

На правах рукописи

СПИРИДОНОВ ДМИТРИЙ СЕРГЕЕВИЧ

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

14.01.01 – Акушерство и гинекология

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Шалина Раиса Ивановна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук

Тетруашвили Нана Картлосовна

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2-ое акушерское отделение патологии беременности, руководитель отделения

доктор медицинских наук, профессор

Цахилова Светлана Григорьевна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии стоматологического факультета, профессор кафедры

Ведущая организация:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области

Защита диссертации состоится «___»_____ 2019г. в 14:00 часов на заседании Диссертационного совета Д 208.072.15 на базе ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, Москва, ул. Островитянова, д.1 и на сайте www.rsmu.ru

Автореферат разослан «___»_____ 2019 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Хашукоева Асият Зульчифовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Преждевременные роды (ПР) остаются одной из главных мировых проблем. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ежегодно в мире рождается около 15 миллионов недоношенных детей. Из них около 1 миллиона – экстремально ранние преждевременные роды (ЭРПР) в сроке 22,0-27,6 недель, при которых отмечается низкая выживаемость, особенно до 26,0 недель. В связи с чем в некоторых странах (NCHS Data Brief No. 316, 2018) антенатальная гибель до 24,0-28,0 недель не учитывается при расчете перинатальной смертности (ПС). На выхаживание каждого новорожденного при ЭРПР до выписки требуется не менее 500 т. руб (Башмакова Н.В. и соавт., 2015; Фомина И.В. и соавт., 2017).

Важное значение имеет не только выживаемость новорожденных (Цахилова С.Г. и соавт, 2017)., но и их отдаленные результаты (Тетруашвили Н.К. и соавт., 2015). 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 (Pappas A. и соавт., 2014; Kallen K. и соавт., 2015; Joseph R.M., 2017).

Вопрос о целесообразности реанимационных мероприятий новорожденным при экстремально ранних преждевременных родах в различных сроках гестации не решен (Gallagher K. и соавт., 2014). До 24,0 недель целесообразность проведения полного комплекса реанимационных мероприятий новорожденным определяется индивидуально, они могут быть проведены только по просьбе родителей, которым при этом разъяснили возможные исходы детей после экстремально ранних преждевременных родах, включая отдаленные результаты.

Перинатальные исходы при одноплодной беременности и экстремально ранних преждевременных родах, как ближайшие, так и отдаленные, в России

окончательно не установлены, а при многоплодии – они относятся к разряду неизученных.

Следует отметить, что при анализе перинатальных исходов, как в России, так и за рубежом, не учитывается характер наступления экстремально ранних преждевременных родов (спонтанные и индуцированные), показания к родоразрешению, методы родоразрешения, их влияние на перинатальные исходы, не определены окончательно мероприятия по снижению частоты экстремально ранних преждевременных родов.

Степень разработанности темы исследования

Согласно отчету ВОЗ, значимые изменения в отношении ПР наметились в начале XX в., когда в системе здравоохранения появились специалисты, отвечающие за охрану здоровья детей. С 1986г. отчет ПС рекомендовалось начинать с 22,0 недель гестации (Chiswick M.L., 1986). В 2012 г. в РФ начали вести официальный учет новорожденных в соответствии с рекомендациями ВОЗ (Приказ МЗ РФ № 1687). Уменьшение предела жизнеспособности с 28,0 до 22,0 недель послужило началом крупных рандомизированных исследований, направленных на поиск путей снижения перинатальной заболеваемости и смертности новорожденных в указанных сроках.

Проблеме ЭРПР посвящены труды как отечественных, так и зарубежных авторов – О.В. Макарова, Н.В. Башмаковой, П.В. Козлова, R.M. Patel, L.W. Doyle, T. Bartman. Существенный вклад в изучение проблемы ЭРПР внесли труды И.В. Виноградовой, Ю.В. Выхристюк, А.И. Малышкиной, Т. Moore, R.N. Fichorova, H.C. Lee, B.J. Stoll. Данные В.А. Перцева, А.С. Петрова, Л.Н. Умаровой, K. Kallen, A.L. Jefferies, O. Finnstrom, A. Pappas в значительной мере способствовали изучению причин наступления и исходов новорожденных при ЭРПР. Однако, исследования, в основном, не затрагивали оценку отдаленных результатов развития глубоко недоношенных детей в зависимости от объема акушерской помощи матери, выявление отдаленных исходов в зависимости от этиологии ЭРПР и использования новых технологий в улучшении перинатальных исходов.

