rupture of membranes: aggressive tocolysis versus expectant management. // *J. Matern. Fetal. Med.* — 1998. — Vol. 7. — P. 8–12.
- <sup>cvi</sup> Kenyon S., Boulvain M., Neilson J.P. Antibiotics for preterm rupture of membranes. — *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2003, Issue 2. Art. No.: CD001058. DOI:10.1002/14651858.CD001058.
- <sup>cvi</sup> Schrag S., Gorwitz R., Fultz-Butts K., Schuchat A. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. // *Revised guidelines from CDC. MMWR Recomm. Rep.* — 2002. — Vol. 51(RR-11). — P. 1–22.
- <sup>cix</sup> Kenyon S.L., Taylor D.J., Tarnow-Mordi W. Oracle Collaborative Group. Broad spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE 1 Randomized trial. // *Lancet.* — 2001. — Vol. 357. — P. 979–988.
- <sup>cx</sup> Roberts D., Dalziel S.R. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. — *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2006. — Issue 3. Art.No.: CD004454. DOI:10.1002/14651858.CD004454.pub2.
- <sup>cxii</sup> De Santis M., Scavvo M., Noia G., Masini L., Piersigilli F., Romagnoli C., Caruso A. Transabdominal amnioinfusion treatment of severe oligohydramnios in preterm premature rupture of membranes at less than 26 gestational weeks. // *Fetal. Diagn. Ther.* — 2003. — Vol. 18. — P. 412–417.
- <sup>cxiii</sup> Carroll S.G., Sebire N.J., Nicolaides K.H. Pre-term pre-labour amniorrhexis. // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* — 1996. — Vol. 8. — P. 441–448.
- <sup>cxiii</sup> Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Preterm Prelabour Rupture of Membranes. Guideline No. 44, RCOG Press, November 2006.
- <sup>cxiv</sup> Naef R.W. 3rd, Allbert J.R., Ross E.L. et al. Premature rupture of membranes at 34 to 37 weeks' gestation: aggressive versus conservative management. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1998. — Vol. 178. — P. 126–130.
- <sup>cxv</sup> Mercer B.M., Crocker L., Boe N., Sibai B. Induction vs expectant management in PROM with mature amniotic fluid at 32–36 weeks: a randomized trial. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1993. — Vol. 82. — P. 775–782.