

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
КАФЕДРА АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ И
РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ

Т.В. МАРКОВСКАЯ С.И. МИХАЛЕВИЧ С.Л. ЯКУТОВСКАЯ

ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ

Учебно-методическое пособие

Минск БелМАПО
2017

УДК 618.39(075.9)

БКК 57.16_я73

М 27

Рекомендуется в качестве учебно-методического пособия
НМС Белорусской медицинской академии последипломного образования
Протокол № 10 от 28.11. 2017

Авторы:

Марковская Т.В., к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивного здоровья БелМАПО

Михалевич С.И., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктивного здоровья БелМАПО

Якутовская С.Л., к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивного здоровья БелМАПО

Рецензенты:

РНПЦ «Мать и Дитя»

Можейко Л.Ф., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии БГМУ

Марковская Т.В.

М 27

Преждевременные роды: учеб.-метод. пособие /Т.В. Марковская, С.И. Михалевич, С.Л. Якутовская - Минск, БелМАПО, 2017. - 35 с.

ISBN 978-985-584-194-5

В настоящем пособии подробно изложены современные представления факторов риска, диагностики, прогнозирования и ведения преждевременных родов на основании материалов собственных исследований, а также многолетнего опыта отечественных и зарубежных коллег.

Учебно-методическое пособие предназначено для врачей-акушеров-гинекологов.

УДК 618.39(075.9)

БКК 57.16_я73

ISBN 978-985-584-194-5

© Марковская Т.В., [и др.], 2017

© Оформление БелМАПО, 2017

Оглавление

1. Введение.....	4
2. Классификация преждевременных родов.....	5
3. Факторы риска преждевременных родов.....	6
4. Диагностика преждевременных родов.....	9
5. Особенности ведения преждевременных родов.....	13
6. Литература.....	23

Введение

Десятки лет проблема преждевременных родов (ПР) остается предметом изучения и дискуссий среди научно-практического круга акушеров-гинекологов, неонатологов, реаниматологов, неврологов, а также организаторов здравоохранения так как обусловлена не только высокой смертностью и заболеваемостью недоношенных младенцев, но и потребностью в значительных ресурсах системы здравоохранения на выхаживание и реабилитацию этих новорожденных.

Впервые термин «недоношенные дети» был принят в 1929 году и единодушно признан во всем мире [21]. С 1961 года по рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) детей, родившихся с массой тела менее 2500 грамм, обозначали как новорожденных с «малой массой при рождении» [59]. Начиная с 1974 года согласно критериям ВОЗ, преждевременными считаются роды, произошедшие с 22 до 37 полных недель беременности (154-259 дней) от первого дня последней менструации и массой плода от 500 грамм [30]. ПР приводят к рождению недоношенных детей с незавершенным периодом нормального внутриутробного развития [67,73,74]. Согласно Приказу-постановлению Министерства здравоохранения Республики Беларусь, Министерства статистики и анализа Республики Беларусь от 09.11.1993 № 254/75 "О переходе на рекомендованные Всемирной организацией здравоохранения критерии живорождения и мертворождения" состоялся переход в нашей стране с 01.01.1994 года.

Частота ПР в экономически развитых странах колеблется в пределах 4-12% [17,23,29,58], вместе с тем за последние 10 лет четко прослеживается тенденция роста [71]. Наиболее благополучные показатели зарегистрированы в следующих странах: Беларусь – 3,9 – 4,4% (2014-2016гг.); Эквадор - 5,1%; Латвия - 5,3%; Финляндия, Хорватия и Самоа - 5,5%; Литва и Эстония – 5,7%; Антигуа/Барбуда – 5,8%; Япония и Швеция – 5,9% [119]. Относительно благополучными показателями характеризуется также Украина – 6,5% [21,119], где переход на стандарты ВОЗ осуществлен с 01.01.2007, чем обусловлен рост показателей перинатальной заболеваемости и смертности [21]. В развивающихся странах отмечена более высокая частота ПР, и в среднем она составляет от 11% до 22% [48,98,125]. По предоставленным ВОЗ данным самые высокие показатели ПР зарегистрированы в следующих 10 странах: Малави -18,1%; Коморские Острова и Конго – 16,7%; Зимбабве – 16,6%; Экваториальная Гвинея – 16,5%; Мозамбик – 16,4%; Габон – 16,3%; Пакистан – 15,8%; Индонезия – 15,5%; и

Мавритания – 15,4% [119]. Проблема ПР не ограничивается странами с низким уровнем дохода. Так, например, США входят в десятку стран с самой высокой частотой ПР, где уровень их достигает 12% [119]. В Российской Федерации, где в течение двадцати лет шли дебаты о целесообразности регистрации и выхаживания экстремально недоношенных детей [24], частота ПР составляет 7% [119], а по данным некоторых исследователей достигает 15-20% [49]. Российская Федерация осуществила переход на критерии ВОЗ в 2012 году.

В Республике Беларусь в последние годы ПР составляют 3,9-4,4% (2014-2016 гг) от общего числа родов, однако проблема заслуживает пристального внимания, так как в результате таких родов рождаются недоношенные дети. Проблемы здоровья недоношенных детей резко возрастают со снижением гестационного возраста и массы при рождении, так как эти дети требуют интенсивной терапии ввиду их большей уязвимости. Глубоко недоношенные дети чаще страдают от большого числа специфических заболеваний, таких как ретинопатия, внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК), бронхолегочная дисплазия, нарушение психомоторного развития, глухота, церебральный паралич.

Классификация преждевременных родов

ПР разделяют на очень ранние (22-27 недель беременности), ранние ПР (28-33 недели), и собственно ПР (34-37 недель беременности). Данная классификация основана на том, что на представленных сроках беременности этиология ПР, особенности тактики ведения и исходы ПР различны [58].

Также в современной классификации различают ПР как самопроизвольные, с предшествующим излитием околоплодных вод или начинающиеся с регулярной родовой деятельности при целом плодном пузыре, так и индуцированные ПР [23,58,139]. Установлено, что самопроизвольные ПР – это синдром с многочисленными предрасполагающими факторами и причинами, включая инфекцию, гипоксию плода, эндокринные/паракринные изменения плаценты и оболочек плода [48].

В свою очередь индуцированные ПР приходятся на ситуации, требующие завершения беременности по медицинским показаниям со стороны матери и/или плода путем родовозбуждения или досрочного родоразрешения путем операции кесарева сечения. [139]. В клинко-диагностическом плане выделяют угрожающие, начинающиеся и

начавшиеся ПР. Такое деление ПР связано также в различии тактики ведения родов.

Факторы риска преждевременных родов

Факторы риска ПР в настоящее время изучены довольно хорошо. Наиболее значимыми факторами риска развития идиопатических ПР являются как социально-демографические так и медицинские. К социально-демографическим факторам риска принято относить: низкое социально-экономическое положение, неблагоприятные условия труда (воздействие бензола), психо-эмоциональный стресс [5], интенсивное курение, употребление наркотиков, национальная принадлежность [98], а также по некоторым данным возраст: младше 17 и старше 34 лет [1, 23]. Нами было проведено ретроспективное исследование причин и исходов ПР за 5 лет в РНПЦ «Мать и дитя» за 2008-20012 годы. Было проанализировано 902 истории родов, форма № 096/у (Приложение 2 к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 20.09.2007 года №774 в редакции приказа Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 05.04.2010 №336), 902 обменные карты беременных, форма №113/у-07 (Приложение 5 к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 20.09.2007 года №774 в редакции приказа Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 05.04.2010 №336), 902 истории развития новорожденного, форма № 097/у (Приложение 3 к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 20.09.2007 года №774 в редакции приказа Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 05.04.2010 №336), а также 33 направления на патологогистологическое исследование, форма № 014/у-07 (Приложение 2 к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 28.09.2007 года №789). Так нами было выявлено, что у 85% женщин преждевременные роды произошли в возрасте от 19 до 34 лет, в возрасте 35-39 лет у 12%, в возрасте 40 лет и старше у 2% женщин, а в возрасте до 18 лет – не более чем у 2,3%. Данное исследование подтверждает, что в настоящее время возраст не является абсолютным фактором риска ПР. Наши данные согласуются с последними данными литературы [137]. Кроме того, некоторые исследователи отмечают, что частота ПР зависит от национальности: у афроамериканских женщин недоношенные дети рождаются в среднем в 3-4 раза чаще, а в странах Восточной Азии и Латинской Америки ПР регистрируются относительно редко [98].

К медицинским факторам, возникшим до беременности, относятся следующие: ПР в анамнезе (одни ПР в анамнезе увеличивают риск их

повторного возникновения в 4 раза [64], двое ПР – в 6 раз) [78], привычное невынашивание, отягощенный акушерский анамнез, высокий паритет родов, аномалии мочеполовой системы, экстрагенитальные заболевания, низкий индекс массы тела, генетическая детерминированность (низкий вес матери при рождении, аллельная принадлежность женщины по гену GPIIIA) [4,20], генетические формы фромбофилий [55, 111].

