

Преждевременные роды

[письмо Минздрава РФ от 17 декабря 2013 г. № 15-4/10/2-9480]

АННОТАЦИЯ

Рекомендации «Преждевременные роды» в настоящем издании дополнены новыми доказательными данными на основе современных лучших доказательных практик и предназначены для врачей акушеров-гинекологов, неонатологов-реаниматологов, анестезиологов-реаниматологов, студентов-медиков. Доказательной базой для рекомендаций явились публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE, PUBMED и MEDLINE. Оценка значимости рекомендаций приведена в соответствии с классификацией уровней их достоверности и доказательности (рейтинговой схемой) (приложение 1). Комментарии обсуждались коллегиально членами рабочей группы. Проблема преждевременных родов является не только медицинской, но и социальной проблемой, так как рождение недоношенного ребёнка, его болезнь и смерть являются серьёзной психологической травмой. Женщины, потерявшие ребёнка, испытывают страх за исход следующей беременности, это приводит к конфликтам в семье, отказу от последующей беременности. Отсутствие убедительных данных о прогностической ценности балльной оценки риска преждевременных родов усложнило задачу акушеров по подготовке плода к преждевременному рождению с помощью адекватных и одновременно безопасных медикаментозных средств. Описанный в данных рекомендациях современный подход к диагностике и методам лечения преждевременных родов, основанным на принципах доказательной медицины, является ключевым в широком комплексе лечебно-организационных мероприятий, направленных на повышение качества оказания медицинской помощи беременной и, соответственно, снижение ближайших и отдалённых последствий для недоношенных детей.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКТ	антенатальная кортикостероидная терапия
БГС	бета-гемолитический стрептококк
ВЖК	внутрижелудочковые кровоизлияния
ВПР	врождённый порок развития
ДЦП	детский церебральный паралич

АКТ	антенатальная кортикостероидная терапия
ДИОВ	дородовое излитие околоплодных вод
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	протеин-1, связывающий инсулиноподобный фактор роста
РДС	респираторный дистресс-синдром
РКИ	рандомизированное контролируемое исследование
СЗРП	синдром задержки развития плода
УЗИ	ультразвуковое исследование

АКТ	антенатальная кортикостероидная терапия
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭГЗ	экстрагенитальные заболевания
NB!	<i>nota bene</i> (запомни!)

ВВЕДЕНИЕ

Частота преждевременных родов в развитых странах составляет 5–7%, неонатальная смертность — 28% [1]. Ежегодно в мире рождается 15 миллионов недоношенных детей [2]. Преждевременные роды (ПР) являются комплексной медико-социальной проблемой, связанной с решением задач по улучшению качества последующей жизни детей, родившихся недоношенными, и сопряжёнными материально-экономическими затратами. Тяжесть осложнений, связанных с недоношенностью, пропорциональна гестационному сроку преждевременных родов. В настоящее время перед акушерами стоят две основные задачи: детекция угрожающих преждевременных родов во избежание ненадлежащих вмешательств и подготовка плода к преждевременному рождению с помощью адекватных и одновременно безопасных медикаментозных средств.

КЛАССИФИКАЦИЯ

1. МКБ-10

<p align="center">Класс XV: беременность, роды и послеродовой период Блок O30–O48: медицинская помощь матери в связи с состоянием плода, амниотической полости и возможными трудностями родоразрешения Блок O60–O75 осложнения родов и родоразрешения</p>
<p>Преждевременные роды</p>
<p>Преждевременный разрыв плодных оболочек</p>
<p>Преждевременный разрыв плодных оболочек, начало родов в последующие 24 часа</p>

Класс XV: беременность, роды и послеродовой период
Блок O30–O48: медицинская помощь матери в связи с состоянием плода,
амниотической полости и возможными трудностями родоразрешения
Блок O60–O75 осложнения родов и родоразрешения

Преждевременный разрыв плодных оболочек, начало родов после

24-часового безводного периода

Преждевременный разрыв плодных оболочек, задержка родов, связанная с проводимой терапией

Преждевременный разрыв плодных оболочек неуточнённый

2. Классификации ПР в соответствии со сроком гестации:

— до 28 недель (27 недель 6 дней включительно) — очень ранние ПР, 5% всех преждевременных родов. При этом новорождённые являются глубоконедоношенными, имеют экстремально низкую массу тела (до 1000 г), выраженную незрелость лёгких (хотя в ряде случаев профилактика РДС эффективна). Прогноз для них крайне неблагоприятный. Показатели заболеваемости и смертности новорождённых крайне высокие;

— 28–30 недель 6 дней — ранние ПР, около 15% всех преждевременных родов. Для новорождённых (тяжёлая недоношенность) характерна очень низкая масса тела (до 1500 г), лёгкие плода незрелые, с помощью кортикостероидов удаётся добиться их ускоренного созревания. Исход родов для плода и постнатальный прогноз более благоприятны;

— 31–33 недели 6 дней — преждевременные роды, около 20% всех преждевременных родов. У новорождённых имеет место недоношенность средней степени;

— 34–36 недель 6 дней — поздние преждевременные роды, 70% всех преждевременных родов. Лёгкие плода практически зрелые и не требуют введения средств для стимуляции созревания (сурфактанта). Инфекционная заболеваемость новорождённых, 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 смертности новорождённых.

3. Классификация в зависимости от клинического фенотипа (спонтанные и индуцированные роды).

Таблица 1

Спонтанные (70–80%)		Индукцированные (20–30%)	
		Показания со стороны матери	Показания со стороны плода
Регулярная родовая деятельность при целом плодном пузыре (40–50%)	Излитие околоплодных вод при отсутствии регулярной родовой деятельности (250%)	Тяжёлые ЭГЗ с декомпенсацией, угрожающие жизни, осложнения беременности (тяжёлая преэклампсия/эклампсия, HELLP-синдром, внутрипечёночный холестаз беременных и др.)	Прогрессирующее ухудшение состояния, антенатальная гибель плода

С 2012 года прерывание беременности в связи с тяжёлыми структурными аномалиями развития плода (некурабельные ВПР) должно производиться до 22 нед беременности

ДЕФИНИЦИИ

Согласно определению ВОЗ, преждевременными называют роды, наступившие в сроки беременности от 22 до 36 недель и 6 дней (154–259 дней), начиная с первого дня последней нормальной менструации при регулярном менструальном цикле, при этом масса тела плода составляет от 500 до 2500 г.