Вышесказанное послужило основанием для настоящего исследования.

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 родах при одноплодной беременности и многоплодии.
2. Выявить факторы риска и причины спонтанных и индуцированных экстремально ранних преждевременных родов при одноплодной беременности 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 родах 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

Проведен анализ перинатальных исходов при экстремально ранних преждевременных родах с учетом характера их начала, показаны этиологические факторы спонтанных и индуцированных экстремально ранних преждевременных родов при одноплодной беременности и многоплодии. Исследование позволило установить, что этиология спонтанного начала родов как при одноплодной беременности, так и при 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 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 одноплодной беременности 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.

Теоретическая и практическая значимость работы

Определено, что перинатальная смертность при экстремально ранних преждевременных родах в 22,0-24,6 недель, составляет при одноплодной беременности – 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 одноплодной беременности, так и многоплодии, перинатальная смертность ниже 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, 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 глубоконедоношенных детей следует учитывать срок гестации, а не массу тела при рождении, особенно при многоплодии.

Методология и методы исследования

Методология исследования включала анализ характера течения беременности и родов у пациенток с ЭРПР и определение отдаленных исходов новорожденных и выживших детей в возрасте 1-5 месяцев. Исследование выполнено с соблюдением принципов доказательной медицины (отбор больных и статистическая обработка результатов). Работа выполнена в дизайне сплошного двухэтапного

(ретроспективный и проспективный) исследования с использованием клинических, инструментальных, лабораторных и статистических методов исследования.

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 необходим дифференцированный подход при одноплодной беременности и многоплодии, а также с учетом характера 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 одноплодной беременности 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 трансфузии, профилактику Rh-сенсibilизации, преэклампсии.

Степень достоверности результатов исследования

При **статистическом анализе** заключение относительно величины P получено с помощью биномиального распределения вероятностей (Дж. Флейс, 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.

Апробация работы

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

Апробация диссертационной работы состоялась на совместной научно-практической конференции сотрудников кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, кафедры акушерства и гинекологии факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова, врачей ГБУЗ ЦПСИР ДЗМ (протокол №14 от 27 июня 2018).

Личный вклад 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.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1, 2, 4, 5 паспорта акушерства и гинекологии.

Реализация и внедрение полученных результатов в практику

Результаты исследования внедрены в клиническую практику ГБУЗ «Центр Планирования Семьи и Репродукции» ДЗМ, Клинического Госпиталя «Лапино»,

«Перинатального Медицинского Центра». Материалы работы используются в учебном процессе на кафедре акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 6 работ, из них 5 – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 162 страницах печатного текста, иллюстрирована 42 таблицами и 25 рисунками; состоит из введения, 4 глав, посвященных обзору литературы, материалам 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.

Материалы и методы исследования

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, профессор Курцер М.А.), расположенной на базе ГБУЗ ЦПСИР ДЗМ (гл. врач – к.м.н. Латышкевич О.А.), проведено сплошное ретроспективное и проспективное исследование родов пациенток и их новорожденных детей, родоразрешенных в ЦПСИР (2009-2016 гг.) в сроки гестации 22,0-27,6 недель. Для более детального изучения мы сочли необходимым разделить все исследование на этапы.

На первом этапе проанализирован характер течения беременности и родов у 249 пациенток и 321 новорожденного.

Изучен общий и акушерско-гинекологический анамнез, паритет, наличие экстрагенитальной патологии, метод родоразрешения, показания для оперативного родоразрешения. При поступлении в стационар пациенткам выполнялось клинико-лабораторное обследование (соответственно приказу Минздрава России №572н), 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 признаков синдрома фето-фетальной трансфузии у 8 из 24 – фетоскопическая лазерная коагуляция фето-фетальных анастомозов. После родов – гистологическое исследование 93 последов, патоморфологическое исследование 73 погибших плодов и новорожденных.

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 Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (РАСПМ) «Ведение новорожденных с респираторным дистресс-синдромом». Исследовались общий анализ крови, кислотно-щелочное состояние, спинномозговая жидкость; проводилась нейросонография, рентгенография, эхография, электроэнцефалография, оценка состояния органов зрения, консультации нейрохирурга, невропатолога, офтальмолога, кардиохирурга, педиатра, детского хирурга.

