

Преждевременные роды: актуальные вопросы акушерского менеджмента

ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва.
Директор – академик РАН, профессор Г.Т. Сухих

Абстракт

Статья посвящена современному состоянию проблемы преждевременных родов. Осложнения периода недоношенности являются главной медико-социальной проблемой и влияют на последующее качество жизни в плане раннего развития различных сердечно-сосудистых, метаболических и эндокринных заболеваний. Разбираются факторы риска, вопросы прогнозирования и профилактики, в том числе медикаментозной, с целью снижения частоты ПР и перинатальной заболеваемости и смертности. Подчеркивается необходимость выявления истинных угрожающих ПР, обеспечивающего своевременное эффективное и безопасное назначение медикаментозной терапии.

Ключевые слова: *преждевременные роды, факторы риска, профилактика РДС, ActimPartus, Partosure, ИЦН, серкляж, пессарий, токолитики, прогестерон*

Сведения об авторах:

Ходжаева Зульфия Сагдуллаевна, д.м.н., профессор, заведующий 1 отделением акушерским патологии беременности. ФГБУ «НМИЦАГиП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8 (916) 407-75-67; E-mail: zkhodjaeva@mail.ru

Гусейнова Гюльнара Эльхановна, аспирант 1 отделения акушерского патологии беременности. ФГБУ «НМИЦАГиП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8 (967) 153-18-81; E-mail: g_guseynova@oparina4.ru

Горина Ксения Алексеевна, аспирант 1 отделения акушерского патологии беременности. ФГБУ «НМИЦАГиП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8(926)649-77-32; E-mail: k_gorina@oparina4.ru

Z.S. Khodzhaeva, G.E. Guseynova, K.A. Gorina

Preterm birth: Updated obstetrics management

Federal State Budget Institution «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov» Ministry of Healthcare of the Russia, Moscow. Director - RAS academician, professor, G.T. Sukhih

Abstract

The article is devoted to the current state of Preterm birth (PTB) problem. Complications of the period of prematurity are the main medical and social problem and affect the subsequent quality of life in terms of early development of various cardiovascular, metabolic and endocrine diseases. Risk factors, forecasting and prophylaxis issues are analyzed to reduce the incidence of PTB and perinatal morbidity and mortality. Identification of true threatening PTB contributes to timely effective and safe medical measures aimed for pregnancy prolongation.

Key words: preterm birth, risk factors, RDS prophylaxis, ActimPartus, Partosure, cervical incompetence, cerclage, pessary, tocolotics, progesterone

About the authors:

Zulfiya S. **Khodzhaeva**, M.D., Professor, Head of High Risk Pregnancy Dept, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov Ministry of Healthcare of Russian Federation, 117997, Russia, Moscow, Akademika Oparina str. 4, Telephone: 8 (916) 407-75-67
E-mail: zkhodjaeva@mail.ru

Gulnara E. Guseynova, graduate student in the Department of Pregnancy Pathology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov Ministry of Healthcare of Russian Federation, 117997, Russia, Moscow, Akademika Oparina str. 4, Telephone: 8 (967) 153-18-81
E-mail: g_guseynova@oparina4.ru

Ksenia A. Gorina, graduate student in the Department of Pregnancy Pathology, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov Ministry of Healthcare of Russian Federation, 117997, Russia, Moscow, Akademika Oparina str. 4, Telephone: 8(926)649-77-32
E-mail: k_gorina@oparina4.ru

Введение

Преждевременные роды (ПР) являются ведущей причиной перинатальной заболеваемости и смертности во всем мире, и глобальной медицинской проблемой. Согласно определению ВОЗ, преждевременными называют роды, наступившие в сроке беременности от 22 до 36 недель 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. ПР осложняют от 5 до 18% беременностей, что определяет рождение около 15 миллионов недоношенных детей ежегодно и является причиной 75% перинатальных потерь и 50% заболеваемости. Частота ПР в мире в последние годы составляет 5 – 10% и, несмотря на появление новых технологий, не снижается [1]. А в развитых странах она повышается, прежде всего, в результате применения новых репродуктивных технологий. Примерно 30% преждевременных родов происходят по медицинским показаниям, а в остальных случаях возникают спонтанно.