Так же имеют значение и медицинские факторы, возникшие во время беременности, к которым относятся: многоплодная беременность, многоводие, маловодие, истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН), кровотечение во время беременности, патология плаценты (предлежание, отслойка), преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО), гипер- и гипотензия, преэклампсия, анемия, фетоплацентарная недостаточность [4], ВПР плода, изосенсибилизация, тромбофилические нарушения [110], инфекции [3], хориодецидуальный воспалительный синдром [3,14, 58]. Так согласно собственным исследованиям структура ПР представлена следующим образом: 40,1% составили собственно ПР, из них роды, начавшиеся с ПРПО - 28,9%; 19,1% составили роды, обусловленные преэклампсией; 7,4% ПР вызваны хронической фетоплацентарной недостаточностью с развитием ЗРП, стадией декомпенсации; 6,9% - патологией матери со стороны сердечно-сосудистой системы; 5,9% - преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты; 4,6% - тяжелыми формами сахарного диабета, тип1; 3,6% - антенатальными потерями; 1,2% - злокачественными опухолями у матери и др.

Использование вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) относится к медицинским факторам риска ПР [33]. По результатам наших наблюдений многоплодная беременность после ЭКО при ПР встречается в 10,7% случаев.

Локальное воспаление хориона и децидуальной оболочки вблизи шейки матки, персистирование условно-патогенной микоплазменной, а также вирусной микрофлоры в эндометрии служит ведущей и, чаще всего недооцениваемой причиной ранних ПР [63,92,]. Немалая роль в развитии ПР отводится и бактериальному вагинозу, вагинальному кандидозу и другим дисбиотическим процессам во время беременности [3].

Отдельно выделяют факторы риска ПРПО. Распространенность ПРПО при ПР согласно собственным исследованиям составила 28,9%, а по данным некоторых исследователей может достигать 38 - 51% [61,79,]. К материнским факторам относят: ПРПО во время предшествующей беременности, закончившейся ПР (риск 16-32%);

маточное кровотечение во время данной беременности; длительная терапия глюкокортикостероидами; системные заболевания соединительной ткани, наличие полиморфизма генов ММР9 у матери и ММР2 у плода [22]. Так же при ПРПО выделяют маточно-плацентарные факторы: отслойка плаценты (10-15%); аномалии развития матки; хориоамнионит; многоплодная беременность (7-10%) [7]. В настоящее время общепризнанным механизмом в развитии ПРПО считается инфекционно-воспалительный. Протеолитические ферменты микроорганизмов влияют на целостность плодных оболочек; под действием фосфолипаз бактерий на мембраны клеток окружающих тканей усиливается высвобождение арахидоновой кислоты и синтез простагландинов, что приводит к досрочной дезорганизации соединительной ткани в истмикоцервикальном отделе матки, что влияет на тонус тела матки, повышение которого способствует дополнительным структурным изменениям истмикоцервикального отдела [27]. В рамках НИР «Оптимизация лечебно-диагностического процесса при патологии беременных и новорожденных с перинатальной гипоксией на основании исследования маркеров системного воспаления и оксидативного стресса» 2010-2012 годы (номер г.р. 20100994, дата регистрации 17.05.2010 г.) нами было проведено проспективное исследование в отношении наличия инфекции генитального тракта у беременных с клиническими проявлениями угрожающих и произошедших ПР. Так было выявлено, что у 59,7% беременных женщин с угрожающими и произошедшими ПР, имела место урогенитальная инфекция, наиболее частым возбудителем которой определилась уреа-микоплазма [35]. Авторами из России отмечено, что при ПРПО и ПР мертворождение наблюдается в 8-13 раз чаще, чем при срочных родах. Так же при ПРПО неонатальная заболеваемость возрастает в 3 раза, а перинатальная смертность - в 4 раза [7].

В 15-25% случаев плановое досрочное родоразрешение производится при артериальной гипертензии беременных, задержке роста плода (ЗРП), врожденных аномалий у плода, сопутствующих заболеваний у беременных [4,23,118]. В результате многолетних наблюдений установлено, что в большинстве случаев причины невынашивания беременности являются сочетанными, действующими по различным, и часто перекрывающимся патофизиологическим путям [28].

Многочисленные исследования подтверждают, что прерывание беременности в сроках 22-27 недель обусловлено чаще всего инфекцией [14,28] и ВПР плода. При сроке беременности 28-33 недели ПР

обусловлены как тяжелыми экстрагенитальными заболеваниями, так и осложненным течением беременности. В свою очередь ПР в 34-37 недель чаще приближаются по исходам как и при своевременных родах [29,117,134].

Диагностика преждевременных родов

Ведущее место в диагностике ПР занимают оценка жалоб беременной, объективная оценка сократительной активности матки, а также изменения состояния шейки матки и нижнего маточного сегмента в динамике, оцененные при мануальном и трансвагинальном ультразвуковом исследовании, при которых эффективность как правило составляет не менее 30% [11,58]. В качестве ультразвукового маркера прогностически неблагоприятным является патологическое изменение формы внутреннего зева (V- и U-образное) в сочетании с укорочением цервикального канала до 25 мм и менее [37]. При этом за длину шейки матки принимается расстояние от внутреннего до наружного зева по проекции шеечного канала, которая в норме составляет 35-46 мм. Короткой шейкой матки считается уменьшение ее длины менее 30 мм. Доказано, что при длине шейки матки менее 30 мм ПР наблюдаются в 10% случаев, а при укорочении менее 20 мм – у каждой третьей беременной [44]. Так при длине шейки матки менее 15 мм риск ПР возрастает экспоненциально [25]. Диагноз преждевременного начала родовой деятельности ставиться при обнаружении, на фоне регулярных схваток, раскрытия шейки матки более чем на 2 см, либо ее укорочения более чем на 80% [1,58].

Для ранней диагностики преждевременной родовой деятельности некоторыми исследователями предложено применение непрерывной регистрации сократительной активности матки, эффективность которой составляет не менее 60%, а также определение биохимических маркеров ПР (цитокинов, фибронектина плода, эластазы, протеазы, фосфолипазы, пролактина, хорионического гонадотропина (ХГЧ), эстриола, металлопротеиназы, альфа-фетопротеина (аФП) в сыворотке крови матери и др.) [38,93, 114].

Одним из значимых маркеров ПР является определение фетального фибронектина (fFN) в шеечно вагинальном секрете после 22-24 недель беременности [77,83]. Риск ПР возрастает при уровне fFN выше 50 нг/мл, и как правило у 60% беременных роды могут произойти в течение 7-14 дней. Однако использование данного маркера имеет определенные ограничения за счет иногда возникающего кровотечения, необходимости вагинального исследования, использования

дезинфектантов, мазей, предшествующего ПР полового контакта (высокое содержание фибронектина в сперме), сопутствующего бактериального вагиноза, а также за счет наличия любой из генитальных инфекций.

Во время ПР возникает стресс, результатом которого является повышение у женщины уровней кортикотропин релизинг гормона (КРГ), адренкортикотропного гормона, кортизола, дегидроэпиандростерона сульфата, а также эстриола, что является свидетельством значимой роли гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в адаптивных ответах со стороны матери и плода [135]. В связи с этим в качестве других маркеров ПР предложено определение уровня КРГ. Согласно результатам некоторых исследований уровень КРГ в 2-3 раза выше у беременных с симптомами угрозы ПР на 20-36 неделе гестации. Считается, что у данной категории пациентов роды происходят в течение 24 часов [11,58]. Так же существуют данные, констатирующие, что повышенный уровень КРГ в плазме матери после 28 недели беременности является точным биомаркером ПР в течение ближайших 48 часов [103]. Возможными предикторами ПР могут служить повышенные уровни КРГ и эстриола в сочетании [136]. Считается, что комбинированное определение концентрации в плазме крови КРГ и аФП или сочетание повышенных уровней аФП и ХГЧ служит наиболее эффективным диагностическим тестом [96,105]. Значимую роль при прогнозировании ПР имеет определение уровня эстриола. При повышении уровня эстриола более 2,1 нг/мл в 21-25 недель беременности увеличивается риск ПР. Высокий уровень эстриола у женщин группы высокого риска, определенный дважды с интервалом в одну неделю, связан с увеличенным риском родов в ближайшие две недели [55]. В дополнение к представленным маркерам, определенно важная роль принадлежит фактору, стимулирующему колонии гранулоцитов, которые так же могут быть маркерами неминуемых родов [122].

Определенный интерес вызывают современные исследования по генотипированию методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Так, достоверно выявлено, что носительство аллеля А гена ESR2014G>A является фактором риска угрожающих ПР [65]. Согласно современным исследованиям получены данные о роли HLA-совместимости в системе мать-плод в патогенезе не только ранних потерь беременности, но и самопроизвольных ее прерываний на поздних сроках, реализации плацентарной недостаточности, задержки роста плода, преэклампсии, а также ПР [116]. В свою очередь проведение лимфоцитоиммунотерапии у пациентов с гистосовместимостью матери и плода позволяет

продолжить беременность до 34 недель, и как результат рождение жизнеспособного ребенка [69].

Среди факторов риска ПР также традиционно рассматривают диффузное тромбообразование в микрососудах плацентарного кровотока, однако несмотря на многочисленные исследования пока отсутствуют четкие прогностические критерии развития преждевременной родовой деятельности [12]. Этиологическими факторами излишнего тромбообразования могут быть как приобретенные (антифосфолипидный синдром (АФС)), так и врожденные – дефекты многочисленных генов, участвующих в регуляции процессов гемостаза. Роли АФС в происхождении ПР посвящено много публикаций, которыми в том числе продемонстрировано значение циркулирующих антифосфолипидных антител не только в качестве фактора патологического тромбообразования, но и как мощного ингибитора образования защитных по отношению к беременности противовоспалительных интерлейкинов [12]. Что касается врожденных дефектов гемостаза, то к ним относятся: дефицит антитромбина III, дефицит протеинов C и S, мутация Leiden, мутация гена протромбина G20210A и гипергомоцистеинемия. Генетическая аномалия не всегда проявляется в фенотипе, но ее присутствие повышает риск тромбоза, особенно при других дефектах системы гемостаза и других факторах риска, к которым в первую очередь относится беременность [129].

