

Руководителям органов управления
здравоохранением субъектов
Российской Федерации

Ректорам государственных
бюджетных образовательных
учреждений высшего
профессионального образования

Директорам федеральных
государственных бюджетных
учреждений науки

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации направляет методическое письмо «Преждевременные роды» для использования в работе руководителями органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации при подготовке нормативных правовых актов, главными врачами перинатальных центров и родильных домов (отделений) при организации медицинской помощи женщинам во время беременности и родов, а также для использования в учебном процессе.

Приложение: на 30 л. в 1 экз.

В.И. Скворцова

УТВЕРЖДАЮ
Заместитель Министра
здравоохранения и
социального развития
Российской Федерации

_____ В.И. Скворцова

№ _____ от _____ 2011 г.

МЕТОДИЧЕСКОЕ ПИСЬМО

Преждевременные роды

Настоящее письмо подготовлено Ходжаевой З.С., Шифманом Е.М., Филипповым О.С., Швабским О.Р., Каспаровой А.Э., Мартыненко П.Г., Логунко К.П., Полянчиковой О.Л., Рудзевич А.Ю., Тетруашвили Н.К., Холиным А.М.

Под редакцией академика РАМН, доктора мед. наук, профессора Г.Т. Сухих; директора Департамента развития медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздравсоцразвития России В.И. Широковой

Рецензенты: Артымук Н.В. зав. кафедрой акушерства и гинекологии № 2 ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России; Белокриницкая Т.Е. зав. кафедрой акушерства и гинекологии ФФПК и ППС ГОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России

Список сокращений:

АД – артериальное давление

АКТ – антенатальная кортикостероидная терапия

БГС – бета-гемолитический стрептококк

ВЖК – внутрижелудочковые кровоизлияния

ВПР – врожденный порок развития

ДИВ – родовое излитие околоплодных вод

ДЦП – детский церебральный паралич

КТГ – кардиотокография

КС – кесарево сечение

МКБ – международная классификация болезней

НЭК – некротизирующий энтероколит

ПИТ – палата интенсивной терапии

ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты

ПР – преждевременные роды

ПСИФР-1 – фосфорилированный протеин-1, связывающий
инсулиноподобный фактор роста

РДС – респираторный дистресс синдром

РКИ – рандомизированное контролируемое исследование

СЗРП – синдром задержки развития плода

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭГЗ – экстрагенитальные заболевания

Введение

Частота преждевременных родов в мире в последние годы составляет 5 – 10% и, несмотря на появление новых технологий, не снижается. А в развитых странах она повышается, прежде всего, в результате применения новых репродуктивных технологий [1].

На долю недоношенных детей приходится 60 – 70% случаев ранней неонатальной смертности, 50% неврологических заболеваний, в том числе ДЦП, нарушений зрения (вплоть до слепоты), слуха (вплоть до глухоты), тяжелых хронических заболеваний легких [2].

Мертворождение при преждевременных родах наблюдается в 8–13 раз чаще, чем при своевременных. Но за последние десятилетия наметилась тенденция к снижению неонатальной и младенческой смертности недоношенных детей в развитых странах. Так, смертность детей с массой тела при рождении 1000–1500 г снизилась с 50 до 5%, смертность детей с массой тела 500–1000 г – с 90 до 20%.

Описанный в методическом пособии современный подход к диагностике и лечению преждевременных родов и методы лечения, основанные на принципах доказательной медицины, является ключевым в широком комплексе лечебно – организационных мероприятий, направленных на профилактику и терапию вышеуказанных акушерских состояний, учитывая отсутствие убедительных данных о прогностической ценности балльной оценки риска преждевременных родов у беременных женщин [122]. Описанная акушерская тактика в зависимости от срока беременности, наличия\отсутствия плодного пузыря, клинико–лабораторных данных, позволит улучшить перинатальные исходы.

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

Классификация

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

1. Клинические шифры согласно МКБ-10:

- О 60 – преждевременные роды;
- О 42 – преждевременный разрыв плодных оболочек;
- О42.0 – преждевременный разрыв плодных оболочек, начало родов в последующие 24 часа;
- О42.2 – преждевременный разрыв плодных оболочек, задержка родов, связанная с проводимой терапией;
- О42.9 – преждевременный разрыв плодных оболочек, неуточненный.

2. Классификация ПР в соответствии со сроком гестации:

- до 28 недель (27 недель 6 дней включительно) – рождается около 5% недоношенных детей (глубокая недоношенность), имеет место экстремально низкая масса тела (до 1000 г), выраженная незрелость легких (хотя в ряде случаев профилактика РДС эффективна). Прогноз крайне неблагоприятный. Показатели перинатальной заболеваемости и смертности крайне высокие.
- 28–30 недель 6 дней – около 15% (тяжелая недоношенность), характерна очень низкая масса тела (до 1500 г), легкие плода незрелые, с помощью кортикостероидов удается добиться их ускоренного созревания. Исход родов для плода более благоприятный.
- 31–33 недели 6 дней – около 20% (недоношенность средней степени).
- 34–36 недель 6 дней – 70% (близко к сроку). Легкие плода практически зрелые и не требуют введения средств для стимуляции созревания (сурфактанта). Инфекционная заболеваемость новорожденных, родившихся в 34–37 недель беременности, значительно ниже, чем родившихся в более ранние сроки. Пролонгирование беременности при этом сроке не оказывает существенного влияния на показатели перинатальной смертности.

3. Спонтанные и индуцированные роды:

Спонтанные (70-80%)		Индуцированные (20-30 %)	
		Показания со стороны матери	Показания со стороны плода
Регулярная родовая	Излитие околоплодных	Тяжелые ЭГЗ с декомпенсацией,	Некурабельные ВПР,

деятельность при целом плодном пузыре (40–50%)	вод при отсутствии регулярной родовой деятельности (25–40%)	угрожающие жизни, осложнения беременности (тяжелая преэклампсия/эклампсия, HELLP-синдром, внутripеченочный холеста́з беременных и др.)	прогрессирующее ухудшение состояния, антенатальная гибель плода
--	---	--	---

Профилактика

1. Первичная профилактика

Эффективно:

- ограничение повторных внутриматочных манипуляций (диагностическое выскабливание матки или кюретаж полости матки во время медицинского аборта) (С-4) [30, 31];
- информирование общественности о повышенном риске преждевременного рождения детей, зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий [32]. Ограничение количества переносимых эмбрионов в зависимости от возраста пациентки и прогноза(В-3а) [33].