На долю недоношенных детей приходится 60 – 70% случаев ранней неонатальной смертности, 50% неврологических заболеваний, в том числе ДЦП. Мертворождение при ПР наблюдается в 8–13 раз чаще, чем при своевременных. За последние десятилетия наметилась тенденция к снижению неонатальной и младенческой смертности недоношенных детей в развитых странах. Так, летальность детей с массой тела при рождении 1000–1500 г снизилась с 50 до 5%, смертность детей с массой тела 500,0–1000,0 г – с 90 до 20%.

ПР являются полиэтиологическим большим акушерским синдромом, однако в практических целях выделяют четыре основные причины: активация материнской и/или плодовой гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (стресс), тромбофилические нарушения, перерастяжение миометрия вследствие многоводия, многоплодия, пороков развития матки, локальный или системный воспалительный процесс. ПР в анамнезе в 3 раза повышают частоту наступления последующих преждевременных родов. Кроме того, к факторам риска преждевременных родов относятся возраст менее 18 лет, низкий уровень

образования, низкий социально-экономический статус жизни, тяжелые соматические заболевания, интенсивное курение, особенности течения данной беременности, мужской пол плода [2].

С прогностической и диагностической целью в настоящее время используются следующие **маркеры ПР**:

- УЗ-цервикометрия. При длине шейки 2,5 см в 20 недель беременности, риск преждевременных родов повышается в 6 раз по сравнению с таковым в популяции.
- Протеин-1, связывающий инсулиноподобный фактор роста (ПСИФР-1), тест «Актим-Партус» - для оценки зрелости шейки матки. Отрицательный результат указывает на низкий риск ПР в течение 7 дней после проведения теста. Прогностическая ценность отрицательного результата – 94 %.
- Выявление fFN (фибронектина) в шеечно-влагалищном секрете на сроке беременности до 35 недель, свидетельствует о повышенном риске ПР, особенно в течение 2 недель с момента проведения теста. 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%. В РФ данного теста нет.
- Плацентарный альфа микроглобулин (ПАМГ-1, тест «PartoSure»), его концентрация резко возрастает при угрозе преждевременных родов за счет трансудации ПАМГ-1 через поры в плодных оболочках во время сокращений матки или при деградации внеклеточного матрикса плодных оболочек в связи с воспалительным процессом. Чувствительность теста 90%, специфичность – 96%. Прогностическая ценность отрицательного результата – 93-97%.
- Определение цитокинов TNF, il-1 β , il-6 в крови матери – маркер ПР. il-6 в слизи цервикального канала маркер ПР и внутриутробной инфекции.

В связи с развитием молекулярно-биологических исследований большие надежды в прогнозировании ПР возлагаются на инновационные иммунологические, биохимические, а также генетические тесты, внедрение

которых на практике позволит проводить более раннюю и более точную оценку риска ПР[3].

Результаты рандомизированных клинических исследований показали, что при длине шейки матки 20-25 мм и менее показан полный комплекс мероприятий, направленных на пролонгирование беременности и предупреждение осложнений, обусловленных ПР (госпитализация, профилактика респираторного дистресс-синдрома, токолиз), тогда как при длине 20-30 мм диагноз следует уточнить с помощью биохимического теста [4]. При отрицательном тесте или длине шейки матки более 30мм целесообразно отказаться от госпитализации и интервенционных мероприятий, рекомендован повторный контроль через 2-6 часов (если схватки не прекратились) или при возобновлении схваток [5.6].

В настоящее время не вызывает сомнения, что репродуктивное здоровье беременных женщин и осложнения периода гестации тесно связаны с состоянием вагинальной микробиоты. Микробиота влагалища уникальна для каждого периода жизни женщины от рождения до периода менопаузы. В литературе сообщается о роли дисбиотических нарушений микробиоценоза влагалища в развитии плацентарной недостаточности, преждевременных родов, преждевременного разрыва плодных оболочек, рождения детей с низкой массой тела, послеродового эндометрита, раневой инфекции.

Согласно исследованиям В. Jacobsson (2003) у женщин с преждевременными родами микробная инвазия амниотической полости выявлена в 16% случаев.