Дородовое излитие околоплодных вод — преждевременный разрыв плодных оболочек с излитием/подтеканием околоплодных вод при недоношенной (до 36 нед 6 дней) беременности.

ФАКТОРЫ РИСКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ [^3]

Таблица 2

Относящиеся к прошлым беременностям и/или перенесённым операциям	<ul style="list-style-type: none"> — 1 и > ПР в анамнезе — 1 и > поздних выкидышей — 2 и > медабортов — Высокий паритет (> 4 родов) — Конизация/ампутация шейки матки
--	--

<p>Относящиеся к прошлым беременностям и/или перенесённым операциям</p>	<ul style="list-style-type: none"> — 1 и > ПР в анамнезе — 1 и > поздних выкидышей — 2 и > медабортов — Высокий паритет (> 4 родов) — Конизация/ампутация шейки матки
<p>Относящиеся к данной беременности</p>	<ul style="list-style-type: none"> — Низкий социально-экономический уровень жизни — Стрессовая ситуация на работе и/или в семье — Возраст < 18 или > 34 лет — Многоплодная/индуцированная беременность — Алкогольная/никотиновая/лекарственная зависимость — Пародонтит
<p>Способствующие развитию преждевременных родов при данной беременности</p>	<ul style="list-style-type: none"> — Цервико-вагинальная инфекция — Маточные кровотечения — Предлежание плаценты — ПОНРП — Инфекция мочевыводящих путей (в т.ч. бессимптомная) — Многоводие — Преждевременное «созревание» шейки матки — Сахарный диабет (тяжёлые формы) — Тяжёлая экстрагенитальная патология — Гипертермия — Хирургические вмешательства при данной беременности — Травмы

ПРОФИЛАКТИКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

1. Первичная профилактика (вне беременности)

Рекомендуется:

— ограничение повторных внутриматочных манипуляций (выскабливание полости матки) (С-4) [4];

— информирование общественности о повышенном риске преждевременного рождения детей, зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий [5]. Ограничение

количества переносимых эмбрионов в зависимости от возраста пациентки и прогноза (B-3a) [6].

Не рекомендуется [4, 5, 6, 7, 8]:

- рутинное применение поливитаминов до зачатия и на протяжении первых двух месяцев беременности (A-1b);
- назначение белково-энергетических пищевых добавок в период беременности (A-1a);
- дополнительный приём кальция во время беременности (A-1a);
- дополнительный приём антиоксидантов — витаминов С и Е (A-1a);
- постельный режим (Bed-rest) (A-1b);
- гидратация (усиленный питьевой режим, инфузионная терапия), используемая в целях нормализации фетоплацентарного кровотока для предотвращения преждевременных родов (A-1b).

2. Вторичная профилактика (в период беременности)

Рекомендуется:

- внедрение антитабачных программ среди беременных (A-1a) [9];
- назначение вагинального прогестерона в капсулах беременным с короткой шейкой матки (10–25 мм) или с преждевременными родами в анамнезе (A-1b) [10].

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 (A-1b) [11].

При длине шейки матки 15 мм и менее при дополнительном интравагинальном введении прогестерона частота преждевременных родов уменьшается (A-1b) [12].

Согласно данным Кохрейновского обзора, наложение швов на шейку матки снижает частоту преждевременных родов у женщин высокого риска без статистически значимого снижения частоты перинатальной смертности или неонатальной заболеваемости. Авторами подчёркивается, что решение от наложения швов должно быть «персонализировано» в зависимости от клинической ситуации, профессиональной подготовки врача и выбора пациентки [13],[14],[15],[16].

NB! При беременности двойней наложение швов на укороченную шейку матки, наоборот, повышает риск преждевременных родов (B-3a) [14]. 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 [17].

Производные прогестерона. По данным мировой литературы, эффективно назначение прогестерона в группе высокого риска у «асимптомных» женщин (прежде всего среди женщин, в анамнезе которых имеются преждевременные роды), снижает риск повторных преждевременных родов на 35% (А-1а) [10],[12],[18],[19],[20].

NB! В настоящее время натуральный (биоидентичный) 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 США профилактика преждевременных родов путём назначения вагинального прогестерона женщинам с короткой шейкой матки, выявленной при УЗ-цервикометрии, оказалась эффективной и экономически оправданной [21],[22].

В отличие от натурального прогестерона нет единого мнения в поддержку применения 17-альфа-гидроксипрогестерона капроната, синтетического прогестерона для профилактики преждевременных родов. Более того, имеются данные о риске развития гестационного сахарного диабета или антенатальной гибели плода при применении 17-альфа-гидроксипрогестерона капроната [23],[24],[25].

Прогестерон и его производные неэффективны при многоплодной беременности (А-1б) [10].

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

Антибактериальная профилактика

Рекомендуется [26],[27],[28],[29],[30],[31]:

— скрининг и лечение бессимптомной бактериурии, определяемой как наличие бактерий в посевах 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.

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), трёхкратное 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;

— при выявлении 3-гемолитического стрептококка в микробиологических посевах.

Не рекомендуется:

— назначение антибиотиков при целом плодном пузыре (даже при положительном фибронектиновом тесте) (A-1a);

— 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).

NB! Имеется положительный опыт пролонгирования беременности при включении в комплекс лечебных мероприятий антибактериальной терапии при лейкоцитозе с нейтрофильным сдвигом, выявлении высокой колонизации патогенных и условно-патогенных микроорганизмов в бактериологических посевах из влагалища и шейки матки у беременных высокого риска.

Рекомендуется:

— скрининг и лечение бактериального вагиноза у беременных с преждевременными родами в анамнезе. Имеются данные о том, что лечение бактериального вагиноза, проведённое на сроке беременности менее 20 недель, может снизить риск преждевременных родов.

Возможные схемы лечения: метронидазол 500 мг 2 раза в день *per os* в течение 7 дней, или метронидазол 250 мг 3 раза в день *per os* в течение 7 дней, или препараты клиндамицина 300 мг 2 раза в день *per os* 7 дней [74].