Неэффективно:

- прием поливитаминов до зачатия и на протяжении первых двух месяцев беременности(А-1b) [34].

2. Вторичная профилактика

Эффективно:

- внедрение антитабачных программ среди беременных (А-1а) [35].

Неэффективно:

- назначение белково-энергетических пищевых добавок в период беременности (А-1а) [36];
- дополнительный прием кальция во время беременности (А-1а) [37];
- дополнительный прием антиоксидантов – витаминов С и Е (А-1а) [38];
- постельный режим (Bed-rest) (А-1b) [39];
- гидратация (усиленный питьевой режим, инфузионная терапия), используемая в целях нормализации фетоплацентарного кровотока для предотвращения преждевременных родов (А-1b) [40].

На сегодняшний день спорно:

- использование цервикального пессария [43];
- лечение заболеваний пародонта во время беременности [41, 42].

3. Отдельные методы профилактики в группе беременных высокого риска преждевременных родов:

Швы на шейку матки. Считается *неэффективным* наложение швов при короткой шейке матки всем беременным, кроме женщин из группы высокого риска преждевременных родов (А-1b) [44,45].

Однако при длине шейки матки 15 мм и менее при дополнительном интравагинальном введении прогестерона частота преждевременных родов уменьшается (А-1b) [46].

Н.В. При беременности двойней наложение швов на укороченную шейку матки, наоборот, повышает риск преждевременных родов (В-3а) [47].

Вместе с тем, рядом авторов описывается положительный опыт наложения П-образных и циркулярных швов, которые способствуют пролонгированию беременности до рождения жизнеспособных детей (≥ 33 -34 нед беременности), при двойнях, тройнях и даже четверне [48].

Производные прегнена. По данным мировой литературы эффективно назначение прогестерона в группе высокого риска (прежде всего среди женщин, в анамнезе которых имеются преждевременные роды) снижает риск повторных преждевременных родов на 35 % (А-1а) [49,50,51,52,53,54].

Н.В. Следует отметить, что прогестерон и его производные неэффективны при многоплодной беременности (А-1b) [55].

В настоящее время натуральный прогестерон одобрен для сохранения беременности в первом триместре у пациентов, получающих лечение вспомогательными репродуктивными технологиями в США, Европе и других странах. Профиль безопасности этого препарата хорошо изучен.

В отличие от этого нет сведений в поддержку применения 17 альфа-гидроксипрогестерона капроната, синтетического прогестерона для профилактики преждевременных родов [58].

Н.В. При назначении препаратов прогестерона необходимо информированное согласие женщины, поскольку компаниями – производителями при регистрации указанных лекарственных средств на территории Российской Федерации в показаниях к применению не указаны угрожающие преждевременные роды и возможность использования препаратов во втором и третьем триместрах беременности.

Антибактериальная профилактика.

Эффективно:

- *скрининг и лечение бессимптомной бактериурии*, определяемой как наличие бактерий в посеве в количестве более 10^5 КОЕ/мл (А-1а). Выбор препарата зависит от результатов посева (чувствительности к антибиотикам). Возможная схема лечения: ампициллин 500 мг* 4 раза в день per os в течение 3 дней;
- *скрининг и лечение сифилиса* [59].
Возможные схемы лечения:

- первичный, вторичный и ранний латентный: пенициллин 2,5 млн. ЕД (1,5 г) однократное внутримышечное введение;
- поздний латентный: пенициллин 2,5 млн. ЕД (1,5 г) трехкратное внутримышечное введение с интервалом в 1 неделю.
- *скрининг и лечение гонококковой инфекции в группе высокого риска по гонорее (B-2a)*. Возможные схемы лечения: цефтриаксон 125 мг или цефиксим 400 мг однократное внутримышечное введение [60].

Неэффективно:

- назначение антибиотиков при целом плодном пузыре (даже при положительном фибронектиновом тесте) (A-1a) [61];
- рутинный скрининг на патогенную и условно-патогенную флору нижних отделов половых путей у беременных из группы низкого риска преждевременных родов, а также антибактериальная терапия при колонизации (A-1a) [62].

Противоречиво:

- скрининг и лечение бактериального вагиноза у беременных с преждевременными родами в анамнезе [63]. Есть данные о том, что лечение бактериального вагиноза, проведенное на сроке беременности менее 20 недель, может снизить риск преждевременных родов [64].

Возможные схемы лечения: метронидазол 500 мг 2 раза в день per os в течение 7 дней или препараты клиндамицина 300 мг 2 раза в день per os 7 дней.

N.B. В I-м триместре стоит воздержаться от лечения, так как метронидазол и клиндамицин противопоказаны при этом сроке беременности.

- скрининг и лечение хламидийной инфекции [65]. Возможные схемы лечения: азитромицин 1 г однократно per os или эритромицин 500 мг 4 раза в день per os в течение 7 – 10 дней.

Диагностика преждевременных родов

Диагностика преждевременных родов связана с определенными трудностями, так как отсутствует специфическая симптоматика. Диагноз начала преждевременных родов может быть уточнен с помощью трансвагинального УЗИ с измерением длины шейки матки или определения фибронектина плода в шейечно-влагалищном секрете [66]. В целях определения риска преждевременных родов используют доступные экспресс-тест-системы для определения фосфорилированного протеина-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста (ПСИФР-1) в цервикальном секрете [67]. Указанные методы повышают диагностическую точность и

снижают риск ятрогенных осложнений, так как препятствуют гипердиагностике преждевременных родов.

Для диагностики активных преждевременных родов важны два показателя: регулярные схватки (не менее 4 за 20 мин наблюдения) и динамические изменения шейки матки (укорочение и сглаживание). Степень раскрытия шейки матки является индикатором прогноза эффективности токолиза. При раскрытии зева более 3 см (признак активной фазы первого периода) токолиз скорее всего будет неэффективен.

