

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Спиридонов Дмитрий Сергеевич

**ЭКСТРЕМАЛЬНО РАННИЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ.
БЛИЖАЙШИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ ИСХОДЫ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ

**на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Шалина Раиса Ивановна,

Москва – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

Оглавление.....	2
Введение.....	4
Глава 1. Преждевременные роды в современном акушерстве.....	12
Глава 2. Пациенты и методы	34
2.1 Объем и общая структура исследования.....	34
2.2 Характеристика методов, используемых в работе.....	38
2.3 Эхография и доплерометрия.....	39
2.4 Кардиотокография.....	40
2.5 Нейросонография.....	40
2.6 Исследование кислотно-основного и газового состава крови.....	40
2.7 Методика эпидуральной анестезии.....	40
2.8 Кордоцентез и внутриутробное переливание крови при гемолитической болезни плода.....	41
2.9 Фетоскопическая лазерная коагуляция фето-фетальных анастомозов.....	42
2.10 Гистологическое исследование последов и погибших плодов.....	42
2.11 Математическая обработка полученных данных.....	43
Глава 3. Результаты собственных исследований.....	44
3.1 Исходы и факторы оказывающие влияние на выживаемость при экстремально ранних преждевременных родов при одноплодной беременности.....	44
3.2 Исходы детей при экстремально ранних преждевременных родах и одноплодии.....	60
3.3 Исходы и факторы оказывающие влияние на выживаемость при экстремально ранних преждевременных родов при многоплодной беременности.....	67
3.4 Исходы детей при экстремально ранних преждевременных родах и многоплодии.....	93

3.5 Исходы детей при тройне и экстремально ранних преждевременных родах	101
3.6 Инфекция и ее роль при одноплодных и многоплодных экстремально ранних преждевременных родах.....	102
3.7 Патологоанатомическое исследование погибших детей и последов при одноплодии и многоплодии	104
3.8 Состояние новорожденных после экстремально ранних преждевременных родов на II этапе выхаживания.....	109
Глава 4. Обсуждение полученных результатов.....	112
Выводы.....	137
Практические рекомендации.....	139
Список литературы.....	140

ВВЕДЕНИЕ

Преждевременные роды остаются одной из главных мировых проблем. Ежегодно в мире рождается около 15 миллионов недоношенных детей, в том числе в США – 517 400, в Бразилии – 279 300, в России – 115 150 (отчет Всемирной организации здравоохранения). На выхаживание каждого ребенка до выписки требуется не менее 500 000 руб. В США приводится цифра 273 900 \$ – для ребенка массой менее 750г и 138 800 \$ – для ребенка массой от 750г до 999г. Перинатальная смертность до 25 недель гестации очень высокая – до 93%, а выживание детей сопряжено с различными осложнениями.

Анализируя механизм наступления преждевременных родов исследователи не выявили единый. Ученые пытаются сформировать схему патогенеза и внедрить термин "синдром преждевременных родов" (Villar J., Papageorghiou A.T. и соавт., 2012; Romero R., Dey S.K. и соавт., 2014). Несмотря на важное значение, существенного снижения частоты преждевременных родов, в том числе экстремально ранних, не происходит.

Если предотвратить развитие регулярной родовой деятельности не удалось, тактика врача должна быть направлена на улучшение перинатальных исходов новорожденного. Ее основой, как указано в рекомендациях Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (Англия), является назначение кортикостероидов с 24,0 недель гестации для профилактики респираторного дистресс-синдрома новорожденного на фоне проведения токолитической терапии (Preterm labour and birth NICE Guideline 25, 2015). Не менее важно – проведение адекватного обезболивания во время родов, назначение сульфата магния, сохранение тепловой цепочки после извлечения плода и до перевода в отделение детской реанимации, введение препаратов сурфактанта в операционной или родильном зале, применение вспомогательной дыхательной аппаратуры для неинвазивной и высокочастотной осцилляторной вентиляции.

Вопрос о целесообразности реанимационных мероприятий в различных сроках гестации не решен и зависит от страны. При рождении ребенка в 22,0-23,6 недель целесообразность проведения полного комплекса реанимационных мероприятий, в соответствии с рекомендациями чешских, шведских и германских неонатологов, определяются индивидуально – реанимационные мероприятия могут быть проведены только по настоятельной просьбе родителей, которым при этом разъяснили все возможные исходы для детей после экстремально ранних преждевременных родов, включая отдаленные результаты. В Финляндии, Италии, Португалии с увеличением срока гестации до 24,0-24,6 недель тактику подбирают индивидуально или осуществляют полный комплекс реанимации и интенсивной терапии, включающий интубацию, искусственную вентиляцию легких, инфузионную терапию. Начиная с 25,0 недель большинству новорожденных в Европе проводятся реанимационные мероприятия в полном объеме; в Дании, Франции, Словакии – в зависимости от состояния новорожденного (Gallagher K., Martin J. и соавт., 2014)

Проблема экстремально ранних преждевременных родов приобрела особое значение с 2012г., когда в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации вступили в силу новые критерии регистрации новорожденных, рекомендованные Всемирной организацией здравоохранения: для оказания помощи недоношенным новорожденным со сроком гестации 22,0-27,6 недель, родившимся с признаками жизни, необходимо проводить реанимационные мероприятия в полном объеме (Приказы Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации №318 и №1687).

Наряду с выживаемостью важной проблемой у этих детей являются результаты развития как в раннем неонатальном, так и в отдаленном периоде жизни. Исходы детей, рожденных с экстремально низкой массой тела, недостаточно изучены не только в России, но и за рубежом. По мнению Т.

Moore и соавт. (2012), такие дети подвержены огромному риску инвалидизации от 38 до 98%.

По данным R.M. Joseph (2017) каждый 8-й ребенок, родившийся до 28,0 недель, к возрасту 11-19 лет нуждается в специализированном обучении. Нередко (6,4%) наблюдаются нарушения моторной активности, детский церебральный паралич (14,0%). Раньше проявляется хроническая артериальная гипертензия (14,9%) и сахарный диабет 2 типа (11,5%). Со стороны патологии глаз зарегистрирована высокая частота (7,0%) близорукости и слепоты.

При анализе перинатальных исходов, как в России, так и за рубежом, не учитывается характер наступления экстремально ранних преждевременных родов (спонтанные и индуцированные), количество плодов, показания к родоразрешению, методы родоразрешения, при которых возможна различная тактика ведения беременности и родов.

Перинатальные исходы с одноплодной беременностью при экстремально ранних преждевременных родах, как ближайшие, так и отдаленные, в России окончательно не установлены, а при многоплодии – они относятся к разряду неизученных.

В связи с чем особую актуальность приобретает оценка отдаленных результатов развития глубоко недоношенных детей в зависимости от объема акушерской помощи матери, проведение сравнительного анализа методов профилактики и лечения экстремально ранних преждевременных родов, выявление отдаленных исходов в зависимости от этиологии экстремально ранних преждевременных родов и использования новых технологий в улучшении перинатальных исходов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить пути снижения частоты экстремально ранних преждевременных родов и их последствий для детей.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Определить перинатальные исходы, отдаленные результаты развития при спонтанных и индуцированных экстремально ранних преждевременных родов при одноплодии и многоплодии.
2. Выявить факторы риска и причины спонтанных и индуцированных экстремально ранних преждевременных родов при одноплодии и многоплодии.
3. Установить значение инфицирования в патогенезе экстремально ранних преждевременных родов и осложнений у детей.
4. Предложить тактику ведения беременности при экстремально ранних преждевременных родов и преждевременном излитии околоплодных вод.
5. Сформулировать тактику родоразрешения при экстремально ранних преждевременных родов с целью увеличения выживаемости и снижения частоты поражения центральной нервной системы у детей.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен анализ перинатальных исходов экстремально ранних преждевременных родов с учетом характера их начала, показаны этиологические факторы спонтанных и индуцированных экстремально ранних преждевременных родов при одноплодии и многоплодии. Исследование позволило установить, что этиология спонтанного начала родов как при одноплодии, так и многоплодии в большей мере определяется инфицированием родовых путей и истмико-цервикальной недостаточностью; индукция родов обусловлена экстремальными состояниями матери и плода: в первую очередь преэклампсией, кровотечениями, антенатальной гибелью, гипоксией.

В ходе изучения перинатальных исходов, течения постнатального периода и наблюдения детей при выписке со II этапа выхаживания при экстремально ранних

преждевременных родах установлено, что перинатальная смертность и заболеваемость выше в 1.5 раза при многоплодии, чем при одноплодии и определяется сочетанной патологией жизненно важных органов за счет недоношенности и последствий инфекционного и постгипоксического синдрома.

На основании изучения перинатальной смертности, заболеваемости, катамнеза детей после экстремально ранних преждевременных родов показано, что более оптимальной гранью жизнеспособности следует считать срок гестации 24,6 недель.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определено, что перинатальная смертность при экстремально ранних преждевременных родах в 22,0-24,6 недель, составляет при одноплодии – 906,3%, многоплодии – 1000%. На 93,1% и 97,5% соответственно, она обусловлена антенатальной, на 6,9 и 2,5% – ранней неонатальной смертностью. В 25,0-27,6 недель, как при одноплодии, так и многоплодии, перинатальная смертность снижается в 2.5 и 2.0 раза, соответственно, за счет уменьшения частоты антенатальной гибели.

Показано, что с учетом высокой перинатальной и младенческой смертности и тяжелой последующей заболеваемости к реанимационным мероприятиям с использованием искусственной вентиляции легких до 24,0-24,6 недель следует относиться дифференцировано, как во многих рекомендациях развитых стран, учитывая пожелания родителей.

В результате проведенной работы определены подходы к родоразрешению пациенток при экстремально ранних преждевременных родах. Сформированы рекомендации по выбору оптимального метода родоразрешения.

При анализе перинатальных исходов детей у глубоко недоношенных детей следует учитывать срок гестации, а не массу тела при рождении, особенно при многоплодии.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Частота экстремально ранних преждевременных родов в 22,0-27,6 недель гестации в процентном отношении ко всем преждевременным родам составляет 4,7%-7,3%. В количественном плане в Российской Федерации рождается 8500-9600 (0,47%-0,52%) детей в год (форма №32).
2. При анализе перинатальных исходов необходимо учитывать плодность и характер начала экстремально ранних преждевременных родов: спонтанные и индуцированные.
3. Перинатальная смертность и заболеваемость при экстремально ранних преждевременных родах зависит не от массы плода, а от срока гестации при рождении, особенно при многоплодии, и определяется инфекцией, гипоксическим синдромом, развитием полиорганной недостаточности.
4. Родоразрешение путем кесарева сечения после 25,0-26,0 недель гестации имеет преимущество перед спонтанными родами: при одноплодии оперативное родоразрешение снижает патологию центральной нервной системы; при многоплодии – увеличивает выживаемость.
5. К факторам, за счет которых возможно снизить частоту экстремально ранних преждевременных родов, следует относить: прегравидарную подготовку; перенос одного эмбриона при экстракорпоральном оплодотворении; раннее выявление и лечение инфекций родовых путей и истмико-цервикальной недостаточности; своевременную диагностику и коррекцию синдрома фето-фетальной гемотрансфузии, профилактику Rh-сенсibilизации, преэклампсии.

ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты исследования внедрены в клиническую практику родового отделения и консультативных отделений клинических баз кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России: ГБУЗ «Центр Планирования Семьи и Репродукции» ДЗМ

(главный врач – к.м.н. О.А. Латышкевич), Клинического Госпиталя «Лапино» (главный врач – к.м.н. Е.И. Спиридонова), «Перинатального Медицинского Центра» (главный врач – Т.О. Нормантович). Материалы работы используются в учебном процессе при подготовке студентов, ординаторов и аспирантов на кафедре акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

АПРОБАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основные результаты работы доложены и обсуждены на: XI международной (XX Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (г. Москва, 2016); Antwerp medical students' congress (г. Антверпен, Бельгия, 2016); Всероссийской конференции студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной, клинической медицины и фармации» (г. Тюмень, 2017); Научно-практической конференции студентов и молодых ученых "Авиценна-2017" (г. Новосибирск, 2017); 76-ой международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (г. Волгоград, 2018).

Апробация диссертационной работы состоялась на совместной научно-практической конференции сотрудников кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедры акушерства и гинекологии фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», врачей ГБУЗ «Центр

планирования семьи и репродукции» ДЗ г. Москвы (протокол №14 от 27 июня 2018).

ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ РАБОТЫ

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, из них 5 в журналах, рекомендованных ВАК РФ при Минобрнауки РФ.

ЛИЧНОЕ УЧАСТИЕ АВТОРА

Автором лично проведена работа по клиническому и инструментальному обследованию тематических пациенток и новорожденных, анализу клинико-лабораторных, инструментальных и патологоанатомических исследований; статистической обработке полученных данных и анализу результатов исследований.

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА РАБОТЫ

Диссертация изложена на 162 страницах печатного текста, иллюстрирована 42 таблицами и 25 рисунками; состоит из введения, 4 глав, посвященных обзору литературы, пациентам и методам исследования, главы по результатам собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя литературы, включающего 197 источников, из них 71 отечественных и 126 зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ В СОВРЕМЕННОМ АКУШЕРСТВЕ

Преждевременные роды (ПР), по данным различных авторов, встречаются с частотой от 5 до 18% (Romero R., Dey S.K., 2014).

Они являются одной из основных причин перинатальной смертности (ПС).

Согласно отчету Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), значимые изменения в отношении ПР наметились в начале XX в., когда в системе здравоохранения появились специалисты, отвечающие за санитарно-гигиеническое просвещение и охрану здоровья детей.

Благодаря этому за период 1900-1940 гг. в США и Великобритании удалось добиться снижения неонатальной смертности (НС) на 25% (с 40 до 30 на 1 тыс. родов живым плодом). Этот промежуток назвали 1-м этапом снижения НС.

В середине XX в. с началом 2-го этапа (1940-1970 гг.) широкое распространение получили роды в медицинских учреждениях, улучшилась качественная сторона родовспоможения: стали применяться антибактериальные препараты для профилактики инфекционных осложнений, в больших количествах появились кувезы, совершенствовались методы питания новорожденных.

Благодаря указанным изменениям НС снизилась на 50% (с 30 до 15 на 1 тыс. родов живым плодом). В 2005 г. закончился 3-й этап, доказавший возможность снижения НС еще на 75% (с 15 до 5 на 1 тыс. родов живым плодом) при использовании всех достижений интенсивной терапии новорожденных, применении глюкокортикоидов, сурфактанта, искусственной вентиляции легких и систем жизнеобеспечения недоношенных (Howson C.P., Kinney M.V., 2013).

Учитывая тенденцию снижения НС при ПР, в 1986г. появились публикации, где комментировалось решение ВОЗ о введении новых определений для терминов, связанных с ПС, включая изменение критериев учета живорожденности. Отсчет ПС рекомендовалось начинать с 22,0 нед. гестации и/или длине новорожденного от 25 см или массе тела (МТ) 500 г и наличии одного из признаков жизни (Chiswick M.L., 1986). В РФ до 2012 г. использовались следующие показатели живорожденности: 28,0 нед. гестации и/или длина новорожденного 35 см или МТ – 1000 г, наличие дыхания или сердцебиения. Учитывались также живорожденные до 28,0 нед., прожившие более 168 ч постнатальной жизни. В 2012 г. в РФ начали вести официальный учет всех новорожденных в соответствии с рекомендациями ВОЗ (Приказ МЗ РФ № 1687).

Уменьшение предела жизнеспособности с 28,0 до 22,0 нед послужило началом крупных рандомизированных исследований, направленных на поиск путей снижения перинатальной заболеваемости (ПЗ) и ПС новорожденных в указанных сроках.

Несмотря на жизнеспособность плода, начиная с 22,0 нед гестации примеры выживших детей на этом сроке немногочисленны. Т.М. Berger и соавт. (2011) указывали на крайне низкую выживаемость новорожденных: 0-5% в 22,0-22,6 нед; 4-52% в 23,0-23,6 нед; 30-67% в 24,0-24,6 нед; 51-81% в 25,0-25,6 нед. В Москве в 2010-2011 гг. в сроки гестации от 22,0 до 27,6 нед выживаемость составила примерно 13,0%.

Учитывая столь неутешительные данные, В. Zlatohlavkova и соавт. (2010) назвали срок гестации 22,0-24,6 нед. "серой зоной", когда вероятность рождения здорового ребенка мала, но все-таки. G. Moriette и соавт. (2010) считали подобным сроком 24,0-25,6 нед, что напрямую связано с принципами паллиативной помощи после экстремально ранних ПР (ЭРПР), принятыми во Франции.

Выживаемость детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) привела к росту частоты таких заболеваний, как бронхолегочная дисплазия, гипоплазия легких, ретинопатия недоношенных, некротический энтероколит, внутрижелудочковые кровоизлияния, лейкомаляция, гидроцефалия, детский церебральный паралич (Jian L., Hang-Song S., 2012; Moore T., Hennessy E.M., 2012). Вышеописанные осложнения неблагоприятно сказываются на течении раннего неонатального периода и становятся основной причиной летальности в течение 1-го года жизни. По данным F. Serenius и соавт. (2014), в течение первых 365 дней умерли 31,0-64,0% детей, рожденных живыми в 22,0-24,6 нед; 9,3-23,0% – в 25,0-26,6 нед.

Т. Мооре и соавт. (2012) указывали, что к 3 годам выживаемость среди рожденных живыми детей составила 7,0% в 22,0-22,6; 22,0% – в 23,0-23,6; 43,0% – в 24,0-24,6; 66,0% - в 25,0-25,6 и 77,0% – в 26,0-26,6 нед.

Наряду с выживаемостью важной проблемой у этих детей являются результаты развития как в раннем неонатальном, так и в отдаленном периоде жизни. Исходы детей, рожденных с экстремально низкой массой тела, недостаточно изучены не только в России, но и за рубежом. По мнению Т. Мооре и соавт., (2012) такие дети подвержены огромному риску инвалидизации от 38,0 до 98,0%.

В работах проекта EPICure (Англия) [2012] проанализировано развитие детей к возрасту 6 лет. Описано большое количество проблем, требующих как медицинского наблюдения со стороны врачей, так и участия общественных организаций по созданию специальных условий для интеграции детей. К 6 годам отмечено накопление органической патологии у детей, родившихся в экстремально ранние сроки.

Высока частота развития детского церебрального паралича (ДЦП), выявленного почти у 20,0%, причем у 7,0% из них - тяжелой формы. По мере роста у детей, родившихся с ЭНМТ, возникают проблемы, связанные с интеграцией в общество. Трудности в обучении детей отмечают 2/3 родителей.

Каждый 8-й ребенок нуждается в специализированном обучении. Нередко наблюдаются плохая моторная активность и память, выявляются трудности с концентрацией внимания. Немаловажным является повышенное ощущение тревоги, а также развитие симптомов, похожих на аутизм. В структуре соматической патологии определяется повышенный риск легочных заболеваний (респираторновиральных, бронхиальной астмы). Отмечаются низкие темпы роста и набора массы тела. Со стороны патологии зрения из-за перенесенной ретинопатии недоношенных зарегистрирована высокая частота близорукости (EPICure-group) [2012].

Метаанализ, проведенный L.W. Doyle и P.J. Anderson (2010), указал и на проблемы детей, рожденных с ЭНМТ, в возрасте около 20 лет, когда выявляются такие заболевания, как гипертоническая болезнь, повышенная резистентность к инсулину, снижение толерантности к физической нагрузке, бронхиальная астма, слепота, шизофрения, трудности в обучении.

Исходя из представленных данных следует, что рождение детей с ЭНМТ – большая проблема. Поэтому важна профилактика ЭРПР, основанная на знании факторов риска, этиологии, прогнозировании, адекватном лечении при угрозе прерывания беременности, выборе оптимального метода родоразрешения и ведение катамнестического наблюдения.

По современным представлениям, факторы риска преждевременных родов вообще и экстремально ранних преждевременных родов в частности значимо не различаются.

К факторам риска относятся возраст, низкая масса тела до беременности, бесплодие в анамнезе, вредные привычки, паритет, пороки развития репродуктивной системы, маленький промежуток между беременностями, преэклампсия (гестоз) во время предыдущей беременности, постоянное воздействие внешних стрессовых факторов, экстрагенитальные заболевания, в том числе инфекционного генеза. Особенно неблагоприятными считаются

наличие ПР в анамнезе и привычное невынашивание беременности (Kim S.M., Romero R., 2012).

Этиологические причины ПР тесно связаны со многими факторами риска, что создает трудности для выявления ведущих из них. J. Villar и соавт. (2012) выделил несколько основных причин ЭРПР: инфекция, пороки плода (в том числе анеуплоидии), применение вспомогательных репродуктивных технологий, истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН), преждевременная отслойка предлежащей и нормально расположенной плаценты.

Учитывая многообразие механизмов наступления ПР, в настоящее время ученые пытаются сформировать схему патогенеза и внедрить термин "синдром преждевременных родов" (Villar J., Parageorghiou A.T., 2012; Romero R., Dey S.K., 2014).

Инфицированием амниотической жидкости в сроки до 30.0 нед обусловлены 80,0% ПР. Источником инфекции может стать воспалительный процесс в матке и во влагалище, бактериальный вагиноз (БВ), не диагностированный на раннем сроке беременности, или экстрагенитальное инфекционное заболевание (Romero R., Dey S.K., 2014; Fichorova R.N., Beatty N., 2015).

Исследованиями R. Passini и R.F. Lamont подтверждено, что на фоне БВ риск преждевременных родов увеличивается в 1.5-3.0 раза, чаще рождаются дети с низкой массой тела, формируется внутриматочная инфекция и высока вероятность послеродового эндометрита (Passini R.J., Cecatti J.G., 2015).

При бактериальном вагинозе наблюдается размножение анаэробных бактерий на фоне уменьшения концентрации лактобактерий и увеличения числа условнопатогенной микрофлоры (Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., 2013): *G. vaginalis*, *Mobiluncus spp.*, *Pr. melaninogenica*, *P. magnus*, *M. productus*, *M. hominis*.

К формированию внутриматочной инфекции и, как следствие, к преждевременным родам могут приводить инвазивные процедуры

(амниоцентез, серкляж), а также она может возникать при неповрежденном плодном пузыре или после ПИОВ. Ряд авторов указывают, что среди инфекционных штаммов, которые могут служить причиной внутриамниотического воспалительного процесса, преобладают *E. coli*, *S. aureus*, *S. faecalis*, *Streptococcus* группы В, *B. fragilis*, *Corinobacter*, *Campylobacter*, *K. pneumoniae*. Среди анаэробных бактерий чаще всего выявляется *Fusobacterium*. Из представителей микробных ассоциаций – *U. urealyticum*, *M. hominis* и *G. vaginalis*. Стертая клиническая картина при инфицировании и трудности лабораторной диагностики затрудняют определение роли урогенитальных микоплазм в этиологии и патогенезе ПР и ПИОВ (Africa C.W., Nel J., 2014).

Отмечена связь биопленок (сообществ микроорганизмов, состоящих из бактерий и межбактериального матрикса) с развитием БВ (Березовская Е.С., Макаров И.О., 2013). Биопленка повышает степень адгезии бактерий к поверхности эпителия. Указанное позволяет микроорганизмам достигать более высоких концентраций и препятствовать проникновению к ним лекарственных препаратов. В итоге отсутствие эффекта от лечения БВ может приводить к инфицированию околоплодных вод.

При проникновении условно патогенной микрофлоры в околоплодные воды в них в большом количестве накапливаются микробные фосфолипазы, аналогичные фосфолипазам амниального эпителия, который является биохимическим триггером, запускающим синтез простагландинов F2 α . Результаты этого – активация маточных сокращений и развитие родовой деятельности, а также преждевременное излитие околоплодных вод.

Несмотря на распространенное мнение о необходимости лечения бактериального вагиноза в связи с высоким риском развития преждевременных родов, в одной из последних работ R. Romero и соавт. (2014) утверждали о том, что применение антибактериальных препаратов для лечения бессимптомного

бактериального вагиноза не способствует уменьшению частоты развития преждевременных родов.

Вне зависимости от пути распространения воспалительного агента (гематогенный или восходящий), а также причины, вызвавшей развитие каскада воспалительных реакций, конечным органом-мишенью является матка, где происходит накопление медиаторов воспаления: цитокинов (ФНО- α , IL-1), хемокинов (IL-8), активных форм кислорода (АФК) и повышение синтеза и активности матриксных металлопротеиназ (ММП-8 и ММП-9). ММП обеспечивают расщепление коллагена, апоптоз клеток, разрушение фибронектина и протеогликанов в плодных оболочках с нарушением их целостности (Romero R., Dey S.K., 2014).

Существует мнение о том, что синтез АФК, как и активация ММП, способствует апоптозу клеток плодных оболочек, повреждение которых приводит к ПИОВ, при этом АФК могут выступать как первичные посредники в активации ММП на фоне развития воспалительной реакции с участием макрофагов, так и в качестве вторичных посредников, образующихся после апоптоза клеток (Макарова О.В., Алешкина В.А., 2009).

Что касается иных причин разрыва плодных оболочек, одна из вероятных, возможно, связана с врожденной формой нарушения коллагенообразования, приводящего к дефициту коллагена в плодных оболочках.

При беременности, осложненной ПИОВ, высока частота развития хориоамнионита, который приводит к инфицированию плода и матери. При этом хориоамнионит, развивающийся при инфицировании, может быть как причиной ПИОВ, так и его следствием.

Развитие внутриутробной инфекции при ПИОВ, по мнению исследователей (Tan A.P., Svrckova P. и соавт., 2018), повышает частоту внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК), приводящих к росту НС. У беременной, в свою очередь, увеличивается риск развития послеродового сепсиса, летальность от которого достигает 14,2%.

С целью профилактики развития хориоамнионита и инфекционных осложнений при ПИОВ, в том числе сепсиса новорожденных, вне зависимости от состояния микрофлоры влагалища матери, большинство исследователей (Bendix J.M., Negaard H.K., 2014; Chapman E., Reveiz L., 2014) рекомендовали антибактериальную терапию.

При внутриутробной пневмонии и неонатальном сепсисе основными возбудителями являются Стрептококк группы В и E.Coli. По сравнению с бактериальным сепсисом, при грибковом – смертность выше. У детей после экстремально ранних преждевременных родов частота грибковой инвазии составляет от 2% до 13%. Назначение противогрибковых препаратов с профилактической целью может снизить их частоту, однако отсутствуют исследования отдаленных последствий подобной профилактики. У некоторых ученых вызывает беспокойство вероятность возникновения резистентности у грибов по отношению к препаратам, применяемым в настоящее время.

Также доказано, что у беременных – носителей Стрептококка группы В, возможно снизить риск неонатального сепсиса благодаря применению профилактической АБ терапии в родах. При ПИОВ, осложняющем ПР, применение антибиотиков наравне с использованием искусственного сурфактанта снижает риск проявления внутриутробной инфекции в раннем неонатальном периоде, уменьшает частоту церебральной патологии и различных заболеваний легких у недоношенных.

В отличие от ПИОВ, при целом плодном пузыре и начавшихся преждевременных родах, применение АБ терапии не рекомендуется. Исключением являются пациентки с диагностированным в отделяемом из влагалища и шейки матки стрептококком группы В (Romero R., Miranda J., 2014; Kim S.M., Park Y.J., 2014).

Для самопроизвольного прерывания беременности, начиная с 22,0 нед, большое значение имеют генетические нарушения (Simpson J., Carson S., 2013). Внутриутробная гибель плода в сроки 22,0-27,0 нед в 15,0-25,0% происходит

из-за генетических факторов. R.M. Patel и соавт. (2015) в своем исследовании указывали на высокую частоту генетических аномалий (20,0%) среди мертворожденных с выявленными пороками развития. По их данным, при отсутствии пороков развития частота генетических аномалий составила 19,9%. E.S. Draper и соавт. (2012) указывали на то, что 15% искусственных прерываний беременности в сроках 22,0-26,6 нед также выполнено из-за аномалий плода.

В мире различные врожденные аномалии выявляются у 1 из 33 новорожденных, а в течение первых 28 суток жизни 270 тыс. из них погибают ежегодно. В связи с этим ВОЗ рекомендовала проведение генетического скрининга всем беременным. Ультразвуковое исследование и биохимический скрининг (определение специфических маркеров наличия у плода тяжелых генетических нарушений) проводятся в 10-13 нед. При этом выявляется основная часть нарушений развития плода (Howson C.P., Kinney M.V., 2013; WHO Fact sheet №370, 2014). Большим прорывом в пренатальной диагностике врожденных аномалий является определение плодовой ДНК в крови будущей матери (Тетруашвили Н.К., Парсаданян Н.Г., 2014).

Прерывание беременности в связи с врожденными аномалиями и неблагоприятным прогнозом для жизни регламентировано приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 03.12.2007 № 736 с изменениями, внесенными приказом от 27.12.2011 № 1661 и в положении, утвержденном приказом Министерства здравоохранения РФ от 01.11.2012 № 572н.

В настоящее время все более широкое распространение в генезе ЭРПР приобретают вспомогательные репродуктивные технологии, особенно в экономически развитых странах.

В доступной литературе нет данных о частоте ЭРПР после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). По мнению Г.М. Савельевой и соавт. (2014), причина относительно высокой частоты преждевременных родов

при использовании репродуктивных технологий связана с многоплодием. По мнению авторов, в определенной мере профилактикой ЭРПР может быть перенос 1 эмбриона в программах ЭКО. S. Sunderam и соавт. (2011) отмечали, что до 32,0 нед частота преждевременных родов при многоплодной беременности (2 эмбриона) после ЭКО достигает 23,8%, что в 1,4 раза чаще, чем при одном плоде.

К проблеме экстремально ранних преждевременных родов относится и истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) (Romero R., Dey S.K., 2014). Большое значение имеет своевременная диагностика и коррекция этой патологии до 24,0 нед гестации.

Не вызывает никаких сомнений тот факт, что ИЦН – следствие патологических процессов, происходящих в тканях шейки матки. Так при их преждевременном ремоделировании можно ожидать, что коррекция швом не всегда будет эффективной. Тем не менее, трансвагинальная сонография является золотым стандартом для обоснования проведения серкляжа. Так длина цервикального канала и шейки матки, измеренные указанным способом, обратно пропорциональны риску наступления преждевременных родов (Larva J.D., Iams J.D., 2013; Li Q., Reeves M., 2015). У половины пациенток с указанием на длину шейки матки 15 мм или менее в 22,0-24,0 недели беременности преждевременные роды наступают в сроки до 32,0 недель (Hernandez-Andrade E., Romero R., 2014).

Истинная ИЦН встречается не всегда. Чаще формирование укорочения шейки матки является следствием патологического процесса в тканях матки. В тоже время, воспалительный процесс и инфекционная инвазия могут инициировать и ускорять процессы изменения структуры шейки матки, способствовать преждевременному расширению цервикального канала и формированию ИЦН.

In vivo показано, что в нижнем полюсе плодного пузыря имеется тенденция к скоплению обломков клеток и бактерий. При проведении

амниоцентеза и их микробиологического анализа показано, что внутриамниотической инфекция имела у 50% пациенток с бессимптомным раскрытием и укорочением шейки матки.

По данным А. Conde-Agudelo и соавт. (2013), риск наступления ЭРПР до 28,0 нед у пациенток, перенесших наложение швов на шейку матки при ИЦН, уменьшается в 1,5 раза. Эффективность серкляжа, по мнению Р.И. Шалиной (2015), составляет 82,3%.

Ятрогенное укорочение шейки матки (петлевая эксцизия и конизация по поводу дисплазии шейки матки) также повышает риск ПР (Khalid S., Dimitriou E., 2012). При отсутствии условий для наложения швов через влагалище возможен трансабдоминальный метод (Tulandi T., Alghanaim N., 2014). Вне зависимости от используемого доступа – мини-лапаротомия или лапароскопия – удается добиться 10-кратного снижения частоты ПР до 30,0 нед гестации и уменьшения ПС в 3,4 раза.

Эффективность применения серкляжа при многоплодной беременности в настоящее время не подтверждена, в связи с чем ведутся многоцентровые исследования (Li C. и соавт., 2018).

Альтернативой наложению швов на шейку матки при ИЦН является установка акушерского разгружающего пессария. Эффективность его применения доказана при укорочении шейки матки менее чем до 25 мм и одноплодной беременности, осложненной ПР в анамнезе, начиная с 20,0 нед гестации. В исследовании М. Goya и соавт. (2012) частота наступления ПР до 34,0 нед у женщин с коррекцией истмиоцервикальной недостаточности методом установки акушерского пессария составила 6,0%, что в 4,5 раза ниже, чем в группе без лечения.

По мнению Р. И. Шалиной (2015), оптимально наложение швов на шейку матки до 20,0-22,0 нед, а акушерского пессария – с 20,0-22,0 нед и более с одновременным использованием гестагенов.

Целесообразность применения акушерского пессария при многоплодной беременности изучена недостаточно.

Исследование S. Liem и соавт. (2013) выявило неэффективность этого метода лечения ИЦН.

Диагностика угрозы экстремально ранних преждевременных родов затруднена. Большое внимание уделяется тесту на наличие фетального фибронектина в отделяемом из цервикального канала. По данным Н. Khambay и соавт. (2012), прогностическая ценность при положительном и отрицательном результатах этого метода среди пациентов с угрозой ЭРПР в 23,0-27,6 нед составила 67,0 и 79,0% соответственно.

В диагностике экстремально ранних преждевременных родов уделяют большое внимание определению свободной фетальной ДНК. Из-за усиления апоптоза клеток трофобласта происходит повышение уровня ДНК эмбрионального происхождения как в периферической крови матери, так и в отделяемом из цервикального канала (Тетруашвили Н.К., Парсаданян Н.Г., 2014). Е. Ershova и соавт. (2017) установили, что у пациенток с привычным выкидышем и не осложненным течением первой половины беременности уровень свободной эмбриональной ДНК статистически значимо выше в сроках 12,0-14,0 нед, чем у здоровых беременных. В свою очередь, R. Romero и соавт. (2014) отмечали высокую вероятность участия фетальной ДНК в механизмах запуска родовой деятельности в норме и патологии.

В 39,1% наблюдений экстремально ранних преждевременных родов в 24,0-27,6 нед сопутствует преждевременное излитие околоплодных вод (Reddy U.M., Zhang J., 2012). До 2000 г. для диагностики преждевременного излития околоплодных вод рекомендовали применять сразу несколько тестов (Абрамченко В.В., Киселев А.Г., 1995).

В последнее время в диагностике ПИОВ используются качественные тесты подтекания околоплодных вод AmniSure® и ActimProm®, основанные на определении в выделениях из влагалища плацентарного $\alpha 1$ -микроглобулина

(ПАМГ-1) и фосфорилированного протеина-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста (ПСИФР-1). Их чувствительность составляет 97,3% и 89,3%, а специфичность 98,7% и 82,7% соответственно (AbdeLazim I.A., MakhLouf H.H., 2013). Ведется постоянный поиск дополнительных биохимических маркеров.

Еще одним из вероятных механизмов, способствующих развитию преждевременных родов на любом сроке, является кровотечение. У части пациенток, у которых в анамнезе отмечены отслойка плаценты или диapedезное кровотечение, при гистологическом исследовании плаценты и интраоперационного материала выявляются атеросклероз стенок артерий, артериальный тромбоз, неполноценным физиологическим преобразованием спиральных артерий.

Как следствие, данные процессы приводят к ишемии плацентарного (Mastrolia S.A., Mazog M., 2014). Существует мнение, что в данном патологическом процессе основную роль играет фибрин. При этом патофизиологические механизмы, лежащие в основе ишемизации плаценты, остаются не ясными. Доказано, что тромбин является многофункциональным ферментом, вызывающим ответ в виде сокращения в сосудистой стенке, миометрии и стенках кишечника.

Не менее важна роль тромбина во взаимодействии с тканевыми ферментами и медиаторами: увеличение IL-8, привлечение в очаг цитокинов и нейтрофилов. При добавлении гепарина к тромбину, что доказано экспериментально, происходит снижение сократимости гладкомышечных клеток матки. Эти данные позволяют глубже раскрыть причины повышенного тонуса и сократимости матки при кровотечениях на фоне беременности, особенно при отслойке плаценты и угрожающих преждевременных родах (Kumar D., Schatz F., 2011).

Если предотвратить развитие регулярной родовой деятельности не удалось, тактика врача должна быть направлена на улучшение перинатальных

исходов новорожденного. Ее основой, как указано в рекомендациях Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (Англия), является назначение кортикостероидов с 24,0 нед гестации для профилактики респираторного дистресс-синдрома плода на фоне проведения токолитической терапии) RCOG Green-top Guideline N 7, 2010).

Наиболее эффективной терапией угрозы ЭРПР длительное время считали токолитики, в качестве которых прежде всего использовались β -миметики. Указанные препараты не привели к желаемым результатам.

Одним из препаратов, применение которых возможно с целью токолитической терапии при беременности и угрозе преждевременных родов, является блокатор кальциевых каналов – нифедипин. Отличительной чертой данного вещества является меньшая выраженность побочных эффектов со стороны пациентки. Учеными показано преимущество данного препарата по сравнению с иными средствами, направленными на уменьшение сократительной деятельности матки. При применении нифедипина увеличивается срок пролонгирования беременности и как следствие снижается частота неонатальных осложнений: НЭК и ВЖК (Vliet E., Schuit E., 2014; Макаров О.В., Козлов П.В., 2012).

Наиболее часто применяемым сейчас является сульфат магния, хотя при ЭРПР возможно его использование как нейропротективного средства, поскольку токолитический эффект препарата выражен незначительно.

Использование магния сульфата достоверно снижает частоту развития тяжелой формы детского церебрального паралича, в тоже время исследователи обсуждают возможное отрицательное воздействие на плод. Y. Kawagoe и соавт. (2011) опубликовали работу, в которой выявили рост частоты внутрижелудочковых кровоизлияний и достоверное повышение смертности детей при его применении.

Н. Vlencowe и соавт. (2013) провели анализ исходов детей, матери которых получали внутривенные инфузии сульфата магния при выявлении

угрозы преждевременных родов. Авторами была отмечена тенденция к снижению частоты смертности и заболеваемости детей детским церебральным параличом, однако результаты были статистически недостоверны.

Исследования российских ученых – З.С. Ходжаева и соавт. (2016) подтвердили снижение в 1.5 раза частоты различных поражений центральной нервной системы и риска ДЦП у новорожденных, чьи матери получали инфузии сульфатом магния с лечебной целью в сроки до 30,0 недель беременности.

Среди других методов пролонгирования беременности и профилактики экстремально ранних преждевременных родов наиболее распространенным и, как указывал R. Romero (2011), экономически обоснованным является назначение гестагенов. Эту точку зрения поддерживали S.S. Hassan и соавт. (2011), назначавшие пациентам интравагинально по 90 мг геля, содержащего прогестерон. По их данным, частота преждевременных родов до 33,0 нед уменьшилась на 45,0% по сравнению с группой контроля.

Пока среди ученых нет окончательного мнения об оптимальной продолжительности лечения и пути введения препарата, о минимально и максимально возможных сроках гестации при назначении гестагенов. В. Martinez de Tejada и соавт. (2015) указывали на нецелесообразность применения прогестерона в дозе 200 мг ежедневно интравагинально для профилактики преждевременных родов после острого токолиза как в сроке до 32,0 нед, так и в сроке до 37,0 нед.