NB! В 1-м триместре стоит воздержаться от лечения, так как метронидазол и клиндамицин противопоказаны при этом сроке беременности.

— скрининг и лечение хламидийной инфекции. Возможные схемы лечения: азитромицин 1 г однократно *per os*, или эритромицин (кроме эритромицина эстолата) 500 мг 4 раза в день *per os* в течение 7 дней [74], или амоксицилин 500 мг 4 раза в день 7 дней, или джозамицин 500 мг 3 раза в день *per os* в течение 7 дней [33].

ДИАГНОСТИКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

Диагностика преждевременных родов связана с определёнными трудностями, так как отсутствует специфическая симптоматика. Диагноз начала преждевременных родов может быть уточнён с помощью трансвагинального УЗИ с измерением длины шейки матки или определения фибронектина плода в шейечно-вагинальном секрете. В целях определения риска преждевременных родов используют доступные в нашей стране экспресс-тест-системы для определения фосфорилированного протеина-1, связывающего инсулиноподобный фактор

роста (ПСИФР-1) в цервикальном секрете [32],[33],[34],[35]. 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.

NB! 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 (B-2a).

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 ребёнка.
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 маркёры преждевременных родов:

— определение длины шейки матки с помощью гинекологического исследования или УЗИ. Чаще всего используют показатели: <2,5 см, <3 см. При неосложнённой беременности эти методы позволяют выявить женщин с повышенным риском преждевременных родов (например, при длине шейки 2,5 см и менее риск преждевременных родов повышается в 6 раз по сравнению с 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;

— 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% [35].

NB! Наиболее точный на сегодня маркёр 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%.

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 лёгких плода используется с 1972 года. АКТ высокоэффективна в снижении риска развития РДС, ВЖК и неонатальной смерти недоношенных новорождённых при сроке беременности 24–34 полные недели (34 недели 0 дней) (A-1a) [36, 37, 38]. Курсовая доза АКТ составляет 24 мг.

Схемы применения:

2 дозы бетаметазона в/м по 12 мг с интервалом 24 часа (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.

NB! 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 (A-1b) [36].

Показания для проведения профилактики РДС:

- преждевременный разрыв плодных оболочек;
- клинические признаки преждевременных родов (см. выше) в 24–34 полные (34 недели 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.).

NB! Повторные курсы глюкокортикоидов по сравнению с однократным курсом не приводят к снижению заболеваемости новорождённых и не рекомендуются к применению (A-1a). В последних систематических обзорах, хотя и имеется информация о возможности проведения повторных курсов РДС профилактики спустя 7 дней женщинам, у которых сохраняется угроза преждевременных родов, особо подчёркивается необходимость информирования их о пользе и риске подобной терапии и ограниченных сведениях об отдалённых её последствиях на здоровье ребёнка [33, 34, 35, 36, 38, 39, 43].

NB! Спорным вопросом остаётся эффективность АКТ при сроках более 34 недель. Возможно, лучшей рекомендацией на сегодняшний день может быть следующая: назначение АКТ при сроке беременности более 34 недель при имеющихся признаках незрелости лёгких плода (в частности, у беременных с наличием сахарного диабета 1-го или 2-го типа) [38]. Рутинное назначение РДС-профилактики после 34 нед беременности не рекомендуется (II) ввиду отсутствия положительного влияния на снижение частоты развития РДС у новорождённых [42].

ТОКОЛИЗ

Токолиз при угрожающих преждевременных родах направлен на подготовку плода к преждевременному рождению, что заключается в проведении профилактики РДС плода и переводе беременной в перинатальный центр (лечебное учреждение 3–4-й группы).

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, тяжёлая экстрагенитальная патология матери).

Противопоказания со стороны плода:

- пороки развития, несовместимые с жизнью;

— антенатальная гибель плода.

Выбор токолитика

В настоящее время наиболее популярными токолитиками являются селективные β_2 - адреномиметики, блокаторы рецепторов окситоцина и блокаторы кальциевых каналов.

Селективные β_2 -адреномиметики

Препараты этой группы являются наиболее изученным в плане материнских и перинатальных эффектов [38]. Их представителями в нашей стране являются гексопреналина сульфат и фенотерол. При использовании этих препаратов релаксация миометрия достигается связыванием их с

-адренергическими рецепторами и повышением уровней внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата, что в свою очередь активирует протеинкиназу. Инактивирует легкоцепочечную миозинкиназу и подавляет сократительную активность миометрия.

Противопоказания для использования β -адреномиметиков:

— сердечно-сосудистые заболевания матери (стеноз устья аорты, миокардит, тахикардии, врождённые и приобретённые 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, отёк лёгких;

— со стороны плода: тахикардия, гипербилирубинемия, гипокальциемия.

NB! Частота побочных эффектов зависит от дозы

-адреномиметиков. При появлении тахикардии, гипотонии скорость введения препарата должна быть снижена, при появлении загрудинных болей введение препарата необходимо прекратить.

Рекомендуемые схемы [38]:

Гексопреналина сульфат

— Острый токолиз следует начинать с болюсного введения 10 мкг (1 ампула по 2 мл) препарата, разведённого 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 сульфата — 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. Расчёт 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 в 50 мл изотонического раствора натрия хлорида; скорость введения 0,075 мкг/мин;

— 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 объёма вводимой жидкости и диуреза;

— аускультация лёгких каждые 4 часа;

— контроль за состоянием плода и сократительной активностью матки.

Поддерживающая терапия (продолжение приёма препарата *per os*) для профилактики преждевременных родов неэффективна (A-1a) и даёт ряд побочных эффектов.

Имеются данные о благоприятном эффекте селективных β 2-адреномиметиков при пероральном применении при одноплодной беременности [44].

Эффективность применения селективных α -адреномиметиков доказана в плане возможности пролонгирования беременности на 24, 48 ч и 7 дней, что, однако, не сопровождается снижением частоты РДС или перинатальной смертности (А-1) [38]. Поиски снижения дозировки и длительности применения препаратов селективных β -миметиков явились предпосылкой для проведения двойного слепого плацебо-контролируемого исследования с добавлением интравагинальным применением прогестерона [45], результаты которого продемонстрировали положительный эффект при угрожающих преждевременных родах на фоне сниженной дозы β -миметиков вследствие конкурентного увеличения прогестероновых рецепторов в миометрии.