Н.В. Изменения шейки матки являются более объективным показателем, 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 (В-2а) [68].

Дифференциальный диагноз

При угрожающих преждевременных родах, основным симптомом которых являются боли внизу живота и в пояснице, дифференциальная диагностика проводится с патологией органов брюшной полости, в первую очередь с патологией 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.

Врачебная тактика при преждевременных родах

Общие положения

Врачебная тактика при преждевременных родах зависит от гестационного срока, клинической картины (угрожающие или начавшиеся (активные) преждевременные роды), целостности плодного пузыря и должна придерживаться следующих основных направлений:

1. Прогнозирование наступления преждевременных родов.
2. Повышение жизнеспособности плода (профилактика РДС плода).
3. Пролонгирование беременности для перевода матери в учреждение соответствующей группы, проведения профилактики РДС, подготовки к рождению недоношенного ребенка.
4. Профилактика и лечение инфекционных осложнений, в том числе при преждевременном разрыве плодных оболочек.

Прогнозирование начала наступления преждевременных родов

С прогностической целью в настоящее время используются следующие маркеры преждевременных родов:

- определение длины шейки матки с помощью гинекологического исследования или УЗИ. Чаще всего используют показатели: < 2,5 см [69], < 3 см [70]. При неосложненной 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 таковым в популяции). Однако чувствительность этого метода низкая (25–30% для гинекологического исследования и 35–40% для УЗИ), что не позволяет использовать данный тест в качестве скрининга [71];
- тест на определение фосфорилированного протеина-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста (ПСИФР-1) в цервикальном секрете для оценки зрелости шейки матки. Отрицательный результат указывает на низкий риск преждевременных родов в течение 7 дней после проведения теста. Прогностическая ценность отрицательного результата – 94 %.

Н.В. Наиболее точный на сегодня маркер преждевременных родов – выявление фибронектина в шейечно-влагалищном секрете на сроке беременности до 35 недель, что свидетельствует о повышенном риске преждевременных родов, особенно в течение 2 недель с момента проведения теста. Обычно фибронектин плода отсутствует в шейечно-влагалищном секрете с 24 недель беременности почти до родов, однако в 24–26 недель 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 недели, составляет около 1% [72, 73].

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

Профилактика РДС плода

Усилия, направленные на повышение жизнеспособности плода при преждевременных родах, заключаются в антенатальной профилактике РДС кортикостероидными препаратами. Антенатальная кортикостероидная терапия (АКТ) для ускорения созревания легких плода используется с 1972 года [75]. АКТ высокоэффективна в снижении риска развития РДС, ВЖК и неонатальной смерти недоношенных новорожденных при сроке беременности 24–34 полные недели (34 недель 0 дней) (А-1а) [76]. Курсовая доза АКТ составляет 24 мг.

Схемы применения:

2 дозы бетаметазона в/м по 12 мг с интервалом 24 часов (наиболее часто используемая схема в РКИ, вошедших в систематический обзор);

или

4 дозы дексаметазона в/м по 6 мг с интервалом 12 часов;

или

3 дозы дексаметазона в/м по 8 мг через 8 часов.

Н.В. Эффективность вышеуказанных препаратов одинакова, однако следует учитывать, что при назначении дексаметазона отмечается более высокая частота госпитализации в ПИТ, но более низкая частота ВЖК, чем при использовании бетаметазона (А-1b) [77].

Показания для проведения профилактики РДС:

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

Н.В. Повторные курсы глюкокортикоидов по сравнению с однократным курсом не приводят к снижению заболеваемости новорожденных и не рекомендуются к применению (А-1a) [78].

Н.В. Спорным вопросом остается эффективность АКТ при сроках более 34 нед. Возможно, лучшей рекомендацией на сегодняшний день может быть следующая: назначение АКТ при сроке беременности более 34 недель при имеющихся признаках незрелости легкого плода (в частности у беременных с наличием сахарного диабета 1 или 2 типа).

Пролонгирование беременности. Токолиз

Токолиз позволяет выиграть время для проведения профилактики РДС у плода и перевода беременной в перинатальный центр, таким образом, косвенно способствует подготовке недоношенного плода к рождению.

Общие противопоказания к проведению токолиза:

Акушерские противопоказания:

- хориоамнионит;
- отслойка нормально или низко расположенной плаценты (опасность развития матки Кювелера);

- состояния, когда пролонгирование беременности нецелесообразно (эклампсия, преэклампсия, тяжелая экстрагенитальная патология матери).

Противопоказания со стороны плода:

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

Выбор токолитика

β2-адреномиметики

На сегодняшний день наиболее распространенным и наиболее изученным в плане материнских и перинатальных эффектов являются селективные β2-адреномиметики, представителями которых в нашей стране являются гексопреналина сульфат и фенотерол.

Противопоказания для использования β-адреномиметиков:

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

Побочные эффекты:

- *со стороны матери:* тошнота, рвота, головные боли, гипокалиемия, повышение уровня глюкозы крови, нервозность/беспокойство, тремор, тахикардия, одышка, боли в груди, отек легких;
- *со стороны плода:* тахикардия, гипербилирубинемия, гипокальциемия.

Н.В. Частота побочных эффектов зависит от дозы β-адреномиметиков. При появлении тахикардии, гипотонии скорость введения препарата должна быть снижена, при появлении загридинных болей введение препарата необходимо прекратить.

Рекомендуемые схемы [79]:

Гексопреналина сульфат

- массивный токолиз следует начинать с болюсного введения 10 мкг (1 ампула по 2 мл) препарата, разведенного в 10 мл изотонического раствора, в течение 5-10 минут с последующей инфузией со скоростью 0,3 мкг/мин;
- при проведении длительного токолиза рекомендуемая доза гексопреналина сульфат- 0,075 мкг/мин. Максимальная суточная доза

430 мкг. При приготовлении раствора для введения с использованием внутривенных систем концентрат для инфузий разводят 500 мл изотонического раствора натрия хлорида. Приготовленный раствор вводят в/в капельно. Расчет дозы 0,3 мкг/мин соответствует: 1 ампула (25 мкг) – 120 капель в минуту, 2 ампулы (50 мкг) – 60 капель в минуту и т.д.;

- при использовании инфузоматов: 75 мкг концентрата для инфузий (3 ампулы) разводят до 50 мл изотоническим раствором натрия хлорида;
- указанная дозировка используется как ориентировочная – подбирается индивидуально.