Что касается многоплодной беременности, по данным E. Schuit и соавт. (2015), прогестерон не эффективен с целью ее пролонгирования. Для выявления роли прогестерона необходимы качественные исследования, посвященные комбинированной терапии угрозы экстремально ранних преждевременных родов.

Среди работ, существующих в настоящее время, трудно оценить эффективность применения только прогестерона и прогестерона в комбинации

с наложением швов/постановкой пессария при истмико-цервикальной недостаточности.

Особое значение в патогенезе экстремально ранних преждевременных родов имеет активация миометрия, при которой происходит активная экспрессия сократительно-ассоциированных белков и рецепторов окситоцина и простагландинов на клеточной мембране (Радзинский В.Е., 2013). Маточные сокращения при этом происходят благодаря эстрогенам, продуцируемым плацентой. Половые гормоны усиливают экспрессию простагландиновых рецепторов и ряда сократительно-ассоциированных белков: коннексин, окситоцин. Эстрогены также индуцируют рост числа простагландинов и синтез киназ легких цепей миозина, способствующих и осуществляющих сокращения миометрия в дальнейшем. Указанные изменения приводят к увеличению сократительной способности миометрия.

Синтез эстрогенов плацентой тесно связан со способностью надпочечников плода вырабатывать андрогены. Под действием стероидной ароматазы плаценты они преобразуются в эстрогены, то есть активируется и устанавливается гипоталамо-гипофизарной ось плода.

В тоже время последовательность, предшествующая активации гипоталамо-гипофизарной оси плода, не полностью раскрыта. Ученые предполагают, что плацентарные кортикотропин-релизинг-гормоны занимают одно из важных мест в этом процессе. Их количество в крови матери прогрессивно увеличивается в течение беременности. Возможно, плацентарные кортикотропин-релизинг-гормоны являются механизмом, отвечающим за продолжительность беременности и активацию сократительной деятельности матки при беременности.

Одним из дискуссионных вопросов современного акушерства является выявление оптимального метода родоразрешения при экстремально ранних преждевременных родах, особенно осложненных преждевременным излитием околоплодных вод. Учеными уделяется определенное значение, при выборе

метода родоразрешения, предлежанию плода, сопутствующим патологиям беременности, таким как преждевременное излитие околоплодных вод, сроку гестации, и состоянию плода.

Было показано, что у детей при экстремально ранних преждевременных родах через естественные родовые пути, по сравнению с кесаревом сечением (КС) выполненном до начала родовой деятельности, достоверно чаще выявляется ВЖК 3 степени, перивентрикулярная лейкомаляция, патология дыхательной системы: синдром дыхательных расстройств и бронхолегочная дисплазия (Савельева Г.М., Бугеренко Е.Ю. и соавт., 2013; Серова О.Ф., Чернигова И.В., 2014; Matthew A.R., Li L., 2015).

Авторами отмечена целесообразность выполнения КС при тазовом предлежании плода с экстремально низкой массой тела. Так перинатальная смертность при кесаревом сечении снижается в 2.0 раза, по сравнению с ведением родов через естественные родовые пути (Падруль М.М., Олина А.А., 2013).

По данным Z. Alfrevic и соавт. (2012), выживаемость новорожденных до 28,0 недель гестации не зависит от метода родоразрешения (кесарево сечение или роды через естественные родовые пути). Кроме этого авторами не выявлено различий в ближайших и отдаленных исходах детей с ЭНМТ как при тазовом, так и головном предлежании. ПС, длительность госпитализации на I и II этапах выхаживания, частота сопутствующих осложнений не имеют достоверных отличий.

В то же время, есть данные, показывающие достоверное преимущество оперативного родоразрешения в улучшении перинатальных исходов по сравнению с влагалищными родами после 24,0 недель гестации.

A.T. Tita и W.W. Andrews (2010) указывали на то, что при экстремально ранних преждевременных родах и преждевременном излитии околоплодных вод выжидательная тактика и родоразрешение через естественные родовые пути на фоне антибактериальной терапии предпочтительнее, поскольку не

увеличивают перинатальную смертность, хотя нередко приводят к серьезным осложнениям со стороны плода: некротическому энтероколиту, бронхолегочной дисплазии, церебральному параличу.

Иного мнения придерживались А. Pappas и соавт (2014). По их данным, ранняя НС была выше после родов через естественные родовые пути на фоне клинических проявлений хориоамнионита.

В настоящее время установлен дифференцированный подход к выбору метода родоразрешения с учетом пожелания родителей. На любом сроке гестации безусловным показанием для проведения КС считают: кровотечение, обусловленное предлежанием плаценты и преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, тяжелая преэклампсия/эклампсия и другие экстремальные состояния. По мнению Р.И. Шалиной и соавт. (2015), начало родовой деятельности при ПИОВ и неподготовленных родовых путях, хориоамнионите при сроке 26,0-27,6 нед является показанием к КС, проведение которого снижает летальность и частоту неблагоприятных последствий для детей. Необходимо максимально бережное отношение к новорожденному, особенно на этапе выведения головки. Целесообразно извлекать плод в целом плодном пузыре, при его наличии, создающем гидродинамическую защиту. Проведение интенсивной терапии необходимо начинать непосредственно в операционной.

При ведении родов через естественные родовые пути обязательна эпидуральная анестезия. Родоразрешение при экстремально ранних преждевременных родах необходимо проводить в стационарах III уровня (Савельева Г.М., Шалина Р.И. и соавт., 2014).

Вопрос о целесообразности реанимационных мероприятий в различных сроках гестации не решен. При рождении ребенка в 22,0-23,6 нед целесообразность проведения полного комплекса реанимационных мероприятий, в соответствии с рекомендациями чешских, шведских и германских неонатологов, определяются индивидуально - реанимационные

мероприятия могут быть проведены только по настоятельной просьбе родителей, которым при этом разъяснили все возможные исходы для детей после ЭРПР, включая отдаленные результаты (Gallagher K., Martin J., 2014). С увеличением срока гестации до 24,0-24,6 нед в Финляндии, Италии, Португалии тактику подбирают индивидуально или осуществляют полный комплекс реанимации и интенсивной терапии, включающий интубацию, искусственную вентиляцию легких, инфузионную терапию. Начиная с 25,0 нед большинству новорожденных в Европе проводятся реанимационные мероприятия в полном объеме (в Дании, Франции, Словакии – в зависимости от состояния новорожденного).

В Канаде с 22,0 до 25,6 нед гестации объем реанимационных мероприятий согласуется врачами с родителями (Jefferies A.L., Kirpalani H.M., 2012).

В соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ, для оказания помощи недоношенным новорожденным со сроком гестации 22,0-27,6 нед, родившимся с признаками жизни, необходимо проводить реанимационные мероприятия в полном объеме (Приказ МЗ РФ №318, 1992).

Такой подход, что подтверждается данными иностранных авторов (Heidelise A., Gloria B., 2011), приводит к значимому росту заболеваемости и инвалидизации детей, а продолжительное использование искусственной вентиляции легких с применением высоких концентраций кислорода, приводят к формированию осложнений респираторной системы: синдром дыхательных расстройств, бронхолегочная дисплазия (Maldonado R.S., Toth C.A., 2013).

Указанные состояния во многом связаны с первичным дефицитом сурфактанта представляют собой тяжелые расстройства дыхательной системы у новорожденных и детей в течение первых месяцев жизни.

Среди причин, приводящих к развитию респираторного дистресс синдрома (синдром дыхательных расстройств), основной является незрелость легочной ткани в сроки ЭРПР, что реализуется в виде нарушение синтеза и

эксекреции сурфактанта альвеоцитами 2-го типа. Так называемый врожденный качественный дефект структуры сурфактанта (Овсянников Д.Ю. и соавт., 2013).

Вследствие снижения активности или дефицита сурфактанта возрастает проницаемость мембран альвеол. После чего возникает застой крови в капиллярах и диффузный интерстициальный отек с последующим перерастяжением лимфатических сосудов. Из-за увеличения внутрисосудистого давления и его перераспределения на прилегающие ткани легкого происходит спадание альвеол и формирование ателектазов. Данный патологический каскад негативно сказывается на функциональной остаточной емкости, снижая ее. Дыхательный объем и жизненная емкость легких также уменьшаются за счет накопления так называемого мертвого анатомического пространства. Мышечная активность, затрачиваемая на дыхание, усиливается, возникает внутрилегочное шунтирование крови, нарастает гиповентиляция легких. Формирующаяся дыхательная недостаточность приводит к нарушению функции сердечнососудистой системы: вторичная легочная гипертензия с право-левым шунтом крови через функционирующие фетальные коммуникации; транзиторная дисфункция миокарда правого и/или левого желудочков; венозный застой и/или системная гипотензия. Обращает на себя внимание структура легких ребенка, умершего от синдрома дыхательных расстройств. При патологоанатомическом исследовании легкие безвоздушные, тонут в воде. При микроскопии отмечается диффузный ателектаз и некроз клеток альвеолярного эпителия. Терминальные бронхиолы и альвеолярные ходы изменены, содержат эозинофильные мембраны на фибринозной основе. В тоже время болезнь гиалиновых мембран не характерна для детей, умерших синдрома дыхательных расстройств в первые часы жизни (Kim S.M., Park Y.J., 2014).

Синдром дыхательных расстройств – патология, характерная для детей, рожденных на сроках менее 35 недель гестации. Заболеваемости возрастает

обратно пропорционально сроку гестации. По мере его снижения частота СДР может достигать 90,0% и более при сроках менее 28,0 недель.

Предрасполагающими факторами развития синдрома дыхательных расстройств, выявление которых возможно до момента родов, являются: сахарный диабет, тяжелое течение гемолитической болезни плода, преждевременная отслойка плаценты, роды в сроки менее 37,0 недель гестации, мужской пол плода; экстренное кесарево сечение до начала спонтанной родовой деятельности, признаки гипоксии плода (Jellema R.K., Wolfs T.G., 2013).

В течение последних лет возрастает частота вторичной формы респираторного дистресс-синдрома (острый респираторный дистресс-синдром). По всей видимости, указанное состояние является результатом воздействия внутриутробной инфекции на плод, либо эпизода тяжелой перинатальной гипоксии. Наибольшая частота данного состояния выявлена у новорожденных с весом при рождении менее 1500 г и/или сроком гестации менее 32,0 недель беременности (Amiya R.M., Mlunde L.B., 2016).

С учетом неблагоприятных осложнений при ЭРПР чрезвычайно важна их профилактика. Определенное значение в профилактике ПР и осложнений беременности, приводящих к ним, является прегравидарная подготовка (ПП) пациенток с отягощенным акушерским анамнезом (Шалина Р.И., Михалева М.В. и соавт., 2015; Тетруашвили Н.К., 2017).

Объективным критерием необходимости и целесообразности ПП имеет скорость кровотока в маточных сосудах при доплерографии. По данным Г. М. Савельевой и соавт. (2017), в результате ПП у 112 из 180 пациенток (62,2%) удалось полностью нормализовать внутриматочное кровообращение, у 61 (33,9%) – существенно улучшить.

У 7 (3,9%) пациенток, несмотря на повторные курсы вазоактивной терапии, сохранялись стойкие изменения гемодинамики. Частота ПР у пациенток с ПП составила 13,3%, а в группе сравнения – 30,8%. Причем у лиц

без ПП в 15,4% беременность прерывалась в сроке 22,0-27,6 нед, а с подготовкой ПР происходили не ранее 28,0 нед (Савельева Г.М., Бугеренко Е.Ю. и соавт. 2012).

Как следует из приведенных данных литературы, при экстремально ранних преждевременных родах к наиболее частым и серьезным перинатальным осложнениям, которые нередко сопровождают всю последующую жизнь, относятся детский церебральный паралич, слепота, глухота. В связи с вышесказанным одной из ведущих проблем всех развитых стран мира является профилактика экстремально ранних преждевременных родов. Также необходимо решать новые задачи по снижению перинатальной смертности, заболеваемости и улучшению здоровья детей в последующие годы жизни.

Дальнейшее устранение предотвратимой смертности требует комплексного подхода. Со стороны акушера на этапе планирования семьи требуется выявлять группы риска, проводить прегравидарную подготовку, профилактику преждевременных родов, своевременную диагностику и адекватную терапию угрозы экстремально ранних преждевременных родов. При отсутствии возможности для пролонгирования беременности оптимальное родоразрешение проводят в специализированном стационаре III уровня с отделением интенсивной терапии новорожденных. Принципиально важно создать условия для преемственности и квалифицированной педиатрической помощи детям после экстремально ранних преждевременных родов. Указанное значительно улучшает отдаленные исходы и выживаемость детей в целом.

ГЛАВА 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

2.1 Объем и общая структура исследования

Работа проведена в период с 2015 по 2018 год в акушерской клинике кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова (зав. кафедрой – академик РАН, д.м.н., профессор Курцер М.А.), расположенной на базе ГБУЗ ЦПСИР ДЗМ (гл. врач – к.м.н. Латышкевич О.А.). Для более детального изучения мы сочли необходимым разделить все исследование на этапы.

На первом этапе проведено сплошное ретроспективное исследование характера течения беременности и родов у 249 пациенток и их 321 новорожденного ребенка, родоразрешенных в ЦПСИР (2009-2016 гг.) в сроки гестации 22,0-27,6 недель.

Изучен общий и акушерско-гинекологический анамнез, паритет, наличие экстрагенитальной патологии, метод родоразрешения, показания для оперативного родоразрешения. При поступлении в стационар пациенткам выполнялось клиничко-лабораторное обследование (соответственно приказу Минздрава России №572н), включая диагностику состояния системы гемостаза, ультразвуковое исследование, фетометрия, доплерометрия маточно-плодового кровотока, посев на флору отделяемого из влагалища. У 10 из 19 пациенток с Rh-сенсibilизацией, осложненной ГБП, проводился кордоцентез и внутриутробное переливание крови. При выявлении признаком СФФГ у 8 из 24 – фетоскопическая лазерная коагуляция фето-фетальных анастомозов. После родов – патогистологическое исследование 93 последов, патоморфологическое исследование 73 погибших плодов и новорожденных.

Всем беременным при поступлении в ЦПСИР проводилась токолитическая терапия при отсутствии противопоказаний: признаков системной воспалительной реакции, тяжелой преэклампсии, преждевременной отслойки плаценты, гипоксии плода, антенатальной гибели плода. Для снижения

сократительной активности матки вводили гексопреналин, нифедипин, атозибан, магния сульфат в качестве нейропротектора. С 24,0 недель проводилась профилактика респираторного дистресс-синдрома плода глюкокортикоидами.

Роды через естественные родовые пути велись с использованием эпидуральной анестезии.

При возникновении показаний к родоразрешению и удовлетворительном состоянии плода ставился вопрос о методе родоразрешения. При антенатальной гибели плода у 59 пациенток выполнено родовозбуждение: у беременных с незрелой шейкой матки использовали цервикальный гель с динопростомом или мифепристон орально; при зрелой шейке матки – использовали окситоцин внутривенно капельно после амниотомии. При наличии противопоказаний и отсутствии условий для родовозбуждения и ведения родов через естественные родовые пути родоразрешали путем операции кесарева сечения.

Живорожденные дети (148 – 46,1%) до перевода на II этап выхаживания наблюдались в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных ЦПСиР. Им проводились диагностические и реанимационные мероприятия в соответствии с приказом Минздрава России №921н и клиническими рекомендациями РАСПМ «Ведение новорожденных с респираторным дистресс-синдромом». Исследовались общий анализ крови, КЩС, спинномозговая жидкость, проводилась нейросонография, рентгенография, эхография, ЭЭГ, исследование органов зрения, консультации нейрохирурга, невропатолога, офтальмолога, кардиохирурга, педиатра, детского хирурга. Состояние ЦНС оценивалось на основании классификации, предложенной Н.Н. Володиным и соавт. в 2014 году.

Первичные мероприятия, направленные на улучшение исходов и снижения заболеваемости глубоконедоношенных детей, проводились в соответствии с приказами Министерства Здравоохранения Российской Федерации (№921н от 15 ноября 2012) и методическими письмами Минздравсоцразвития РФ (№15-0/10/2-11336 от 16.11.2011).

Одним из основополагающих элементов оказания реанимационной помощи в родильном зале или операционной являлась профилактика гипотермии. Тепловая цепочка не нарушалась, дети помещались в термоустойчивые пластиковые пакеты. Для уменьшения теплопотери головка детей защищалась шапочкой. Транспортировка в отделение реанимации и интенсивной терапии проводилась в кувете.

С целью стабилизации состояния новорожденного применялись методы респираторной поддержки. Это позволяло поддерживать функциональную остаточную емкость легких; создавало условия, препятствующие ателектазированию легких; снижало потери энергии на дыхание.

При незначительно выраженных нарушениях дыхательной функции у 22 (14,9%) новорожденных применялись методы неинвазивной вентиляции легких. У 117 (79,1%) детей без спонтанного дыхания – инвазивные методы искусственной вентиляции легких (ИВЛ), включая высокочастотную (ВЧ) осцилляторную вентиляцию легких. У таких детей проводилось более тщательное наблюдение за газовым составом крови, а также оценка степени растяжения легких, поскольку осложнения при ВЧ ИВЛ тяжелее и развиваются быстрее.

При выявлении гемодинамически значимого открытого артериального протока лечение в виде фармакологического закрытия ибупрофеном выполнено 3 (84,2%), хирургическое с использованием торакоскопии – 6 (15,8%).

Еще одной особенностью лечения после экстремально ранних преждевременных родов являлся выбор адекватной схемы антибактериальной терапии. Стартовая схема включала два препарата: ампициллин и нетилмицин, – как рекомендовано в методическом письме Минздравсоцразвития РФ.

Ближайшие исходы детей, родившихся в 22,0-27,6 недель, были сопоставлены со следующими данными: экстрагенитальными заболеваниями матери (инфекционные заболевания, сердечнососудистая патология, заболевания желудочно-кишечного тракта, органов дыхания); заболеваниями органов

мочеполовой системы (хронические неспецифические воспаления гениталий, опухоли матки, дисфункция яичников, бесплодие, заболевания, передающиеся половым путем); акушерским анамнезом (паритет, привычное невынашивание, количество выкидышей и преждевременных родов в анамнезе); осложнениями в течение данной беременности (угроза прерывания, преэклампсия, хроническая внутриутробная гипоксия плода, внутриутробная задержка роста плода); течением интранатального периода (преждевременное излитие околоплодных вод, длительный безводный промежуток, хориоамнионит); методом родоразрешения (роды через естественные родовые пути и кесарево сечение); показаниями к кесареву сечению; течением раннего неонатального периода (тяжесть асфиксии по шкале Апгар, дыхательная недостаточность по шкале Сильвермана, поражения центральной нервной системы).

На втором этапе проведен проспективный анализ отдаленных результатов 42 выживших детей в возрасте 1-5 месяцев. Все выжившие дети обследовались в отделениях катамнеза различных стационаров г. Москвы (ГБУЗ «ЦПСИР ДЗМ», ПМЦ, ГБУЗ «ДГКБ св. Владимира ДЗМ», ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ», ГБУЗ «ДИКБ №6 ДЗМ», ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ», ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ», ГБУЗ «ГКБ № 13 ДЗМ», ГБУЗ «ГКБ №24 ДЗМ», ГБУЗ «ГКБ имени Е.О. Мухина ДЗМ», ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ», ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России), где проходил II этап выхаживания, а также у специалистов профильных отделений (окулистов, ортопедов, неврологов).

В ходе лечения детей по показаниям выполнялись: ретинопатия – лазерная коагуляция сетчатки (8 из 24), бронхолегочная дисплазия – лобэктомия (5 из 20), гидроцефалия – установка вентрикулоперитонеального шунта (6 из 6). Возраст большинства детей на момент выписки из стационара, где проводился II этап выхаживания, составлял 4-5 месяцев.

2.2 Характеристика методов, используемых в работе

Все пациентки и их дети обследованы с применением различных лабораторных и инструментальных методов (Таблица 1).

Таблица 1

Методы и количество исследований

У матери	
Лабораторные методы	
Клинический анализ крови	675
Биохимический анализ крови	582
Анализ мазков на флору, посевы содержимого влагалища и цервикального канала	125
Определение С-реактивного белка, прокальцитонин-тест	85
Инструментальные методы	
Оценка состояния шейки матки в зеркалах	285
Кардиотокография	120
Ультразвуковое исследование, доплерометрия кровотока в маточных артериях и пуповине, фетометрия,	319
Трансвагинальная цервикометрия	319
У новорожденного и детей на I этапе выхаживания	
Лабораторные методы	
Определение кислотно-основного состояния	385
Определение С-реактивного белка, прокальцитонин-тест	127
Посевы отделяемого и со слизистых	88
Инструментальные методы	
Измерение парциального давления O ₂ в крови неинвазивным методом	830
Рентгенография органов грудной клетки	137
Рентгенография органов брюшной полости	74
Нейросонография	179
УЗИ органов брюшной полости	61
УЗИ сердца	142

При скрининге инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), методом бактериального посева и ПЦР-диагностики отделяемого из влагалища и

цервикального канала, особое внимание уделялось следующим: хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазмоз, вирус простого герпеса и цитомегаловирус, TORCH-инфекции.

При поступлении в стационар всем пациенткам проводилась оценка состояния шейки матки в зеркалах и трансвагинально эхографическим методом. Оценивалась длина шейки (без учета проходимости наружного зева и цервикального канала), ее положение относительно проводной оси малого таза. Для определения степени выраженности истмико-цервикальной недостаточности использовалась балльная шкала оценки, разработанная Шалиной Р.И. и соавт. (2015).

2.3 Эхография и доплерометрия

Проводились при помощи ультразвуковых аппаратов «Алока-650» (Япония), фирмы Siemens (Германия), «Ультрамарк-9» (США) и Philips (Голландия), сканирующих в реальном масштабе времени и оснащенных доплерометрическими датчиками, позволяющими проводить селективную регистрацию спектров кривых скоростей кровотока в сосудах. Ультразвуковое исследование всем беременным проводили в объеме: фетометрия, измерение длины цервикального канала, толщины плаценты, определение объема околоплодных вод, доплерометрия. Оценивали доплерометрию плодового, плацентарного и плодово-плацентарного кровотока в пульсирующем режиме эхо-сигнала по общепринятой методике. Определяли параметры скорости кровотока в артерии пуповины и обеих маточных артерий. Оценка кровотока проводилась при поступлении пациенток в стационар и динамическом наблюдении.

2.4 Кардиотокография

Кардиотокографические исследования осуществляли при помощи приборов «Тоити» (Япония), «Sonicard» (Великобритания), «Hewlett Packard» (США) по общепризнанной методике.

2.5 Нейросонография

Ультразвуковое исследование головного мозга новорожденного и детей детского возраста проводили на аппарате «Siemens Sonoline Sienna» (Германия) секторальным датчиком (3,5-7,5 мГц). Исследование осуществляли по общепринятой методике, включающей последовательное получение стандартных сечений в коронарной и сагиттальной плоскостях через большой родничок.

2.6 Исследование кислотно-основного и газового состава крови

Забор крови осуществляли в гепаринизированные капилляры или пробирки. С помощью автоматического анализатора ABL-330 фирмы «Radiometer» (Дания) определяли концентрацию водородных ионов (рН), парциальное напряжение углекислоты в крови (рСО₂), парциальное напряжение кислорода (рО₂), бикарбонатов плазмы (НСО₃), общее содержание углекислоты (ТСО₂), актуальный избыток оснований (АВЕ), стандартный избыток оснований (SBE), стандартные бикарбонаты (SBC) и насыщение кислорода (SAT) в пробах.

2.7 Методика эпидуральной анестезии

Эпидуральная анестезия при ЭРПР проводилась по общепринятой методике, с использованием в качестве анестетика маркаина, наропина. Особенности

эпидуральной анестезии при преждевременных родах являлось обезболивание не только первого, но и второго периода родов.

Использовался набор для эпидуральной анестезии Kendall Company UK Ltd, Великобритания, № 98/817.

2.8 Кордоцентез и внутриутробное переливание крови при гемолитической болезни плода

Для проведения кордоцентеза использовали технику трансабдоминального амниоцентеза. После введения иглы в амниотическую полость пунктировали пуповину. Прокол осуществляют либо через адаптер пункционного датчика, либо "свободной рукой". Пункцию пуповины проводили вблизи места ее отхождения от плаценты или в области свободной петли. Кровь получали из вены пуповины. Аспирировали от 1 до 3 мл крови плода, исходя из показаний к кордоцентезу и срока беременности. При неудачной попытке манипуляцию повторяли.

Перед внутрисосудистой гемотрансфузией выполняли исследование крови плода для определения предтрансфузионного гематокрита. С целью снижения двигательной активности плода ему внутривенно вводили недеполяризующий мышечный нейроблокатор пипекурония бромид в дозе 0,025-0,25 мг/кг. Объем донорской крови, необходимый для переливания, рассчитывают индивидуально с учетом предполагаемой массы плода, гематокрита его крови, гематокрита крови донора и фетоплацентарного объема крови, который соответствует сроку беременности по формуле J.M. Bowman (1978).

Для внутриутробной гемотрансфузии использовали свежую Rh-отрицательную эритроцитную массу крови доноров 0 (I) группы, обедненную лейкоцитами и тромбоцитами. Ее медленно вводили через пункционную иглу (скорость введения не превышала 1 мл/мин). По окончании переливания выполняли контрольный анализ крови плода для определения

посттрансфузионного гематокрита и оценки эффективности процедуры. После гемотрансфузии в течение первых 2 ч выполняли контроль сердечной деятельности плода, а также инфузионную терапию, направленную на сохранение беременности.

Необходимость повторных гемотрансфузий определялась сроком беременности и уровнем постоперационного гематокрита.

2.9 Фетоскопическая лазерная коагуляция фето-фетальных анастомозов

При выявлении признаков синдрома фето-фетальной гемотрансфузии методом его лечения была фетоскопическая лазерная коагуляция фето-фетальных анастомозирующих сосудов плаценты под эхографическим контролем. Этот метод предполагал трансабдоминальное введение фетоскопа в амниотическую полость плода-реципиента. Комбинация ультразвукового наблюдения и непосредственного визуального осмотра через фетоскоп позволяли осуществить обследование хорионической пластины вдоль всей межплодовой перегородки, выявить и произвести коагуляцию анастомозирующих сосудов. Оперативное вмешательство заканчивалось дренированием околоплодных вод до нормализации их количества.

2.10 Гистологическое исследование последов и погибших плодов

В процессе работы проведено 93 гистологических и 73 патологоанатомических исследований с анализом результатов. Для изучения микроскопической структуры использовалась окраска препаратов гематоксилином и эозином, в случае диагностической необходимости применялись дополнительные методы окраски (ГБУЗ «ЦПСиР» ДЗМ, зав.отделением – к.м.н. Андреев А.И.).

2.11 Математическая обработка полученных данных

При статистическом анализе заключение относительно величины P получено с помощью биномиального распределения вероятностей (Флейс Дж., 1989). При вычислении отношения шансов использовались таблицы сопряженности 2×2 с вычислением критерия χ^2 , в малых группах к достигнутому уровню значимости применялась поправка Йейтса. Наличие различий подтверждалось при уровне значимости $p < 0.05$. Обработка результатов производилась в программе Microsoft® Office Excel® 2007.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Исходы и факторы оказывающие влияние на выживаемость при экстремально ранних преждевременных родов при одноплодной беременности

Целью данного этапа работы явилось изучение перинатальных исходов у беременных при одноплодии и экстремально ранних преждевременных родах. Нами были изучены анамнестические данные пациенток, соматический и гинекологический статус, осложнения течения беременности и родов, методы и показания к родоразрешению 181 пациентки, а также проанализировано состояние 181 ребенка с гестационным возрастом 22,0-27,6 недель, в течении раннего неонатального периода, и до момента перевода на II этап выхаживания.

В Москве частота преждевременных родов за последние 9 лет варьирует от 6,2 до 5,7%. В ЦПСИР частота преждевременных родов, в том числе ЭРПР, имеет тенденции к повышению с 6,0 до 8,2 и с 0,3 до 0,6% соответственно общего количества родов (Рисунок 1-2).

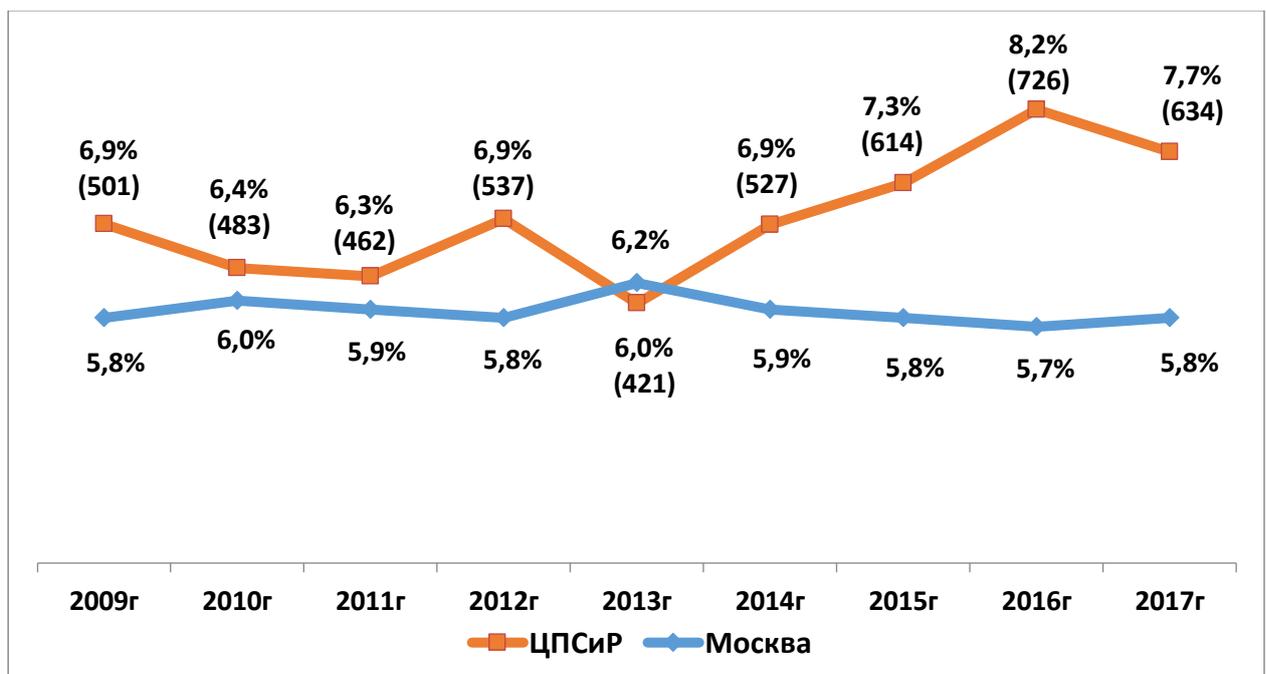


Рис. 1. Динамика частоты преждевременных родов в течение 9 лет (процент от общего количества родов)

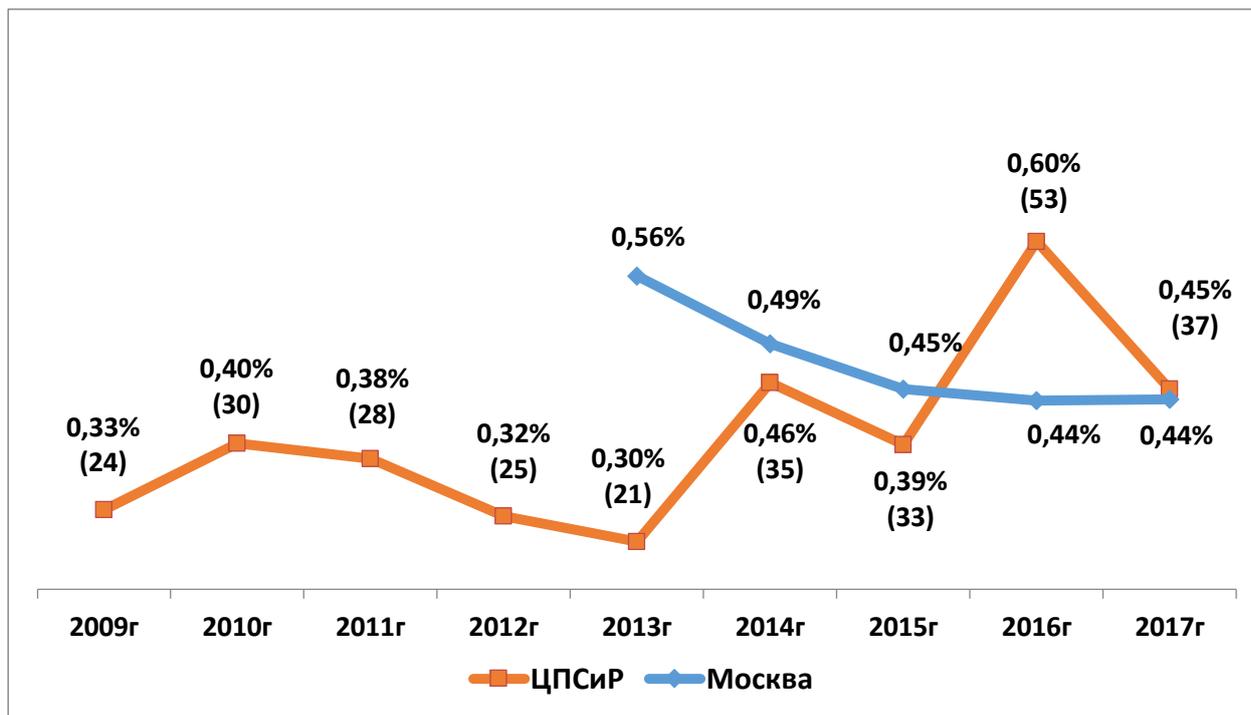


Рис. 2. Динамика частоты экстремально ранних преждевременных родов в течение 9 лет (процент от общего количества родов)

Все пациентки, вошедшие в исследование, разделены на две группы: со спонтанным и индуцированным началом родов.

В первую группу включены 119 (65,7%) пациенток со спонтанными родами, из них у 62 (52,1%) роды начались с преждевременного излития околоплодных вод (ПИОВ), у 57 (47,9%) – со спонтанного начала регулярной родовой деятельности.

Во вторую группу вошли 62 (34,3%) пациентки с индуцированными родами по показаниям со стороны матери или плода (Таблица 2): антенатальная гибель плода – 24 (38,7%); преждевременная отслойка предлежащей или нормально расположенной плаценты – 16 (25,8%); тяжелая преэклампсия без эффекта от лечения – 12 (19,4%); врожденные пороки развития, несовместимые с жизнью, – 4 (6,5%); отечная форма гемолитической болезни плода – 3 (4,8%); острая гипоксия плода – 3 (4,8%).

Масса плодов в зависимости от сроков варьировала от 500 до 1000 г.

Показания к индукции ЭРПР при одноплодии

Показание \ Срок гестации	22,0-24,6 нед. n=18 (29,0%)	25,0-27,6 нед. n=44 (71,0%)	Всего n=62 (100%)
Аntenатальная гибель плода	10	14	24 (38,7%)
Преждевременная отслойка предлежащей и нормально расположенной плаценты	4	12	16 (25,8%)
Отсутствие эффекта от лечения тяжелой преэклампсии	2	10	12 (19,4%)
Наличие врожденных пороков развития, несовместимых с жизнью	1	3	4 (6,5%)
Острая гипоксия плода	1	2	3 (4,8%)
Отечная форма гемолитической болезни плода	-	3	3 (4,8%)

Учитывая, что по различным данным (Howson C.P., Kinney M.V., 2013; Stoll В. J., Hansen N.I., 2015) исходы детей, рожденных в результате ЭРПР, в большей мере зависят от срока гестации, отдельно выделены пациентки, беременность у которых завершилась в сроки 22,0-24,6 нед – 64 (35,4%) и 25,0-27,6 нед – 117 (64,6%).

Относительно сроков гестации ЭРПР следует отметить, что начиная с 2013 г. (Рисунок 3) изменяется соотношение частоты родов, произошедших в 22,0-24,6 нед по сравнению со сроком гестации 25,0-27,6 нед. В общей сложности соотношение частоты родов, произошедших в 22,0-24,6 нед и в 25,0-27,6 нед, приблизительно 1:2 (35,4 и 64,6%). По данным В.N. Manktelow и соавт. (2013), в 23,0-24,6 нед наступает 20,4% родов, в 25,0-27,6 нед – 79,6%.

По данным зарубежных авторов, не все исследователи учитывают детей, рожденных в 22,0-23,0 нед. гестации (Shah P.S., Lui K., 2016). Такой подход связан с крайне низкой выживаемостью детей в указанные сроки.

В ЦПСиР прослеживается следующее соотношение между спонтанными и индуцированными родами (Рисунок 4). Отмечается постепенное увеличение количества индуцированных родов с 15,0% в 2009 г. до 42,1% в 2016 г. в связи с концентрацией пациенток с осложнениями, оказывающими влияние на частоту индукции родов (преэклампсия, Rh-сенсibilизация, кровотечения при преждевременной отслойке предлежащей или нормально расположенной плаценты).

За весь период последних 8 лет (2009-2016 г.) доля спонтанных родов составила 65,7%, индуцированных – 34,3%. Причем в 22,0-24,6 нед первых было 46 (71,9%), вторых – 18 (28,1%), в 25,0-27,6 нед – 73 (62,4%) и 44 (37,6%) соответственно.

Следовательно, с ростом срока гестации доля индуцированных родов в структуре ЭРПР увеличивается.