Блокаторы рецепторов окситоцина

Антагонисты окситоциновых рецепторов являются принципиально новым классом токолитических препаратов, они блокируют окситоциновые рецепторы, способствуют снижению тонуса миометрия и уменьшению сократимости матки [46],[47]. Кроме того, препараты этой группы угнетают эффекты вазопрессина путём связывания с его рецепторами. В эту группу входит препарат атосибан.

Схема применения представлена в таблице.

Таблица 3

Этап	Режим	Скорость инъекции / инфузии	Доза атосибана
1	0,9 мл внутривенный болюс	в течение 1 мин	6,75 мг
2	3-часовая внутривенная нагрузочная инфузия	24 мл/час	18 мг/час
3	следующая длительная инфузия	8 мл/час	6 мг/час

Атосибан вводят в/в в 3 последовательных этапа:

1. Вначале в течение 1 минуты вводится 1 флакон по 0,9 мл препарата без разведения (начальная доза 6,75 мг).
2. Сразу после этого в течение 3 часов проводится инфузия препарата в дозе 300 мкг/мин (скорость введения 24 мл/час или 8 капель/мин).
3. После этого проводится продолжительная (до 45 часов) инфузия атосибана в дозе 100 мкг/мин (скорость введения 8 мл/час или 3 капли/мин).

Общая продолжительность лечения не должна превышать 48 часов. Максимальная доза на весь курс не должна превышать 330 мг.

Если возникает необходимость в повторном применении атосибана, также следует начинать с 1-го этапа, за которым будет следовать инфузионное введение препарата (этапы 2 и 3). Повторное применение можно начинать в любое время после первого применения препарата, повторять его можно до 3 циклов.

Основными противопоказаниями к применению блокаторов рецепторов окситоцина являются:

- срок беременности <24 или >33 полных недель;
- преждевременный разрыв оболочек при беременности сроком >30 нед; задержка роста и/или признаки его дистресса;
- маточное кровотечение;
- тяжёлая преэклампсия;
- внутриутробная смерть плода;
- подозрение на внутриматочную инфекцию;
- предлежание или преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты;
- любые другие состояния, которые касаются как матери, так и плода, при которых сохранение беременности представляет опасность.

В России атосибан зарегистрирован в качестве токолитика с 2012 года.

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 (A-1a) [48]:

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

Нифедипин и атосибан имеют сопоставимую эффективность в пролонгировании беременности до 7 дней. По сравнению с селективными β 2-адреномиметиками при применении нифедипина отмечается улучшение неонатальных исходов, хотя отдалённые результаты пока не изучены (A-1a) [49]. Сравнительных рандомизированных исследований по применению атосибана и нифедипина не проводилось. По данным систематического обзора с использованием уточнённых косвенных сравнений отмечается тенденция к большей задержке родов, чем на 48 часов, при применении нифедипина (A-1) [50].

NB! В России нифедипин не зарегистрирован в качестве токолитического средства, поэтому перед его применением необходимо получить письменное

информированное согласие пациентки на его использование. Учитывая малую стоимость нифедипина, проведение регистрационных исследований фирмой-производителем не планируется.

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.

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.

NB! Поддерживающая терапия неэффективна (A-1a) [48].

Ингибиторы циклооксигеназы — индометацин (применяется до 32 недель беременности).

Побочные эффекты:

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

NB! Частота побочных эффектов значительно меньше при использовании не более 48 часов при сроке беременности менее 32 недель [^39].

Противопоказания:

- нарушения свёртываемости;

- 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).

Доноры оксида азота

Нитроглицерин может индуцировать релаксацию гладкомышечной мускулатуры миометрия путём повышения концентрации гуанозинмонофосфата, который подавляет легкощепочечную миозинкиназу. При применении нитроглицерина отмечалось снижение частоты родов до 37 нед, однако не отмечалось влияния терапии на частоту родов до 32–34 нед беременности [38]. Препараты этой группы пока не нашли применения в качестве токолитической терапии.

Магния сульфат

Сульфат магния до настоящего времени остаётся одним из наиболее популярных средств, для снижения сократительной активности миометрия. Ионы магния, конкурируя с ионами внутриклеточного кальция, способствуют гиперполяризации мембраны клетки и подавляют активность легкощепочечной миозинкиназы. Несмотря на это, сульфат магния не обладает явным токолитическим эффектом и использование его в качестве токолитика не рекомендуется [38].

В 2009 году опубликованы результаты метаанализа, посвящённого оценке нейропротективных возможностей магния сульфата, назначаемого при угрожающих или начавшихся преждевременных родах. Результаты свидетельствуют: использование магния сульфата привело к снижению частоты ДЦП и неонатальной смертности. 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: нагрузочная доза 4 г в течение 20–30 минут, затем 1 г/час в течение 24 часов [75],[76].

NB! Токолитические препараты назначают в режиме монотерапии. Комбинацию препаратов используют в исключительных случаях, так как увеличивается риск побочных эффектов [55],[56].

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 ребёнка (В-2а) [56].

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 грамма каждые 4 часа до родоразрешения.

РОДОРАЗРЕШЕНИЕ

Наименьшего уровня смертности среди новорождённых, родившихся преждевременно, особенно глубоконедоношенных, удаётся достичь при незамедлительном начале высококачественной неонатальной помощи, что возможно только в условиях перинатального центра. Поэтому беременные из группы риска рождения ребёнка с массой тела менее 1500 граммов, должны быть заблаговременно переведены в стационар 3-го уровня. Решение о переводе беременной принимается в соответствии с клинической ситуацией (см. таблицу 2) [56].

Лечебно-организационные мероприятия при преждевременных родах

Таблица 4

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)
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 её состоянии, состоянии плода, прогнозе исхода преждевременных родов для новорождённого, выбранной акушерской тактике и возможных осложнениях. Основная характеристика состояния плода — изменения ЧСС. Во время родов необходимо осуществлять тщательное мониторирование (динамическое наблюдение и контроль) этого показателя.

NB! Постоянная КТГ не имеет преимуществ перед длительной (например, по 40 минут через 1 час) КТГ или периодической аускультацией. Вместе с тем результаты метаанализа 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)] [57].

