

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЧЕРЕПАХИН ЕВГЕНИЙ ПАВЛОВИЧ

ОПТИМИЗАЦИЯ АКУШЕРСКОЙ ТАКТИКИ
ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ

14.01.01- акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Доктор медицинских наук,
В. А. Новикова

Краснодар - 2017

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	4
Глава I. Современные представления об особенностях преждевременных родов (обзор литературы).	13
1.1. Актуальность проблемы и эпидемиология	13
1.2. Роль преждевременных родов в отдаленных последствиях для новорожденного/ребенка	17
1.3. Методы прогноза и доклинической диагностики	19
1.4. Профилактика и лечение преждевременных родов	22
1.5. Принципы организации медицинской помощи при преждевременных родах	29
Глава II. Материал и методы исследования	32
2.1. Дизайн исследования.....	32
2.2. Общеклинические методы обследования.....	37
2.3. Специальное акушерское обследование.....	38
2.4. Ультразвуковой метод.....	39
2.5. Методы клинико-лабораторного наблюдения.....	40
2.6. Статистический метод анализа данных.....	41
Глава III. Результаты собственных исследований.....	42
3.1. Особенности данных анамнеза.....	42
3.1.1. Репродуктивный анамнез.....	42
3.1.2. Гинекологический анамнез.....	43
3.1.3. Экстрагенитальный анамнез.....	45
3.1.4. Особенности прегравидарной и преконцепционной подготовки.....	48
3.2. Оценка течения беременности.....	48
3.2.1. I триместр беременности.....	49
3.2.2. II триместр беременности	50
3.2.3. III триместр беременности.	51
3.3. Общая характеристика родовой деятельности	52

3.3.1. Оценка биологической «зрелости» шейки матки.....	52
3.3.2. Особенности субъективной оценки начала родовой деятельности.....	53
3.3.3. Особенности объективной оценки биологической готовности организма к родам.....	54
3.3.4. Особенности вставления головки плода	57
3.3.5. Продолжительность родов.....	58
3.3.6. Количественные характеристики кровопотери в родах. ...	60
3.4. Особенности состояния новорожденного	61
Глава IV. Обсуждение результатов исследования	66
4.1. Значимость анамнестических факторов риска.	66
4.2. Особенности осложнений гестации и риски преждевременных родов.....	70
4.3. Анализ характеристик родовой деятельности в различных группах преждевременных родов	89
4.4. Анализ состояния новорожденных	95
Заключение.....	99
Выводы.....	111
Практические рекомендации.....	113
Список сокращений.....	117

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Преждевременные роды (ПР) сохраняют остроту проблемы для современного здравоохранения, до сих пор являются прогнозируемы по перинатальной смертности, требуют широкого внедрения мероприятий по выхаживанию недоношенных детей. Недоношенность, как следствие ПР, обуславливает заболеваемость новорожденного, увеличивает риск интеллектуального и эмоционального дефицита ребенка в дальнейшем (Айламазян Э.К., Кузьминых Т.У., 2013).

Степень разработанности темы исследования

В Российской Федерации и в Краснодарском крае внедрены и неукоснительно выполняются документы, регламентирующие оказание медицинской помощи при преждевременных родах:

- Клинические рекомендации «Преждевременные роды» (письмо Министерства здравоохранения РФ от 17.12.2013 г. № 15–4/10/2–9480).
- Организация медицинской эвакуации беременных женщин, рожениц и родильниц при преждевременных родах (Клинический протокол) (2015).
- Приказ Министерства здравоохранения Краснодарского края от 13.12.2016г № 6363 о внесении изменений в приказ Министерства здравоохранения Краснодарского края от 29.04.2014г № 1994 об оказании медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)" в Краснодарском крае.

Согласно Письма Минздрава России от 17 декабря 2013г. №15-4\10\2-9480 Министерством здравоохранения Российской Федерации были направлены клинические рекомендации (протокол лечения) «Преждевременные

роды», в которых профилактические мероприятия ПР подразделены на проводимые вне и во время беременности. К профилактическим мерам вне беременности относят: ограничение повторных внутриматочных манипуляций; информирование общественности о повышенном риске ПР в случае беременности после ВРТ, индивидуальный лимит количества переносимых эмбрионов; во время беременности - внедрение антитабачных программ для беременных женщин; назначение вагинального прогестерона в капсулах беременным с короткой шейкой матки (10-25 мм) или с ПР в анамнезе.

Согласно данного Письма врачебная тактика подразумевает необходимость прогнозирования начала наступления ПР. Четко указаны маркеры прогноза ПР: длина шейки матки, определенная с помощью гинекологического исследования или УЗИ, определение фосфорилированного протеина-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста, фибронектина в шейечно-вагинальном секрете, комплексная оценка клинических симптомов и данных объективного обследования.

Имеются современные представления о том, что профилактика ПР должна начинаться с I триместра беременности (Падруль М.М., Олина А.А., Кляусова Е.Г. и др., 2015). Своевременная диагностика истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН), даже осложненной пролабированием плодного пузыря в цервикальный канал или верхнюю треть влагалища в сроках беременности 24—26 недель позволяет выполнить её коррекцию, сохранить возможность вынашивания беременности (Замотина И.В., Мессия Н.В., Полубенцев Д.Ю., 2014; Тетруашвили Н.К., Агаджанова А.А., Милушева А.К., 2015).

Прогноз ПР возможен на основании оценки изменений показателей variability сердечного ритма у женщин с угрожающими преждевременными родами (Попов В.С. и др. (2015)). Доказана роль определения провоспалительных цитокинов для оценки риска внутриутробной инфекции у новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении (Ломова Н.А. и др., 2014). Предлагается на основании определения провоспалительных цитокинов, участвующих в регуляции уровня оксида азота при ПР, в

околоплодных водах как метод диагностики ПР (Друккер Н.А., Линде В.А., Зенкина З.В., 2013).

Ультразвуковая цервикометрия используется для прогноза ПР в течение последних десятилетий. Так, Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, et al. в 1996 году опубликовали оригинальную статью, представив зависимость рисков ПР от длины шейки матки. Было обследовано 2915 женщин в сроке беременности ≈ 24 недель и 2531 из этих женщин повторно в сроке беременности 28 недель. Частота ПР до 35 недель составила 4,3% среди женщин, обследованных на 24-й неделе беременности и 3,3% среди обследованных в сроке 28 недель. До настоящего времени публикуются различные исследования, обзоры по способам прогнозирования ПР [LeeKA, ChangMH, ParkMH, et al., 2011; BorgF., GravinoG., Schembri-WismayerP. et al, 2013; SananèsN., LangerB., GaudineauA. et al, 2014]. В 2014 году в Великобритании было опубликовано руководство по «Скринингу преждевременных родов при отсутствии симптоматики у женщин с низкими рисками» (Британский Национальный Скрининговый Комитет (National Screening Committee, UK NSC). Предлагаются маркеры своевременной диагностики ПР при отсутствии характерной симптоматики (ChanRonnaL., 2014).

Несмотря на то, что в современной литературной научной базе данных (РИНЦ, ГЦНМБ, EMBASE, PUBMED, MEDLINE, AIDSLINE, CANCERLIT, Elsevier) глубиной поиска 5 лет представлено множество исследований, посвященных преждевременным родам. Однако, для преждевременных родов остается множество нерешенных вопросов касательно своевременной дифференцированной диагностики спонтанных начала регулярной сократительной активности матки, возможного прогнозирования, диагностики и профилактики в зависимости от срока гестации.

Цель и задачи исследования

Цель настоящего исследования: оптимизировать алгоритм профилактики и диагностики преждевременных родов на основании ультразвукового

контроля шейки матки и расположения головки плода по отношению к промежности матери в разные сроки гестации.

Для осуществления поставленной цели сформулированы следующие **задачи:**

1. У женщин с преждевременными родами выявить и дифференцировать факторы риска спонтанного начала родовой деятельности в различные сроки гестации.

2. Уточнить особенности симптоматики начавшейся родовой деятельности при преждевременных родах в зависимости от срока беременности.

3. Дифференцировать особенности состояния шейки матки при преждевременных родах на основании субъективной (по шкале Bishop Е.Н., 1964) и объективной (УЗ-биометрии и доплерометрии) оценки в разные сроки гестации.

4. Изучить особенности расположения головки плода по отношению к промежности матери с началом преждевременных родов в разные сроки гестации.

5. На основании полученных данных разработать схему обследования женщин при проведении прегравидарной подготовки с учетом анамнестических факторов риска по ПР.

6. Усовершенствовать дифференцированный алгоритм ранней диагностики и профилактики прогресса преждевременных родов в зависимости от срока гестации.

Научная новизна

– Расширено представление о влиянии срока гестации на биологическую зрелость организма при преждевременных родах.

– Впервые установлены дифференциальные критерии ультразвуковой (доплерометрической) оценки биологической зрелости шейки матки (васкуляризации) при преждевременных родах в зависимости от срока гестации.

– Впервые установлены особенности биомеханизма родов (отношение головки плода к промежности матери) при преждевременных родах в различные сроки гестации.

Практическая значимость

– Дифференцированы подходы к профилактике, доклинической диагностике и тактике ведения преждевременных родов в зависимости от срока беременности.

– Предложены новые УЗ-критерии объективной оценки биологической зрелости шейки матки при преждевременных родах в различные сроки гестации, что позволяет выбрать тактику их ведения.

– Усовершенствованные диагностические критерии преждевременных родов в зависимости от срока гестации при внедрении в практическое здравоохранение позволяют индивидуализировать тактику ведения родов для улучшения их исхода для матери и плода.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У женщин с преждевременными родами зрелость ШМ прямо пропорциональна сроку беременности ($r=0,96$), достоверно меньше, чем при доношенной беременности - $8,87 \pm 0,04$ (9; 7-13) vs. $10,82 \pm 0,08$ (11; 7-13) баллов ($p < 0,05$), но сопоставима в различные сроки гестации: при ОРПР $8 \pm 0,07$ (Me=7; Min-Max=7-11) баллов, при РПР - $8,55 \pm 0,07$ (9; 7-11) баллов, при ПР - $9,27 \pm 0,07$ (9; 7-11) баллов, при ППР - $9,72 \pm 0,09$ (9; 7-13) баллов.
2. В отличие от ППР, характерные клинические симптомы регулярной родовой деятельности имеют только 48,65% женщин с ОРПР, 60% женщин с РПР и 78,95% женщин с ПР, остальные - поступали в стационар с жалобами на нерегулярные, незначительные, тянущие боли внизу живота или пояснице.

3. Согласно УЗ-оценке длины шейки матки при ОРПР средняя длина ШМ может быть сопоставимой с длиной ШМ при доношенной беременности: $13,2 \pm 2,12$ vs. $15,21 \pm 0,87$ мм. Объективным методом оценки зрелости шейки матки является оценка числа локусов её васкуляризации: выявлена прямая положительная корреляционная связь ($r=0,88$).
4. У женщин с преждевременными родами, несмотря на недостаточно «зрелую» шейку матки, отсутствие характерной клинической симптоматики регулярной родовой деятельности, головка плода находилась в широкой части полости малого таза в плоскости S+1, S+2, и расстояние от головки плода до промежности может быть достоверно меньше, чем при доношенной беременности: $62,61 \pm 1,03$ (65; 36-80) vs. $70,75 \pm 1,43$ (75; 45-80) мм. С началом регулярной родовой деятельности 27,03% женщин с ОРПР, 22,50% с РПР и 10,53% с ПР могут иметь переднеголовное вставление, 10,81% женщин с ОРПР и 5% женщин с РПР – лобное вставление.

Внедрение в практику

Результаты исследования внедрены в лечебно-диагностическую работу и включены в лекционный курс кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС Кубанского государственного медицинского университета для интернов, клинических ординаторов, курсантов кафедры. Они используются в практической работе ряда лечебно – профилактических учреждений Краснодарского края: в ГБУЗ ДККБ МЗ КК «Перинатальный центр» города Краснодара, в КМЛДО МУЗ ККБ №2 «Перинатальный центр» города Краснодара, что подтверждается актами внедрения.

Степень достоверности и апробация результатов

Основные положения диссертации доложены на городских, краевых, региональных научно-практических конференциях, съездах, форумах, международных конгрессах, основные из которых: VI региональный форум «Мать и дитя» (Ростов-на-Дону, 2012), XIII всероссийский научный форум «Мать и

дитя» (г. Москва, 2012); мировом конгрессе по построению консенсуса в гинекологии, бесплодии и перинатологии (the World Congress on Building Consensus in Gynecology, Infertility and Perinatology (BCGIP): Controversies in Obstetrics, Gynecology and Infertility (COGI) (Барселона, 2012); 17-й мировой конгресс по контраверсии в акушерстве, гинекологии и бесплодии Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility (COGI) (Лиссабон, Португалия, 2012); региональная научно – практическая конференция «Приоритетные задачи охраны репродуктивного здоровья и пути их решения» (Ростов-на-Дону, 2013), (the 18th World Congress of Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility) (Вена, Австрия, 2013), 21-й мировой конгресс по контраверсии в акушерстве, гинекологии и бесплодии (The 21 th COGI World Congress) (Будапешт, Венгрия, 2015), 12-й мировой конгресс по перинатальной медицине (The 12th World Congress of Perinatal Medicine), Мадрид, Испания, 2015; межрегиональная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы сохранения репродуктивного здоровья женского населения» (Краснодар, 2016) и др.

Внедрение в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в лечебно-диагностическую работу лечебно-профилактических учреждений Краснодарского края: в ГБУЗ ДККБ МЗ КК «Краевой перинатальный центр» города Краснодара, в КМЛДО МУЗ ГБ № 2 «Перинатальный центр», с 2013 года - Перинатальный центр ГБУЗ «ККБ № 2» города Краснодара, что подтверждается актами внедрения. Полученные данные включены в обучающий курс кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС Кубанского государственного медицинского университета для интернов, клинических ординаторов, курсантов кафедры.

Личный вклад автора

Диссертационное исследование является результатом самостоятельной работы автора по поиску и анализу литературных данных с дальнейшим фор-

мулированием актуальности, цели и задач, дизайна исследования. Автор самостоятельно выполнил интерпретацию полученных клинических и лабораторных данных, принимал непосредственное участие в УЗ-обследовании, лечебно-диагностических мероприятий, самостоятельно выполнял математическую и статистическую обработку собственных результатов исследования, сформулировал выводы и практические рекомендации, произвёл статистическую обработку данных. Автор в соавторстве опубликовал полученные результаты исследования в научных публикациях и устных докладах.

Публикация результатов исследования

По материалам диссертации опубликовано 5 научных работ, в том числе 2 - в журналах, входящих в перечень изданий, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России для опубликования материалов докторских и кандидатских диссертаций.

Соответствие паспорту научной специальности

Основные научные положения диссертации соответствуют п. 1 «Физиологические и осложненные беременность, роды и послеродовой период у женщины», п. 4 «Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов» и п. 5 «Экспериментальная и клиническая разработка методов оздоровления женщины в различные периоды жизни, вне и во время беременности и внедрение их в клиническую практику» паспорта специальности 14.01.01 – «акушерство и гинекология».

Диссертационное исследование проведено в рамках комплексной научно-исследовательской работы (НИР) кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС, выполняемых в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России): «Фундаментальные аспекты репродуктивного здоровья женщины» (номер государственной регистрации – 01201271525, сроки выполнения – 2012-2017 годы, научная

платформа – репродуктивное здоровье); научно-исследовательских, опытно-конструкторских и технологических работ (НИОКТР): «Региональные аспекты здоровья семьи жителей Краснодарского края» (регистрационный номер - АААА-А16-116022610067-6, дата регистрации – 26.02.2016).

Структура и объем работы.

Диссертация изложена на 138 страницах, состоит из введения, обзора литературы, результатов собственных исследований, анализа полученных результатов, заключения, выводов и практических рекомендаций. В диссертации имеются 29 таблиц, 19 рисунков, 2 схемы. Список литературы содержит отечественные и иностранные источники. В первой главе представлен обзор литературных данных о состоянии вопроса на сегодняшний день. Во второй главе дана клиническая характеристика обследованных женщин, описаны применяемые диагностические методы исследования и возможность статистической обработки полученных результатов. В третьей главе приведены результаты исследования с их анализом. В четвертой главе излагается обсуждение полученных результатов собственных исследований в сравнении с имеющимися традиционными представлениями о возможностях диагностики преждевременных родов в улучшении перинатальных исходов. В заключительной главе дается характеристика отличий настоящего исследования о проведенных ранее. Выводы и практические рекомендации отражают основные результаты исследования и возможность рутинного внедрения в клиническую практику.

ГЛАВА I. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ОСОБЕННОСТЯХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).

1.1. Актуальность проблемы и эпидемиология

По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), преждевременными считаются роды, произошедшие на сроке от 22 до 37 нед беременности (от 154 до менее 259 дней). Преждевременные роды (ПР), несмотря на введенные и в России с апреля 2012 года новые критерии живорождения, представляют значительные трудности для здравоохранения. ПР являются основной причиной перинатальной смертности, требуют широкого внедрения мероприятий по выхаживанию недоношенных детей. Недоношенность, как следствие ПР, обуславливает заболеваемость новорожденного, увеличивает риск интеллектуального и эмоционального дефицита ребенка в дальнейшем (Айламазян Э.К., Кузьминых Т.У., 2013).

Если ранее прерывание беременности в сроке гестации 22-27 недель рассматривалось как «поздний аборт», то с апреля 2012 г. данный срок беременности рассматривается как сверхранние преждевременные роды. Учитывая срок беременности 22 недели и массу плода 500 грамм как критерий родов, в России была модернизирована, реструктуризирована служба родовспоможения соответственно современным условиям (Стародубов В.И., Суханова Л.П., 2013).

До настоящего времени в России, как и во всем мире, проведено множество исследований по оценке частоты, причин, факторов риска ПР (Баранов И.И., Скрипниченко Ю.П., Токова З.З. и др., 2014). Наибольшую частоту представляют ПР в сроке беременности 34-37 недель - 60-70% (рис. 1.1.). Однако ПР в более ранние сроки беременности, особенно до 28 недель, требуют высокотехнологичной помощи новорожденному в кратчайшие сроки после родов.

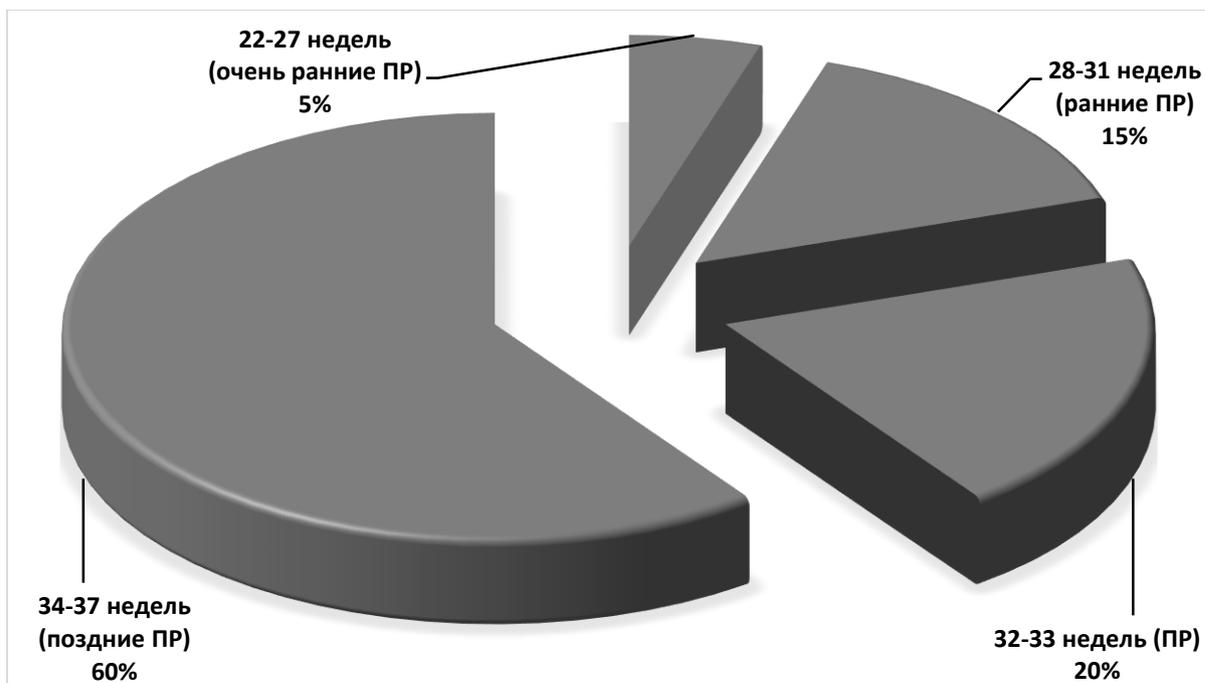


Рисунок 1.1. Частота преждевременных родов в зависимости от срока беременности. Цитируется по Баранову И.И., Скрипниченко Ю.П., Токовой З.З. и др., 2014.

Согласно систематического анализа, проведенного BlencoweHetal. (2012) за период 1990-2010 годы сформировались определенные тренды в распространенности ПР в мире (рис. 1.2, 1.3). Была проведена оценка Национальных регистров 51 стран (563 базы данных), исследований репродуктивного здоровья 8 стран (13 баз данных), систематических исследований и неопубликованных данных 40 стран (162 баз данных). В 2010 году во всем мире преждевременно родилось 14,9 миллионов детей, что составило 11,1% от всех новорожденных. Частота ПР составила 5% в некоторых Европейских и 18% в некоторых Африканских странах. Более, чем 60% ПР произошли в Южной Азии и в странах Африки к югу от Сахары, где происходят 52% всех родов. В странах с низким уровнем дохода 12% новорожденных появляются на свет слишком рано, в странах с более высоким уровнем дохода – 9%.



Рисунок 1.2. Сравнительная частота ПР в мире на примере 10 стран.

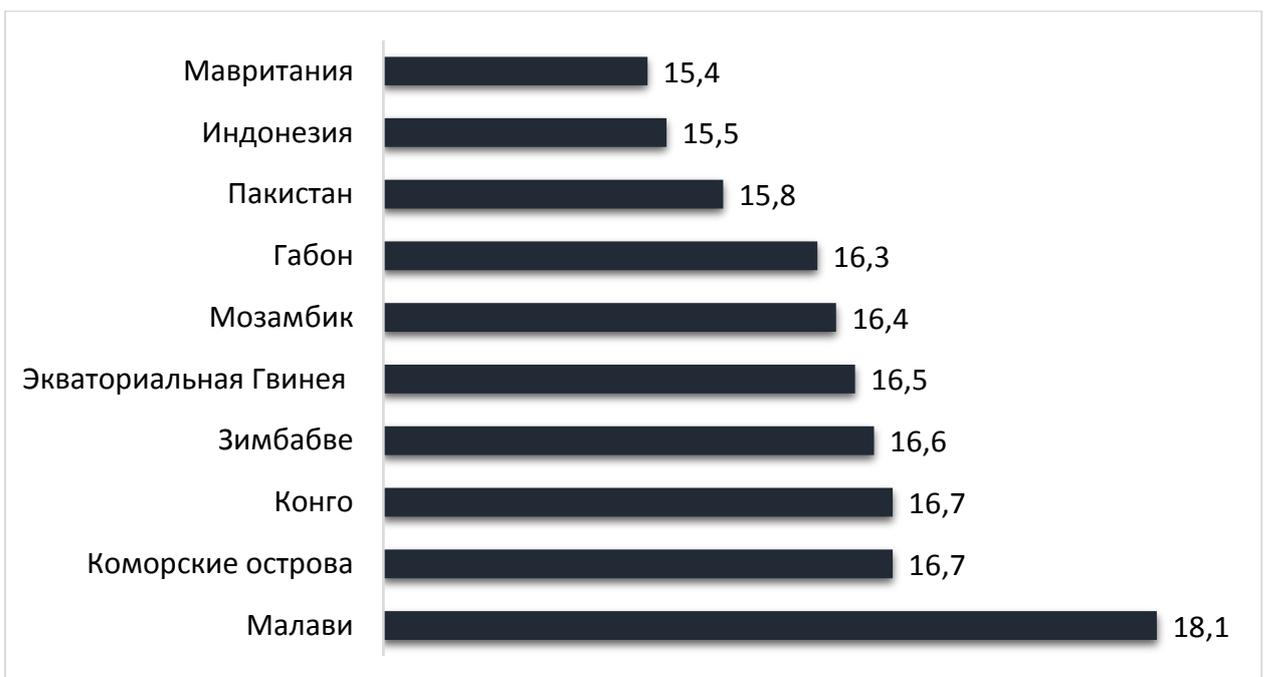


Рисунок 1.3. 10 стран с наибольшей частотой ПР на 100 живорождений.