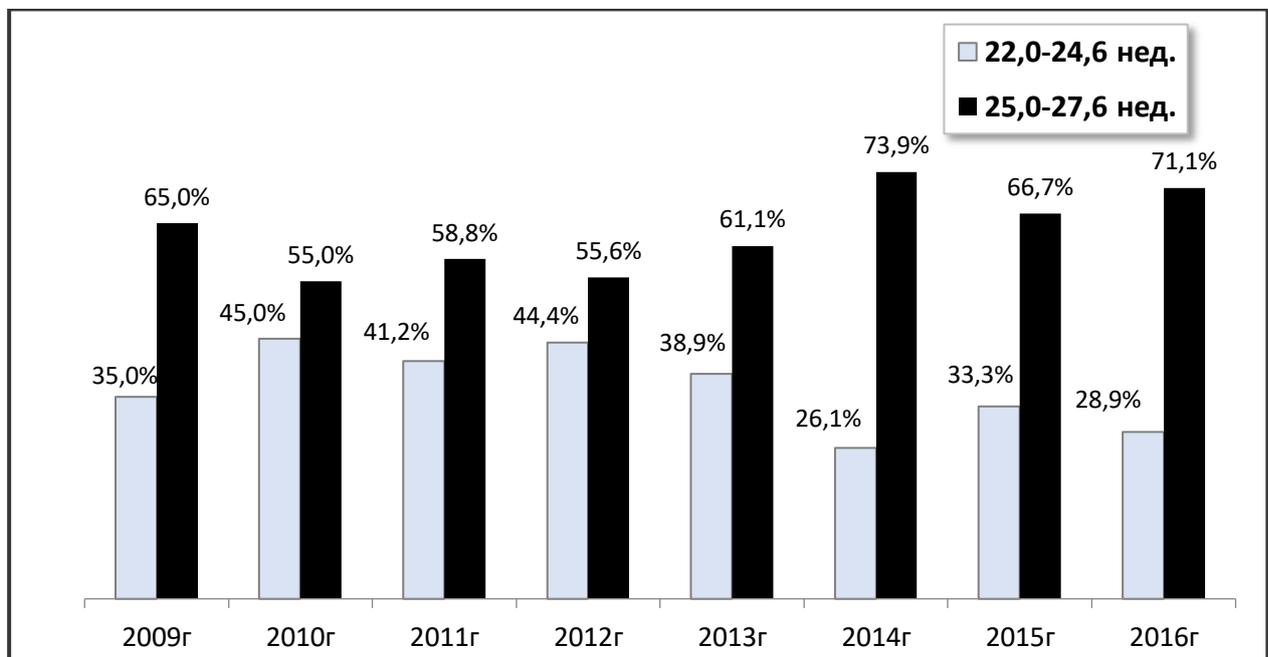


Рис. 3. Экстремально ранние преждевременные роды и сроки родоразрешения в ЦПСиР при одноплодии (за 100% принято общее ежегодное количество родов)

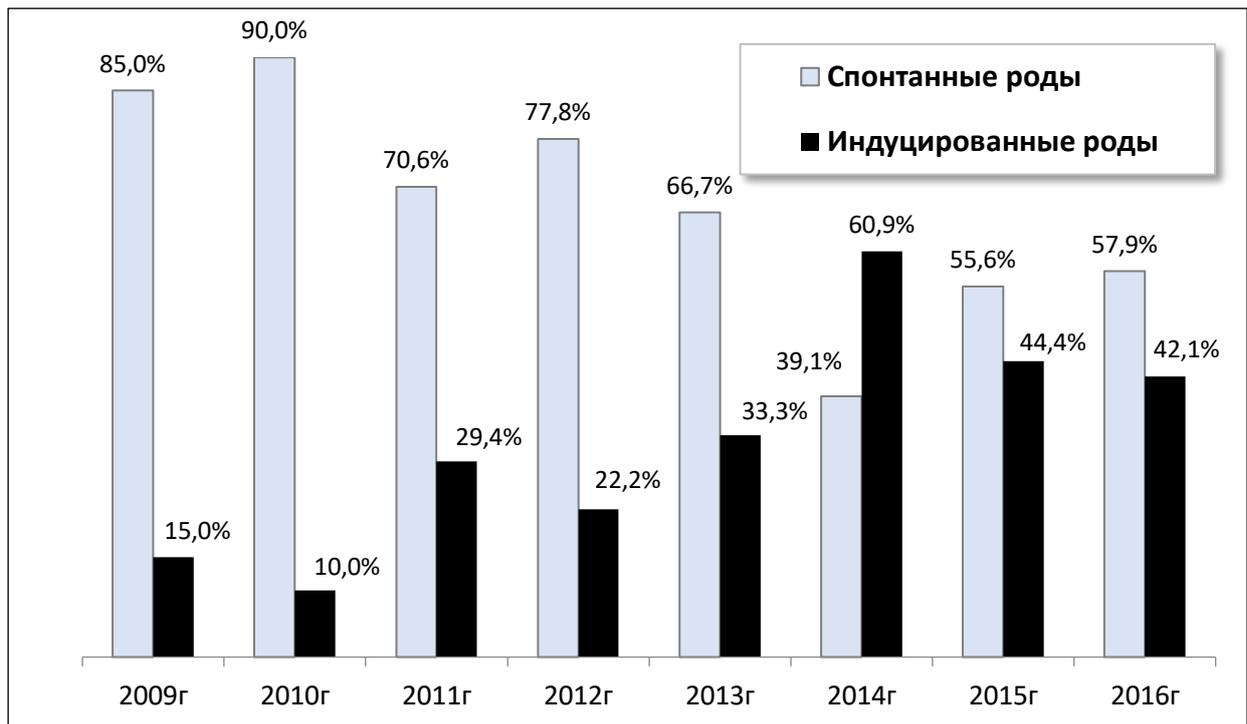


Рис. 4. Частота спонтанных и индуцированных экстремально ранних преждевременных родов в ЦПСИР при одноплодии (за 100% принято общее ежегодное количество родов)

Проведенный анализ показал, что возраст матерей, включенных в исследование, варьировал от 18 до 46 лет. В общей сложности из 181 пациентки в возрасте 18-19 лет было всего 2 (1,1%), 20-24 года – 14 (7,7%), 25-29 лет – 33 (18,3%). У большинства пациенток возраст был старше 30 лет – 132 (72,9%): 30–34 года – 60 (33,1%), 35 лет и старше – 72 (39,8%). Структура характера наступления ЭРПР в зависимости от возраста представлена на рисунке 5.

При спонтанных ЭРПР старше 30 лет были 68,9% матерей, при индуцированных – 80,6%, что в 1,2 раза больше. То есть наше исследование свидетельствует о том, что при ЭРПР чаще наблюдался возраст матери 30 лет и больше.

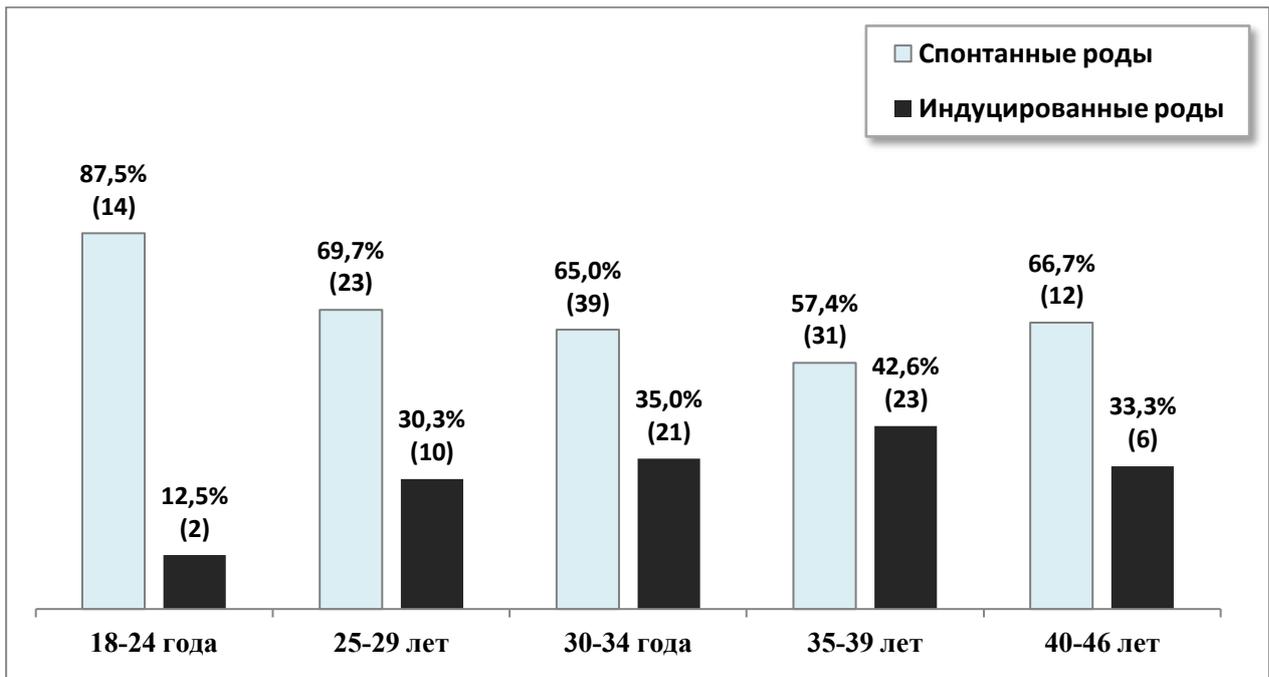


Рис. 5. Возраст пациенток и характер наступления ЭРПР при одноплодии (за 100% принято общее количество родов в каждом возрастном периоде)

Число первородящих и повторнородящих пациенток составило 61 (33,7%) и 120 (66,3%); при спонтанных родах – 37 (31,1%) и 82 (68,9%); при индуцированных – 24 (38,7%) и 38 (61,3%), соответственно (Таблица 3).

Таблица 3

Распределение ЭРПР при одноплодии по паритету

Количество родов	Спонтанные роды n=119 (65,7%)	Индукцированные роды n=62 (34,3%)	Всего n=181 (100%)
1	37	24	61 (33,7%)
2	52	20	72 (39,8%)
3	21	11	32 (17,7%)
4 и больше	9	7	16 (8,8%)

Данная беременность наступила самопроизвольно у 107 (89,9%) при спонтанных и у 52 (83,9%) при индуцированных родах. У остальных 12 (10,1%) и 10 (16,1%) беременность наступила в результате экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [Таблица 4]. Частота наступления беременности методом ЭКО в популяции ($p < 0.05$) значимо ниже, чем в нашем исследовании.

Таблица 4

Метод наступления беременности у пациенток с ЭРПР при одноплодии

Срок гестации	22,0-24,6 нед. n=64 (35,4%)		25,0-27,6 нед. n=117 (64,6%)		Всего n=181 (100%)
	Спо-ые роды n=46	Инд-ые роды n=18	Спо-ые роды n=73	Инд-ые роды n=44	
Метод наступления беременности					
ЭКО	6	3	6	7	22 (12,2%)
Самопроизвольное наступление беременности	40	15	67	37	159 (87,8%)

Представленные на рисунке 6 данные свидетельствуют о том, что чем больше возраст, тем чаще беременность наступала методом ЭКО. У пациенток в группе 40-46 лет частота ЭКО максимальная (8 – 44,4%).

Следует отметить, что низкая частота ЭКО в целом при ЭРПР и одноплодии (22 – 12,2%) связана с переносом одного эмбриона, оптимальной тактикой, позволяющей пролонгировать беременность до сроков более 28,0-32,0 недель.

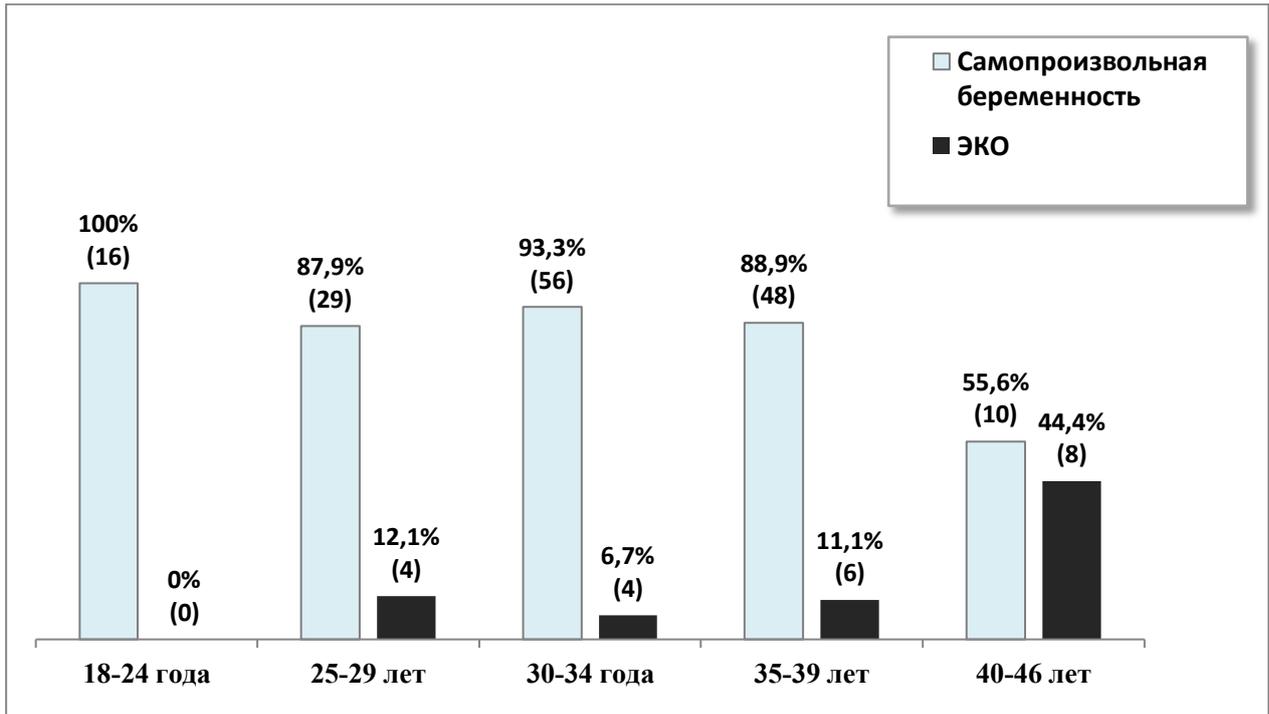


Рис. 6. Возраст пациенток и характер наступления одноплодной беременности (за 100% принято общее количество родов в каждом возрастном периоде)

Соматический анамнез был отягощен у большинства – 173 (95,6%). Среди экстрагенитальной патологии наиболее часто встречались заболевания, связанные с инфекцией (Таблица 5): заболевания дыхательных путей (162 – 89,5%), желудочнокишечного тракта – 54 (29,8%), почек и мочевыводящих путей – 27 (14,9%). Нарушение жирового обмена (ИМТ \geq 30) выявлено у 32 (17,7%), миопия и дистрофия сетчатки – 24 (13,3%), гипертонические расстройства различной этиологии – 18 (9,9%).

Патология свертывающей системы крови (антифосфолипидный синдром, мутации генов системы гемостаза) выявлена у 21 (11,6%): у 15 (12,6%) при спонтанных родах, у 6 (9,7%) – при индуцированных. Антикоагулянты с целью нормализации показателей назначены только 6 из 21 (28,6%).

Частота гинекологических заболеваний составила 81,2%, что в 2,0 раза чаще ($p < 0.05$), чем в популяции. При спонтанных родах гинекологические заболевания были у 95 (79,8%), при индуцированных – 52 (83,9%) пациенток: эктопия шейки

матки – у 61 (51,3%) и 27 (43,5%), миома матки – у 20 (16,8%) и 12 (19,4%), бесплодие – у 20 (16,8%) и 11 (17,7%) соответственно (Таблица 6).

Таблица 5

Экстрагенитальная патология у пациенток с ЭРПР при одноплодии

Характер родов	Спонтанные роды n=119	Индукцированные роды n=62	Всего n=181	В популяции
Патология				
Заб. дыхательных путей	103 (86,6%)*	59 (95,2%)**	162 (89,5%***)	80,0%*,**,***
Заб. ЖКТ	38 (31,9%)*	16 (25,8%)**	54 (29,8%***)	16,0%*,**,***
Заб. Почек	18 (15,1%)*	9 (14,5%)**	27 (14,9%***)	6,0%*,**,***
Патология эндокринной системы	8 (6,7%)	2 (3,2%)	10 (5,5%***)	10,0%***
Патология сердечно-сосудистой системы	9 (7,6%)	2 (3,2%)	11 (6,1%)	5,0%
Гипертоническая болезнь	12 (10,1%)*	6 (9,7%)	18 (9,9%***)	5,0%*,***
Патология свертывающей системы	15 (12,6%)	6 (9,7%)	21 (11,6%)	12,0%

Примечание: *, **, *** – $p < 0.05$

При анализе течения беременности установлено (Таблица 7), что среди осложнений наиболее часто встречалась угроза прерывания беременности (80 – 44,2%): в 1-м триместре у 55 (30,4%), во 2-м триместре – у 40 (22,1%). Истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) выявлена у 49 (27,1%). Из них только у половины проведена коррекция: у 16 за счет наложения швов (в сроки 15-20 нед),

у 5 – акушерского pessaria (в 20,0-22,0 нед), у 2 – оба метода. Прогестерон с целью лечения ИЦН назначен 17 (34,7%). С пролабированием плодного пузыря на фоне ИЦН поступили 18 (9,9%) пациенток, из них у двух наложены швы (в 15 и 20 нед), у двух установлен pessarium. У оставшихся 14 пролабирование выявлено при поступлении в стационар, что может говорить о несвоевременной диагностике и коррекции ИЦН.

Таблица 6

Гинекологическая патология у пациенток с ЭРПР при одноплодии

Признак \ Характер родов	Спонтанные роды n=119	Индукцированные роды n=62	Всего n=181	В популяции
Гин. заб.	95 (79,8%)*	52 (83,9%)**	147 (81,2%***)	40,0%***
Бесплодие	20 (16,8%)	11 (17,7%)	31 (17,1%)	15,0%
Эктопия ШМ	61 (51,3%)*	27 (43,5%)**	88 (48,6%***)	15,0%*,**,***
Миома матки	20 (16,8%)*	12 (19,4%)**	32 (17,7%***)	6,0%*,**,***
Эндометриоз	3 (2,5%)*	4 (6,5%)	7 (3,9%)	7,0%*

Примечание: *, **, *** – $p < 0.05$, соответственно группам

С преждевременного излития околоплодных вод ЭРПР начались у 62 (52,1%) пациенток. В зависимости от длительности безводного промежутка распределение пациенток следующее: у 15 (24,2%) – менее 12 часов, 2 (3,2%) – от 12 до 24 часов, 9 (14,5%) – от 24 до 48 часов, у оставшихся 36 (58,1%) безводный промежуток составил более 48 часов (2-3 суток – 5 пациенток, 3-4 суток – 6, 4-5 суток – 11, 5-6 суток – 3, 7-13 суток – 7, 14-20 суток – 2, 24 суток – 1, 45 суток – 1).

Сравнительный анализ частоты осложнений беременности в группах с различным вариантом начала ЭРПР выявил статистически значимые различия.

При спонтанных родах обращает на себя внимание высокая частота ИЦН и пролабирования плодного пузыря ($p < 0.05$). Частота преэклампсии ($p < 0,001$), Rh-сенсibilизации и гемолитической болезни плода ($p < 0,01$), кровотечений, обусловленных преждевременной отслойкой предлежащей или нормально расположенной плаценты ($p < 0,005$), была выше при индуцированных родах в среднем в 6.1-8.9 раза.

Таблица 7

Осложнения беременности у пациенток с ЭРПР при одноплодии

Признак \ Характер родов	Спонтанные роды n=119	Индуцированные роды n=62	Всего n=181	В популяции
Угроза прерывания	58 (48,7%)*	22 (35,5%)**	80 (44,2%***)	20,0%*,**,*
ПИОВ	62 (52,1%)*	0 (0%)**	65 (35,9%***)	10,0%*,**,*
ИЦН	39 (32,8%)*	10 (16,1%)**	49 (27,1%***)	9,0%*,**,*
ИЦН + пролабирование плодного пузыря	17 (14,3%)*	1 (1,6%)	28 (9,9%***)	2,4%*,**,*
ЗРП	9 (7,6%)	8 (12,9%)**	17 (9,4%***)	5,0%*,**,*
Маловодие	11 (9,2%)*	9 (14,5%)**	20 (11,0%***)	3,0%*,**,*
Преэклампсия	1 (0,8%)	14 (22,6%)**	15 (8,3%***)	2,0%*,**,*
Хрон. гипоксия плода	8 (6,7%)*	3 (4,8%)**	11 (6,1%***)	15,0%*,**,*
Кровотечение при предлежании или ПОНРП	5 (4,2%)	16 (25,8%)**	21 (11,6%***)	2,8%*,**,*
ГБП	6 (5,0%)	13 (21,0%)**	19 (10,5%)	9,5%**

Примечание: *, **, *** – $p < 0.05$, соответственно группам

Важно отдельно отметить, что признаки гемолитической болезни плода (ГБП) тяжелой степени диагностированы у 19 (10,5%) в 20-22 недели. 9 из них (47,4%)

поступили с антенатальной гибелью плода. 10 (52,6%) из 19 в сроки 21-25 недель проведено патогенетическое лечение – кордоцентез с ВПК: у 5 наступила антенатальная гибель, 1 – постнатальная, 4 – переведены на II этап. Для снижения частота ЭРПР у Rh-отрицательных пациенток безусловно важна профилактика развития гемолитической болезни плода и новорожденного за счет своевременного введения антирезусного иммуноглобулина.

При вычислении отношения шансов определены наиболее статистически значимые факторы, которые могут повышать частоту ЭРПР: преждевременные роды или выкидыш в анамнезе ($\chi^2=43,1358$; ОШ 3,08; 95% ДИ 2,16-4,39; $p=0.0005$); эктопия шейки матки ($\chi^2=105,5688$; ОШ 5,36; 95% ДИ 3,77-7,64; $p=0.0005$); ИЦН, осложненная пролабированием плодного пузыря ($\chi^2=23,2841$; ОШ 4,49; 95% ДИ 2,3-8,8; $p=0.0005$); преэклампсия ($\chi^2=18,9379$; ОШ 4,43; 95% ДИ 2,11-9,26; $p=0.0005$); кровотечения, обусловленные преждевременной отслойкой предлежащей или нормально расположенной плаценты ($\chi^2=27,6867$; ОШ 4,56; 95% ДИ 2,43-8,53; $p=0.0005$), нарушение микрофлоры влагалища ($\chi^2=4,4301$; ОШ 1,73; 95% ДИ 1,03-2,89; $p=0.0355$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что профилактика ЭРПР может быть связана с сохранением здоровья, в том числе репродуктивного, а также со своевременным выявлением и лечением инфекции в прегравидарном периоде, ранним выявлением ИЦН, адекватным лечением угрозы прерывания беременности, ранней профилактикой и диагностикой Rh-сенсibilизации, преэклампсии и кровотечений.

Одним из важных методов лечения угрозы экстремально ранних преждевременных родов являлось применение различной токолитической терапии. Так при назначении 69 (58,0%) из 119 пациенткам со спонтанными родами гексопреналина пролонгировать беременность удалось в среднем на $7\pm 4,4$ дня (от 3 до 12); магния сульфат в качестве нейропротектора – у 26 (21,8%) на $5\pm 5,1$ дня (от 1 и до 14); нифедипина – у 18 (15,1%) на $3\pm 1,9$ дня (от 2 и до 4); атозибана – у 6 (5,1%) на $8\pm 2,4$ дня (от 3 и до 13), соответственно.

Анализируя исходы у детей как при спонтанных, так и при индуцированных родах, следует отметить высокую антенатальную и перинатальную смертность (Таблица 8), особенно в 22,0-24,6 нед (84,4% и 906,3‰ соответственно). Живыми в этом сроке родились всего 10 (15,6%), из них 4 погибли в раннем неонатальном периоде, 1 – в позднем неонатальном периоде. Только 5 детей после спонтанных родов переведены на 2-й этап выхаживания.

В сроки гестации 25,0-27,6 нед антенатальная и перинатальная смертность (33,3% и 367,5‰ соответственно) ниже в 2,5 раза, чем в 22,0-24,6 нед (Таблица 8); ранняя неонатальная (3,4%) – ниже в 1,9 раза соответственно. В раннем неонатальном периоде умерли 4 (3,4%), переведены на 2-й этап – 59 (75,6%) детей.

Касаясь перинатальной смертности при спонтанном и индуцированном начале родовой деятельности, следует отметить, что в 22,0-24,6 нед в общей сложности она составила 869,6 и 1000‰ соответственно (Таблица 8). В 25,0-27,6 нед перинатальная смертность при спонтанном начале родовой деятельности ниже в 2,3 раза, чем при индукции (246,6 и 568,2‰).

Следовательно, более неблагоприятные исходы как в 22,0-24,6, так и в 25,0-27,6 нед получены при индуцированных родах. Как следует из представленных в таблице 8 данных, высокая перинатальная смертность при индуцированных родах определялась антенатальной гибелью плодов. В этих условиях сравнительная оценка перинатальной смертности при спонтанных и индуцированных родах не совсем корректна, поскольку индукцию родов проводили в основном при антенатальной гибели.

При анализе выживаемости живорожденных отмечено, что в 22,0-24,6 нед анализировать ее сложно из-за низкого количества живых детей, рожденных в эти сроки.

В 25,0-27,6 нед выживаемость к переводу на 2-й этап выхаживания (Таблица 8) составила 72,7–78,6% в зависимости от метода родоразрешения.

**Смертность и выживаемость при ЭРПР с одноплодием, сроки гестации,
характер родов и методы родоразрешения**

Срок гестации	Характер родов	Метод родоразрешения	Всего детей	Смертность			Выживаемость живорожденных к переводу на II этап из n (%)
				Антенатальная n (%)	Ранняя неонатальная n (%)	Перинатальная n (%)	
22,0-24,6 недель	Спонтанные	Роды через ЕРП*	42	34 (81,0%)	3 (7,1%)	37 (881,0‰)	4 из 8
		Кесарево сечение	4	3 (75,0%)	-	3 (750,0‰)	1 из 1
	Индукцированные	Роды через ЕРП*	11	11 (100%)	-	11 (1000‰)	-
		Кесарево сечение	7	6 (85,7%)	1 (14,3%)	7 (1000‰)	0 из 1
	Всего		64	54 (84,4%)	4 (6,3%)	58 (906,3‰)	5 из 10
25,0-27,6 недель	Спонтанные	Роды через ЕРП*	42	14 (33,3%)	-	14 (333,3‰)	22 из 28 (78,6%)
		Кесарево сечение	31	3 (9,7%)	1 (3,2%)	4 (129,0‰)	21 из 28 (75,0%)
	Индукцированные	Роды через ЕРП*	17	17 (100%)	-	17 (1000‰)	-
		Кесарево сечение	27	5 (18,5%)	3 (11,1%)	8 (296,3‰)	16 из 22 (72,7%)
	Всего		117	39 (33,3%)	4 (3,4%)	43 (367,5‰)	59 из 78 (75,6%)
22,0-27,6 недель	Спонтанные	Роды через ЕРП*	84	48 (57,1%)	3 (3,6%)	51 (607,1‰)	26 из 36 (72,2%)
		Кесарево сечение	35	6 (17,1%)	1 (2,9%)	7 (200,0‰)	22 из 29 (75,9%)
	Индукцированные	Роды через ЕРП*	28	28 (100%)	-	28 (1000‰)	-
		Кесарево сечение	34	11 (32,4%)	4 (11,8%)	15 (441,2‰)	16 из 23 (69,6%)
	Всего		181	93 (51,4%)	8 (4,4%)	101 (558,0‰)	64 из 88 (72,7%)

Примечание: ЕРП – естественные родовые пути

Вопрос об оптимальных методах родоразрешения при ЭРПР относится к разряду дискуссионных (Kallen K., Serenius F., 2015; Morgan A.S., Marlow N.,

2016). Целесообразность КС определена при тазовом предлежании, в остальных ситуациях достоверных отличий выживаемости, как считал Р.К. Muhuri и соавт. (2006), не выявлено.

Метод родоразрешения у всех пациенток зависел от различных факторов и в основном определялся сроком гестации акушерской ситуацией и внутриутробным состоянием плода.

Из 181 пациентки, включенной в исследование, у 112 (61,9%) роды вели через естественные родовые пути. Из них у 84 (75,0%) роды начались спонтанно, 28 (25,0%) выполнена индукция родов по различным показаниям со стороны матери и плода. Роды через естественные родовые пути произошли у большинства (76 – 67,9%) при антенатальной гибели плода. Перинатальная смертность при спонтанных родах через естественные родовые пути – 607,1‰ (в 22,0– 24,6 нед – 881,0‰, в 25,0-27,6 нед – 333,3‰) [Таблица 8]. Живых детей родилось 36 (42,9%), из них большинство в 25,0-27,6 нед (28 – 77,8%), в 22,0-24,6 нед всего 8 (22,2%). 33 из 36 (91,7%) выжили к 7 суткам постнатальной жизни. Выживаемость к переводу на 2-й этап выхаживания – 26 (72,2%).

Кесарево сечение произведено у 69 (32,1%). При анализе частоты его проведения явно прослеживается тенденция к росту по мере увеличения срока гестации (Таблица 9). Низкую частоту (17,2%) операций КС в 22,0-24,6 нед можно объяснить высокой общепопуляционной летальностью детей данной категории. Из общего количества выполненных операций 35 (50,7%) произведено при спонтанном начале родовой деятельности, 34 (49,3%) – при индуцированных родах.

Основное показание к КС при спонтанных родах – неподготовленность родовых путей при ПИОВ или спонтанном начале родовой деятельности (Таблица 9). Как в 22,0-24,6, так и в 25,0-27,6 нед показаниями к индуцированному КС были осложнения беременности, требующие неотложной помощи. Из них кровотечения, обусловленные преждевременной отслойкой нормально расположенной или предлежащей плаценты, почти у трети. Живорождение при

указанной патологии в 22,0-24,6 нед – низкое (1 из 6), в 25,0-27,6 нед – 12 из 15 детей; 9 из 13 переведены на 2-й этап выхаживания. На втором месте по частоте показаний – преэклампсия. Живорожденных в 22,0-24,6 нед – 1 из 2, в 25,0-27,6 нед – 9 из 10 детей; переведены на 2-й этап – 8 из 10. Остальные показания к проведению КС связаны с острой гипоксией плода (5), отежной формой гемолитической болезни плода (3).

Таблица 9

Показания к кесареву сечению при ЭРПР

Характер и сроки родоразрешения	Общее количество	Спонтанные роды	Индукцированные роды	22,0-24,6 нед.	25,0-27,6 нед.
Показание к кесаревому сечению					
Неподготовленность родовых путей при ПИОВ и спонтанном начале родовой деятельности	28	28 (100%)	-	2 (7,1%)	26 (92,9%)
Преждевременная отслойка предлежащей и нормально расположенной плаценты	21	5 (23,8%)	16 (76,2%)	6 (28,6%)	15 (71,4%)
Отсутствие эффекта от лечения тяжелой преэклампсии	12	-	12 (100%)	2 (16,7%)	10 (83,3%)
Острая гипоксия плода	5	2 (40%)	3 (60%)	1 (20%)	4 (80%)
Отечная форма гемолитической болезни плода	3	-	3 (100%)	-	3 (100%)
Всего	69 (100%)	35 (50,7%)	34 (49,3%)	11 (15,9%)	58 (84,1%)

Сопоставляя перинатальную смертность с методами родоразрешения и выживаемостью (Таблицы 8,9,10), в нашем исследовании отмечено, что относительно низкая перинатальная смертность (200,0‰) и относительно высокая выживаемость (82,9%) в постнатальном периоде наблюдались при спонтанно начавшихся родах и КС.

Причины мертворождения и постнатальной смертности при ЭРПР

Характер гибели Заболевание	Мертворождение		Смертность на I этап		Всего
	Спонтанные	Индуциро ванные	Спонтанные	Индуциро ванные	
Инфекционные осложнения (кровоизлияния во внутренние органы, внутриутробная пневмония, НЭК и т.д.)	27	7	10	2	46 (39,3%)
Инфекция + внутриутробная гипоксия	13	12	-	-	25 (21,4%)
Внутриутробная гипоксия	11	4	-	-	15 (12,8%)
Гемолитическая болезнь и ее осложнения	2	12	-	1	15 (12,8%)
Патология ЦНС и ее осложнения (ВЖК III)	-	-	6	4	10 (8,5%)
ВПР	-	4	-	-	4 (3,4%)
Другое	1	-	1	-	2 (1,8%)
Всего	54 (46,2%)	39 (33,3%)	17 (14,5%)	7 (6,0%)	117 (100%)

Полученные данные свидетельствуют о том, что для оценки целесообразности проведения КС при одноплодии и ЭРПР необходим индивидуальный анализ с учетом показаний, срока гестации, характера начала родовой деятельности.

3.2 Исходы детей при экстремально ранних преждевременных родах и одноплодии

У всех детей после рождения выявлена асфиксия различной степени (умеренная (4-7 баллов) – 70 (79,5%), тяжелая (0-3 балла) – 18 (20,5%)) [Таблица 11].

Из представленных данных (Таблица 11) следует, что частота асфиксии определялась методом родоразрешения. Тяжелая асфиксия встречалась в 1.8 раза чаще после родов через естественные родовые пути, чем после кесарева сечения (27,8% и 15,4%, соответственно).

Таблица 11

Тяжесть асфиксии и методы родоразрешения

Тяжесть асфиксии \ Метод родоразрешения	Роды через естественные родовые пути n=36	Кесарево сечение n=52	Всего n=88
Умеренная	26 (37,1%)	44 (62,9%)	70 (100%)
Тяжелая	10 (55,6%)	8 (44,4%)	18 (100%)

Примечание: в таблице представлено количество живорожденных детей

Анализируя причины смертности и заболеваемости глубоконедоношенных детей, выявить единственную из них не представляется возможным. У всех детей, наряду с недоношенностью, отмечалась сочетанная патология жизненно важных органов. Несмотря на это, можно отметить превалирование тех или иных изменений.

При оценке дыхательной недостаточности (Таблица 12) следует отметить, что у большинства (56 – 63,6%) живорожденных детей имеющиеся изменения указывали на I ее степень (оценка по шкале Сильвермана – 4-5 баллов), реже (32 – 36,4%) отмечалась II степень (оценка – 6-7 баллов). Среди новорожденных III степени дыхательной недостаточности не было. Это, вероятно, может быть обусловлено введением препаратов, содержащих сурфактант, в операционной или родильном зале всем детям сразу после рождения (88 – 100%).

Определенное значение для последующей инвалидизации детей имеет бронхолегочная дисплазия (БЛД), которая выявлена у каждого пятого ребенка, переведенного на II этап выхаживания.

Среди обследованных детей 75 (85,2%) для лечения дыхательной недостаточности (ДН) потребовали проведение инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ), у 13 (14,8%) применялись методики, создающие постоянное положительное давление в легких. Средняя длительность лечения составила в среднем $10,6 \pm 7,3$ и $21,5 \pm 6,4$ суток, соответственно. При необходимости респираторная поддержка была продолжена после перевода на II этап выхаживания.

Таблица 12

Исходы новорожденных на I этапе выхаживания

Исходы детей Патология	Выписаны	Умерли	Всего
Внутриутробная пневмония	62 (96,9%)*	15 (62,5%)*	77 (87,5%)
Дыхательная недостаточность (всего)	64 (100%)	24 (100%)	88 (100%)
Дыхательная недостаточность I степени	47 (73,4%)	9 (37,5%)	56 (63,6%)
Дыхательная недостаточность II степени	17 (26,6%)	15 (62,5%)	32 (36,4%)
Болезнь гиалиновых мембран (синдром дыхательных расстройств)	62 (96,9%)	14 (58,3%)	76 (86,4%)
Бронхолегочная дисплазия	12 (18,8%)	5 (20,8%)	17 (19,3%)
Всего	64 (72,7%)	24 (27,3%)	88 (100%)

Примечание: * – $p < 0.05$; у 100% детей отмечена сочетанная патология

Смертность и заболеваемость детей, родившихся как в 22,0-24,6 нед, так и в 25,0-27,6 нед, наряду с недоношенностью, определялись (Таблица 10,12) в первую очередь инфекцией и ее осложнениями. Летальность в неонатальном периоде при наличии инфекционных осложнений определялась, чаще всего, внутриутробной пневмонией, некротическим энтероколитом.

Таблица 13

Частота патологии ЦНС у детей на I этапе выхаживания

Исходы детей Патология	Выписаны	Умерли	Всего
Внутрижелудочковое кровоизлияние (всего)	28 (43,8%)	18 (75,0%)	46 (52,3%)
ВЖК I степени	9 (14,1%)	1 (4,2%)	10 (11,4%)
ВЖК II степени	14 (21,9%)	8 (33,3%)	22 (25,0%)
ВЖК III степени	5 (7,8%)	9 (37,5%)	14 (15,9%)
Гидроцефалия	1 (1,6%)	1 (4,2%)	2 (2,3%)
Церебральная ишемия + синдром угнетения	25 (39,1%)	4 (16,7%)	29 (33,0%)
Структурная незрелость центральной нервной системы	39 (60,9%)	7 (29,2%)	46 (52,3%)
Всего	64 (72,7%)	24 (27,3%)	88 (100%)

У 10 погибших в неонатальном периоде детей выявлены церебральные поражения (Таблица 10,13), в первую очередь – внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) 3-й степени. При спонтанных родах через естественные родовые пути ВЖК 3-й степени наблюдалось у 7 (19,4%), при КС – в 2,3 раза меньше (3 – 8,6%); при индуцированном кесаревом сечении – в 1,6 раза меньше (4 – 11,8%).

До 2000-х гг. основной причиной летальности недоношенных детей был респираторный дистресс-синдром (Morris S., Choong K., 2006). Вследствие введения в комплекс лечения сурфактанта и дыхательной аппаратуры, приспособленной для недоношенных детей, отмечался положительный эффект от лечения данной патологии. В нашем исследовании длительность инвазивной ИВЛ на 1-м этапе выхаживания в среднем составила 13,9 дней (от 1 до 37 дней), неинвазивной – 10 дней (от 5 до 21 дней). Респираторная поддержка была продолжена на 2-м этапе выхаживания.

У всех живорожденных при проведении эхокардиографии выявлен открытый артериальный проток (Таблица 14). Среди них состояние 24 (27,3%) детей потребовало коррекции (фармакологической – 20, хирургической – 4) по закрытию боталлова протока в среднем на 7-9-е или 18-20-е сутки жизни. Хирургическое лечение проводилось при неудовлетворительной эффективности фармакологического метода (в 25 нед – 1, в 27 нед – 3)

Таблица 14

Исходы детей на I этапе выхаживания

Исходы детей Патология	Выписаны	Умерли	Всего
Открытое овальное окно и/или открытый артериальный проток	64 (72,7%)	24 (27,3%)	88 (100%)
Медицинская коррекция гемодинамически значимого открытого артериального протока	24 (100%)	-	24 (100%)

В настоящее время одной из важных причин заболеваемости детей при экстремально ранних преждевременных родах являются осложнения со стороны

желудочно-кишечного тракта, в частности некротический энтероколит и его осложнения – перфорация кишечника, сепсис (Таблица 15).

Таблица 15

Исходы детей на I этапе выхаживания

Исходы детей Патология	Выписаны	Умерли	Всего
Гемолитическая болезнь новорожденных	8 (12,5%)	3 (12,5%)	11 (12,5%)
Кишечное кровотечение	3 (4,7%)	2 (8,3%)	5 (5,7%)
Некротический энтероколит	18 (28,1%)	2 (8,3%)	20 (22,7%)
Перфорация кишечника/полого органа	3 (4,7%)	2 (8,3%)	5 (5,7%)
Инфекционно-токсический шок	2 (3,1%)	1 (4,2%)	3 (3,4%)
Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания	2 (3,1%)	7 (29,2%)	6 (6,8%)
Всего	64 (72,7%)	24 (27,3%)	88 (100%)

Касаясь влияния метода родоразрешения на исходы новорожденных на I этапе выхаживания, представленные в таблице 16 данные свидетельствуют о том, что статистически значимых различий в выживаемости не отмечено, необходим индивидуальный подход. Стоит отдельно отметить, что КС не всегда приводит к снижению заболеваемости, поскольку она, в основном, связана с последствиями недоношенности, инфекционными осложнениями.

Таблица 16

Метод родоразрешения и состояние здоровья детей на I этапе выхаживания

Исходы новорожденных Метод родоразрешения	Переведены на II этап	Умерли	Всего
Спонтанные роды через естественные родовые пути	26 (40,6%)	10 (41,6%)	36 (40,9%)
КС при спонтанных родах	22 (34,4%)	7 (29,2%)	29 (33,0%)
КС при индуцированных родах	16 (25,0%)	7 (29,2%)	23 (26,1%)
Всего	64 (100%)	24 (100%)	88 (100%)

Среди живорожденных детей 64 (72,7%) из 88 переведены на II этап выхаживания.