На сегодняшний день определенная роль в доклинической диагностике отводится также цитокинам. Считается, что из них наиболее информативны: TNF α (фактор некроза опухоли) в крови; IL-6 (интерлейкин – 6) в цервикальной слизи, как маркер внутриутробного инфицирования [124,127] и ПР [25]; Toll подобные рецепторы (TLR), обуславливающие первичный воспалительный ответ на возбудителей вирусных и бактериальных инфекций [31,131]; протеины, связывающие инсулин подобный фактор роста в цервикальном канале, как маркеры ПРПО [60]. TNF – цитокин, продуцируемый макрофагами и моноцитами, появляется раньше других цитокинов в ответ на инфекционный процесс. Средние уровни TNF в крови в III триместре среди женщин с ПР ($82,9 \pm 3,3$ pg/ml) почти в 9 раз выше, чем у женщин, родивших в срок ($9,3 \pm 0,6$ pg/ml) [55]. Также доказано, что концентрация IL-6 в цервикальном секрете более 66,7 пг/мл позволяет выделить контингент пациенток с высоким риском ПР [25]. В свою очередь, определенными исследованиями подтверждено, что имеет место значительное повышение концентрации провоспалительных интерлейкинов-1 и 6 в сыворотке беременных с угрозой ПР [12]. S.

Gandevani и др. (2011) также доказали прогностическое значение повышенного содержания интерлейкина-8 в цервикальной слизи относительно риска ПР [97]. В наших собственных исследованиях мы получили, что содержание ИЛ-8 в плазме и моче достоверно повышено у инфицированных беременных женщин с угрожающими и произошедшими ПР в сравнении со здоровыми беременными, что составило соответственно в плазме $9,68 \pm 1,1$ пг/мл против $6,36 \pm 0,72$ пг/мл ($p < 0,05$), в моче $48,41 \pm 13,4$ пг/мл против $6,49 \pm 0,43$ пг/мл ($p < 0,05$). При изучении уровня растворимого рецептора p55(ФНО) в моче у беременных женщин с угрожающими и случившимися ПР и наличием урогенитальной инфекции оказалось, что уровень p55 в моче этих женщин достоверно превышает уровень здоровых беременных и составляет соответственно $14,69 \pm 2,3$ нг/мл против $4,38 \pm 1,74$ нг/мл ($p < 0,05$) [36]. Рядом исследователей доказано, что избыток цитокинов у матери может вызывать, так называемый, синдром системного воспалительного ответа плода, вплоть до развития полиорганных нарушений и смерти новорожденных [55].

С целью прогнозирования ПР так же определяется фосфорилированный протеин-1, связывающий инсулиноподобный фактор роста в цервикальном секрете с 22 недель беременности [66]. Этот маркер является высоко чувствительным особенно, в комбинации с определением длины шейки матки при ультразвуковом исследовании [55]. В настоящее время достоверно изучен и научно обоснован метод диагностики ПРПО при использовании теста определения плацентарного α -микроглобулина-1, который может выполняться самостоятельно беременной как на стационарном так и на амбулаторном этапе [8].

Также имеются данные о клинических и лабораторных доказательствах выраженного дефицита магния в группе беременных женщин с ИЦН функционального и смешанного генеза, который определяется биохимическим методом в слюне. В свою очередь также доказано, что дефицит магния, участвующего в метаболизме коллагена, приводит к преждевременному созреванию шейки матки [65].

Некоторые авторы утверждают, что дефицит потребления кальция во время беременности достоверно повышает частоту и тяжесть таких осложнений, как угрожающий самопроизвольный выкидыш, ПР, преэклампсия, эклампсия, задержка роста плода, врожденные пороки развития и перинатальная смертность [104,107]. Потребность в кальции во время беременности значительно возрастает в результате физиологических изменений в организме женщины, особенностей функционирования эндокринной системы, минерализации костей плода,

а также перераспределения кальция в системе мать-плацента-плод [54]. ВОЗ рекомендует прием препаратов кальция в рамках дородовой помощи всем беременным женщинам с высоким риском развития гипертензионных нарушений в странах с низким потреблением кальция. Рекомендуемая доза составляет 1,5-2 г элементарного кальция в день с 20 недель беременности до родоразрешения [54,141].

Некоторые исследователи рекомендуют использовать определение в III триместре беременности в периферической венозной крови концентрацию нитрат ионов и при ее значении 1,15 мкМ/л или выше диагностируют угрозу ПР [38,70]. Также после 20 недель гестации определяют относительное содержания Т- лимфоцитов, несущих на своей поверхности структуры, реагирующие с альфа2-микроглобулином фертильности и при показателях менее 20% прогнозируются угрожающие ПР [48]. Другие исследования включают культивирование бактерий или вирусов из амниотической жидкости, окрашивание по Граму, количественное определение иммуноглобулинов или цитокинов и ПЦР для детекции микробной ДНК [3,76]. К тому же установлено, что созревание шейки матки связано с активным воспалительным процессом при участии макрофагов и нейтрофилов, которые совместно с цитокинами способствуют деградации экстрацеллюлярного матрикса [132].

Особенности ведения преждевременных родов

На данном этапе развития медицинской науки и практики перед акушерами стоят две основные цели: снижение числа угрожающих ПР во избежание ненужных вмешательств и подготовка плода к преждевременному рождению с помощью адекватных и одновременно безопасных медикаментозных средств [68]. Одна из основных задач состоит в проведении первичной профилактики ПР, а именно выявление и устранение факторов риска среди всех женщин, планирующих беременность. Вторичная профилактика проводится женщинам из группы риска, при наличии нескольких отягощающих факторов (например, профилактическое наложение шва при невынашивании и многоплодной беременности). Третичная профилактика проводится после начала родовой деятельности, чтобы отсрочить роды и улучшить прогнозы для новорожденного [48]. Так, профилактическими мероприятиями среди беременных в результате ВРТ с целью предупреждения ПР являются: предупреждение многоплодной индуцированной беременности. В случае же наступления таковой,

необходима ранняя диагностика хориальности (в первом триместре) и дальнейшее ведение как беременности высокого риска [2].

Как правило тактика ведения ПР определяется сроком гестации. В связи с этим целью лечения является предотвращение ПР, пролонгирование беременности при угрозе ее прерывания и ПРПО с использованием всего арсенала имеющихся средств, подавление сократительной активности матки, улучшение состояния плода при подготовке к родам (индукция созревания легочной ткани плода) для улучшения клинических исходов у новорожденных, которые тем лучше, чем больше срок гестации [13,29].

В настоящее время угрожающие ПР являются показанием для госпитализации с соблюдением постельного режима. Так же при возникновении угрозы ПР показан физический, эмоциональный и половой покой. Возможно использование физиотерапевтических методов на фоне комплексной медикаментозной терапии [55, 58].

Из медикаментозных средств предпочтение отдают токолитической терапии [7,23]. Токолитики – это группа препаратов с разным механизмом действия, подавляющих сократительную активность матки [1,123]. Наибольшее применение в современных условиях получили селективные β_2 -адреномиметики, которые являются наиболее изученными в плане материнских и перинатальных воздействий [133], а эффективность их составляет до 86% [7,94]. Признана способность β_2 -адреномиметиков задерживать роды на 24-48 часов, что способствует точности постановки диагноза ПР [84]. β_2 -адреномиметики используются для отсрочки родоразрешения при проведении антенатальной кортикостероидной терапии (АКТ) с целью профилактики респираторного дистресс-синдрома (РДС) плода, а также при необходимости перевода роженицы в перинатальный центр, где есть возможность оказания высококвалифицированной помощи недоношенным новорожденным [23,60]. В нашей стране наиболее часто применяют гексопреналина сульфат. Токолиз рекомендован с болюсного введения 10 мкг (1 амп 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 не должна превышать 430 мкг/сут. Использование β_2 -адреномиметиков требует тщательного мониторинга за состоянием пациентки, а именно: измерение пульса и артериального давления каждые 15 минут, аускультация легких – каждые 4 часа, строгий контроль жидкостного баланса, контроль уровня мочевины, гематокрита и электролитов - каждые 24 часа, уровень глюкозы в крови

матери каждые 4 часа. К сожалению, данная группа препаратов не снижает перинатальную смертность и заболеваемость [9,39]. В связи с выраженным кардиотоксическим эффектом β 2-адреномиметики не показаны для длительного применения. Так же доказано, что поддерживающая терапия (продолжение приема препарата перорально) для профилактики ПР неэффективна [7,68].

Имеют место неоднозначные сведения о токолитическом эффекте селективных β 2-адреномиметиков, так как выявлен полиморфизм гена β 2-рецепторов (ADRB2) [113]. В зависимости от аллельных вариантов данного гена у беременной чувствительность β 2-адренорецепторов миометрия к токолитической терапии различна, соответственно различна и эффективность токолитической терапии при угрожающих ПР. β 2-адренорецепторы имеют большую генетическую вариабельность: генотип 16Arg/16Arg ассоциирован с повышенной чувствительностью β 2-адренорецепторов и пониженным риском спонтанных ПР; 16Arg/16Gly снижает чувствительность к β 2-адреномиметикам, а наличие гена 27Gln/27Glu практически отсутствует чувствительность к данному виду терапии [113].