В 2014 в журнале The Lancet Duley L. et al. <mailto:lelia.duley@nottingham.ac.uk> выдвинули 15 приоритетных тем по изучению преждевременных родов в Великобритании (Top 15 UK research priorities for preterm birth):

1. Какие меры наиболее эффективны для прогнозирования и профилактики преждевременных родов?

2. Как наилучшим образом предотвратить инфекцию у недоношенных новорожденных?
3. Какие меры наиболее эффективны для профилактики некротического энтероколита у недоношенных новорожденных?
4. Какое лечение наилучшее при повреждении легких у недоношенных новорожденных?
5. Чем должны быть обеспечены для поддержки родители и/или лица, осуществляющие уход, когда недоношенный ребенок выписан из больницы?
6. Какова оптимальная стратегия кормления молоком, разработка руководств (количество и скорость кормления, использование донора и молочных смесей) для достижения наилучших долгосрочных результатов недоношенных детей?
7. Каков наилучший способ оценки чувства боли недоношенным ребенком (например, по их лицу, поведению, или деятельности мозга)?
8. Какие методы лечения наиболее эффективны для предотвращения раннего начала преэклампсии?
9. Какая эмоциональная и практическая поддержка членов семей улучшает связь с недоношенным ребенком, улучшая исход?
10. Какие методы лечения являются наиболее эффективными при преждевременном разрыве плодных оболочек?
11. Какое временной интервал после родов является наиболее оптимальным для пережатия в пуповины при преждевременных родах?
12. Какой тип поддержки наиболее эффективен для улучшения грудного вскармливание недоношенных детей?
13. Какие меры являются наиболее эффективными для лечения некротизирующего энтероколита у недоношенных детей?
14. Может ли специалист по дородовой помощи женщинам с риском преждевременных родов улучшить результаты для матери и ребенка?
15. Каковы наиболее эффективные способы улучшения окружающей среды (например, свет и шум) для того, чтобы улучшить исходы для недоношенных детей?

Клиницистов и ученых всего мира беспокоит неизменная частота ПР за последние 50 лет, независимо от внедряемых новых технологий по профилактике ПР, токолиза (Скрипниченко Ю.П., Баранов И.И., Токова З.З., 2014).

В 2015 году Пестрикова Т.Ю., например, опубликовала результаты анализа очень ранних преждевременных родов, произошедших на 22-27 неделе беременности в Дальневосточном федеральном округе, частота которых в 2014 году составила от ПР 9,5%, от общего числа родов – 0,54%. Выяснилось, что в 80% причиной ПР в сроке беременности 22-27 недель явилась патология плаценты (плацентарная недостаточность, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, предлежание плаценты, хориоамнионит и др.) и амниотической жидкости воспалительного генеза. В 64,3% случаев причиной ПР предполагались угроза прерывания беременности в I-II триместрах, истмико-цервикальная недостаточность. Экстрагенитальная патология явилась фактором риска ПР в 33,2%, вагинальная инфекция в 30,9%, преэклампсии в 7,4%. Через естественные родовые пути в сроке беременности 22-27 недель были родоразрешены 61,6% женщин. Несмотря на то, что 38,4% женщинам было произведено кесарево сечение, на результаты выживаемости младенцев это не повлияло.

В современном сообществе все более убедительно поднимается вопрос рыночных преобразований в современной медицине и ятрогении (Дьяченко В.Г., Дьяченко С.В., Авдеев А.И., 2015). Возможный конфликт интересов в вопросах обеспечения качества и безопасности медицинских услуг, ятрогенные факторы риска вносят свою лепту в проблему снижения частоты ПР и их профилактики, требует проведения масштабных многоцентровых аудиторских исследований, публикации отчетов, разработки и внедрения новых протоколов ведения различных осложнений беременности и родов.

1.2. Роль преждевременных родов в отдаленных последствиях для новорожденного/ребенка

ПР, как и невынашивание беременности в целом, представляет глобальные негативные перспективы для будущего поколения. ПР являются причиной

не только ранней неонатальной смертности 60—70% недоношенных детей, но и серьезной неврологической патологии у 50% (Керчелаева С.Б., Кузнецова О.В., Тягунова А.В. и др., 2015). Учитывая сохраняющуюся высокую частоту ПР, неонатологами и педиатрами в содружестве с акушерами –гинекологами разрабатывается стратегия целевой профилактики заболеваемости новорожденных при ПР на основании изучения их эпидемиологии, анализа этиологии, особенностей перинатальных осложнений (Козлов П.В., Иванников Н.Ю., Кузнецов П.А и др., 2014). Современными исследователями на основании клинической, ультразвуковой, лабораторной оценки состояния фетоплацентарного комплекса четко выделяются диагностические критерии критического состояния плода для определения дифференцированной акушерской тактики и оценки рисков перинатальных исходов (Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Карданова М.А., 2015).

Причины ПР не до конца изучены, могут сами по себе обусловить негативное воздействие на плод в антенатальном и интранатальном периодах, в дальнейшем - дезадаптацию новорожденных (Тумаева Т.С., Балыкова Л.А., Пиксайкина О.А., 2014).

Так, Михаленко И.В. и Михалев Е.В. (2013) провели оценку нервно-психического развития 164 недоношенных новорожденных со среднетяжелым и тяжелым гипоксическим поражением центральной нервной системы, выявили изменение сывороточного содержания нейроспецифической енолазы, васкулоэндотелиального ростового фактора и нейротрофического фактора роста нервов головного мозга в неонатальном периоде. Копцева А.В. и др. (2012) установили клинико-функциональные особенности травм шейного отдела позвоночника у новорожденных. Однако аналогичных исследований у новорожденных при ПР с различными сроками гестации, особенностями биомеханизма родов, членорасположения и положения плода до настоящего времени нет.

Скворцова В.А. и др. (2015) подчеркивают значимость грудного вскармливания в выхаживании недоношенного новорожденного, роли эпигенетических факторов, способных негативно сказаться на его обменных процессах.

Роль поддержания нормальной лактации после преждевременных родов, профилактика прогнозируемой гипогалактии является приоритетной задачей акушеров-гинекологов в послеродовом периоде (Киосов А.Ф., 2014).

Якорнова Г.В. и др. (2014) на основании оценки течения раннего неонатального периода и исходов выхаживания 110 детей с экстремально низкой массой тела при рождении установили, что привычное невынашивание у матери в анамнезе ассоциировано с тяжелыми формами бронхолегочной дисплазии, генерализованными гнойно-септическими заболеваниями, поражением ЦНС в форме внутрижелудочкового кровоизлияния.

У недоношенных девочек увеличен риск снижения овариального резерва, что может повлиять на течение подросткового периода, пубертата и репродуктивное здоровье в целом (Фомина М.М., Богатова И.К., Киселева О.Ю., 2015).

Таким образом, недоношенность может иметь как краткосрочные, так и долговременные негативные последствия для ребенка, что требует максимального внедрения мер по стратегии глобальной профилактики ПР, доклинической диагностики и своевременного начала терапии в оптимальном объёме.

1.3. Методы прогноза и доклинической диагностики

Современная наука продолжает поиск методов доклинической диагностики ПР.

Так, например, Попова В.С. и др. (2015) предлагают с этой целью оценивать изменение показателей вариабельности сердечного ритма у женщин с угрожающими преждевременными родами; Болотских В.М. и Борисова В.Ю. (2015) - биохимические маркеры (определение плацентарного а-микроглобулина (ПАМГ-1) и цервикометрию.

Ломова Н.А. и др. (2014), убедительно доказывают роль определения провоспалительных цитокинов для оценки риска внутриутробной инфекции у новорожденных с экстремально низкой (ЭНМТ) и очень низкой массой тела (ОНМТ) при рождении.

Друккер Н.А. и др. (2013) предлагают для диагностики ПР определять провоспалительные цитокины, участвующих в регуляции уровня оксида азота при ПР, в околоплодных водах как метод диагностики ПР.

В течение последних десятилетий для прогноза ПР используется ультразвуковая цервикометрия. Например, Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, et al. в 1996 году опубликовали оригинальную статью, представив зависимость рисков ПР от длины шейки матки (табл. 1.5). Было обследовано 2915 женщин в сроке беременности \approx 24 недель и 2531 из этих женщин повторно в сроке беременности 28 недель. Частота ПР до 35 недель составила 4,3% среди женщин обследованных на 24-й неделе беременности и 3,3% среди обследованных в сроке 28 недель.

Таблица 1.1.

Чувствительность, специфичность и прогностическая значимость длины шейки матки, сглаживания внутреннего зева, балльной оценки по Бишоп при преждевременных родах до 35 недель беременности (Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, et al., 1996).

Показатель	24 недели беременности						28 недель беременности					
	Длина по УЗИ, мм			Сглаживание внутреннего зева	Оценка по Бишоп, баллы		Длина по УЗИ, мм			Сглаживание внутреннего зева	Оценка по Бишоп, баллы	
	≤ 20	≤ 25	≤ 30		≥ 6	≥ 4	≤ 20	≤ 25	≤ 30		≥ 6	≥ 4
Чувствительность	23,0	37,3	54,0	25,4	7,9	27,6	31,3	49,4	69,9	32,5	15,8	42,5
Специфичность	97,0	92,2	76,3	94,5	99,4	90,9	94,7	86,8	68,5	91,6	97,9	82,5
Позитивная прогностическая значимость	25,7	17,8	9,3	17,3	38,5	12,1	16,7	11,3	7,0	11,6	25,6	9,9
Негативная прогностическая значимость	96,5	97,0	97,4	96,6	96,0	96,5	97,6	98,0	98,5	97,6	96,3	96,9

До настоящего времени публикуются различные исследования, обзоры по способам прогнозирования ПР (Crane JM, Hutchens D., 2008; Herbst A, Nilsson C., 2008; Honest H, Forbes CA, Durée KH, et al., 2009; Lee KA, Chang

MH, Park MH, et al., 2011; Borg F, Gravino G, Schembri-Wismayer P, et al.2013; Sananès N, Langer B, Gaudineau A, , et al., 2014).

На кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии КубГМУ так же выполнялись исследования, посвященные этому вопросу. Так, в диссертационной работе Рыбалка Е.В. (2013) был оптимизирован алгоритм тактики ведения преждевременных родов на основании ультразвукового контроля динамики изменений шейки матки, продвижения головки плода по родовому каналу на различных уровнях оказания медицинской помощи. Выяснилось, что при очень ранних и ранних ПР при наличии начала сократительной активности матки вплоть до укорочения шейки матки с $1,8\pm 0,07$ см до $1,04$ см и раскрытия внутреннего маточного зева с $2,04\pm 0,011$ см до $3,69\pm 0,015$ см может отсутствовать клиническая симптоматика родов. Объективным способом оценки прогресса родов даже при отсутствии выраженной клинической картины при ПР является оценка динамики изменения расстояния от головки плода до промежности. Было выявлено, что при раскрытии шейки матки по УЗИ $2,04\pm 0,11$ при очень ранних преждевременных родах и $2,15\pm 0,09$ см при ранних преждевременных родах головка плода при отсутствии клинической картины родов может находиться в плоскости широкой части полости малого таза. Данный результат не согласуется с критериями ПР, предложенными ведущими экспертами по ПР Di Renzo G.C., Rouca L.C. (2006). По их формулировке критериями ПР являются: наличие схваток, которые являются болезненными, ощутимыми, длятся дольше чем 30 секунд и происходят, по крайней мере четыре раза за 20 мин; изменение позиции, консистенции, длины и / или дилатация шейки матки.

В 2014 году в Великобритании было опубликовано руководство по «Скринингу преждевременных родов при отсутствии симптоматики у женщин с низкими рисками» (Британский Национальный Скрининговый Комитет (NationalScreeningCommittee, UKNSC)). Предлагаются маркеры своевременной диагностики ПР при отсутствии характерной симптоматики (ChanRonnaL., 2014).

1.4. Профилактика и лечение преждевременных родов

Согласно Письма Минздрава России от 17 декабря 2013г. №15-4\10\2-9480 Министерством здравоохранения Российской Федерации были направлены клинические рекомендации (протокол лечения) «Преждевременные роды». Профилактические мероприятия подразделяются на проводимые вне и во время беременности. К профилактическим мерам вне беременности относят: ограничение повторных внутриматочных манипуляций; информирование общественности о повышенном риске ПР в случае беременности после ВРТ, индивидуальный лимит количества переносимых эмбрионов; во время беременности - внедрение антеникотинных программ для беременных женщин; назначение вагинального прогестерона в капсулах беременным с короткой шейкой матки (10-25 мм) или с ПР в анамнезе.

Имеются так же современные представления о том, что профилактика ПР должна начинаться с I триместра беременности (Падруль М.М. и др., 2015).

Своевременная диагностика истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН), даже осложненной пролабированием плодного пузыря в цервикальный канал или верхнюю треть влагалища в сроках беременности 24—26 недель позволяет выполнить её коррекцию, сохранить возможность вынашивания беременности (Замотина И.В. и др., 2014; Тетруашвили Н.К., Агаджанова А.А., Милушева А.К., 2015).

Достаточно широкий спектр препаратов с токолитическими свойствами позволяют уменьшить, приостановить или прекратить полностью сократительную активность матки.

В 2006 году Di Renzo G.C. и Rouga L.C. в «Руководстве по ведению спонтанных преждевременных родов» с целью токолитической терапии в первую очередь указывали бета-агонисты, а так же блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы простагландин синтетазы, доноры оксида азота и антагонисты окситоциновых рецепторов. В указанный период наиболее широкое применение в странах Европы нашёл ритодрина гидрохлорид, который относится к группе бета-агонистов.

В 2011 году в нашей стране был принят клинический протокол «Преждевременные роды», разработанный ФГУ «НЦ АГиП им. В.И.Кулакова» Минздравсоцразвития России и Институтом Здоровья Семьи, который модифицировался, последний пересмотр был в 2013 году.

За последние 10 лет происходили постоянные изменения, модификации клинических подходов к ведению ПР.

В протоколе «Токолиз для женщин с преждевременными родами» Королевского общества акушеров-гинекологов (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists – RCOG, Green-top Guideline No. 1b, Великобритания, 2011) года отмечено, что токолиз может проводиться вплоть до 7 дней, и дальнейшее применение не сопряжено с улучшением исходов родов для плода в том числе.

В клинических рекомендациях Квинсленда по преждевременным родам (Queensland Clinical Guidelines, Австралия, 2014) токолиз предусмотрен для: 1) пролонгирования беременности до 48 часов с целью проведения антенатальной кортикостероидной терапии; 2) назначения магнезии для нейропротекции плода; 3) транспортировки плода in-utero в стационар необходимого уровня. Основным препаратом для токолиза принят нифедипин, назначаемый в дозе 20 mg per os, далее - 20 mg, если сокращения матки продолжают в течение 30 минут (20 mg каждые 6 часов в течение 48 часов, максимум 160 мг/день). Рассматривается возможность применения с токолитической целью индометацина и сальбутамола.

В Российских клинических рекомендациях (протоколе лечения) «Организация медицинской эвакуации при преждевременных родах» (Москва, 2015) при угрожающих ПР рекомендован токолиз в течение 48 часов с четким определением показаний и противопоказаний к нему, выбор токолитика (Артымук Н.В., Белокриницина Т.Е., Зеленина Е.М. и др., 2015). Более того, указывается, что только у 25% женщин со схватками в течение последующих 24 часов произойдут ПР. Токолиз - это вмешательство, способствующее отсрочке ПР до 48 часов с целью транспортировки в стационар III уровня и профилактики РДС

плода. Согласно Российским рекомендациям, токолиз не может проводиться более 48 часов.

В «Рекомендациях ВОЗ по мероприятиям, направленным на улучшение исходов преждевременных родов» (Женева, 2015) токолиз, как немедленная или поддерживающая терапия, не рекомендован для улучшения исходов для новорожденного женщинам с высоким риском неизбежно скорого родоразрешения. Пролонгирование беременности на 2-7 дней, что достижимо при использовании нескольких токолитиков, не улучшает критические неонатальные исходы. Назначение токолитиков рассматривается как мера пролонгирования беременности на срок до 48 часов с целью антенатального назначения кортикостероидов и транспортировки плода *in utero* в соответствующий стационар. Наиболее предпочтительным препаратом для токолиза в рекомендациях ВОЗ называют нифедипин, который назначают чаще всего при остром токолизе 10–30 mg в начальной дозе, затем 10–20 mg каждые 4-8 часов до полного прекращения маточных сокращений в течение 48 часов либо до транспортировки женщин в соответствующий стационар (ВОЗ, 2015). В отличие от рекомендаций Квинсленда, бета-миметики, токолитическая эффективность которых высока, не должны использоваться в связи с высоким потенциалом побочных эффектов, иногда угрожающих жизни (ВОЗ, 2015). Подчеркивается, что отсутствует доказательная база о необходимости комбинации различных токолитиков.

В рекомендациях Национального института здоровья и клинического мастерства (NICE - National Institute for Health and Care Excellence, Великобритания, 2015) так же основным препаратом для токолиза является нифедипин, который рекомендован в сроке беременности 26-36 (6 дней) недель. Его назначение в сроках 24-25 (6 дней) недель может быть рассмотрено. При наличии противопоказаний к нифедипину рекомендован антагонист окситоциновых рецепторов – атосибан. Использование бета-миметиков с целью токолиза не рекомендовано.

В авторитетной литературной базе данных – Кокрановской библиотеке – представлено множество исследований с рекомендациями, противоречащими общепринятым руководствам. Dodd Jodie M et al. (2012) предлагают результаты исследований о роли бета-миметиков для улучшения терапии начавшихся ПР, Doyle Lex W. et al. (2009) - назначение магнезии женщинам с риском ПР для нейропротекции плода, Sosa C.G. et al. (2015) – «bedrest» при одноплодной беременности для предотвращения ПР, Othman M. et al. (2007) – пробиотики для предотвращения ПР.

Neilson J.P. et al (2014) настаивают на применении бета-миметиков для подавления (ингибции) ПР. Авторами была проведена оценка 20 исследований. В 12 исследованиях (1367 женщин) сравнивалась эффективность бета-миметиков и плацебо. Применение бета-миметиков приводило к снижению ПР в течение ближайших 48 часов (отношение рисков (RR) 0.68, 95% CI 0.53- 0.88, 10 исследований, 1209 женщин), в течение 7 дней (RR 0.80; 95% CI 0.65-0.98, 5 исследований, 911 женщина), однако отсутствовали доказательства снижения частоты ПР до 37 недель беременности (RR 0.95; 95% CI 0.88-1.03, 10 исследований, 1212 женщин).

Flenady V. Et al. (2014) представил обзор 14 исследований (2485 женщин), который не продемонстрировал превосходство антагонистов окситоциновых рецепторов (в основном, атосибана) в качестве токолитика по сравнению с плацебо, бета-миметиками или блокаторами кальциевых каналов (в основном, нифедипина) с точки зрения пролонгирования беременности или неонатальных исходов. Однако применение антагонистов окситоциновых рецепторов было связано с меньшим количеством побочных эффектов со стороны матери, чем лечение с блокаторами кальциевых каналов или бета-миметиками. Отмечено увеличение младенческой смертности в сроке беременности до 28 недель в одном плацебо-контролируемом исследовании, что настораживает. Так, в 4 исследованиях (854 женщины) сравнивалось применение ингибиторов окситоциновых рецепторов (в 3 исследованиях атосибана (atosiban), в 1 – ба-

русибана с плацебо). Не выявлено отличий в частоте родов в течение ближайших 48 часов (RR 1.05, 95% CI 0.15-7.43 (2 исследования, 152 женщины), перинатальной смертности (RR 2.25, 95% CI 0.79-6.38; 2 исследования, 729 новорожденных) или неонатальной смертности. Применение ингибитора окситоциновых рецепторов (атосибана) было связано с незначительным снижением веса при рождении (средняя разница (MD) -138.86 грамм, 95% CI -250.53-27.18; 2 исследования, 676 новорожденных). В одном исследовании применение атосибана было сопряжено с увеличением очень ранних ПР (до 28 недель беременности) (RR 3.11, 95% CI 1.02- 9.51; количество, необходимое пролечить с успехом (NNTH - number needed to treat for benefit) 31, 95% CI 8-3188) и младенческой смертностью (до 12 месяцев жизни) (RR 6.13, 95% CI 1.38 - 27.13; NNTH 28, 95% CI 6 - 377). Однако этот вывод может быть скомпromетирован рандомизацией большинства женщин со сроком беременности менее 26 недель в группе с атосибаном.

Имеются так же сведения о том, что метацин в монотерапии или в сочетании с другими обладает эффективным токолитическим действием (Мозговая Е.В., 2015). Компенсация дефицита кальция является мерой профилактики ПР наравне с такими осложнениями беременности, как гестационная артериальная гипертензия, преэклампсия, что позволяет снизить перинатальную заболеваемость (Сергунина О.А. и др., 2015).

Дискуссионность возможности профилактики ПР сохраняет остроту до настоящих дней. В 2014 году S. Meher и Z. Alfirevica опубликовали систематический анализ рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), посвященных ПР, опубликованных за период январь 1997 год – январь 2011, Кокрейновских обзоров и протоколов за этот же период.

Таблица 1.2.

Количество рандомизированных исследований о возможности профилактики преждевременных родов, опубликованных за период с января 1997 года по январь 2011 (Meher S. и Alfirevica Z., 2014).

Мера профилактики

Число исследований

Токолитики	84
Антибиотики	34
Прогестерон	16
Серкляж	11
Мониторинг сократительной активности матки	4
Оценка фетального фибронектина	4
Амниоинфузия	4
Ультразвуковое исследование длины шейки матки	3
Релаксационная терапия	2
Инфекционный скрининг	2
Антиоксиданты	2
Ограничение активности (постельный режим)	2
Поддержка медсестры	1
Магний добавки	1
Всего исследований	170

Авторы данного анализа подчеркивают, что одни исследования были посвящены сроку беременности, другие перинатальной заболеваемости или смертности, или их сочетаниям. Однако было отмечено отсутствие согласованности в выборе и определении первичного результата в клинических исследованиях, связанных с профилактикой преждевременных родов. Непоследовательность и отсутствие стандартизации в выборе первичных исходов преобладает как в РКИ, так и в систематических обзорах. Отмечается рассогласование в выборе первичных исходов. Систематические обзоры, по всей видимости, прицеливаются на более редкие, но клинически более значимые конечные результаты. Первичные результаты РКИ, подкрепленные расчетами, исходя из размера выборки, чаще сопровождаются суррогатными исходами. S. Meher и Z. Alfrevica рекомендуют экспертам различных специальностей выработать консенсус, который должен составлять основу клинических протоколов, стандартизации клинически значимых результатов во всех областях здравоохранения.

В 2016 году Khalid Khan на правах главного редактора опубликовал с согласия Королевского колледжа акушеров-гинекологов (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists) и Японского общества акушеров –гинеколо-

гов (Japan Society of Obstetrics and Gynecology) инициативу – «Основополагающие результаты в охране здоровья женщин» (CROWN - The Core Outcomes in Women's Health). Цели инициативы CROWN:

(1) сформировать консорциум среди всех акушерско-гинекологических организаций и связанными с ними журналами для продвижения основных конечных результатов исследований во всех областях нашей специальности;

(2) поощрять исследователей к разработке основных конечных результатов с использованием надежной методологии консенсуса с участием широкого круга заинтересованных сторон, в том числе пациентов;

(3) решительно поощрять отчет по основным результатам;

(4) организовывать надежные экспертные проверки и эффективное распространение материалов, содержащие основные результаты;

(5) содействие внедрению основных результатов в исследовательскую практику, тесно сотрудничая с исследователями, рецензентами, спонсорами и руководством организаций.