Таким образом, перинатальная смертность и заболеваемость детей при ЭРПР определяются сроком гестации. Сроки до 24,6 нед сопряжены с высокой перинатальной смертностью, неблагоприятными отдаленными исходами. Начиная с 25,0 нед перинатальная смертность снижается в 2,5 раза, оставаясь на относительно высоких значениях (367,5‰). Основными причинами перинатальной смертности и заболеваемости у детей с экстремально низкой массой тела как при спонтанных, так и индуцированных родах, наряду с антенатальной гибелью и недоношенностью, являются заболевания, обусловленные плацентарной недостаточностью (хроническая и острая гипоксия плода, преэклампсия), инфекцией (внутриутробная пневмония, некротический энтероколит и т.д.), патологией центральной нервной системы (ВЖК 3 степени, перивентрикулярная лейкомаляция, церебральная ишемия), дыхательной системы, ретинопатией.

Наиболее частыми осложнениями беременности, приводящими к спонтанным экстремально ранним преждевременным родам, являются заболевания, обусловленные инфекцией и истмико-цервикальной

недостаточностью, сопровождающиеся пролабированием плодного пузыря; к индуцированным – кровотечением при отслойке предлежащей или нормально расположенной плаценты, преэклампсией. Кесарево сечение, проведенное при индукции родов по экстренным показаниям (54,8%) или при спонтанно начавшихся родах (29,4%), повышает выживаемость детей (в 1,6-1,9 раза), но не исключает риск развития сочетанных осложнений. С целью снижения числа как спонтанных, так и индуцированных экстремально ранних преждевременных родов целесообразны как прегравидарная подготовка, направленная на лечение экстрагенитальной патологии, восстановление гемостаза, морфофункциональных свойств эндометрия, нормализацию микрофлоры, так и своевременная диагностика и профилактика осложнений беременности.

3.3 Исходы и факторы оказывающие влияние на выживаемость при экстремально ранних преждевременных родов при многоплодной беременности

Целью данного этапа работы явилось изучение перинатальных исходов у беременных при многоплодии и экстремально ранних преждевременных родах. Если при одноплодии результаты при ЭРПР изучаются и уточняются, то при многоплодии исходы детей относятся к разряду не изученных. В связи с этим нами были изучены анамнестические данные пациенток, соматический и гинекологический статус, осложнения течения беременности и родов, методы и показания к родоразрешению 68 пациенток (двоен – 64 – 94,1%, троен – 4 – 5,9%), а также проанализировано состояние 140 детей с гестационным возрастом 22,0-27,6 недель, в течении раннего неонатального периода, и до момента перевода на II этап выхаживания.

В ЦПСиР за последние 9 лет (Рисунок 7) частота родов при многоплодии варьировала от 3,5% до 2,1%, причем с 2012г наблюдалась тенденция к снижению их количества. При этом частота преждевременных и экстремально ранних

ёпреждевременных родов при многоплодии от общего количества родов значительно не изменялась и составляла 1,9%-1,1% и 0,17%-0,04%, соответственно.

Анализируя частоту преждевременных и экстремально ранних преждевременных родов от общего количества многоплодных родов (Рисунок 8), отмечалось, что у большей части пациенток (50,8%-69,4%) родоразрешение происходило преждевременно. При этом обращала на себя внимание невыраженная динамика частоты экстремально ранних преждевременных родов.

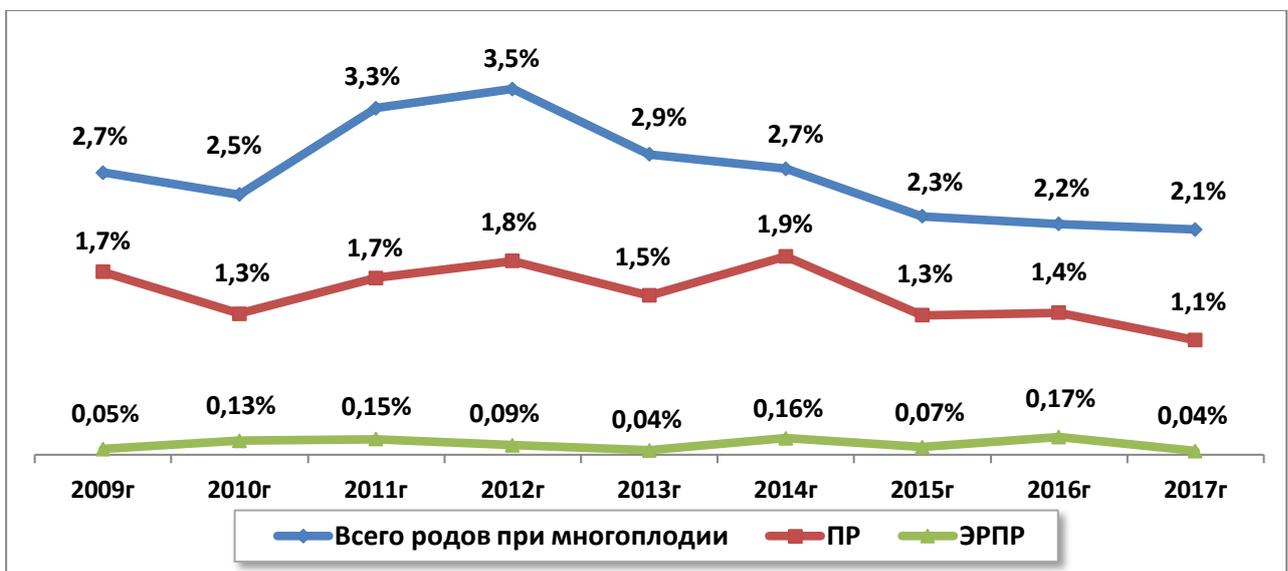


Рис. 7. Частота родов при многоплодии в ЦПСиР за 9 лет (процент от общего числа родов)

Доля преждевременных родов при многоплодии по отношению ко всем преждевременным родам изображена на рисунке 9. В структуре преждевременных и экстремально ранних преждевременных родов многоплодие составляло 16,5%-27,5% и 14,3%-39,3%, соответственно. В 2017г отмечена тенденция к снижению их доли в структуре показателей до 14,2% и 8,1%, соответственно.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что многоплодие остается одной из важных причин как преждевременных, так и экстремально ранних преждевременных родов.

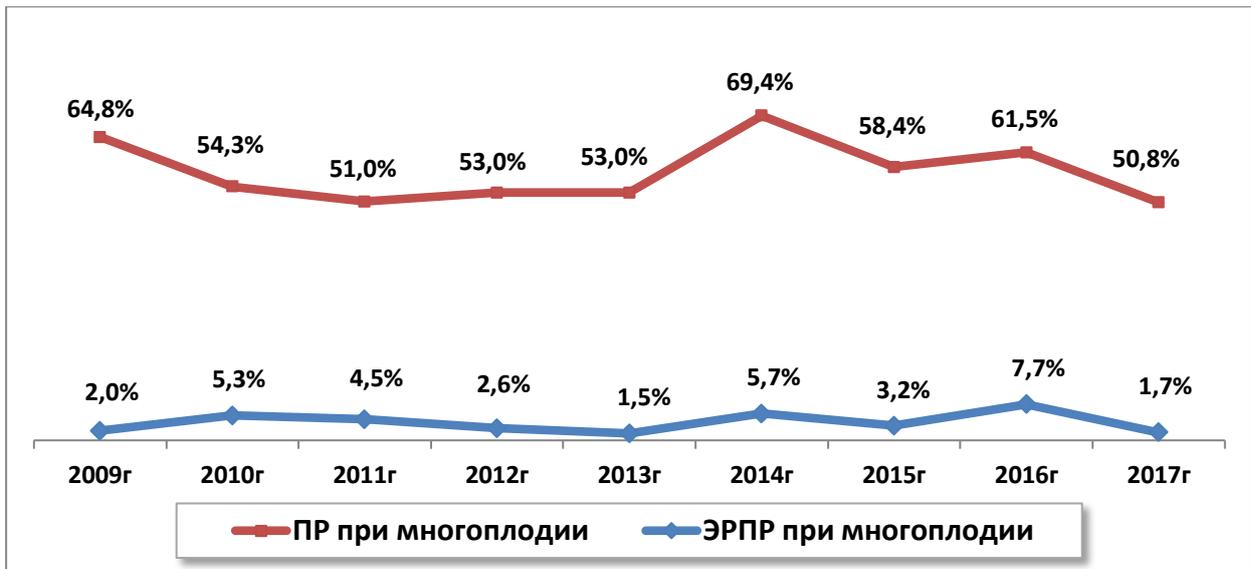


Рис. 8. Частота преждевременных родов при многоплодии в ЦПСиР за 9 лет (процент от общего числа многоплодных родов)

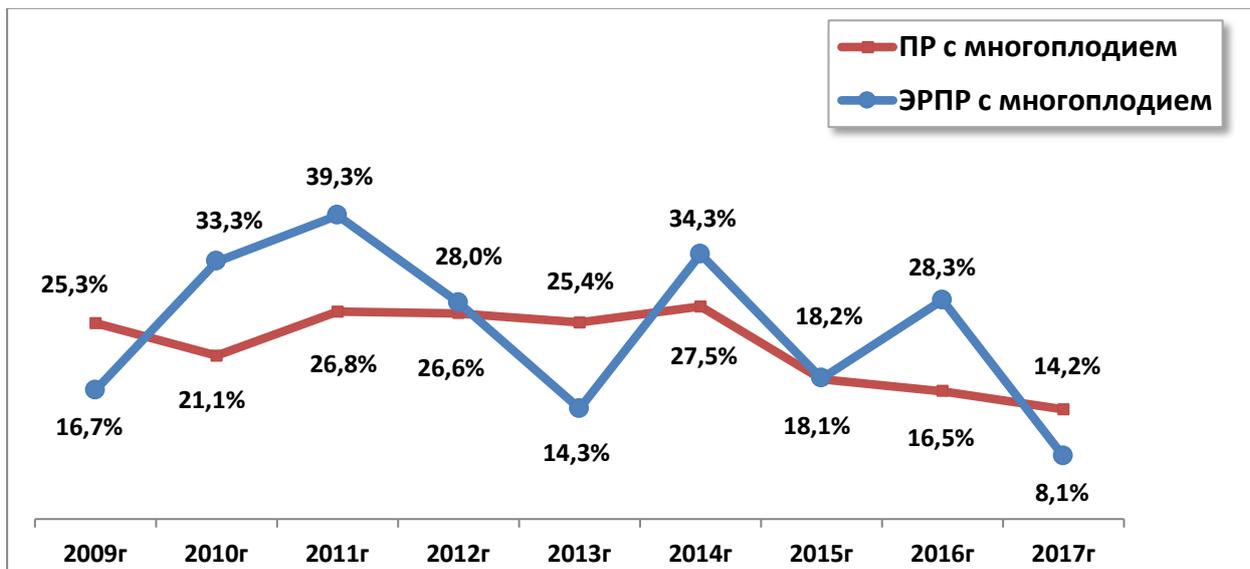


Рис 9. Частота преждевременных и экстремально ранних преждевременных родов при многоплодии в ЦПСиР за 9 лет (процент от числа всех PR и ЭРПР)

Тем более не известны исходы экстремально ранних преждевременных родов при многоплодии в зависимости от их характера (спонтанные и индуцированные).

В нашем исследовании для определения особенностей перинатальных исходов от характера родов все пациентки, вошедшие в исследование, разделены на две группы: со спонтанным (I группа) и индуцированными родами (II группа).

В первую группу включены 47 (69,1%) **со спонтанными родами** (43 двойни, 4 тройни); у 24 (51,1%) (22 двойни, 2 тройни) роды начались с преждевременного излития околоплодных вод, у 23 (48,9%) (21 двойня, 2 тройни) – со спонтанного начала регулярной родовой деятельности. В сроки 22,0-24,6 недель было 17 (36,2%) (15 двоен, 2 тройни) спонтанных родов, в 25,0-27,6 недель – 30 (63,8%) (28 двоен, 2 тройни).

Вторую группу составила 21 (30,9%) пациентка с **индуцированными родами** двойней. В сроки 22,0-24,6 недель индукция родов проведена 5 (23,8%): всем в связи с антенатальной гибелью обоих плодов. В 25,0-27,6 недель – 16 (76,2%) пациенткам. Показания к индукции представлены в таблице 17. Как свидетельствуют данные, первое место (у 2/3) в структуре показаний занимала антенатальная гибель 2-х плодов. В 22,0-24,6 недель указанное является единственным показанием к индукции. Аморфный плод, как результат поздней диагностики, выявлен у 1.

Такие классические показания к индукции родов, как кровотечение, вызванное преждевременной отслойкой предлежащей или нормально расположенной плаценты, отсутствие эффекта от лечения тяжелой преэклампсии, острая гипоксия плода – составляли в структуре 9,5%-14,3% и имелись только в 25,0-27,6 недель.

Таким образом, ведущей причиной индуцированных экстремально ранних преждевременных родов при многоплодии является антенатальная гибель плодов.

При анализе **анамнестических данных** матерей отмечено, что возраст их варьировал от 20 до 47 лет. Обращает на себя внимание, что более чем у половины (38 – 55,9%) возраст был старше 30 лет: 30-34 года – 16 (23,5%), 35-39 лет – 14 (20,6%) и ≥ 40 лет – 8 (11,8%).

Показания к индукции родов ЭРПР при многоплодии

Срок гестации \ Показание	22,0-24,6 нед. n=5 (23,8%)	25,0-27,6 нед. n=16 (76,2%)	Всего n=21 (100%)
Аntenатальная гибель одного или обоих плодов	4	7	11 (52,4%)
Наличие врожденных пороков развития, несовместимых с жизнью	1	1	2 (9,5%)
Преждевременная отслойка предлежащей и нормально расположенной плаценты	-	3	3 (14,3%)
Отсутствие эффекта от лечения тяжелой преэклампсии	-	2	2 (9,5%)
Острая гипоксия плода	-	3	3 (14,3%)

Примечание: в таблице указано количество пациенток

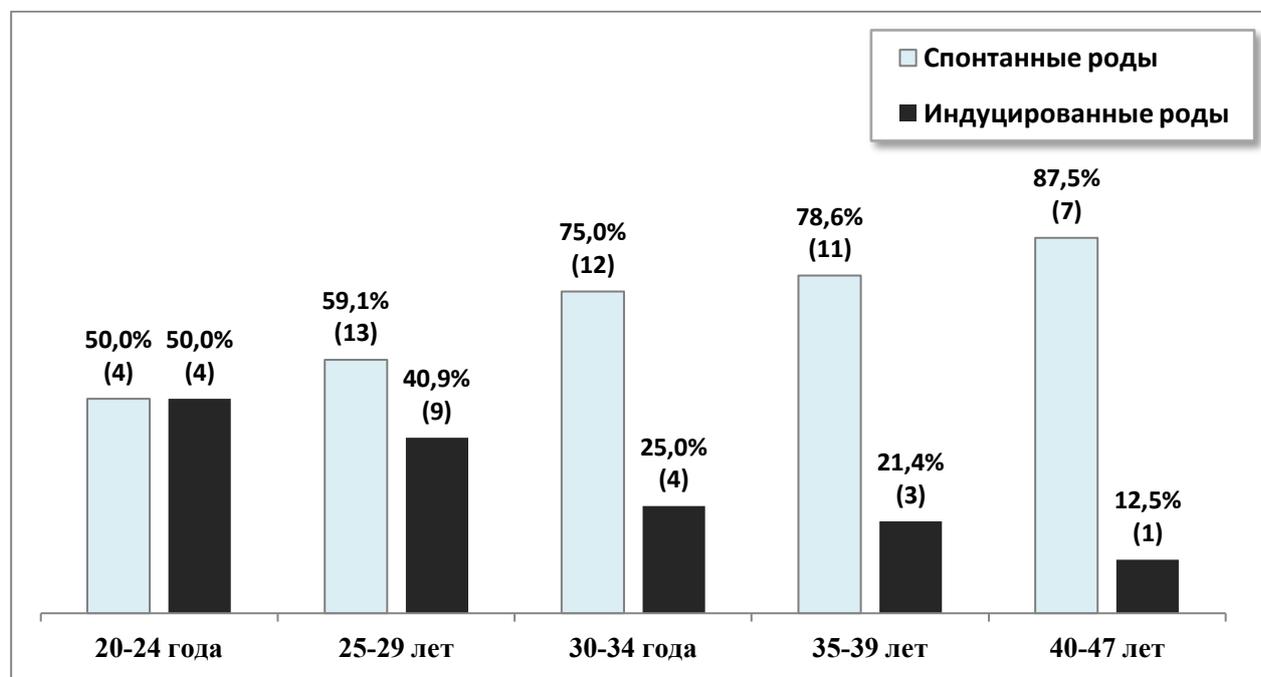


Рис. 10. Возраст пациенток и характер наступления ЭРПР при многоплодии (за 100% принято общее количество родов в каждом возрастном периоде).

Представленные на рисунке 10 данные свидетельствовали о том, что с увеличением возраста растет доля спонтанных экстремально ранних преждевременных родов при многоплодии, а в возрасте старше 40 лет таких родов в 7 раз больше, чем индуцированных. Такую разницу можно объяснить высокой частотой преждевременного излития околоплодных вод в этой группе – у каждой второй пациентки.

Таблица 18

Экстрагенитальная патология у пациенток с ЭРПР при многоплодии

Характер родов	Спонтанные роды n=47	Индуцированные роды n=21	Всего n=68	В популяции
Патология				
Заб. дыхательных путей	44 (93,6%)*	19 (90,5%)	63 (92,6%)*	80,0%*,***
Заб. ЖКТ	9 (19,1%)	5 (23,8%)	14 (20,6%)	16,0%
Заб. Почек	4 (8,5%)	1 (4,8%)	5 (7,4%)	6,0%
Патология эндокринной системы	7 (14,9%)	3 (14,3%)	10 (14,7%)	10,0%
Патология сердечно-сосудистой системы	2 (4,3%)	8 (9,6%)	3 (5,9%)	5,0%
Патология свертывающей системы	4 (8,5%)	2 (9,5%)	6 (8,8%)	12,0%

Примечание: *,*** – $p < 0.05$

Касаясь **экстрагенитальной патологии** у беременных с многоплодием, стоит отметить, что наиболее часто встречались заболевания, связанные с инфекцией (Таблица 18): заболевания дыхательных путей (отит, тонзиллит, гайморит, ринит, ангина, грипп, ОРЗ), желудочно-кишечного тракта (хронический

гастрит, холангит, панкреатит, холецистит, желчекаменная болезнь), почек (хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь) и мочевыводящих путей (цистит). Нарушение жирового обмена (ИМТ ≥ 30) выявлено у 11 (16,2%), патология свертывающей системы крови – 6 (8,8%).

Статистически значимые ($p < 0.05$) различия выявлены в частоте заболеваний дыхательных путей, которая в 1,2 раза выше, чем в популяции (Таблица 18).

Частота **гинекологических заболеваний** (Таблица 19), имеющих возможное отношение к преждевременным родам, составила 82,4%, что в 2,1 раза выше ($p < 0.05$) чем в популяции. При спонтанных родах гинекологические заболевания были у 41 (87,2%), при индуцированных – у 15 (71,4%) пациенток. Наиболее часто присутствовали указания на наличие эктопии шейки матки (41,2%), в 2,7-2,9 раза чаще, чем в популяции ($p < 0.05$).

Таблица 19

Гинекологическая патология у пациенток с ЭРПР при многоплодии

Характер родов Признак	Спонтанные роды n=47	Индуцированные роды n=21	Всего n=68	В популяции
Гин. заб.	41 (87,2%)*	15 (71,4%)**	56 (82,4%***)	40,0%*,**,***
Бесплодие	16 (34,0%)*	1 (4,8%)	17 (25,0%***)	15,0%*,**,***
Эктопия ШМ	19 (40,4%)*	9 (42,9%)**	28 (41,2%***)	15,0%*,**,***
Миома матки	5 (10,6%)	1 (4,8%)	6 (8,8%)	6,0%
Эндометриоз	4 (8,5%)	0 (0%)	4 (5,9%)	7,0%

*Примечание: *, **, *** – $p < 0.05$, соответственно группам*

Высокая частота эктопии шейки матки ($p < 0.05$) у пациенток с экстремально ранними преждевременными родами ставит вопрос об адекватной терапии в прегравидарном периоде, особенно у пациенток, планирующих ЭКО. Частота

эктопии у пациенток, у которых беременность наступила при ВРТ, составила – 44,0% (11); при самопроизвольном наступлении беременности частота этой патологии ниже – 39,5% (17).

Обращает на себя внимание, что у пациенток со спонтанными родами (Таблица 19) частота бесплодия в 2,3 раза выше, чем в популяции ($p < 0.05$).

Такая же тенденция отмечена и при анализе невынашивания беременности (преждевременные роды или выкидыш в анамнезе), частота которого в группе спонтанных родов была в 2,8 раза выше (19 – 40,4%), чем при индуцированных (3 – 14,3%) и в 2,4 раза выше, чем в популяции (17,0%) ($p < 0.05$).

Касаясь паритета пациенток, включенных в исследование, стоит отметить, что как при спонтанных, так и индуцированных родах, первородящих было в 1,3 раза больше, чем повторнородящих (Таблица 20). Такое отношение сохранялось как в группе спонтанных, так и индуцированных родов (1,4 и 1,1, соответственно).

Таблица 20

Распределение ЭРПР при многоплодии по паритету

Количество родов	Спонтанные роды n=47 (69,1%)	Индуцированные роды n=21 (30,9%)	Всего n=68 (100%)
1	27	11	38 (55,9%)
2	14	9	23 (33,8%)
3	5	1	6 (8,8%)
6	1	-	1 (1,5%)

Данная беременность у 43 (63,2%) наступила **самопроизвольно**, 25 (36,8%) – с использованием **вспомогательных репродуктивных технологий** (Таблица 21). Частота наступления беременности методом ЭКО в популяции (5,3%) значительно ниже (в 7 раз) ($p < 0.05$), чем в нашем исследовании.

При спонтанных родах почти у половины (22 – 46,8%) беременность наступила в результате экстракорпорального оплодотворения, при индуцированных родах – у каждой седьмой (3 – 14,3%). При экстремально ранних преждевременных родах в 22,0-24,6 недель гестации после ЭКО было 40,9%, в 25,0-27,6 недель – 34,8%.

Представленные на рисунке 11 данные свидетельствуют о том, что чем больше возраст, тем чаще беременность наступала методом ЭКО. У пациенток в группе 40-47 лет частота ЭКО ниже. Такая разница может быть связана с небольшой выборкой (8 пациенток).

Таблица 21

Метод наступления беременности у пациенток с ЭРПР при многоплодии

Срок гестации	22,0-24,6 нед. n=22 (32,4%)		25,0-27,6 нед. n=46 (67,6%)		Всего n=68 (100%)
	Спо-ые роды n=17	Инд-ые роды n=5	Спо-ые роды n=30	Инд-ые роды n=16	
Метод наступления беременности					
ЭКО	7	2	15	1	25 (36,8%)
Самопроизвольное наступление беременности	10	3	15	15	43 (63,2%)

Следует отметить, что высокая частота ЭКО в целом (25 – 36,8%) связана с частотой бесплодия. Особенно часто (18 – 72,0%) ЭКО проводили у пациенток, возраст которых превышал 30 лет. К тому же до 30 лет причиной бесплодия чаще был трубно-перитонеальный фактор, после – сниженный овариальный резерв.

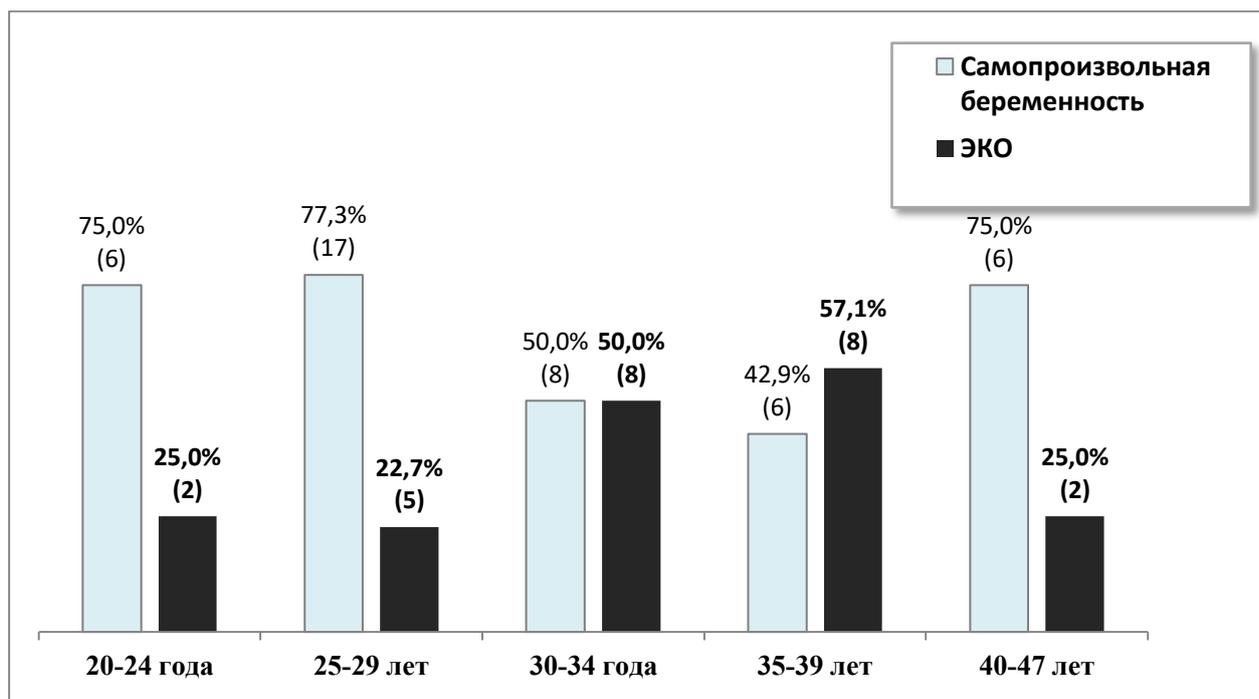


Рис. 11. Возраст пациенток и характер наступления многоплодной беременности (за 100% принято общее количество родов в каждом возрастном периоде)

При анализе **течения беременности** установлено, что среди осложнений, как при спонтанных, так и индуцированных родах, наиболее часто встречалась угроза прерывания беременности (Таблица 22) – в 2,1-3,0 раза чаще, чем в популяции ($p < 0.05$).

В качестве метода лечения угрозы ЭРПР применялась токолитическая терапия. Так при назначении 27 (57,4%) из 47 пациенткам со спонтанными родами гексопреналина пролонгировать беременность удалось в среднем на $4 \pm 2,1$ дня (от 2 до 7); магния сульфат в качестве нейропротектора – у 7 (14,9%) на $6 \pm 2,8$ дня (от 3 и до 10); нифедипина – у 13 (27,7%) на $5 \pm 0,8$ дня (от 3 и до 6), соответственно.

С преждевременного излития околоплодных вод спонтанные ЭРПР начались у 24 (51,1%) пациенток. В зависимости от длительности безводного промежутка распределение пациенток следующее: у 3 (12,5%) – менее 12 часов, 1 (4,2%) – от 12 до 24 часов, 12 (50,0%) – от 24 до 48 часов, у оставшихся 8 (33,3%) безводный промежуток составил более 48 часов (4-5 суток – 1 пациентка, 5-6 суток – 1, 7-13 суток – 3, 14-20 суток – 2, 51 сутки – 1).

У половины пациенток (24 – 51,1%) со спонтанными родами выявлена истмико-цервикальная недостаточность. При этом почти половина из них поступила с пролабированием плодного пузыря.

Таблица 22

Осложнения беременности у пациенток с ЭРПР при многоплодии

Признак \ Характер родов	Спонтанные роды n=47	Индукцированные роды n=21	Всего n=68	В популяции
Угроза прерывания	28 (59,6%)*	9 (42,9%)**	37 (54,4%***)	20,0%*,**,***
ПИОВ	24 (51,1%)*	0 (0%)	24 (35,3%***)	10,0%*,***
ИЦН	24 (51,1%)*	8 (38,1%)**	32 (47,1%***)	9,0%*,**,***
ИЦН + пролабирование плодного пузыря	10 (21,3%)*	0 (0%)	10 (14,7%***)	2,4%*,***
СФФГ	13 (27,7%)*	12 (57,1%)**	25 (36,8%***)	15,0%*,**,***
ЗРП	3 (6,4%)	4 (19,0%)**	7 (10,3%***)	5,0%**,***
Маловодие	3 (6,4%)	3 (14,3%)**	6 (8,8%***)	3,0%**,***
Преэклампсия	1 (2,1%)	2 (9,5%)**	3 (4,4%)	2,0%**
Хрон. Гипоксия плода	2 (4,3%)*	0 (0%)	2 (2,9%***)	15,0%*,***
Кровотечение при предлежании или ПОНРП	0 (0%)	2 (9,5%)	2 (2,9%)	2,8%
ГБП	0 (0%)*	1 (4,8%)	1 (1,5%***)	9,5%*,***

Примечание: *, **, *** – $p < 0.05$, соответственно группам

При ИЦН у 2/3 проводили коррекцию: 9 за счет наложения швов (в сроки 16-19 недель), 5 – акушерского пессария (в 18-22 недели), 6 – оба метода. Прогестерон с целью лечения ИЦН использован у 9 (28,1%). Лечение оказалось не эффективно.

У 2 из 10 пациенток, поступивших с пролабированием плодного пузыря, наложены швы на шейку матки (в 18 и 19 недель), 2 – установлен акушерский пессарий (в 18 и 22 недели). У оставшихся 6 – ИЦН с пролабированием выявлено при поступлении в стационар, что может говорить о несвоевременной диагностике и коррекции ИЦН.

Преждевременное излитие околоплодных вод отмечено у трети пациенток с экстремально ранними преждевременными родами при многоплодии, причем на фоне ИЦН оно происходило в 3,5 раза чаще, чем в популяции. В группе со спонтанными родами указанное соотношение было выше в 5,1 раза, чем в популяции ($p < 0.05$).

Следовательно, ИЦН, особенно с пролабированием плодного пузыря и поздняя их диагностика, является одной из основных патологий при многоплодии, приводящих к спонтанным экстремально ранним преждевременным родам.

У пациенток с индуцированными родами из осложнений беременности в большей мере определялись тяжелая преэклампсия при отсутствии эффекта от лечения (Таблица 22), кровотечение при преждевременной отслойке нормально расположенной или предлежащей плаценты, то есть патология являющаяся основанием для экстренной индукции родов.

Характер и осложнения экстремально ранних преждевременных родов при многоплодии зависели, в том числе, от **хориальности**.

Среди пациенток, у которых беременность наступила методом ЭКО, наиболее часто (91,3%) была дихориальная беременность (Таблица 23). Монохориальная определялась в 10,5 раза реже (8,7%). Такое отношение, возможно, определяется переносом двух или более эмбрионов при проведении процедуры ЭКО.

Таблица 23

Тип плацентации у пациенток с ЭРПР и срок гестации при родоразрешении

Срок гестации	22,0-24,6 недель		Всего n=20 (100%)	25,0-27,6 недель		Всего n=44 (100%)
	ЭКО n=8 (40,0%)	Самопро- извольная n=12 (60,0%)		ЭКО n=15 (34,1%)	Самопро- извольная n=29 (65,9%)	
Тип плацентации						
МХМА	-	1	1 (5,0%)	-	-	-
МХБА	2	10	12 (60,0%)	-	21	21 (47,7%)
ДХБА	6	1	7 (35,0%)	15	8	23 (52,3%)

Таблица 24

Тип плацентации и характер родов у пациенток с ЭРПР при многоплодии

Характер родов	Спонтанные	Индукцированные	Всего
	n=43 (67,2%)	n=21 (32,8%)	n=64 (100%)
Тип плацентации			
МХМА	1	-	1
МХБА	17	16	33
ДХБА	25	5	30

Примечание: в таблице указано количество пациенток

В 22,0-24,6 недель роды в 1,9 раза чаще наступали при монохориальной двойне, в 25,0-27,6 недель – одинаково часто при моно- и дихориальной (Таблица 23).

При спонтанных родах почти у половины (58,1%) была дихориальная двойня, монохориальная – 41,9% (Таблица 24).

Среди пациенток с индуцированными родами преобладали монохориальные двойни, такие пациентки встречались в 1.8 раза чаще, чем в группе спонтанных родов (76,2% и 41,9%, соответственно). Обратная зависимость отмечена при дихориальной двойне (23,8% и 58,1%, соответственно), которая в 2.4 раза чаще встречалась при спонтанных родах.

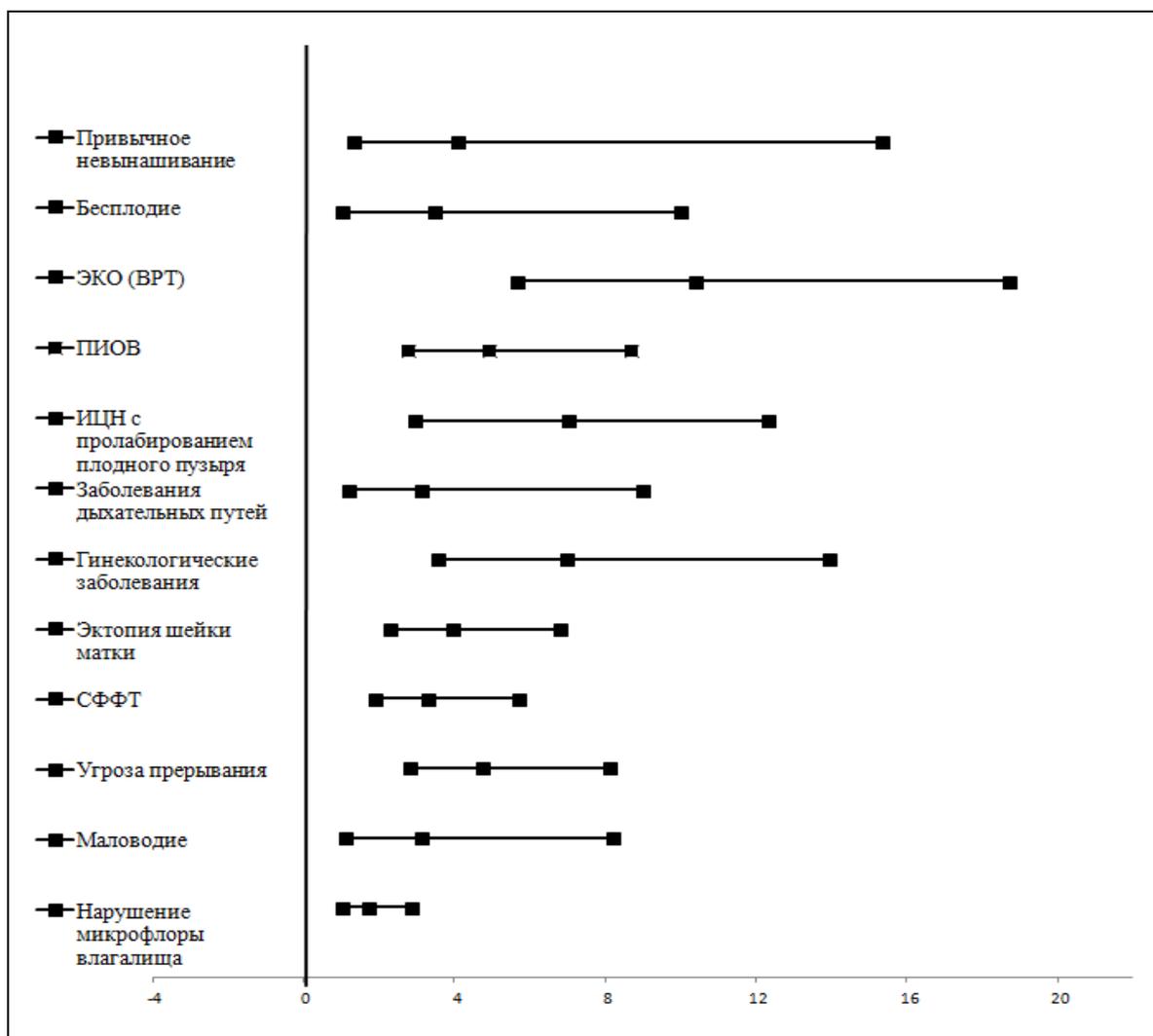


Рис. 12. Факторы, повышающие риск экстремально ранних преждевременных родов при многоплодии (на графике представлено отношение шансов; $p < 0.05$).

При вычислении отношения шансов (Рисунок 12) определены наиболее статистически значимые ($p < 0.05$) факторы, которые могут повышать риск наступления экстремально ранних преждевременных родов при многоплодии: привычное невынашивание; беременность в результате ЭКО; ИЦН, осложненная пролабированием плодного пузыря, нарушение микрофлоры влагалища.

Таким образом, проведенный анализ показал, что при развитии экстремально ранних преждевременных родов при многоплодии **факторами риска являются**: возраст старше 30 лет, бесплодие в анамнезе, беременность после ЭКО, ИЦН с пролабированием плодного пузыря, заболевания шейки матки, инфекция, экстремальные осложнения беременности (тяжелая преэклампсия, кровотечения), несвоевременно выявленные врожденные аномалии развития одного из плодов. При учете хориальности наименее благоприятен монохориальный тип плацентации, для которого характерны следующие осложнения: синдром фето-фетальной гемотрансфузии и обратная артериальная перфузия.

Анализируя перинатальную и раннюю неонатальную смертность, следует отметить многофакторные ее причины, зависимость от срока гестации, характера начала родов, метода родоразрешения, хориальности и количества плодов.

Таблица 25

Масса тела новорожденных при ЭРПР и многоплодии

Группа	22,0-24,6 недель n=40 (31,3%)	25,0-27,6 недель n=88 (68,7%)	Всего n=128 (100%)
<500 грамм	10 (2*)	3 (3*)	13 (10,1%)
500-749 грамм	30	25	55 (43,0%)
750-999 грамм	-	60	60 (46,9%)

*Примечание: * из них аморфные плоды*

Известно, что средняя масса тела новорожденных при многоплодии ниже, чем у рожденных детей от одноплодных беременностей в том же сроке. Масса тела 13 (10,1%) детей (Таблица 25) ниже грани различающей роды и выкидыш. Треть из них (5) – аморфные плоды, погибли антенатально. Безусловно, указанное оказывает влияние на значение перинатальной смертности.

Следовательно, представленные данные свидетельствуют о том, что более оправданным является расчет и анализ перинатальной смертности и заболеваемости в зависимости от срока гестации.

Значение перинатальной смертности, количество выживших детей в зависимости от срока гестации, характера родов и метода родоразрешения представлено в таблице 26.

Перинатальная смертность в 22,0-24,6 недель составила 1000% (Таблица 26). Все дети, кроме 1 (2,5%), погибли антенатально. Единственный живорожденный ребенок, несмотря на полный объем реанимационных мероприятий, умер в раннем неонатальном периоде от осложнений, связанных с маловесностью (620 г) и недоношенностью, ВЖК III степени.

В сроки гестации 25,0-27,6 недель в общей сложности **антенатальная** (36 – 40,9%) и **перинатальная** (43 – 488,6‰) **смертность** ниже в 2,4 и 2,0 раза ($p < 0.05$), соответственно, чем в 22,0-24,6 недель (Таблица 26).