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

NB! Эпидуральная анальгезия предпочтительнее применения наркотических анальгетиков для обезболивания преждевременных родов из-за большей эффективности и меньшей токсичности (A-1b).

- Неэффективно рутинное использование эпизиотомии для профилактики травм плода.
- Опасно использование выходных щипцов для рождения головки.

Вакуум-экстракцию плода не следует применять при преждевременных родах до срока 34 недель беременности из-за повышения риска неонатальной заболеваемости, связанной с высокой частотой субглиальных (между апоневрозом и надкостницей) гематом (B-3a).

Методы родоразрешения

Выбор метода родоразрешения зависит от состояния матери, плода, его предлежания, срока беременности, готовности родовых путей и возможностей учреждения, где происходят преждевременные роды. Нет убедительных данных в пользу кесарева сечения в плане более благоприятного течения неонатального периода при преждевременных родах и задержке роста плода (B-2a) [58],[59].

Плановое КС по сравнению с вагинальными родами не улучшает исходов для недоношенного ребёнка, увеличивая материнскую заболеваемость. Поэтому вагинальные роды для недоношенного плода в головном предлежании предпочтительны, особенно при сроке беременности более 32 недель [58]. КС должно проводиться по обычным акушерским показаниям. Данные об эффективности оперативного родоразрешения при тазовом предлежании противоречивы. Выбор метода родоразрешения должен быть индивидуальным и основываться на клинических показаниях.

NB! При ножном предлежании показано КС (B-3a). КС также производится при наличии даже начальных признаков нарушения состояния плода по данным антенатальной КТГ или УЗ-доплерометрии. Выбор вида разреза на матке во время КС зависит от срока беременности, предлежания плода, выраженности сегмента.

После рождения недоношенного ребёнка 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) [60],[61]. Имеются убедительные данные о более благоприятном течении неонатального периода при применении методики «доения» (сцеживания) пуповины [62],[63].

ДОРОДОВОЕ ИЗЛИТИЕ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД ПРИ НЕДОНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Дородовое излитие околоплодных вод (ДИВ) встречается в 30% преждевременных родов и является причиной неонатальной заболеваемости и смертности [64]. Три основные причины неонатальной смертности связаны с ДИВ при недоношенной беременности: недоношенность, сепсис и гипоплазия лёгких. Смертность новорождённых с внутриутробной инфекцией, проявившейся сепсисом, в 4 раза выше. 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, более того, исследования доказали возможность проникновения бактерий через интактные мембраны [64].

ДИАГНОСТИКА ДОРОДОВОГО ИЗЛИТИЯ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД

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

NB! 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).

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

- предложить пациентке чистую прокладку и оценить характер и количество выделений через 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, основанные на определении нефосфорилированной формы протеина-1, связанного с инсулиноподобным фактором роста, или плацентарного α -микроглобулина-1 для обнаружения околоплодных вод во влагалищном отделяемом [65];
- 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 граммов, в 51% — при массе плода 1000–2500 граммов, в 81% — при массе плода более 2500 граммов.

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 недели прогноз также неблагоприятен. Родители должны быть осведомлены, что дети, родившиеся до 24 недель, вряд ли выживут, а те, кто выживет, 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). Однако в последнее время появились данные о нецелесообразности пролонгирования беременности более 28 нед, которое не снижает частоту тяжёлых неонатальных инфекционных осложнений [66],[67].

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.

Объём лабораторного 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 как предиктора хориоамнионита [68];
- оценка состояния плода — УЗИ, УЗ-доплерометрия, КТГ регулярно, не реже 1 раза в 2–3 дня.

NB! В случае ДИВ — биофизический профиль плода оценивать нецелесообразно.

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

Профилактическое использование токолитиков неэффективно (А-1b) [64].

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

Схемы назначения антибиотиков:

— эритромицин *per os* по 0,5 г через 6 часов до 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.

NB! При ДИВ не должны использоваться амоксициллин + клавулановая кислота из-за повышения риска некротизирующего энтероколита (A-1b).

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) (A-1a).

Назначение кортикостероидов противопоказано при манифестирующих признаках инфекции.

NB! Проведение амниоинфузии для профилактики лёгочной гипоплазии неэффективно.

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

Признаки хориоамнионита:

— лихорадка матери (выше 38 °С);

— 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).

NB! Лейкоцитоз (>18*10⁹/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 суток).

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

В случае отсутствия активной родовой деятельности и шансов быстрого рождения ребёнка метод выбора — КС.

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

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

ДИВ не является показанием к экстренному родоразрешению [69]. При сроке беременности ≥ 34 недель длительная (более 12–24 часов) выжидательная тактика не показана, так как повышает риск внутриматочной инфекции и компрессии пуповины, что отрицательно влияет на исход родов для плода (B-3b). Но решение о вмешательстве следует принимать на основании комплексной клинической оценки ситуации после получения информированного согласия пациентки.

При пограничном сроке 32–34 недели беременности выбор акушерской тактики зависит от зрелости лёгких плода, которая может быть определена по результатам исследования выделяемого из цервикального канала или материала, полученного в результате трансабдоминального амниоцентеза [64].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Преждевременные роды являются актуальной медико-социальной проблемой. Снижение заболеваемости недоношенных и инвалидности с детства зависит от успехов медико-биологических исследований, которые откроют новую эру в лечении каждого конкретного больного, эру персонализированной медицины. Если Арчи Кохрейн в своё время писал, что «эффективная медицина должна быть доступной», то реалии сегодняшнего дня требуют очень важного дополнения: медицина должна быть не только доступной, но и безопасной, особенно когда это касается беременной женщины. Задачей акушеров в настоящее время является обеспечение прегестационной подготовки супружеских пар с потерями беременности в анамнезе, тщательное мониторирование беременности в плане профилактики инфекционно-воспалительных осложнений, использование данных доказательной медицины при проведении вторичной профилактики угрожающих преждевременных родов и бережное родоразрешение с применением новых технологий по снижению неонатальной заболеваемости и смертности.