Аналогичную проблему озвучил профессор Говард Карп (Howard Carp) на 17-м мировом конгрессе по гинекологической эндокринологии (2-5 марта 2016, Флоренция, Италия). В своем докладе «Результаты недавнего мета-анализа по прогестагенам при угрожаемом и повторном выкидыше» (Results of recent meta-analyses on progestogens in threatened and recurrent miscarriage) он поднял вопрос о «подводных камнях мета-анализа» вообще. По его мнению, абсолютно не ясно, кто решает, что значит «методологически верные» исследования. Проф. Г. Карп считает, что выборка на основании методологии приводит к лишней субъективизации, что противоречит изначальной цели исследования. Модель с фиксированным эффектом подразумевает, что исследования проводились на одной и той же популяции. Взвешивание позволяет большим исследованиям внести больший вклад, чем небольшим, для получения средних показателей. Если исследования гетерогенны, то используется

модель с рандомизированным эффектом, что позволяет контролировать результаты исследований пока не будет достигнута гомогенная дисперсия. Затем высчитывается отношение шансов и относительный риск.

Таким образом, до настоящего времени остается дискуссионным не только оценка значимости полученных результатов, но и способ получения и интерпретации.

Более того, в 2015 году было выпущено в печать второе издание книги под главной редакцией проф. Г. Карпа «Привычная потеря беременности. Причины. Контраверсии. Лечение» (RecurrentPregnancyLossCauses, Controversies, andTreatment). Уникальностью данного издания является представление противоположных точек зрения по вопросам привычной потери беременности с убедительной доказательной базой по каждой версии. Например, согласно мнению Jerome H. Check в дебатах, должна ли применяться прогестероновая поддержка в данном случае, аргументированно отвечает «да», а в следующем разделе главы Aisha Nameed, Shazia Malik и Lesley Regan на этот же вопрос отвечают «нет» и предлагают объективные аргументы. Так же представляются две диаметрально противоположные точки зрения на такие вопросы, как: должен ли использоваться хорионический гонадотропин, проводится ли тромбопрофилактика при наследственной тромбофилии и привычной потере беременности, иммунотерапия, иммунизация лимфоцитами, применение колониестимулирующего фактора и т.д. Прочтение данной книги очевидно демонстрирует отсутствие единой общепринятой точки зрения на крайне актуальные вопросы по данному вопросу в частности.

1.5. Принципы организации медицинской помощи при преждевременных родах

Современные достижения в организации и повышении качества перинатальной помощи в Российской Федерации отразились и на профилактике, лечении и улучшении исходов ПР в том числе (Байбарина Е.Н., 2013). Благодаря

модернизации службы родовспоможения, укреплению материально-технической базы медицинских учреждений, усовершенствованию информационных технологий, обновлению и внедрению стандартов и порядков оказания медицинской помощи женщинам и детям качество медицинской помощи значительно улучшилось (Столярова Е.А., Колесова О.Н., Немцева А.В., 2014; Белоцерковцева Л.Д., Иванников С.Е., Киличева И.И., Мирзоева Г.Т., 2015).

В России, как и во всем мире, внедрены меры снижения заболеваемости и смертности недоношенных детей. Для этого необходима регионализация перинатальной помощи; своевременная диагностика угрозы ПР и проведение её адекватной терапии; выжидательная тактика при преждевременном излитии околоплодных вод и недоношенной беременности; антенатальная кортикостероидная терапия; использование сурфактанта, антибиотиков; оптимальный метод родоразрешения и др. (Ходжаева З.С., 2010). В январе 2010 был издан и широко внедрен в практику отечественный вариант «Пакета готовых решений по профилактике и ведению преждевременных родов. Проект «Улучшение помощи мамам и малышам». Для усовершенствования подходов к организации медицинской помощи при ПР были регламентированы и широко внедрены подходы к оценке причин и факторов риска, оценке маркеров, профилактики, ведения преждевременных родов (токолиз, протокол профилактики РДС плода). Были четко сформулированы задачи, стоящие перед медицинскими работниками и принципы распределения потоков беременных женщин (Ходжаева З.С., 2010).

В 2015 году были изданы Российские клинические рекомендации (протокол лечения) «Организация медицинской эвакуации при преждевременных родах», которые рутинно используются в ежедневной практике.

Как говорилось ранее, за последние 50 лет проблема ПР не решена окончательно. До настоящего времени продолжается клинический поиск путей решения минимизации частоты ПР и улучшения исходов родов для недоношенных детей.

Но до настоящего времени остается множество вопросов касательно ПР, которые сохраняют актуальность и требуют проведения дальнейшего изучения, что и послужило основой для выполнения этого диссертационного исследования.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Настоящее исследование проводилось в период с 2012 по 2016 (июнь) годы на клинической базе кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС КубГМУ - в Перинатальном центре ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Минздрава Краснодарского края (г. Краснодар), который был открыт в 2011 году. Данный перинатальный центр входит в состав пяти перинатальных центров Краснодарского края (табл. 2.1).

Действительно перинатальный центр ГБУЗ «ДККБ» (Краснодар) является специализированным по преждевременным родам в Краснодарском крае, доля ПР в нём составляет от 11,3% до 17,1%.

Согласно Приказа Министерства здравоохранения Краснодарского края от 13.12.2016г № 6363 о внесении изменений в приказ Министерства здравоохранения Краснодарского края от 29.04.2014г № 1994 об оказании медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)" в Краснодарском крае, основная маршрутизация женщин с ПР осуществляется именно в это лечебное учреждение.

Таблица 2.1.

Доля преждевременных родов в структуре родов в медицинских учреждениях Краснодарского края различного уровня (2012-2015)

Медицинские организации	2012 г.			2013 г.			2014 г.			2015 г.		
	Роды всего	ПР		Роды всего	ПР		Роды всего	ПР		Роды всего	ПР	
		абс.	%									
Медицинские организации, отнесенные ко второй группе,	5409	221	4,1	5459	173	5,1	5214	147	4,4	5192	131	2,52

за исключе- нием 2***												
Перинаталь- ныецен- тры(2***+ 3*)	26508	1962	7,4	26865	1799	6,7	28008	1783	6,4	2907 7	206 3	7,09
Всего по краю	68228	3613	5,3	69875	3393	4,9	73653	3383	4,6	7429 5	335 2	4,51

Таблица 2.2.

Число родов в Перинатальных центрах Краснодарского края
(2012-2015)

Медицинские организации	2012 г.		2013 г.		2014 г.		2015 г.	
	Все роды	ПР	Все роды	ПР	Все роды	ПР	Все роды	ПР
Межмуници- пальный пери- натальный центр МБУЗ г. Ар- мавира «ПЦ»	4057	221	3822	197	3885	152	4048	135
МАУ «ПЦ» г. Новороссий- ска	3117	201	3103	136	3554	177	3855	191
МБУЗ г. Сочи «ГБ № 9»	6294	255	6398	299	6743	305	7056	338
ГБУЗ «ККБ № 2» (Красно- дар)	8626	530	8452	540	8577	557	8161	624
ГБУЗ «ДККБ» (Краснодар)	4414	755	5090	627	5249	592	5957	775

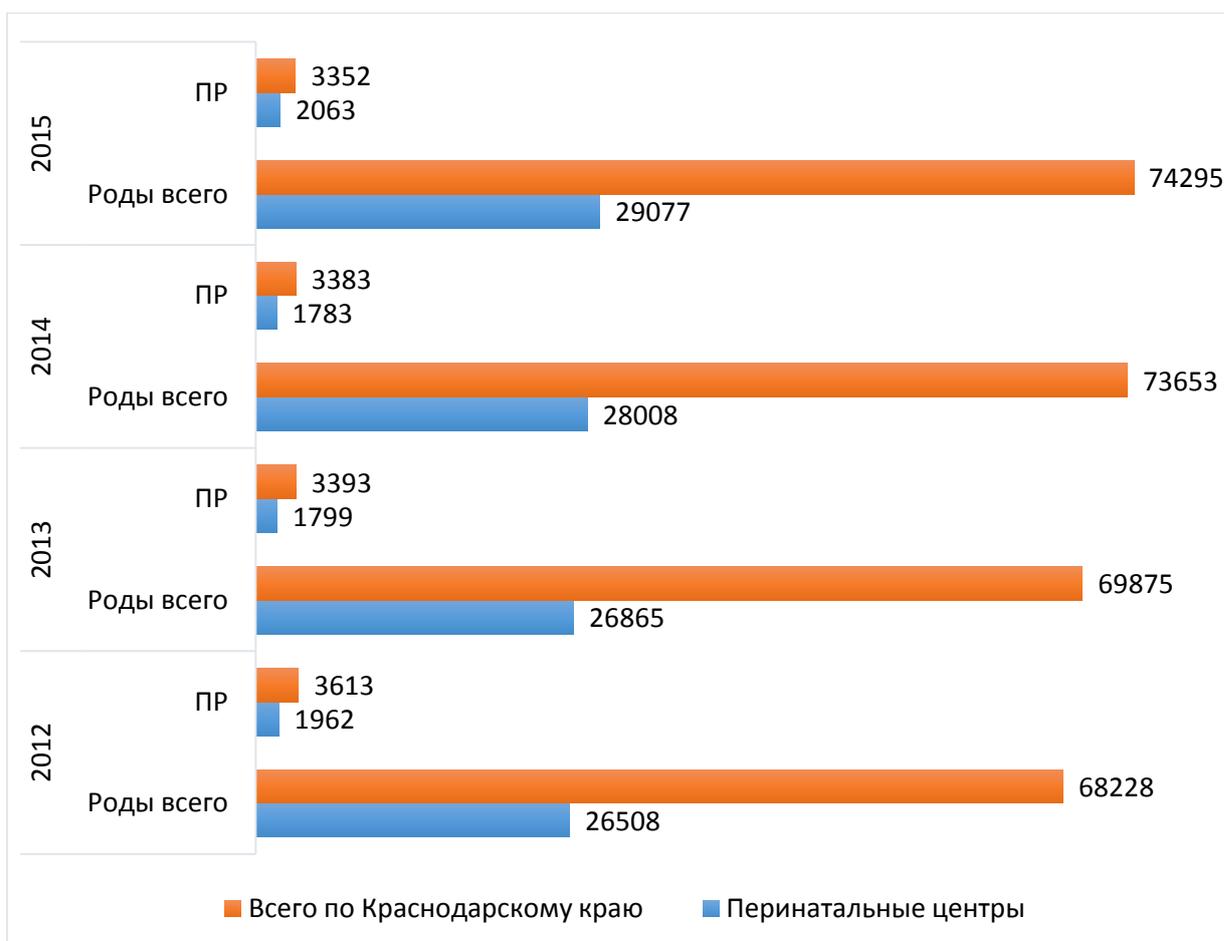


Рисунок 2.1. Относительный показатель родов, произошедших в Перинатальных центрах Краснодарского края (2012-2015)

Таблица 2.3.

Доля преждевременных родов в Перинатальных центрах Краснодарского края (2012-2015)

Перинатальный центр	2012	2013	2014	2015
МБУЗ г.Армавира «ПЦ»	5,5	5,2	3,9	3,33
МАУ «ПЦ» г.Новороссийска	6,5	4,4	5,0	4,95
МБУЗ г.Сочи «ГБ № 9»	4,1	4,7	4,5	4,79
ГБУЗ «ДККБ»	17,1	12,3	11,3	13,01
ГБУЗ «ККБ № 2»	6,1	6,4	6,5	7,65

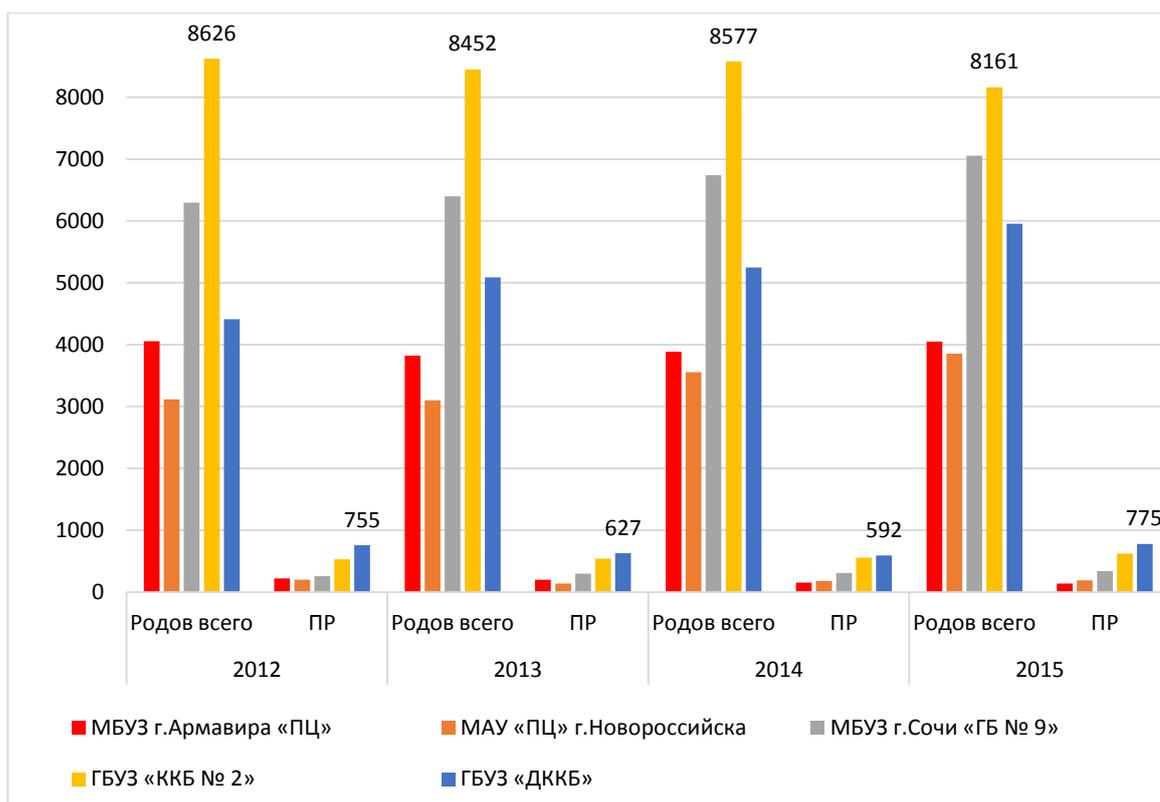


Рисунок 2.2. Количественная характеристика родов в Перинатальных центрах Краснодарского края (2012-2015).

Согласно поставленным цели и задачам было проведено проспективное нерандомизированное контролируемое когортное исследование.

Критериями включения женщин в исследование явились: преждевременные роды, предстоящие первые роды, спонтанное наступление беременности, спонтанное начало родов, один плод, головное предлежание плода, передний вид, целый плодный пузырь с началом родов, родоразрешение в течение 24 часов от момента предъявления жалоб.

Критерии исключения: многоплодная беременность, тазовое предлежание или поперечное положение плода, задний вид, предлежание плаценты, преждевременный разрыв плодных оболочек, роды, произошедшие позже 24 часов от момента поступления в стационар, наличие акушерской, гинекологической и экстрагенитальной патологии в стадии декомпенсации, препятствующей родоразрешению через естественные родовые пути или требующей ургентного родоразрешения, интенсивной терапии.

Женщины были распределены на четыре клинические группы.

В четыре группы были включены женщины с преждевременными родами (код МКБ - О60) в зависимости от срока гестации:

I клиническая группа – очень ранние преждевременные роды (группа ОРПР) (22-276дней недель, n=37 женщин),

II клиническая группа –ранние преждевременные роды (группа РПР) (28-306дней недель, n=40 женщин),

III клиническая группа –преждевременные роды (группа ПР) (31-336дней недель, n=38 женщин),

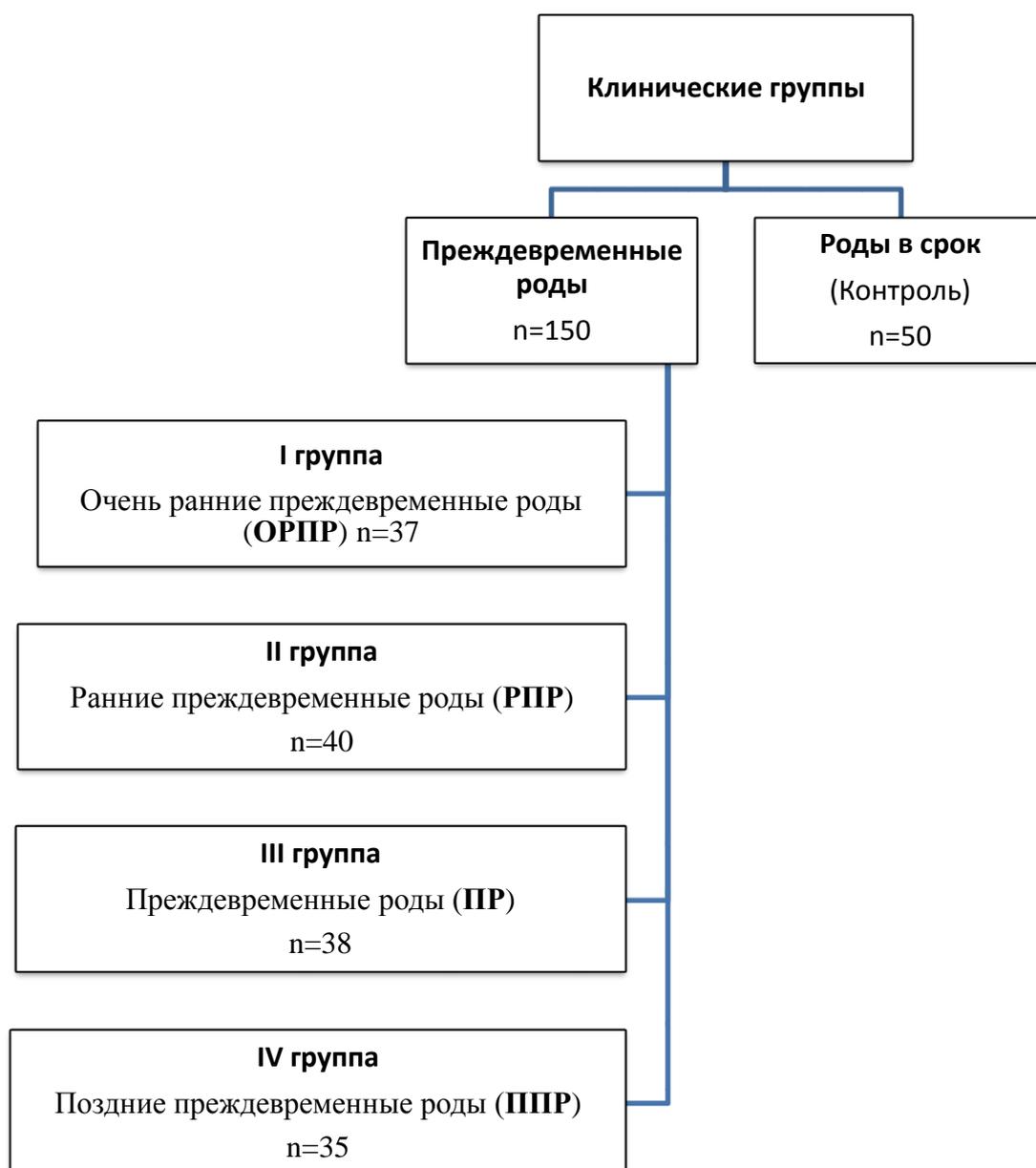
IV клиническая группа – поздние преждевременные роды (группа ППР) (34-366дней недель, n=35 женщин).

Группу **контроля** составили условно здоровые женщины с доношенным сроком беременности и с физиологическими родами (37-403дня недель, n=50) (схема 2.1).

Средний срок беременности ($M \pm SD$) $33,44 \pm 2,96$ недель. Средний возраст обследованных $25,67 \pm 4,47$ лет.

Схема 2.1.

Распределение женщин по клиническим группам.



2.2. Общеклинические методы обследования

Общеклиническое обследование проводилось по рутинной методике. Выяснялись характерные для ПР жалобы, сформулированные и описанные Ходжаева З.С. в рекомендациях «Пакет готовых решений по профилактике и ведению преждевременных родов. Проект «Улучшение помощи мамам и малышам» (2010). Жалобы при угрожающих ПР: тянущие боли внизу живота и пояснице, учащенное безболезненное мочеиспускание; начинающихся ПР: регулярные схваткообразные боли внизу живота; начавшиеся ПР - регулярные схваткообразные боли внизу живота каждые 3-5 минут.

Уточнялись особенности менструального, фертильного, гинекологического, экстрагенитального анамнеза; выявлялись факторы риска ПР в анамнезе и в настоящую беременность.

2.3. Специальное акушерское обследование.

Согласно общепринятым методикам производилось наружное и внутреннее акушерское обследование.

Для объективной оценки «зрелости» шейки матки применялась балльная шкала, предложенная Е. Н. Bishop (1964) и УЗИ (табл. 2.4).

Применяли on-line калькулятор:

<http://perinatology.com/calculators/Bishop%20Score%20Calculator.htm>.

При сумме баллов от 0 до 3 шейка матки оценивалась как «незрелая», при 4-6 баллах - как «недостаточно зрелая», при 7-13 баллах - «зрелая».

Таблица 2.4.

Оценка состояния шейки матки по шкале Е. Н. Bishop (1964).

Параметр	Баллы			
	0	1	2	3
Позиция	Кзад и	Сре- дин- ная	Кпе- ред и	–
Консистенция	Твер- дая	Сред- ней плот- но- сти	Мяг- кая	–
Сгла- жена https://en.wikipedia.org/wiki/Cervical_effacement	0- 30%	40- 50%	60- 70%	80 % и бо- лее
Открытие внутреннего зева https://en.wikipedia.org/wiki/Cervical_dilation	За- крыт	1– 2 см	3– 4 см	5см и бо- лее
Расположение головки относительно седалищных остей	–3	–2	–1, 0	+1, +2

Оценка расположения головки плода относительно седалищных остей отражена на рисунке 2.3.

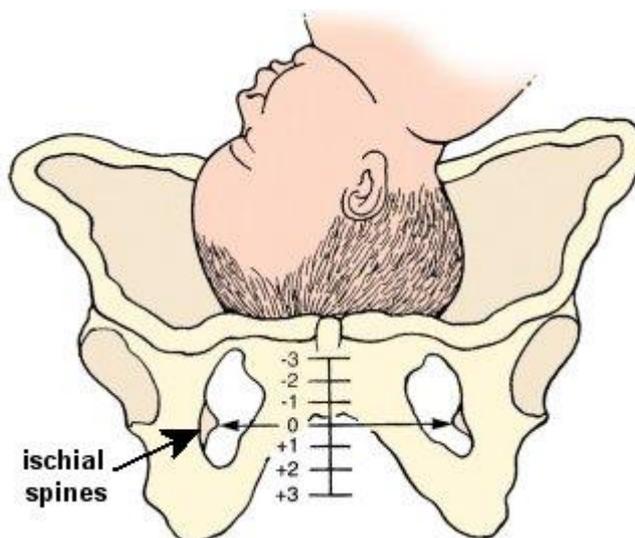


Рисунок 2.3. Схематичное изображение определения расположения головки плода относительно седалищных остей.

Для исключения преждевременного разрыва плодных оболочек (ПРПО) проводилась визуальная оценка, «кашлевая» проба, использовалась тест-система Amnisure.

Для оценки сократительной активности матки применяли наружную гистерографию (аппарат КТГ Sonicaid Team с Cardio и Тосо датчиками).

2.4. Ультразвуковой метод

УЗИ шейки матки выполняли с помощью аппаратов экспертного класса: Applio XG SSA-790A, Applio MX SSA-780A и Xario SSA-660A с конвексным датчиком с центральной частотой 6,0 МГц; конвексным датчиком внутриволостным; линейным датчиком с центральной частотой 12,0 МГц (трансабдоминальный, трансвагинальный, трансперинеальный доступ). Оценивали длину шейки матки, диаметр внутреннего зева.

Ориентиром для интерпретации УЗ-параметров шейки матки считали данные, предлагаемые Ходжаевой З.С (2010):

В сроке беременности 24-28 недель длина шейки матки в норме должна составлять 45-35мм.

В сроках 32 недели и более – 35-30 мм.

В сроках 20-30 недель укорочение шейки матки до 25 мм и менее рассматривалось фактором риска ПР, 15 мм и менее — маркером угрожающих ПР.