При непереносимости или наличии противопоказаний для β 2-миметиков назначается магния сульфат [23,60]. В большинстве стран магния сульфат не зарегистрирован в качестве токолитического средства, однако допустим к применению у беременных при гипوماгнемии, преэклампсии, а так же как препарат, обладающий нейропротекторным действием для матери и плода [7]. Самый серьезный побочный эффект сульфата магния – угнетение дыхания и падение мышечного тонуса. Исход беременности для плода при приеме сульфата магния более благоприятный (меньше ВЖК и церебральных кровоизлияний) [48]. Так же в литературе имеются данные о противовоспалительном эффекте сульфата магния за счет подавления инфекции, вызванной грам отрицательными бактериями [89]. Некоторые авторы считают, что эффективность магнезии сравнима с другими токолитическими препаратами [32].

Также в качестве токолитиков используются блокаторы кальциевых каналов, из которых хорошо изучен и наиболее часто применяется нифедипин. Этот препарат селективно блокирует сокращения матки. При сравнении действия нифедипина с β 2-адреномиметиками выявлен более выраженный токолитический эффект с меньшими побочными эффектами [60,86]. Вместе с тем имеются доказательства того, что нифедипин также вызывает побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы и легких у матери. Некоторые

авторы рекомендуют применение блокаторов кальциевых каналов только в условиях клинических исследований [128].

Для терапии угрожающих ПР используются нестероидные противовоспалительные препараты, ингибирующие синтез простагландинов. Самым эффективным среди них является индометацин. Это лечение патогенетически обосновано так как известно, что существенная роль в развитии родовой деятельности принадлежит простагландинам [60]. Вместе с тем этот препарат вызывает маловодие и побочные эффекты как со стороны матери (боль в груди, недомогание, одышку и отек легких) так и со стороны плода (раннее закрытие артериального протока, бронхолегочную дисплазию и др.) [128]. В связи с данным патологическим воздействием на организм имеют место ограничения в сроках приема данной группы препаратов (16-32 недели гестации) [60,61].

В большинстве случаев токолитические средства назначаются в качестве монотерапии. Лечение обычно начинают с β 2-адреномиметиков или сульфата магния. В случае отсутствия эффекта от препарата в максимальной дозе, его заменяют другим с иным механизмом действия [1].

В настоящее время в качестве препарата первого выбора для терапии начавшихся ПР используется антагонист человеческого окситоцина – атосибан (трактоцил). Токолитический эффект последнего обусловлен блокадой окситоциновых рецепторов матки. Его преимущество над β 2-агонистами связано с отсутствием кардиоваскулярных побочных эффектов у беременных, быстрое начало действия, фиксированный режим дозирования, доказанная эффективность от краткосрочного токолиза [106,138]. Противопоказаниями для назначения атосибана являются: кровотечения, эклампсия, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, преждевременный разрыв плодных оболочек, состояния, требующие немедленного родоразрешения, внутриутробная гибель плода, предлежание плаценты, предполагаемая внутриутробная инфекция. Прием данного препарата ограничен также сроками применения 24-33 недели гестации. Также особенностью атосибана является введение только инфузионным способом, а также с ограничением времени введения (не более 48 часов) [71,102].

В настоящий момент представлена существенная доказательная база эффективного применения прогестагенов не только на предгравидарном этапе, но и на всем протяжении беременности с целью снижения рисков поздних осложнений беременности, в том числе ПР [1]. Считается, что адекватная прогестагеновая терапия в ранние сроки

беременности у женщин с невынашиванием беременности и ПР в анамнезе значима для обеспечения достаточной продукции прогестерон-индуцированного блокирующего фактора. В терапии ПР широко используется микронизированный прогестерон [19]. Микронизированная форма обеспечивает оптимальную всасываемость и биодоступность. Влияние микронизированного прогестерона на матку, при угрозе ПР, обусловлено не столько прямым действием прогестерона, сколько специфическими свойствами его метаболитов (5 β -прегнанолаон, 5 β -прегнандиол, 5 β -прегнандион), которые обладают токолитическим эффектом. Данный эффект обеспечивается за счет ингибции и связывания эндогенного окситоцина с рецепторами матки, а также рецепторами серотонина, ацетилхолина и простагландина E2 [68,71]. Так при болях внизу живота во время беременности некоторые авторы рекомендуют назначать микронизированный прогестерон в дозе 200-400 мг/сутки интравагинально, а при болях внизу живота в сочетании с кровянистыми выделениями 400-800 мг/сутки [44, 101,130]. Единственный фактор риска ПР, на который прогестерон не оказывает влияния, – многоплодная беременность. Рандомизированное исследование и метаанализ показали, что при двуплодной беременности прогестерон не предотвращает развитие ПР на сроке до 34 недель гестации [85,95].

Некоторые авторы считают, что пролонгирование беременности на одну неделю для новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении, способствует снижению неонатальной смертности на 30%, а также дает возможность транспортировать пациентку в стационар более высокого уровня, имеющего в своей структуре отделение интенсивной терапии, данное время также используется для проведения профилактики РДС у плода [100]. Общеизвестна эффективность применения бетаметазона и дексаметазона в качестве АКТ при высоком риске ПР в плане снижения риска развития РДС [43,88,112]. Считается, что только содержащие атом фтора в своей молекуле кортикостероиды преодолевают плацентарный барьер и оказывают активное фармакологическое действие на организм плода. Согласно результатам некоторых исследований использование бетаметазона с большей эффективностью приводит к снижению не только ВЖК, но и уменьшению на 50% частоты кистозной перивентрикулярной лейкомаляции у новорожденных [43,46]. Установлено, что проведение АКТ перед ПР в сроках 23-34 недели [43,115,128] значительно уменьшает частоту смертности новорожденных и заболеваемости из-за РДС, ВЖК [82] и некротизирующего энтероколита [91]. Так, в 2006 году в 80

перинатальных центрах 20 стран мира было проведено рандомизированное, двойное – слепое, контролируемое исследование по целесообразности повторных курсов АКТ. В результате проведенного исследования авторы пришли к выводу, что повторные (каждые 14 дней) курсы АКТ приводят к развитию ЗРП и не имеют преимуществ перед единственным курсом [43,80,87]. Профилактика РДС после 34 недель беременности показана при имеющихся признаках незрелости легких плода (в частности у беременных с наличием сахарного диабета 1-го или 2-го типа) [99,109]. В литературе описаны возможные потенциальные побочные эффекты повторных курсов АКТ, к которым относятся: нарушение созревания легочной ткани, некротический энтероколит, развитие септического состояния у матери и новорожденного, уменьшение площади поверхности головного мозга новорожденных [25], возникновение инфарктов плаценты, нарушение толерантности к глюкозе, гипофункция надпочечников, ацидоз новорожденного, повышение риска лейкомаляции и неврологических расстройств в группе детей в возрасте 1-2 лет [43], а также ухудшение зрительной памяти в отдаленной перспективе [25]. Повторные курсы АКТ также могут способствовать развитию побочных эффектов и со стороны женщины: повышение артериального давления, тахикардия, иммуносупрессия, желудочно-кишечные кровотечения, психозы, усиление белкового обмена с отрицательным азотистым балансом, остеопороз [25]. Вместе с тем ряд ученых считают, что следует проводить АКТ при риске ПР у беременных, получающих препараты кортикостероидов по медицинским показаниям. Длительное применение кортикостероидов в невысоких дозах прежде всего направлено на пролонгирование беременности, но при этом не приводит к досрочному созреванию легких у плода [43].

Помимо профилактических мероприятий по предупреждению осложнений со стороны плода требуется коррекция патологических изменений, явившихся причиной ПР [48]. Однако перед назначением серьезных препаратов необходимо критически оценивать каждую конкретную клиническую ситуацию и отвечать на такие вопросы как: имеется ли повышенная вероятность того, что рождение ребенка произойдет в пределах определенного периода и насколько оправданы попытки задержать роды, учитывая причины преждевременного повышения активности матки [84,121]. В некоторых ситуациях, например, при гипоксии плода или инфекции, такая задержка может, фактически, быть губительной для плода, и впоследствии, для новорожденного [11].

Также определенное значение имеет выбор способа обезболивания при ПР. Метод обезболивания во многом ограничен наличием недоношенного плода, выраженной гипоксией, высокой степенью риска родов. На сегодняшний день признана роль длительной эпидуральной анестезии (ДЭА) в обезболивании родов [6]. Некоторые опубликованные данные свидетельствуют о том, что ДЭА является методом выбора при ведении ПР, преимуществами которого являются не только адекватное обезболивание и стабильная гемодинамика, но и нормализация сократительной деятельности матки, маточно-плацентарного кровообращения, релаксация мышц тазового дна, защита внутриутробного плода от гипоксических повреждений центральной нервной системы, а также снижение травматизма в родах. [21,48]. Использование ДЭА при ПР позволяет добиться существенного снижения перинатальной смертности среди новорожденных с массой менее 2500 г за счет сокращения перинатальных потерь среди глубоко недоношенных детей с массой при рождении от 1000 до 2000 г [6,30].