Фенотерол (фенотерола гидробромид)

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

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

При использовании β 2-адреномиметиков необходимы:

- контроль ЧСС матери каждые 15 минут;
- контроль АД матери каждые 15 минут;
- контроль уровня глюкозы крови каждые 4 часа;
- контроль объема вводимой жидкости и диуреза;
- аускультация легких каждые 4 часа;
- контроль за состоянием плода и сократительной активностью матки.

Н.В. Поддерживающая терапия (продолжение приема препарата per os) для профилактики преждевременных родов неэффективна (А-1а) [80] и дает 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 его преимущества по сравнению с другими токолитическими препаратами (А-1а) [81]:

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

Н.В. В России нифедипин не зарегистрирован в качестве токолитического средства, поэтому перед его применением необходимо получить письменное информированное согласие пациентки на его использование.

Схемы применения нифедипина:

20 мг per os; далее – если сокращения матки сохраняются – через 30 минут 20 мг повторно, затем по 20 мг каждые 3–8 часов в течение 48 часов по показаниям. Максимальная доза 160 мг/сутки;

или

10 мг сублингвально, затем, при необходимости, каждые 20 минут по 10 мг (максимальная доза в течение первого часа 40 мг), затем каждые 4 часа по 20 мг до 48 часов [82].

Побочные эффекты (только со стороны матери):

- 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 минут в течение первого часа, затем каждый час в течение первых 24 часов, затем каждые 4 часа.

Токолиз проводится в течение 48 часов, с целью проведения профилактики РДС у плода и перевода беременной в перинатальный центр.

Н.В. Поддерживающая терапия неэффективна (А-1а) [83, 84].

Ингибиторы циклооксиггеназы – индометацин (применяется до 32 недель беременности)

Побочные эффекты:

- со стороны матери: тошнота, рефлюкс, гастрит;
- со стороны плода: преждевременное закрытие артериального протока, олигурия и маловодие.

Н.В. Частота побочных эффектов значительно меньше при использовании не более 48 часов при сроке беременности менее 32 недель [85].

Противопоказания:

- нарушения свертываемости;
- кровоточивость;
- нарушения функции печени;
- язвенная болезнь;
- астма;
- повышенная чувствительность к аспирину.

Схема острого токолиза:

начиная с 50-100 мг ректально или per os, затем по 25 мг каждые 6 часов (не более 48 часов).

Магния сульфат

Сульфат магния до настоящего времени остается одним из наиболее популярных токолитиков, несмотря на отсутствие у него явного токолитического эффекта. Использование в качестве токолитика не рекомендуется [86].

В 2009 г. опубликованы результаты мета-анализа, посвященного оценке нейропротективных возможностей магния сульфата, назначаемого при угрожающих или начавшихся преждевременных родах. Результаты свидетельствуют: использование магния сульфата привело к снижению частоты тяжелой формы ДЦП [87]. Комитет по акушерству американского колледжа акушеров-гинекологов (ACOG, март 2010), на основании многоцентровых данных о нейропротективном эффекте магния сульфата и снижении частоты церебрального паралича у недоношенных рекомендует при необходимости применения этого препарата внесение в протоколы следующей схемы при угрожающих ПР <30 нед: болюсно 4 – 6 г магния сульфат, затем инфузия 1-2 г/ч в течение 12 часов [86].

На сегодняшний день остаются неясными режим дозирования препарата, а также его влияние на отдаленные исходы у детей.

Н.В. Токолитические препараты назначают в режиме **монотерапии**. Комбинация препаратов используют в исключительных случаях, так как увеличивается риск побочных эффектов [89].

Профилактика инфекционных осложнений

Во время преждевременных родов антибиотики должны быть назначены с профилактической целью. Первую дозу следует вводить как минимум за 4 часа до рождения ребенка (В-2а) [90].

Схема применения:

- ампициллин – начальная доза 2 грамма в/в сразу после диагностики преждевременных родов, затем по 1 грамму каждые 4 часа до родоразрешения;
или
- цефалоспорины 1-го поколения – начальная доза 1 грамм в/в, затем каждые 6 часов до родоразрешения;
или
- при положительном результате посева на стрептококк группы В (БГС) начальная доза 3 г пенициллина в/в, затем по 1,5 г каждые 4 часа до родоразрешения [91].

Родоразрешение

Наименьшего уровня смертности среди новорожденных, родившихся преждевременно, особенно глубоконедоношенных, удается достичь при

незамедлительном начале высококачественной неонатальной помощи, что возможно только в условиях перинатального центра. Поэтому беременные из группы риска рождения ребенка с массой тела менее 1500 грамм, должны быть переведены в стационар 3-го уровня антенатально. Решение о переводе беременной принимается в соответствии с клинической ситуацией (см. таблицу) [92].

Лечебно-организационные мероприятия при преждевременных родах

Регулярные схватки (4 за 20 мин) и раскрытие маточного зева	До 33 нед 6 дней беременности	34–37 нед беременности
Менее 3 см	Перевод в стационар 3-й группы Начать профилактику РДС Начать токолиз	Перевод в стационар 2-й группы Начать токолиз (на время транспортировки)
3 см и более	Для стационара 1-й группы – вызов мобильной неонатологической реанимационной бригады Роды	Вызов неонатолога Роды

На всех этапах оказания помощи необходима полная информированность пациентки о ее состоянии, состоянии плода, прогнозе исхода преждевременных родов для новорожденного, выбранной акушерской тактике и возможных осложнениях. Основная характеристика состояния плода – изменения ЧСС. Во время родов необходимо осуществлять тщательное мониторирувание (динамическое наблюдение и контроль) этого показателя.