При оценке особенностей вставления головки в малый таз определяли по УЗИ следующие костные ориентиры:

большой косой (*diameter mento-occipitalis*) – расстояние от подбородка до самого отдаленного пункта на затылке;

малый косой (*d.suboccipito-bregmatica*) - расстояние от подзатылочной ямки до переднего угла большого родничка;

средний косой (*d.suboccipito-frontalis*) - расстояние от подзатылочной ямки до границы волосистой части лба;

прямой (*d.fronto-occipitalis*) - расстояние от переносицы до затылочного бугра;

вертикальный (*d.tracheo-bregmatica*), - расстояние от верхушки темени до подъязычной кости.

Определяли расстояние от промежности до предлежащей части плода промежностным доступом, аналогично исследованиям A.F.Barbera et al. (2009).

Применяли энергетическую доплерографию для оценки васкуляризации шейки матки (определение количества локусов кровотока в шейке матки).

2.5. Методы клинико-лабораторного наблюдения

Динамическое наблюдение женщин клинических групп проводилось в условиях родильного блока на основании клинических рекомендаций «Преждевременные роды» согласно методического письма, утвержденного заместителем министра здравоохранения и социального развития Российской Федера-

ции В.И. Скворцовой, № 15-4/10/2-12700 от 16 ноября 2011 г., с 2013 г. согласно клиническим рекомендациям «Преждевременные роды», составленных на основании письма Минздрава России от 17 декабря 2013г. №15-4\10\2-9480.

2.6. Статистический метод анализа данных

Для статистического анализа полученных результатов исследования использовались статистические пакеты SPSS v15.0, Statistica6.0, Microsoft Excel 2007. Рассчитывались числовые характеристики вариационного ряда (N - число женщин; M – среднее (mean), m – стандартная ошибка среднего; σ – стандартное отклонение (SD), достоверность различных выборок (p) по t – критерию Стьюдента согласно степени свободы (df) (табл. 2.5).

Таблица 2.5.

Расчет критических значений t-критерия Стьюдента в зависимости от степени свободы

Степень свободы (df)	p=0,05	p=0,01	p=0,001
70	1,994	2,648	3,435
73	1,993	2,645	3,429
71	1,994	2,647	3,433
198	1,972	2,601	3,340

При числе наблюдений меньше 10 рассчитывался критерий хи-квадрат (χ^2) с поправкой Йейтса. Сила связи между фактором риска и исходом определялась при анализе четырехпольных таблиц с использованием непараметрических статистических критериев (ϕ , Крамера, Чупрова).

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Согласно критериям включения в исследования, женщины были первородящими. Возраст обследованных женщин был сопоставим ($M \pm SD$): 26,75 \pm 7,41 лет в группе с ОРПР, 23 \pm 3,6 лет в группе с РПР, 25,2 \pm 3,19 лет в группе с ПР и 25,83 \pm 4,41 лет в группе с ППР.

Несмотря на то, что в современной литературной научной базе данных представлено множество исследований, отражающих факторы риска преждевременных родов (ПР), одной из задач настоящего исследования явилась оценка значимости анамнестических данных в прогнозировании ПР в зависимости от срока гестации.

3.1. Особенности данных анамнеза

3.1.1. Репродуктивный анамнез

При оценке особенностей репродуктивного анамнеза (табл. 3.1) выяснилось, что критерий «первородящие» не гарантирует отсутствие беременностей в анамнезе в целом. Отметим, что только у женщин с ОРПР и РПР отсутствовали искусственные аборты. Частота искусственных абортов была достоверно выше у женщин с ППР.

Самопроизвольные аборты с различной частотой и сроком беременности не более 12 недель имелись у женщин всех клинических групп, однако у женщин с ПР и ППР она была достоверно выше, чем в группе контроля. У женщин с ОРПР и РПР число самоабортов на одну женщину составило ($M \pm SD$) 1,17 \pm 0,41 и 1,14 \pm 0,38, у женщин с ПР 1,33 \pm 0,52 и с ППР 1,43 \pm 0,55.

Бесплодие у женщин с ППР и в группе контроля отсутствовало. У женщин с ОРПР, РПР, соответственно, частота бесплодия была достоверно выше, чем в группе контроля. Длительность бесплодия у женщин групп сравнения не превышала 3 лет. Обращает внимание наличие бесплодия у женщин, возраст которых не превышает 30 лет.

В целом, у женщин с преждевременными родами, достоверно чаще отмечалась частота самоабортов и бесплодия. Частота искусственных абортов была выше только за счет женщин с ОРП и РПР.

Таблица 3.1.
Особенности репродуктивной функции женщин

Параметр	Преждевременные роды (группы сравнения) n = 150					Роды в срок (контроль) n= 50	t
	ОРПР n = 37	РПР n = 40	ПР n = 38	ППР n= 35	Всего n=150		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
	1	2	3	4	5		
Искусственные аборты	0	0	16 42,11%	21 60%	37 24,67%	12 24%	t3-t6=1.8 t4-t6=3.51* t5-t6=0.10
Самопроизвольные аборты	6 16,22%	8 20%	11 28,95%	15 42,86%	40 26,67%	3 6%	t1-t6=1.47 t2-t6=1.96 t3-t6=2.84* t4-t6=4.09* t5-t6=4.19*
Бесплодие	5 13,51%	7 17,5%	3 7,89%	0	15 10%	0	t1-t6=2.4* t2-t6=2.91* t3-t6=1.8 t5-t6=4.08*

* - имеется достоверность различий

3.1.2. Гинекологический анамнез

При оценке гинекологического анамнеза выявлялись известные факторы, способные посредством различных механизмов привести к преждевременным родам: нарушение менструально-овариальной функции, воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), эктопия шейки матки (ЭШМ)(табл. 3.2). Так же учитывалось наличие гинекологических манипуляций/операций, требующих расширения цервикального канала: введение внутриматочной спирали, выскабливание полости матки.

Выяснилось, что для женщин с преждевременными родами в целом характерно достоверное увеличение частоты менструально-овариальной дисфункции. Однако данное различие обусловлено только женщинами с ОРПР и РПР. У женщин с ПР и ППР частота была сопоставима с группой контроля.

Частота ВЗОМТ была достоверно выше у женщин с преждевременными родами при различных сроках гестации. Длительность заболевания была так же сопоставима у женщин с ПР, независимо от срока гестации ($4\pm 0,38$ лет; $4,14\pm 0,48$ лет; $5,0\pm 0,42$; $4,25\pm 0,34$ соответственно, в группе контроля - $3,74\pm 0,48$ лет).

Заслуживает внимания оценка частоты эктопии шейки матки (ЭШМ). Выяснилось, что большинство женщин как групп сравнения, так и контроля, обращались к гинекологу для диспансерного наблюдения крайне недисциплинированно. То, что у женщин с РПР частота выявления ЭШМ достоверно ниже, чем в группе контроля ($7,5\%$ vs. 22%) может быть следствием недообследованности женщин и отсутствия кровомазания или других выраженных жалоб. Таким образом, полученный результат может считаться условным и требовать дальнейшего изучения в рамках другого исследования.

При сравнении частоты выявленной ранее урогенитальной инфекции (УГИ) в клинически значимом титре нами не ставилась задача идентифицировать тип возбудителя, особенности распределения в зависимости от срока гестации. Выяснилось, что у женщин с преждевременными родами частота УГИ была достоверно выше при всех сроках гестации, в целом составила $72,67\%$ vs. 18% в группе контроля. Но обратило внимание наличие выявленной УГИ у абсолютного числа (100%) женщин с ПР и ППР.

Расширение цервикального канала производилось ранее женщинам как групп сравнения, так и группы контроля с сопоставимой частотой, в отличие от женщин с ППР. Оказалось, что у женщин с ППР частота была наибольшей не только среди женщин с преждевременными родами, но и достоверно выше, чем в группе контроля.

Таблица 3.2.
Особенности гинекологической патологии

Параметр	Преждевременные роды		t
----------	----------------------	--	---

	(группы сравнения) n = 150					Роды в срок (контроль) n= 50	
	ОРПР n = 37	РПР n = 40	ПР n = 38	ППР n= 35	Всего n=150		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
	1	2	3	4	5		
Нарушение менструально-овариальной функции	14 37,84%	18 45%	7 18,42%	6 17,14%	45 30%	8 16%	t1-t6=2.3* t2-t6=3.08* t3-t6=0.30 t4-t6=0.14 t5-t6=2.19*
Воспалительные заболевания органов малого таза	30 81,01%	27 67,50%	29 76,32%	28 80%	114 76%	12 24%	t1-t6=6.47* t2-t6=4.55* t3-t6=5.71* t4-t6=6.18* t5-t6=7.46*
Эктопия шейки матки	5 13,51%	3 7,5%	6 15,79%	9 25,71%	23 15,33%	11 22%	t1-t6=1.05 t2-t6=2.02* t3-t6=0.75 t4-t6=0.39 t5-t6=1.02
Урогенитальная инфекция	17 45,95%	19 47,50%	38 100%	35 100%	109 72,67%	9 18%	t1-t6=2.84* t2-t6=3.08* t3-t6=15.09* t4-t6=15.09* t5-t6=8.36*
Расширение цервикального канала в анамнезе	12 32,43%	14 35%	11 28,95%	16 45,71%	53 35,33%	12 24% 37	t1-t6=0.86 t2-t6=1.14 t3-t6=0.52 t4-t6=2.10* t5-t6=1.58

* - имеется достоверность различий

3.1.3. Экстрагенитальный анамнез

При изучении экстрагенитальной патологии (табл. 3.3) выяснилось, что до настоящей беременности у женщин имелся не менее чем один фактор, прогностически значимый для риска ПР.

Отметим, что нарушение жирового обмена было только у женщин с ПР и ППР. Тем не менее, в целом у женщин с преждевременными родами, частота была достоверно выше за счет женщин с ППР – 14,29%. Только у 1 женщины с ПР и 5 женщин с ППР ИМТ был в пределах 25-30, за счет чего у женщин с

ПР и ППР ИМТ был достоверно выше, чем у женщин контрольной группы (табл. 3.4).

При оценке частоты перенесенного в течение преконцепционного периода негативного эмоционального стресса выяснилось, что только женщины с ОРПР и РПР незадолго до предполагаемого времени зачатия претерпели психо-эмоциональное потрясение: 8,11% и 5% соответственно. Ни одна женщина с ПР или ППР, как и женщины группы контроля подобного состояния не отмечали. Нам крайне сложно оценить количественно или качественно степени влияния негативного эмоционального стресса на концепцию, течение беременности и развитие плода. Тем не менее очевидно, что за счет женщин с ОРПР и РПР у женщин с преждевременными родами в целом частота перенесенного эмоционального стресса в преконцепционном периоде была достоверно выше.

Несмотря на то, что, опираясь на критерии включения, в исследовании были отобраны женщины без экстрагенитальной патологии, субкомпенсированной во время беременности, у части женщин с преждевременными родами в анамнезе выявлялись хронические пиелонефрит, панкреатит, анемия, гипотиреоз.

Хронические пиелонефрит и панкреатит в группе контроля отсутствовали, но анемия лёгкой степени выявлялась в анамнезе у 22% женщин.

Оказалось, что хронический пиелонефрит с достоверно более высокой частотой выявлялся только у женщин с ПР и ППР, что и обусловило более высокую частоту данной патологии по группе с преждевременными родами в целом.

Касательно анемии выяснилось другое: у женщин с ППР частота была сопоставима с группой контроля, в отличие от женщин с ОРПР, РПР и ПР.

Важным аспектом настоящего исследования явилось то, что, несмотря на молодой возраст женщин, частота экстрагенитальной инфекции была относительно высокой. Более того, у 11,33% женщин с преждевременными родами до наступления настоящей беременности был диагностирован субклинический гипотиреоз, проводилась медикаментозная компенсация левотироксином

с индивидуальным подбором дозы. Несмотря на то, что у всех женщин беременность наступила спонтанно, препарат заместительной гормонотерапии принимался регулярно, у женщин с ОРПР и РПР частота гипотиреоза была достоверно выше, чем в группе контроля (16,22% и 17,50% соответственно), а у женщин с ПР и ППР (7,89% и 2,86% соответственно) сопоставима с группой.

Таблица 3.3.
Экстрагенитальная патология

Экстрагенитальная патология	Преждевременные роды (группы сравнения) n = 150					Роды в срок (контроль) n= 50	t
	ОРПР n = 37	РПР n = 40	ПР n = 38	ППР n= 35	Всего n=150		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
	1	2	3	4	5	6	
Нарушение жирового обмена	0	0	1 2,63%	5 14,29%	6 4%	0	t3-t6=1.01 t4-t6=2.42* t5-t6=2.50*
Перенесенный в преконцепционном эмоциональный стресс	5 13,51%	5 12,50%	0	0	10 6,67%	0	t1-t6=2.40* t2-t6=2.39* t5-t6=3.27*
Хронический пиелонефрит	3 8,11%	2 5%	9 23,68%	6 17,14%	20 13,33%	0	t1-t6=1.81 t2-t6=1.45 t3-t6=3.43* t4-t6=2.69* t5-t6=4.80*
Хронический панкреатит	2 5,41%	0	0	1 2,86%	3 2%	0	t1-t6=1.45 t4-t6=1.01 t5-t6=1.75
Анемия	27 72,97%	33 82,50%	30 78,95%	21 60%	111 74%	11 22%	t1-t6=5.45* t2-t6=7.21* t3-t6=6.45* t4-t6=3.75 t5-t6=7.57*
Гипотиреоз	6 16,22%	7 17,50	3 7,89%	1 2,86%	17 11,33%	0	t1-t6=2.68* t2-t6=2.91* t3-t6=1.80 t4-t6=1.01 t5-t6=4.38*

* - имеется достоверность различий

Таким образом, нами были выявлены достоверные отличия в факторах анамнеза, возможных в увеличении риска преждевременных родов у женщин групп исследования.

3.1.4. Особенности прегравидарной и преконцепционной подготовки

Учитывая наличиеотягощенного акушерско-гинекологического, экстрагенитального анамнеза у обследованных женщин, нам было важно оценить степень личной ответственности женщины в планировании настоящей беременности. Как было указано ранее, у ряда женщин было диагностировано бесплодие, были самопроизвольные прерывания беременности, экстрагенитальная патология, эндокринопатия. Тем не менее, прегравидарная подготовка у женщин с ОРПР и РПР отсутствовала, у женщин с ПР и ППР была сопоставима с группой контроля (табл. 3.4). Так же, ни одна женщина с ОРПР и РПР не получала преконцепционную терапию. В рамках настоящего исследования нам крайне сложно судить, какова роль отсутствия прегравидарного и особенно преконцепционного лечения на исход беременности для матери и плода. Но очевидно, что связь с увеличением риска ОРПР и РПР может быть.

Таблица 3.4.
Особенности подготовки к настоящей беременности

Вариант подготовки к беременности	Преждевременные роды (группы сравнения) n = 150					Роды в срок (контроль) n = 50	t
	ОРПР n = 37	РПР n = 40	ПР n = 38	ППР n = 35	Всего n = 150		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
	1	2	3	4	5	6	
Прегравидарная подготовка	0	0	8 21,05%	8 22,86%	16 10,67%	14 28%	t1-t6=4.41* t2-t6=4.41* t3-t6=0.76 t4-t6=0.54 t5-t6=2.54*
Преконцепционная подготовка	0	0	4 10,53%	2 5,71%	6 4%	4 8%	t1-t6=2.09* t2-t6=2.09* t3-t6=0,40 t4-t6=0.42 t5-t6=0.96

* - имеется достоверность различий

3.2. Оценка течения беременности

В настоящем исследовании была выявлена высокая частота угрозы невынашивания во всех триместрах беременности у женщин с ПР, независимо от срока гестации (табл. 3.5-3.7). Более того, даже в группе контроля в I три-

местре беременности у 24% женщин имелись невыраженные симптомы угрожающего самоаборта. Тем не менее, имелись достоверные отличия у женщин различных групп сравнения.

3.2.1. I триместр беременности

Так, в I триместре у женщин с ОРПР и РПР была наибольшая частота начавшегося самоаборта – 32,43% и 17,5% соответственно, клинические и УЗИ-признаки отслойки хориона у 21,862% и 15% соответственно, что было многократно выше, чем у женщин с ПР и ППР. Только у женщин с ОРПР и РПР было отмечено формирование ретрохориальных гематом размером до 150x40x35 мм.

Ранее упоминалось, что преконцепционное обследование прошли только 10,53% женщин с ПР и 5,71% женщин с ППР (4% от всех женщин с преждевременными родами) vs.8% в группе контроля. Учитывая угрозу невынашивания беременности, женщинам в комплексе сохраняющей терапии назначалась гестагенотерапия. Выяснилось, что женщинам с ОРПР, РПР и ПР гестагенотерапия была назначена достоверно в более поздние сроки, чем у женщин с ППР или в группе контроля. Наиболее поздний срок - $11 \pm 0,56$ недель был у женщин с ОРПР, что было обусловлено более поздней постановкой на учет в женскую консультацию.

Табл. 3.5.

Осложнения I триместра беременности

Осложнения беременности	Преждевременные роды (группы сравнения) n = 150					Роды в срок (контроль) n= 50	t
	ОРПР n = 37	РПР n = 40	ПР n = 38	ППР n= 35	Всего n=150		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
	1	2	3	4	5		
Угрожающий самопроизвольный аборт	13 35,15%	20 50%	18 47,37%	25 71,43%	76 50,67%	12 24%	t1-t6=1.12 t2-t6=2.61* t3-t6=2.31* t4-t6=4.87* t5-t6=3.66*
Начавшийся самопроизвольный аборт	12 32,43%	7 17,5%	6 15,79%	5 14,29%	34 22,67%	0	t1-t6=4.21* t2-t6=2.91* t3-t6=2.67* t4-t6=2.42*

Осложнения беременности	Преждевременные роды (группы сравнения) n = 150					Роды в срок (контроль) n= 50	t
	ОРПР n = 37	РПР n = 40	ПР n = 38	ППР n= 35	Всего n=150		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
	1	2	3	4	5		
							t5-t6=6.63*
Отслойка хориона (по УЗИ)	8 21,62%	6 15%	1 2.63%	0	15 10%	0	t1-t6=3.19* t2-t6=2.66* t3-t6=1.01 t5-t6=4.08*
Срок начала гестагенотерапии, недели M±m (Me, min-max)	11±0,5 6 (11, 8-14)	8,73± 0,8 (9, 4-11)	7,73±0, 68 (8, 4-11)	6,09±0,5 3 (6, 3-9)	8,37±0, 41 (8,5; 3-14)	5,73±0,4 5 (5, 3-8)	t1-t6=7.66* t2-t6=3.35* t3-t6=2.54* t4-t6=0.54 t5-t6=4.61*

* - имеется достоверность различий

3.2.2. II триместр беременности

II триместр беременности характеризовался аналогичными результатами (табл. 3.6). Только у женщин с ОРПР и РПР диагностировались и сохранялись клинические признаки начавшегося самоаборта, частота у женщин с ОРПР была максимальной и достоверно более высокой, чем в группе контроля – 24,32%.

Табл. 3.6.
Осложнения II триместра беременности

Осложнения беременности	Преждевременные роды (группы сравнения) n = 150					Роды в срок (контроль) n= 50	t
	ОРПР n = 37	РПР n = 40	ПР n = 38	ППР n= 35	Всего n=150		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
	1	2	3	4	5		
Угрожающий самопроизвольный аборт	25 67,57%	20 50%	27 71,05%	12 34,29%	94 62,67%	0	t1-t6=8.78* t2-t6=6.32* t3-t6=9.66* t4-t6=4.27* t5-t6=15.87*

Осложнения беременности	Преждевременные роды (группы сравнения) n = 150					Роды в срок (контроль) n= 50	t
	ОРПР n = 37	РПР n = 40	ПР n = 38	ППР n= 35	Всего n=150		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
	1	2	3	4	5		
Начавшийся самопроизвольный аборт	9 24,32%	3 7,5%	0	0	12 8%	0	t1-t6=3.45* t2-t6=1.8 t5-t6=3.61*

* - имеется достоверность различий

3.2.3. III триместр беременности.

Особенностями III триместра беременности у женщин с ПР и ППР явилось наличие доплерометрических признаков нарушения гемодинамики в маточно-плодово-плацентарном комплексе (МППК) (табл. 3.7). Отсутствие аналогичных изменений в группе с РПР обусловлено сроком беременности 33-34 недели при проведении доплерометрии МППК. Оказалось, что у женщин с преждевременными родами в указанные сроки частота хронической плацентарной недостаточности составляла 68,42% и 68,57% соответственно vs. 0% в группе контроля.

Так же, только у женщин с преждевременными родами при отсутствии клинических и УЗ-признаков нарушения положения и прикрепления плаценты, патологии шейки матки и пр. в 17,33% отмечались эпизоды кровомазания, тогда как в группе контроля кровомазание выявлено не было.

Табл. 3.7.
Осложнения III триместра беременности

Осложнения беременности	Преждевременные роды (группы сравнения) n = 150					Роды в срок (контроль) n= 50	t
	ОРПР n = 37	РПР n = 40	ПР n = 38	ППР n= 35	Всего n=150		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
	1	2	3	4	5		
Хроническая плацентарная недостаточность	-	-	26 68,42%	24 68,57%	50 33,33%	0	t3-t6=9.07* t4-t6=8.74* t5-t6=8.66*

Осложнения беременности	Преждевременные роды (группы сравнения) n = 150					Роды в срок (контроль) n= 50	t
	ОРПР n = 37	РПР n = 40	ПР n = 38	ППР n= 35	Всего n=150		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
	1	2	3	4	5		
Кровомазание	-	7 17,50 %	10 26,32%	9 25,71%	26 17,33%	0	t2-t6=2.91* t3-t6=3.68* t4-t6=3.48* t5-t6=5.61*

* - имеется достоверность различий

Таким образом, нами были отмечены некоторые особенности осложненного течения беременности, рассматриваемые как факторы риска преждевременных родов в различные сроки гестации.

3.3. Общая характеристика родовой деятельности

До настоящего времени генез и механизм запуска и поддержания регулярной родовой деятельности является предметом незаконченного поиска. Окончательного ответа, что является безусловным триггером родов, не получено. Основные исследования и руководства посвящены родам при доношенной беременности. Все нормативные шкалы оценки сократительной активности матки, зрелости шейки матки, длительности периодов родов посвящены родам в срок. Общепринятых референсных баз данных для ОРПР, РПР, ПР и ППР до настоящего времени нет. Вот почему для нас представляла интерес оценка особенностей родовой деятельности у женщин с преждевременными родами в различные сроки гестации.

3.3.1. Оценка биологической «зрелости» шейки матки

При оценке биологической «зрелости» шейки матки (ШМ) на основании шкалы, предложенной в 1964 году Е.Н. Bishop, выяснилось следующее (табл. 3.8).

Зрелость ШМ была прямо пропорциональна сроку беременности и соответствовала наименьшим значениям в группе с ОРПР. Однако это значение - $8 \pm 0,07$ баллов - соответствовало «зрелой» ШМ при сроке беременности менее

28 недель. Из табл. 3.8 видно, что у женщин с глубоко недоношенной беременностью зрелость шейки матки соответствовала гипотетической зрелости ШМ у женщин при доношенном сроке беременности. Зрелость ШМ у женщин с ОРПР, РПР и ПР, ППР была практически сопоставима, и у женщин с ППР – наибольшая ($9,72 \pm 0,09$ баллов).

В рамках настоящего исследования невозможно предположить или точно указать, что явилось причиной данной биологической зрелости шейки матки, особенно в ранние сроки беременности. Нами установлена прямая положительная сильная корреляция между сроком беременности и балльной оценкой зрелости ШМ: $r=0,96$.

Таблица 3.8.

Оценка степени «зрелости» шейки матки к родам по шкале Бишопа с началом регулярной родовой деятельности

Зрелость шейки матки	Преждевременные роды (группы сравнения) n = 150					Роды в срок (кон- троль) n= 50	t
	ОРПР n = 37	РПР n = 40	ПР n = 38	ППР n= 35	Всего n=150		
	M±m (Me; Min- Max)	M±m (Me; Min-Max)					
	1	2	3	4	5	6	
	8±0,07 (7; 7-11)	8,55±0,07 (9; 7-11)	9,27±0,07 (9; 7-11)	9,72±0,09 (9; 7-13)	8,87±0,04 (9; 7-13)	10,82±0,08 (11; 7-13)	t1-t6=26.53* t2-t6=21.35* t3-t6=14.58* t4-t6=9.14* t5-t6=21.80*

* - имеется достоверность различий

3.3.2. Особенности субъективной оценки начала родовой деятельности

Важным аспектом настоящего исследования явилась оценка начала регулярной родовой деятельности, как субъективная, так и объективная.