В 2014 году R. Romero и соавт. провели исследование по сравнительному изучению микробиоты влагалища при преждевременных и своевременных родах на основе видовой идентификации бактерий методом секвенирования генов 16S рибосомальной РНК. Авторами было установлено, что при неосложненной беременности состав влагалищной микрофлоры изменяется в зависимости от гестационного срока, с преобладанием четырех видов *Lactobacillus spp.* (*L. crispatus*, *L. jensenii*, *L. gasseri*, *L. vaginalis*) с редко встречающимися анаэробными

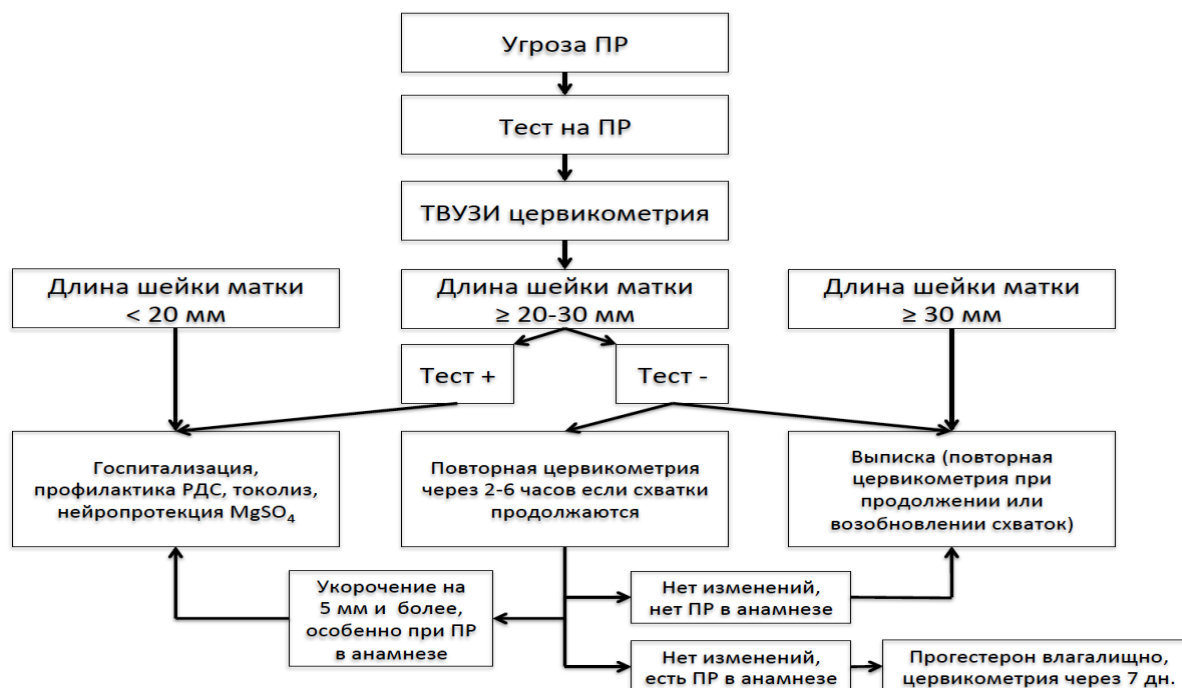
микроорганизмами. Является основой для изучения взаимосвязей между влагалищной микробиотой и неблагоприятными исходами беременности [7].

В ходе нового исследования ученые Медицинской школы Перельмана из Пенсильванского университета (Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania), США, предположили, что микроорганизмы, входящие в состав микрофлоры влагалища и шейки матки, могут значительно влиять на риск преждевременных родов. Elovitz M., Gajer P. и соавт., (2017) выявили, что вероятность ПР повышается при преобладании определенных анаэробных микроорганизмов [8, 9].

Восходящий путь бактериальной инфекции во влагалище с проникновением в шейку и полость матки считается, как одной из основных причин спонтанных ПР. В 2017 году Kindinger L.M. и соавт., было выявлено что преобладание во влагалищной микробиоте *L. iners* в 16 недель беременности является фактором риска развития преждевременных родов, в то время как преобладание *L. crispatus* предупреждает риск преждевременных родов [10].

Своевременная диагностика нарушения вагинальной микроэкологии в сочетании с использованием эфферентных методов восстановления нормоценоза позволяют существенно снизить частоту преждевременных родов и других возможных осложнений.