Н.В. Постоянная КТГ не имеет преимуществ перед длительной (например, по 40 минут через 1 час) КТГ или периодической аускультацией [93, 94]. Вместе с тем результаты мета-анализа 9 рандомизированных контролируемых исследований выявили достоверное снижение частоты интранатальной гипоксии при постоянном проведении интранатальной кардиотокографии по сравнению с периодической аускультацией [0,41 (95% CI 0,17-0,98)] [95].

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

Н.В. Эпидуральная анальгезия предпочтительнее наркотических анальгетиков для обезболивания преждевременных родов из-за большей эффективности и меньшей токсичности (А-1b) [96, 97].

Неэффективно:

- рутинное использование эпизиотомии для профилактики травм плода;

- использование выходных щипцов для рождения головки [98].

Вакуум не следует использовать при преждевременных родах до срока 34 недель беременности из-за повышения неонатальной заболеваемости, связанной с высокой частотой субглиальных (между апоневрозом и надкостницей) гематом (В-3а) [99].

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 КС по сравнению с вагинальными родами не улучшает исходов для недоношенного ребенка, увеличивая материнскую заболеваемость. Поэтому вагинальные роды для недоношенного плода в головном предлежании предпочтительны, особенно при сроке беременности более 32 недель [100, 101]. КС должно проводиться по обычным акушерским показаниям. Данные об эффективности оперативного родоразрешения при тазовом предлежании противоречивы [102]. Выбор метода родоразрешения должен быть индивидуальным и основываться на клинических показаниях.

Н.В. При ножном предлежании показано КС (В-3а) [103].

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

После рождения недоношенного ребенка отсрочка пережатия пуповины на 30–120 секунд (при отсутствии особых показаний) имеет ряд преимуществ по сравнению с ранним пережатием: снижается риск анемий, требующих гемотрансфузии, и ВЖК (А-1а) [104].

Дородовое излитие вод при недоношенной беременности

Дородовое излитие околоплодных вод (ДИВ) при недоношенной беременности осложняет течение беременности в 2–3 % случаев, и связано с 40% преждевременных родов. Это является причиной неонатальной заболеваемости и смертности [105].

Три основные причины неонатальной смертности связаны с ДИВ при недоношенной беременности: недоношенность, сепсис и гипоплазия легких.

Смертность новорожденных с внутриутробной инфекцией, проявившейся сепсисом, в 4 раза выше [106]. Риск для матери связан, прежде всего, с хориоамнионитом (13–60%). Доказана связь между восходящей инфекцией из нижних отделов генитального тракта и ДИВ. У каждой третьей пациентки с ДИВ при недоношенной беременности имеются положительные результаты посевов культуры генитального тракта [107], более того, исследования доказали возможность проникновения бактерий через интактные мембраны [108].

Диагностика

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

Н.В. При подозрении на ДИВ желательно избегать влагалищного исследования, кроме случаев, когда есть признаки активной родовой деятельности, так как оно значительно увеличивает риск распространения инфекции и вряд ли определит тактику дальнейшего ведения беременности и родов (В-2b) [109].

Если разрыв оболочек произошел 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 1 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 для обнаружения околоплодных вод во влагалищном отделяемом;
- провести УЗИ – олигогидрамнион в сочетании с указанием на истечение жидкости из влагалища подтверждает диагноз ДИВ (В-2b).

Врачебная тактика при дородовом излитии околоплодных вод

Вероятность развития родовой деятельности при излитии околоплодных вод находится в прямой зависимости от гестационного срока: чем меньше срок, тем больше период до развития регулярной родовой деятельности (латентный период). В пределах первых суток после преждевременного излития вод спонтанные роды в 26 % случаев начинаются при массе плода 500–1000 грамм, в 51% – при массе плода 1000–2500 грамм, в 81 % – при массе плода более 2500 грамм.

Пролонгирование беременности при сроке до 22 недель нецелесообразно из-за неблагоприятного прогноза для плода (ниже срока жизнеспособности) и высокой частоты гнойно-септических осложнений у матери. Рекомендуется прерывание беременности.

При сроке беременности 22–24 недель прогноз также неблагоприятен. Родители должны быть осведомлены, что дети, родившиеся до 24 недель, вряд ли выживут, а те, кто 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 недель при отсутствии противопоказаний показана выжидательная тактика (В-3а) [110].

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 1-й и 2-й группы с подозрением на ДИВ при сроке беременности до 34 недель рекомендуется перевод в акушерский стационар 3-го 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 часа:

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

Объем дополнительного обследования:

- посев отделяемого из цервикального канала на β -гемолитический стрептококк, флору и чувствительность к антибиотикам – при первом осмотре в зеркалах;
- общий анализ крови – лейкоциты, формула – 1 раз в 2-3 дня при отсутствии клинических признаков инфекции;
- определение С-реактивного белка в крови;
- оценка состояния плода – УЗИ, УЗ-доплерометрия, КТГ регулярно, не реже 1 раза в 2–3 дня.

Н.В. В случае ДИВ - биофизический профиль плода оценивать нецелесообразно.

Токолитики при преждевременных родах показаны на период не более 48 часов для перевода в перинатальный центр и проведения курса кортикостероидов (В-2а) [111].

Профилактическое использование токолитиков неэффективно (А-1b) [112].

Антибиотикопрофилактику следует начинать сразу после постановки диагноза ДИВ и продолжать до рождения ребенка (в случае задержки родов она может быть ограничена 7–10 сут) [113].

Схемы назначения антибиотиков:

- эритромицин per os по 0,5 г через 6-8 часов до 7-10 суток
или
- ампициллин per os по 0,5 г каждые 6 часов до 10 суток
или
- при выявлении β -гемолитического стрептококка в микробиологических посевах – пенициллин по 1,5 г в/м каждые 4 часа [114].

Н.В. При ДИВ не должен использоваться амоксициллин+клавулановая кислота из-за повышения риска НЭК (некротизирующего энтероколита) (А-1b) [115].

Для профилактики РДС плода используют кортикостероиды:

- 24 мг бетаметазона (по 12 мг в/м через 24 часов)
или
- 24 мг дексаметазона (по 6 мг в/м каждые 12 часов) (А-1a) [116].