Приложение 1

КЛАССИФИКАЦИЯ УРОВНЕЙ ДОСТОВЕРНОСТИ РЕКОМЕНДАЦИЙ И ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ

Таблица 3

	Качество научных доказательств: градация по уровням
	Доказательства, полученные из систематических обзоров (метаанализов) рандомизированных контролируемых исследований
1b	Доказательства, полученные из рандомизированных

	Качество научных доказательств: градация по уровням
	контролируемых исследований
2a	Доказательства, полученные из контролируемых исследований с хорошим дизайном без рандомизации
2b	Доказательства, полученные из полуэкспериментальных исследований с хорошим дизайном (проспективные или ретроспективные когортные исследования; исследования «случай–контроль»)
3	Доказательства, полученные из неэкспериментальных описательных исследований с хорошим дизайном (сравнительные)
4	Доказательства, полученные из сообщений экспертных комитетов или мнений и/или клинического опыта авторитетных специалистов
Надёжность клинических рекомендаций: градация по категориям	
A	Рекомендации основываются на качественных и надёжных научных доказательствах
B	Рекомендации основываются на ограниченных или слабых научных доказательствах
C	Рекомендации основываются главным образом на согласованном мнении экспертов, клиническом опыте

ЛИТЕРАТУРА

[1]: Menon R. Preterm birth: a global burden on maternal and child health // *Pathog Glob Health*. — 2012. — Jul. — 106. — №3. — 139–140.

[2]: Nour N. Premature Delivery and the Millennium Development Goal // *Rev Obstet Gynecol*. — 2012. — Vol. 5. — №2. — P. 100–105.

[3]: *Recommendations and Guidelines for Perinatal Medicine*. — 2007.

[4]: Flood K., Malone F.D. Prevention of preterm birth. *Seminars Fetal Neonat Med*. — 2012. — Vol. 17. — P. 58–63 курение.

[5]: Cochrane search «prevention and preterm labour». — URL: [http://summaries.cochrane.org/search/site?f\[0\]=im_field_terms_cochrane_library3A51374&f\[1\]=im_field_stage%3A3&f\[2\]=im_field_terms_cochrane_library%3A51378](http://summaries.cochrane.org/search/site?f[0]=im_field_terms_cochrane_library3A51374&f[1]=im_field_stage%3A3&f[2]=im_field_terms_cochrane_library%3A51378). Last accessed on 26 February 2013.

[6]: Maloni J.A. Lack of evidence for prescription of antepartum bed rest // *Expert Rev. Obstet. Gynecol*. — 2011. — Vol. 6. — P. 385–393. Doi: 10.1586/eog.11.28.

[7]: Crowther C.A., Han S. Hospitalisation and bed rest for multiple pregnancy // *Cochrane Database Syst. Rev*. — 2010. — Iss. 7. — Art. №CD000110.

[8]: E. The Prevention, Diagnosis and Treatment of Premature Labor *Deutsches International // Dtsch. Arztebl. Int*. — 2013. — Vol. 110. — №13. — P. 227–236.

[9]: Lumley J., Oliver S.S., Chamberlain C. et al. Interventions for promoting smoking cessation during pregnancy // *Cochrane Database Syst. Rev*. — 2004. — Vol. 4. — Art. №CD001055.

[10]: Romero R., Yeo L., Miranda J. et al. A blueprint for the prevention of preterm birth: vaginal progesterone in women with a short cervix // *J. Perinat. Med*. — 2013. — Jan. — Vol. 41. — №1. — P. 27–44. doi: 10.1515/jpm-2012-0272.

[11]: Berghella V., Rafael T., Szychowski J.M. et al. Cerclage for short cervix on ultrasonography in women with singleton gestations and previous preterm birth // *Obstet. Gynecol*. — 2011. — Vol. 117. — P. 663–671.

[12]: Romero R., Nicolaides K., Conde-Agudelo A. et al. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and meta-analysis of individual patient data // *Am J Obstet Gynecol*. — 2012. — 206. — 124.e 1-19.

[13]: Alfirevic Z, Stampalija T, Roberts D, Jorgensen AL. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy // *Cochrane Database Syst. Rev*. — 2012. — Apr 18. — Iss. 4. — Art. №CD008991.

[14]: Defranco E.A., Valent A.M., Newman T. et al. Adjunctive therapies to cerclage for the prevention of preterm birth: a systematic review // *Obstet. Gynecol. Int*. — 2013. — 2013. — 528158. doi: 10.1155/2013/528158. Epub 2013 Mar 27.

[15]: Owen J., Mancuso M. Cervical cerclage for the prevention of preterm birth. A review of contemporary evidence in supporting the use of cerclage for the prevention of preterm birth in women with ultrasonographic cervical changes // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* — 2012. — Vol. 39. — P. 25–33.

[16]: Mancuso M.S., Szychowski J.M., Owen J. et al. Cervical tunneling: effect on gestational length and ultrasound-indicated cerclage in high-risk women // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2010. — Vol. 203. — P. 259–265.

[17]: Khodzhaeva Z., Sukhikh G. et al. Experience with cervical serclage in multiple pregnancies // *The journal of Maternal-Fetal @ Neonatal Medicine.* — 2009. — Vol. 21.

[18]: Progesterone and preterm birth prevention: translating clinical trials data into clinical practice Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee, with the assistance of Vincenzo Berghella, MD // *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* — 2012. — May. — P. 376–386.

[19]: Su L.L., Samuel M., Chong Y.S. Progestational agents for treating threatened or established pre-term labour // *Cochrane Database Syst. Reviews.* — 2010. — Iss. 1. — Art. №CD006770. DOI: 0.1002/14651858.CD006770.pub2.

[20]: Dodd J.M., Jones L., Flenady V. et al. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2013. — Jul 31. — Vol. 7. — Art. №CD004947. doi: 10.1002/14651858.CD004947.pub3.

[21]: Cahill A.G., Odibo A.O., Caughey A.B. et al. Universal cervical length screening and treatment with vaginal progesterone to prevent preterm birth: a decision and economic analysis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2010. — Vol. 202. — P. 548.

[22]: Werner E.F., Han C.S., Pettker C.M. et al. Universal cervical-length screening to prevent preterm birth: a cost-effectiveness analysis // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2011. — Vol. 38. — P. 32–37.