Причины антенатальной гибели в большей мере связаны с инфекцией (43,5%), плацентарной недостаточностью (21,2%) и их сочетанием (12,9%) (Таблица 27). На четвертом месте можно отметить врожденные пороки развития (10,6%), несовместимые с жизнью. Специфические осложнения, характерные для многоплодной беременности (СФФГ и ОАП), встречались реже (8,3%). Смертность в раннем неонатальном периоде также в большей мере определялась инфекционным фактором (6 из 10). При этом нельзя исключить влияние инфицирования на формирования патологии центральной нервной системы (3 из 10). У 1 ребенка причиной гибели были пороки, несовместимые с жизнью.

Таблица 26

Смертность и выживаемость при ЭРПР с многоплодием, сроки гестации,
характер родов и методы родоразрешения

Срок гестации	Характер родов	Метод родоразрешения	Всего детей	Смертность				Выживаемость живорожденных к переводу на II этап из n (%)
				Аntenатальная I плода n (%)	Аntenатальная II плодов n (%)	Ранняя неонатальная n (%)	Перинатальная n (%)	
22,0-24,6 недель	Спонтанные	Роды через ЕРП*	30	1 (1п) (3,3%)	28 (14п) (93,4%)	1 (3,3%)	30 (1000‰)	0 из 1 (0%)
		Кесарево сечение	-	-	-	-	-	
	Индукцированные	Роды через ЕРП*	10	-	10 (5п) (100%)	-	10 (1000‰)	-
		Кесарево сечение	-	-	-	-	-	-
	Всего		40	1 (1п) (2,5%)	38 (19п) (95,0%)	1 (2,5%)	40 (1000‰)	0 из 1 (0%)
25,0-27,6 недель	Спонтанные	Роды через ЕРП*	34	1 (1п) (2,9%)	12 (6п) (35,3%)	6 (17,6%)	19 (558,8‰)	13 из 21 (61,9%)
		Кесарево сечение	22	2 (2п) (9,1%)	-	1 (4,5%)	3 (136,4‰)	19 из 20 (95,0%)
	Индукцированные	Роды через ЕРП*	16	-	16 (8п) (100%)	-	16 (1000‰)	-
		Кесарево сечение	16	3 (3п) (18,8%)	2 (1п) (12,5%)	-	5 (312,5‰)	11 из 11 (100%)
	Всего		88	6 (6п) (6,8%)	30 (15п) (34,1%)	7 (8,0%)	43 (488,6‰)	43 из 52 (82,7%)
22,0-27,6 недель	Спонтанные	Роды через ЕРП*	64	2 (2п) (3,1%)	40 (20п) (62,5%)	7 (10,9%)	49 (765,6‰)	13 из 22 (59,1%)
		Кесарево сечение	22	2 (2п) (9,1%)	-	1 (4,5%)	3 (136,4‰)	19 из 20 (95,0%)
	Индукцированные	Роды через ЕРП*	26	-	26 (13п) 100%	-	26 (1000‰)	-
		Кесарево сечение	16	3 (3п) (18,8%)	2 (1п) (12,5%)	-	5 (312,5‰)	11 из 11 (100%)
	Всего		128	7 (7п) (5,5%)	68 (34п) (53,1%)	8 (6,3%)	83 (648,4‰)	43 из 53 (81,1%)

Примечание: ЕРП – естественные родовые пути; в скобках указано число пациенток (n); в таблице представлены только пациентки с двойней

В 22,0-24,6, и 25,0-27,6 недель чаще наблюдалась антенатальная гибель обоих плодов (19 – 95,0% и 15 – 34,1%, соответственно) (Таблица 26).

При этом можно отметить определенную зависимость перинатальной смертности от характера родов. При спонтанном начале родовой деятельности она была ниже в 1,7 раза ($p < 0.05$), чем при индукции (392,9‰ и 656,3‰).

Относительно высокое значение перинатальной смертности при индукции родов объясняется тем, что в данной ситуации антенатальная гибель составляла 65,6% (21 из 32), при спонтанных родах – 26,8% (15 из 56), что в 2.4 раза меньше.

Таблица 27

Причины антенатальной и постнатальной смертности при ЭРПР

Характер гибели плодов и новорожденных	Антенатальная		Смертность на I этапе		Всего
	Спон-ые	Инду-ые	Спон-ые	Инду-ые	
Патология					
Инфекция	15	16	6	-	37 (43,5%)
ФПН	14	4	-	-	18 (21,2%)
Инфекция + ФПН	7	4	-	-	11 (12,9%)
ВПР	3	-	1	-	4 (4,7%)
Аморфный плод	3	2	-	-	5 (5,9%)
СФФГ и ОАП	2	5	-	-	7 (8,3%)
Патология ЦНС и ее осложнения (ВЖК III)	-	-	3	-	3 (3,5%)
Всего	44	31	10	-	85 (100%)

Примечание: представлено количество родившихся детей

При исключении антенатальной гибели (0% (0 из 11) и 17,1% (7 из 41), соответственно) ситуация обратная. Среди детей, родившихся при индукции родов, никто не умер.

Таким образом, причины антенатальной гибели и постнатальной смертности идентичны таковым при одноплодии. На 1 месте в структуре причин следует отметить инфекционные осложнения, которые одновременно являются причиной экстремально ранних преждевременных родов.

Исследование показало, что для выявления причин перинатальной смертности и заболеваемости при экстремально ранних преждевременных родах необходим дифференцированный подход с учетом антенатальной, интранатальной и постнатальной смертности и ее причин.

Перинатальная смертность в определенной мере определялась **методом родоразрешения**, который зависел от различных факторов и в основном определялся сроком гестации, акушерской ситуацией и внутриутробным состоянием плода.

Из 64 пациенток, включенных в исследование (Таблица 26), у 45 (70,3%) роды вели через естественные родовые пути: 22,0-24,6 недель – 20 (44,4%), 25,0-27,6 – 25 (55,6%).

Роды **через естественные родовые пути** произошли у большинства (35 – 77,8%) при антенатальной гибели: у 2 (5,7%) – одного плода, 33 (94,3%) – обоих).

В целом перинатальная смертность при спонтанных родах через естественные родовые пути составила 765,6‰ (в 22,0-24,6 недель – 1000‰, в 25,0-27,6 недель – 558,8‰) из них 85,7% за счет антенатальной гибели и 14,3% – постнатальной (Таблица 26). Живых детей родилось 22 (34,4%): 1 – 22,0-24,6 недель (погиб постнатально), 21 – 25,0-27,6. К 7 суткам выжили 15 (68,2%) детей, 13 (59,1%) из них переведены на II этап выхаживания.

Индукция родов через естественные родовые пути осуществлялась 5 пациенткам в сроке 22,0-24,6 и 8 в 25,0-27,6 недель при антенатальной гибели обоих плодов (Таблица 26).

В нашем исследовании **путем кесарева сечения** родоразрешены 19 (29,7%) из 64 пациенток по различным показаниям (Таблица 28). Все операции проведены в 25,0-27,6 недель гестации. Отсутствие операций кесарева сечения в 22,0-24,6

недель можно объяснить высокой антенатальной смертностью детей данной категории.

При антенатальной гибели 1 плода операция произведена 3 пациенткам, 2 плодов – 1 (при кровотечении, обусловленном преждевременной отслойкой предлежащей плаценты). Остальные показания были связаны с экстремальными осложнениями – острая гипоксия, отсутствие эффекта от лечения тяжелой преэклампсии.

Таблица 28

Показания к кесареву сечению при ЭРПР

Срок гестации и характер родов	25,0-27,6 нед.		Всего
	Спонтанные роды	Инд-ные роды	
Неподготовленность родовых путей при преждевременном излитии околоплодных вод или спонтанном начале родовой деятельности	11	-	11 (57,9%)
Острая гипоксия плода	-	3	3 (15,8%)
Преждевременная отслойка предлежащей или нормально расположенной плаценты	-	3	3 (15,8%)
Отсутствие эффекта от лечения тяжелой преэклампсии	-	2	2 (10,5%)
Всего	11 (57,9%)	8 (42,1%)	19 (100%)

Примечание: в таблице представлено количество пациенток

Дальнейший анализ показал, что с учетом только живых детей частота проведения кесарева сечения составила 60,0%.

Частота кесарева сечения при спонтанных родах была 25,6% (11 из 43) (47,8% – с учетом только живых детей) (Таблица 26). Живорожденность детей относительно высокая – 20 из 22 (90,9%). Единственное показание к проведению

операции при спонтанном начале родовой деятельности – неподготовленность родовых путей при преждевременном излитии околоплодных вод (Таблица 28). В раннем неонатальном периоде после проведения кесарева сечения при спонтанных родах погиб только 1 ребенок, причина – инфекционные осложнения (27 недель, 1 сутки жизни).

При индуцированных родах в общей сложности частота кесарева сечения – 38,1% (8 из 21). При пересчете с учетом только живых детей – 100% (Таблица 26). Показаниями к индуцированному кесаревому сечению были экстремальные осложнения (Таблица 28). Преждевременная отслойка предлежащей или нормально расположенной плаценты – у 3 (37,5%). В последующем все дети переведены на II этап. При отсутствии эффекта от лечения тяжелой преэклампсии все живорожденные (4) переведены на II этап выхаживания. Острая гипоксия плода у 3 (37,5%). Живорождение при указанной патологии у 4 из 6; все дети переведены на II этап выхаживания.

Из 53 новорожденных 43 (81,1%) переведены на II этап выхаживания. При этом частота проведения кесаревого сечения (69,8%) в группе выживших в 7 раз выше, чем среди погибших (10,0%) в неонатальном периоде детей.

Таким образом, без учета антенатальной гибели обоих плодов, самая низкая перинатальная смертность и высокая выживаемость отмечена у детей после кесарева сечения, как при спонтанных, так и индуцированных родах (95,0-100%) (Таблица 29), в то время как при спонтанных родах через естественные родовые пути выживаемость составила 59,1%.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что при многоплодии, без учета антенатальной гибели, метод родоразрешения имеет существенное значение, о чем свидетельствует выживаемость детей к переводу на II этап выхаживания.

Следовательно, кесарево сечение – наиболее оптимальный метод родоразрешения при многоплодии и сроках гестации 25,0-27,6 недель. У живорожденных при родах через естественные родовые пути детей частота

перевода на II этап выхаживания равнялась 70,0%, в то время как после кесарева сечения – 95,7%, т.е. в 1.4 раза больше.

Таблица 29

Метод родоразрешения и состояние здоровья детей на I этапе выхаживания

Исходы новорожденных Метод родоразрешения	Переведены на II этап	Умерли	Всего
Спонтанные роды через естественные родовые пути	13 (30,2%)	9 (90,0%)	22 (41,5%)
КС при спонтанных родах	19 (44,2%)	1 (10,0%)	20 (37,7%)
КС при индуцированных родах	11 (25,6%)	-	11 (20,8%)
Всего	43 (100%)	10 (100%)	53 (100%)



Рис. 13. Дискордантность роста плодов у пациенток с экстремально ранними преждевременными родами при многоплодии (для расчета дискордантности использовали формулу $(Mб - Mм) / Mб$, где Mб – масса большего, Mм – масса меньшего плода).

При многоплодии **исходы** в большей мере **определялись хориальностью**. Так анализ дискордантности роста плодов (Рисунок 13) выявил, что при монохориальной двойне доля пациенток с дискордантностью роста плодов $>20\%$ – в 6,2 раза больше, чем при дихориальной двойне. Наибольшая степень задержки роста плода ($>25\%$) определялась в 7,0 раз чаще при монохориальной двойне, что являлось крайне неблагоприятным фактором для пролонгирования беременности и перинатальных исходов.

Специфическим осложнением при монохориальной многоплодной беременности является синдром фето-фетальной гемотрансфузии – важная причина ЭРПР.

Монохориальный тип плацентации, необходимый для формирования фето-фетальных анастомозов отмечен больше чем у половины беременных (Таблица 23,24): с монохориальной диамниотической двойней – 33 (97,1%), с монохориальной моноамниотической – 1 (2,9%). Синдром фето-фетальной гемотрансфузии различной степени тяжести выявлен у 24 (70,6%) из 34: I степень – 3 (12,5%), II – 9 (37,5%), III – 10 (41,7%), IV – 2 (8,3%).

Обращает на себя внимание, что у большинства (62,5%) в сроке 22,0-24,6 недель формировался синдром фето-фетальной гемотрансфузии 1-2 степени (Таблица 30). Для 25,0-27,6 недель была характерна (56,3%) 3-4 степень.

С целью коррекции проявлений синдрома фето-фетальной гемотрансфузии 8 (33,3%) из 24 пациенток в сроки 16-22 недели в ЦПСИР проведено патогенетическое лечение – селективная фетоскопическая лазерная коагуляция фето-фетальных анастомозов; 4 (16,7%) – амниодренирование. У остальных из-за позднего поступления в ЦПСИР эти операции отложены.

У 5 (62,5%) из 8 пациенток, кому выполнена фетоскопическая лазерная коагуляция фето-фетальных анастомозов, произошла антенатальная гибель двух плодов (Таблица 31). У 1 (12,5%) – одного плода. У пациенток, у кого не проводилось этого лечения, гибель плодов произошла у 13 (81,3%) из 16, то есть в 1.3 раза чаще.

Таблица 30

Степень синдрома фето-фетальной гемотрансфузии у пациенток с ЭРПР
при многоплодии и срок гестации

Срок гестации Степень СФФГ	22,0-24,6 нед. n=8 (33,3%)	25,0-27,6 нед. n=16 (66,7%)	Всего n=24 (100%)
	1	2	1
2	3	6	9 (37,5%)
3	3	7	10 (41,7%)
4	-	2	2 (8,3%)

Примечание: в таблице указано количество пациенток

При анализе перинатальных исходов выявлено, что проведение фетоскопической лазерной коагуляции фето-фетальных анастомозов улучшает живорожденность детей из монохориальных двоен. Доля пациенток, у которых живыми родились оба плода, была в 4.0 раза выше (Таблица 31).

Нам сложно определить эффективность данной процедуры, поскольку мы разбираем отрицательные результаты. В исследовании А.Е. Бугеренко и соавт. (2013) выявлено, что своевременное и успешное применение фетоскопической лазерной коагуляции анастомозов давало значительные шансы (более 67,0%) на благоприятный исход беременности. Методом лечения синдрома фето-фетальной гемотрансфузии должна являться фетоскопическая лазерная коагуляция фето-фетальных анастомозов, проведенная своевременно.

Оценивая, в общей сложности, влияние хориальности и перинатальную смертность (Таблица 32) следует отметить, что погибшие антенатально дети в 73,3% (55 из 75) были из монохориальной двойни (30 матерей) (в 22,0-24,6 нед. – 13 (43,3%), 25,0-27,6 нед. – 17 (56,7%)).

СФФГ и антенатальная гибель плода/плодов при проведении ФЛКА

		ФЛКА не проводилась n=16 (66,7%)			ФЛКА проводилась n=8 (33,3%)		
срок гестации	степень СФФГ	гибель II (n=13) (81,3%)	гибель I (n=2) (12,4%)	живы II (n=1) (6,3%)	гибель II (n=5) (62,5%)	гибель I (n=1) (12,5%)	живы II (n=2) (25,0%)
22,0-24,6 нед. n=8 (33,3%)	I (n=2)	1	-	-	1	-	-
	II (n=3)	1	-	-	2	-	-
	III (n=3)	3	-	-	-	-	-
	IV (-)	-	-	-	-	-	-
25,0-27,6 нед. n=16 (66,7%)	I (n=1)	1	-	-	-	-	-
	II (n=6)	3	-	1	-	-	2
	III (n=7)	3	2	-	1	1	-
	IV (n=2)	1	-	-	1	-	-

Примечание: указано количество матерей при двойне, одна тройня не включена

Следовательно, в целом при многоплодии и ЭРПР антенатальная гибель обоих плодов отмечена в 4.9 раза чаще, чем одного плода. Наименее благоприятный тип плацентации при двойне – монохориальный, при котором частота антенатальной гибели до 28,0 недель была в 2.4 раз выше, чем при дихориальном (Таблица 32).

Причины неонатальной гибели (Таблица 33) включают: инфекционный фактор (5), патологию центральной нервной системы – ВЖК III степени (3) и врожденные пороки развития (1).

Таким образом, ЭРПР при многоплодии обусловлены как общепатологическими причинами (инфекции, недостаточность шейки матки, преэклампсия, кровотечения), так и специфическими для многоплодия факторами (СФФГ, синдром обратной артериальной перфузии).

Хориальность и антенатальная гибель плода/плодов при двойне

Антенатальная гибель		22,0-24,6 недель n=20 (39)		25,0-27,6 недель n=21 (36)		Всего 22,0-27,6 недель n=41 (75)	
		І из двойни n=1 (1)	ІІ из двойни n=19 (38)	І из двойни n=6 (6)	ІІ из двойни n=15 (30)	І из двойни n=7 (7)	ІІ из двойни n=34 (68)
Тип плацентации							
	МХМА n=1 (2)	роды n=1 (2)	-	1 (2)	-	-	-
МХБА n=29 (53)	роды n=24 (47)	-	12 (24)	1 (1)	11 (22)	1 (1)	23 (46)
	кесарево n=5 (6)	-	-	4 (4)	1 (2)	4 (4)	1 (2)
ДХБА n=11 (20)	роды n=10 (19)	1 (1)	6 (12)	-	3 (6)	1 (1)	9 (18)
	кесарево n=1 (1)	-	-	1 (1)	-	1 (1)	-

Примечание: в таблице указано количество матерей, детей – в скобках

Для профилактики ЭРПР при многоплодии важное значение имеют своевременная диагностика ИЦН, СФФГ, внутриутробных пороков развития плода.

Причины мертворождения и постнатальной смертности при ЭРПР

Характер гибели плодов и новорожденных Причина	Мертворождение		Смертность на I этапе		Всего
	МХ	ДХ	МХ	ДХ	
Инфекция	21	10	1	5	37
ПН	14	4	-	-	18
Инфекция + ПН	6	5	-	-	11
ВПР	3	-	-	1	4
Аморфный плод	4	1	-	-	5
СФФГ	7	-	-	-	7
Патология ЦНС и ее осложнения (ВЖК III)	-	-	-	3	3
Всего	55	20	1	9	85 (100%)

Примечание: в таблице представлено количество родившихся детей

3.4 Исходы детей при экстремально ранних преждевременных родах и многоплодии

Первичные мероприятия, направленные на **улучшение исходов и снижения заболеваемости** глубоконедоношенных детей, проводились в соответствии с приказами Министерства Здравоохранения Российской Федерации (№921н от 15 ноября 2012) и методическими письмами Минздравсоцразвития РФ (№15-0/10/2-11336 от 16.11.2011). Объем мероприятий не отличался от такового при одноплодии.

У всех детей при многоплодии после рождения выявлена асфиксия различной степени (умеренная (4-7 баллов) – 42 (79,2%), тяжелая (0-3 балла) – 11 (20,8%)) [Таблицы 34,35,36], что может быть обусловлено как глубокой недоношенностью, так и наличием у большинства 52 (98,1%) явлений инфицирования, а у 30 (56,6%) – признаков хронической гипоксии.

Тяжесть асфиксии и методы родоразрешения

Тяжесть асфиксии \ Метод родоразрешения	Роды через естественные родовые пути n=22	Кесарево сечение n=31	Всего
Умеренная	15 (35,7%)	27 (64,3%)	42 (100%)
Тяжелая	7 (63,6%)	4 (36,4%)	11 (100%)

Примечание: в таблице представлено количество живорожденных детей

Из представленных данных (Таблица 34) следует, что частота асфиксии определялась методом родоразрешения. Тяжелая асфиксия встречалась в 2.5 раза чаще после родов через естественные родовые пути, чем после кесарева сечения (31,8% и 12,9%, соответственно).

Тяжесть асфиксия (Таблица 35) во многом предопределяла перинатальные исходы экстремально ранних преждевременных родов при многоплодии: 5 из 10 погибших на I этапе выхаживания детей родились в состоянии тяжелой асфиксии. При благоприятном исходе частота тяжелой асфиксии при рождении была в 3.6 раза ниже – 14,0%.

Важно, что 9 (90,0%) погибших детей, рожденных в состоянии тяжелой и умеренной асфиксии, были после родов через естественные родовые пути, и лишь 1 (10,0%) – рожден путем операции кесарева сечения.

При сопоставлении тяжести асфиксии у I и II плода (Таблица 36) достоверных различий не выявлено.

Таблица 35

Тяжесть асфиксии и срок гибели новорожденных

Исходы детей	Погибли на I этапе выхаживания	Переведены на II этап выхаживания	Всего (n=53)
Тяжести асфиксии			
Умеренная	5 (11,9%)	37 (88,1%)	42 (100%)
Тяжелая	5 (45,5%)	6 (54,5%)	11 (100%)

Примечание: в таблице представлено количество живорожденных детей

Таблица 36

Тяжесть асфиксии у I и II плода при двойне

Характеристика плода	I плод	II плод	Всего (n=46)
Тяжести асфиксии			
Умеренная	6 (66,7%)	3 (33,3%)	9 (100%)
Тяжелая	17 (45,9%)	20 (54,1%)	37 (100%)

Примечание: в таблице представлено количество детей только у матерей, у кого оба плода были живорожденными

Анализируя **заболеваемость новорожденных** следует отметить, что в целом она имела полиорганный характер и была обусловлена, наряду с недоношенностью, в первую очередь, инфекционными осложнениями.

Так внутриутробная пневмония (41 – 95,3%) выявлена практически у всех детей, переведенных на II этап выхаживания. Ее частота в группе умерших новорожденных была в 1.6 раза ниже, что могло быть обусловлено развитием выраженной клинической картины только на 2-3 сутки после рождения.

При оценке дыхательной недостаточности (Таблица 37) следует отметить, что у большинства (40 – 75,5%) живорожденных детей имеющиеся изменения указывали на I степень ее развития (оценка по шкале Сильвермана – 4-5 баллов), реже (13 – 24,5%) – II степень (оценка – 6-7 баллов). Обращает на себя внимание, что III степени дыхательной недостаточности не отмечено. Это, вероятно, может быть обусловлено введением препаратов, содержащих сурфактант, в операционной или родильном зале всем детям сразу после рождения (53 – 100%).

Таблица 37

Исходы новорожденных на I этапе выхаживания

Исходы детей Патология	Выписаны	Умерли	Всего
Внутриутробная пневмония	41 (95,3%)*	6 (60,0%)*	47 (88,7%)
Дыхательная недостаточность (всего)	43 (100%)	10 (100%)	53 (100%)
Дыхательная недостаточность I степени	38 (88,4%)	2 (20,0%)	40 (75,5%)
Дыхательная недостаточность II степени	5 (11,6%)	8 (80,0%)	13 (24,5%)
Болезнь гиалиновых мембран (синдром дыхательных расстройств)	41 (95,3%)	7 (70,0%)	48 (90,6%)
Бронхолегочная дисплазия	9 (20,9%)	-	9 (17,0%)
Всего	43 (81,1%)	10 (18,9%)	53 (100%)

*Примечание: * – $p < 0.05$; у 100% детей отмечена сочетанная патология*

Определенное значение для последующей инвалидизации детей имеет бронхолегочная дисплазия, которая выявлена у каждого пятого ребенка, переведенного на II этап выхаживания. При этом обращало на себя внимание ее

отсутствие в группе умерших новорожденных, что может свидетельствовать в пользу отсроченного формирования данной патологии.

По мнению (Maldonado R.S., Toth C.A., 2013) причины бронхолегочной дисплазии связаны как с недоношенностью, так и методами респираторной поддержки.

Среди детей из двоен 44 (83,0%) для лечения дыхательной недостаточности потребовали проведение инвазивной искусственной вентиляции легких, у 9 (17,0%) применялись методики, создающие постоянное положительное давление в легких. Средняя длительность лечения составила в среднем $12,2 \pm 5,7$ и $14,6 \pm 5,2$ суток, соответственно. При необходимости респираторная поддержка была продолжена после перевода на II этап выхаживания. Максимальная продолжительность искусственной вентиляции легких составила 46-50 суток (у 3).

Среди 9 (20,9%) детей, у которых течение неонатального периода осложнилось развитием бронхолегочной дисплазии (Таблица 37), обращает на себя внимания длительное ($24,4 \pm 5,1$ дня) применение искусственной вентиляции легких в качестве метода респираторной поддержки. У оставшихся 34 новорожденных, длительность ИВЛ ($11,8 \pm 4,7$ дней) была значительно меньше, также у 9 использовались методы неинвазивной респираторной поддержки в течение $15,9 \pm 7,8$ дней.

Важное значение для прогноза имеет **патология центральной нервной системы** и, в первую очередь, частота развития ВЖК. В общей сложности, вне зависимости от исхода родов, ВЖК различной степени диагностированы у 28 (52,8%) недоношенных новорожденных (Таблица 38). Из них у 7 (25,0%) сразу после рождения, 21 (75,0%) – на 2-3 сутки. Среди погибших на I этапе выхаживания детей ВЖК различной степени тяжести диагностировано у 5 из 10. Частота кровоизлияний среди выживших детей в совокупности статистически значимо не отличалась ($p > 0,05$) и составила 53,5% (23 из 43). Различия отмечены в степени тяжести ВЖК (Таблица 38). Частота ВЖК II-III степени во многом

определяет исход для детей. Кровоизлияния II степени в 3 раза чаще выявлены у выживших детей (60,9% и 20,0%). Массивные внутричерепные кровоизлияния III степени диагностированы у 3 из 5 погибших детей. В группе детей, выписанных на II этап выхаживания, ВЖК III степени – в 2,8 раза реже – у 5 из 23.

Таблица 38

Частота патологии ЦНС у детей на I этапе выхаживания

Исходы детей Патология	Выписаны	Умерли	Всего
Внутрижелудочковое кровоизлияние (всего)	23 (53,5%)	5 (50,0%)	28 (52,8%)
ВЖК I степени	4 (9,3%)	1 (10,0%)	5 (9,4%)
ВЖК II степени	14 (32,6%)	1 (10,0%)	15 (28,3%)
ВЖК III степени	5 (11,6%)	3 (30,0%)	8 (15,1%)
Гидроцефалия	3 (7,0%)	-	3 (5,7%)
Церебральная ишемия + синдром угнетения	25 (58,1%)	4 (40,0%)	29 (54,7%)
Структурная незрелость центральной нервной системы	21 (48,8%)	3 (30,0%)	24 (45,3%)
Всего	43 (81,1%)	10 (18,9%)	53 (100%)

Гидроцефалия – тяжелое осложнение, связанное с нарушением циркуляции ликвора, диагностировано только у 3 (5,8%) новорожденных (на 14 ± 2 сутки) после спонтанных родов на фоне ВЖК. Они переведены в специализированный стационар для проведения хирургической коррекции в виде вентрикулоперитонеального шунтирования.

Также отмечались изменения головного мозга, не связанные с кровоизлиянием. Практически у половины детей определялась структурная незрелость (24 – 45,3%); церебральная ишемия и синдром угнетения (29 – 54,7%), которые могут свидетельствовать о поражении гипоксически-ишемического характера.

Из **сердечнососудистой патологии** наиболее часто наблюдалось открытое овальное окно и открытый артериальный поток (Таблица 39). В целом в исследовании данные изменения выявлены у 49 (94,2%) новорожденных. Среди них 14 (28,6%) – с гемодинамически значимой формой патологии. Среди выживших их частота была выше в 1.7 раза, чем в группе умерших на I этапе выхаживания, что может свидетельствовать об отсроченной диагностике данных патологий. Лечение в виде фармакологического закрытия боталлова протока ибупрофеном выполнено 12 (85,7%), хирургическое, с использованием торакоскопии, – 2 (14,3%).

Таблица 39

Исходы детей на I этапе выхаживания

Исходы детей Патология	Выписаны	Умерли	Всего
Открытое овальное окно и/или открытый артериальный проток	43 (87,8%)*	6 (12,2%)*	49 (100%)
Медицинская коррекция гемодинамически значимого открытого артериального протока	13 (92,2%)	1 (7,1%)	14 (100%)

Примечание: * – $p < 0.05$

В настоящее время одной из важных причин заболеваемости детей при экстремально ранних преждевременных родах являются **осложнения со стороны**

желудочно-кишечного тракта, в частности некротический энтероколит и его осложнения – перфорация кишечника, сепсис.

М. Yudin и соавт. (2009) указали в метаанализе, что причина НЭК имеет лекарственный характер за счет применения амоксициллина в сочетании с клавулановой кислотой. В последующем данные предположения не подтвердились, требуются дальнейшие исследования этого вопроса.

Таблица 40

Исходы детей на I этапе выхаживания

Исходы детей Патология	Выписаны	Умерли	Всего
Кишечное кровотечение	3 (7,0%)	-	3 (5,7%)
Некротический энтероколит	15 (34,9%)	1 (10,0%)	16 (30,2%)
Перфорация кишечника/полого органа	4 (9,3%)	-	4 (7,5%)
Инфекционно-токсический шок	4 (9,3%)	1 (10,0%)	5 (9,4%)
Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания	2 (4,7%)*	4 (40,0%)*	6 (11,3%)
Всего	43 (81,1%)	10 (18,9%)	53 (100%)

*Примечание: * – $p < 0.05$*

Проведение анализа показало, что НЭК чаще возникал у пациенток с патологией шейки матки (13 – 81,3%), что подтверждает инфекционный фактор, и у беременных с преэклампсией (6 – 60,0%), что предполагает хроническую гипоксию на фоне плацентарной недостаточности.

Как показало наше исследование, факторами риска развития НЭК являются недоношенность ($p < 0.05$), наличие внутриутробного инфицирования ($p < 0.05$), хроническая гипоксия плода ($p < 0.05$).

Как свидетельствуют представленные в таблице 40 данные, достоверные отличия ($p < 0.05$) были отмечены в частоте встречаемости синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, как одной из причин полиорганной недостаточности и смертности в неонатальном периоде. Указанная патология представляет собой терминальную стадию и в группе умерших новорожденных наблюдалась почти у половины, в то время как среди выживших частота ее составила всего 4,7%.

Таким образом, у детей при экстремально ранних преждевременных родах и многоплодии течение неонатального периода сопряжено с большим количеством осложнений. Как правило, у одного ребенка имеются их несколько. Основная причина полиорганной недостаточности, наряду с недоношенностью, является внутриутробная инфекция, гипоксия, специфические осложнения многоплодия, в частности монохориальной двойни (синдром фето-фетальной гемотрансфузии).

Выживаемость детей при многоплодии и экстремально ранних преждевременных родах определяется сроком гестации; исходной патологией, послужившей показанием к индуцированным родам; методом родоразрешения; состоянием ребенка при рождении; скоростью его адаптации к внеутробной жизни и характером сочетанной заболеваемости в неонатальном периоде.

3.5 Исходы детей при тройне и экстремально ранних преждевременных родах

В доступной нам литературе исходы при тройне и ЭРПР изучены не были. Определяя перинатальные исходы у пациенток с тройней и экстремально ранними преждевременными родами, в исследование включены 4 пациентки с тройней: две с дихориально триамниотической, две – с трихоиальной

триамниотической. Все роды были спонтанными и начались с преждевременного излития околоплодных вод – 2, спонтанного начала родовой деятельности – 2.

У всех пациенток при поступлении выявлена истмико-цервикальная недостаточность с пролабированием плодного пузыря.

Две пациентки родоразрешены в 22,0-24,6 недель, две – в 25,0-27,6 недель. Из них у 5 из 12 определялась антенатальная гибель одного плода. Обращает на себя внимание, что только одной (в 27,6 недель) выполнена операция кесарева сечения в связи с неподготовленностью родовых путей при преждевременном излитии околоплодных вод и началом регулярной родовой деятельности.

Средняя масса плодов составила $568,3 \pm 115$ гр (410-640 гр).

Исходы детей зависели от срока гестации. Так, в 22,0-24,6 недель, к переводу на II этап выхаживания никто из 6 не выжил.

В сроки 25,0-27,6 недель при спонтанных родах через естественные родовые пути у 1 (средняя масса – $668,3 \pm 92,5$ гр.) к переводу на II этап никто не выжил, при проведении кесарева сечения (средняя масса – $820,0 \pm 100$ гр.) – 2 из 3 детей выписаны с I этапа выхаживания (третий ребенок из тройни погиб антенатально).

Следовательно, при тройне и экстремально ранних преждевременных родах исходы для детей, даже при сроках 25,0-27,6 недель, неудовлетворительные. В целом 10 из 12 детей погибли: 5 – антенатально, 5 – постнатально.

Из-за небольшого количества троен делать заключение о каких-либо закономерностях не представляется возможным.

3.6 Инфекция и ее роль при одноплодных и многоплодных экстремально ранних преждевременных родах

Анализируя причины экстремально ранних преждевременных родов, ante- и постнатальной смертности глубоконе доношенных детей, выявить единственную из них не представлялось возможным (Таблица 10,27). Можно отметить

превалирование состояний, связанных с инфекционным процессом, в особенности при спонтанном начале родов.

При изучении результатов бактериальных посевов микрофлоры влагалища и цервикального канала у 125 (100%) матерей выявлен рост микроорганизмов в 89,5% посевах, из них условно-патогенных – 99 (79,2%): *Enterococcus faecalis* – 23,2%, *Candida albicans* – 18,4%, *Escherichia coli* – 18,4%, *Streptococcus agalactiae* – 11,2%, *Staphylococcus epidermidis* – 8,0%. Патогенные – встречались в 6.6 раз реже (*Staphylococcus aureus* – 12,0%). Нормофлора (*Lactobacillus*) установлена всего в 11 (8,8%) посевах.

Обращает на себя внимание, что выявленный спектр бактериальной флоры относится к аэробам. Отсутствие анаэробной флоры, по всей видимости, обусловлено тем, что нужны дополнительные специфические исследования для ее выявления.

Отдельно стоит отметить отсутствие в результатах роста лактобактерий. Этот факт может указывать на развитие бактериального вагиноза.

Данные различных авторов подтверждают наши выводы. По мнению Радзинского В.Е. (2013) проведение коррекции дисбиотических состояний влагалища приводит к снижению частоты спонтанного прерывания беременности, преждевременных родов, преждевременного излития околоплодных вод и других осложнений. В свою очередь, количество инфекционно-воспалительных изменений у детей снижается в несколько раз.

Особенно заслуживает интерес факт отсутствия соответствия между флорой матери и ребенка (64,0%).

Анализируя выявленный инфекционный фактор у детей, следует отметить в 72 (81,8%) исследований мазков и отделяемого наличие микрофлоры, в том числе условно-патогенной в 40 (55,6%): *Enterococcus faecalis* – 18 (45,0%), *Staphylococcus epidermidis* – 16 (40,0%), *Streptococcus agalactiae* – 6 (15,0%).

Патогенная флора (32 – 44,4%) определялась реже: *Staphylococcus haemolyticus* – 24 (75,0%), *Staphylococcus aureus* – 8 (25,0%).

Следует отметить, что о наличии вирусной инфекции у детей судили, используя метод ПЦР. В ходе обследования острая форма вирусной инфекции не выявлена ни в одном из наблюдений. Антитела класса IgG к цитомегаловирусу были выявлены у 16,4% детей в анализе крови.

О наличии вирусной инфекции также свидетельствовали данные патологоанатомического исследования антенатально погибших плодов (описано дальше).

Как известно, одним из источников первичной колонизации новорожденных является мать, а именно флора влагалища. С целью создания оптимальных условий для ребенка необходимо своевременное лечение бактериального вагиноза и нормализация микрофлоры половых путей.

3.7 Патологоанатомическое исследование погибших детей и последов при одноплодии и многоплодии

Патологоанатомическое исследование погибших антенатально или постнатально детей (Таблица 41) выявило различные изменения, свидетельствовавшие о полиорганной недостаточности. В большей мере эти изменения были обусловлены инфекцией, внутриутробной гипоксией или их сочетанием.

Для антенатальной гибели были характерны признаки внутриутробной инфекции с поражением различных органов: мелкоочаговая экссудативная или сливная пневмония, очаговый серозный или продуктивный лептоменингит, интерстициальный гепатит, эрозивный энтерит и миокардит, кардиомегалия с гипертрофией кардиомиоцитов, очаговые субэндокардиальные мелкие реактивные некрозы с петрификацией в миокарде. Часто выявлялось наличие геморрагического синдрома.

Подтверждением значимости инфекции для антенатальной и постнатальной гибели детей является морфологическое исследование последов.

В ходе анализа 93 последов (22,0-24,6 нед: 48–51,6%; 25,0-27,6 нед: 45–48,4%; спонтанные роды: 60–64,5%; индуцированные: 33–35,5%) восходящее распространение наружной инфекции (мембранит [Рисунок 14], фуникулит [Рисунок 15], хориоамнионит), характерное для любого вида инфекционного агента, диагностировано в 33 (35,5%) из них. Гематогенное инфицирование плаценты (децидуит [Рисунок 16], интервиллузит [Рисунок 17]) – в 19 (20,4%). Сочетание обоих путей – в 18 (19,4%).