Предполагаемый алгоритм обследования и ведения при угрожающих преждевременных родах с учетом данных трансвагинальной ультразвуковой цервикометрии и результатов теста на определение маркера преждевременных родов (модифицировано по Navathe R, Berghella V., 2016).



Вторичная профилактика преждевременных родов

Препараты прогестерона

Препараты прогестерона (утрожестан, ипрожин, праджисан) или его метаболитов (17-ОПК). Применяются у беременных высокого риска (поздний выкидыш или преждевременные роды в анамнезе, а также короткая шейка матки), при угрожающих преждевременных родах [11]. Проведенное многоцентровое исследование МИСТЕРИ позволило изменить инструкцию к применению Утрожестана и пролонгировать период его применения до 34 недель беременности [12]. Препарат также можно применять и перорально [13]. Вместе с тем 17-ОПК не является препаратом натурального прогестерона, вызывает ряд неблагоприятных последствий для новорожденного и требует более детального изучения [14].

Применение вагинального прогестерона при беременности двойней и укорочении шейки матки приводит к снижению частоты ПР <33нед (с 43 до 31%); частоты РДС плода на 30%; неонатальной смертности на 47%, потребности в ИВЛ на 46% [11].

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. АКТ высокоэффективна в снижении риска развития РДС, ВЖК и неонатальной смерти недоношенных новорожденных при сроке беременности 24–34 полные недели (34 недель 0 дней). Курсовая доза АКТ составляет 24 мг [15, 16]. Повторные курсы не рекомендуются вследствие потенциально неблагоприятных неонатальных исходов, доказанных экспериментальными и клиническими исследованиями, а также неопределенных отдаленных эффектов [17, 18]. Разрешен только один повторный курс, если с момента проведения первого курса прошло более 7 дней, а угроза неминуемых ПР сохраняется [19].

Токолиз

Токолитическая терапия направлена на подавление сократительной активности матки при начавшихся преждевременных родах, однако она не исключает причин ее развития. Несмотря на пролонгирование беременности, токолитическая терапия не сопровождается снижением перинатальной смертности [20].

В связи с вышеизложенным в настоящее время токолиз рекомендуется проводить только в течение 48 часов (интервал необходимый для завершения курса профилактики РДС и нейропротекции с трансфером беременной в стационар 3 уровня) и только у тех беременных, у которых задержка родов на 48 часов действительно будет иметь полезный клинический эффект. Рекомендуемый срок беременности для проведения токолиза 24–33 недели 6 дней [21].

В нашей стране пока еще наиболее доступными токолитиками являются селективные β_2 -адреномиметики и достаточно хорошо зарекомендовавшие себя блокаторы кальциевых каналов, хотя в последнее время все более популярными становятся блокаторы рецепторов окситоцина.

β2-адреномиметики

Препараты этой группы являются наиболее изученным в плане материнских и перинатальных эффектов. Их представителями в нашей стране являются гексопреналина сульфат и фенотерол. При использовании этих препаратов релаксация миометрия достигается связыванием их с β2-адренергическими рецепторами и повышением уровней внутриклеточного циклического аденозин-монофосфата, что, в свою очередь, активирует протеинкиназу. Инактивирует легко-цепочечную киназу и подавляет сократительную активность миометрия. Препарат обладает выраженным дозозависимым эффектом. При появлении тахикардии, гипотонии скорость введения препарата должна быть снижена, при появлении загрудинных болей введение препарата необходимо прекратить. Внутривенный токолиз проводят в положении женщины на левом боку под кардиомониторным контролем. Эффективность применения селективных β2-адреномиметиков доказана в плане возможности пролонгирования беременности на 24, 48 час и 7 дней, что, однако не сопровождается снижением частоты РДС или перинатальной смертности [22.23].

Блокаторы рецепторов окситоцина

Антагонисты окситоциновых рецепторов являются принципиально новым классом токолитических препаратов, они блокируют окситоциновые рецепторы, способствуют снижению тонуса миометрия и уменьшению сократимости матки. В эту группу входит препарат Атозибан (Трактоцил). Атозибан представляет собой синтетический конкурентный ингибитор вазопрессина и окситоцина, который связывается с мембраносвязанными рецепторами клеток миометрия. Это приводит к закрытию потенциал-зависимых каналов в клетках миометрия, в результате чего уменьшается внутриклеточное содержание кальция, который обычно стимулирует сокращения[24].