Назначение кортикостероидов противопоказано при манифестирующих признаках инфекции.

Н.В. Проведение амниоинфузии для профилактики легочной гипоплазии неэффективно [117].

Внутриматочная инфекция, которая определяется как позитивная культура околоплодных вод, осложняет 36 % ДИВ при недоношенной беременности. В большинстве случаев инфекция развивается субклинически [118].

Признаки хориоамнионита:

- лихорадка матери (выше 38°C);
- тахикардия плода (> 160 уд/мин);
- тахикардия матери (> 100 уд/мин) — все три симптома не являются патогномоничными;
- выделения из влагалища с гнилостным запахом;
- повышение тонуса матки (оба последних симптома являются поздними признаками инфекции).

Н.В. Лейкоцитоз (> $18 \cdot 10^9$ 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 сутки).

Хориоамнионит — абсолютное показание к быстрому родоразрешению и не является противопоказанием к кесареву сечению.

В случае отсутствия активной родовой деятельности и шансов быстрого рождения ребенка метод выбора – КС [119].

При подозрении на хориоамнионит нужно начинать терапию антибиотиками широкого спектра действия, либо комбинацией препаратов с учетом необходимости воздействия на все группы возбудителей (аэробы грамположительные, грамотрицательные; анаэробы).

Показанием для отмены антибактериальной терапии является нормальная температура тела в течение 2 суток.

В ситуации ДИВ при сроке 34 недель и более длительная (более 12–24 часов) выжидательная тактика не показана, так как повышает риск внутриматочной инфекции и компрессии пуповины без улучшения исходов для плода (B-3b) [120]. Но решение о вмешательстве следует принимать на основании комплексной клинической оценки ситуации после получения информированного согласия пациентки.

При пограничном сроке 32–34 недель беременности выбор тактики зависит от зрелости легких плода, которая может быть определена по результатам исследования выделяемого из цервикального канала или материала, полученного в результате трансабдоминального амниоцентеза [121].

Использованная литература

- 1 Goldenberg R.L., Rouse D.J. The prevention of premature birth. //N Engl J Med.- 1998; 339: 313–320.
- 2 Slattery M.M., Morrison J.J. Preterm delivery. //Lancet.- 2002.- 360: 1489–1497.
- 3 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;56; 247– 253
- 4 Tucker J.M., Goldenberg R.L., Davis R.O., et al. Etiologies of preterm birth in an indigent population: is prevention a logical expectation? //Obstet. Gynecol. 1991; 77; 343–347.
- 5 Mercer B.M., Goldenberg R.L., Meis P.J., et al. The preterm prediction study: prediction of pre-term premature rupture of membranes through clinical findings and ancillary testing.// Am. J. Obstet. Gynecol. 2000; 183; 738–745.
- 6 Ananth C.V., Joseph K.S., Oyelese Y., et al. Trends in preterm birth and perinatal mortality among singletons: United States, 1989 through 2000. //Obstet. Gynecol. 2005; 105; 1084–1088
- 7 Jackson R.A., Gibson K.A., Wu Y.W., et al. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. //Obstet. Gynecol. 2004; 103; 551–563.
- 8 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; 181; 1216–1221).
- 9 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. Ob-stet. Gynecol. 1999 ; 181; 1216 – 1221
- 10 Krupa F.G., Faltin D., Cecatti J.G., et al. Predictors of preterm birth. //Int. J. Gynaecol. Obstet. 2006; 94; 5–11.
- 11 Jakobsson M., Gissler M., Sainio S., et al. Preterm delivery after surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia. //Obstet. Gynecol. 2007; 109; 309–313

- 12 Bermudez E.A., Rifai N., Buring J.E., et al Relation between markers of systemic vascular in-flammation and smoking in women. //Am. J. Cardiol. 2000; 89;1117–1119.
- 13 Tamura T., Goldenberg R.L., Freeberg L.E., et al Maternal serum folate and zinc concentrations and their relationship to pregnancy outcome. //Am. J. Clin. Nutr. 1992; 56; 365–370.
- 14 Hendler I., Goldenberg R.L., Mercer B.M., et al. The preterm prediction study: association be-tween maternal body mass index (BMI) and spontaneous preterm birth. //Am. J. Obstet. Gyne-col. 2005; 192; 882–886.
- 15 Scholl T.O. Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant. //Am. J. Clin. Nutr. 2005; 81; 1218S–1222S.
- 16 Goldenberg R.L., Tamura T. Prepregnancy weight and pregnancy outcome. //JAMA 1996; 275; 1127–1128.)
- 17 Copper R.L., Goldenberg R.L., Das A., et al. The preterm prediction study: maternal stress is as-sociated with spontaneous preterm birth at less than thirty-five weeks gestation. //Am. J. Obstet. Gynecol. 1996; 175; 1286–1292.)
- 18 Rich-Edwards J.W., Grizzard T.A. Psychosocial stress and neuroendocrine mechanisms in pre-term delivery // Am. J. Obstet. Gynecol; .2005; Vol. 192, N 5; P. 30-35.
- 19 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
- 20 Bansil P. et al. Maternal and fetal outcomes among women with depression. // J. Womens Health (Larchmt); 2010; Vol. 19, N 2; P. 329-334.
- 21 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 Ed 2007; 92: F11–14.
- 22 Smith G.C., Pell J.P., Dobbie R. Interpregnancy interval and risk of preterm birth and neonatal death: retrospective cohort study. //BMJ 2003; 327; 313.
- 23 Vergnes J.N., Sixou M. Preterm low birthweight and paternal periodontal status: a meta_ analysis. //Am. J. Obstet. Gynecol. 2007; 196; 135.e1–e7.
- 24 McDonald H.M., Brocklehurst P., Gordon A. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in preg-nancy. Cochrane Data base Syst. Rev. 2007; 1; CD000262.