В последние годы активно обсуждаются вопросы родоразрешения женщин с глубоко недоношенным плодом (с массой тела от 500 до 1000 г) в связи с тем, что в этой группе 3-е место в структуре перинатальной смертности занимают родовые травмы. Перед клиницистами встает вопрос тактики при ПРПО при недоношенной беременности. Ряд исследователей считает, что консервативно-выжидательная тактика при ПРПО способствует ускоренному созреванию легких плода, уменьшая частоту тяжелых форм РДС [43]. В то же время, согласно некоторым данным, интраамниотическая инфекция развивается у 15-30% беременных, которая в последующем реализуется в послеродовый эндометрит у 2-13% женщин с ПРПО при недоношенной беременности [50]. Многими авторами [10,41,51,75,90] рекомендуется проведение абдоминального родоразрешения этой группе женщин в связи с осложнениями, связанными с ЗРП, ПРПО, тазовым предлежанием плода, выпадением петель пуповины в том случае, если возможности неонатальной службы позволяют выхаживать глубоко недоношенных детей [75]. Иногда родоразрешение путем кесарева сечения в сроке до 34 недель является последним шансом для беременной в плане возможности иметь ребенка, а досрочное оперативное родоразрешение является единственным способом сохранить жизнь и здоровье матери [26,51,90]. Большинство современных авторов предпочитает разрез в нижнем маточном сегменте в поперечном направлении, при этом не отмечают решающих преимуществ в разрезе по Гусакову, либо по Дефлеру [24]. В то же время обсуждаются вопросы по целесообразности расширения показаний к операции кесарева сечения в сроке

беременности 22-25 недель [10,56]. Некоторые авторы утверждают, что при родоразрешении в 24 недели гестационного возраста перинатальная смертность равняется 50% [40,45]. Учитывая летальность в группе детей с массой при рождении менее 700 г, ряд исследователей рекомендуют в данные гестационные сроки выполнять кесарево сечение только по показаниям со стороны матери [24]. Эти же исследователи настаивают на том, что требует дальнейшего изучения предложение извлечение недоношенного плода в плодных оболочках: «при всей кажущейся очевидности значения гидродинамической защиты плодного пузыря для плода при его извлечении из матки, эффективность метода требует доказательств на основе современной научной методологии с проведением хорошо организованных мультицентровых рандомизированных исследований» [24].

В настоящее время обсуждаются вопросы биомеханизма родового процесса при ПР. Нашими соотечественниками проведено изучение биомеханизма родов глубоко недоношенным плодом. В результате исследования сделаны выводы, что определенного успеха в профилактике родовой травмы можно достичь при ведении родов в сгруппированном положении женщины (при приведении коленей к подбородку, аналог положения на корточках), когда несколько меняется направление проводной оси родового канала [62].

Особое значение в проблеме ПР имеет выхаживание недоношенных новорожденных в вопросах адекватного вскармливания детей с экстремально низкой массой тела, так как необходимо учитывать особенности незрелого организма, его органов и систем, наряду с высокими потребностями в питательных веществах [52]. Данная проблема усугубляется развитием ранней гипогалактии (до 68%) у родильниц с ПР [120]. Ведущие неонатологи рекомендуют получать грудное молоко с первого дня новорожденному, которое защитит его от инфекционных осложнений, некротического энтероколита, а также способствует улучшению его психомоторного развития в перспективе [15, 74]. Согласно некоторым исследованиям качественный и количественный состав грудного молока при ПР отличается от состава молока женщин, родивших в срок [34, 51, 140]. Так суточный объем грудного молока на 3-5-е сутки у женщин после сверхранних ПР в 5 раз меньше. В нем в 1,3 раза снижен уровень общего белка и альбумина, в 3 раза снижен уровень холестерина, в 2 раза снижено содержание глюкозы и в 3 раза лактата, а также имеет место дефицит электролитов. В результате дальнейшего наблюдения авторами доказано, что даже к 30-м суткам качественный и

количественный состав грудного молока у пациенток с ПР отличается по сравнению с молоком женщин, родивших в срок [73].

В настоящее время профилактика ПР является чрезвычайно актуальной и значимой в решении проблемы. Некоторые авторы рекомендуют более активное ведение дородового периода у беременных с отягощенным социальным анамнезом, хотя эффективность его в плане снижения числа ПР не доказана [18]. На сегодняшний день профилактика недоношенности заключается в рациональном ведении женщин с начала беременности [29], в определении маркеров угрожающих ПР в группах высокого риска с учетом сроков гестации. Комплексный подход с учетом данных анамнеза, факторов риска и проводимой цервикометрии в первом триместре позволяет с ранних сроков определить беременных группы риска по ПР и провести своевременную и эффективную профилактику в том числе с использованием микронизированного прогестерона у пациентов с привычным невынашиванием [16,42]. Своевременное выявление ИЦН и ее коррекция, включающая истмორрафию, использование акушерского pessaria приводит к статистически значимому снижению частоты преждевременных родов (особенно при сроке беременности менее 33 недель) [21]. Некоторые авторы считают, что улучшению течения беременности и состояния плода способствует своевременная диагностика и лечение плацентарной недостаточности [46]. Более детальное обследование и лечение женщин с высоким инфекционным индексом позволяет снизить процент ПР инфекционного генеза [48]. Применение антибиотиков при ПРПО сопровождается статистически значимым пролонгированием беременности и уменьшает риск развития инфекции у новорожденного, но не влияет на перинатальную смертность [110].

Перинатальные исходы для недоношенных детей определяются не только сроком гестации, а также особенностями течения ПР [121]. Согласно данным большинства авторов, наибольшее значение в выживаемости новорожденных имеет гестационный срок, поскольку даже крупновесные новорожденные при сверхранних ПР имеют крайнюю морфофункциональную незрелость, что серьезно ухудшает прогноз их выживаемости [10,108,126].

Большинство осложнений, как у матери, так и у плода обусловлены нарушением сократительной деятельности матки [26]. На первом месте среди перинатальной заболеваемости находится внутриутробная пневмония и другие инфекции. В основе пневмонии чаще всего лежит ателектаз легких и болезнь гиалиновых мембран [29,72]. В структуре перинатальной смертности основное место

занимает РДС (до 54%), гипоксия, поражение головного мозга в виде ВЖК и перивентрикулярной лейкомаляции (до 30,2%), а также генерализованная инфекция [30]. При экстремально низкой массе тела более 70% выживших новорожденных развиваются адекватно, а у 12,3% детей имеются тяжелые психоневрологические нарушения, требующие специального длительного наблюдения и лечения. Слепота и тяжелые нарушения зрения развиваются у 1-8% детей, а миопия и гиперметропия отмечаются впоследствии у 25,7% детей, рожденных до 28 недели - как последствия перенесенной ретинопатии недоношенных [72]. Вместе с тем после 28 недель гестации выживаемость новорожденных прогрессивно возрастает и превышает 95%, достоверно также снижается их заболеваемость [48].

Таким образом в настоящем пособии мы подробно изложили современные представления факторов риска, диагностики, прогнозирования и ведения ПР на основании материалов собственных исследований, а также многолетнего опыта отечественных и зарубежных коллег. В решение проблемы ПР лежит профилактическая работа на этапе планирования и ведения беременности. Осуществление данного решения возможно только при содружественной работе различных специалистов медицинской отрасли в целом.

Литература:

1. Аганезов С.С., Аганезова Н.В. Возможности снижения риска преждевременных родов с позиции доказательной медицины// Акушерство и гинекология.-2015.-№4.- С.62-68.
2. Александрова Н.В, Баев О.Р., Иванец Т.Ю. Преждевременные роды при беременности, наступившей с использованием вспомогательных репродуктивных технологий. Пути профилактики//Акушерство и гинекология.-2012.-№4/2.- С.33-38.
3. Анохин В.А., Халиуллина С.В. Бактериальный вагиноз как причина преждевременных родов и внутриутробного инфицирования // Казан. мед. журнал. – 2001. – Т. 82, № 4. – С.295-298.
4. Аржанова О.Н., Кошелева Н.Г. Этиопатогенез невынашивания беременности // Журнал акушерства и женских болезней. – 2004. – Т. LIII, № 1. – С.37-41.
5. Астахов В.М. Вагітність і пологи у жінок з психоемоційним стресом: Автореф. дис. Д-ра мед. наук. – Київ, 1998. – С.15-24.
6. Бабаев В.А., Медвинский И.Д. Анестезиологическое пособие при преждевременных родах // Анестезиология и реаниматология. – 1997. – № 6. – С.18-20.
7. Баев О.Р., Васильченко О.Н., Канн Н.Е., Клименченко Н.И., Митрохин С.Д., Тетруашвили Н.К., Ходжаева З.С., Шмаков Р.Г., Дегтярев Д.Н., Тютюнник В.Л., Адамян Л.В. «Преждевременный разрыв плодных оболочек» (Преждевременное излитие вод) Клинические рекомендации//Акуш.и гин.-2013.№9.- С.123-134.
8. Баев О.Р., Васильченко О.Н., Румянцева В.П., Шахмаева А.Б., Козлова О.А. Точность диагностики преждевременного разрыва плодных оболочек и самостоятельное использование теста определения плацентарного α -микроглобулина-1 беременной//Акуш. и гинекол.- 2014.- №3.- С.39-43.
9. Балущкина А.А., Михайлова О.И., Тютюнник В.Л. Токолитические препараты в лечении угрожающих преждевременных родов. Рус. мед. журн. 2009; 17 (1): 11–6.
10. Башмакова Н.В., Каюмова А.В., Мелкозерова О.А. Анализ ведения преждевременных родов, закончившихся рождением детей с ЭНМТ: первый опыт в эру новых критериев живорождения//Акуш. и гинекол.- 2013.- №6.- С.41-45.
11. Бокинг Элан Д., Чэлис Джон Р.Дж., Корбритс К. Новые подходы к диагностике преждевременных родов // Междунар. мед. журнал. – 1999. – № 7,8. – С.449-450.