На втором этапе – анализ отдаленных результатов 42 выживших детей в возрасте 1-5 месяцев, проходивших лечение в 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.

Результаты исследований и их обсуждение

По нашим данным, полученным в Московском городском Центре Планирования Семьи и Репродукции, частота ПР при одноплодной беременности и многоплодии составляла 4,6%-7,0% и 50,8%-69,4%, соответственно; ЭРПР – 0,24%-0,44% и 1,49%-7,69%, что свидетельствуют о том, что многоплодие – одна из главных причин как ПР, так и ЭРПР.

Данные литературы относительно частоты ЭРПР представлены без учета характера деления их на спонтанные и индуцированные (Romero R., 2014).

Наши данные свидетельствуют о том, что частота спонтанных родов составляет 66,7% (при одноплодной беременности – 65,7%, многоплодии – 69,1%), индуцированных – 33,3% (при одноплодной беременности – 34,3%, многоплодии – 30,9%). В последние годы отмечается увеличение частоты индуцированных родов по отношению к спонтанным (с 15,0% – в 2009г, до 42,1% – в 2017г).

Проблема ЭРПР в большей мере связана с перинатальной и младенческой смертностью и заболеваемостью.

Анализируя ПС в зависимости от характера родов, следует отметить, что в 22,0-24,6 недель ПС как при спонтанных, так и индуцированных ЭРПР – максимальная (Рисунок 1). В 25,0-27,6 недель при спонтанных родах как при одноплодной беременности, так и многоплодии, ПС ниже в 2.5-3.5 раза, при индуцированных – 1.5-1.8 раз.

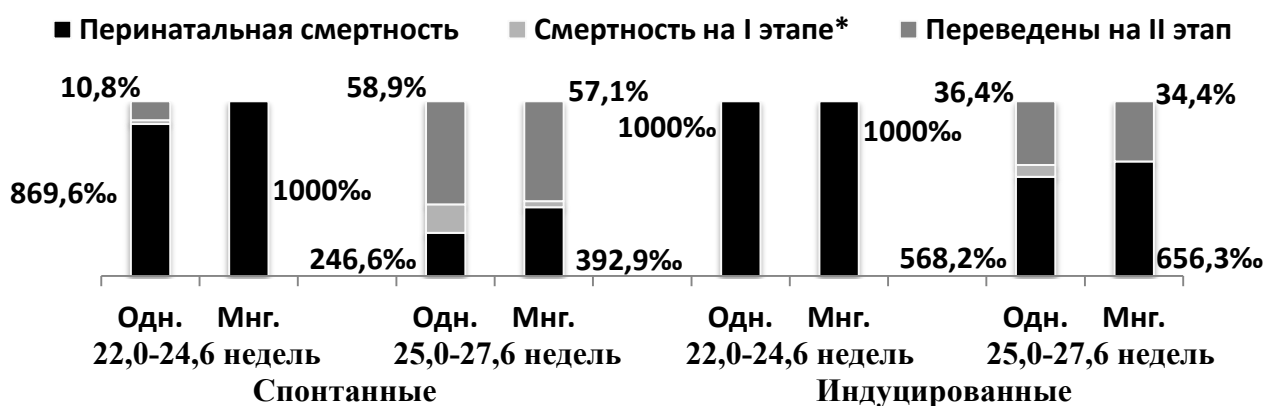


Рисунок 1 – Смертность и выживаемость детей в 22,0-27,6 недель

*Примечание: * – без включения ранней неонатальной смертности*

Обращает на себя внимание высокая доля антенатальной гибели (173 – 53,9%) в структуре ПС как при одноплодной беременности (93 – 51,4%), так и многоплодии (75 – 58,6%) [Таблица 1].

Выживаемость к переводу на II этап выхаживания определялась сроком гестации. В 22,0-24,6 недель при одноплодной беременности живыми родились 10 из 64, из них к переводу на II этап выжили только 5. При многоплодии к переводу на II этап никто не выжил (0 из 1). В 25,0-27,6 недель выживаемость новорожденных в

1.5-1.7 раз выше, как при одноплодной беременности, так и многоплодии, и не зависит от характера родов.