При поступлении в стационар не все женщины с ОРПР, РПР и ПР предъявляли четкие жалобы на характерные схваткообразные боли и их регулярный характер (табл. 3.9). Только 48,65% женщин с ОРПР, 60% женщин с РПР и

78,95% женщин с ПР имели характерные симптомы регулярной родовой деятельности. Остальные женщины были доставлены в стационар с жалобами на нерегулярные, незначительные, самостоятельно купирующиеся боли внизу живота или пояснице. Женщины обращались за консультацией к акушеру-гинекологу, а не с ощущением начала родов. То есть у 51,35% женщин с ОРПР, 40% с РПР и 21,05% женщин с ПР характерной симптоматики начала родов не было.

Более того, регулярных сокращений матки не было зарегистрировано и при гистерографии у 26,32% женщин с ПР.

Таким образом, при зрелости шейки матки в $8 \pm 0,07$ баллов, $8,55 \pm 0,07$ баллов и $9,27 \pm 0,07$ баллов соответственно могли отсутствовать болевые ощущения и четко определяемая сократительная активность матки.

Таблица 3.9.

Количество женщин с признаками начала родовой деятельности

Параметры родовой деятельности	Преждевременные роды (группы сравнения) n = 150					Роды в срок (контроль) n = 50	t
	ОРПР n = 37	РПР n = 40	ПР n = 38	ППР n = 35	Всего n = 150		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
	1	2	3	4	5		
Субъективное ощущение схваток с началом наблюдения	18 48,65%	24 60%	30 78,95%	35 100%	107 71,33%	50 100%	t1-t6=6.25* t2-t6=5.16* t3-t6=3.18* t5-t6=7.76*
Регулярные сокращения матки с началом наблюдения по токограмме	Не определяли	Не определяли	28 73,68%	35 100%	102 68,00%	50 100%	t3-t6=3.68* t5-t6=8.4*

* - имеется достоверность различий

3.3.3. Особенности объективной оценки биологической готовности организма к родам

Аналогично оценке «зрелости» ШМ по шкале Бишопа была произведена объективная УЗ-оценка ШМ и определение расстояния между головкой плода и промежностью (табл. 3.10).

При оценке длины шейки матки нами были получены следующие результаты.

У женщин с ОРПР длина ШМ оказалась сопоставимой с длиной в группе контроля $13,2 \pm 2,12$ vs. $15,21 \pm 0,87$ мм. Однако медиана (Me) у женщин с ОРПР составляла 18 мм, у ряда женщин ШМ была полностью сглажена, а у других – достигала 30 мм.

У женщин группы контроля при средней длине $15,21 \pm 0,87$ мм Me была значительно меньше – 11 мм, но минимальная длина ШМ была 10 мм, то есть ни у одной женщины ШМ не была полностью сглажена. Максимальная длина не превышала 20 мм.

Длина ШМ у женщин с РПР, ПР и ППР была достоверно больше, чем в группе контроля.

У женщин с РПР длина ШМ была наибольшей - $34,13 \pm 2,32$ мм, Me составляла 36 мм, максимальный размер достигал 48 мм.

У женщин с ПР и ППР длина ШМ могла достигать 36 мм и 27 мм соответственно.

При оценке диаметра внутреннего зева выяснилось, что достоверно меньший размер был в группах с ОРПР, РПР и ПР. В группе с ППР диаметр внутреннего зева был сопоставим с группой контроля.

Наименьший диаметр $9,17 \pm 0,84$ мм был у женщин с ПР. Однако данная УЗ-оценка не соответствовала оценке по шкале Бишопа $9,27 \pm 0,07$ баллов с минимальной оценкой 7 баллов, так как у ряда женщин диаметр внутреннего зева по УЗИ был сомкнут. Это несоответствие объяснялось тем, что при высоко стоящей головке плода мягкие ткани шейки матки были сомкнуты в области внутреннего зева, но при пальцевом исследовании были легко податливы, растяжимы до 15 мм.

Подтверждением недостаточной информативности УЗ-измерения диаметра внутреннего зева в родах является и оценка индекса васкуляризации шейки матки. Действительно, для преждевременных родов более высокая оценка зрелости шейки матки по шкале Бишопа соответствовала более высокому числу локусов её васкуляризации: выявлена прямая положительная сильная корреляционная связь ($r=0,88$). У женщин с ППР число локусов васкуляризации ШМ было достоверно больше, чем у женщин в группе контроля: $19,09\pm 0,44$ vs. $16\pm 0,74$.

При оценке расстояния от головки плода до промежности выяснилось, что у женщин с преждевременными родами этот показатель был достоверно меньше, чем в группе контроля. То есть, несмотря на менее «зрелую» шейку матки, отсутствие у доминирующего числа женщин характерной клинической симптоматики регулярной родовой деятельности, головка плода находилась в широкой части полости малого таза (в плоскости S+1, S+2).

Интерпретировать данный результат крайне сложно. Одним из объяснений может являться «зрелость» шейки матки и небольшие размеры плода, соответствующие сроку беременности (табл. 3.11).

Таблица 3.10.

Характеристики родовых путей до развития регулярной родовой деятельности (исходные данные)

Параметры родовых путей	Преждевременные роды (группы сравнения) n = 150					Роды в срок (контроль) n= 50	t
	ОРПР n = 37	РПР n = 40	ПР n = 38	ППР n= 35	Всего n=150		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
	1	2	3	4	5		
Длина шейки матки, мм	13,2±2,12 (18;0-30)	34,13±2,32 (36;17-48)	26,5±1,85 (25;16-36)	21,0±1,52 (23,5;10-27)	23,36±1,25 (15; 0-48)	15,21±0,87 (11; 10-20)	t1-t6=0.88 t2-t6=7.64* t3-t6=5.52* t4-t6=3.34* t5-t6=5.35*
Диаметр внутреннего зева, мм	15,4±1,81 (13; 5-30)	11,59±1,42 (10; 0-20)	9,17±0,84 (8,5; 0-15)	19,25±1,50 (7-30)	12,05±1,63 (20; 0-30)	23,20±1,33 (22; 15-30)	t1-t6=3.47* t2-t6=5.97* t3-t6=8.92* t4-t6=1.97 t5-t6=5.3*

Параметры родовых путей	Преждевременные роды (группы сравнения) n = 150					Роды в срок (контроль) n= 50	t
	ОРПР n = 37	РПР n = 40	ПР n = 38	ППР n= 35	Всего n=150		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
	1	2	3	4	5	6	
Расстояние от головки до промежности, мм	60,02±2,12 (60; 36-80)	63,8±2,14 (70; 38-80)	61,5±2,07 (62,5; 40-80)	64,95±1,63 (67,5 (44-80))	62,61±1,03 (65; 36-80)	70,75±1,43 (75 45-80)	t1-t6=4.2* t2-t6=2.7* t3-t6=3.68* t4-t6=2.67* t5-t6=4.62*
Число локусов васкуляризации (передняя губа)	6,64±0,41 (6; 3-10)	7,63±0,50 (8; 3-13)	12,18±0,58 (12; 6-16)	19,09±0,44 (10; 6-16)	9,14±0,32 (9; 3-16)	16±0,74 (16; 5-25)	t1-t6=11.11* t2-t6=9.42* t3-t6=4.11 t4-t6=3.54* t5-t6=8.56*

* - имеется достоверность различий

Таблица 3.11.
Масса плода при рождении

Масса плода, граммы	Преждевременные роды (группы сравнения) n = 150					Роды в срок (контроль) n= 50
	ОРПР n = 37	РПР n = 40	ПР n = 38	ППР n= 35	Всего n=150	
	M±SD (Me; Min-Max)	M±SD (Me; Min-Max)	M±SD (Me; Min-Max)	M±SD (Me; Min-Max)	M±SD (Me; Min-Max)	M±SD (Me; Min-Max)
	937±132,46 (930; 800-1120)	1494,43±164,18 (1585; 1220-1636)	2115±254,98±2470 (1970; 1909-2470)	2427±445,58 (2324; 2060-3000)	1706±597,85 (1615; 800-3000)	3255±272,57 (3200; 3000-3700)

* - имеется достоверность различий

3.3.4. Особенности вставления головки плода

Касательно оценки вставления головки плода в родах по УЗИ отметим, что с началом регулярной родовой деятельности 27,03% женщин с ОРПР, 22,50% с РПР и 10,53% с ПР имели переднеголовное вставление. 10,81% женщин с ОРПР и 5% женщин с РПР – лобное вставление (табл. 3.12). Данный результат требует дальнейшего изучения за рамками данной работы. Учитывая срок беременности и небольшие размеры головки, соблюдение протокола ведения родов с применением обезболивания и токолиза, роды продолжались

вести консервативно. При входе головки в плоскость входа полости малого таза по данным УЗИ у всех плодов было затылочное вставление.

Тем не менее, нами было установлено, что биомеханизм родов у 37,84% (n=14) женщин с ОРПР, 27,50% (n=11) с РПР и 10,53% (n=4) с ПР протекал с учетом разгибательного вставления головки. Оценивать или прогнозировать исход родов для новорожденных в рамках настоящего исследования не представляется возможным. Тем не менее, считаем необходимым информировать неонатологов об особенностях вставления головки, тем более при преждевременных родах, для дальнейшего наблюдения за развитием возможных неврологических проявлений.

Таблица 3.12.
Особенности вставления головки плода в малый таз с началом родов

Размер головки плода при вставлении в малый таз	Преждевременные роды (группы сравнения) n = 150					Роды в срок (контроль) n = 50	Т
	ОРПР n = 37	РПР n = 40	ПР n = 38	ППР n = 35	Всего n = 150		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)		
	1	2	3	4	5		
Норма							
Малый косой (d.suboccipito-bregmatika)	23 62,16%	29 72,50%	34 95%	35 100%	121 80,67%	50 100%	t1-t6=4.75* t2-t6=3.90* t3-t6=1.45 t5-t6=6.0*
Разгибательные вставления							
Прямой (d.fronto-occipitalis) (переднеголовное)	10 27,03%	9 22,50%	4 10,53%	0	23 15,33%	0	t1-t6=3.7* t2-t6=3.41* t3-t6=2.11* t5-t6=5.21*
Большойкосой (diameter mento-occipitalis) (лобное)	4 10,81%	2 5%	0	0	6 4%	0	t1-t6=2.12* t2-t6=1.45 t5-t6=2.50*

* - имеется достоверность различий

3.3.5. Продолжительность родов

Одним из сложных моментов в анализе полученных результатов, как в ежедневной практической деятельности, является определение начала родов у женщин с недоношенной беременностью.

Если для доношенного срока имеются общепринятые критерии прелиминарного периода, то для преждевременных родов они отсутствуют. Тем более, что согласно полученным данным 51,35% женщин с ОРПР, 40% с РПР и 21,05% женщин с ПР не имели клинической картины регулярной родовой деятельности, у 26,32% женщин с ПР отсутствовали сокращения миометрия при токографии. При этом зрелость шейки матки была более 8 баллов по шкале Бишоп. Следовательно, длительность родов в настоящем исследовании была рассчитана условно (табл. 3.13). Тем не менее, длительность родов у женщин с РПР, ПР и ППР была достоверно короче, чем в группе контроля и у женщин с ОРПР. Еще раз повторим, что продолжительность родов у женщин с преждевременными родами с учетом применяемого токолиза, обезболивания, условности отсчета начала регулярных схваток не может быть однозначно трактована. Полученный результат требует дальнейшего изучения в зависимости от применяемых средств токолиза, обезболивания, выявления причин начала родов и срока гестации.

Таблица 3.13.
Продолжительность родов

Продолжительность родов (мин)	Преждевременные роды (группы сравнения) n = 150					Роды в срок (контроль) n= 50	t
	ОРПР n = 37	РПР n = 40	ПР n = 38	ППР n= 35	Всего n=150		
	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m		
	1	2	3	4	5		
I период	432,5± 13,39	331,6 7±5,7	404±10 ,54	346,71±3 ,72	359,15 ±1,57	435,14±3 ,82	t1-t6=0.19 t2- t6=15.08* t3-t6=2.78* t4- t6=16.58* t5- t6=18.40*
II период	23,75± 0,86	18,33 ±0,07	16±0,0 4	21,91±0, 11	21,21± 0,07	20,2±0,0 4	t1-t6=4.12* t2- t6=23.19*

Продолжительность родов (мин)	Преждевременные роды (группы сравнения) n = 150					Роды в срок (контроль) n= 50	t
	ОРПР n = 37	РПР n = 40	ПР n = 38	ППР n= 35	Всего n=150		
	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m	
	1	2	3	4	5	6	
							t3- t6=74.25* t4- t6=14.61* t5- t6=12.53*
III период	7,5±0,0 4	10±0, 06	11±0,0 7	9,2±0,06	9,3±0,0 2	10	t1-t6=62.5* t3- t6=14.29* t4- t6=13.33* t5-t6=35*

* - имеется достоверность различий

3.3.6. Количественные характеристики кровопотери в родах.

При оценке объема кровопотери (табл. 3.14) выяснилось, что у женщин всех клинических групп кровопотеря была физиологической. Однако у женщин с РПР (216,67±5,87 мл) и ПР (220±7,72 мл) не превышала 250 и 300 мл соответственно, была достоверно меньше, чем в группе контроля (243,75±7,73 мл).

Было установлено, что у женщин с ППР кровопотеря была достоверно больше, чем в группе контроля, составляла в среднем 239,17±10,15 мл и могла достигать 400 мл.

Таблица 3.14.

Объем кровопотери при родоразрешении

Объём кровопотери	Преждевременные роды (группы сравнения) n = 150					Роды в срок (контроль) n= 50	t
	ОРПР n = 37	РПР n = 40	ПР n = 38	ППР n= 35	Всего n=150		
	M±SD (Me; Min- Max)	M±SD (Me; Min- Max)	M±SD (Me; Min- Max)	M±SD (Me; Min- Max)	M±SD (Me; Min- Max)	M±SD (Me; Min- Max)	
	1	2	3	4	5	6	
	237,5±8,8 7 (225; 200-300)	216,67±5,87 (200; 200-250)	220±7,72 (200; 200-300)	239,17±10,15 (225; 100-400)	235,63±8,53 (200; 100-400)	243,75±7,73 (210; 200-250)	t1-t6=0.53 t2-t6=2.79* t3-t6=2.17* t4-t6=0.36 t5-t6=0.71

* - имеется достоверность различий

3.4. Особенности состояния новорожденного.

При оценке состояния новорожденного учитывались балльная оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах после рождения, рН-метрия венозной крови новорожденного и первичный диагноз особенности периода новорожденности, определенные неонатологом.

При оценке состояния новорожденного по шкале Апгар (табл. 3.15) получены ожидаемые значения, учитывая срок гестации, степень недоношенности. Отметим, что для ОРПР данный показатель был значительно меньше, чем при ОРП и ПР. Учитывая отсутствие реальных представлений о продолжительности I периода родов, поступление женщины в перинатальный центр уже с регулярной родовой деятельностью, проведение у всех женщин токолитической терапии и обезболивания, в рамках настоящего исследования невозможно предположить, что в большей степени повлияло на результаты балльной оценки по Апгар. Несомненно, что глубокая недоношенность обусловила тяжелое состояние плода. Однако зависимости от наличия и степени разгибательного вставления плода и балльной оценкой новорожденного по шкале Апгар на 1-5 минутах в настоящем исследовании не было.

Таблица 3.15.

Оценка состояния новорожденного по шкале Апгар

Параметры	Преждевременные роды (группы сравнения)				Роды в срок (контроль) n= 50
	n = 150				
	ОРПР n = 37	РПР n = 40	ПР n = 38	ППР n= 35	
	1	2	3	4	
	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m
Оценка по шкале Апгар					
На 1-й минуте					
Среднее	5,8	6,766667	6,433333	7	7,318182
Стандартная ошибка	0,205667	0,132902	0,123952	0	0,101639
Медиана	6	7	6,5	7	7
Стандартное отклонение	1,126484	0,727932	0,678911	0	0,476731
Минимум	2	4	4	7	7
Максимум	7	8	7	7	8
На 5-й минуте					
Среднее	6,833333	7,5	7,133333	7,444444	8,318182
Стандартная ошибка	0,127607	0,124568	0,104313	0,120517	0,101639
Медиана	7	8	7	7	8
Стандартное отклонение	0,698932	0,682288	0,571346	0,51131	0,476731
Минимум	5	5	5	7	8
Максимум	8	8	8	8	9

Аналогичные тенденции выявлены при оценке рН-венозной крови плода (табл. 3.16). Уровень рН-метрии строго соответствовал глубокой недоношенности и асфиксии плода при рождении, и в среднем по группам был сопоставим.

Таблица 3.16.

Оценка состояния новорожденного по шкале Апгар

Рн-крови (M±m)	ОРПР n = 37	РПР n = 40	ПР n = 38	t
	1	2	3	
Среднее	7,208923	7,236538	7,259375	t ₁₋₂ =0.73, p>0,05 t ₁₋₃ =1.77, p>0,05 t ₂₋₃ =1.12, p>0,05
Стандартная ошибка	0,019378	0,036266	0,011512	
Медиана	7,211	7,246	7,2535	
Стандартное отклонение	0,069869	0,130758	0,032562	
Минимум	7,078	6,973	7,227	
Максимум	7,301	7,415	7,328	

При оценке состояния плода неонатологом тяжесть состояния во всех случаях была обусловлена недоношенностью. Основными диагнозами при

- ОРПР были асфиксия при рождении, бронхо-легочная дисплазия, гипоксически-геморрагическое поражение ЦНС, внутрижелудочковое кровоизлияние, синдром угнетения, поздний неонатальный сепсис, ДВС, некротизирующий язвенный колит, РДС, врожденная пневмония, церебральная ишемия 2ст;
- при РПР и ПР - асфиксия при рождении, РДС, внутриутробная инфекция (ВУИ), пневмония, церебральная ишемия 1ст, синдром угнетения, дыхательные расстройства неуточненные;
- при ППР: неонатальная желтуха, церебральная ишемия 1ст, ВУИ, пневмония, церебральная ишемия 1ст, синдром угнетения, дыхательные расстройства неуточненные

Все новорожденные в группах с ОРПР и РПР сразу после рождения переводились в палату реанимационной терапии (ПРТ) в связи с тяжелым состоянием. Тяжесть состояния была обусловлена дыхательными расстройствами, неврологическим дефицитом, степенью недоношенности. Новорожденные в группе ПР были переведены в ПРТ только в 29% (n=11),

В ПИТ сразу после рождения переводились 71% (n=27) новорожденных в группе ПР и 91% (n=32) в состоянии средней степени тяжести или тяжелом состоянии в связи с дыхательными расстройствами, неврологической симптоматикой, степенью недоношенности.

9% новорожденных в группе с ППР и 100% доношенных новорожденных сразу после рождения переводились под наблюдение «на пост», не нуждались в интенсивной и/или реанимационной терапии.

При оценке состояния новорожденного ассоциаций с наличием разгибательных вставлений головки плода, длительностью токолиза и типа фармакопрепарата, длительностью обезболивания выявлено не было. Однако данные исследования не входили в цель настоящего исследования, мы планируем продолжать поиск по данному вопросу в дальнейшем.

Таким образом, в настоящем исследовании проведено сравнение частоты выявления факторов риска преждевременных родов для различных сроков беременности. Были подтверждены данные о том, что у женщин с преждевременными родами зрелость ШМ сопоставима в различные сроки гестации и прямо пропорциональна сроку беременности ($r=0,96$), однако значительно меньше, чем при доношенной беременности.

Если для ППР характерные клинические симптомы регулярной родовой деятельности, как и при доношенной беременности, женщины с ОРПР имеют данную симптоматику только в 48,65%, женщины с РПР в 60%, женщины с ПР - 78,95%. Следовательно, у женщин с ОРПР (51,35%), РПР (40%), ПР (21,05%) при наличии жалоб на нерегулярные, незначительные, тянущие боли внизу живота или пояснице роды могли произойти в течение времени, не более 24 часов от момента предъявления жалоб.

Объективным методом оценки зрелости шейки матки при недоношенном сроке беременности, как и при доношенном, может являться оценка числа локусов её васкуляризации. Установлена прямая положительная корреляционная связь между оценкой зрелости шейки матки по шкале Бишопа и подсчётом числа локусов васкуляризации ($r=0,88$).

В настоящем исследовании было впервые установлено, что у женщин с преждевременными родами, несмотря на недостаточно «зрелую» шейку матки, на отсутствие характерной клинической симптоматики регулярной родовой деятельности, головка плода может находиться в широкой части поло-

сти малого таза в плоскости (S+1, S+2), расстояние от головки плода до промежности может быть достоверно меньше, чем при доношенной беременности, составлять $62,61 \pm 1,03$ мм (36 мин-80 макс) vs. $70,75 \pm 1,43$ (45-80) мм.

Более того, 27,03% женщин с ОРПР, 22,50% с РПР и 10,53% с ПР с началом регулярной родовой деятельности могут иметь переднеголовное вставление, а 10,81% женщин с ОРПР и 5% женщин с РПР – лобное вставление, что требует УЗ-оценки расположения головки плода в широкой части малого таза, что диктует необходимость решения вопроса о транспортировке женщины в стационар соответствующего уровня. При отсутствии сгибания головки необходимо коллегиальное решение (совместно с неонатологом) принятия решения о методе родоразрешения, подробное информирование женщины о необходимости, возможных рисках и преимуществах того или иного метода родоразрешения.

В следующей главе будет представлен анализ полученных результатов.

ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основании полученных результатов собственных исследований, был проведен их анализ, оценка связи между потенциальными факторами риска преждевременных родов в различные сроки гестации.

Как говорилось ранее, женщины во всех клинических группах были сопоставимы по возрасту, ожидали первые роды и не имели заведомо значимой гинекологической, экстрагенитальной патологии, способной привести к преждевременным родам. Критерии исключения (см. II главу) так же предполагали отсутствие у женщин анатомических факторов риска преждевременных родов, привычной потери беременности. Тем не менее, факт преждевременных родов требовал поиска возможных причин (факторов риска), которые были бы не только достоверно ассоциированы с преждевременными родами, но и взаимосвязаны со сроком беременности (табл. 4.1).

4.1. Значимость анамнестических факторов риска.

При оценке анамнестических данных выявлены следующие взаимосвязи.

Репродуктивные факторы риска (наличие в анамнезе искусственных, самопроизвольных абортов) были ассоциированы с риском только ППР (связь средняя). Для искусственных абортов $OR=2.5$ [95% ДИ 1.424-4.388], $NNT=2,778$. То есть, профилактика абортов у 2-3 женщин является возможной мерой профилактики ППР у одной женщины. Относительный риск для ОРПР и РПР выявить было невозможно, так как у женщин этих клинических групп искусственных абортов в анамнезе не было. У женщин с ПР связь между искусственными абортами и рисками преждевременных родов была слабой, недостоверной. Тем не менее, невыполнение абортов у 5-6 женщин ($NNT=5.523$) может быть мерой профилактики ПР.

Таким образом, установлено, что искусственные аборты не являются достоверным фактором риска для преждевременных родов в целом, а только для ППР.

Самопроизвольные аборты были в анамнезе у женщин всех групп, включая группу контроля. В группе с ОРПР достоверно значимой связи выявлено не было. В группе с РПР связь была средняя, однако нижняя граница ОР была менее 1 (0.643). В группе с ПР и ППР нижняя граница ОР была выше единицы, но только у женщин с ППР была выявлена относительно сильная связь, а при ПР – средняя, и профилактика самоаборта у 2-3 женщин (NNT=2.713) является мерой профилактики преждевременных родов в этом гестационном сроке. Таким образом, самоаборты имеют среднюю связь при преждевременных родах в целом, с достоверным риском для ПР и ППР. ППР имеют не только наибольший риск (ОР=7.143, 95%ДИ 2.235-22.829), но и наибольшее число перенесенных абортов (M±SD) - 1,43±0,55 vs. 1,17±0,41 при ОРПР, 1,14±0,38 при РПР и 1,33±0,52 при ПР.