12. Венцовский Б.М., Загородняя А.С., Леуш С.Ст. Полиморфизм генов фолатного обмена как причина преждевременных родов//Репродуктивное здоровье. Восточная Европа.- 2015.- №4(40).- С. 8-15.
13. Гогия Т.Э., Кинтрая Н.П. Задержка внутриутробного развития плода при преждевременных родах // Georg Med. News. – 2005. – № 12. – С.30-33.
14. Года И.Б., Мельник Д.М., Максимова Т.А. и др. Профилактика преждевременных родов после угрозы прерывания беременности во втором триместре // Амбулатор. хирургия. – 2004. – № 3. – С.11-14.
15. Грошева Е.В., Байбарина Е.Н., Дегтярев Д.Н., Ленюшкина А.А., Антонов А.Г., Рюмина И.И., Яковлева М.А. Оптимизация энтерального питания глубоко недоношенных новорожденных в условиях стационара// Акуш. и гинекол.- 2012.-№2.- С.57-61.
16. Дашкевич В.Е., Хоминская З.Б., Кирильчук М.Е., Силина Л.П. Клинический опыт применения микронизированного прогестерона при угрозе аборта и преждевременных родов у больных с экстрагенитальной патологией. Проблемы репродукции. 2006; 5: 83–6.
17. Доброхотова Ю.Э., Джобава Э.М., Моисеева Н.Б. Угроза преждевременных родов. Новые аспекты и возможности комплексной терапии. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2005; 3: 60–1.
18. Доказательная медицина: ежегодный международный справочник – Ч. 4. – М.: Медиасфера, 2003. – С.1234-1249.
19. Егорова Т.А., Базина М.И. Опыт применения утрожестана при угрожающих преждевременных родах // Росс. вестник акушера-гинеколога. – 2004. – № 4. – С.58-60.
20. Запертова Е.Ю. Роль интегринов и цитокинов в генезе привычного невынашивания беременности: Дис. канд. мед. наук. – М., 2006. – 130 с.
21. Зиядинов А.А., Аникин С.С., Рыбалка А.Н. Риски преждевременных родов// Таврический медико-биологический вестник.- 2012, том 15, №2, ч. 2 (58).-С. 257-260.
22. Канн Н.Е., Санникова М.В., Донников А.Е., Климантсев И.В., Амиросланов Э.Ю., Ломова Н.А., Кесова М.И., Костин П.А., Тютюнник В.Л., Сухих Г.Т. Клинические и молекулярно-генетические факторы риска преждевременного разрыва плодных оболочек//Акуш. и гинекол.- 2013.-№4.- С.14-18.

23. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. Вып. 2 / Под ред. В.И. Кулакова – М.: ГЭОТАР Медиа, 2006. – С.35-71, 112-129.
24. Ковалев В.В. Родовспоможение при экстримально недоношенной беременности: опыт решения некоторых проблем // Акушерство и гинекология. – 2013.-№ 7.- С.63-66.
25. Коваленко А.Е., Калинина Н.И., Алексеенкова М.В., Панина О.Б., Савельева Г.М. Биохимические маркеры угрожающих преждевременных родов// Акуш. и гинекол.- 2013.- №3. – С.43-47.
26. Кравченко Е.Н., Башмакова Н.В. Значение интранатальной охраны плода в улучшении перинатальных исходов // Росс. вестник акушера-гинеколога. – 2008. – № 2. – С.25-29.
27. Кузьмин В.Н., Мурриева Г.А. Роль неспецифических урогенитальных инфекций в патогенезе самопроизвольных преждевременных родов//Лечащий врач.- 2013.- №6.- С.60-62. [Kuzmin V.N., Murrieva G.A. The role of nonspecific urogenital infections in the pathogenesis of spontaneous preterm birth.]
28. Кузьминых Т.У., Арутюнян А.В., Прокопенко В.М. Новые подходы к лечению женщин с угрозой преждевременного прерывания беременности // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 1997. – № 3. – С.49-51.
29. Кулаков В.И., Серов В.Н., Сидельникова В.М. Преждевременные роды – тактика ведения с учетом срока гестации // Журнал акушерства и женских болезней. – 2002. – № 2. – С.13-17.
30. Макаров О.В., Ганковская Л.В., Козлов П.В. и др. Профилактика и ведение невынашивания беременности и преждевременных родов // Акушерство и гинекология.– 2008. – № 5. – С.19-24.
31. Макаров О.В., Бахарева И.В., Ганковская Л.В. и др. TOLL подобные рецепторы в генезе невынашивания беременности // Акушерство и гинекология. – 2008. –№ 2. – С.22-28.
32. Макаров И.О., Боровикова Е.И., Шешукова Н.А. Современные возможности терапии угрозы преждевременных родов. Гинекология. 2010; 4: 32–5.
33. Малышкина Н.А., Песикина О.Н., Кулигина М.В. Организация перинатальной помощи при очень ранних преждевременных родах в Центральном федеральном округе Российской Федерации//Акуш. и гинекол.- 2014.- №6.- С.74-78.
34. Мальцева Л.И., Фаттахова А.Р. Инфицированность, качественный состав грудного молока и особенности лактации у

- женщин с хронической урогенитальной инфекцией//Медицинский альманах.-2008.-№ 4.-С. 52-57.
35. Марковская Т.В., Михалевич С.И., Бадыгина Н.А., Капуста А.В., Андреева Н.Л./ Роль инфекционного фактора в генезе преждевременных родов//Мед. панорама.- 2011.- №6(123).- С.38-40.
36. Марковская Т.В., Михалевич С.И., Якутовская С.Л., Гришкевич А.Н., Русецкая В.М./ Прогностическая значимость интерлейкина-8 и растворимого рецептора ФНО р55 при преждевременных родах инфекционного генеза //ARS MEDICA. – 2013.-№ 2(72).- С.33-38.
37. Мартыненко П.Г., Волков В.Г. Прогнозирование преждевременных родов на основе выявления наиболее значимых факторов риска//Акушерство и гинекология.- 2012.- №1.- С. 103-107.
38. Мерзликина Л.А. и др. Диагностическое значение определения в крови беременных женщин уровней хорионического гонадотропина, альфафетопротеина и лактоферрина //Новости «Вектор-Бест» – 1999. – № 13. – С.18-22.
39. Михайлова О.И., Зайдиева З.С., Лукьянова Е.В. Факторы риска и основные принципы терапии угрожающих преждевременных родов. Рус. мед. журн. 2009; 16: 1013–7.
40. Неонатология: национальное руководство /под ред. Н. Н. Володина; Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины, Ассоциация медицинских обществ по качеству. – М.: ГЭОТАР - Медиа, 2008. – 749 с.
41. Никифоровский Н.К., Степанькова Е.А., Петрова В.Н., Покусаева В.Н. Профилактика и прогнозирование исхода преждевременных родов // Нов. технол. в акушерстве и гинекол. – М., 1999. – С.101-102.
42. Падруль М.М., Олина А.А., Кляусова Е.Г., Садыкова Г.К. Профилактика преждевременных родов в первом триместре беременности// Акуш. и гинек. – 2015.- №10.- С.107-111.
43. Павлович С.В. Антенатальная профилактика респираторного дистресс-синдрома новорожденных// Акушерство и гинекология.- 2011.-№3.-С.81-85.
44. Полозская Ю.В., Шакурова Е.Ю., Попова Т.В. Тактика ведения беременных с преждевременным излитием вод при недоношенной беременности// Акуш. и гинек. – 2014.- №5.- С.32-36.

45. Потапов В.А., Давыдова Ю.В. Контролируемые риски и стратегия профилактики и преждевременной потери беременности// Репродуктивное здоровье. Восточная Европа.- 2015.- №1(37).- С. 170-181.
46. Практическое руководство по неонатологии/ под ред. Г. В. Яцык. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – 344 с.
47. Пренатальный аудит при преждевременных родах / В. И. Кулаков, Е. М. Вихляева, Е. Н. Байбарина [и др.]. – М.: Эдинбург, 2005. – 224 с.
48. Протопова Н.В., Шапошникова М.А. Современный взгляд на проблему преждевременных родов //Сибирский медицинский журнал.-2009.-№3.-С.28-33.
49. Радзинский В.Е.,ред.Акушерская агрессия. М.:Медиабюро Статус презенс; 2011.688с.
50. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М. Преждевременный разрыв плодных оболочек. Информационное письмо. М.: Медиабюро Status Praesens; 2011. 20с.
51. Романенко К.В., Аверин А.П., Киосов А.Ф., Гаева А.И., Богачев Н.Ю. Особенности интенсивной нутритивной поддержки недоношенных детей в постреанимационном периоде и после выписки из стационара (часть2)//Педиатрическая фармакология.- 2011.-№ 8(5).- С.91-96.
52. Савельева Г.М. Кесарево сечение и его роль в современном акушерстве // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 3. – С.10-15.
53. Сахарова Е.С., Кешишян Е.С., Алямовская Г.А. Особенности психомоторного развития глубоконедоношенных детей//Вестник современной клинической медицины. – 2013.- № 6(6).- С34-37.
54. Сергунина О.А., Балущкина А.А., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л. Препараты кальция в профилактике осложнений беременности//Акуш. и гинекол. – 2015.-№1.- С.111-115.
55. Серов В. Н. Преждевременные роды / Серов В. Н., Сидельникова В. М., Жаров Е. В.; Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова Минздравсоцразвития РФ. – Москва: Изд-во ФГУ, 2008. – 44 с.
56. Серов В.Н., Сухорукова О.И. Эффективность профилактики преждевременных родов//Акуш. и гинек. – 2013.- №3.- С.48-53.
57. Серова О.Ф., Чернигова И.В., Седая Л.В., Шутикова Н.В. Анализ перинатальных исходов при очень ранних преждевременных родах//Акуш. и гинекол. – 2015.- № 4.- С. 32-36.