В России Трактоцил (Атозибан) зарегистрирован в качестве токолитика с 2012г. и пока не приобрел широкую популярность в связи с высокой стоимостью, однако у него есть шансы стать препаратом выбора в будущем.

Как показали полученные результаты, выполненные О.Р. Баевым и соавт., (2017) атозибан был более эффективен, чем гексопреналин, как в группе со сроком беременности от 28 до 32 недель, так и 32 и более недель. В 95–100% наблюдений его применение позволило задержать роды не менее чем на 48 ч, необходимые для проведения профилактики респираторного дистресс-синдрома и перевода в стационар соответствующего уровня. При использовании гексопреналина значительно большее количество родов произошло до истечения 48 ч от начала терапии, что также могло быть обусловлено ограничениями терапии из-за выраженных побочных эффектов.

Эффективность атозибана также подтверждает более быстрый интервал достижения лечебного эффекта и более продолжительный период пролонгирования беременности [25].

Как показало большое мультицентровое рандомизированное исследование APOSTELIII, атозибан и нифедипин показали схожую эффективность. Однако отсутствие системных и опасных побочных эффектов на мать и плод, отличают атозибан от других токолитиков [26, 27]. Этот факт определяет его преимущества перед другими токолитиками и предполагает использование как препарата первой линии для предупреждения преждевременных родов, в том числе при организации трансфера в перинатальный центр.

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: меньшая частота побочных эффектов; увеличение

продолжения беременности (снижение неонатальных осложнений – некротизирующего энтероколита, ВЖК и неонатальной желтухи).

Нифедипин и Трактоцил (Атозибан) имеют сопоставимую эффективность в продолжении беременности до 7 дней. По сравнению с селективными β_2 -адреномиметиками при применении нифедипина отмечается улучшение неонатальных исходов, хотя отдаленные результаты пока не изучены. Сравнительных рандомизированных исследований по применению Трактоцила (Атозибан) и нифедипина не проводилось. По данным систематического обзора с использованием уточненных косвенных сравнений отмечается тенденция к большей задержке родов, чем на 48 часов при применении нифедипина.

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

Ингибиторы простагландинсинтазы

Как известно, определяющая роль в регуляции сократительной функции матки в процессе родов отводится биологически активным веществам липидной природы – простагландинам (особенно F 2α). Токолитическое действие ингибиторов синтеза простагландинов доказано экспериментально и в результате клинических наблюдений. Через 2–3 часа после введения индометацина снижается амплитуда и тонус матки, уменьшается продолжительность схваток, в результате чего полное подавление сократительной активности наступает через 3–4 дня от начала терапии. Однако, обладая не селективными свойствами, а широким спектром фармакологического действия, ингибиторы синтеза простагландинов вызывают нежелательные эффекты: со стороны матери - тошнота, рефлюкс, гастрит; со стороны плода - преждевременное закрытие артериального протока, олигурия и маловодие. Следует учесть, что частота побочных эффектов значительно меньше при использовании не более 48 часов при сроке беременности менее 32 недель [29].

Магния сульфат

Сульфат магния не является эффективным токолитическим лекарственным средством, но, как было показано в многочисленных исследованиях, снижает частоту развития церебрального паралича. Нейропротективный эффект связан по-видимому с блокадой притока ионов кальция в клетку при гипоксии. В пяти РКИ, из числа которых в четырех нейропрофилактика была главной целью исследования, относительная частота церебрального паралича равнялась 0,69 (95% CI 0.54–0.87) и моторной дисфункции 0.61 (CI 0.44–0.85) при отсутствии влияния на смертность или другие виды неврологических отклонений в течение первого года жизни [28].

N.B. Токолитические препараты назначают в режиме монотерапии. Комбинация препаратов используют в исключительных случаях, так как увеличивается риск побочных эффектов[29].

Коррекция ИЦН.