Таблица 41

Наиболее частые изменения при патогистологическом исследовании плодов и новорожденных при ЭРПР

Время гибели плодов и новорожденных	Аntenатально n=63	Постнатально n=10	Всего n=73
Патология			
Генерализованная инфекция	37 (58,7%)	2 (20,0%)	39 (53,4%)
Внутриутробная пневмония	15 (23,8%)	6 (60,0%)	21 (28,8%)
Лептоменингит	11 (17,5%)	1 (10,0%)	12 (16,4%)
Внутрижелудочковое кровоизлияние	-	5 (50,0%)	5 (6,8%)
Отечный синдром при ГБП	2 (3,2%)	2 (20,0%)	4 (5,5%)
Болезнь гиалиновых мембран	-	5 (50,0%)	5 (6,8%)
Множественные ателектазы или эмфизема легких	-	6 (60,0%)	6 (8,2%)
Дистрофия / гиподисплазия / атрофия внутренних органов (тимус, сердце, головной мозг, др.)	13 (20,6%)	4 (40,0%)	17 (23,3%)

Примечание: у одного плода или новорожденного могло быть сразу несколько патологий

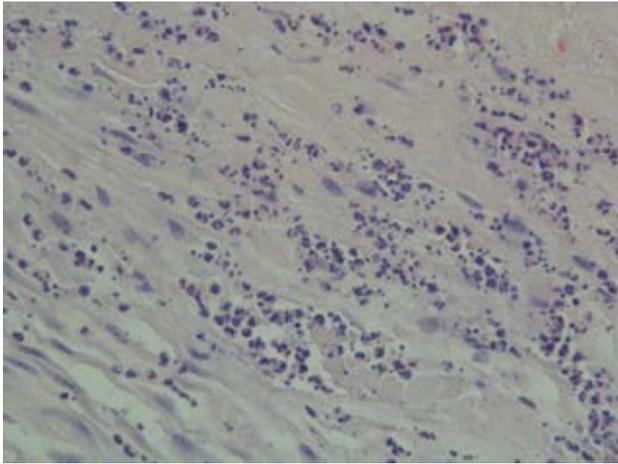


Рис. 14. Диффузный мембранит. Окр. гематоксилином и эозином. х400

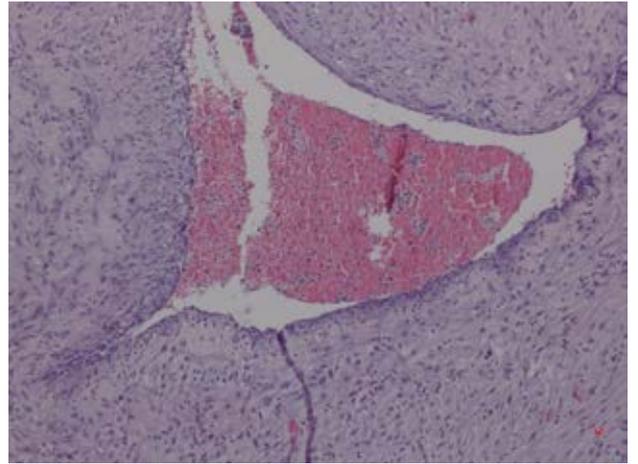


Рис. 15. Фуникулит, флебит в пуповине. Окр. гематоксилином и эозином. х100

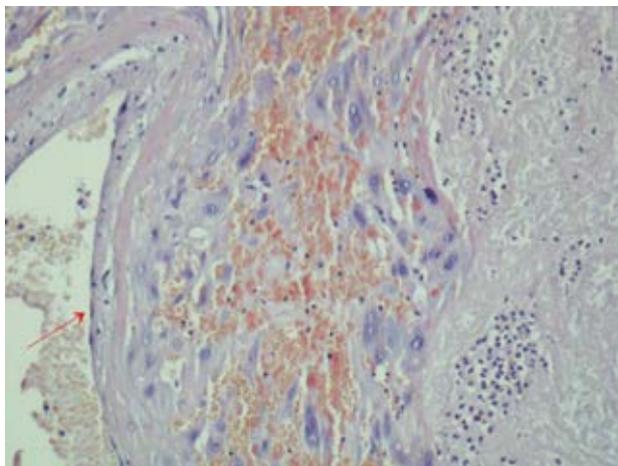


Рис. 16. Базальный децидуит. Окр. гематоксилином и эозином. х200

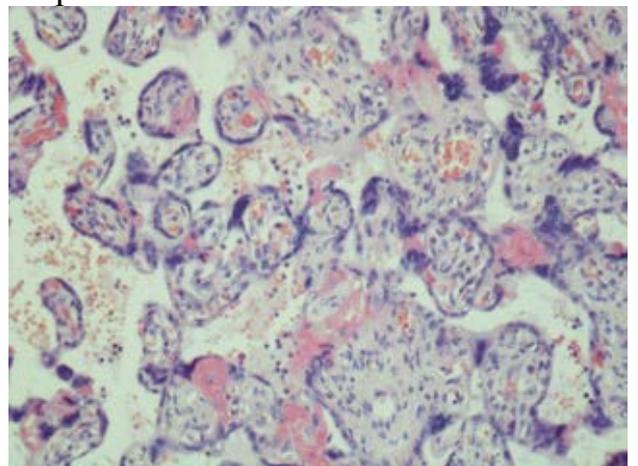


Рис. 17. Диффузный интервиллузит. Окр. гематоксилином и эозином. х200

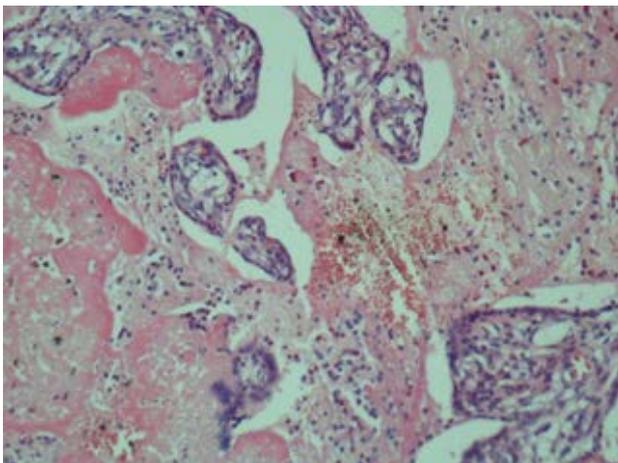


Рис. 18. Интервиллузит и хроническая фетоплацентарная недостаточность (ХФПН). Окр. гематоксилином и эозином. х200

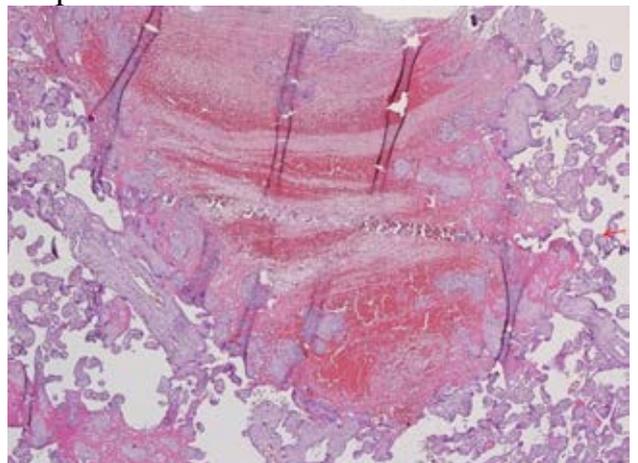


Рис. 19. Межворсинчатая гематома. Окр. гематоксилином и эозином. х40

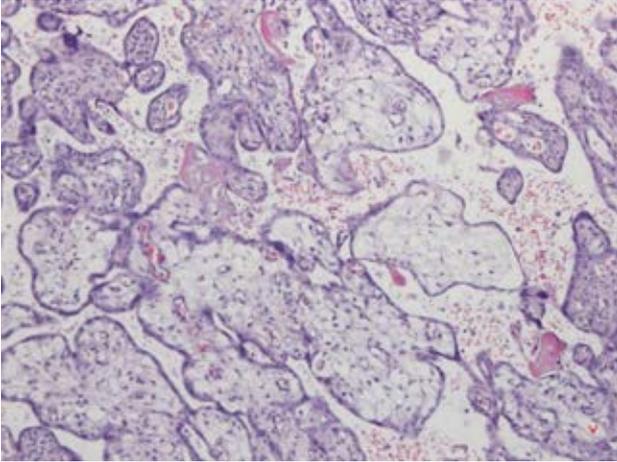


Рис. 20. Гипоплазия плаценты, задержка созревания. Промежуточные ворсины, зрелые и незрелые. Окр. гематоксилином и эозином. х100

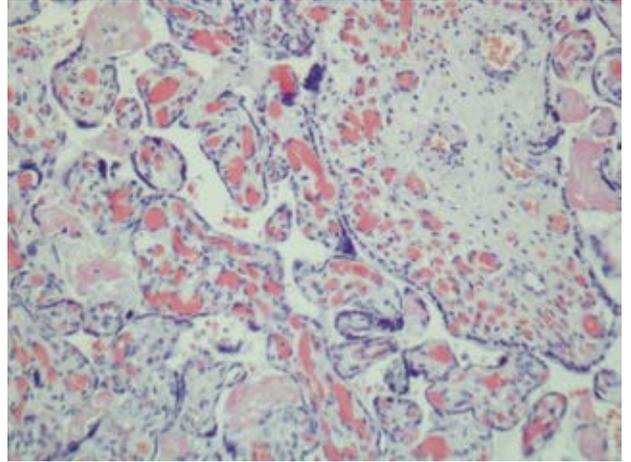


Рис. 21. Гиперплазия плаценты. Компенсаторный ангиоматоз. Окр. гематоксилином и эозином. х200

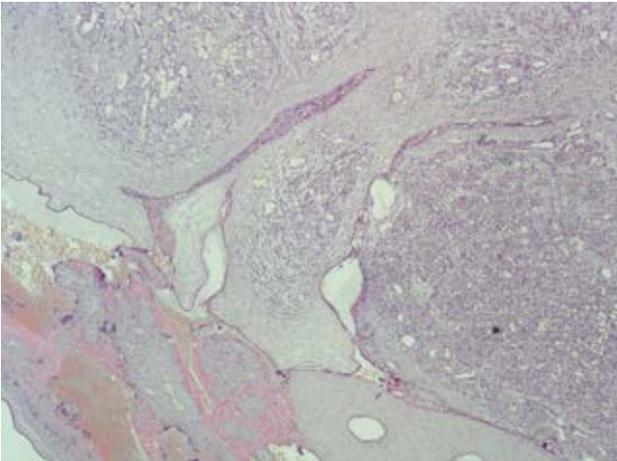


Рис. 22. Хорангиоз. Окр. гематоксилином и эозином. х40

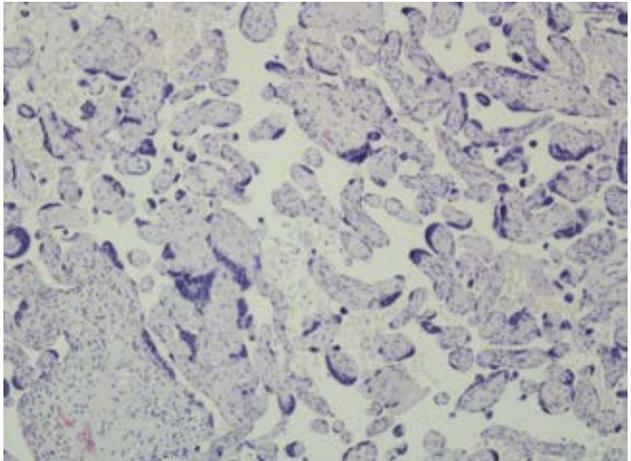


Рис. 23. ХФПН. Скопления синцитиальных почеч. Окр. гематоксилином и эозином. х100

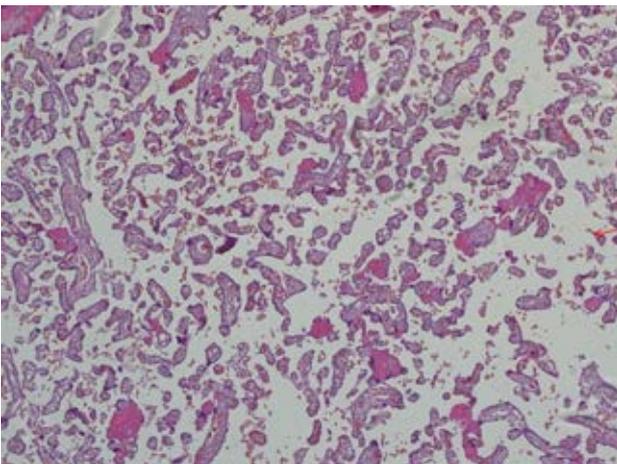


Рис. 24. Преждевременное созревание плаценты. Дистальная виллезная гипоплазия. Мелкие и очень мелкие терминальные ворсины. Окр. гематоксилином и эозином. х40

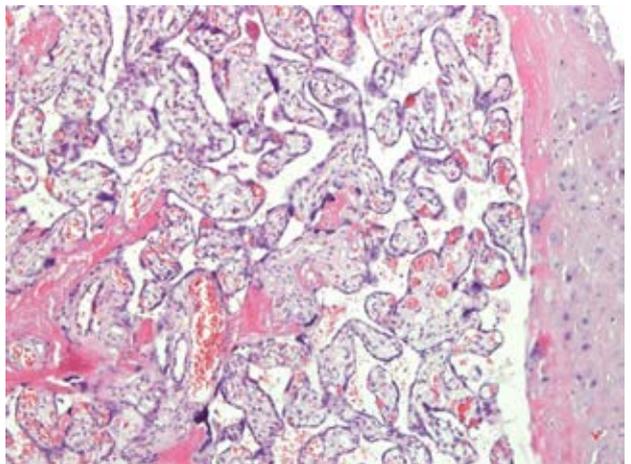


Рис. 25. Нормальная плацента. Окр. гематоксилином и эозином. х100

При сочетании инфекционных изменений с плацентарной недостаточностью (в 38 – 40,9%) [Рисунок 18] или при наличии только последней (в 21 – 22,6%) дополнительно определялись тромбозы межворсинчатого пространства, инфаркты, кровоизлияния (Рисунок 19), а также незрелость плаценты и ворсинчатого дерева (Рисунок 20,21,22,23,24). Только в 2 (2,1%) последах патологических изменений выявлено не было (Рисунок 25).

Полученные в ходе гистологического исследования последов данные указывают на необходимость своевременного выявления плацентарной недостаточности и инфекции, в том числе хронической, для проведения лечения с целью профилактики экстремально ранних преждевременных родов.

Выявленные изменения могли быть как бактериального, так и вирусного или смешанного генеза. Проявления, характерные для инфекционного процесса, по всей видимости, обусловлены глубокой недоношенностью, являющейся фоном для генерализованного течения.

Стоит отметить высокую частоту изменений, связанных с незрелостью или пороками развития, – 17 (23,3%): гиподисплазия вилочковой железы с преждевременным жировым метаморфозом, гипоплазия надпочечников с выраженным дисхронизмом в формировании дефинитивной коры, вентрикулоэктазия желудочков головного мозга, распространенный глиоз вещества головного мозга, дефицит массы головного мозга, миксоматоз створок атриовентрикулярных клапанов, нарушение лобуляции легких с субплевральным расположением крупных бронхов и сосудов, пиелозктазия почек.

Для детей, погибших постнатально (Таблица 41), характерны последствия инфекционного процесса, множественные ателектазы в легких, патология ЦНС, в первую очередь ВЖК III степени.

Морфологическое исследование последов выполнено в 22,0-24,6 недель – 16 (30,8%), 25,0-27,6 недель – 36 (69,2%), после спонтанных родов – 33 (63,5%), индуцированных – 19 (36,5%). Из 52 проанализированных последов в 25 (48,1%) выявлено восходящее распространение инфекции (мембранит, фуникулит,

хориоамнионит), характерное для любого вида инфекционного агента. Гематогенное инфицирование плаценты (децидуит, интервиллузит) установлены у 23 (44,2%). Сочетание обоих путей распространения инфекции – у 10 (19,2%).

При сочетании инфекционных изменений с плацентарной недостаточностью (в 10 – 19,2%) или при наличии только последней (в 20 – 38,5%) дополнительно определялись тромбозы межворсинчатого пространства, инфаркты, кровоизлияния, а также незрелость плаценты и ворсинчатого дерева. Только в 4 (7,6%) последах патологических изменений выявлено не было.

Высокая частота (58,7%) выявления внутриутробной инфекции у плодов и наличие признаков воспаления (92,3%) в исследованных последах указывают на то, что основной причиной экстремально ранних преждевременных родов является инфекция и плацентарная недостаточность. С учетом этого необходимо своевременное выявление инфекции – в предгравидарный период, плацентарной недостаточности – во время беременности, для проведения лечения с целью профилактики экстремально ранних преждевременных родов.

3.8 Состояние новорожденных после экстремально ранних преждевременных родов на II этапе выхаживания

Среди детей, переведенных на II этап выхаживания, состояние удалось проследить у 42 (38,5%) из 109 переведенных. К моменту выписки со II этапа погибло 11 (26,2%) детей.

Выписаны со II этапа выхаживания 31 (73,8%). У всех отмечена та или иная сочетанная патология (Таблица 42).

По нашим данным, в основном (28 – 90,3%) выживали новорожденные, родившиеся в 26,0-27,6 недель.

Исходы и состояние здоровья детей при выписке со II этапа выхаживания

Исходы детей Заболевание	Выписаны	Умерли	Всего
Патология ЦНС (гидроцефалия, ПВЛ, судороги, с-м вегетативных дисфункций и др.)	31	10	41
Патология дыхательной системы (БЛД, БГМ, ДН)	27	7	34
Инфекционные осложнения (пневмония, трахеобронхит, сепсис, НЭК, инф. мочевыв. путей, катетерассоц. инф.)	29	10	39
Патология органов зрения (ретинопатия, блефароптоз)	24	-	24
Всего	31 (73,8%)	11 (26,2%)	42 (100%)

У большинства превалировала патология ЦНС: гидроцефалия – 6 (17,1%), перивентрикулярная лейкомаляция – 5 (14,3%), судороги – 5 (14,3%), синдром вегетативных дисфункций – 3 (8,6%).

Гидроцефалия головного мозга потребовала проведение лечебных мероприятий по созданию искусственного вентрикулоперитонеального шунта. У всех (6) – с эффектом.

Заболевания дыхательной системы: бронхолегочная дисплазия – 20 (57,1%), дыхательная недостаточность – (28,6%), болезнь гиалиновых мембран – 7 (20,0%). На 1-2 месяце жизни у 5 из 20 детей по поводу бронхолегочной дисплазии выполнена лобэктомия с положительным эффектом.

Патология органа зрения в форме ретинопатии недоношенных установлена у 24 (68,6%), активная форма заболевания – 8 (22,9%). С целью остановки прогрессирования заболевания всем выполнена лазеркоагуляция сетчатки, являющаяся общепризнанным методом лечения данной патологии.

Таким образом, исследование показало, что ближайшие и отдаленные результаты крайне неблагоприятные. Использование современных медицинских технологий (аппараты респираторной поддержки, кувезы, лазеркоагуляция

сетчатки, вентрикулоперитонеальное шунтирование, лобэктомия и других) на всех этапах выхаживания детей после экстремально ранних преждевременных родов снижает летальность от тяжелой органической патологии, но не исключает заболеваемость, способствующую инвалидизации детей. Улучшение отдаленных результатов развития детей требует дальнейших исследований и внедрения новых технологий.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Преждевременные роды остаются одной из главных мировых проблем. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно в мире рождается около 15 миллионов недоношенных детей.

Проблема преждевременных родов приобрела особое значение с 2012г., когда в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации вступили в силу новые критерии регистрации новорожденных, рекомендованные Всемирной организацией здравоохранения: для оказания помощи недоношенным новорожденным со сроком гестации 22,0-27,6 недель, родившимся с признаками жизни, необходимо проводить реанимационные мероприятия в полном объеме. Перинатальные исходы, ближайшие и отдаленные, экстремально ранних преждевременных родов, как при одноплодии, так и многоплодии, в России окончательно не изучены.

В большинстве стран, включая развитые (Бельгия, Италия, Испания, Франция и др.), полный объем реанимационных мероприятий недоношенным детям в 22,0-23,6 недель не проводится, либо на него необходимо согласие родителей. В России полный объем реанимационных мероприятий осуществляется с 22,0 недель. Целесообразность этого не определена. Отдаленные исходы у детей, родившихся в 22,0-24,6 недель, окончательно не изучены.

По нашим оценкам стоимость 1 койко-дня на I этапе выхаживания глубоконедоношенных детей (отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных) составляет около 35 тыс. руб. На выхаживание каждого ребенка до перевода на II этап в среднем требуется 560 тыс. руб. Затраты до выписки со II этапа варьируют от 280 тыс. руб. до 517 тыс. руб. В США приводится цифра 274 тыс. долл. США – для ребенка массой менее 750г и 139 тыс. долл. США – ребенка массой от 750г до 999г (Gallagher K., и соавт., 2014).

Не вызывает сомнения тот факт, что проблема выхаживания, лечения осложнений и улучшения исходов глубоконедоношенных детей – в большей мере проблема неонатологов и педиатров. Мы в своей работе, в основном, касались акушерских вопросов, таких как факторы риска экстремально ранних преждевременных родов, ранняя диагностика, исходы лечения и пролонгирования беременности, выбор оптимальной тактики родоразрешения, в зависимости от особенностей акушерского анамнеза, паритета, сопутствующей экстрагенитальной и гинекологической патологии, характера начала родов и состояния плода.

В литературе, как при одноплодии, так и многоплодии, отсутствует анализ влияния на перинатальные исходы методов родоразрешения в зависимости от характера наступления родов: спонтанные и индуцированные. В тоже время, данный подход позволит более четко определить причины экстремально ранних преждевременных родов, методы их профилактики.

Целью данной работы является определение путей снижения частоты экстремально ранних преждевременных родов и их последствий для детей.

Частоту экстремально ранних преждевременных родов при одноплодии и многоплодии отдельно по литературным данным оценить сложно, поскольку представленные значения встречаемости их представлены в совокупности или в отдельных лечебных учреждениях (Berger T.M., Vernet V., 2011).

По нашим данным, полученным за 9 лет в московском городском Центре Планирования Семьи и Репродукции Департамента Здравоохранения Москвы, отмечается, что частота преждевременных и экстремально ранних преждевременных родов сопоставима с литературными (по данным ВОЗ). Частота преждевременных родов при одноплодии и многоплодии составляла – 3,1%-6,6% и 51,0%-69,4%, соответственно; экстремально ранних преждевременных родов – 0,24%-0,47% и 1,5%-7,7%, соответственно. В структуре преждевременных родов на долю экстремально ранних преждевременных родов приходится 6,4%-8,2% и

2,8%-12,5%, соответственно. Представленные данные свидетельствуют о том, что многоплодие – одна из главных причин как ПР, так и ЭРПР.

Частота экстремально ранних преждевременных родов в ЦПСиР имеет тенденцию к увеличению, что может быть обусловлено спецификой деятельности родильного учреждения: концентрации пациенток с угрозой экстремально ранних преждевременных родов; гемолитической болезнью плода; многоплодием; синдромом фето-фетальной гемотрансфузии.

Литературные данные относительно частоты экстремально ранних преждевременных родов представлены без учета характера деления их на спонтанные и индуцированные (Romero R., Dey S.K., и соавт., 2014).

В нашем исследовании относительная частота спонтанных родов при одноплодии составила 65,7%, при многоплодии – 69,1%; индуцированных – 34,3% и 30,9%, соответственно.

При этом в 22,0-24,6 недель процент спонтанных родов был выше в 1.2-1.3 раза, чем в 25,0-27,6 недель.

Проблема экстремально ранних преждевременных родов в большей мере связана с перинатальной смертностью и заболеваемостью. Перинатальная смертность при спонтанных и индуцированных родах, как при одноплодии, так и многоплодии, в большей мере обусловлена антенатальной гибелью плода (173 – 53,9%): 22,0-24,6 недель – 96 (87,3%), 25,0-27,6 недель – 77 (36,5%) детей. При одноплодии в 22,0-24,6 недель антенатально погибли – 54 (84,4%), в 25,0-27,6 недель – 39 (33,3%), при многоплодии – 42 (91,3%) и 38 (40,4%), соответственно.

При спонтанных родах антенатальная смертность составила – 103 (47,5%), ранняя неонатальная – 17 (14,9%); выжили к переводу на II этап выхаживания – 82 (71,9%). При индуцированных родах указанные показатели составили 70 (67,3%), 4 (11,8%) и 27 (79,4%), соответственно. Сравнительная оценка меду ними приведена далее.

Таким образом, проведенный анализ показал высокую перинатальную смертность, особенно в 22,0-24,6 недель. В указанные сроки беременности

наиболее значимым фактором риска перинатальной смертности при ЭРПР является многоплодие.

При оценке антенатальной и ранней неонатальной смертности детей при экстремально ранних преждевременных родах выявлены значительные отличия в зависимости от срока гестации.

С увеличением срока гестации антенатальная гибель снижалась в 2.4 раза, а ранняя неонатальная почти в 6.0 раз. При одноплодии – в 2.5 и 2.3 раза, при многоплодии – в 7.8 и 6.2 раза, соответственно. Аналогичные данные получены в работах Т.М. Berger (2011), С.Р. Howson (2013), F. Serenius (2014), Несмотря на жизнеспособность плода, начиная с 22,0 недель, исследователи указывали на крайне низкую выживаемость новорожденных: 0-5,0% в 22,0-22,6; 4,0-52,0% в 23,0-23,6; 30,0-67,0% в 24,0-24,6; 51,0-81,0% в 25,0-25,6 недель, – то есть с уменьшением срока гестации летальность возрастала.

По данным проведенного анализа удалось установить, что, независимо от характера наступления родовой деятельности и количества плодов, причины антенатальной и ранней неонатальной смертности были различны. Тем не менее, основной (у 46 [39,3%] при спонтанных родах, у 37 [43,5%] при индуцированных) являлись состояния, связанные с наличием инфекции. Об этом свидетельствовали данные патологоанатомического и патогистологического исследования плодов и последов.

В исследуемой группе пациенток преобладали представители условно-патогенной микрофлоры (*Enterococcus faecalis* – 23,2%, *Candida albicans* – 18,4%, *Escherichia coli* – 18,4%, *Streptococcus agalactiae* – 11,2%, *Staphylococcus epidermidis* – 8,0%). Патогенные (*Staphylococcus aureus*) – встречались в 6,6 раза реже (12,0%). Нормофлора установлена всего в 8,8% посевах.

Е.С. Березовская (2013), R. Romero (2014), R.N. Fichorova (2015), приводят разные сочетания микроорганизмов, участвующих в формировании микробного пейзажа половых путей. Тем не менее, все сходятся в одном: преобладание

патогенной и условно-патогенной флоры со снижением числа лактобактерий негативно влияет на исходы беременности.

Подтверждением инфекционного генеза антенатальной гибели плодов являлось вскрытие погибших детей. У большинства из них (39 – 53,4%) обнаружены признаки инфицирования (мелкоочаговая экссудативная или сливная пневмония (21 – 28,8%), очаговый серозный или продуктивный лептоменингит (12 – 16,4%), интерстициальный гепатит (10 – 13,7%), мелкие реактивные некрозы с петрификацией в миокарде (6 – 8,2%)). Об инфицировании свидетельствовали и данные патогистологического исследования последов у 28 (53,8%) – мембранит, фуникулит, хориоамнионит, децидуит, интервиллузит.

Для антенатальной и постнатальной гибели общей причиной являлась также хроническая гипоксия плода, связанная с плацентарной недостаточностью. Об этом свидетельствовали признаки фетоплацентарной недостаточности, отмеченные при исследовании последов у 30 (57,7%): (незрелость плаценты и ворсинчатого дерева – 13, тромбозы межворсинчатого пространства – 12, инфаркты и кровоизлияния – 5). Нельзя исключить связь фетоплацентарной недостаточности и инфицирования, оказывающих сочетанное воздействие на плод, ухудшающих исходы (Кузнецов В.П., Торчинов А.М., Цахилова С.Г. и соавт, 2013). В нашем исследовании сочетание двух факторов выявлено у 20 (38,4%) антенатально погибших детей. Подтверждено, что независимо от источника проникновения возбудителя к плоду внутриутробная инфекция начинается в плаценте, что проявляется морфологически воспалительными изменениями в амниотической, хориальной оболочках и пуповине. Сочетание гистологических признаков плацентарной недостаточности и воспалительных изменений в последе взаимосвязано с осложненным течением беременности, а также ухудшает перинатальные исходы.

Причинами антенатальной гибели 7 (5,0%) явились врожденные пороки развития несовместимые с жизнью: аморфный плод (у 5), гипопластическая дисплазия почек (у 1), анэнцефалия (у 1). Указанные пороки возможно было

диагностировать до 22,0 недель (Шелестова М.Л., 2015). Поэтому в плане снижения экстремально ранних преждевременных родов большое значение имеет выявление врожденных патологий, особенно в рамках скрининга в 12,0-14,0 недель.

Одной из причин антенатальной гибели у пациенток с одноплодной беременностью была гемолитическая болезнь плода тяжелой степени (19 – 38,8%), признаки которой диагностированы в 20-22 недели. Патогенетическое лечение в виде кордоцентеза с внутриутробным переливанием крови проведено 10 (52,6%), у остальных 9 (47,4%) диагностирована антенатальная гибель плода.

Для снижения частота экстремально ранних преждевременных родов у Rh(-) -отрицательных пациенток безусловно важна своевременная профилактика гемолитической болезни плода и новорожденного за счет своевременного введения антирезусного иммуноглобулина.

Специфическим осложнением, характерным для многоплодной беременности и монохориального типа плацентации, являлся синдром фето-фетальной гемотрансфузии, диагностированный у 24 (37,5%) пациенток. Синдром обратной артериальной перфузии выявлен у 3 (12,5%) из них. При многоплодии с целью коррекции проявлений синдрома фето-фетальной гемотрансфузии 8 (33,3%) пациенткам в сроки 16-22 недели в ЦПСИР проведено патогенетическое лечение – селективная фетоскопическая лазерная коагуляция фето-фетальных анастомозов; 4 (16,7%) – амниодренирование. У 5 (62,5%) из 8 пациенток, кому выполнена фетоскопическая лазерная коагуляция фето-фетальных анастомозов, произошла антенатальная гибель двух плодов. У 1 (12,5%) – одного плода. У 2 двух выжили оба плода. Следует отметить, что если указанного лечения не проводилось, летальность была выше в 1.3 раза (13 – 81,3%). При анализе перинатальных исходов выявлено, что проведение фетоскопической лазерной коагуляции фето-фетальных анастомозов увеличило живорожденность детей из монохориальных двоен в 2.5 раза в 25,0-27,6 недель. Несмотря на проведение

указанной терапии, беременность закончилась экстремально ранними преждевременными родами.

При ЭРПР имеет значение не только смертность детей и ее причины, но и заболеваемость и выживаемость к переводу на II этап выхаживания. Проанализированы основные заболевания, определяющие постнатальные исходы. Почти у 90,0% отмечена сочетанная патология.

Анализируя причины постнатальной смертности и заболеваемости следует отметить, что при сравнении полученных результатов со статистикой начала 2000-х годов (Morris S., 2006) определяется тенденция к смене причин гибели среди недоношенных детей, в частности, после экстремально ранних преждевременных родов. Если ранее большее количество детей погибали от последствий дыхательной недостаточности и респираторного дистресс-синдрома новорожденных, то после внедрения в практику аппаратов искусственной вентиляции легких, приспособленных для недоношенных детей, и препаратов сурфактанта на первое место среди причин неонатальной летальности вышли ВЖК, НЭК и сепсис.

У 13 (38,2%) погибших в неонатальном периоде детей выявлены церебральные поражения (в 22,0-24,6 недель – 9 (69,2%), в 25,0-27,6 недель – 4 (30,8%)), в первую очередь – внутрижелудочковые кровоизлияния III степени. Лишь 2 (5,9%) ребенка погибли от сердечной недостаточности.

При изучении патологии выживших недоношенных детей в неонатальном периоде нами показано, что состояние ребенка при рождении предопределяет исход экстремально ранних преждевременных родов. Одним из возможных критериев его прогнозирования является оценка новорожденных по шкале Апгар, которая может использоваться для определения степени асфиксии.

Вопрос относительно применимости шкалы Апгар с целью оценки состояния детей, рожденных до 28,0 недель гестации, изучается достаточно давно. Несмотря на разную степень корреляции между отдельными составляющими балльной оценки и исходами детей, в целом (Bartman T., 2015) показана

возможность использования шкалы при экстремально ранних преждевременных родах. При этом приоритет отдается оценке на 5 минуте жизни.

Среди погибших детей 50,0% родились в состоянии тяжелой асфиксии и 50,0% – асфиксии средней тяжести. При благоприятном исходе частота асфиксии средней степени тяжести была в 1,7 раз выше, чем у погибших. На исход, в основном, влияла асфиксия тяжелой степени. При одноплодии ее частота была в 3,2 раз выше в группе с летальным исходом, по сравнению с группой выживших детей, при многоплодии – в 3,6 раз.

Анализ зависимости между методом родоразрешения и тяжестью асфиксии показал, что тяжелая асфиксия выявлена чаще среди детей, рожденных через естественные родовые пути (при одноплодии и многоплодии – 2,5% и 2,1%, соответственно). После проведения кесарева сечения этот показатель был ниже, соответственно, в 5,9 и 6,8 раз.

При оценке дыхательных расстройств у новорожденных следует отметить, что у большинства (40 – 75,5%) детей имеющиеся изменения указывали на I степень дыхательной недостаточности (оценка по шкале Сильвермана – 4-5 баллов), реже (13 – 24,5%) – II степень (оценка – 6-7 баллов). Обращает на себя внимание, что III степени дыхательной недостаточности не отмечено.

Это, вероятно, может свидетельствовать об эффективности современных подходов в профилактике респираторного дистресс-синдрома и дыхательной недостаточности: введение препаратов, содержащих сурфактант, в операционной или родильном зале всем детям сразу после рождения и применение аппаратных методов респираторной поддержки (инвазивная и неинвазивная искусственная вентиляция легких).

Особое внимание уделялось мониторингу показателя SpO₂. По данным исследований концентрация выше 95% приводит к значительному росту частоты ретинопатии недоношенных (Maldonado R.S., 2013). При снижении концентрации менее 85% – происходит рост неонатальной смертности.

Подбор и коррекция уровня насыщения крови кислородом осуществлялась путем изменения концентрации кислорода в подаваемом воздухе при искусственной вентиляции легких.

На исходы детей после экстремально ранних преждевременных родов влияет частота развития бронхолегочной дисплазии, связанная с нарушением развития легких вследствие действия большого количества пренатальных (внутриутробное воспаление) и постнатальных (кислород, баротравма) факторов на фоне незавершенности альвеоло- и ангиогенеза. Установлено, что нарушение функции легких новорожденного может в последствие приводить к повышению частоты заболеваний дыхательных путей инфекционной и неинфекционной этиологии (Landry J.S., 2011). С целью профилактики развития бронхолегочной дисплазии в стационаре проводились следующие мероприятия: у всех применялись кортикостероиды, а также препараты сурфактанта непосредственно в родильном зале или операционной с целью профилактики респираторного дистресс-синдрома; сокращение использования инвазивных методов искусственной вентиляции легких и их замещение вентиляцией постоянным положительным давлением (СРАР) [30 – 21,3%], тщательный контроль и поддержание на более низком уровне насыщения крови кислородом.

Важное значение для прогноза имеет патология центральной нервной системы и, в первую очередь, внутрижелудочковые кровоизлияния, поскольку на их частоту влияют недоношенность и незрелость сосудистой системы.

В многочисленных исследованиях (Al-Abdi S.Y., 2014) показано, что ВЖК – основная причина летальности глубоко недоношенных детей.

В ходе нашего исследования установлено, что частота ВЖК различной степени у погибших и выживших детей достоверно не отличалась (50,0% и 53,5%, соответственно).

Результаты проведенного нами исследования свидетельствовали о том, что частота ВЖК прямо пропорциональна сроку гестации, а прогноз зависит от степени тяжести кровоизлияния. Касаясь срока гестации, отмечено, что в 22,0-

24,6 недель ВЖК было у 8 (12,5%), в 25,0-27,6 недель – 38 (32,5%) детей. Вероятно, указанная разница может быть обусловлена высокой летальности новорожденных в 22,0-24,6 недель. Гибель происходила раньше, чем было выявлено ВЖК.

Различия в прогнозе отмечены в зависимости от степени тяжести ВЖК. Частота ВЖК I степени не отличалась существенно в группах с различным исходом. В противоположность этому, частота ВЖК II-III степени во многом определяла исход для детей. Кровоизлияния II степени в 3,3 раза чаще выявлены у выживших детей (32,6%), по сравнению с погибшими на I этапе (10,0%). Массивные внутричерепные кровоизлияния III степени диагностированы у 30,0% погибших детей; в группе детей, переведенных на II этап выхаживания, – в 2,6 раза реже (11,6%).

Проведенные в клинике исследования (Херсонская Е.Б., 2003; Выхристюк Ю.В., 2005) показали, что спонтанное начало родов (преждевременное излитие околоплодных вод и закрытая шейка матки) является фактором риска развития ВЖК. Поэтому при незрелой шейке матки всем проводили кесарево сечение. При спонтанных родах через естественные родовые пути ВЖК III степени наблюдалось у 10 (17,2%), при кесаревом сечении – в 1.6 раз меньше (6 – 10,9%). В свою очередь при индуцированном кесаревом сечении, когда операция выполнена по экстремальным показаниям, не связанным с началом родов, частота ВЖК III степени была в 1.3 раза меньше (6 – 13,3%), чем при спонтанном начале родов.

Таким образом, ВЖК III степени связано не столько с возможным травматическим повреждением, сколько с незрелостью структур центральной нервной системы, профилактика которой окончательно не разработана.

С целью снижения травматизации и уменьшения риска развития ВЖК предложены следующие подходы к родоразрешению (Савельева Г.М., Шалина Р.И. и соавт. 2014; Башмакова Н.В., 2014): регионарная анестезия; разрез на матке или эпизиотомия, обеспечивающие бережное выведение головки; отсутствие

тракций как в родах, так и при кесаревом сечении за головку; извлечение в целом плодном пузыре при кесаревом сечении (при индуцированных родах).

Из сердечно-сосудистой патологии наиболее часто наблюдалось открытое овальное окно и открытый артериальный поток. В целом в исследовании данные изменения выявлены у 148 (92,6%) новорожденных. Среди них 42 (28,4%) – с гемодинамически значимой формой патологии. Среди выживших их частота была выше в 1.7 раза, чем в группе умерших на I этапе выхаживания, что может свидетельствовать об отсроченной диагностике данных патологий. Лечение в виде фармакологического закрытия боталлова протока ибупрофеном выполнено 35 (83,3%), хирургическое, с использованием торакоскопии, – 7 (16,7%).

Среди патологий желудочно-кишечного тракта наиболее значимой для перинатальных исходов являлся некротический энтероколит, при развитии которого возможна перфорация кишечника, сепсис. Исследователями отмечено (Rose A.T., 2018), что развитию НЭК предрасполагает инфицирование и гипоксия. Ранее предполагалось, что причиной некротического энтероколита может быть назначение амоксициллина в сочетании с клавулановой кислотой (Kenyon S.L., 2001). В последующем данные предположения не подтвердились, в тоже время, для опровержения данной теории требуются дальнейшие многоцентровые исследования.

В ходе нашего исследования определены достоверные ($p < 0.05$) факторы риска развития НЭК: длительная угроза прерывания беременности, хроническая внутриутробная гипоксия, инфицирование. Не менее важная причина – недоношенность. Указанное сочетание факторов обнаружено у большинства детей с НЭК.

Таким образом, главная проблема экстремально ранних преждевременных родов заключается не только в высокой перинатальной смертности детей и их низкой выживаемости, но и в тех последствиях, связанных, в первую очередь, с глубокой недоношенностью, а также полиорганной недостаточностью.

При экстремально ранних преждевременных родах наряду с выживаемостью важным вопросом являются результаты развития детей, как в раннем неонатальном, так и младенческом периодах. Исходы детей, рожденных после экстремально ранних преждевременных родов, недостаточно изучены не только в России, но и за рубежом (Moore T., 2012).

Состояние новорожденных на II этапе выхаживания удалось проследить у 42 (38,5%) из 109 переведенных. Выписан из учреждений II этапа 31 (73,8%) ребенок.

По нашим данным, в основном (28 – 90,3%) выживали новорожденные, родившиеся в 26,0-27,6 недель.

Анализ состояния детей свидетельствует о том, что на II этапе высокая смертность (25,5%) и заболеваемость (100%). У всех детей отмечена та или иная сочетанная патология. У большинства (46 – 97,9%) превалировала патология центральной нервной системы: гидроцефалия – 6 (17,1%), перивентрикулярная лейкомаляция – 5 (14,3%), судороги – 5 (14,3%), синдром вегетативных дисфункций – 3 (8,6%).

Заболевания дыхательной системы: бронхолегочная дисплазия – 20 (57,1%), дыхательная недостаточность – (28,6%), болезнь гиалиновых мембран – 7 (20,0%).

Патология органа зрения в форме ретинопатии недоношенных установлена у 24 (68,6%), активная форма заболевания – 8 (22,9%).

Важное значение для улучшения качества жизни детей имеют современные технологии, в частности, использование оперативных методик.

При гидроцефалии головного мозга у 6 детей произведены лечебные мероприятия по созданию искусственного вентрикуло-перитонельного шунта, с эффектом.

У 5 из 20 детей на 1-2 месяце жизни выполнена лобэктомия по поводу бронхолегочной дисплазии с положительным эффектом.

С целью остановки прогрессирования ретинопатии и профилактики слепоты в будущем, всем выполнена лазеркоагуляция сетчатки, являющаяся общепризнанным методом лечения данной патологии.