[23]: Vidaeff A.C., Belfort M.A. Critical appraisal of the efficacy, safety, and patient acceptability of hydroxyprogesterone caproate injection to reduce the risk of preterm birth // *Patient Prefer Adherence.* — 2013. — Jul 11. — Vol. 7. — P. 683–691. doi: 10.2147/PPA.S35612. Print 2013.

[24]: Watters T.P. et al. Effect of 17-Hydroxyprogesterone Caproate on Glucose Intolerance in Pregnancy // *Obstet. Genecol.* — 2009. — Vol. 114. — P. 45–54.

[25]: Romero R., Stanczyk F.Z. Progesterone is not the same as 17a-hydroxyprogesterone caproate: implications for obstetrical practice // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2013. — Jun. — Vol. 208. — №6. — P. 421–426. doi: 10.1016/j.ajog.2013.04.027. Epub 2013 Apr 30.

[26]: Subramaniam A., Abramovici A., Andrews A., Tita A.T. Antimicrobials for preterm birth prevention: an overview // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* — 2012. — Vol. 57159. Doi: 10.1155/2012/157159.

[27]: Swadpanich U., Lumbiganon P., Prasertcharoensook W., Laopaiboon M. Antenatal lower genital tract infection screening and treatment programs for preventing preterm delivery // *Cochrane Database Syst. Reviews.* — 2008. — Iss. 2. — Art. №CD006178.

[28]: Brocklehurst P, Gordon A, Heatley E, Milan SJ. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2013. — Jan 31. — Iss. 1. — Art. №CD000262. doi: 10.1002/14651858.CD000262.pub4.

[29]: Fairlie T., Zell E.R., Schrag S. Effectiveness of intrapartum antibiotic prophylaxis for prevention of early-onset group B streptococcal disease // *Obstet. Gynecol.* — 2013. — Mar. — Vol. 121. — №3. — P. 570–577. doi: 10.1097/AOG.0b013e318280d4f6.

[30]: Walker C.K., Sweet R.L. Gonorrhoea infection in women: prevalence, effects, screening, and management // *Int. J. Womens Health.* — 2011. — Vol. 3. — P. 197206.

[31]: European (IUSTI/WHO) guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults / Bignell C.; IUSTI/WHO // *Int. J. STD AIDS.* — 2009. — Jul. — Vol. 20. — №7. — P. 453–457. doi: 10.1258/ijsa.2009.009160.

[32]: Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines: CDC Recommendations and Reports. — 2010. — Dec. 17. — Vol. 59. — №RR12. — P. 1–110. — URL: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5912a1.htm>.

[33]: European guideline for the management of Chlamydia trachomatis infections. — 2010. — URL: http://www.iusti.org/regions/europe/pdf/2010/Euro_Guideline_Chlamydia_2010.pdf.

[34]: Mishori R., McClaskey E.L., WinklerPrins V.J. Chlamydia trachomatis infections: screening, diagnosis, and management // *Am. Fam. Physician.* — 2012. — Dec 15. — Vol. 86. — №12. — P. 1127–1132.

[35]: 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. Б. — №1. — С. 47–51.

[36]: The PARTUS versus THE TLIIQ SYSTEM as rapid response tests to aid in diagnosing preterm labour in symptomatic women // *Institute of Health Eco-nomics: Preterm Labour in Symptomatic Women.* — 2008. — Jan.

[37]: Di Renzo G.C., Cabero L.R., Facchinetti F. European Association of Perinatal Medicine-Study group on «Preterm Birth»: Guidelines for the management of spontaneous preterm labor: Identification of spontaneous preterm labor, diagnosis of preterm premature rupture of membranes, and preventive tools for preterm birth // *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine.* — 2011. — May. — Vol. 24. — №5. — P. 659–667.

[38]: Lee H.C., Lyndon A., Blumenfeld Y.J. et al. Antenatal Steroid Administration for Premature Infants in California // *Obstet. Gynecol.* — 2011. — March. — Vol. 117. — №3. — P. 603–609.

- [39]: Kamath-Rayne B.D., DeFranco E.A., Michael M.P. Antenatal Steroids for Treatment of Fetal Lung Immaturity After 34 Weeks of Gestation. An Evaluation of Neonatal Outcomes // *Obstet. Gynecol.* — 2012. — Vol. 119. — P. 909–916.
- [40]: Surbek D., Drack G., Irion O. et al. Antenatal corticosteroids for fetal lung maturation in threatened preterm delivery: indications and administration // *Arch Gynecol. Obstet.* — 2012. — 5 p. [published online 29 April 2012]
- [41]: Tocolysis for Women in Preterm Labour Green-top Guideline No. — 2011. — 1bFebruary.
- [42]: McKinlay C.J.D., Crowther C.A., Middleton Ph., Harding J.E. Repeat antenatal glucocorticoids for women at risk of preterm birth: a Cochrane Systematic Review // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2012. — March. — P. 187–194.
- [43]: Peltoniemi O.M., Kari M.A., Hallman M. Repeated antenatal corticosteroid treatment: a systematic review and meta-analysis // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* — 2011. — Vol. 90. — P. 719–727.
- [44]: Bevilacqua E., Branelli R., Anceschi M.M. Review and meta-analysis: benefits and risks of multiple courses of antenatal corticosteroids // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* — 2010. — Vol. 23. — P. 244–260.
- [45]: Gyamfi-Bannerman C., Gilbert S., Landon M.B. et al: Effect of Antenatal Corticosteroids on Respiratory Morbidity in Singletons After Late-Preterm // *Birth. Obstet. Gynecol.* — 2012. — Vol. 119. — P. 555–559.
- [46]: Newnham JP, Jobe AH. Should we be prescribing repeated courses of antenatal corticosteroids? // *Semin. Fetal. Neonatal. Med.* — 2009. — Vol. 14. — P. 157–163.
- [47]: Dodd J.M., Crowther C.A., Dare M.R., Middleton P. Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour // *Cochrane Database Syst. Reviews.* — 2006. — Iss. 1. — Art. №CD003927. DOI: 10.1002/14651858.CD003927.pub.
- [48]: Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MH, Zugaib M. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study // *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:419–424.
- [49]: Deshpande R., Thornton JG Atosiban Clinical Experience — Efficacy and Safety // *Europ. Obstet&Gynecol.* — 2009. — Vol. 4. — №1. — P. 46–49.
- [50]: Husslein P., Roura L.C., Dudenhausen J.W., Helmer H. Atosiban versus usual care for the management of preterm labor// *J. Perinat. Med.* — 2007. — Vol. 35. — P. 305–313.
- [51]: Lyell D.J., Pullen K.M., Mannan J. et al. Maintenance nifedipine tocolysis compared with placebo: a randomized controlled trial // *Obstet. Gynecol.* — 2008. — Vol. 112. — P. 1221–1226.