Синдром «преждевременного созревания шейки матки» или «короткой шейки матки» является реальным предиктором ПР и позволяет предположить, что укорочение шейки (как признак ее функциональной несостоятельности), наряду с другими локальными признаками (сглаживание, расширение цервикального канала), является отражением динамики субклинического бессимптомного (латентного) начала «первого периода преждевременных родов» без активной сократительной деятельности матки. В настоящее время при органической ИЦН применяют лапароскопический трансабдоминальный серкляж вне беременности. Согласно последним данным, женщинам с ПР одним плодом в анамнезе и длиной шейки матки по данным УЗИ менее 25 мм до 24 недель следует предлагать наложение швов на шейку матки для профилактики ПР и неонатальных осложнений. Согласно данным Кохрейновского обзора, наложение швов на шейку матки снижает частоту ПР у женщин высокого риска без статистически значимого снижения частоты перинатальной смертности или неонатальной заболеваемости.

Авторами подчеркивается, что решение о наложении швов должно быть «персонализировано» в зависимости от клинической ситуации, профессиональной подготовки врача и выбора пациентки [30, 31,32].

Использование акушерских пессариев позволяет снизить частоту преждевременных родов и неблагоприятных перинатальных исходов в 4-5 раз, и их эффективность достигает 61-94%. Наибольшую распространенность получили акушерский разгружающий пессарий «Доктор Арабин» и пессарий доктора Шнейдермана. Однако все рандомизированные исследования проводились с применением пессариев доктора Арабин.

Многоцентровое РКИ (РЕСЕР) с участием 380 пациенток, проведенное в 2012 г., показало значимое снижение частоты ПР (ОШ=0,18; 95% ДИ: 0,08–0,37) у беременных с короткой шейкой матки и использованием акушерского пессария Dr.Arabin по сравнению с аналогичными пациентками группы наблюдения (А-1b) [33]. Среди женщин, не имевших ПР в анамнезе с короткой шейкой матки (25 мм или менее) введение пессария в сроках 18-24 недель беременности ПР наблюдались в 7,3% случаев против 15,3% в контрольной группе (разница между группами - 8,0%; 95% ДИ: -15,7% до -0,4; ОР=0,48; 95% ДИ: 0,24-0,95) (А-1b) [34]. Применение пессария также эффективно и в более поздние сроки: его установка между 23 и 29 неделями была связана с пролонгированием беременности на 28-98 дней (до 33-39 недель) (С-4) [35]. Мета-анализ 2017 г. подтверждает, что применение пессария увеличивает продолжительность гестации и снижает необходимость применения токолиза и кортикостероидов по сравнению с выжидательной тактикой (А-1а) [36]. В обзоре Zork N. с соавт. указывается, что при беременности двойней ни внутримышечное введение 17 α -гидроксипрогестеронакапроата, ни серкляж не продемонстрировали эффекта, тогда как вагинальный прогестерон и шейный пессарий Dr.Arabin снижали частоту ПР [37].

Таким образом, при ПР в анамнезе риск последующих ПР повышается в 1.5-2.0 раза. Назначение вагинального прогестерона снижает вероятность ПР у «симптомных» женщин и у женщин высокого риска; серкляж эффективен при

органической и функциональной ИЦН; антенатальное назначение кортикостероидов является единственным вмешательством, реально улучшающим неонатальные исходы; токолитики, особенно ингибиторы простагландинсинтетазы блокаторы кальциевых каналов назначаются для проведения профилактики РДС плода и для трансфера; сульфат магния обеспечивает нейропротекцию и снижает частоту церебрального паралича [38].

Методы родоразрешения

Выбор метода родоразрешения зависит от состояния матери, плода, его предлежания, срока беременности, готовности родовых путей и возможностей учреждения, где происходят преждевременные роды, хотя все ПР должны происходить в стационарах 3 группы (перинатальных Центрах).

Плановое КС по сравнению с вагинальными родами не улучшает исходов для недоношенного ребенка и повышает частоту материнской заболеваемости. Поэтому вагинальные роды для недоношенного плода в головном предлежании предпочтительны, особенно при сроке беременности более 32 недель. 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[39]. При ножном предлежании показано КС. Однако, КС показано при наличии даже начальных признаков нарушения состояния плода по данным антенатальной КТГ или УЗ-доплерометрии [40].