Таблица 1 – Структура смертности детей при ЭРПР

Характер родов	Всего детей	Смертность			Выживаемость живорожденных к переводу на II этап n из n
		Аntenатальная n (%)	Ранняя неонатальная n (%)	Перинатальная n (%)	
Одноплодная беременность					
22,0-24,6 недель	64	54 (84,4%)	4 (6,3%)	58 (906,3‰)	5 из 10
25,0-27,6 недель	117	39 (33,3%)	4 (3,4%)	43 (367,5‰)	59 из 78 (75,6%)
Многоплодие					
22,0-24,6 недель	40	39 (97,5%)	1 (2,5%)	40 (1000‰)	0 из 1
25,0-27,6 недель	88	36 (40,9%)	7 (8,0%)	43 (488,6‰)	43 из 52 (82,7%)

По данным проведенного анализа удалось установить, что, независимо от характера наступления родовой деятельности и количества плодов, причины антенатальной и ранней неонатальной смертности были однотипны (Таблица 2).

Основной (у 46 – 39,3% при спонтанных родах, 37 – 43,5% при индуцированных) как при одноплодной беременности, так и многоплодии, являлись состояния, связанные с наличием инфекции, гипоксией плода или их сочетанием. О значимости инфекции свидетельствовали данные микробиологического анализа посевов содержимого половых путей у матерей, патогистологического исследования последов и антенатально погибших детей.

При исследовании влагалищного содержимого у 99 (79,2%) 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 – встречались в 6.6 раз реже (*Staphylococcus aureus* – 12,0%). Нормофлора (*Lactobacillus*) установлена всего в 11 (8,8%) посевах.

При анализе результатов морфологических исследований последов выявлено, что как при спонтанных (70,4%), так и индуцированных родах (43,5%) определялись

воспалительные изменения (мембранит, фуникулит, хориоамнионит, базальный децидуит, интервиллузит, тромбоз ворсин), что свидетельствует о роли инфекции вне зависимости от характера наступления родов.

Таблица 2 – Причины перинатальной смертности при ЭРПР

Время гибели плодов и новорожденных Выявленная патология	Аntenатально		На I этапе выхаживания		Всего
	Одноплодная беременность	Многоплодие	Одноплодная беременность	Многоплодие	
Инфекционные осложнения	34 (36,6%)	31 (41,3%)	12 (50,0%)	6 (60,0%)	83 (41,1%)
Плацентарная недостаточность + гипоксия	15 (16,1%)	25 (33,3%)	-	-	40 (19,8%)
Инфекция + ПН	25 (26,9%)	11 (14,7%)	-	-	36 (17,8%)
ВПР + аморфный плод	4 (4,4%)	8 (10,7%)	-	1 (10,0%)	13 (6,4%)
Гемолитическая болезнь и ее осложнения	14 (15,1%)	-	1 (4,2%)	-	15 (7,4%)
Патология ЦНС и ее осложнения (ВЖК III)	-	-	10 (41,7%)	3 (30,0%)	13 (6,4%)
Другое	1 (1,1%)	-	1 (4,2%)	-	2 (1,0%)
Всего	93	75	24	10	202 (100%)

Роль инфицирования в генезе ЭРПР подтверждена данными патологоанатомического исследования погибших детей. На вскрытии (Таблица 3) антенатально погибших детей обращали на себя внимание патологии, связанные с инфицированием жизненно важных органов: внутриутробная пневмония, лептоменингит, гепатит. У погибших на I этапе детей структура изменений значимо не отличалась. У большинства выявлено сочетание поражений различных органов.

Для ante- и постнатальной гибели общей причиной являлась также гипоксия плода, связанная с плацентарной недостаточностью (ПН) [Цахилова С.Г., 2013]. Об этом свидетельствовали признаки ПН, отмеченные при исследовании последов у 21 (22,6%): незрелость плаценты и ворсинчатого дерева, гипо- или гиперплазия плаценты, тромбозы межворсинчатого пространства, инфаркты и кровоизлияния; и последствия гипоксии, выявленные при вскрытии плодов – 41 (65,1%).

Таблица 3 – Патологоанатомическое исследование плодов

Время гибели плодов и новорожденных Выявленная патология	Аntenatalно n=63	На I этапе выхаживания n=10	Всего n=73
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%)
Гепатит	8 (12,7%)	2 (20,0%)	10 (13,7%)
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%)

Нельзя исключить связь ПН и инфицирования, оказывающих сочетанное воздействие на плод. В нашем исследовании сочетание двух факторов выявлено у 20 (38,4%) антенатально погибших детей. Сочетание гистологических признаков ПН и воспалительных изменений при исследовании последов взаимосвязано с осложненным течением беременности.