При анализе бесплодия нами учитывалась только его частота, не проводилось уточнение его причин. У женщин групп контроля и ППР бесплодие отсутствовало. В группе женщин с ОРПР, РПР и ПР связь бесплодия с преждевременными родами оказалась средней. Специфических отличий в зависимости от срока гестации в данном случае нами получено не было. Тем не менее, отметим, что женщины, беременность которых закончилась преждевременными родами в крайние сроки недоношенности, имели бесплодие.

При анализе особенностей гинекологической патологии выяснилось, что нарушения менструально-овариальной функции были ассоциированы с ОРПР (ОР=2.365, 95%ДИ 1.109-5.045) и РПР (ОР=2.813, 95%ДИ 1.367-5.788). Связь с ПР и ППР была несущественная, поэтому в целом связь преждевременных родов с нарушением менструально-овариальной функции была слабая. Таким

образом, можно предположить, что у женщин с ОРПР и РПР в генезе преждевременных родов немаловажную роль играют механизмы, контролирующие менструально-овариальные циклические гормональные изменения, то есть репродуктивные эндокринные факторы. Тем более, что бесплодие, генез которого в настоящей работе не анализировался, было у 13,51% (n=5) женщин с ОРПР, 17,5% (n=7) женщин с РПР и 7,89% (n=3) женщин с ПР, т.е. 10% (n=15) женщин с преждевременными родами в целом.

Воспалительные заболевания органов малого таза были достоверно связаны с риском ПР при всех сроках беременности (относительно сильная связь), наибольший относительный риск был при ОРПР (ОР=3.378, 95%ДИ 2.014-5.667). Значит, у женщин с ОРПР и РПР помимо эндокринных причин преждевременных родов имелся так же и воспалительный фактор. К сожалению, в рамках настоящего исследования не представилось возможным оценить степень выраженности воспалительных процессов и уровень причиненных ими повреждений в органах-мишенях. Однако, была установлена достоверная связь между перенесенными в анамнезе воспалительными заболеваниями органов малого таза и риском ПР во все сроки гестации.

Отметим, что при всех сроках беременности при преждевременных родах с различной частотой выявлялась в анамнезе различная урогенитальная инфекция в клинически-значимом титре. Связь была значительной (очень сильной) у женщин с ПР и ППР (ОР=5.556, 95% ДИ 3.075-10.038). У женщин с ОРПР и РПР эта связь была менее выраженной, чем при ПР (ОР=2.553, 95%ДИ 1.284-5.075) и ППР (ОР=2.639, 95%ДИ 1.343-5.185), но достоверно более высокой и значимой, чем в группе контроля. Данный результат согласуется с выше представленными предположениями о роли воспалительного процесса в генезе преждевременных родов. В данном случае можно говорить о роли инфекционно-воспалительного фактора в генезе преждевременных родов с рисками во всех сроках гестации.

Несмотря на то, что из исследования исключались женщины с истмико-цервикальной недостаточностью, нами были рассчитан риск преждевременных родов в различные сроки беременности у нерожавших женщин с инструментальным расширением цервикального канала в анамнезе. Оказалось, что связь была слабая в целом, несущественная при ОРПР и ПР, слабая при РПР, но средняя при ППР (ОР=1.802, 95%ДИ 0.973-3.336). Достоверного отличия от группы контроля не было. Однако, в отличие от ОРПР и РПР, для ППР характерны больше не эндокринные, а вероятные структурные изменения в шейке матки вследствие инструментального расширения цервикального канала. Можем предположить, что расширение цервикального канала является фактором риска, который в совокупности с другими факторами может увеличить риски преждевременных родов.

При оценке экстрагенитальной патологии выяснилось, что для преждевременных родов риски с латентной экстрагенитальной патологией крайне низкие (слабая связь). В связи с отсутствием аналогичной патологии в группе контроля невозможно рассчитать относительный риск для различной патологии (хронических пиелонефрита, панкреатита, перенесенного в преконцепционном периоде эмоционального стресса). Тем не менее, достоверная (средняя) связь была установлена между нарушением жирового обмена и риском ППР, перенесенным в преконцепционном периоде эмоциональным стрессом и риском ОРПР и РПР, хроническим пиелонефритом и риском ОРПР, РПР, ПР, ППР, гипотиреозом и ОРПР, РПР, ПР.

Гипотиреоз, несмотря на то, что был медикаментозно компенсирован до наступления настоящей беременности, достоверно увеличивал риски ОРПР, РПР и ПР (средняя связь).

Отдельно подчеркнем установленную достоверную связь перенесенной в анамнезе анемии и относительно сильным риском ОРПР (ОР=3.317, 95%ДИ 1.899-5.739), ПР (ОР=3.589, 95%ДИ 2.076-6.202) и сильным риском РПР

(OR=3.750, 95%ДИ 2.183-6.442). Невозможно однозначно в рамках настоящего исследования точно утверждать, сама анемия либо её причина являются фактором риска преждевременных родов. Профилактика анемии до наступления беременности не более чем у 2 человек может явиться мерой профилактики преждевременных родов (NNT от 1.756 до 1.923).

4.2. Особенности осложнений гестации и риски преждевременных родов.

В отечественных и зарубежных исследованиях уделялось большое внимание связи между угрожающим, начавшимся самоабортом и риском преждевременных родов. В настоящем исследовании нами были установлены не менее важные факторы риска, ассоциированные с особенностями гестации в различные сроки.

Отслойка хориона по УЗИ была достоверно связана только с риском ОРПР и РПР. Однако даже при размере гематом до 150x40x35 мм эта связь была средней силы. У женщин с ППР этого осложнения не было вообще, а при ПР связь была слабая и недостоверная. Отслойка хориона, как и невынашивание беременности в целом, имеет различные этиологические причины. Указать их напрямую и непосредственно связать с риском преждевременных родов невозможно. Тем не менее, нами установлены риски ОРПР и РПР при наличии УЗ-признаков отслойки хориона.

Хроническая плацентарная недостаточность в виде нарушения маточно-плацентарной гемодинамики оказалась очень значимым фактором риска ПР и ППР (сильная связь). Действительно, увеличение показателей кривых скоростей кровотока в маточных артериях является следствием увеличения сопротивления в сосудах вследствие повышения тонуса матки. Таким образом, нарушение маточно-плацентарной гемодинамики можно рассматривать как фактор риска ПР и ППР.

Так же была выявлена достоверно значимая связь между кровомазанием в III триместре беременности и рисками ПР и ППР (относительно сильная связь). Природа кровомазания может быть различной в данном случае: следствием длительного повышения базального тонуса матки и преждевременной микро-отслойки нормально расположенной плаценты, либо – биологической трансформацией («созреванием») шейки матки, т.е. симптомами угрожающих преждевременных родов .

Таблица. 4.1.

Значимость факторов риска преждевременных родов в различные сроки беременности

Фактор риска	Критерий оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска			Критерий оценки силы связи между фактором риска и исходом		Относительный риск с 95% доверительным интервалом						
	χ^2	χ^2 с поправкой Йетса	Точный критерий Фишера (двусторонний)	Критерии силы связи (ϕ , V, K)	Сила связи	Относительный риск (RR)	Стандартная ошибка относительного риска (S)	Нижняя граница 95% ДИ (CI)	Верхняя граница 95% ДИ (CI)	Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	Чувствительность (Se)	Специфичность (Sp)
Репродуктивные												
Артифициальные аборты												
ПР	3.262 $p > 0,05$	2.481 $p > 0,05$	0.10523 $p > 0,05$	0.193	Слабая	1.754	0.315	0.945	3.256	5.523	0.571	0.633
ППР	11.234 $p < 0,01$	9.770 $p < 0,01$	0.00138 $p < 0,05$	0.364	Средняя	2.500	0.287	1.424	4.388	2.778	0.636	0.731
Всего	0.009 $p > 0,05$	0.009 $p > 0,05$	-	0.007	несущественная	1.028	0.289	0.583	1.812	150.000	0.755	0.252
Самопроизвольные аборты												
ОРПР	2.393 $p > 0,05$	1.418 $p > 0,05$	0.16104 $p > 0,05$	0.166	слабая	2.703	0.673	0.723	10.109	9.788	0.667	0.603
РПР	4.060 $p < 0,05$	2.860 $p > 0,05$	0.05613 $p > 0,05$	0.212	средняя	3.333	0.643	0.945	11.753	7.143	0.727	0.595
ПР	8.499 $p < 0,01$	6.870 $p < 0,01$	0.00647 $p < 0,05$	0.311	средняя	4.825	0.615	1.446	16.097	4.358	0.786	0.635
ППР	16.755 $p < 0,01$	14.620 $p < 0,01$	0.00007 $p < 0,05$	0.444	относительно сильная	7.143	0.593	2.235	22.829	2.713	0.833	0.701
Всего	9.490	8.305 $p < 0,01$	- $p > 0,05$	0.218	средняя	4.444	0.576	1.437	13.742	4.839	0.930	0.299

Фактор риска	Критерий оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска			Критерий оценки силы связи между фактором риска и исходом		Относительный риск с 95% доверительным интервалом						
	χ^2	χ^2 с поправкой Йетса	Точный критерий Фишера (двусторонний)	Критерии силы связи (ϕ , V, K)	Сила связи	Относительный риск (RR)	Стандартная ошибка относительного риска (S)	Нижняя граница 95% ДИ (CI)	Верхняя граница 95% ДИ (CI)	Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	Чувствительность (Se)	Специфичность (Sp)
	$p < 0,01$											
Бесплодие												
ОРПР	7.169 $p < 0,01$	4.891 $p < 0,05$	0.01180 $p < 0,05$	0.287	средняя	-	-	-	-	7.400	1.000	0.610
РПР	9.488 $p < 0,01$	7.205 $p < 0,01$	0.00250 $p < 0,05$	0.325	средняя	-	-	-	-	5.714	1.000	0.602
ПР	4.087 $p < 0,05$	2.041 $p > 0,05$	0.07688 $p > 0,05$	0.215	средняя	-	-	-	-	12.667	1.000	0.588
Всего	5.405 $p < 0,05$	4.060 $p < 0,05$	- $p > 0,05$	0.164	слабая	-	-	-	-	10.000	1.000	0.270
Гинекологические												
Нарушение менструально-овариальной функции												
ОРПР	5.368 $p < 0,05$	4.274 $p < 0,05$	0.02603 $p < 0,05$	0.248	средняя	2.365	0.387	1.109	5.045	4.579	0.636	0.646
РПР	9.097 $p < 0,01$	7.740 $p < 0,01$	0.00448 $p < 0,05$	0.318	средняя	2.813	0.368	1.367	5.788	3.448	0.692	0.656
ПР	0.090 $p > 0,05$	$p > 0,05$ $p > 0,05$	0.78202 $p > 0,05$	0.032	несущественная	1.151	0.471	0.458	2.896	41.304	0.467	0.575
ППР	0.020 $p > 0,05$	0.025 $p > 0,05$	1.00000 $p > 0,05$	0.015	несущественная	1.071	0.493	0.408	2.816	87.500	0.429	0.592
Всего	3.774	3.089	-	0.137	слабая	1.875	0.347	0.949	3.703	7.143	0.849	0.286

Фактор риска	Критерий оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска			Критерий оценки силы связи между фактором риска и исходом		Относительный риск с 95% доверительным интервалом						
	χ^2	χ^2 с поправкой Йетса	Точный критерий Фишера (двусторонний)	Критерии силы связи (ϕ , V, K)	Сила связи	Относительный риск (RR)	Стандартная ошибка относительного риска (S)	Нижняя граница 95% ДИ (CI)	Верхняя граница 95% ДИ (CI)	Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	Чувствительность (Se)	Специфичность (Sp)
Воспалительные заболевания органов малого таза												
ОРПР	27.747 $p < 0,01$	25.508 $p < 0,01$	0.00000 $p < 0,05$	0.565	относительно сильная	3.378	0.264	2.014	5.667	1.752	0.714	0.844
РПР	17.124 $p < 0,01$	15.399 $p < 0,01$	0.00004 $p < 0,05$	0.436	относительно сильная	2.813	0.275	1.642	4.817	2.299	0.692	0.745
ПР	21.075 $p < 0,01$	19.165 $p < 0,01$	0.00001 $p < 0,05$	0.484	относительно сильная	3.021	0.270	1.780	5.127	2.062	0.707	0.776
ППР	25.916 $p < 0,01$	23.717 $p < 0,01$	0.00000 $p < 0,05$	0.552	относительно сильная	3.333	0.265	1.981	5.609	1.786	0.700	0.844
Всего	43.501 $p < 0,01$	41.298 $p < 0,01$	- $p > 0,05$	0.466	относительно сильная	3.167	0.256	1.918	5.228	1.923	0.905	0.514
Урогенитальная инфекция												
ОРПР	7.925 $p < 0,01$	6.648 $p < 0,01$	0.00850 $p < 0,05$	0.302	средняя	2.553	0.351	1.284	5.075	3.578	0.654	0.672
РПР	9.023 $p < 0,01$	7.699 $p < 0,01$	0.00324 $p < 0,05$	0.317	средняя	2.639	0.345	1.343	5.185	3.390	0.679	0.661
ПР	58.342 $p < 0,01$	55.093 $p < 0,01$	0.00000 $p < 0,05$	0.814	очень сильная	5.556	0.302	3.075	10.038	1.220	0.809	1.000
ППР	55.443 $p < 0,01$	52.208 $p < 0,01$	0.00000 $p < 0,05$	0.808	очень сильная	5.556	0.302	3.075	10.038	1.220	0.795	1.000
Всего	46.328	44.095	-	0.481	относительно сильная	4.037	0.306	2.216	7.354	1.829	0.924	0.500

Фактор риска	Критерий оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска			Критерий оценки силы связи между фактором риска и исходом		Относительный риск с 95% доверительным интервалом						
	χ^2	χ^2 с поправкой Йетса	Точный критерий Фишера (двусторонний)	Критерии силы связи (ϕ , V, K)	Сила связи	Относительный риск (RR)	Стандартная ошибка относительного риска (S)	Нижняя граница 95% ДИ (CI)	Верхняя граница 95% ДИ (CI)	Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	Чувствительность (Se)	Специфичность (Sp)
Расширение цервикального канала в анамнезе												
ОРПР	0.757 $p > 0,05$	0.394 $p > 0,05$	0.46886 $p > 0,05$	0.093	несущественная	1.351	0.346	0.686	2.662	11.859	0.500	0.603
РПР	1.309 $p > 0,05$	0.828 $p > 0,05$	0.34948 $p > 0,05$	0.121	слабая	1.458	0.331	0.762	2.792	9.091	0.538	0.594
ПР	0.274 $p > 0,05$	0.077 $p > 0,05$	0.63142 $p > 0,05$	0.056	несущественная	1.206	0.358	0.598	2.431	20.213	0.478	0.585
ППР	3.608	2.780	0.06718	0.204	средняя	1.802	0.314	0.973	3.336	5.197	0.571	0.644
Всего	2.196 $p > 0,05$	1.709 $p > 0,05$	$p > 0,05$	0.105	слабая	1.472	0.275	0.859	2.523	8.824	0.815	0.281
Экстрагенитальные												
Нарушение жирового обмена												
ПР	1.331 $p > 0,05$	0.019 $p > 0,05$	0.43182 $p > 0,05$	0.123	слабая	-	-	-	-	38.000	1.000	0.575
ППР	7.589 $p < 0,01$	5.228 $p < 0,05$	0.00990 $p < 0,05$	0.299	средняя	-	-	-	-	7.000	1.000	0.625
Всего	2.062 $p > 0,05$	0.916 $p > 0,05$	$p > 0,05$	0.102	слабая	-	-	-	-	25.000	1.000	0.258
Перенесенный в преконцепционном периоде эмоциональный стресс												
ОРПР	6.975 $p < 0,01$	4.736 $p < 0,05$	0.01281 $p < 0,05$	0.282	средняя	-	-	-	-	7.600	1.000	0.602
РПР	6.618	4.450	0.01497	0.271	средняя	-	-	-	-	8.000	1.000	0.588

Фактор риска	Критерий оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска			Критерий оценки силы связи между фактором риска и исходом		Относительный риск с 95% доверительным интервалом						
	χ^2	χ^2 с поправкой Йетса	Точный критерий Фишера (двусторонний)	Критерии силы связи (ϕ , V, K)	Сила связи	Относительный риск (RR)	Стандартная ошибка относительного риска (S)	Нижняя граница 95% ДИ (CI)	Верхняя граница 95% ДИ (CI)	Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	Чувствительность (Se)	Специфичность (Sp)
Всего	3.509 $p > 0,05$	2.246 $p > 0,05$	$p > 0,05$	0.132	слабая					15.000	1.000	0.263
Хронический пиелонефрит												
ОРПР	4.199 $p < 0,05$	2.117 $p > 0,05$	0.07331 $p > 0,05$	0.220	средняя	-	-	-	-	12.333	1.000	0.595
РПР	2.557 $p > 0,05$	0.773 $p > 0,05$	0.19476 $p > 0,05$	0.169	слабая	-	-	-	-	20.000	1.000	0.568
ПР	13.191 $p < 0,01$	10.738 $p < 0,01$	0.00029 $p < 0,05$	0.387	средняя	-	-	-	-	4.222	1.000	0.633
ППР	9.222 $p < 0,01$	6.794 $p < 0,01$	0.00371 $p < 0,05$	0.329	средняя	-	-	-	-	5.833	1.000	0.633
Всего	7.407 $p < 0,01$	6.000 $p < 0,05$	$p > 0,05$	0.192	слабая	-	-	-	-	7.500	1.000	0.278
Хронический панкреатит												
ОРПР	2.766	0.883	0.17803	0.178	слабая	-	-	-	-	18.500	1.000	0.588
ППР	1.446 $p > 0,05$	0.033 $p > 0,05$	0.41176 $p > 0,05$	0.130	слабая	-	-	-	-	35.000	1.000	0.595
Всего	1.015 $p > 0,05$	0.113 $p > 0,05$	$p > 0,05$	0.071	несущественная	-	-	-	-	50.000	1.000	0.254
Анемия												
ОРПР	22.459 $p < 0,01$	20.435 $p < 0,01$	0.00000 $p < 0,05$	0.508	относительно сильная	3.317	0.284	1.899	5.793	1.962	0.711	0.796

Фактор риска	Критерий оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска			Критерий оценки силы связи между фактором риска и исходом		Относительный риск с 95% доверительным интервалом						
	χ^2	χ^2 с поправкой Йетса	Точный критерий Фишера (двусторонний)	Критерии силы связи (ϕ , V, K)	Сила связи	Относительный риск (RR)	Стандартная ошибка относительного риска (S)	Нижняя граница 95% ДИ (CI)	Верхняя граница 95% ДИ (CI)	Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	Чувствительность (Se)	Специфичность (Sp)
РПР	32.552 $p < 0,01$	30.175 $p < 0,01$	0.00000 $p < 0,05$	0.601	сильная	3.750	0.276	2.183	6.442	1.653	0.750	0.848
ПР	28.139 $p < 0,01$	25.897 $p < 0,01$	0.00000 $p < 0,05$	0.565	относительно сильная	3.589	0.279	2.076	6.202	1.756	0.732	0.830
ППР	12.665 $p < 0,01$	11.098 $p < 0,01$	0.00058 $p < 0,05$	0.386	средняя	2.727	0.300	1.515	4.909	2.632	0.656	0.736
Всего	42.623 $p < 0,01$	40.465 $p < 0,01$	$p > 0,05$	0.462	относительно сильная	3.364	0.271	1.979	5.717	1.923	0.910	0.500
Гипотиреоз												
ОРПР	8.709 $p < 0,01$	6.366 $p < 0,05$	0.00460 $p < 0,05$	0.316	средняя	-	-	-	-	6.167	1.000	0.617
РПР	7.527 $p < 0,01$	5.530 $p < 0,05$	0.00624 $p < 0,05$	0.274	средняя	-	-	-	-	7.143	1.000	0.538
ПР	4.087 $p < 0,05$	2.041 $p > 0,05$	0.07688 $p > 0,05$	0.215	средняя	-	-	-	-	12.667	1.000	0.588
ППР	1.446 $p > 0,05$	0.033 $p > 0,05$	0.41176 $p > 0,05$	0.130	слабая	-	-	-	-	35.000	1.000	0.595
Всего	6.193 $p < 0,05$	4.822 $p < 0,05$	$p > 0,05$	0.176	слабая	-	-	-	-	8.824	1.000	0.273
Особенности течения беременности												
I триместр												

Фактор риска	Критерий оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска			Критерий оценки силы связи между фактором риска и исходом		Относительный риск с 95% доверительным интервалом						
	χ^2	χ^2 с поправкой Йетса	Точный критерий Фишера (двусторонний)	Критерии силы связи (ϕ , V, K)	Сила связи	Относительный риск (RR)	Стандартная ошибка относительного риска (S)	Нижняя граница 95% ДИ (CI)	Верхняя граница 95% ДИ (CI)	Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	Чувствительность (Se)	Специфичность (Sp)
Отслойка хориона (по УЗИ)												
ОРПР	11.906 $p < 0,01$	9.457 $p < 0,01$	0.00066 $p < 0,05$	0.370	средняя	-	-	-	-	4.625	1.000	0.633
РПР	8.036 $p < 0,01$	5.806 $p < 0,05$	0.00616 $p < 0,05$	0.299	средняя	-	-	-	-	6.667	1.000	0.595
ПР	1.264 $p > 0,05$	0.013 $p > 0,05$	0.44444 $p > 0,05$	0.119	слабая	-	-	-	-	40.000	1.000	0.562
Всего	5.405 $p < 0,05$	4.060 $p > 0,05$	$p > 0,05$	0.164	слабая	-	-	-	-	10.000	1.000	0.270
III триместр												
Хроническая плацентарная недостаточность												
ПР	48.557 $p < 0,01$	45.326 $p < 0,01$	0.00000 $p < 0,05$	0.743	сильная	-	-	-	-	1.462	1.000	0.806
ППР	47.775 $p < 0,01$	44.451 $p < 0,01$	0.00000 $p < 0,05$	0.750	сильная	-	-	-	-	1.458	1.000	0.820
Всего	22.222 $p < 0,01$	20.480 $p < 0,01$	$p > 0,05$	0.333	средняя	-	-	-	-	3.000	1.000	0.333
Кровомазание												
ПР	14.845 $p < 0,01$	12.347 $p < 0,01$	0.00010 $p < 0,05$	0.411	относительно сильная	-	-	-	-	3.800	1.000	0.641
ППР	14.380	11.792 $p < 0,01$	0.00017 $p < 0,05$	0.411	относительно сильная	-	-	-	-	3.889	1.000	0.658

Фактор риска	Критерий оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска			Критерий оценки силы связи между фактором риска и исходом		Относительный риск с 95% доверительным интервалом						
	χ^2	χ^2 с поправкой Йетса	Точный критерий Фишера (двусторонний)	Критерии силы связи (ϕ , V, K)	Сила связи	Относительный риск (RR)	Стандартная ошибка относительного риска (S)	Нижняя граница 95% ДИ (CI)	Верхняя граница 95% ДИ (CI)	Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	Чувствительность (Se)	Специфичность (Sp)
	$p < 0,01$											
Всего	9.962 $p < 0,01$	8.488 $p < 0,01$	$p > 0,05$	0.223	средняя	-	-	-	-	5.769	1.000	0.287

Учитывая полученные результаты, можно распределить значимость (ОР) факторов риска преждевременных родов в зависимости от срока беременности (рис. 4.1).