Таким образом, главная проблема ЭРПР, особенно до 25,6 недель, заключается не только в высокой ПС детей и их низкой выживаемости, но и в тех последствиях, связанных, в первую очередь, с глубокой недоношенностью, вызванной полиорганной недостаточностью, которая, в первую очередь, ставит вопрос о профилактике ЭРПР.

Исходя из представленных данных основные диагностические и лечебные мероприятия для профилактики спонтанных ЭРПР следующие: своевременное выявление факторов риска ЭРПР; инфекции, адекватное ее лечение; устранение сократительной деятельности матки во время беременности; своевременная диагностика и коррекция ИЦН, оптимальные тактики при ПИОВ и родоразрешении.

Профилактика индуцированных родов представляет более сложную проблему, поскольку она связана со своевременной диагностикой и коррекцией СФФГ при МХ типе плацентации, профилактикой гемолитической болезни плода и Rh-сенсibilизации, так и с пока еще не предвиденными клиническими обстоятельствами: профилактикой антенатальной гибели и экстремальных состояний плода, кровотечений, особенно ПОНРП. Касаясь преэклампсии следует отметить, что лечение ранней преэклампсии, симптомы которой проявляются к 25,0-26,0 неделям и, как правило, сочетающейся с плацентарной недостаточностью, было неэффективным. Пролонгирование беременности чревато тяжелыми осложнениями для матери.

Важное значение для снижения частоты ЭРПР и повышения выживаемости имеет анализ факторов риска и причин преждевременного родоразрешения родов при одноплодии и многоплодии.

Проведен анализ анамнеза экстрагенитальной и гинекологической патологии, паритета, течения и осложнений беременности 249 пациенток с экстремально ранними преждевременными родами.

Учитывая актуальность проблемы преждевременных и экстремально ранних преждевременных родов, существует большое число исследований, целью которых являлось выявление факторов риска данных состояний. Поскольку каждый автор приводит свои выводы, в большом массиве сложно выявить истинные факторы риска, при которых возможны экстремально ранние преждевременные роды.

Касаясь конкретно экстремально ранних преждевременных родов, О.В. Атлосов и соавт. (2012), J. Villar и соавт. (2012) отметили следующие наиболее частые факторы риска: инфекционные заболевания гениталий, синдром поликистозных яичников, миома матки, плацентарная недостаточность, преэклампсия, многоплодная беременность, аномалии расположения плаценты и развития матки.

S.M. Kim и соавт. (2012) в своей работе указывали на роль возраста беременной на исход преждевременных родов. Среди пациенток, включенных в исследование, отмечено, что возраст их варьировал от 18 до 47 лет. Обращает на себя внимание, что более чем у половины (160 – 64,3%) возраст был старше 30 лет, у 14 (5,6%) >40 лет. При одноплодии – 122 (67,4%) и 12 (6,6%), многоплодии – 38 (59,4%) и 2 (3,1%), соответственно.

В ходе нашей работы не было отмечено различий в частоте сопутствующей патологии у женщин с одноплодием и многоплодием. Выявлена относительно высокая экстрагенитальная (95,6% и 92,6%) и гинекологическая (81,2% и 82,4%) заболеваемость по отношению к популяции (80,0% и 40,0%, соответственно).

Среди экстрагенитальной патологии при спонтанных родах наиболее часто встречались заболевания, связанные с инфекцией: болезни дыхательных путей (162 – 89,5%), желудочно-кишечного тракта (54 – 29,8%), почек и мочевыводящих путей (цистит) (27 – 14,9%).

Для индуцированных родов дополнительное значение имела патология сердечно-сосудистой системы (24 – 28,9%), дефекты гемостаза (7 – 8,4%).

Частота гинекологических заболеваний при спонтанных родах составила 87,2%, что в 2,1 раза выше ($p < 0.05$) чем в популяции. Наиболее часто присутствовали указания на наличие эктопии шейки матки (41,2%), в 2,7-2,9 раза чаще, чем в популяции ($p < 0.05$). Высокая частота эктопии шейки матки ($p < 0.05$) у пациенток с экстремально ранними преждевременными родами ставит вопрос об адекватной ее терапии в прегравидарном периоде, особенно у пациенток, планирующих ЭКО.

В опубликованных исследованиях (Kim S.M., 2012; Fichorova R.N., 2015) значительное место уделялось изучению инфекции, как основного фактора риска и причины, определяющей наступление экстремально ранних преждевременных родов. Влияние инфекции связано с накоплением медиаторов воспаления: цитокинов (ФНО- α , IL-1), хемокинов (IL-8), активных форм кислорода и повышением синтеза и активности матриксных металлопротеиназ (ММП-8 и ММП-9). Матриксные металлопротеиназы обеспечивают расщепление коллагена, апоптоз клеток, разрушение фибронектина и протеогликанов в плодных оболочках с нарушением их целостности.

Инфекционный агент также приводит к инфицированию плода и, зачастую, развитию хориоамнионита. При этом хориоамнионит, развивающийся при инфицировании, может быть как причиной преждевременного излития околоплодных вод, так и его следствием (Kim C.J., 2015; Saghafi N., 2018).

Более точно о наличии инфицирования в нашем исследовании свидетельствовали данные микробиологического анализа посевов содержимого половых путей.

Обращает на себя внимание, что у пациенток со спонтанными родами, как при одноплодии, так и многоплодии, частота бесплодия в 2,3 раза выше, чем в популяции ($p < 0.05$). При индуцированных родах, в отличие от спонтанных, частота бесплодия была ниже, чем в популяции, в 3 раза. К тому же до 30 лет

причиной бесплодия чаще был трубно-перитонеальный фактор, после – сниженный овариальный резерв.

Следует отметить, что высокая частота ЭКО в целом при одноплодии (22 – 12,2%) и многоплодии (25 – 36,8%) связана с частотой бесплодия. Особенно часто (18 – 72,0%) ЭКО проводили у пациенток, возраст которых превышал 30 лет.

Касаясь паритета пациенток, включенных в исследование, стоит отметить, что как при спонтанных, так и индуцированных родах, при одноплодии и многоплодии, первородящих было в 1,3 раза больше, чем повторнородящих.

При анализе невынашивания беременности (преждевременные роды или выкидыш в анамнезе) выявлено, что его частота была в 2,4 раза выше, чем в популяции (17,0%) ($p < 0.05$).

Независимо от числа плодов при спонтанных родах, отмечалась высокая частота осложнений течения исследуемой беременности: угроза прерывания – 45,0% и 59,6%, ИЦН – 32,8% и 51,1%, ИЦН с пролабированием плодного пузыря – 14,3% и 21,3%; индуцированных – преэклампсия – 22,6% и 9,5%, Rh-сенсбилизация – 21,0% и 1,5% при одноплодии и многоплодии, соответственно. Стоит отметить, что при многоплодной беременности, сопровождающейся монохориальным типом плацентации, отмечено специфическое осложнение, являющееся фактором риска экстремально ранних преждевременных родов, – синдром фето-фетальной гемотрансфузии (70,6%).

Индуцированные роды связаны как с состоянием плода, послужившим основанием для родоразрешения, так и с экстремальными осложнениями беременности (преэклампсия, кровотечения), профилактика которых окончательно не установлена.

В первую очередь индукция родов определялась антенатальной гибелью (70 – 67,3%). Так при одноплодной беременности у 39 (62,9%) из 62 пациенток диагностирована антенатальная гибель плода: 12 (30,8%) – ГБП, 12 (30,8%) – сочетание инфекция и ФПН, 7 (17,8%) – инфекция, 4 (10,3%) – ФПН, 4 (10,3%) – ВПР. При многоплодной – 31 (73,8%) из 42: 16 (51,6%) – инфекция, 5 (16,1%) –

СФФГ, 4 (12,9%) – инфекция + ФПН, 4 (12,9%) – ФПН, 2 (6,5%) – аморфный плод.

На втором месте в структуре причин индуцированных родов – преэклампсия тяжелой степени (14 – 16,9%). Следует отметить, что у данных пациенток симптомы преэклампсии (повышение артериального давления, отеки конечностей) развились рано (в 24,0-26,0 недель) и быстро прогрессировали. Одновременно у всех определялась плацентарная недостаточность и внутриутробная задержка роста плода II-III степени с отсутствием эффекта от терапии. После родоразрешения обращали на себя внимание небольшие размеры плацент (на 12% меньше нормы) с выраженными петрификатами. Указанные изменения свидетельствовали о раннем начале преэклампсии, которое в 38,9% сочеталось с плацентарной недостаточностью.

Кровотечение в основном обусловлено преждевременной отслойкой предлежащей или нормально расположенной плаценты (19 – 22,9%). В среднем объем одномоментной кровопотери составил 400 мл, что являлось показанием для проведения экстренного кесарева сечения.

В нашем исследовании при вычислении отношения шансов определены наиболее статистически значимые факторы, которые могут повышать частоту экстремально ранних преждевременных родов при одноплодии – для спонтанных: преждевременные роды или выкидыш в анамнезе ($\chi^2=43,1358$; ОШ 3,08; 95% ДИ 2,16-4,39; $p=0.0005$), эктопия шейки матки ($\chi^2=105,5688$; ОШ 5,36; 95% ДИ 3,77-7,64; $p=0.0005$), ИЦН, осложненная пролабированием плодного пузыря ($\chi^2=23,2841$; ОШ 4,49; 95% ДИ 2,3-8,8; $p=0.0005$), нарушение микрофлоры влагалища ($\chi^2=4,4301$; ОШ 1,73; 95% ДИ 1,03-2,89; $p=0.0355$); для индуцированных со стороны матери: преэклампсия ($\chi^2=18,9379$; ОШ 4,43; 95% ДИ 2,11-9,26; $p=0.0005$), кровотечения, обусловленные преждевременной отслойкой предлежащей или нормально расположенной плаценты ($\chi^2=27,6867$; ОШ 4,56; 95% ДИ 2,43-8,53; $p=0.0005$); и со стороны плода: антенатальная гибель плода ($\chi^2=71,1981$; ОШ 15,3; 95% ДИ 10,46-20,84; $p=0.0005$), острая гипоксия

плода ($\chi^2=21,4852$; ОШ 6,81; 95% ДИ 2,64-17,62; $p=0.0005$), гемолитическая болезнь плода ($\chi^2=4,7353$; ОШ 1,97; 95% ДИ 1,06-3,61; $p=0.0298$).

При многоплодии список факторов в целом соответствует таковому при одноплодии. Однако существуют дополнительные для многоплодия факторы: беременность в результате ЭКО у пациенток >30 лет ($\chi^2=11,9900$; ОШ 2,57; 95% ДИ 1,47-4,47; $p=0.0013$); монохориальный тип плацентации ($\chi^2=11,2995$; ОШ 15,66; 95% ДИ 2,25-31,53; $p=0.0016$); синдром фето-фетальной гемотрансфузии ($\chi^2=9,4042$; ОШ 3,30; 95% ДИ 1,49-7,37; $p=0.0031$).

Таким образом, следует отметить, что деление родов на спонтанные и индуцированные позволяет выявить их специфические причины. Для первых характерно спонтанное начало родовой деятельности или преждевременное излитие околоплодных вод, а также состояния, предшествующие им: истмико-цервикальная недостаточность, осложненная пролабированием плодного пузыря; нарушение микрофлоры влагалища. Для индуцированных – антенатальная гибель, острая гипоксия или экстремальные состояния у беременных.

Касаясь инфекционного фактора и его устранения при угрозе ЭРПР, следует отметить, что наиболее оптимально обследование и антибактериальное лечение в прегравидарном периоде, которое проводилось только у 18,0% пациенток, у которых произошли индуцированные роды в 27,0-27,6 недель гестации. При этом у их детей не отмечено внутриутробного инфицирования.

Во время беременности при появлении симптомов угрозы прерывания и выявлении условно-патогенной флоры всем проводилась антибактериальная (АБ) терапия с учетом чувствительности, один или несколько курсов. Однако у 65,2% детей после проведения терапии выявлены проявления внутриутробной инфекции. Указанное свидетельствует о низкой эффективности АБ терапии во время беременности.

Важное значение имеет лечение угрозы ЭРПР при повышенной сократительной деятельности матки. Нами применялась различная терапия под контролем токографии. Так при назначении 96 (57,8%) из 166 пациенткам со

спонтанными родами гексопреналина пролонгировать беременность удалось в среднем на $8 \pm 3,8$ дня (от 2 до 12); магния сульфат в качестве нейропротектора – у 33 (19,9%) на $6 \pm 4,2$ дня (от 1 и до 14); нифедипина – у 31 (18,7%) на $3 \pm 1,5$ дня (от 2 и до 6); атозибана – у 6 (3,6%) на $8 \pm 2,4$ дня (от 3 и до 13), соответственно. Неэффективность терапии связана как с поздним поступлением пациенток (у 28,6% при сглаженной шейки матки, как при одноплодии, так и многоплодии), так и, по всей видимости, с тем, что процесс сокращения мышц матки не изучен до конца. В тоже время, проведенное лечение позволило пролонгировать беременность у 64 (38,6%) на $7 \pm 4,8$ дней и провести профилактику РДС глюкокортикоидами.

Как было отмечено в нашей работе, при спонтанных родах в общей сложности у трети пациенток диагностирована истмико-цервикальная недостаточность. В настоящее время разработаны различные методы ее диагностики и коррекции. Созданы протоколы по ведению пациенток до и после лечения данного состояния. Несмотря на это, вопрос диагностики и своевременной коррекции не решен. Об этом свидетельствует позднее выявление указанного осложнения. Исследователями (Conde-Agudelo A., 2013; Liem, 2013 S.; Шалина Р.И., 2015) отмечено, что риск наступления экстремально ранних преждевременных родов у пациенток, перенесших коррекцию ИЦН, уменьшается в 1,5 раза до 6,0%, по сравнению с 9,0% в популяции. В нашем исследовании только у половины пациенток с ИЦН проведена коррекция: у 25 (30,9%) за счет наложения швов (в 15-20 недель), 10 (12,3%) – акушерского pessaria (в 18-22 недели), 8 (9,9%) – использования обоих методов. Прогестерон с целью лечения ИЦН назначен 26 (32,1%) из 81. С пролабированием плодного пузыря на фоне ИЦН поступили 28 (34,6%) из 81 пациенток, из них коррекция ИЦН проведена у 14: у 4 наложены швы, 4 установлен pessarium, 6 назначен только прогестерон. У 20 (24,7%) без коррекции пролабирование выявлено при поступлении, что может свидетельствовать о несвоевременной диагностике и коррекции ИЦН. Указанное ставит вопрос о необходимости тщательного наблюдения пациенток, входящих в

группу риска по преждевременным родам, начиная с 16 недель. Кроме этого необходимы дополнительные клинические и фундаментальные исследования, направленные на выявление механизмов формирования ИЦН и создание патогенетических методов профилактики и лечения.

По полученным нами данным наиболее оптимально использование циркулярного шва до 20-22 недель; с 20-22 – акушерского пессария. Отмечено, что пациентка, которой акушерский пессарий был наложен в 18 недель, поступила с пролабированием плодного пузыря, в том время как среди 27 пациенток, которым был наложен шов в 16-20 недель, – таких было только 4 (14,8%).

В нашем исследовании на фоне ИЦН в 35,6% произошло преждевременное излитие околоплодных вод, патологии, частота которой по данным (Tita A.T., 2010) при ЭРПР составляет 10,0%.

В целом для пациенток до 28,0 недель гестации характерен высокий боковой разрыв плодного пузыря (37 – 43,0%), который может нивелировать картину преждевременного излития околоплодных вод.

При преждевременном излитии околоплодных вод средняя продолжительность безводного промежутка составила $126,5 \pm 31$ час. Распределение пациенток следующее: у 18 (20,9%) – менее 12 часов, 3 (3,5%) – от 12 до 24 часов, 21 (24,4%) – от 24 до 48 часов, у оставшихся 44 (51,2%) безводный промежуток составил более 48 часов (2-3 суток – 5 пациенток, 3-4 суток – 6, 4-5 суток – 12, 5-6 суток – 4, 7-13 суток – 10, 14-20 суток – 4, 24 суток – 1, 45 суток – 1, 51 сутки – 1).

Вопрос о тактике ведения пациенток при экстремально ранних преждевременных родах и преждевременном излитии околоплодных вод окончательно не установлен.

С одной стороны, пролонгирование беременности сопряжено с прогрессированием инфицирования, с другой, не использование глюкокортикоидов является фоном для развития тяжелой дыхательной недостаточности и длительной искусственной вентиляции легких.

Противопоказания к пролонгированию беременности на фоне преждевременного излития околоплодных вод установлены и, как показано, включают в себя острую гипоксию плода и хориоамнионит.

Ранее считалось (Шалина Р.И., 2006), что наиболее благоприятной является выжидательная тактика на фоне назначения антибактериальной терапии, регулярного наблюдения за динамикой лабораторных показателей и характером микрофлоры половых путей. Однако, данные последующих исследований (Е.Р. Плеханова, 2008) показали, что развитие хориоамнионита очень сложно диагностировать на фоне проводимой антибактериальной терапии и нормальном значении лейкоцитов крови и С-реактивного белка.

Обращает на себя внимание, что при спонтанных родах, начавшихся с преждевременного излития околоплодных вод, у 30 (90,9%) пациенток и их детей, несмотря на антибактериальную терапию, определялись признаки инфицирования.

Отмечено, что частота развития инфекционных осложнений у новорожденных зависела от длительности безводного промежутка: через 12 часов их частот составляла 83,3%, к 1 суткам – приближалась к 100%.

Летальность в неонатальном периоде при наличии инфекционных осложнений определялась, чаще всего, внутриутробной пневмонией (22 – 47,8%) и некротическим энтероколитом (4 – 8,7%).

Также показано, что инфицирование негативно влияет на состояние центральной нервной системы плода. По данным нашего исследования и А. Wolfensberger (2006) в 88,8% хориоамнионит является фактором риска ВЖК II-III степени у новорожденных.

Стоит отметить, что проводимую терапию необходимо согласовывать с родителями, которые должны знать возможные осложнения у детей.

В сроки беременности до 25,0-25,6 недель, в связи с общей низкой выживаемостью, особенно при многоплодии, несмотря на возможность инфицирования, были предприняты попытки пролонгирования беременности (до

7-10 суток), которое проводилось у 5 (12,8%). У 2 (40,0%) это привело к развитию хориоамнионита. У остальных (3 – 60,0%) развилась регулярная родовая деятельность. При сроках гестации 26,0-27,6 недель пролонгировать удалось до 15-40 дней у 4 (11,8%) пациенток. Клинических признаков хориоамнионита у них выявлено не было. Регулярная родовая деятельность развилась спонтанно. При этом были соблюдены следующие условия пролонгирования беременности: нормотермия, нормальное количество лейкоцитов крови, «отрицательный» С-реактивный белок, ежедневный кардиомониторинг, доплерометрия кровотока раз в 3 дня, проведение антибактериальной терапии, токолиз, нормализация биоценоза влагалища, профилактика респираторного дистресс-синдрома новорожденного.

Следовательно, исследования показали, что основной причиной спонтанных экстремально ранних преждевременных родов является ИЦН, особенно с пролабированием плодного пузыря, инфекция, что необходимо учитывать при проведении прегравидарной подготовки и методов профилактики экстремально ранних преждевременных родов.

В настоящее время широко обсуждается вопрос о влиянии метода родоразрешения на исход преждевременных родов. Методы родоразрешения при экстремально ранних преждевременных родах окончательно не определены.

Различные авторы не могут прийти к единому мнению. По данным Z. Alfievic (2013), при экстремально ранних преждевременных родах целесообразно проведение кесарева сечения, так как оно повышает выживаемость недоношенных детей. Другие исследователи (Parras A. и соавт., 2014) не выявили влияния метода родоразрешения на смертность новорожденных. Целесообразность проведения кесарева сечения приводилась всеми без учета характера родов: спонтанные или индуцированные.

По нашим данным, выбор метода родоразрешения необходимо проводить с учетом характера начала родов, исходного состояния пациентки и плода, а также

данных по отдаленному исходу детей после экстремально ранних преждевременных родов.

В нашем исследовании в общей сложности при экстремально ранних преждевременных родах частота кесарева сечения составила 35,3%. При спонтанных родах – 26,5%, при индуцированных – 50,6%. При наличии живого ребенка и исключении антенатальной гибели – 35,8% и 100%, соответственно.

При одноплодии частота кесарева сечения составила 38,1% и многоплодии – 29,4%. При наличии живого ребенка и исключении антенатальной гибели – 60,4% и 31,7%, соответственно.

Следует отметить, что показания к кесаревому сечению при преждевременных родах разрабатывались в клинике в течение 15 лет (Херсонская Е.Б., 2003; Ю.В. Выхристюк, 2005).

В настоящее время выбор тактики родоразрешения при экстремально ранних преждевременных родах осуществляется с учетом пожелания родителей (Gallagher K., 2014). На любом сроке гестации безусловным показанием для проведения кесарева сечения считают: кровотечение, обусловленное предлежанием плаценты и преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты; тяжелую преэклампсию/эклампсию и другие экстремальные состояния. По мнению Р.И. Шалиной и соавт. (2014), начало родовой деятельности при преждевременном излитии околоплодных вод и неподготовленных родовых путях, хориоамнионите при сроке 26,0-27,6 нед является показанием к кесаревому сечению, проведение которого снижает летальность и частоту неблагоприятных последствий для детей.

В нашем исследовании показания к кесаревому сечению при спонтанном начале родовой деятельности совпадали при одноплодной и многоплодной беременности. Основным была неподготовленность родовых путей при преждевременном излитии околоплодных вод или спонтанном начале родовой деятельности – 28 (80,0%) и 11 (100%), соответственно. У пациенток с индуцированными родами и одноплодием на первом месте по частоте показаний

определялась преждевременная отслойка предлежащей или нормально расположенной плаценты (16 – 47,1%), на втором – отсутствие эффекта от лечения тяжелой преэклампсии (12 – 35,3%). При многоплодии на первом месте в структуре показаний были острая гипоксия плода (37,5%) и преждевременная отслойка плаценты (37,5%).

Представленные данные свидетельствуют о том, что при анализе частоты кесарева сечения необходим индивидуальный подход. Естественно, при индуцированных родах и гипоксии плода всем проводили кесарево сечение.

Перинатальная смертность при спонтанных родах через естественные родовые пути без учета антенатальной гибели составила 607,1‰ при одноплодии (антенатальная – 57,1%, ранняя неонатальная – 3,6%) и 765,6‰ при многоплодии (антенатальная – 65,6%, ранняя неонатальная – 10,9%), соответственно. При оперативном родоразрешении и спонтанном начале родов – 200,0‰ (антенатальная – 17,1%, ранняя неонатальная – 2,9%) и 136,4‰ (антенатальная – 9,1%, ранняя неонатальная – 4,5%), соответственно, что в 3,0-5,6 раз ниже, чем при родах через естественные родовые пути. Кесарево сечение при индуцированных родах – 441,2‰ (антенатальная – 32,4%, ранняя неонатальная – 11,8%) и 312,5‰ (антенатальная – 31,3%, ранняя неонатальная – 0%), соответственно.

Самые благоприятные исходы для детей как при одноплодии, так и многоплодии получены при спонтанных родах, завершившихся кесаревым сечением (22 – 62,9%, 21 – 84,0%). Показанием к кесареву сечению в данной ситуации была неподготовленность родовых путей при преждевременном излитии околоплодных вод. При многоплодии кесарево сечение – наиболее оптимальный метод родоразрешения, снижающий летальность в 3,2-5,6 раз. У живорожденных при родах через естественные родовые пути детей, частота перевода на II этап выхаживания равнялась 70,0%, в то время как после кесарева сечения – 95,7%, т.е. в 1.4 раза больше.

Несмотря на значительный рост выживаемости, особенно при многоплодии, высокая частота кесарева сечения не приводит к снижению заболеваемости, поскольку она, в основном, связана с последствиями недоношенности (респираторный дистресс-синдром, бронхолегочная дисплазия), инфекционными осложнениями.

Проблема экстремально ранних преждевременных родов имеет значительный социальный аспект, о чем упоминают в своих работах зарубежные авторы (Serenius F., 2014; Kallen K., 2015). После выписки из отделения для недоношенных детей ребенок, рожденный с экстремально низкой массой тела, будет требовать повышенного внимания и заботы, как со стороны врачей, так и родителей. При этом риск инвалидизации и тяжелой патологии существенен. Родители должны принимать участие в выборе метода родоразрешения и иметь полную информацию о последствиях для ребенка.

Таким образом, вопрос экстремально ранних преждевременных родов сложен как для акушеров, так и педиатров. Улучшение ближайших и отдаленных исходов детей требует преемственности в работе служб родовспоможения, начиная от выявления факторов риска наступления преждевременных родов; выбора тактики ведения при угрозе прерывания беременности; оптимального метода родоразрешения, в зависимости от исходного состояния матери и плода; наличия доступа к современным технологиям по выхаживанию новорожденных. Для улучшения качества жизни должны быть разработаны методы реабилитации детей.

У женщин, планирующих беременность, особое значение имеет проведение прегравидарной подготовки: своевременное выявление и лечение инфекции, экстрагенитальных заболеваний; диагностика и коррекция истмико-цервикальной недостаточности; раннее выявление и профилактика преэклампсии и кровотечений.

ВЫВОДЫ

1. Экстремально ранние преждевременные роды сопряжены с высокой перинатальной смертностью и неблагоприятными отдаленными исходами. В 22,0-24,6 недели перинатальная смертность при одноплодии составляет 869,6‰, при многоплодии – 1000‰. С 25,0 недель беременности перинатальная смертность снижается в 2.0-2.5 раза, оставаясь на относительно высоких значениях (367,5‰ и 488,6‰, соответственно). Перинатальная смертность как при одноплодии, так и многоплодии в 22,0-24,6 недель в 88,0%-94,4% обусловлена антенатальной гибелью плода.
2. Факторами риска спонтанных экстремально ранних преждевременных родов являются ($p < 0.05$): преждевременные роды или выкидыши в анамнезе; эктопия шейки матки; истмико-цервикальная недостаточность, осложненная пролабированием плодного пузыря; нарушение микрофлоры влагалища; индуцированных родов – преэклампсия; гемолитическая болезнь плода; кровотечения, обусловленные предлежанием и преждевременной отслойкой плаценты; для многоплодия дополнительно – синдром фето-фетальной гемотрансфузии.
3. Основными причинами перинатальной смертности и заболеваемости у детей с экстремально ранними преждевременными родами, как при спонтанных, так и индуцированных родах, наряду с недоношенностью, являются заболевания, обусловленные инфекцией и гипоксическим синдромом различной этиологии.
4. При преждевременном излитии околоплодных вод и экстремально ранних преждевременных родах показана выжидательная тактика на фоне антибактериальной терапии. Выявление лабораторных и клинических признаков инфицирования является показанием к родоразрешению.
5. Кесарево сечение, проведенное у пациенток с одноплодием при индукции родов по экстренным показаниям (54,8%) или при спонтанно начавшихся родах и незрелости шейки матки (29,4%), повышает количество

живорожденных детей (в 1.6-1.9 раз), снижает патологию центральной нервной системы, но не исключает риск развития сочетанных осложнений, обусловленных недоношенностью. При многоплодии кесарево сечение повышает живорожденность в 2.0-2.6 раза.

6. Перинатальные исходы детей с экстремально низкой массой тела, особенно при многоплодии, целесообразно анализировать не по массе тела, а по срокам гестации при рождении.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Реанимационные мероприятия в полном объеме у детей, родившихся в 22,0-24,0 недель, особенно при многоплодии, целесообразно проводить с согласия родителей, как в большинстве развитых стран.
2. С целью снижения числа как спонтанных, так и индуцированных экстремально ранних преждевременных родов, целесообразны как прегравидарная подготовка, направленная на лечение экстрагенитальной патологии, восстановление гемостаза, морфофункциональных свойств эндометрия, нормализацию микрофлоры, так и своевременная диагностика и профилактика осложнений беременности (истмико-цервикальная недостаточность, плацентарная недостаточность, преэклампсия).
3. Для снижения церебральных осложнений у детей с экстремально низкой массой тела при преждевременном излитии околоплодных вод и незрелой шейкой матки, оптимальным методом родоразрешения является кесарево сечение.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаева, Г.М. Проблемы катамнестического наблюдения недоношенных детей (обзор литературы) / Г.М. Абдуллаева, Ш.К. Батырханов // Вестник Казахского Национального медицинского университета. - 2018. - № 1. - С.153-157.
2. Абрамченко, В.В. Ведение беременности и родов высокого риска / В.В. Абрамченко. - Москва: Седьмическое Информационное Агентство, 2004. - 400 с.
3. Альмухамедова, О.Н. Особенности течения постнатального периода у новорожденных в зависимости от сроков вскрытия плодного пузыря / О.Н. Альмухамедова, В.Н. Ус, Е.А. Сазонова // Перинатальная неврология. Материалы 2 съезда РАСПИМ Москва, 1997; 25-26 сентября. - С.29-30.
4. Атласов, В.О. Преждевременные роды и недоношенный ребенок в 22-27 недель гестации: практическое руководство для врачей / В.О. Атласов, Д.О. Иванов, И.Б. Года. - Санкт-Петербург: Фолиант, 2012. - 253 с.
5. Башмакова, Н. В. Организационные принципы выхаживания и катамнез детей, родившихся в сроках экстремально ранних преждевременных родов, в перинатальном центре / Н.В. Башмакова, А.М. Литвинова, Г.Б. Мальгина, Н.Б. Давыденко, М.В. Павличенко // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. - 2015. - №1 (7). - С. 12-16.
6. Башмакова, Н.В. Сверхранние преждевременные роды: новые результаты /Н.В. Башмакова // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. - 2014. - № 6 (23) - С. 13-21.
7. Березовская, Е.С. Биопленки при бактериальном вагинозе / Е.С. Березовская, И.О. Макаров, М.А. Гомберг и соавт. // Акушерство, гинекология и репродукция. - 2013. - Т. 7, № 2. - С. 34-36.
8. Божбанбаева, Н.С. Врожденные пороки развития у детей с внутриутробными инфекциями / Н.С. Божбанбаева, И.Е. Сулейменова, Т.Ш. Мустафазаде, Г.Е.

- Абдрахманова, С.А. Есенова, С.Н. Сасаева и соавт. // Вестник развития науки и образования. - 2010. - №58. - С. 20-23.
9. Бугеренко, Е.Ю. Прегравидарная подготовка пациенток с отягощенным акушерским анамнезом / Е.Ю. Берестова // Вопр. гин., акуш. и перинатол. - 2012. - Т. 11, № 3. - С. 18-24.
 10. Виноградова, И.В. Оптимизация выхаживания детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении / И.В. Виноградова, М.В. Краснов // Acta Medica Eurasica. - 2015. - №3. - С. 1-15.
 11. Волков, В.Г. Воспалительные изменения в последах у беременных с бактериальным вагинозом / В.Г. Волков, А.А. Бадаева // Вестник РУДН, серия Медицина. Акушерство и гинекология. - 2012. - №5. - С. 113-116.
 12. Волянюк, Е.В. Врожденная пневмония у недоношенных новорожденных: особенности этиологии, диагностики и лечения / Е.В. Волянюк, А.И. Сафина // Практическая медицина. - 2011. - №55. - С. 55-59.
 13. Выхристюк, Ю.В. Преждевременные роды с экстремально низкой и низкой массой тела плода. Ближайшие и отдаленные результаты: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Выхристюк Юлия Владимировна. - М., 2005. - 188 с.
 14. Доброхотова, Ю.Э. Неразвивающаяся беременность. Тромботические и клиничко-иммунологические факторы / Ю.Э. Доброхотова, Э.М. Джобаева, Р.И. Озерова - ГЭОТАР-Медиа. - 2010. - 144 с.
 15. Коваленко, А.Е. Биохимические маркеры угрожающих преждевременных родов / А.Е. Коваленко, Н.И. Калинина, М.В. Алексеенкова, О.Б. Панина // Акушерство и гинекология. - 2013. - № 3. - С. 43-47.
 16. Кольцова, Н.С. Возможности прогнозирования реализации внутриутробного инфицирования новорожденных с учетом атоморфологического исследования последов / Н.С. Кольцова, О.Г. Попова, Л.И. Захарова, С.А. Тупикова, А.В. Росляков // Практическая медицина. - 2008. - №58. - С. 65-69.
 17. Коротких, И.Н. Перинатальные факторы, ассоциированные с внутрижелудочковыми кровоизлияниями у недоношенных детей / И.Н.

- Коротких, В.Н. Самодай, М.С. Бабкина // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2018. - Т 17. - № 2. – С. 67-71.
- 18.Крот, И.Ф. Морфологические особенности последов родильниц, больных хроническими воспалительными урогенитальными заболеваниями / И.Ф. Крот, Е.И. Барановская, А.И. Мишин // Проблемы здоровья и экологии. - 2006. - №34. - С. 41-46.
- 19.Кузнецов, В.П. Состояние фетоплацентарного комплекса у беременных с гестозом / В.П. Кузнецов, А.М. Торчинов, И.Б. Осадчева, С.Г. Цахилова, Д.Х. Сарахова, М.Е. Кравцова // Доктор.Ру. - 2013. - № 7-1 (85). - С. 66-70.
- 20.Кузнецов, В.П. Функциональное состояние печени и фетоплацентарного комплекса у беременных с гестозом / В.П. Кузнецов, А.М. Торчинов, С.Г. Цахилова, И.Б. Осадчева, Д.Х. Сарахова, Л.В. Балиос // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. - 2013. - № 1. - С. 1-6.
- 21.Кукарская, И.И. Региональные аспекты мертворождаемости в тюменской области в 2014 году / И.И. Кукарская, Т.А. Ербактанова // Медицинская наука и образование Урала. - 2015 г. - Т. 16. № 3 (83). - С. 105-109.
- 22.Куликов, В.Ю. Роль окислительного стресса в регуляции метаболической активности внеклеточного матрикса соединительной ткани (обзор) / В.Ю. Куликов // Медицина и образование в Сибири. - 2009. - № 4. - С. 1-17.
- 23.Курцер, М.А. Опыт применения Трактоцила (Атозибана) при лечении беременных с угрозой преждевременных родов / М.А. Курцер, Ю.Ю. Кутакова, А.Л. Черепнина и соавт. // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2014. - Т.14. № 3. - С. 47-49.
- 24.Макаров, О.В. Инфекции в акушерстве и гинекологии / Под ред. О.В. Макарова, В.А. Алешкина, Т.Н. Савченко. - 2-е изд. - М.: МЕДпресс-информ, 2009. - 464 с.
- 25.Макаров, О.В. Пути профилактики перинатальной заболеваемости и смертности при недоношенной беременности / О.В. Макарова, П.В. Козлов,

- А.Б. Дуленков и соавт. // Вестник Российского государственного медицинского университета. - 2009. - № 4. - С. 70-75.
26. Малышкина, А.И. Региональная модель катамнестического наблюдения на 1-м году жизни детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении / А.И. Малышкина, О.М. Филькина, О.Н. Песикин, С.Б. Назаров, Н.В. Долотова // Здоровоохранение Российской Федерации. - 2014. - №14. - С. 53-56.
27. Малышкина, А.И. Экстремально ранние преждевременные роды. Исходы для детей в условиях поэтапного оказания медицинской помощи / А.И. Малышкина, О.Н. Песикин, С.Б. Назаров, И.А. Панова, Н.В. Харламова, Т.В. Чаша и соавт. // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. - 2015. - №1 (7). - С. 17-21.
28. Методическое письмо минздравсоцразвития РФ №15-0/10/2-11336 от 16.11.2011 / Интенсивная терапия и принципы выхаживания детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении // Справ. фельдшера и акушерки. - 2012. - № 5. - С. 25-33.
29. Наумкин, Н.Н. Ранняя диагностика и профилактика субинволюции послеродовой матки / Н.Н. Наумкин, А.Н. Иванян, Т.И. Смирнова // Вестник новых медицинских технологий. - 2008. - Т. XV, №2. - С. 46-48.
30. Недосейкина, М.С. Особенности морфологического строения последов у женщин с преждевременными родами / М.С. Недосейкина, А.В. Мишин, Е.И. Барановская // Проблемы здоровья и экологии. - 2012. - №24. - С. 79-83.
31. Нисевич, Л.Л. Внутриутробная инфекция: мать-плацента-плод / Л.Л. Нисевич, А.Г. Талалаев, Л.Н. Каск, Е.Л. Туманова, Т.С. Парсегова, А.А. Адиева и соавт. // Детские инфекции. - 2008. - №2. - С. 9-13.
32. Новикова, О.Н. Функциональное и морфологическое состояние фетоплацентарного комплекса у беременных с инфицированным плодным яйцом / О.Н. Новикова // Мать и дитя в Кузбассе. - №5. – 2012 г. – С. 48-53.

33. Овсянников, Д.Ю. Врожденный дефицит сурфактанта: генетика, патология, диагностика, терапия / Д.Ю. Овсянников, М.А. Беляшова, А.А. Крушельницкий, Н.А. Аммар, Е.В. Бойцова // Вопросы диагностики в педиатрии. - 2013. - Т. 5. № 1. - С. 12-20.
34. Падруль, М.М. Опыт применения микронизированного прогестерона при угрожающих преждевременных родах, сопровождающихся укорочением длины шейки матки / М.М. Падруль, А.А. Олина, Е.Г. Кляусова // Уральский медицинский журнал. - 2013. - № 4(109). - С. 22-26.
35. Перцева, В.А. Оценка перинатальных факторов риска у недоношенных с экстремально низкой и очень низкой массой тела / В.А. Перцева, А.С. Петрова, Н.И. Захарова и соавт. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2011. - Т. 56. № 3. - С. 29-24.
36. Петрова, А.С. Современные принципы реанимации и интенсивной терапии новорождённых с экстремально низкой и очень низкой массой тела / А.С. Петрова, Г.В. Тамазян, М.В. Нароган и соавт. // Вопросы практической педиатрии. - 2012. - Т.7. №1. - С. 17-22.
37. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (Минздравсоцразвития России) от 27 декабря 2011 г. N 1687н г. Москва "О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи». - Российская газета - Федеральный выпуск. - №5737 (64) - 2012 г.
38. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 3 декабря 2007 г. № 736 "Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности" (с изменениями и дополнениями). - Министерство юстиции РФ - 2007 г.
39. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации и постановление Государственного комитета Российской Федерации по статистике от 4 декабря 1992 г. N 318/190 "О переходе на рекомендованные

Всемирной организацией здравоохранения критерии живорождения и мертворождения". - 1992 г.

40. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 ноября 2012 г. № 572н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)". - 2012 г.
41. Радзинский, В.Е. Коррекция нарушений биоценоза влагалища: марш на месте или движение вперед? / В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, Л.А. Кайгородова и соавт. // Доктор.Ру. - 2011. - № 9 (68). - С. 26-32.
42. Радзинский, В.Е. Преждевременные роды и перспективы применения прогестерона для их профилактики / В.Е. Радзинский // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. - 2013. - №1. - С. 38-42.
43. Радзинский, В.Е. Терапия вагинальных инфекций: грани проблемы (международные реалии и российский опыт) / В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, Л.А. Шеленина и соавт. // Доктор.Ру. - 2013. - № 7-1 (85). - С. 13-17.
44. Савельева, Г.М. Поиск путей профилактики преждевременных родов / Г.М. Савельева, Е.Ю. Бугеренко, Р.И. Шалина, О.Б. Панина, С.А. Калашников, Е.Р. Плеханова, П.А. Клименко // Вестник Российского государственного медицинского университета. - 2013. - № 4. - С. 18-33.
45. Савельева, Г.М. Прегравидарная подготовка в профилактике преждевременных родов / Г.М. Савельева, М.А. Курцер, О.Б. Панина, Л.Г. Сичинава, М.В. Алексеенкова, А.Г. Коноплянников, О.А. Латышкевич // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2017. - Т. 16. № 6. - С. 24-29.
46. Савельева, Г.М. Прегравидарные нарушения маточного кровотока у пациенток с преждевременными родами в анамнезе / Г.М. Савельева, Е.Ю. Бугеренко, О.Б. Панина // Акушерство и гинекология. - 2012. - № 4-1. - С. 42-47.