Важно отметить, что антенатальная гибель 12 (6,4%) плодов связана с врожденными пороками развития, несовместимыми с жизнью: гипопластическая дисплазия почек – 1, анэнцефалия – 1, и аморфный плод (у 10), как результат нарушения эмбриогенеза при многоплодии. Указанные причины, в плане снижения частоты ЭРПР, можно было устранить до 22,0 недель за счет своевременной диагностики. Поэтому большое значение имеет, особенно в рамках скрининга в 12,0-14,0 недель, выявление врожденных патологий и характера многоплодия.

Одна из причин антенатальной гибели плодов у пациенток с одноплодной беременностью была гемолитическая болезнь плода (ГБП) тяжелой степени, признаки которой диагностированы у 19 (10,5%) в 20-22 недели. 9 из них (47,4%) поступили с признаками антенатальной гибели 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 ГБП и ГБН за счет своевременного введения антирезусного иммуноглобулина.

При многоплодной беременности и монохориальном типе плацентации у 24 (70,6%) пациенток отмечено специфическое осложнение, являющееся фактором риска ЭРПР и ПС, – синдром фето-фетальной трансфузии (СФФТ). С целью коррекции проявлений СФФТ 8 (33,3%) пациенткам в сроки 16-22 недели в ЦПСиР проведено патогенетическое лечение – селективная фетоскопическая лазерная коагуляция фето-фетальных анастомозов. 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. У 2 после лечения началась родовая деятельность – выжили оба плода. При проведении лечения совокупная выживаемость детей составила 5 (31,3%) из 16. Следует отметить, что если указанного лечения не проводилось, только 4 (12,5%) из 32 плодов выжили.

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.

При ЭРПР имеет значение не только смертность детей и ее причины, но и заболеваемость и выживаемость к переводу на II этап выхаживания (Таблица 4). Проанализированы основные заболевания, определяющие постнатальные исходы. Почти у 90,0% отмечена сочетанная патология.

Обращает на себя внимание высокая частота выявления внутриутробного инфицирования: пневмония – 88,7%, НЭК – 25,5%.

Важное значение для прогноза состояния имеет патология ЦНС и, в первую очередь, ВЖК, поскольку на их частоту влияют недоношенность и незрелость сосудистой системы. Прогностически неблагоприятным является ВЖК III степени, а также церебральная ишемия II степени, сочетающаяся с синдромом угнетения ЦНС.

Таблица 4 – Заболевания новорожденных после ЭРПР на I этапе выхаживания

Заболевание \ Исход	Выписаны	Умерли	Всего
Внутриутробная пневмония	97 (90,7%)	28 (82,4%)	125 (88,7%)
Внутрижелудочковое кровоизлияние (всего)	54 (50,5%)	20 (58,8%)	74 (52,5%)
ВЖК I степени	9 (8,4%)	4 (11,8%)	13 (9,2%)
ВЖК II степени	33 (30,8%)	7 (20,5%)	40 (28,4%)
ВЖК III степени	12 (11,1%)	9 (26,5%)	21 (14,9%)
Церебральная ишемия II ст. + синдром угнетения	51 (47,7%)	11 (32,4%)	77 (54,6%)
Некротический энтероколит	33 (30,8%)	3 (8,8%)	36 (25,5%)
Открытый артериальный проток	106 (99,1%)	26 (76,5%)	132 (93,6%)
Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания	5 (4,7%)*	11 (32,4%)*	16 (11,3%)
Всего	107 (72,3%)	34 (27,7%)	141 (100%)

*Примечание: * $p < 0.05$ – при сравнении групп выписанных и умерших новорожденных*

В общей сложности ВЖК различной степени диагностированы у 74 (52,5%) недоношенных новорожденных. Среди погибших на I этапе выхаживания детей – у 20 (58,8%) из 34. Частота кровоизлияний среди выживших детей составила 50,5% (54 из 107). Различия отмечены в степени тяжести ВЖК. Частота ВЖК II-III степени во многом определяет исход для детей (Коротких И.Н., 2017). Кровоизлияния II степени в 1.5 раза чаще выявлены у выживших детей (30,8% и 20,5%). Массивные внутримозговые кровоизлияния III степени диагностированы у 9 (26,5%) из 34 погибших детей. В группе детей, выписанных на II этап выхаживания, ВЖК III степени – в 2.4 раза реже – у 12 (11,1%) из 107.