Таблица 4.2.
Распределение факторов риска преждевременных родов в зависимости от относительного риска (в порядке убывания)

Фактор риска (группа с преждевременными родами)	Относительный риск (RR)
Самопроизвольные аборт (ППР)	7.143
Урогенитальная инфекция (ПР)	5.556
Урогенитальная инфекция (ППР)	5.556
Самопроизвольные аборт (ПР)	4.825
Самопроизвольные аборт (все)	4.444
Урогенитальная инфекция (все)	4.037
Анемия (РПР)	3.750
Анемия (ПР)	3.589
Воспалительные заболевания органов малого таза (ОРПР)	3.378
Анемия (все)	3.364
Воспалительные заболевания органов малого таза (ППР)	3.333
Анемия (ОРПР)	3.317
Воспалительные заболевания органов малого таза (все)	3.167
Воспалительные заболевания органов малого таза (ПР)	3.021
Воспалительные заболевания органов малого таза (РПР)	2.813
Нарушение менструально-овариальной функции (РПР)	2.813
Анемия (ППР)	2.727
Урогенитальная инфекция (РПР)	2.639
Урогенитальная инфекция (ОРПР)	2.553
Нарушение менструально-овариальной функции (ОРПР)	2.365

Несмотря на то, что выявлены факторы риска преждевременных родов с высокими показателями относительного риска (табл. 4.2), достоверная значимость (нижняя граница ОР выше 1,0) была не у всех, распределение показателей по убыванию значений имело так же другой порядок (табл. 4.3). Таким

образом, каждый фактор риска имел свою значимость в различном сроке беременности. В связи с отсутствием одного из них в каком-либо сроке беременности, ОР в целом по группе мог быть низким. Например, при ПР и ППР урогенитальная инфекция имела нижнюю границу $OR=3.075$, но в целом по преждевременным родам нижнюю границу $OR=2.216$. Вот почему считаем необходимым учитывать факторы риска преждевременных родов для различных сроков гестации.

Таблица 4.3.

Распределение факторов риска преждевременных родов в зависимости от нижней границы относительного риска (в порядке убывания)

Фактор риска (группа с преждевременными родами)	Нижняя граница RR 95% ДИ (CI)
Урогенитальная инфекция (ПР)	3.075
Урогенитальная инфекция (ППР)	3.075
Самопроизвольные аборты (ППР)	2.235
Урогенитальная инфекция (все)	2.216
Анемия (РПР)	2.183
Анемия (ПР)	2.076
Воспалительные заболевания органов малого таза (ОРПР)	2.014
Воспалительные заболевания органов малого таза (ППР)	1.981
Анемия (все)	1.979
Воспалительные заболевания органов малого таза (все)	1.918
Анемия (ОРПР)	1.899
Воспалительные заболевания органов малого таза (ПР)	1.780
Воспалительные заболевания органов малого таза (РПР)	1.642
Анемия (ППР)	1.515
Самопроизвольные аборты (ПР)	1.446
Самопроизвольные аборты (все)	1.437
Нарушение менструально-овариальной функции (РПР)	1.367
Урогенитальная инфекция (РПР)	1.343

Урогенитальная инфекция (ОРПР)	1.284
Нарушение менструально-овариальной функции (ОРПР)	1.109

Нами так же были рассчитаны показатели числа женщин (NNT), которых необходимо пролечить/провести профилактические мероприятия для профилактики преждевременных родов (табл. 4.4). Нами было установлено, что превентивные меры у 1-5 женщин в плане урогенитальной инфекции, анемии, воспалительных заболеваний органов малого таза, самоабортов, нарушения менструально-овариальной функции, контроль и мотивация исполнения рекомендаций врача могут снизить риск преждевременных родов в зависимости от срока гестации.

Таблица 4.4.

Распределение факторов риска преждевременных родов в зависимости от числа больных, которых необходимо лечить (в порядке возрастания)

Фактор риска (группа с преждевременными родами)	Число больных, которых необходимо лечить (NNT)
Урогенитальная инфекция (ПР)	1.220
Урогенитальная инфекция (ППР)	1.220
Анемия (РПР)	1.653
Воспалительные заболевания органов малого таза (ОРПР)	1.752
Анемия (ПР)	1.756
Воспалительные заболевания органов малого таза (ППР)	1.786
Урогенитальная инфекция (все)	1.829
Воспалительные заболевания органов малого таза (все)	1.923
Анемия (все)	1.923
Анемия (ОРПР)	1.962
Воспалительные заболевания органов малого таза (ПР)	2.062
Воспалительные заболевания органов малого таза (РПР)	2.299

Анемия (ППР)	2.632
Самопроизвольные аборты (ППР)	2.713
Урогенитальная инфекция (РПР)	3.390
Нарушение менструально-овариальной функции (РПР)	3.448
Урогенитальная инфекция (ОРПР)	3.578
Самопроизвольные аборты (ПР)	4.358
Нарушение менструально-овариальной функции (ОРПР)	4.579
Самопроизвольные аборты (все)	4.839

Завершая анализ факторов риска преждевременных родов, мы распределили факторы риска преждевременных родов по значимости относительного риска в зависимости от срока беременности (табл. 4.5). Нами установлены характерные факторы риска преждевременных родов для каждой гестационной группы. Очевидно, что с увеличением срока беременности вид фактора риска и его информационный вес меняется, что крайне важно учитывать при проведении профилактических мероприятий и своевременной диагностике угрозы преждевременных родов.

Таблица 4.5.

Распределение факторов риска преждевременных родов по относительному риску в зависимости от срока беременности (в порядке убывания)

Фактор риска	Относительный риск (RR)
Все преждевременные роды	
Самопроизвольные аборты	4.444
Урогенитальная инфекция	4.037
Анемия	3.364
Воспалительные заболевания органов малого таза	3.167
ОРПР	
Воспалительные заболевания органов малого таза	3.378
Анемия	3.317
Урогенитальная инфекция	2.553
Нарушение менструально-овариальной функции	2.365
РПР	

Анемия	3.750
Воспалительные заболевания органов малого таза	2.813
Нарушение менструально-овариальной функции (РПР)	2.813
Урогенитальная инфекция	2.639
ПР	
Урогенитальная инфекция	5.556
Самопроизвольные аборты	4.825
Анемия	3.589
Воспалительные заболевания органов малого таза	3.021
ППР	
Самопроизвольные аборты	7.143
Урогенитальная инфекция	5.556
Воспалительные заболевания органов малого таза	3.333
Анемия	2.727

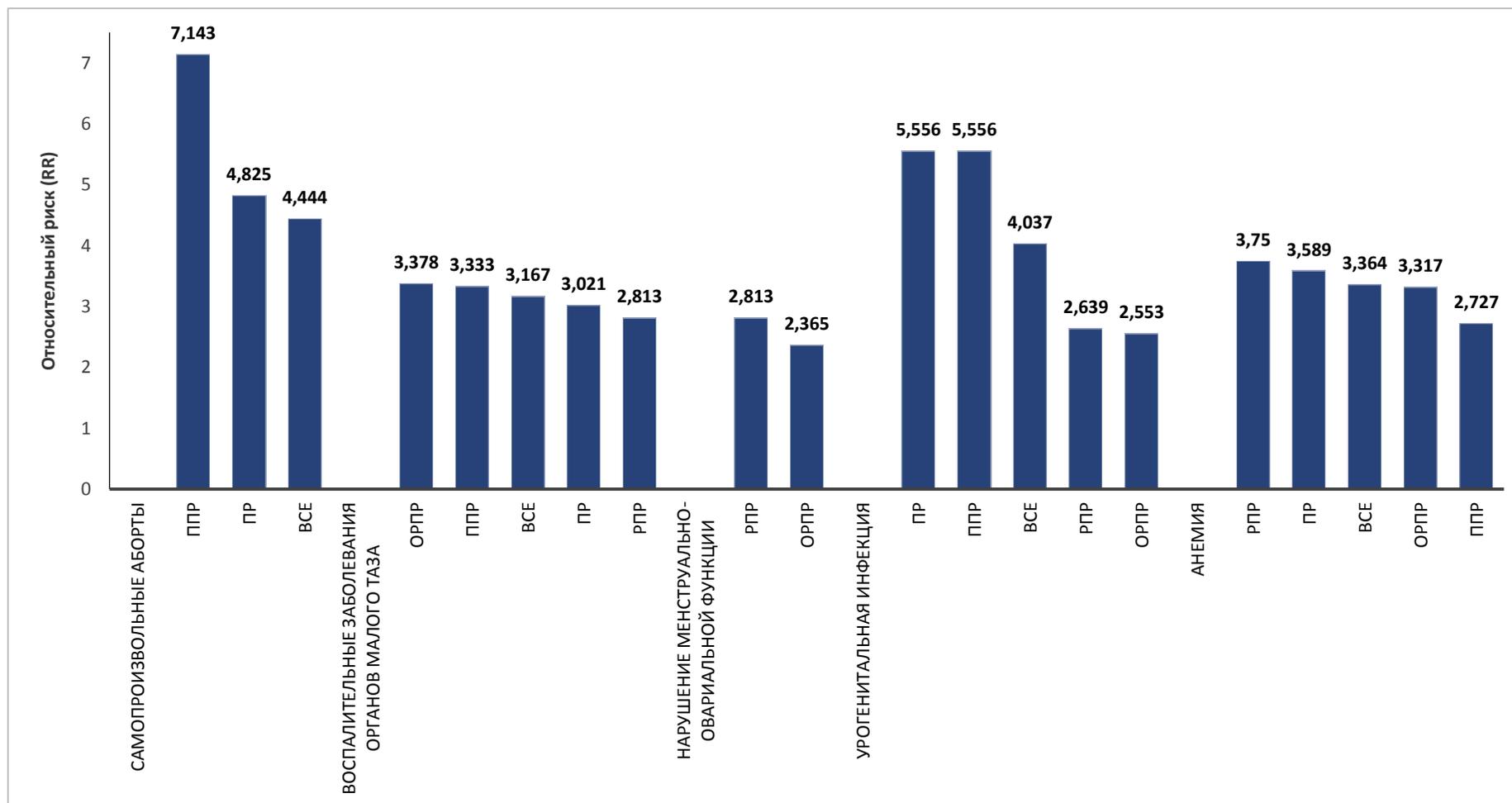


Рис. 4.1. Распределение факторов риска преждевременных родов по относительному риску в зависимости от срока беременности (в порядке убывания)

В связи с тем, что у женщин группы контроля отсутствовали в анамнезе бесплодие, нарушение жирового обмена, перенесенный в преконцепционном периоде эмоциональный стресс, хронический пиелонефрит, хронический панкреатит, гипотиреоз, отслойка хориона (по УЗИ), в III триместре беременности хроническая плацентарная недостаточность и кровомазание, невозможно было определить относительный риск данных факторов в генезе преждевременных родов в целом и в зависимости от срока беременности. Для анализа значимости фактора риска преждевременных родов в данном случае мы оценивали критерий хи-квадрат и силу связи исхода беременности по критериям ϕ , Крамера, Чупрова (табл. 4.6).

Таблица 4.6.

Значимость факторов риска (хи-квадрат, χ^2), их сила связи при преждевременных родах (критерии ϕ , Крамера, Чупрова)

Фактор риска	Критерий оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска			
	χ^2	χ^2 с поправкой Йетса	Критерии силы связи (ϕ , V, K)	Сила связи
Бесплодие (ОРПР)	7.169 p<0,01	4.891 p<0,05	0.287	средняя
Бесплодие (РПР)	9.488 p<0,01	7.205 p<0,01	0.325	средняя
Бесплодие (ПР)	4.087 p<0,05	2.041 p>0,05	0.215	средняя
Бесплодие (все преждевременные роды)	5.405 p<0,05	4.060 p<0,05	0.164	слабая
Нарушение жирового обмена (ПР)	1.331 p>0,05	0.019 p>0,05	0.123	слабая
Нарушение жирового обмена (ППР)	7.589 p<0,01	5.228 p<0,05	0.299	средняя
Нарушение жирового обмена (все преждевременные роды)	2.062 p>0,05	0.916 p>0,05	0.102	слабая
Перенесенный в преконцепционном периоде эмоциональный стресс (ОРПР)	6.975 p<0,01	4.736 p<0,05	0.282	средняя
Перенесенный в преконцепционном периоде эмоциональный стресс (РПР)	6.618	4.450	0.271	средняя

Перенесенный в преконцепционном периоде эмоциональный стресс (все преждевременные роды)	3.509 p>0,05	2.246 p>0,05	0.132	слабая
Хронический пиелонефрит (ОРПР)	4.199 p<0,05	2.117 p>0,05	0.220	средняя
Хронический пиелонефрит (РПР)	2.557 p>0,05	0.773 p>0,05	0.169	слабая
Хронический пиелонефрит (ПР)	13.191 p<0,01	10.738 p<0,01	0.387	средняя
Хронический пиелонефрит (ППР)	9.222 p<0,01	6.794 p<0,01	0.329	средняя
Хронический пиелонефрит (все преждевременные роды)	7.407 p<0,01	6.000 p<0,05	0.192	слабая
Хронический панкреатит ОРПР	2.766	0.883	0.178	слабая
Хронический панкреатит (ППР)	1.446 p>0,05	0.033 p>0,05	0.130	слабая
Хронический панкреатит (все преждевременные роды)	1.015 p>0,05	0.113 p>0,05	0.071	несущественная
Гипотиреоз (ОРПР)	8.709 p<0,01	6.366 p<0,05	0.316	средняя
Гипотиреоз (РПР)	7.527 p<0,01	5.530 p<0,05	0.274	средняя
Гипотиреоз (ПР)	4.087 p<0,05	2.041 p>0,05	0.215	средняя
Гипотиреоз (ППР)	1.446 p>0,05	0.033 p>0,05	0.130	слабая
Гипотиреоз (все преждевременные роды)	6.193 p<0,05	4.822 p<0,05	0.176	слабая
Отслойка хориона (по УЗИ), I триместр (ОРПР)	11.906 p<0,01	9.457 p<0,01	0.370	средняя
Отслойка хориона (по УЗИ), I триместр (РПР)	8.036 p<0,01	5.806 p<0,05	0.299	средняя
Отслойка хориона (по УЗИ), I триместр (ПР)	1.264 p>0,05	0.013 p>0,05	0.119	слабая
Отслойка хориона (по УЗИ), I триместр (все преждевременные роды)	5.405 p<0,05	4.060 p>0,05	0.164	слабая
Хроническая плацентарная недостаточность, III триместр (ПР)	48.557 p<0,01	45.326 p<0,01	0.743	сильная
Хроническая плацентарная недостаточность, III триместр (ППР)	47.775 p<0,01	44.451 p<0,01	0.750	сильная
Хроническая плацентарная недостаточность, III триместр (все преждевременные роды)	22.222 p<0,01	20.480 p<0,01	0.333	средняя
Кровомазание, III триместр (ПР)	14.845 p<0,01	12.347 p<0,01	0.411	относительно сильная
Кровомазание, III триместр (ППР)	14.380 p<0,01	11.792 p<0,01	0.411	относительно сильная
Кровомазание, III триместр (все преждевременные роды)	9.962 p<0,01	8.488 p<0,01	0.223	средняя

Оказалось, что сильная связь была выявлена для хронической плацентарной недостаточности в III триместре беременности для женщин с ПР и ППР.

Относительно сильная связь была установлена только для кровомазания в III триместре беременности (для ПР и ППР).

Слабая, достоверно незначимая сила связи была установлена для хронического пиелонефрита для РПР, хронического панкреатита для ППР, гипотиреоза для ППР, нарушения жирового обмена для ПР и преждевременных родов в целом, отслойки хориона (по УЗИ) для ПР и преждевременных родов в целом, для перенесенного в преконцепционном периоде эмоционального стресса при преждевременных родов в целом. Отметим, что такие факторы риска, как гипотиреоз и бесплодие для преждевременных родов в целом имели так же слабую связь, но она была достоверно значимой: χ^2 с поправкой Йетса равнялся 4.822 ($p < 0,05$) и 4.060 ($p < 0,05$) соответственно.

Остальные перечисленные выше факторы риска имели среднюю силу связи.

4.3. Анализ характеристик родовой деятельности в различных группах преждевременных родов

Учитывая преждевременность родов, нами проведено сравнение готовности организма женщины к родам в зависимости от срока гестации. Мы предполагали, что несовершенство, биологическая незрелость организма в более ранние сроки беременности будет характеризоваться соответствующими параметрами: более низкой балльной оценкой зрелости шейки матки по шкале Bishop, более продолжительным I периодом родов, более низкой васкуляризацией шейки матки.

Оказалось, что зрелость ШМ, действительно была наименьшей в группе с ОРПР, но была достаточно «зрелой», равнялась $8 \pm 0,07$ баллам, была не менее 7 баллов. Аналогично в группе с РПР – зрелость ШМ составляла $8,55 \pm 0,07$ баллов, была не менее 7 баллов. Как указывалось, в предыдущей главе, коэффициент корреляции зрелости ШМ со сроком беременности (r) составил 0,96, что соответствует прямой сильной корреляции (рис. 4.2).

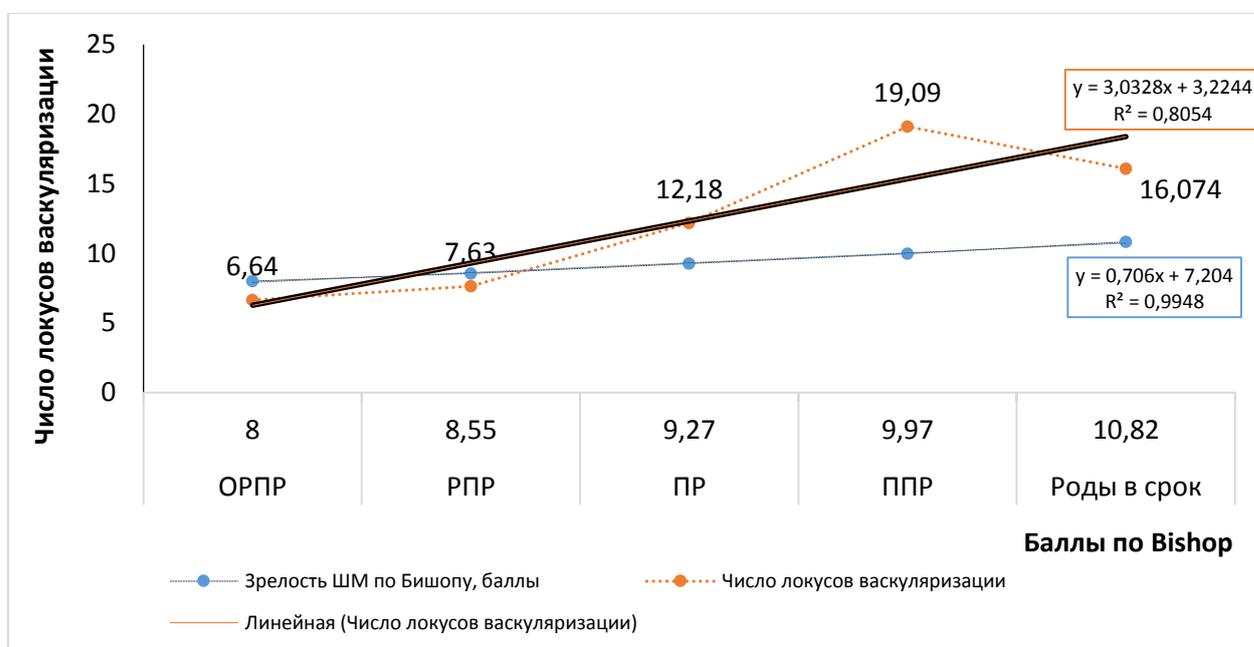


Рис. 4.2. Корреляционная зависимость зрелости шейки матки со сроком беременности при преждевременных родах.

Несмотря на биологическую зрелость шейки матки у всех женщин с преждевременными родами, было установлено наличие четких, характерных симптомов начавшихся родов не у всех женщин: субъективное ощущение схваток с началом наблюдения у 71,33% женщин (n=107) (рис. 4.3).

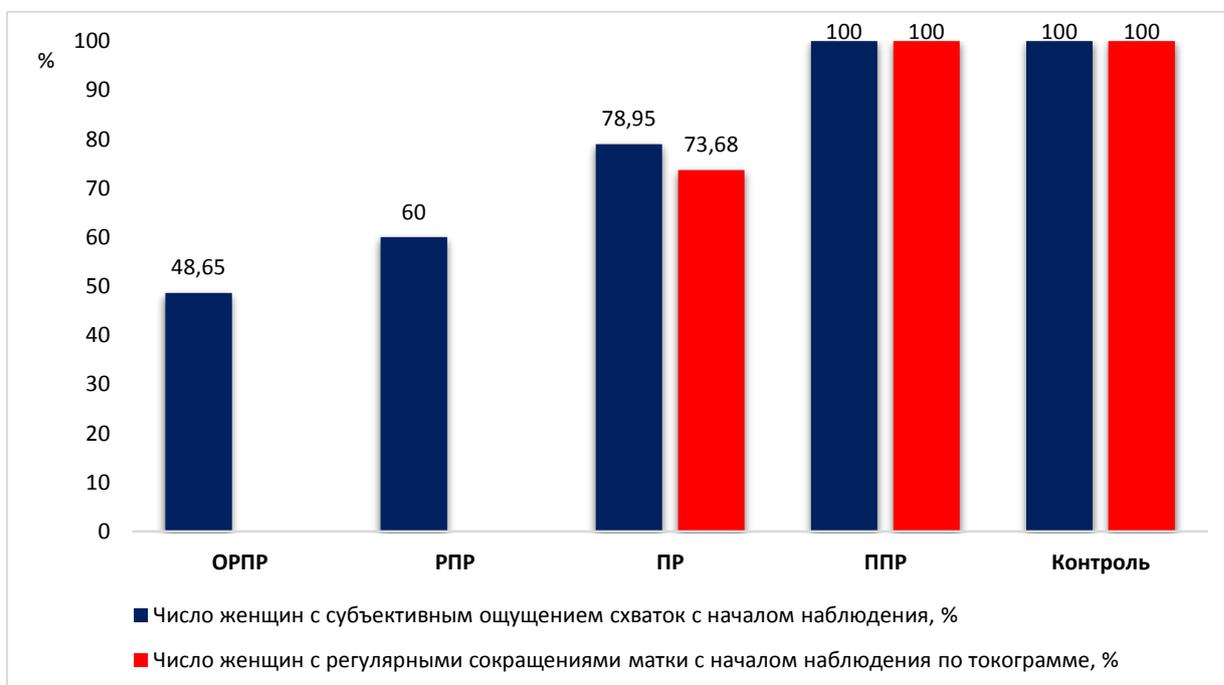


Рис. 4.3. Распределение женщин с симптомами начавшейся регулярной родовой деятельности.

Для более глубокого изучения данного результата нами были сопоставлены объективные параметры родовой деятельности: расстояние от промежности до головки плода и число локусов васкуляризации ШМ, определенных с помощью УЗИ.

Оказалось, что у женщин с глубоко недоношенной беременностью даже при отсутствии выраженных симптомов регулярной сократительной активности матки, может не только «созревать» шейка матки, что подтверждается наличием локусов активной васкуляризации, но и низким расположением или продвижением головки в полости малого таза.

Учитывая размеры головки плода, соответствующие сроку беременности, становится понятно, почему при созревании шейки матки, вероятном фор-

мировании нижнего сегмента в нефизиологически более ранние сроки беременности, становится возможным расположение головки плода на расстоянии от промежности, равном 36-80 ($60,02 \pm 2,12$) мм при ОРПР, 38-80 ($63,8 \pm 2,14$) мм при РПР, 40-80 ($61,5 \pm 2,07$) мм при ПР и 44-80 ($64,95 \pm 1,63$) мм при ППР, в то время как при доношенной беременности это расстояние может быть больше – 45-80 ($70,75 \pm 1,43$) мм (рис. 4.4).