Таким образом, преждевременные роды представляют серьезную медицинскую, социальную и экономическую проблему и определяют не только высокую частоту перинатальной смертности, заболеваемости и качества последующей жизни детей, но и влияют на репродуктивный потенциал женщины и определяют генофонд будущего поколения. При этом чем больше срок беременности, при котором произошли ПР, тем больше шансов рождения здорового ребенка с отсутствием неврологических дефицитов. Отправной точкой

для активного акушерского вмешательства с помощью эффективных и безопасных средств является точная идентификация угрожающих преждевременных родов. Однако наиболее важным является прогнозирование преждевременных родов, которое возможно только с внедрением активно разрабатываемых постгеномных технологий.

Список литературы

1. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications Hannah Blencowe, Simon Cousens, Mikkel Z Oestergaard, Doris Chou, Ann-Beth Moller, Rajesh Narwal, Alma Adler, Claudia Vera Garcia, Sarah Rohde, Lale Say, Joy E Lawn. Lancet. 2012 Jun 9;379(9832):2162-72. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60820-4.
2. Ходжаева З.С., Федотовская О.И., Донников А.Е. Клинико-анамнестические особенности женщин с идиопатическими преждевременными родами на примере славянской популяции// Акушерство и гинекология. – 2014 – №3. – С. 28-32.
3. Ходжаева З. С., Донников А. Е., Федотовская О. И. Современные подходы и перспективы определения риска спонтанных преждевременных родов. VI международный конгресс по репродуктивной медицине. М. 2012; 104–105.
4. Palacio M, Caradeux J, Sánchez M, Cobo T, Figueras F, Coll O, Gratacós E, Cararach V. Uterine Cervical Length Measurement to Reduce Length of Stay in Patients Admitted for Threatened Preterm Labor: A Randomized Trial. Fetal DagnTher, 2017 Aug 17. doi: 10.1159/000477930.
5. Berghella V., Palacio M., Ness A., Alfirevic Z., Nicolaidis K. H., Saccone G. Cervical length screening for prevention of preterm birth in singleton pregnancy with threatened preterm labor: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials using individual patient-level data Ultrasound ObstetGynecol 2017; 49: 322–329.
6. Navathe R, Berghella V. Tocolysis for Acute Preterm Labor: Where Have We Been, Where Are We Now, and Where are We Going? American Journal of Perinatology Vol. 33 No. 3, 2016, 229-235.

7. R. Romero et al., “The Composition and Stability of the Vaginal Microbiota of Normal Pregnant Women Is Different from That of Non-Pregnant Women,” *Microbiome* 2, no. 1 (February 3, 2014): 4.
8. Elovitz M., Gajer P., Downes K. et al. (2017) Distinct microbiota in the cervicovaginal space are associated with spontaneous preterm birth: findings from a large cohort and validation study. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 216(1): S8–S9.
9. Paddock C. (2017) Premature birth risk linked to bacteria in vagina and cervix. *Medical News Today*, Jan. 30
(<http://www.medicalnewstoday.com/articles/315543.php>).
10. Kindinger L.M. et al., « The interaction between vaginal microbiota, cervical length, and vaginal progesterone treatment for preterm birth risk», *Microbiome*. 2017 Jan 19;5(1):6. doi: 10.1186/s40168-016-0223-9.
11. R. Romero, A. Conde-Agudelo, W. El-Refaie, и соавт. Vaginal progesterone decreases preterm birth and neonatal morbidity and mortality in women with a twin gestation and a short cervix: an updated meta-analysis of individual patient data. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. DOI: 10.1002/uog.17397.
12. Ходжаева З.С., Дембовская С.В., Доброхотова Ю.Э., Сичинава Л.Г. Медикаментозная профилактика преждевременных родов (результаты международного многоцентрового открытого исследования МИСТЕРИ. *Акушерство и гинекология*, 2016, № 8, с.
13. Микронизированный прогестерон в терапии невынашивания беременности. Заключение Рабочего совещания группы экспертов в рамках регионального форума «Мать и Дитя», 28 июня 2017 года. <https://doi.org/10.17116/repro201723319-31>).
14. Saccone G, Khalifeh A, Elimian A, et al. Vaginal progesterone compared to intramuscular 17-alpha hydroxyprogesterone caproate for prevention of recurrent spontaneous preterm birth in singleton gestations: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49:315–321.