Среди патологий ЖКТ наиболее значимой для перинатальных исходов являлся НЭК (36 – 25,5%). В ходе нашего исследования определены достоверные ($p < 0.05$) факторы риска развития НЭК: недоношенность, длительная угроза прерывания беременности, хроническая внутриутробная гипоксия, инфицирование. Указанное сочетание факторов обнаружено у 30 (83,3%) детей с НЭК.

Из патологии ССС наиболее часто наблюдалось открытое овальное окно и открытый артериальный поток. В целом в исследовании данные изменения выявлены у 132 (93,6%) новорожденных, из которых 38 (28,8%) – с гемодинамически

значимой формой патологии. Лечение в виде фармакологического закрытия боталлова протока ибупрофеном выполнено 32 (84,2%), хирургическое с использованием торакоскопии – 6 (15,8%).

Синдром ДВС, как одна из причин полиорганной недостаточности и смертности в неонатальном периоде, в 6.9 раз чаще ($p < 0.05$) выявлен у погибших детей (Таблица 4). Указанная патология представляет собой терминальную стадию и в группе умерших новорожденных наблюдалась у 11 (32,4%), в то время как среди выживших частота ее составила всего 4,7%.

При ЭРПР наряду с выживаемостью важным вопросом являются результаты развития детей, как в раннем неонатальном, так и младенческом периодах. Исходы детей, рожденных после ЭРПР, недостаточно изучены не только в России, но и за рубежом (Logan J.W., 2018).

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

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

Таблица 5 – Заболевания детей после ЭРПР на II этапе выхаживания

Заболевание	Исход	Выписаны	Умерли	Всего
Патология ЦНС (гидроцефалия, ПВД, 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%)

Анализ состояния детей на II этапе выхаживания выявил высокую смертность (25,5%) и заболеваемость (100%). У всех детей отмечена та или иная сочетанная патология, представленная в таблице 5. У большинства превалировала патология ЦНС: 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 – 10 (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, которая ставит вопрос о профилактике ЭРПР.

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

Профилактика индуцированных родов представляет более сложную проблему, поскольку она связана со своевременной диагностикой и коррекцией СФФТ при МХ типе плацентации, профилактикой ГБП 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 ПН, было неэффективным.

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

Проведенное исследование свидетельствует о том, что как важным фактором риска и причиной спонтанных ЭРПР, так и их последствий являются различные проявления инфекции ($\chi^2=4,4301$; ОШ 1,73: 95% ДИ 1,03-2,89; $p=0.0355$) и патология шейки матки (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; $p=0.0005$). Причины индуцированных ЭРПР со стороны матери – кровотечения ($\chi^2=27,6867$; ОШ 4,56: 95% ДИ 2,43-8,53; $p=0.0005$), преэклампсия ($\chi^2=18,9379$; ОШ 4,43: 95% ДИ 2,11-9,26; $p=0.0005$); со стороны плода – антенатальная гибель плода ($\chi^2=71,1981$; ОШ 15,3: 95% ДИ 10,46-20,84; $p=0.0005$), 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 одноплодной беременности. Однако существуют дополнительные факторы риска: для спонтанных – беременность в результате ЭКО у пациенток старше 30 лет ($\chi^2=11,99$; ОШ 10,39: 95% ДИ 5,68-18,7; $p=0.005$); для индуцированных – МХ двойня с развитием СФФТ ($\chi^2=9,4042$; ОШ 3,3: 95% ДИ 1,89-5,72; $p=0.0005$).

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 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. 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). Неэффективность терапии связана как с поздним поступлением пациенток (у 28,6% при сглаженной шейки матки, как при одноплодной беременности, 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 ИЦН: при одноплодной беременности – 39 (32,8%), при многоплодии – 24 (51,1%). В настоящее время созданы протоколы по ведению пациенток до и после лечения данного состояния. Несмотря на это, вопрос диагностики и, особенно, своевременной коррекции не решен. Исследователями (Шалина Р.И., 2015; Тетруашвили Н.К. и соавт., 2015) отмечено, что риск наступления ЭРПР 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, 10 (12,3%) – акушерского pessaria, 8 (9,9%) – использования обоих методов. Прогестерон с целью профилактики и лечения ИЦН назначен 26 (32,1%) из 81. С пролабированием плодного пузыря поступили треть пациенток с ИЦН (28 – 34,6%) [при одноплодной беременности – 18, при многоплодии – 10], из них коррекция ИЦН проведена только у половины: 4 наложены швы, 4 установлен pessarium, 6 назначен только прогестерон. У 20 (24,7%) [при одноплодной беременности – 14, при многоплодии – 6] без коррекции пролабирование выявлено при поступлении. В нашем исследовании на фоне ИЦН в 35,6% произошло ПИОВ и начало родов.