58. Сидельникова В.М., Антонов А.Г. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок: рук-во для врачей. – М.: ГЭОТАР Медиа, 2006. – 447 с.
59. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности – М.: Триада Х, 2002. – 304 с.
60. Сидельникова В.М. Профилактика и лечение угрожающих преждевременных родов // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 3. – С.43-47.
61. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности. Руководство для практикующих врачей. М.:МИА; 2010.536 с.
62. Сорокина С.Э. Роды во втором триместре: перспективы снижения перинатальной смертности // Белорусский мед. журнал. – 2002. – № 2. – С.2-6.
63. Тимошенкова С.В., Суслопаров Л.А., Рындин В.А. и др. Об инфицировании последа при преждевременных родах // Журнал акушерства и женских болезней. – 1999. – № 2. – С.54-58.
64. Токова З.З., Тетруашвили Н.К., Ан А.В. Материнская смертность при преждевременных родах// Акушерство и гинекология.- 2010.- №6.-С. 97-101.
65. Ходжаева З.С., Гурбанова С.Р. Клинико-патогенетическое обоснование применения препаратов магния у беременных с истмико-цервикальной недостаточностью и недифференцированной дисплазией соединительной ткани//Акушерство и гинекология.-2011.-№3.-С.57-63.
66. Ходжаева З.С., Сидельникова В.М. Эффективность применения новых диагностических тестов для определения начала родовой деятельности и несвоевременного излития околоплодных вод. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2007; 6(1): 47-51.
67. Ходжаева З.С., Федотовская О.И., Донников А.Е. Клинико-анамнестические особенности женщин с идиопатическими преждевременными родами на примере славянской популяции//Акуш. и гинекол.- 2014.- №3.- С. 28-32.
68. Ходжаева З.С., Федотовская О.И., Холин А.М. Медикаментозная терапия угрожающих преждевременных родов//Акуш.и гинекол. – 2013.- № 5.-С.17-22.
69. Хорошкеева О.В., Тетруашвили Н.К., Агажданова А.А., Бурменская О.В., Трофимов Д.Ю. Полная гистосовместимость матери и плода как один из факторов преждевременных родов и

- плацентарной недостаточности// Акуш.и гинекол. – 2015.- № 10.- С.103-106.
70. Хугашвили Р.Б. Оксид азота и про и антиоксидантные системы во время угрозы прерывания беременности / Медицинские новости Грузии. – 2002. – № 2. – С.54-57.
71. Шалина Р.И., Плеханова Е.Р. Комплексная терапия беременных с угрозой преждевременных родов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – Т. 6, № 1. – С.33-40.
72. Шабалов Н.П. Неонатология: Учебное пособие: в 2 т. Т.1. – 3-е изд., испр. и доп. – М.: МЕДпрессинформ, 2004. – 608 с.
73. Шафиева К.А., Мальгина Г.Б., Пестряева Л.А. Особенности становления лактационной функции у пациенток после сверххранних преждевременных родов// Акуш.и гинекол. – 2016.- № 2.-С.83-86.
74. Щербаков А.Ю., Си Юе. Особенности лактационной функции родильниц.//Международный медицинский журнал.- 2008.- № 4.- С. 56-59.
75. Энкин М., Кейрс М., Нейлсон Д. и др. Руководство по эффективной помощи при беременности и рождении ребенка / Пер. с англ. – СПб.:Петрополис – 2003. – 476 с.
76. Abrams E.T., Milner D.A., Kwiek J., et al. Risk factors and mechanisms of preterm delivery in Malawi // AJRI: Amer.J. Reprod. Immunol. – 2004. – Vol. 52, № 2. – P.174.
77. Alfirevic Z., Allen-Coward F., Molina F., Vinuesa C.P., Nicolaides K. Targeted therapy for threatened preterm labor based on sonographic measurement of the cervical length: a randomized controlled trial. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2007; 29(1): 47-50.
78. American College of Obstetricians and Gynecologists. Assessment of risk factors for preterm birth // ACOG Practice Bulletin N31, American college of Obstetricians and Gynecologists, Washington DC 2001.
79. Barros F.C., Velez Mdel P. Temporal trends of preterm birth subtypes and neonatal outcomes. Obstet. Gynecol. 2006; 107(5): 1035-1041.
80. Bevilacqua E., Brunelli R., Anceschi M.M. Review and meta-analysis benefits and risks of multiple courses of antenatal corticosteroids.J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2010; 23: 244-260.
81. Borna S, Sahabi N. Progesterone for maintenance tocolytic therapy after threatened preterm labour: a randomised controlled trial. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2008; 48 (1): 58–63.

82. Brownfoot F. C. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth / F. C. Brownfoot, C. A. Crowther, P. Middleton // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2008. – Issue 4.
83. Dutta D., Norman J.E. Pilot study into the efficacy of foetal fibronectin testing in minimizing hospital admissions in women presenting with symptoms of preterm labour: a randomized controlled trial of obstetric and neonatal outcome. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2011; 284(3): 559-65. doi: 10/1007/s00404-010-1712-x.
84. Canadian Preterm Labour Investigators Group. Treatment of preterm labor with the betaadrenergic agonist ritodrine // *N Engl. J. Med.* – 1992. – Vol. 327. – P.308-312.
85. Chanrachakul B, Broughton Pipkin F, Warren AY et al. Progesterone enhances the tocolytic effect of ritodrine in isolated pregnant human myometrium. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192 (2): 350–9.
86. Conde-Agudelo A., Romero R., Kusanovic P.J. Nifedipine for the management of preterm labor: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011; 204 (4): 134; el-20.
87. Crowther C. A. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease / C. A. Crowther, J. E. Harding // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2007. – Issue 4.
88. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth //In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2001. Oxford: Update Software. Search date 1996; primary sources Cochrane Pregnancy and Childbirth Group Trials Register.
89. Dowling O., Chatterjee P., Gupta M., Tam Tam H.B., Xue X., Lewis D. et al. Magnesium sulfate reduces bacterial LPS- induced inflammation at the maternal-fetal interface. *Placenta.* 2012; 33(5): 392-398.
90. Drife J. Mode of delivery in the early preterm infant (<28 weeks) // 3 International Preterm Labour Congress «Reducing the Burden of Prematurity: New Advances and Practical Challenges» // *BJOG: Int. J. Obstet. and Gynaecol.* – 2006. – Vol. 113, № 3. – P.81-85.
91. Elimian A. Antenatal betamethasone compared with dexamethasone (betacode trial): a randomized controlled trial // A. Elimian, D. Garry, R. Figueroa // *Obstet. and Gynecol.* – 2007 – Vol. 110. – P. 26–30.
92. El-Shazly S., Makhseed M., Azizieh F., Raghupatliy R. Increased expression of proinflammatory cytokines in placentas of women

- undergoing spontaneous preterm delivery or premature rupture of membranes // AJRI: Amer. J. Reprod. Immunol. – 2004. – Vol. 52, № 1. – P.45-52.
93. Facchinetti F. Paganelli S., Venturini P., et al. Mediatori biochimici delle modificazioni cervicali nel parto pretermine // G. ital. obstet. e ginecol. – 2006. – Vol. 28, № 1-2. – P.11-15.
 94. Faron G., Boulvain M., Lescrainier J.P., Vokaer A. A single cervical fetal fibronectin screening test in a population at low risk for preterm delivery: An improvement on clinical indicators? // Brit. J. Obstet. and Gynaecol. – 1997. – Vol.104, № 6. – P.697-701.
 95. Fonseca EB, Celik E, Parra M et al. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. N Engl J Med 2007; 357 (5): 462–9.
 96. Franczak F., Jagiello Wojtowicz E., Kaminska H. The estimation of progesterone (P) in preterm delivery // Ann. UMCS. D. – 1995. – Vol. 50. – P.157-160.
 97. Gandevani S., Garshisbi A., Faghih-Zadeh S., Ghanzenfari T. The value of interleukin-8 and interleukin-6 in cervical secretion as predictors of preterm delivery. Iranian Journal of Pathology. 2011; 6: 20-26.
 98. Goldenberg R.L., Culhane J.F., Iams J.D., Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. Lancet. 2008; 371: 75-84.
 99. Gyamfi-Bannerman C., Gilbert S., Landon M.B., Spong C.Y., Rouse D.J., Varner M.W. et al. Effect of antenatal corticosteroids on respiratory morbidity in singletons after late-preterm birth. Obstet. Gynecol. 2012; 119: 555-559.
 100. Haas D.M., Imperiale T.F., Kirkpatrick P.R. et al. Tocolytic therapy. A meta-analysis and decision analysis // Obstet. Gynecol. – 2009. – Vol.113. – P. 585 – 594.
 101. Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, Fusey S. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ultrasound Obstet Gynecol 2011; 38 (1): 18–31.
 102. Helmer H., Brunbauer M., Rohrmeister K. Exploring the role of Tractocile in everyday clinical practice // I International Preterm Labour Congress, Montreux, June, 2002 // BJOG: Int. J. Obstet. and Gynaecol. – 2003. – Vol. 110. – P.113-115.
 103. Hillhouse E.W., Grammatopoulos D.K. Role of stress peptides during human pregnancy and labour // Reproduction. – 2002. – Vol. 124, № 3. – P.323-329.