- 25 Krupa F.G., Faltin D., Cecatti J.G., et al Predictors of preterm birth. //Int. J. Gynaecol. Obstet. 2006; 94; 5–11
- 26 Melamed N. et al. Fetal gender and pregnancy outcome. // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2010; Vol. 23;N 4; P. 338-344
- 27 Bruinsma F. et al. Precancerous changes in the cervix and risk of subsequent preterm birth. //BJOG; 2007; 114;70–80
- 28 Sfakianaki A.K., Norwitz E.R. Mechanisms of progesterone action in inhibiting prematurity. //J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2006; 19; 763–772.
- 29 Romero R., Espinoza J., Kusanovic J., et al. The preterm parturition syndrome. //BJOG 2006; 113; 17–42.
- 30 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; 19;734–740.
- 31 Jakobsson M., Gissler M., Sainio S., et al. Preterm delivery after surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia. //Obstet. Gynecol. 2007; 109; 309–313.
- 32 Heijnen E., Eijkemans, De Klerk C., et al. A mild treatment strategy for in_vitro fertilisation: a ran-domised non-inferiority trial. //Lancet 2007; 369; 743–749.
- 33 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; 28; 799–813.
- 34 Czeizel A.E., Dudas I., Metnecki J. Pregnancy outcomes in a randomised controlled trial of periconceptional multivitamin supplementation. Final report. //Arch. Gynecol. Obstet. 1994; 255; 131–139.
- 35 Lumley J., Oliver S.S., Chamberlain C., et al. Interventions for promoting smoking cessation dur-ing pregnancy. Cochrane Database Syst. Rev. 2004; 4: CD001055.
- 36 Kramer M.S., Kakuma R. Energy and protein intake in pregnancy. Cochrane Database of Syst. Rev. 2003; 4; CD000032.
- 37 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.

- 38 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; 354; 1796–1806.
- 39 Sosa C., Althabe F., Belizán J., Bergel E. Bed rest in singleton pregnancies for preventing pre-term birth. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 1. Art. No.: CD003581. DOI: 10.1002/14651858.CD003581.pub2
- 40 Stan C., Bouvain M., Hirsbrunner-Amagbaly P., Pfister R. Hydration for treatment of preterm labour. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 2.
- 41 Vergnes J.N., Sixou M. Preterm low birthweight and paternal periodontal status: a meta-analysis. //Am. J. Obstet. Gynecol. 2007; 196; 135.e1–e7.
- 42 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
- 43 Abdel-Aleem H., Shaaban O.M., Abdel-Aleem M.A. Cervical pessary for preventing preterm birth. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 9. Art. No.: CD007873. DOI: 10.1002/14651858.CD007873.pub2
- 44 Alfirevic Z., Heath V.C., et al. Cervical cerclage for prevention of preterm delivery in women with short cervix: randomised controlled trial. //Lancet 2004; 363; 1849–1853.
- 45 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; 106; 181–189.
- 46 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; 357; 462–69.
- 47 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; 106; 181–189.
- 48 Khodzhaeva Z. Sukhikh G. et al. Experience with cervical cerclage in multiple pregnancies. //The journal of Maternal-Fetal @ Neonatal Medicine, Vol. 21; 2009
- 49 Sanchez Ramos L., Kaunitz A.M., Delke I. Progestational agents to prevent preterm birth: a meta-analysis of randomized controlled trials. //Obstet. Gynecol. 2005; 10; 273–279.

50 Su L.L., Samuel M., Chong Y.S. Progestational agents for treating threatened or established pre-term labour. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 1. Art. No.: CD006770. DOI: 0.1002/14651858.CD006770.pub2.

51 Meis P.J. , Klebanoff M. , Thom E. , et al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 - alpha - hydroxyprogesterone caproate . //N. Eng. J. Med. 2003 ; 348 ; 2379 – 2385

52 Meis P.J. ; Society for Maternal - Fetal Medicine . 17 hydroxyprogesterone for the prevention of preterm delivery . //Obstet. Gynecol. 2005 ; 105 ; 1128 – 1135

53 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.

54 da Fonseca E.B., Bittar R.E., Carvalho 54.M.H., Zugaib M. Prophylactic administration of progester-one by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at in-creased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study. //Am. J. Obstet. Gynecol. 2003 Feb;188(2);419-424.

55 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; 195: S2.

56.Effect of 17- α -Hydroxyprogesterone Caproate on Glucose Intolerance in Pregnancy/ Watters TP и соавт. Obstet Genecol, 2009; 114:45-54 ;

57.The effect of 17-alfa hydroprogesterone caproate on the risk of gestational diabetes in singleton or twin pregnancies Gyamfi C. и соавт. Amer J OG, 2009; 201:392

58.Hassan S., Romero R., etc. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound in Obstetrics &Gynecology* 2011, 2011 Jul;38(1):18-31

59. Goldenberg R.L. , Culhane J.F. , Iams J.D. , Romero R. . Epidemiology and causes of preterm birth . //Lancet 2008 ; 371 ; 75 – 84

60. Brocklehurst P. Antibiotics for gonorrhoea in pregnancy . Cochrane Database Syst. Rev. 2002 ; (2): CD000098.

61. 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; 101; 847–855.

62. McDonald H.M., Brocklehurst P., Gordon A. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. Cochrane Database Syst. Rev. 2007; 1; CD000262.

63. McDonald H.M., Brocklehurst P., Gordon A. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. Cochrane Database Syst. Rev. 2007; 1; CD000262.

64. Swadpanich U., Lumbiganon P., Prasertcharoensook W., Laopaiboon M. Antenatal lower genital tract infection screening and treatment programs for preventing preterm delivery. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 2. Art. No.: CD006178.

65. 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; 5; 10–17.

66. 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; 29; 47–50.

67.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, т.6, №1, 47-51

68. Leitich 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; 181; 1465–1472. 65 <http://www.medscape.com/viewarticle/722650>

69. Objective Cervical Portio Length Measurements: Consistency and Efficacy of Screening for a Short Cervix, Michael G. Ross et al. //Journal of Reproductive Medicine; 2007; 52; 385-389.

70. 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; 88; 233–238.

71. ITHE ACTIM™ PARTUS VERSUS THE TLIIQ® 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

72. 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; 87: 643–648.