В общей сложности с ПИОВ начались 62 (52,1%) спонтанных ЭРПР при одноплодной беременности, 24 (51,1%) – многоплодии. Всем проводилась выжидательная тактика. При ПИОВ средняя продолжительность безводного

промежутка составила $126,5 \pm 31$ час (Рисунок 2). 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).

Чем меньше срок гестации, тем длительнее безводный промежуток. Важной причиной ПИОВ безусловно является инфекция. У половины пациенток с ПИОВ в анамнезе отмечены заболевания инфекционного генеза. Вопрос о тактике ведения пациенток при ЭРПР и ПИОВ 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 ИВЛ.

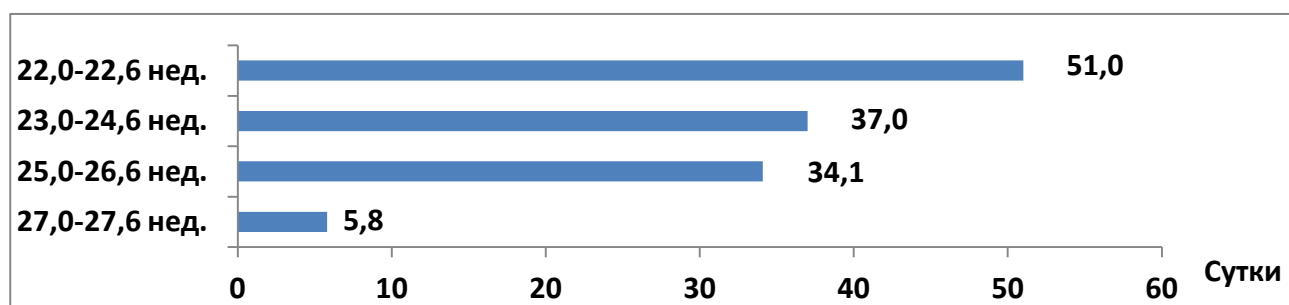


Рисунок 2 – Средняя продолжительность пролонгирования беременности в днях и срок гестации при ЭРПР, осложнившихся ПИОВ

Обращает на себя внимание, что при спонтанных родах, начавшихся с ПИОВ, у большинства пациенток и их детей, несмотря на то, что были соблюдены следующие условия пролонгирования беременности: нормотермия, нормальное количество лейкоцитов крови, «отрицательный» С-реактивный белок, нормализация биоценоза влагалища, профилактика РДС, антибактериальная терапия – у 52 (91,2%) из 57 детей обнаружена ВУИ. Внутриутробное инфицирование наиболее выражено при повышении температуры, увеличении концентрации С-реактивного белка, уровня прокальцитонина, лейкоцитозе.

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

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

Также показано, что инфицирование негативно влияет на состояние ЦНС плода. По данным нашего исследования и E. Villamor-Martinez и соавт. (2018) хориоамнионит является фактором риска ВЖК II-III степени у новорожденных.

Стоит отметить, что при сроках до 24,6 недель гестации проводимую реанимационную терапию необходимо согласовывать с родителями, которые должны быть проинформированы о возможных осложнениях у детей.

Исследование показало, что выжидательная тактика при ПИОВ целесообразна до выявления симптомов инфицирования, при наличии которых следует ставить вопрос о родоразрешении, поскольку частота ВУИ при этом наибольшая (100%).

Частоту кесарева сечения (КС) более целесообразно анализировать при исключении пациенток с антенатальной гибелью, при которой, как правило (109 – 85,8%), были роды через естественные родовые пути. Частота КС при исключении антенатальной гибели при спонтанных ЭРПР составила 45,2%, индуцированных – 100%. У пациенток с одноплодной беременностью – 59,1%, многоплодием – 56,5%. В зависимости от срока частота КС: в 22,0-24,6 нед. при одноплодной беременности – 20,0%, многоплодии – 0%; в 25,0-27,6 нед. – 64,1% и 56,5%.