104. Hofmeyr G.J., Duley L., Atallah A. Dietary calcium supplementation for prevention of preeclampsia and related problems: a systematic review and commentary. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*- 2007; 114(8): 933-943.
105. Hurley Timothy J., Miller C., O'Brien T. J., et al. Maternal serum human chorionic gonadotropin as a marker for the delivery of low birth weight infants in women with unexplained elevations in maternal serum "alfa"fetoprotein // *J. Maternal Fetal Med.* – 1996. – Vol. 5, № 6. – P.340-344.
106. Husslein P., Roura L.C., Dudenhausen J.W., Helmer H. Atosiban versus usual care for the management of preterm labor. *J. Perinat. Med.* 2007; 35: 305-315.
107. Imdad A., Jabeen A., Bhutta Z.A. Role of calcium supplementation during pregnancy in reducing risk of developing gestational hypertensive disorders: a meta-analysis of studies from developing countries. *BMC Public Hialth.* 2011; 11 (Suppl.3): S 18.
108. Itabashi K., Horiuchi T., Kusuda S., Kabe K., Itani Y., Nakamura T. et al. Mortality rates for extremely low birth weight infants born in Japan in 2005// *Pediatrics.* – 2009. – №123(2). – P.445-450.
109. Kamath-Rayne B.D., De Franco E.A., Marcotte M.P. Antenatal steroids for treatment of fetal lung immaturity after 34 weeks of gestation; an evaluation of neonatal outcomes. *Obstet. Gynecol.* 2012. 119(5): 909-916.
110. King J., Frenady V. Antibiotics for preterm labour with intact membranes // *The Cochrane Library*, Issue 3, 2001.Oxford: Update Software. Search date 1999; primary source Cochrane Pregnancy and Childbirth Group Trials Register.
111. Kutteh W.H., Triplett D.A. Thrombophillias and recurrent pregnancy loss. *Semin. Reprod/ Med.* 2006. - №24(1). - P. 54-66.
112. Lamont Ronald F. Looking to the future // *I International Preterm Labour Congress*, Montreux, June, 2002 // *BJOG: Int. J. Obstet. and Gynaecol.* – 2003. – Vol. 110. – P.131-135.
113. Landau R., Morales M.A., Antonarakis S.E., Blouin J.L., Smiley R.M. Arg16 homozygosity of the beta2-adrenergic receptor improves the outcome after beta2-agonist tocolysis for preterm labor. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2005; 78(6): 656-663.
114. LaShay N., Gilson G., Joffe G. Will cervicovaginal interleukin 6 combined with fetal fibronectin testingimprove the prediction of preterm delivery // *J. Maternal Fetal Med.* – 2000. – Vol. 87. – P.151-155.

115. Lee H.C., Lendon A., Blumenfeld Y.J., Dudley R.A., Gould J.B. Antenatal steroid administration for premature infants in California. *Obstet. Gynaecol.* 2011; 117(3): 603-609.
116. Li D.K., Odouli R., Liu L., Vinson M., Trachtenberg E. Transmission of parentally shared human leukocyte antigen alleles and the risk of preterm delivery. *Obstet. Gynecol.* – 2004;104(3) – P.594-600.
117. Lu G.C., Goldenberg R.L., Cliver S.P., et al. Vaginal fetal fibronectin levels and spontaneous preterm birth in symptomatic women // *Obstet. Gynecol.* – 2001. – Vol. 97, № 2 – P.225-228.
118. Lumley J. Defining the problem: The epidemiology of preterm birth // 1 International Preterm Labour Congress, Montreux, June, 2002 // *BJOG: Int. J. Obstet. and Gynaecol.* – 2003. – Vol. 110. – P.3-7.
119. March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO. Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth. [Electronic resource] / Eds CP Howson, MV Kinney, JE Lawn. World Health Organization. - Geneva, 2012. - Mode of access: http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2012/preterm_20120502/ru/. – Date of access: 18.04.2014.
120. Marthur N.B., Dhingra D. Perceived breast milk insufficiency in mothers of neonates hospitalized in neonatal intensive care unit//*Indian J.Pediatr.*- 2009.- № 76 (10).- C. 1003-1006.
121. McCormick M.C. The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity // *N Engl. J. Med.*– 1985. – № 312. – P.82-90.
122. McGrath S., Smith R. Prediction of preterm delivery using plasma corticotropin releasing hormone and other biochemical variables // *Ann. Med. – Gr. Brit.* – 2002. – Vol. 34, № 1. – P.28-36.
123. McGregor J.A. Recognition of preterm labour as a set of “complex diseases” increases efficacy of tocolytic treatment // 1 International Preterm Labour Congress, Montreux, June, 2002 // *BJOG: Int. J. Obstet. and Gynaecol.* – 2003. – Vol. 110. – P.86-87.
124. Menon R., Fortunate S.J. Fetal membrane inflammatory cytokines: A switching mechanism between the preterm premature rupture of the membranes and preterm labor pathways // *J. Perinat. Med.* – 2004. – Vol. 32, № 5. – P.391-399.
125. Morin M., Arnaud C., Germany L., Vayssiere C. Preterm birth: evaluation 1994 to 2006. *Gynecol. Obstet. Fertil.* 2012 ; 40(12) : 746-752.

126. Mukhopadhyay A., Keriakos R. Obstetric management and perinatal outcome of extreme prematurity: a retrospective study. . J. Obstet. and Gynaecol. – 2008. – Vol. 28(2). – P.185-188.
127. Noia G., Romano D., De Santis M., et al. Gli antiossidanti (coenzima Q10) nella fisiopatologia materno-fetale // Minerva ginecol. – 1999. – Vol. 51, № 10. – P.385-391.
128. Premature birth. [Electronic resource] / Luis Kabero Ruro, Baev O.R. Mode of access:http://openmedcom.ru/pdf_telemosts/0/19.pdf.– Date of access: 22.04.2014.
129. Prochazka M., Lubusky M., Slavik L. Frequency of selected trombophilias in women with placental abruption. The Australian and New Zealand journal of obstetrics and gynecology.-2007.- Vol. 47.- P. 297-301.
130. Progesterone and preterm birth prevention: translating clinical trials data into clinical practice/Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee, with assistance of V.Berghella. Am J Obstet Gynecol 2012; 206 (5): 376–86.
131. Rey G., Skowronek F., Alciaturi J., Alonso J., Bertoni B., Sapiro R. Toll receptor 4 Asp299Gly polymorphism and its association with preterm birth and premature rupture of membranes in a South American population. Mol. Hum. Reprod.2008; 14(9): 555-559.
132. Romero R., Erez O., Espinoza J. Intrauterine infection, preterm labour and cytokines// J. Soc. Ginec. Invest.- 2005.- Vol.12.-P.12463-12465.
133. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Tocolysis for women in preterm labour. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2011: Feb. 13p. (Green-top guideline; no.1b).
134. Sebire N.J. Choriodecidual inflammatory syndrome (Co DIS) is the leading, and under recognised, cause of early preterm delivery and second trimester miscarriage // Med. Hypotheses. – 2001. – Vol. 56, № 4. – P.497-500.
135. Smith R, Nicholson RC. Corticotrophin releasing hormone and the timing of birth // Front Biosci.- 2007. - Jan 1;12:912-8.
136. Smith V, Devane D, Begley CM, Clarke M, Higgins S. A systematic review and quality assessment of systematic reviews of randomised trials of interventions for preventing and treating preterm birth // Eur. J. Obstet Gynaecol Reprod Biol. – 2009. - №142. – P. 3 - 11.
137. Swamy G.K, Østbye T., Skjærven R. Association of Preterm Birth With Long-term Survival, Reproduction, and Next-Generation

- Preterm Birth// JAMA - 2008; March, 26 - Vol. 299, №12.- P.1429-1436.
138. Thornton J.G., Deshpande R. Atosiban clinical experience – efficacy and safety. Eur. Obstet. Gynecol. 2009; 4(1): 46-49.
139. Tucker J.M., Goldenberg R.L., Davis R.O., et al. Hawth Etiologies of preterm birth in an indigent population:is prevention a logical expectation? // BJOG: Int. J. Obstet. And Gynaecol. – 1991. – Vol. 77. – P.343-347.
140. Underwood M.A. Human milk for the premature infant//Pediatr. Clin. North Am.- 2013; 60(1): P.189-207.
141. World Health Organization, Food and Agricultural Organization of the United Nations. Vitamin and mineral requirements in human nutrition. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2004. Available at: <http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/9241546123/en/index.html>, accessed 13 June 2013.

Учебное издание

Марковская Татьяна Владимировна
Михалевич Станислава Иосифовна
Якутовская Светлана Леонидовна

ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 28. 11. 2017. Формат 60х84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 2,09. Уч.- изд. л. 1,17. Тираж 50 экз. Заказ 232.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3.