73. 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; 88; 233–238.
74. 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 ; 50 ; 515 – 525
75. 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.
76. Brownfoot F.C., Crowther C.A., Middleton P. Different corticosteroids and regimens for accelerat-ing fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 4.
77. 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 Systematic Reviews 2003, Issue 3.
78. Anotayanonth S., Subhedar N.V., Neilson J.P., Harigopal S. Betamimetics for inhibiting preterm labour. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 4.
79. Dodd J.M., Crowther C.A., Dare M.R., Middleton P. Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD003927. DOI: 10.1002/14651858.CD003927.pub
80. King J.F., Flenady V.J., Papatsonis D.N.M, Dekker G.A., Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. Cochrane Database Syst. Rev. 2003; 1; CD002255
81. Review of efficacy & safety of nifedipine as tocolytic in late pregnancy for addition to the 14th Ex-pert 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
82. Gaunekar N.N., Crowther C.A. Maintenance therapy with calcium channel blockers for preventing preterm birth after threatened preterm labour. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 3. Art. No.: CD004071. DOI:0.1002/14651858.CD004071.pub2

83. Lyell D.J. , Pullen K.M. , Mannan J. , et al. Maintenance nifedipine tocolysis compared with placebo: a randomized controlled trial . //Obstet Gynecol 2008 ; 112 ;1221 – 1226 .
84. Loe S.M. , Sanchez - Ramos L. , Kaunitz A.M . Assessing the neonatal safety of indomethacin tocolysis: a systematic review with meta - analysis . //Obstet Gynecol 2005; 106; 173 – 179 .
85. Crowther C.A., Hiller J.E., Doyle L.W. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threat-ened preterm labour. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 4. Art. No.: CD001060. DOI: 10.1002/14651858.CD001060
86. 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 Systematic Riews 2009, Issue 1. Art. No.: CD004661. DOI: 10.1002/14651858.CD004661.pub3
87. Nardin J.M., Carroli G., Alfirevic Z. Combination of tocolytic agents for inhibiting preterm labour (Protocol). Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4.
88. Schrag S., Gorwitz R., Fultz Butts K., Schuchat A. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. MMWR Recomm Rep 2002; 51: 1–22.
89. Schrag S., Gorwitz R., Fultz-Butts K., Schuchat A. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. //MMWR Recomm Rep 2002;51(RR-11):1–22.
90. American Academy of Pediatrics, The American College of Obstetricians and Gynecologists. Guidelines for Perinatal Care, 6th Edn. October 2007.
91. ACOG Bulletin // March, 2010
92. Luthy D.A. , Shy K.K. , van Belle G. , et al. A randomized trial of electronic fetal monitoring in preterm labor . //Obstet Gynecol 1987 ; 69 ; 687 – 695 .
93. 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 ; 322 ; 588 – 593 .
94. 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 ; 169 ; 851 – 858.

95. 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 ; 169 ; 851 – 858.
96. 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 ; 250; 625 – 629 .
97. Miksovsky P , Watson W.J . Obstetric vacuum extraction: state of the art in the new millennium . //Obstet. Gynecol. Surv. 2001 ; 56 ; 736 – 751 .
98. 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; 77 ; 498 – 503
99. Vintzlleos et al obstetr& Gynecol, 1995, 85:149-55
100. Grant A. , Penn Z.J ., Steer P.J . Elective or selective caesarean delivery of the small baby? A systematic review of the controlled trials . //Br. J. Obstet. Gynaecol. 1996 ; 103 ; 1197 – 2000 .
101. Effer S.B ., Moutquin J.M. , 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 ; 109 ; 740 – 745 .
102. Wolf H. , Schaap A.HP. , Bruinse H.W. , Smolders - de Haas H. , van Ertbruggen 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 ; 106 ; 486 – 491
103. Rabe H. , Reynolds G.J. , Diaz - Rosello J.L . Early versus delayed umbilical cord clamping in preterm infants . Cochrane Library 2009 , vol. 1
104. Ventura S.J ., Martin J.A ., Taffel S.M ., Mathews T.J. , Clarke S.C. . Advance report of fi nal natality statistics, 1993 . Monthly Vital Statistics Report from the Centers For Disease Control and Prevention 1995 ; 44 (3S): 1 – 88
105. Mozurkewich E. Management of premature rupture of membranes at term: an evidence-based approach. //Clin Obstet Gynecol.; 1999 Dec; 42(4); 749-756.
106. Merenstein G. B., Weisman L. E. Premature rupture of the membranes: neonatal consequences. //Semin Perinatol; 1996; 20;375-380.

107. 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; 85(5 Pt 1);766-768.
108. 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 ; 183 ; 1003 – 1007 .
109. Lacaze-Masmonteil T., Chari R. Safety and Efficacy of Intentional Delivery in Women with Pre-term and Prelabour Rupture of the Membranes. University of Alberta, USA. NCT00259519.
- 110 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;159; 216–222.
111. 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;7; 8–12.
112. 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
113. Schrag S., Gorwitz R., Fultz-Butts K., Schuchat A. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. MMWR Recomm Rep 2002;51(RR-11):1–22.
114. Kenyon S.L. , Taylor D.J. , Tarnow - Mordi W ; Oracle Collaborative Group . Broad spectrum antibiotics for preterm, prelabor rupture of fetal membranes: the ORACLE I Randomized trial. //Lancet 2001 ; 357 ; 979 – 988.
115. 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.
116. 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;18; 412–417.
117. Carroll S.G., Sebire N.J., Nicolaides K.H. Pre-term pre-labour amniorrhexis. //Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 1996; 8; 441–448.

118. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Preterm Prelabour Rupture of Membranes. Guideline No. 44, // RCOG Press, November 2006

119. 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; 178 ; 126 – 130.

120. 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 ; 82 ; 775 – 782 .

121. Davey MA, Watson L, Rayner JA, Rowlands S Risk scoring systems for predicting preterm birth with the aim of reducing associated adverse outcomes (Review) (The Cochrane Collaboration in *The Cochrane Library*, 2011, Issue 11. <http://www.thecochranelibrary.com>)