В нашем исследовании показания к КС при спонтанном начале родовой деятельности совпадали при одноплодной беременности и многоплодии. Основное – неподготовленность родовых путей при ПИОВ или спонтанном начале родов.

У пациенток с индуцированными родами и одноплодной беременностью на первом месте по частоте показаний определялись кровотечения. При многоплодии – острая гипоксия плода (37,5%) и преждевременная отслойка плаценты (37,5%).

Самые благоприятные исходы для детей (наименьший уровень ПС – 175,4‰ и относительно низкая частота ВЖК 3 степени – 10,2%) как при одноплодной беременности (200‰ и 10,3%), так и многоплодии (136,4‰ и 10,0%) получены при

спонтанных родах, завершившихся КС. Показанием к КС в данной ситуации была неподготовленность родовых путей при ПИОВ.

Исследование показало, что при многоплодии КС – наиболее оптимальный метод родоразрешения, увеличивающий выживаемость к переводу на II этап в 1.6 раз (при родах через естественные родовые пути – 59,1%, после КС – 96,8%).

Представленные данные свидетельствуют о том, что при анализе эффективности КС необходим индивидуальный подход. Несмотря на значительный рост выживаемости, особенно при многоплодии, КС не всегда приводит к снижению заболеваемости, поскольку она, в основном, связана с последствиями недоношенности, инфекционными осложнениями.

Таким образом, проблема ЭРПР сложна. Улучшение ближайших и отдаленных исходов детей требует преемственности в работе служб родовспоможения, начиная от выявления факторов риска наступления ЭРПР; 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.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Тема исследования дает основу для дальнейшей разработки скрининговых тестов осложнений, лежащих в основе ЭРПР. Целесообразно продолжить катамнестическое наблюдение детей после ЭРПР для оптимизации тактики ведения беременности и ЭРПР.

Выводы

1. Экстремально ранние преждевременные роды сопряжены с высокой перинатальной смертностью и неблагоприятными отдаленными исходами. В 22,0-24,6 недели перинатальная смертность при одноплодной беременности составляет 869,6‰, при многоплодии – 1000‰. С 25,0 недель беременности перинатальная смертность ниже в 2.0-2.5 раза, оставаясь, однако, на относительно высоких значениях (367,5‰ и 488,6‰, соответственно). Перинатальная смертность как при одноплодной беременности, 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 трансфузии.
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 одноплодной беременностью 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 работ, опубликованных автором по теме диссертации

1. Спиридонов, Д.С. Проблема преждевременных родов в современном акушерстве / Г.М. Савельева, Р.И. Шалина, О.Б. Панина, М.М. Астраханцева, Д.С. Спиридонов // **Российский медицинский журнал**. - 2014. - №5. - С. 4-9.
2. Спиридонов, Д.С. Угроза преждевременных родов. Диагностика и лечение / Г.М. Савельева, Р.И. Шалина, Д.С. Спиридонов, М.М. Астраханцева // **Доктор.Ру. Гинекология. Эндокринология**. - 2014. - № 12. - Т.100. - С. 30-33.
3. Спиридонов, Д.С. Preterm birth: a main cause of perinatal morbidity and mortality / G. Savelieva, R. Shalina, O. Panina, D. Spiridonov // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии**. - 2015. - №2. - Т.14. - С. 70-73.
4. Спиридонов, Д.С. Экстремально ранние преждевременные роды – на грани жизни / Д.С. Спиридонов, М.А. Симухина, Е.Н. Гаврилина, М.М. Астраханцева // **Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение**. - 2015.- № 1(7). - С. 22-30.
5. Спиридонов, Д.С. Здоровье детей, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела / Р.И. Шалина, Ю.В. Выхристюк, Е.Я. Караганова, Е.Р. Плеханова, Е.В. Лебедев, Д.С. Спиридонов // **Лечебное дело**. - 2016. -№ 2.- С.14-21.
6. Спиридонов, Д.С. Спонтанные и индуцированные экстремально ранние преждевременные роды: исходы для детей / Р.И. Шалина, Д.С. Спиридонов, О.А. Латышкевич, Ю.В. Выхристюк, Ж.Ю. Кунях, А.И. Андреев // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии**. - 2018. - №2. - Т.17 - С. 54-61.