15. Gyamfi-Bannerman C., Gilbert S., Landon M.B., Spong C. Y., et al: Effect of Antenatal Corticosteroids on Respiratory Morbidity in Singletons After Late-Preterm Birth *ObstetGynecol* 2013;119:555–9.
16. 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* 2013 MAY, pp 376-386.
17. Levin HI, Ananth CV, Benjamin-Boamah C, Siddiq Z, Son M, Friedman AM (2016) Clinical indication and timing of antenatal corticosteroid administration at a single centre *BJOG*,123(3):409–414.
18. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 3. Art. No.: CD004454. DOI: 10.1002/14651858.CD004454.pub3.
19. World Health Organization recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes, Geneva 2015 PMID:26447264
20. American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of Preterm Labor. Practice bulletin Number 159, 2016.
21. Тетруашвили Н.К., Агаджанова А.А., Милушева А.К. Истмико-цервикальная недостаточность с пролабированием плодного пузыря: новые возможности терапии. *Акушерство и гинекология*, 2015, 9: 106-109.
22. Dodd Jodie M., Crowther Caroline A., Middleton P. Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012. Issue 12. Art. No.: CD003927. DOI: 10.1002/14651858.CD003927.pub3.
23. Neilson J.P., West H.M., Dowswell T. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014. Issue 2. Art. No.: CD004352. DOI: 10.1002/14651858.C D004352.pub3.

24. Driul L, Londero AP, Adorati-Menegato A, et al. Therapy side effects and predictive factors for preterm delivery in patients undergoing tocolysis with atosiban or ritodrine for threatened preterm labour. *J ObstetGynaecol.* 2014;34:684–689.
25. Баев О.Р., Васильченко О.Н., Карапетян А.О., Тетруашвили Н.К., Ходжаева З.С. Сравнение токолиза гексопреналином и атозибаном. *Медицинский Совет,* 2017, 2: 57-61.
26. Van Vliet EOG, Nijman TAJ, Schuit E, et al. Nifedipine versus atosiban for threatened preterm birth (APOSTEL III): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2016; published online March 1. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00548-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00548-1).
27. Flenady V, Reinebrant HE, Liley HG, et al. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *V. Cochrane Database of Systematic Reviews. The Cochrane Collaboration.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2014.
28. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, et al. Magnesiumsulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(1):CD004661.
29. Jorgensen JS, Weile LK, Lamont RF. Preterm labor: current tocolytic options for the treatment of preterm labor. *Expert Opin Pharmacother,* 2014, 15(5): 585-8.
30. 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;4:CD008991.
31. 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.
32. Khodzhaeva Z. Sukhikh G. et al. Experience with cervical serclage in multiple pregnancies. // *The journal of Maternal-Fetal @ Neonatal Medicine,* Vol. 21; 2009.
33. Goya M., Pratcorona L., Merced C. et al. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial // *Lancet.* – 2012. – Vol. 379. – P. 1800–1806.
34. Saccone, G., Ciardulli, A., Xodo, S., Dugoff, L., Ludmir, J., D’Antonio, F., Berghella, V. (2017). Cervical pessary for preventing preterm birth in twin pregnancies

- with short cervical length: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 30(24), 2918-2925. DOI: 10.1080/14767058.2016.1268595.
35. Tuncay Yüce, Bahar Konuralp, Erkan Kalafat, Feride Söylemez. Pessary use in pregnant women with short cervix. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2016; 17: 120-2.
36. Xin-Hang Jin, Dan Li, Li-Li Huang. Cervical Pessary for Prevention of Preterm Birth: A Meta-Analysis. Published online 2017 Feb 17. doi: 10.1038/srep42560.
37. Zork N, Biggio J, Tita A, Rouse D, Gyamfi-Bannerman C. Decreasing prematurity in twin gestations: predicaments and possibilities. *Obstet Gynecol*. 2013 Aug;122(2 Pt 1):375-9.
38. K.Rundell, B. Panchal. *American Family Physician*. 2017 Mar 15;95(6):366-372.
39. Kamath-Rayne B. D., DeFranco E. A., M. Michael P. Antenatal Steroids for Treatment of Fetal Lung Immaturity After 34 Weeks of Gestation. An Evaluation of Neonatal Outcomes // *Obstet Gynecol* 2012;119:909–16.
40. Brocato B, Holliday N, Whitehurst RM Jr., et al. Delayed cord clamping in preterm neonates: a review of benefits and risks. *Obstet Gynecol Survey*. 2016;71:39–42