47. Савельева, Г.М. Проблема преждевременных родов в современном акушерстве / Г.М. Савельева, Р.И. Шалина, О.Б. Панина и соавт. // Российский медицинский журнал. - 2014. - Т. 20. № 5. - С. 4-8.
48. Серова, О.Ф. Новые подходы к ведению очень ранних преждевременных родов / О.Ф. Серова, И.В. Чернигова, Е.В. Данилова и соавт. // Мать и дитя в Кузбассе. - 2014. - №3. - С. 22-26.
49. Смирнова, Т.Л. Патоморфология плаценты при внутриутробной инфекции / Т.Л. Смирнова, Г.Л. Драндров, В.Е. Сергеева // Вестник Чувашского университета. - 2011. - №3. - С. 429-431.
50. Тетруашвили, Н.К. Проведение профилактики реэус-иммунизации у женщин после хирургической коррекции истмико-цервикальной недостаточности / Н.К. Тетруашвили, А.К. Милушева, А.А. Агаджанова // Медицинский совет. - 2018. - № 7. - С. 84-86.
51. Тетруашвили, Н.К. Истмико-цервикальная недостаточность с пролабированием плодного пузыря: новые возможности терапии / Н.К. Тетруашвили, А.А. Агаджанова, А.К. Милушева // Медицинский совет. - 2015 г. - № 20. - С. 50-53.
52. Тетруашвили, Н.К. Коррекция истмико-цервикальной недостаточности при пролабировании плодного пузыря: возможности терапии / Н.К. Тетруашвили, А.А. Агаджанова, А.К. Милушева // Акушерство и гинекология. - 2015. - № 9. - С. 106-109.
53. Тетруашвили, Н.К. Неинвазивная пренатальная диагностика анеуплоидий методом секвенирования внеклеточной ДНК. Современный взгляд на проблему / Н.К. Тетруашвили, Н.Г. Парсаданян, Н.И. Федорова // Акушерство и гинекология - 2014. - № 10. - С. 4-7.
54. Тетруашвили, Н.К. Привычный выкидыш / Н.К. Тетруашвили // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. - 2017. - № 4 (18). - С. 70-87.

- 55.Торчинов, А.М. Диагностика и лечение невынашивания беременности / А.М. Торчинов, С.Г. Цахилова, С.А. Параскевова // Аспирант и соискатель. - 2007. - № 3 (40). - С. 106-110.
- 56.Умарова, Л.Н. Перинатальные факторы риска рождения недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела / Л.Н. Умарова // Медицинские новости. - 2016. - №12. - С. 81-82.
- 57.Федорова, Л.А. Особенности психомоторного развития и методы реабилитации недоношенных детей после выписки / Л.А. Федорова // Вестник современной клинической медицины. - 2004. - Т.7. №6. - С. 62-64.
- 58.Флейс, Дж. Статистические методы для изучения таблиц долей и пропорций / Дж. Фледс // Издательство: М.: Финансы и статистика. - 1989 г. – 319 с.
- 59.Фомина, И.В. Преждевременные роды: изменения к лучшему / И.В. Фомина, И.И. Кукарская, В.А. Полякова, Е.Ю. Кукарская // Современные проблемы науки и образования. - 2017. - № 5. - С. 167-174.
- 60.Херсонская, Е.Б. Преждевременные роды, перинатальные исходы и отдаленные результаты развития детей: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Херсонская Екатерина Борисовна. - М., 2003. - 196 с.
- 61.Ходжаева, З.С. Медикаментозная профилактика преждевременных родов (результаты международного многоцентрового открытого исследования МИСТЕРИ) / З.С. Ходжаева, С.В. Дембовская, Ю.Э. Доброхотова // Акушерство и гинекология. - 2016. - №8. - С. 37-43.
- 62.Цахилова, С.Г. Влияние материнских аутоантител на формирование нервной системы ребенка / С.Г. Цахилова, А.В. Хмельницкая, И.Е. Гулин, А.А. Мальсагова, А.М. Бегизова // Доктор.Ру. - 2017. - № 4 (133). - С. 30-33.
- 63.Чернуха, Е.А. Родовой блок / Е.А. Чернуха - М.: Триада, 2003. - 328 с.
- 64.Шалина, Р.И. Дифференцированный подход к прегравидарной подготовке у пациенток с привычным невынашиванием беременности в анамнезе / Р.И. Шалина, М.В. Михалева, А.П. Кирющенко, М.Б. Шаманова, Е.Н. Гаврилина // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2015. - Т. 15. № 5. - С. 36-40.

65. Шалина, Р.И. Комплексная терапия беременных с угрозой преждевременных родов / Р.И. Шалина, Е.Р. Плеханова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2007. - Т. 6. № 1. - С. 33-40.
66. Шалина, Р.И. Коррекция истмико-цервикальной недостаточности / Р.И. Шалина // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. - 2015. - № 1 (7). - С. 40-43.
67. Шалина, Р.И. Перинатальные исходы у недоношенных новорожденных с экстремально низкой и низкой массой тела при рождении / Р.И. Шалина, Ю.В. Выхристюк, С.В. Кривоножке // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2004. - Т. 3. № 4. - С. 57-63.
68. Шалина, Р.И. Преждевременные роды / Шалина Р.И., Ходжаева З.С. // Акушерство национальное руководство. Сер. "Национальные руководства" под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. - Москва, 2015. - С. 213-229.
69. Шаргаева, Н.В. Морфология последа при плацентарной недостаточности / Н.В. Шаргаева // Проблемы здоровья и экологии. - 2005. - №7. - С. 69-77.
70. Шаргаева, Н.В. Перинатальные исходы при плацентарной недостаточности и внутриматочной инфекции / Н.В. Шаргаева // Проблемы здоровья и экологии. - 2005. - №9. - С. 72-87.
71. Шелестова, М.Л. Эффективность эхографии в пренатальной диагностике врожденных пороков развития плода / М.Л. Шелестова, Ю.В. Бойкова, К.В. Костюков, В.Н. Демидов, А.И. Гус // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2015. - №5S. - С. 193-194.
72. Abdelazim, I.A. Placental alpha microglobulin-1 (AmniSure test) versus insulin-like growth factor binding protein-1 (Actim PROM test) for detection of premature rupture of fetal membranes / I.A. Abdelazim, H.H. Makhlof // J. Obstet. Gy-naecol. Res. - 2013. - VoL. 39. №6. - P. 1129-1136.
73. Al-Abdi, S.Y. A Systematic Review and Meta-analysis of the Timing of Early Intraventricular Hemorrhage in Preterm Neonates: Clinical and Research

- Implications / S.Y. Al-Abdi, M.A. Al-Aamri // *J Clin Neonatol.* - 2014. - №3 (2). - p. 76-88.
74. Alfirevic, Z. Caesarean section versus vaginal delivery for preterm birth in singletons / Z. Alfirevic, S.J. Milan, S. Livio // *Cochrane Database Syst. Rev.* - 2013.
75. Als, H. The Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program (NIDCAP) with Kangaroo Mother Care (KMC): Comprehensive Care for Preterm Infants / H. Als, G. B. McAnulty // *Curr Womens Health Rev.* - 2013. - № 7(3). - P. 288-301.
76. Amiya, R.M. Antenatal Corticosteroids for Reducing Adverse Maternal and Child Outcomes in Special Populations of Women at Risk of Imminent Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-Analysis / R.M. Amiya, L.B. Mlunde, E. Ota et al. // *PLoS One.* - 2016. - №11(2): e0147604.
77. Bain, E.S. Barriers and enablers to implementing antenatal magnesium sulphate for fetal neuroprotection guidelines: a study using the theoretical domains framework / E.S. Bain, T. Bubner, P. Ashwood et al. // *BMC Pregnancy Childbirth.* - 2015.
78. Bain, E.S. Maternal adverse effects of different antenatal magnesium sulphate regimens for improving maternal and infant outcomes: a systematic review / E.S. Bain, P.F. Middleton, C.A. Crowther // *BMC Pregnancy Childbirth.* - 2013. - N. 13. - P. 195.
79. Bartman, T. Apgar Score at 5 Minutes Is Associated with Mortality in Extremely Preterm Infants Even after Transfer to an All Referral NICU / T. Bartman, R. Bapat, E.M. Martin, E.G. Shepherd, L.D. Nelin, K.M. Reber // *Am J Perinatol.* - 2015. - Nov;32(13) - P. 1268-72.
80. Bendix, J.M. Expectant management of PPRM and major complications before planned delivery: A retrospective cohort study / J.M. Bendix, H.K. Hegaard, T. Bergholt, J. Langhoff-Roos // *J. Obstet. Gynaecol.* - 2014. - N 12. - P. 1-8.
81. Berger, T.M. Perinatal care at the limit of viability between 22 and 26 completed weeks of gestation in Switzerland / T.M. Berger, V. Bernet, S. El Alama et al. // *Swiss. Med. Wkly.* - 2011. - Vol. 141. - P. w13280.

82. Berghella, V. Cerclage for short cervix on ultrasonography: meta-analysis of trials using individual patient-level data / V. Berghella, A.O. Odibo et al. // *Obstet. Gynecol.* - 2005. - Vol. 106, N 1. - P. 181-189.
83. Bickford, C.D. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection: a cost-effectiveness analysis / C.D. Bickford, L.A. Magee, C. Mitton et al. // *BMC Health Serv Res.* - 2013.
84. Biggio, J.R. Midtrimester amniotic fluid matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) levels above the 90th percentile are a marker for subsequent preterm premature rupture of membranes / J.R. Biggio, P.S. Ramsey P.S., Cliver et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 2005. - Vol. 192, N 1. - P. 109-113.
85. Blencowe, H. Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births / H. Blencowe, S. Cousens, D. Chou et al. // *Reprod Health.* - 2013. - N. 10(Suppl 1).
86. Bowman, J.M. Rh-isoimmunization during pregnancy: antenatal prophylaxis / Bowman J.M., Chown B., Lewis M., Pollock J.M. // *Can Med Assoc J.* - 1978 - Mar 18;118(6):623-7.
87. Carlo, W.A. Association of antenatal corticosteroids with mortality and neurodevelopmental outcomes among infants born at 22-25 weeks gestation / W.A. Carlo, S.A. McDonald, A.A. Fanaroff et al. // *JAMA.* - 2011. - N. 306(21). - P. 2348- 2358.
88. Chapman, E. Antibiotic regimens for management of intra-amniotic infection / E. Chapman, L. Reveiz, E. Illanes, X. Bonfill Cosp // *Cochrane Database Syst. Rev.* - 2014. - Is. 12:CD010976.
89. Chiswick, M.L. Commentary on current World Health Organisation definitions used in perinatal statistics / M.L. Chiswick // *Arch. Dis. Child.* - 1986. - Vol. 61, N 7. - P. 708-710.
90. Claas, M.J. Postnatal growth of preterm born children \leq 750g at birth / M.J. Claas, L.S. Vries, C. Koopman, V. Uniken // *Early Hum Dev.* - 2011. - N. 87(7). - P. 495-507.

91. Conde-Agudelo, A. Vaginal progesterone vs. cervical cerclage for the prevention of preterm birth in women with a sonographic short cervix, previous preterm birth, and singleton gestation: a systematic review and indirect comparison metaanalysis / A. Conde-Agudelo, R. Romero, K. Nicolaides et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 2013. - Vol. 208, N 1. - P. 42.
92. Blok, C.A. Early end-tidal carbon monoxide levels and neurodevelopmental outcome at 3 years 6 months of age in preterm infants / C.A. Blok, T.G. Krediet, A. Kavelaars, et al. // *Dev Med Child Neurol.* - 2011. - N. 53(12). - P. 1113-1118.
93. Crowther, C.A. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease / C.A. Crowther, J. Harding // *Cochrane Database Syst Rev.* - 2007. - N. 18; (3):CD003935.
94. Doyle, L.W. Adult outcome of extremely preterm infants / L.W. Doyle, P.J. Anderson // *Pediatrics.* - 2010. - Vol. 126, N 2. - P. 342-351.
95. Draper, E.S. An investigation into the reporting and management of late terminations of pregnancy (between 22 +0 and 26 +6 weeks of gestation) within NHS Hospitals in England in 2006: the EPICure preterm cohort study / E.S. Draper, Z. Alfirevic, F. Stacey et al. // *BJOG.* - 2012. - Vol. 119, N 6. - P. 710-715.
96. Edwards, R.K. Expanded-spectrum antibiotics with preterm premature rupture of membranes / R.K. Edwards, G. J. Locksmith, P. Duff // *Obstet Gynecol.* - 2000 Jul. - 96(1). - P. 60-64.
97. Effer, S.B. British Columbia Women's Hospital, Vancouver, Canada. Neonatal survival rates in 860 singleton live births at 24 and 25 weeks gestational age. A Canadian multicentre study / S.B. Effer // *BJOG.* - 2002. - Vol. 109. - N. 77. - P. 40-45.
98. Elvira, O.G. Nifedipine versus atosiban in the treatment of threatened preterm labour (Assessment of Perinatal Outcome after Specific Tocolysis in Early Labour: APOSTEL III-Trial) / O.G. Elvira, E. Schuit, K.Y. Heida, et al. // *BMC Pregnancy Childbirth.* - 2014. - Mar 3;14:93.

99. Ershova, E. Circulating cell-free DNA concentration and DNase I activity of peripheral blood plasma change in case of pregnancy with intrauterine growth restriction compared to normal pregnancy / E. Ershova, V. Sergeeva, M. Klimenko, K. Avetisova, P. Klimenko, E. Kostyuk, et. al. // *Biomedical Reports*. - 2017. - N 7. - P. 319-324.
100. Farina, A. High levels of fetal cell-free DNA in maternal serum: a risk factor for spontaneous preterm delivery / A. Farina, E.S. LeShane, R. Romero, et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 2005. - Vol. 193, N 2. - P. 421-425.
101. Fichorova, R.N. Maternal microbe-specific modulation of inflammatory response in extremely low-gestational-age newborns / R.N. Fichorova, A.B. Onderdonk, H. Yamamoto, et al. // *MBIO*. - 2011 Jan 18. - Vol. 2, N 1. - P. e00280-10.
102. Fichorova, R.N. Systemic inflammation in the extremely low gestational age newborn following maternal genitourinary infections / R.N. Fichorova, N. Beatty, R.R. Sassi et al. // *Am.J. Reprod. Immunol.* - 2015. - Vol. 73, N 2. - P. 162-174.
103. Finnstrom, O. Neurosensory outcome and growth at three years in extremely low birthweight infants: follow up results from the Swedish national prospective study / O. Finnstrom, P. Otterblad Olausson, G. Sedin, et al. // *Acta Paediatr.* - 1998. - N. 87. - P. 1055-1060.
104. Fitzgibbon, J. Modulation of human uterine smooth muscle cell collagen contractility by thrombin, Y-27632, TNF alpha and indomethacin / J. Fitzgibbon, J.J. Morrison, T.J. Smith, M. O'Brien // *Reprod Biol Endocrinol.* - 2009. - N 10. - P. 1186.
105. Fretts, R.C. Etiology and prevention of stillbirth / R.C. Fretts // *Am J. Obstet. Gynecol.* - 2005. - Vol. 193, N 6. - P. 1923-1935.
106. Gallagher, K. European variation in decision-making and parental involvement during preterm birth / K. Gallagher, J. Martin, M. Keller, N. Marlow // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* - 2014. - Vol. 99, N 3. - P. 245-249.
107. Gantert, M. Chorio-amnionitis: a multiorgan disease of the fetus? / M. Gantert, J.V. Been, A.W. Gavilanes et al. // *J. Perinatal.* - 2010. - Vol. 30. - P. S21-S30.

108. Goldenberg, R.L. Epidemiology and causes of preterm birth / R.L. Goldenberg, J.F. Culhane, J.D. Iams, R. Romero // *Lancet*. - 2008. - Vol. 371, N 9606. - P. 75-84.
109. Goldenberg, R.L. Intrauterine infections and preterm delivery / R.L. Goldenberg, J.C. Hauth, W.W. Andrews // *N. Engl.J. Med.* - 2000. - Vol. 342, N 20. - P. 1500-1507.
110. Goya, M. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial / M. Goya, L. Pratcorona, C. Merced, et al. // *Lancet*. - 2012 - Vol. 379, N 9828. - P. 1800-1806.
111. Haas, D.M. Nifedipine pharmacokinetics are influenced by CYP3A5 genotype when used as a preterm labor tocolytic / D.M. Haas, S.K. Quinney, J.M. Clay, et al. // *Am J Perinatol.* - 2013. - N. 30(4). - P. 275-281.
112. Han, C.S. Abruptio-associated prematurity / C.S. Han, F. Schatz, C.J. Lockwood // *Clin Perinatol.* - 2011. - N. 38(3). - P. 407-421.
113. Hassan, S.S. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial / S.S. Hassan, R. Romero, D. Vidyadhari et al. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* - 2011. - Vol. 38, N 1. - P. 18-31.
114. Hernandez-Andrade, E. Cervical strain determined by ultrasound elastography and its association with spontaneous preterm delivery / E. Hernandez-Andrade, R. Romero, S.J. Korzeniewski, et al. // *J Perinat Med.* - 2014. - N. 42(2). - P. 159-169.
115. Howson, C.P. Born Too Soon Preterm Birth Action Group. Born too soon: preterm birth matters / C.P. Howson, M.V. Kinney, L. McDougall, J.E. Lawn // *Reprod. Health.* - 2013. - Vol. 10, suppl. 1. - P. S1.
116. Jefferies, A.L. Canadian Paediatric Society Fetus and Newborn Committee. Counselling and management for anticipated extremely preterm birth / A.L. Jefferies, H.M. Kirpalani // *Paediatr. Child Health.* - 2012. - Vol. 17, N 8. - P. 443-446.
117. Jellema, R.K. Mesenchymal stem cells induce T-cell tolerance and protect the preterm brain after global hypoxia-ischemia / R.K. Jellema, T.G. Wolfs, V. Lima

- Passos, A. Zwanenburg, D.R. Ophelders, E. Kuypers, et. al. // PLoS One. 2013. - N. 8(8): e73031.
118. Jian, L. Implantation of Ommaya reservoir in extremely low weight premature infants with posthemorrhagic hydrocephalus: a cautious option / L. Jian, S. Hang-Song, L. Zheng-Lang, et al. // Childs Nerv. Syst. - 2012. - Vol. 28, N 10. - P. 1687-1691.
119. Kallen, K. Impact of obstetric factors on outcome of extremely preterm births in Sweden: prospective population-based observational study (EXPRESS) / K. Kallen, F. Serenius, M. Westgren, K. Marsal; EXPRESS Group. // Acta Obstet Gynecol Scand. - 2015. - 94(11). - P. 1203-1214.
120. Kawagoe, Y. Magnesium Sulfate as a Second-Line Tocolytic Agent for Preterm Labor: A Randomized Controlled Trial in Kyushu Island / Y. Kawagoe, H. Sameshima, T. Ikenoue, et al. // J Pregnancy. - 2011. - 965060.
121. Kenyon, S.L. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial / S.L. Kenyon, D.J. Taylor, W. Tarnow-Mordi (ORACLE Collaborative Group). // Lancet. - 2001. - 357. - P. 979-88.
122. Kenyon, S.L. Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomised trial / S.L. Kenyon, D.J. Taylor, W. Tarnow-Mordi (ORACLE Collaborative Group). - Lancet. - 2001. - 357. - P. 989-94.
123. Khalid, S. The thickness and volume of LLETZ specimens can predict the relative risk of pregnancy-related morbidity / S. Khalid, E. Dimitriou, R. Conroy, et al. // BJOG. - 2012. - Vol. 119, N 6. - P. 685-691.
124. Khambay, H. The Actim Partus test to predict pre-term birth in asymptomatic high-risk women / H. Khambay, L.A. Bolt, M. Chandiramani, et al. // J. Obstet. Gynaecol. - 2012. - Vol. 32, N 2. - P. 132-134.
125. Khashoggi, T.Y. Outcome of pregnancies with preterm premature rupture of membranes / T.Y. Khashoggi // Saudi Med J. - 2004. - Dec;25(12). - P. 1957-61.

126. Kim, C.J. Acute Chorioamnionitis and Funisitis: Definition, Pathologic Features, and Clinical Significance / C.J. Kim, R. Romero, P. Chaemsaitong, N. Chaiyasit, B.H. Yoon, et al. // *Am J Obstet Gynecol.* - 2015. - Oct; 213(40). - P. S29–S52.
127. Kim, S.M. Early Prophylactic versus Late Selective Use of Surfactant for Respiratory Distress Syndrome in Very Preterm Infants: A Collaborative Study of 53 Multi-Center Trials in Korea / S.M. Kim, Y.J. Park, S. Chung, et al. // *J Korean Med Sci.* - 2014. - N. 29(8). - P. 1126-1131.
128. Kim, S.M. The frequency and clinical significance of intra-amniotic inflammation in women with preterm uterine contractility but without cervical change: do the diagnostic criteria for preterm labor need to be changed? / S.M. Kim, R. Romero, J. Lee, et al. // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* - 2012. -Vol. 25, N 8. - P. 1212-1221.
129. Korteweg, F.J. Cytogenetic analysis after evaluation of 750 fetal deaths: proposal for diagnostic workup / F.J. Korteweg, K. Bouman, J.J. Erwich, et al. // *Obstet. Gynecol.* - 2008. - Vol. 111, N 4. - P. 865-874.
130. Kumar, D. The effects of Thrombin and Cytokines upon the Biomechanics and Remodeling of Isolated Amnion Membrane, in vitro / D. Kumar, F. Schatz, R.M. Moore, et al. // *Placenta.* - 2011. - N. 32(3). - P. 206-213.
131. Kuperman, A.A. Antibiotic use during pregnancy: how bad is it? / A.A. Kuperman, O. Koren // *BMC Med.* – 2016. - Jun 17;14(1). - P. 91.
132. Lamont, R.F. Treatment of abnormal vaginal flora in early pregnancy with clindamycin for the prevention of spontaneous preterm birth: a systematic review and metaanalysis / R.F. Lamont, C. Nhan-Chang, J.D. Sobel, et al. // *Am J Obstet Gynecol.* - 2011. - N. 205(3). - P. 177-190.
133. Landry, J.S. Occurrence and severity of bronchopulmonary dysplasia and respiratory distress syndrome after a preterm birth / J.S. Landry, D. Menzies // *Pediatric Child Health.* - 2011. - N.16(7). - P. 399-403.
134. Larma, J.D. Is Sonographic Assessment of the Cervix Necessary and Helpful? / J.D. Larma, J.D Iams. // *Clin Obstet Gynecol.* - 2013. - N. 55(1). - P. 324-335.

135. Lee, H.C. Low Apgar score and mortality in extremely preterm neonates born in the United States / H.C. Lee, M. Subeh, J.B. Gould // *Acta Paediatr.* - 2010. - Dec;99(12). - P. 1785-1789.
136. Li, Q. Precocious Cervical Ripening as a Screening Target to Predict Spontaneous Preterm Delivery among Asymptomatic Singleton Pregnancies: A Systematic Review / Q. Li, M. Reeves, J. Owen, L. Keith // *Am J Obstet Gynecol.* - 2015. - N. 212(2). - P. 145-156.
137. Liem, S. Cervical pessaries for prevention of preterm birth in women with a multiple pregnancy (ProTWIN): a multicentre, open-label randomised controlled trial / S. Liem, E. Schuit, M. Hegeman, et al. // *Lancet.* - 2013. - Vol. 382, N 9901. - P. 1341-1349.
138. Lieman, J.M. Preterm premature rupture of membranes: is there an optimal gestational age for delivery? / J.M. Lieman, C.G. Brumfield, W. Carlo, P.S. Ramsey // *Obstet Gynecol.* - 2005. - Jan;105(1). - P. 12-17.
139. Linsell, L. Trajectories of behavior, attention, social and emotional problems from childhood to early adulthood following extremely preterm birth: a prospective cohort study / L. Linsell, S. Johnson, D. Wolke, J. Morris, J.J. Kurinczuk, N. Marlow // *Eur Child Adolesc Psychiatry.* - 2018. - Sep 7.
140. Lockwood, C.J. Abruptio-Induced Preterm Delivery Is Associated with Thrombin-Mediated Functional Progesterone Withdrawal in Decidual Cells / C.J. Lockwood, U.A. Kayisli, C. Stocco, et al. // *Am J Pathol.* - 2012. - N. 181(6). - P. 2138-2148.
141. Lockwood, C.J. Mechanisms of abruptio-induced premature rupture of the fetal membranes: thrombin- enhanced interleukin-8 expression in term decidua / C.J. Lockwood, P. Toti, F. Arcuri, M. Paidas, L. Buchwalder, G. Krikun, F. Schatz // *Am J Pathol.* - 2005. - N. 167(5). - P. 1443-1449.
142. Logan, J.W. Neurocognitive function of 10-year-old multiples born less than 28 weeks of gestational age / J.W. Logan, E.N. Allred, M.E. Msall, R.M. Joseph, T.M. O'Shea, T. Heeren, et al. // *J Perinatol.* - 2018. - Nov 21.

143. Lotgering, F.K. Outcome after transabdominal cervicoisthmic cerclage / F.K. Lotgering, I.P. Gaugler-Senden, S.F. Lotgering, H.C. Wallenburg // *Obstet. Gynecol.* - 2006. - Vol. 107, N 4. - P. 779-784.
144. Maldonado, R.S. Optical Coherence Tomography in Retinopathy of Prematurity: Looking Beyond the Vessels / R.S. Maldonado, C.A. Toth // *Clin Perinatol.* - 2013. - N. 40(2). - P. 271-296.
145. Malloy, M.H. Impact of cesarean section on neonatal mortality rates among very preterm infants in the United States, 2000-2003 / M.H. Malloy // *Pediatrics.* - 2008. - Vol. 122, N 2. -P. 285-292.
146. Manktelow, B.N. Population-based estimates of in-unit survival for very preterm infants / B.N. Manktelow, S.E. Seaton, D.J. Field, E.S. Draper // *Pediatrics.* - 2013. - Feb;131(2). - P. 425-432.
147. Martinez de Tejada, B. Prevention of preterm delivery with vaginal progesterone in women with preterm labour (4P): randomised double-blind placebo-controlled trial / B. Martinez de Tejada, A. Karolinski, M. Ocampo, et al. // *BJOG.* - 2015. - Vol. 122, N 1. - P. 80-91.
148. Mastrolia, S.A. Placental vascular pathology and increased thrombin generation as mechanisms of disease in obstetrical syndromes / S.A. Mastrolia, M. Mazor, G. Loverro, et al. // *Peer J.* - 2014. - N. 2. - P. e653.
149. Moore, T. Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies / T. Moore, E.M. Hennessy, J. Myles, et al. // *BMJ.* - 2012. - Vol. 345. - P. e7961.
150. Morgan, A.S. Impact of obstetric interventions on condition at birth in extremely preterm babies: evidence from a national cohort study / A.S. Morgan, N. Marlow, E.S. Draper, Z. Alfrevic, E.M. Hennessy, K. Costeloe // *BMC Pregnancy Childbirth.* - 2016. - Dec 13;16(1). - P. 390.
151. Moriette, G. Very premature births: Dilemmas and management. Part 1. Outcome of infants born before 28 weeks of postmenstrual age, and definition of a gray zone /

- G. Moriette, S. Rameix, E. Azria, et al. // *Arch. Pediatr.* - 2010. - Vol. 17, N 5. - P. 518-526.
152. Morris, S. Ventilatory management in extremely low birth weight infants / S. Morris, K. Choong // *Mcgill J Med.* - 2006. - Jul;9(2). - P. 95-101.
153. Muhuri, P.K. Method of delivery and neonatal mortality among very low birth weight infants in the United States / P.K. Muhuri, M.F. Macdorman, F. Menacker // *Matern Child Health J.* - 2006. - 10(1). - P. 47-53.
154. Nikbakht, R. Nifedipine compared to magnesium sulfate for treating preterm labor: A randomized clinical trial / R. Nikbakht, M.T. Moghadam, H. Ghane'ee // *Iran J Reprod Med.* - 2014. - N. 12(2). - P. 145-150.
155. O'Shea, T.M. Intraventricular hemorrhage and developmental outcomes at 24 months of age in extremely preterm infants / T.M. O'Shea, E.N. Allred, K.C. Kuban, D. Hirtz, et al. // *J Child Neurol.* - 2012. - N. 27(1). - P. 22-29.
156. Pappas, A. Chorio-amnionitis and early childhood outcomes among extremely low-gestational-age neonates / A. Pappas, D.E. Kendrick, S. Shankaran, et al. // *JAMA Pediatr.* - 2014. -Vol. 168, N 2. - P. 137-147.
157. Paradisis, M. Randomized controlled trial of magnesium sulfate in women at risk of preterm delivery: neonatal cardiovascular effects / M. Paradisis, D.A. Osborn, N. Evans, M. Kluckow // *J Perinatol.* - 2011. - N. 17. - P. 1234-1255.
158. Passini, R. Brazilian Multicentre Study on Preterm Birth (EMIP): Prevalence and Factors Associated with Spontaneous Preterm Birth / R. Passini, J.G. Cecatti, G.J. Lajos, et al. // *PLoS One.* - 2014. - 9(10). - e109069.
159. Patel, R.M. Causes and timing of death in extremely premature infants from 2000 through 2011 / R.M. Patel, S. Kandefer, M.C. Walsh, et al. // *N. Engl.J. Med.* - 2015 Jan 22. - Vol. 372, N 4. - P. 331-340.
160. Petraglia, F. Preterm birth: Mechanisms, Mediators, Prediction, Prevention and Interventions / F. Petraglia, J.F. Strauss, S.G. Gabbe, G. Weiss., S.G. Gabbe // London: Informa Medical. - 2007. - 224 p.

161. Pignotti, M.S. Perinatal care at the threshold of viability: an international comparison of practical guidelines for the treatment of extremely preterm births. / Pignotti M.S., Donzelli G. // *Pediatrics*. - 2008. - Vol. 121, N 1. - P. e193 - e198.
162. RCOG Green-top Guideline N 1b / Tocolysis for women in preterm labour. - 2011.
163. RCOG Green-top Guideline N 7 / Antenatal Corticosteroids to Reduce Neonatal Morbidity and Mortality. - 2010.
164. Reddy, U.M. Neonatal mortality by attempted route of delivery in early preterm birth / U.M. Reddy, J. Zhang, L. Sun, et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 2012. - Vol. 207, N 2. - P. 117.
165. Romero, R. A Novel Molecular Microbiologic Technique for the Rapid Diagnosis of Microbial Invasion of the Amniotic Cavity and Intra-Amniotic Infection in Preterm Labor with Intact Membranes. / R. Romero, J. Miranda, T. Chaiworapongsa, et al. // *Am. J. Reprod. Immunol.* - 2014. - N. 71(4). - P. 330-358.
166. Romero, R. An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with tocolytic rescue / R. Romero, B.M. Sibai, L. Sanchez-Ramos, et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 2000. - Vol. 182, N 5. - P. 1173-1183.
167. Romero, R. Preterm labor: one syndrome, many causes / R. Romero, S.K. Dey, S.J. Fisher // *Science*. - 2014. - Vol. 345, N 6198. - P. 760-765.
168. Romero, R. Progesterone to prevent spontaneous preterm birth / R. Romero, L. Yeo, P. Chaemsathong, et al. // *Semin Fetal Neonatal Med.* - 2014. - N. 19(1). - P. 15-26.
169. Romero, R. Sterile Intra-amniotic Inflammation in Asymptomatic Patients with a Sonographic Short Cervix: Prevalence and Clinical Significance / R. Romero, J. Miranda, T. Chaiworapongsa, et al. // *J Matern Fetal Neonatal Med.* - 2014. - N.10. - P. 1-17.

170. Romero, R. The vaginal microbiota of pregnant women who subsequently have spontaneous preterm labor and delivery and those with a normal delivery at term / R. Romero, S.S. Hassan, P. Gajer, et al. // *Microbiome*. - 2014. - N. 2. - P. 18.
171. Romero, R. Vaginal progesterone to reduce the rate of preterm birth and neonatal morbidity: a solution at last / Romero R. // *Womens Health (Lond. Engl.)*. - 2011. - Vol. 7, N 5. - P. 501-504.
172. Rose, A.T. A critical analysis of risk factors for necrotizing enterocolitis / A.T. Rose, R.M. Patel // *Semin Fetal Neonatal Med* - 2018. - Dec;23(6). - P. 374-379.
173. Rysavy, M.A. Between-Hospital Variation in Treatment and Outcomes in Extremely Preterm Infants / M.A. Rysavy, L. Li, E.F. Bell, et al. // *N Engl J Med*. - 2015. - N. 372(19). - P. 1801-1811.
174. Saghafi, N. Cervical bacterial colonization in women with preterm premature rupture of membrane and pregnancy outcomes: a cohort study / N. Saghafi, L. Pourali, K. Ghazvini, A. Maleki, M. Ghavidel, M. Karbalaieizadeh Babaki // *Int J Reprod Biomed (Yazd)*. - 2018. - May;16(5). - P. 341-348.
175. Sastry, P.S. Matrix metalloproteinase inhibitor therapy to prevent complications as well as therapy for Ehler-Danlos syndrome / P.S. Sastry // *Med. Hypotheses*. - 2002. - Vol. 59, N 3. - P. 314-315.
176. Saugstad, O.D. Impact of antenatal glucocorticosteroids on whole-genome expression in preterm babies / O.D. Saugstad, P. Kwinta, E.J. Wollen, M. Bik-Multanowski, A. Madetko-Talowska, M. Jagła, T. Tomasik, J.J. Pietrzyk // *Acta Paediatr*. - 2013. - Apr;102(4). - P. 349-355.
177. Schuit, E. Effectiveness of progestogens to improve perinatal outcome in twin pregnancies: an individual participant data meta-analysis / E. Schuit, S. Stock, L. Rode, et al. // *BJOG*. - 2015. - Vol. 122, N 1. - P. 27-37.
178. Serenius, F. EXPRESS study shows significant regional differences in 1-year outcome of extremely preterm infants in Sweden / F. Serenius, G. Sjors, M. Blennow, et al. // *Acta Paediatr*. - 2014. - Vol. 103, N 1. - P. 27-37.

179. Shah, P.S. International Network for Evaluating Outcomes (iNeo) of Neonates. Neonatal Outcomes of Very Low Birth Weight and Very Preterm Neonates: An International Comparison / P.S. Shah, K. Lui, G. Sjors, L. Mirea, B. Reichman, M. Adams, et al // *J Pediatr.* - 2016. - Oct;177. - P. 144-152.
180. Shamshad. Puerperal sepsis-still a major threat for parturient / Shamshad, S. Shamsher, B. Rauf // *J. Ayub. Med. Coll. Ab-bottabad.* - 2010. - Vol. 22, N 3. - P. 18-21.
181. Simpson, J. Genetic and nongenetic causes of pregnancy loss / J. Simpson, S. Carson // *Glob. Libr. Women's Med.* - 2013.
182. Smolarova, S. Impact of Updated European Consensus Guidelines on the Management of Neonatal Respiratory Distress Syndrome on Clinical Outcome of Preterm Infants / S. Smolarova, L. Kocvarova, K. Matasova, M. Zibolen, A. Calkovska // *Advances in Experimental Medicine and Biology.* - 2014. - vol 835.
183. Stoll, B.J. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates 1993-2012. / B.J. Stoll, N.I. Hansen, E.F. Bell, M.C. Walsh, W.A. Carlo, S. Shankaran, et al. // *JAMA.* - 2015. - 314(10). - P. 1039-1051.
184. Stoll, B.J. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network / B.J. Stoll, N.I. Hansen, E.F. Bell, et al. // *Pediatrics.* - 2010. - Vol. 126, N 3. - P. 443-456.
185. Sunderam, S. Assisted reproductive technology surveillance - United States, 2011 / S. Sunderam, D.M. Kissin, S.B. Crawford, et al. // *MMWR Surveill Summ.* - 2014. - Vol. 63, N 10. - P. 1-28.
186. Svrckova, P. Intracranial hemorrhage in neonates: A review of etiologies, patterns and predicted clinical outcomes / P. Svrckova, F. Cowan, W.K. Chong, K. Mankad // *J Paediatr Neurol.* - 2018. - Jul;22(4). - P. 690-717.
187. Thomas, H. The Apgar Score and Its Components in the Preterm Infant / H. Thomas, C. Tracy, A. Mujahid, O. Barbara, H. Mark, K. Anne, P. Jennifer, P. Nigel // *Pediatrics.* - 1998. - 101(1 Pt 1). - P. 77-81.

188. Tita, A.T. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis / A.T. Tita, W.W. Andrews // Clin. Perinatol. - 2010. - Vol. 37, N 2. - P. 339-354.
189. Tulandi, T. Pre and post-conceptual abdominal cerclage by laparoscopy or laparotomy / T. Tulandi, N. Alghanaim, G. Hakeem, X. Tan // J. Minim. Invasive Gynecol. - 2014. - Vol. 21, N 6. - P. 987-993.
190. Villamor-Martinez, E. Chorioamnionitis Is a Risk Factor for Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis / E. Villamor-Martinez, M. Fumagalli, O. Mohammed Rahim, S. Passera, G. Cavallaro, P. Degraeuwe, et al. // Front Physiol. - 2018. - 11(9). - P. 1253.
191. Villar, J. The preterm birth syndrome: a prototype phenotypic classification / J. Villar, A.T. Papageorghiou, H.E. Knight, et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. - 2012. - Vol. 206, N 2. - P. 119-123.
192. Wapner, R.J. Antenatal corticosteroids for periviable birth / R.J. Wapner // Semin. Perinatol. - 2013. - Vol. 37, N 6. - P. 410-413.
193. Wolfensberger, A. Neonatal mortality and morbidity after aggressive long-term tocolysis for preterm premature rupture of the membranes / A. Wolfensberger, R. Zimmermann, U. von Mandach // Fetal Diag Ther. - 2006 - 21(4). - P. 366-373.
194. World Health Organisation Fact sheet N 370 / Congenital anomalies. - 2014.
195. Yonemoto, H. Changes in matrix metalloproteinase (MMP) -2 and MMP-9 in the fetal amnion and chorion during gestation and at term and preterm labor / H. Yonemoto, C.B. Young, J.T. Ross, et al. // Placenta. - 2006. - Vol. 27, N 6-7. - P. 669-677.
196. Yudin, M.H. Antibiotic therapy in preterm premature rupture of the membranes / M.H. Yudin, J. van Schalkwyk, N.V. Eyk, et al. // J Obstet Gynaecol Can. - 2009. - Sep;31(9). - P. 863-867.
197. Zlatohlavkova, B. Five-year survival without major disability of extremely preterm infants born at 22-27 weeks' gestation admitted to a NICU / B. Zlatohlavkova, J. Kytarova, A. Kubena, et al. // Acta Paediatr. - 2010. - Vol. 99, N 11. - P. 1618-1623.