- [52]: Conde-Agudelo A., Romero R., Kusanovic P.J. Nifedipine for the management of preterm labor: a systematic review and metaanalysis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2011. — Feb. — Vol. 204. — №2. — P. 134.e1–134.20.
- [53]: Salim R., Garmi G., Nachum Z. et al. Nifedipine Compared With Atosiban for Treating Preterm Labor A Randomized Controlled Trial // *Obstet. Gynecol.* — 2012. — Vol. 120. — P. 1323–1331.
- [54]: Doyle L.W., Crowther C.A., Middleton P. et al. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus // *Cochrane Database Syst. Reviews.* — 2009. — Iss. 1. — Art. №CD004661. DOI: 10.1002/14651858.CD004661.pub3.
- [55]: Wolf H.T., Hegaard H.K., Greisen G. et al. Treatment with magnesium sulphate in pre-term birth: a systematic review and meta-analysis of observational studies// *Journal of Obstetrics and Gynaecology.* — 2012. — Vol. 32. — №2. — P. 135–140.
- [56]: Bain E., Middleton P., Crowther C.A. Different magnesium sulphate regimens for neuroprotection of the fetus for women at risk of preterm birth (Review). Copyright 2012 The Cochrane Collaboration. — Published by John Wiley & Sons, Ltd.
- [57]: Committee Opinion No. 455: Magnesium sulfate before anticipated preterm birth for neuroprotection// *Obstet. Gynecol.* — 2010/ — Mar. — Vol. 115. — №3. — P. 669–671. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181d4ffa5.
- [58]: Nardin J.M., Carroli G., Alfirevic Z. Combination of tocolytic agents for inhibiting preterm labour (Protocol) // *Cochrane Database Syst. Reviews.* — 2006. — Iss. 4.
- [59]: Guidelines for Perinatal Care / American Academy of Pediatrics; The American College of Obstetricians and Gynecologists. — 6th ed. — October 2007.
- [60]: ACOG Practice Bulletin No. 106: Intrapartum fetal heart rate monitoring: nomenclature, interpretation, and general management principles // *Obstet. Gynecol.* — 2009. — Jul. — Vol. 114. — №1. — P. 192–202. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181aefl06.
- [61]: Alfirevic Z., Milan S.J., Livio S. Caesarean section versus vaginal delivery for preterm birth in singletons (Review) Copyright 2012 The Cochrane Collaboration. — Published by John Wiley & Sons, Ltd.
- [62]: Werner E.F., Savitz D.A., Janevi T.M. et al. Mode of Delivery and Neonatal Outcomes in Preterm, Small-for-Gestational-Age Newborns // *Obstet. Gynecol.* — 2012. — Vol. 120. — P. 560–564.
- [63]: Rabe H., Reynolds G.J., Diaz-Rosello J.L. Early versus delayed umbilical cord clamping in preterm infants // *Cochrane Library.* — 2009. — Vol. 1.
- [64]: Rabe H., Diaz-Rosello J.L., Duley L., Dowswell T. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and

infant outcomes.// Cochrane Database Syst. Rev. — 2012. — Aug 15. — Iss. 8. — Art. №CD003248. doi: 10.1002/14651858.CD003248.pub3.

[65]: Takami T., Suganami Y., Sunohara D. et al. Umbilical cord milking stabilizes cerebral oxygenation and perfusion in infants born before 29 weeks of gestation// J. Pediatr. — 2012. — Oct. — Vol. 161. — №4. — P. 742–747. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.03.053. Epub 2012 May 12.

[66]: Guillen U., Cummings J.J., Bell E.F. et al. International survey of transfusion practices for extremely premature infants//Semin Perinatol. — 2012. — Aug. — Vol. 36. — №4. — P. 244–247. doi: 10.1053.

[67]: ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 80: premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists // Obstet. Gynecol. — 2007. — Vol. 109. — P. 1007–1019.

[68]: Chen Franck C.K., Dudenhausen J.W. Comparison of two rapid strip tests based on IGFBP-1 and PAMG-1 for the detection of amniotic fluid // Am. J. Perinatol. — 2008. — Vol. 25. — P. 243–246.

[69]: Smith E.J., Muller C.L., Sartorius J.A. et al. C-reactive protein as a predictor of chorioamnionitis // J. Am. Osteopath. Assoc. — 2012. — Oct. — Vol. 112. — №10. — P. 660–664.

[70]: Hajek Z., Horakova V., Koucky M. et al. Acute or expectant management in premature labour with preterm premature rupture of the membranes? // Ceska Gynekol. — 2012. — Aug. — Vol. 77. — №4. — P. 341–346.

[71]: Buchanan S.L., Crowther C.A. et al. Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome // Cochrane Database Syst. Reviews. — 2010. — Iss. 3. — Art. №CD004735. DOI:10.1002/14651858.CD004735.pub3.

[72]: Профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку: Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ (обновленная версия 2012 г.). — ВОЗ, 2012.

[73^]: Morris J. Early planned birth may reduce neonatal sepsis compared to expectant management following preterm premature rupture of the membranes close to term// Evid. Based Med. — 2012. — Nov 2. — URL: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5912a.htm>.

[74]: Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines: CDC Recommendations and Reports. — 2010. — Dec. 17. — Vol. 59. — №RR12. — P. 1–110. — URL: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5912a.htm>.

[75]: Magnesium Sulphate to Prevent Cerebral Palsy following Preterm Birth. RCOG Scientific Impact Paper No. — 29 August 2011.

[76]: Australian Research Centre for Health of Women and Babies. Antenatal Magnesium Sulphate Prior to Preterm Birth for Neuroprotection of the Fetus, Infant and Child — National Clinical Practice Guidelines. — Adelaide. ARCH, 2010. — URL: www.adelaide.edu.au/arch/.