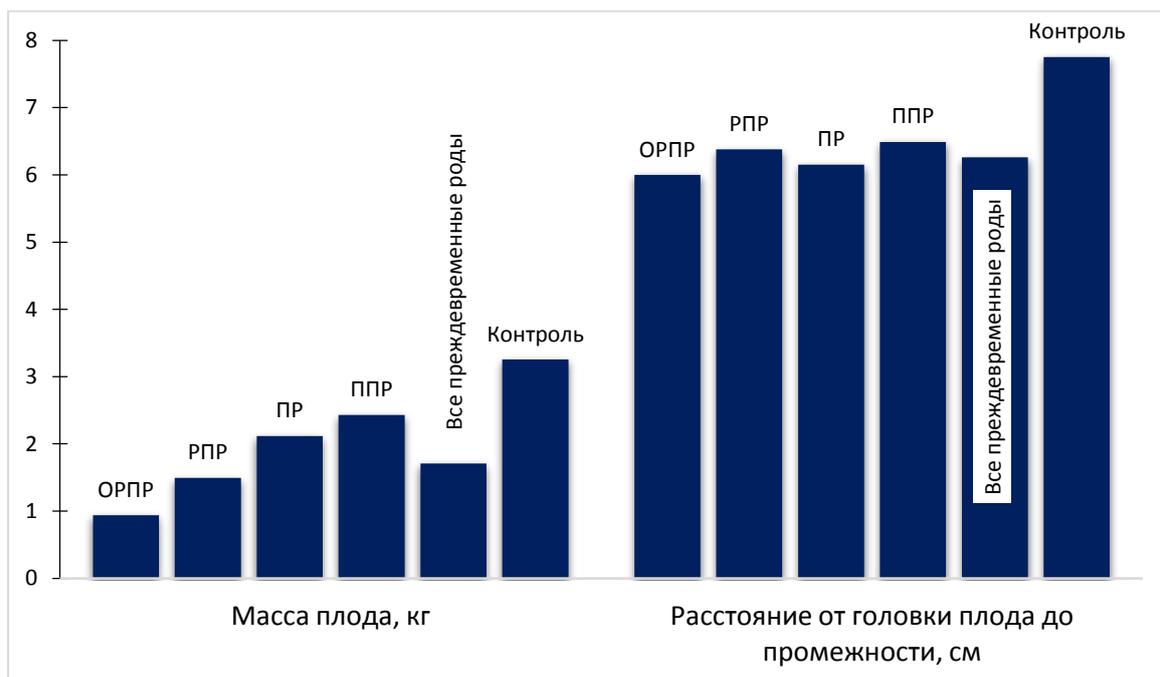


Рис. 4.4. Взаимосвязь массы плода и расстояния от промежности до головки плода по УЗИ.

Была установлена прямая сильная корреляционная связь между зрелостью шейки матки по шкале Bishop и числом локусов её васкуляризации: $r=0,88$ (рис. 4.5, 4.6).

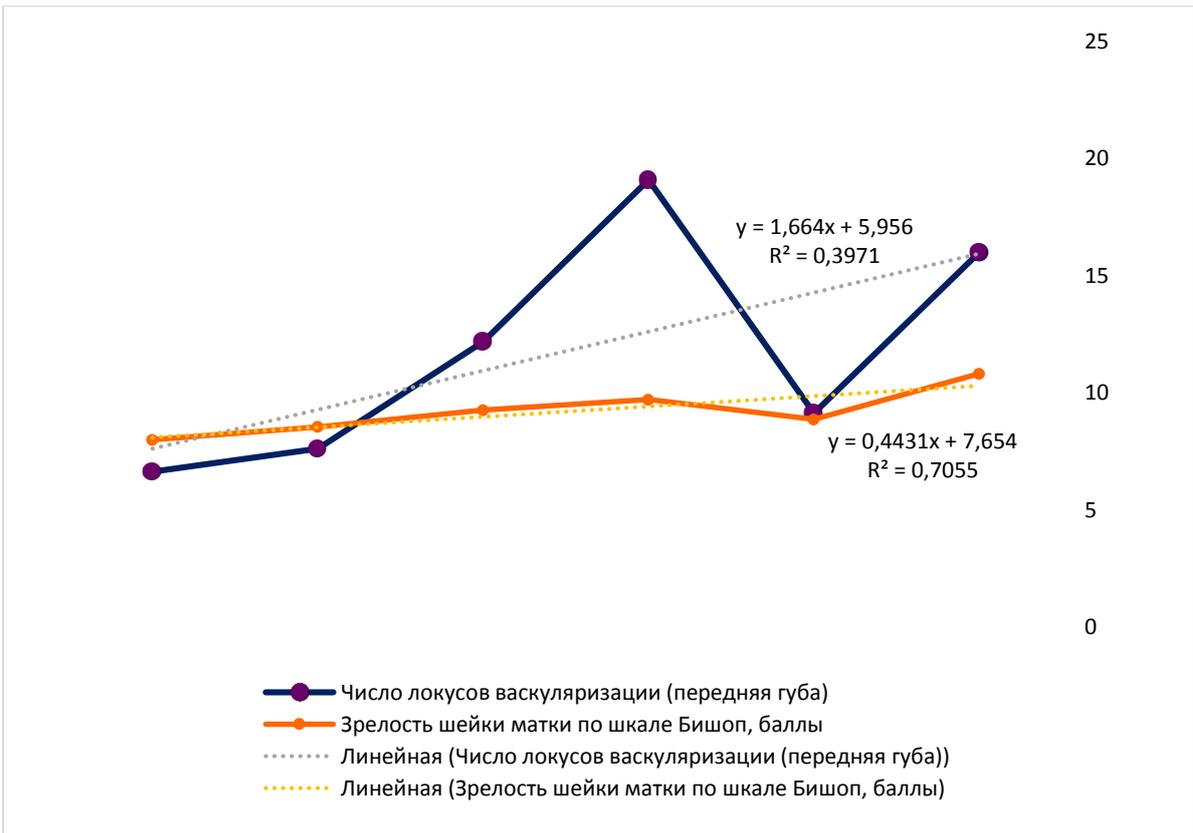


Рис. 4.5. Корреляционная зависимость зрелости шейки матки с числом локусов её васкуляризации (по УЗИ) при преждевременных родах.

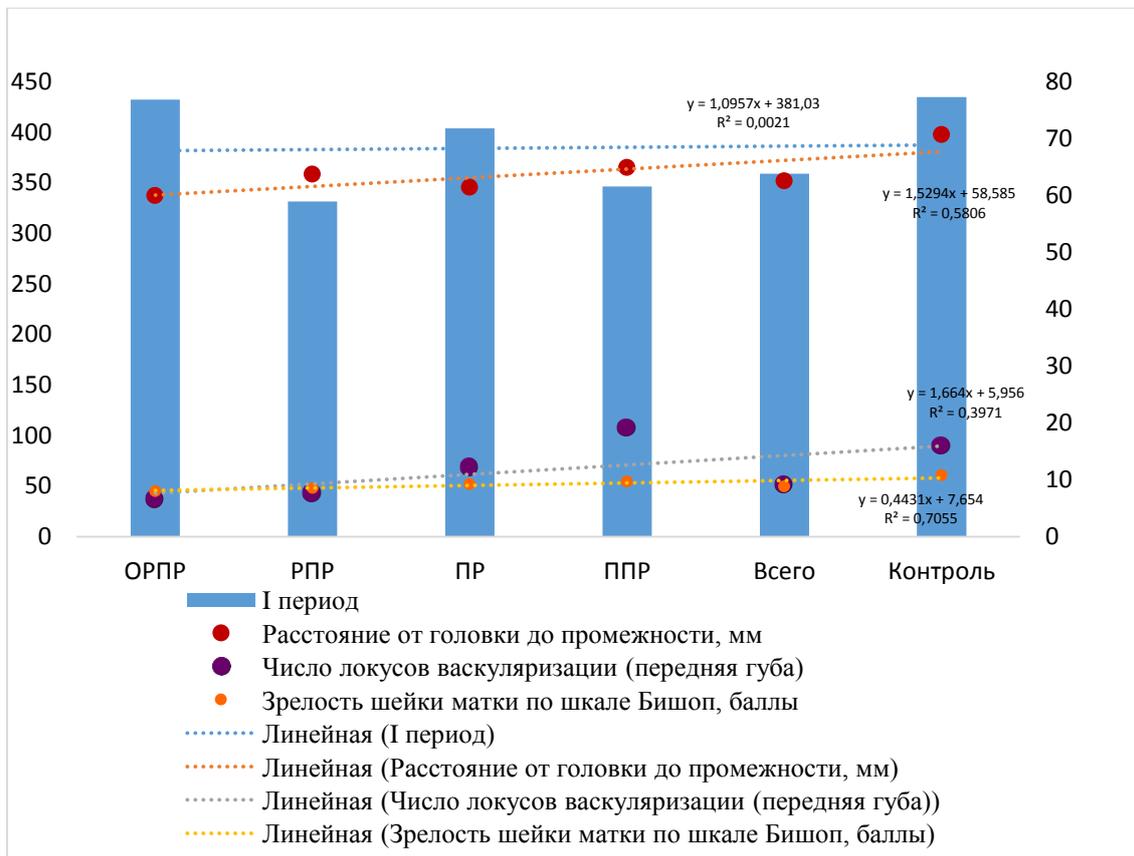


Рис. 4.6. Зависимость зрелости шейки матки, числа локусов её васкуляризации с расстоянием от головки до промежности матери (по УЗИ) при начале преждевременных родов.

В продолжение анализа взаимосвязи родовой деятельности женщин разных групп с преждевременными родами с размерами плода и особенностями его расположения в полости малого таза укажем, что у одних женщин, головка плода находилась ниже седалищных остей (расстояние 36 или 38 мм, см. выше), у других в плоскости широкой части малого таза в плоскости, но на 1-2 см выше седалищной оси (S+1, S+2).

Более того, у части женщин с преждевременными родами было отмечено разгибательное вставление головки плода (рис. 4.6). Как говорилось в предыдущей главе, данный факт требует четкого установления типа вставления головки плода при недоношенной беременности. Мы можем предполагать, что разгибательные вставления головки различной степени выраженности при небольших размерах плода могут при хорошей сократительной активности матки не препятствовать продвижению по родовому каналу, тем более

в условиях токолиза и обезболивания. Другой вопрос, ответа на который нет, каково влияние преждевременных родов с разгибательными вставлениями головки плода на исходы новорожденного в кратко- и долгосрочном периоде. Вот почему мы считаем обязательным УЗ-контроль вставления головки плода при преждевременных родах, особенно при глубокой недоношенности для принятия вопроса о методе родоразрешения.

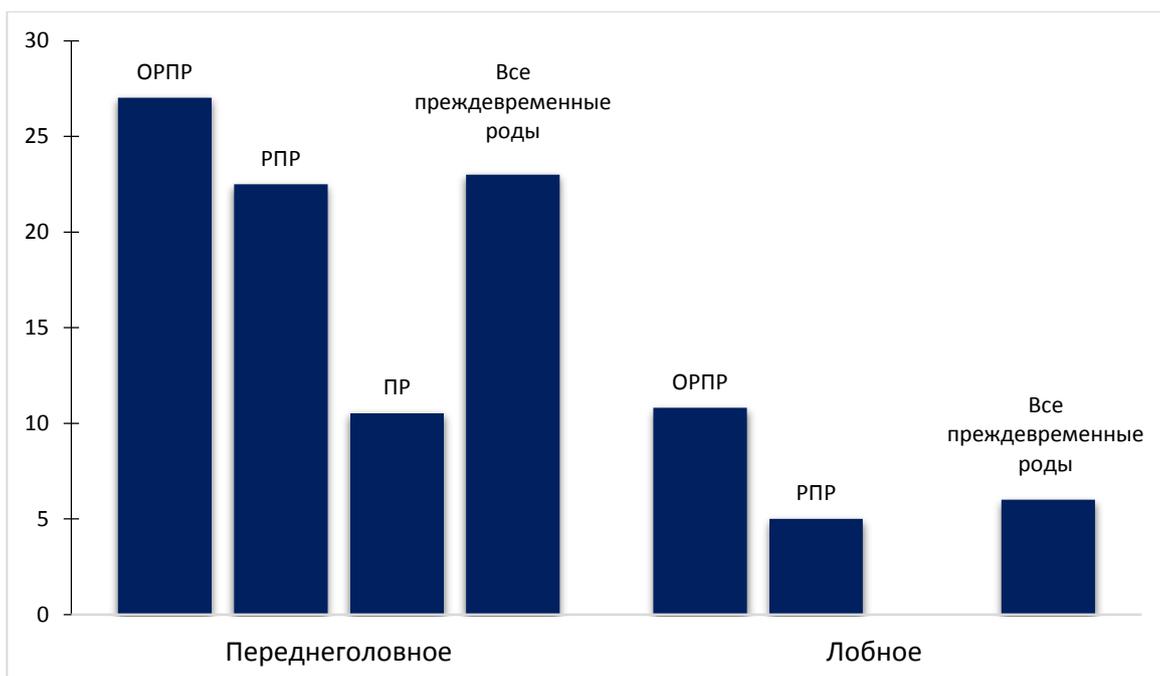


Рис. 4.7. Распределение женщин с разгибательными вставлениями головки плода в различных группах преждевременных родов

При анализе продолжительности родов была установлена сложность объективной оценки начала родов при недоношенной беременности. Как говорилось ранее, у части женщин характерные симптомы родов появлялись при «зрелой» шейке матки и расположении головки плода в полости малого таза. Точно указать, как долго длился процесс биологической трансформации шейки матки невозможно.

Было определено, что продолжительность родов в группе РПР ($331,67 \pm 5,7$), ПР ($404 \pm 10,54$) и ППР ($346,71 \pm 3,72$) была достоверно меньше, чем в группе контроля ($435,14 \pm 3,82$) и в группе с ОРПР ($432,5 \pm 13,39$ мин). Од-

нако объективно оценивать сократительную активность матки при преждевременных родах невозможно и сравнивать её с параметрами при доношенном сроке невозможно в связи с отличиями в расположении мышечных волокон, отсутствии точного представления о механизмах запуска и распространения сокращений мышечных волокон и т.д. Данный вопрос, безусловно, требует дальнейшего углубленного исследования в различных отраслях медицинской науки.

При количественной оценке кровопотери у женщин всех клинических групп патологии выявлено не было. Было установлено, что при отсутствии кровотечения (критерий включения в исследование), у женщин с РПР и ПР кровопотеря может быть достоверно меньше, чем при доношенном сроке беременности: $216,67 \pm 5,87$ мл и $220 \pm 7,72$ мл соответственно vs. $243,75 \pm 7,73$ мл, а в группе с ППР общая кровопотеря могла достигать 400 мл ($239,17 \pm 10,15$) и достоверно превышала показатели в группе контроля.

4.4. Анализ состояния новорожденных

В завершение необходимо отметить, что в рамках настоящего исследования не представилось возможным установить связь между состоянием новорожденного и длительностью родов, наличием разгибательного вставления головки плода при входе в малый таз, длительностью токолитической терапии, токолитического препарата, продолжительностью обезболивания и его метода в различные гестационные. Тем более, что данные вопросы требуют совместного изучения с неонатологами.

Состояние новорожденного согласно балльной оценке по шкале Апгар (рис. 4.8) исходно (на 1-й минуте) и в динамике (на 5-й минутах) после рождения соответствовала сроку беременности и тяжести недоношенности. Особых, характерных достоверных связей, закономерностей, зависимостей между балльной оценкой состояния новорожденного в различные временные интер-

валы и сократительной активностью матки, длительностью родов и проводимого токолиза установлено не было. Так же не было установлено связи между особенностями вставления головки в полость малого таза. Данный вопрос будет основой нашего последующего исследования совместно с неонатологами и педиатрами. Отсутствие связей с состоянием новорожденного в первые минуты после родов не являются гарантией отсутствия аналогичных связей в долгосрочной перспективе. Так же невозможно в рамках настоящего исследования определить длительность первого периода родов, его влияние на исход новорожденного, тем более при условии разгибательного вставления головки в плоскость входа в малый таз. Невозможно рассчитать, влияет ли биомеханизм родов, приводящий к переводу головки плода из разгибательного состояния в затылочное на долгосрочный исход родов недоношенного плода. Влияет ли срок беременности на данный исход, применение токолиза, его вида. Не препятствует ли токолиз сгибанию головки?

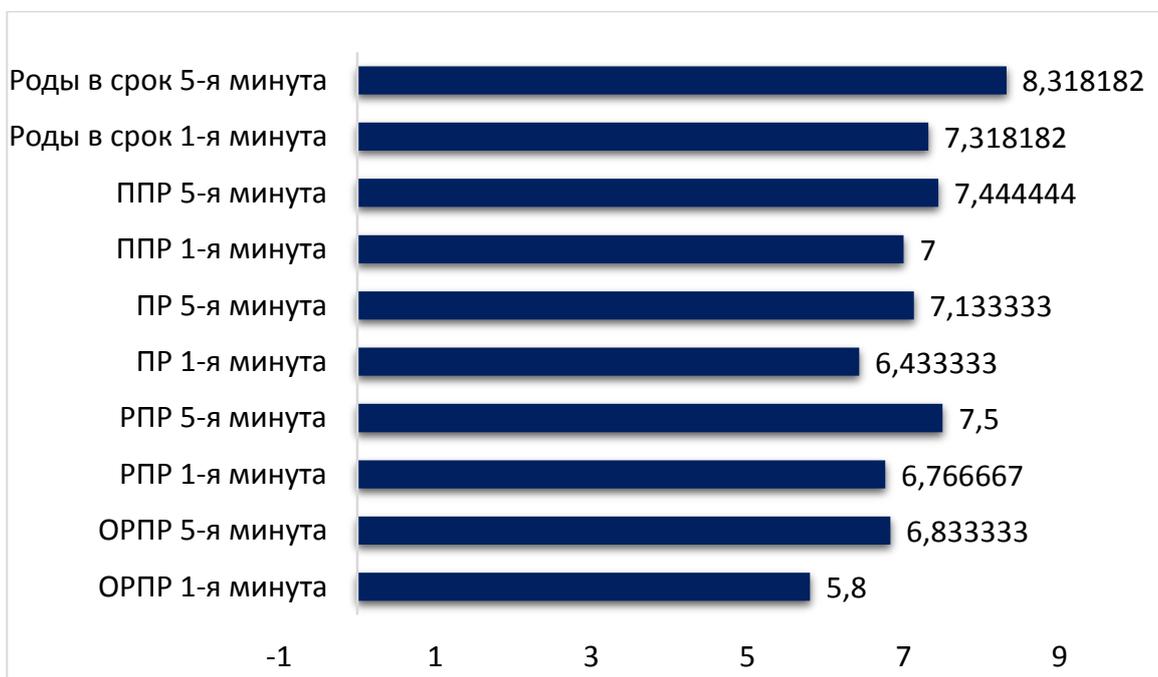


Рис. 4.8. Оценка по шкале Апгар на 1-5 - й минутах

Состояние новорожденного по оценке неонатолога соответствовала сроку гестации. Подчеркнём, что, абсолютное число (100%) новорожденных с

ОРПР имели признаки асфиксии при рождении и дыхательные расстройства (рис. 4.9). Ph-метрия венозной крови, проводимая в группах ОРПР, РПР, ПР соответствовала и обосновывала тяжесть новорожденного, в ряде случаев была ниже 7,0, что свидетельствует о тяжелой асфиксии при рождении. Помимо асфиксии, при глубокой недоношенности тяжелое состояние новорожденного при рождении, требующего перевода в ПРТ, было обусловлено бронхо-легочной дисплазией, гипоксически-геморрагическим поражением ЦНС, внутрижелудочковым кровоизлиянием, синдромом угнетения, поздним неонатальным сепсисом, ДВС-синдромом, некротизирующим язвенным колитом и др.

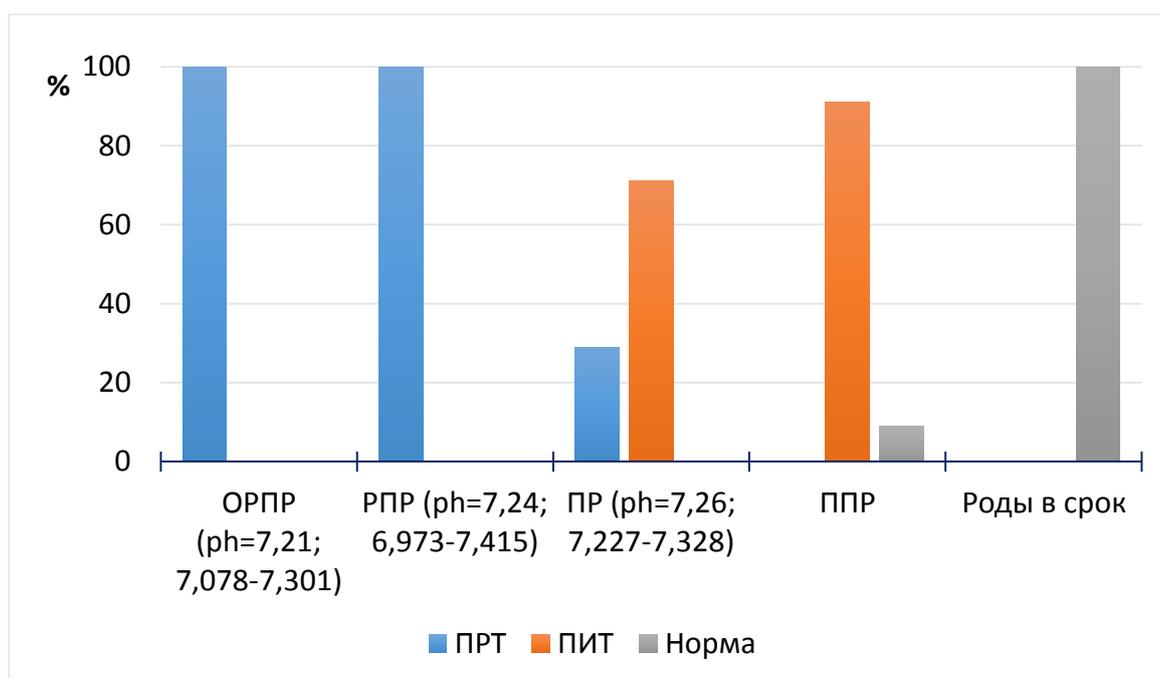


Рис. 4.9. Оценка новорожденного неонатологом

Полученные результаты подтверждают общеизвестные представления о рисках преждевременных родов для новорожденного. Необходимость проведения лечебно-диагностических мероприятий в ПРТ и ПИТ требуют своевременной маршрутизации женщины в стационар соответствующего уровня.

Вот почему оптимизация диагностики преждевременных родов сохраняет актуальность до настоящего времени. Таким образом, полученные результаты представляют не только теоретический, но и практический интерес. В связи с тем, что при биологической зрелости шейки матки при преждевременных родах у 28,67% женщин может отсутствовать наличие четких, характерных симптомов начавшихся родов, субъективное ощущение схваток, необходимо расценивать как критерий высокого риска преждевременных родов в течение ближайших 24 часов увеличение числа локусов васкуляризации ШМ до $9,14 \pm 0,32$ (9; 3-16): $6,64 \pm 0,41$ (6; 3-10) при ОРПР, $7,63 \pm 0,50$ (8; 3-13) при РПР, $12,18 \pm 0,58$ (12; 6-16) при ПР и $19,09 \pm 0,44$ (10; 6-16) при ППР, vs. $16 \pm 0,74$ (16; 5-25) при доношенной беременности. При наличии данных критериев важно своевременно начинать профилактику РДС плода, токолиз, при необходимости – переводить женщину в перинатальные центры соответствующего уровня. С началом регулярной родовой деятельности у женщин с преждевременными родами проводить УЗИ промежностным доступом для своевременной диагностики: 1) возможного расположения головки плода на расстоянии от промежности, равно $36-80$ ($60,02 \pm 2,12$) мм при ОРПР, $38-80$ ($63,8 \pm 2,14$) мм при РПР, $40-80$ ($61,5 \pm 2,07$) мм при ПР и $44-80$ ($64,95 \pm 1,63$) мм при ППР, что важно при решении вопроса о транспортировке женщины; 2) разгибательного вставления головки – для принятия решения о методе родоразрешения и последующего наблюдения неонатологом. Полученные результаты, предложенные критерии диагностики считаем целесообразным внедрять в локальные протоколы ведения преждевременных родов, что позволит своевременно осуществить маршрутизацию в стационар соответствующего уровня, начать профилактику респираторного дистресс-синдрома плода, токолиз, снизить частоту развития преждевременных родов, перинатальных осложнений

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Преждевременные роды сохраняют остроту проблемы до настоящего времени. Недоношенность обуславливает заболеваемость новорожденного, увеличивает риски для ребенка в дальнейшем. В литературе представлено великое множество исследований высокой степени доказательности, в клиническую практику внедряются протоколы и клинические рекомендации, посвященные вопросам профилактики, диагностики и ведения преждевременных родов (ПР). Согласно отечественным и зарубежным нормативным документам регламентирована профилактика, диагностика и ведение ПР. Однако, нормативные шкалы для оценки сократительной активности матки, зрелости шейки матки, длительности периодов родов посвящены родам в срок. Отсутствуют аналогичные рекомендации для ПР, тем более в зависимости от гестационного срока.

Несмотря на имеющийся мировой вклад в изучение ПР и возможности их контроля и управления, нами было проведено диссертационное исследование по оптимизации алгоритма профилактики и диагностики преждевременных родов на основании ультразвукового контроля шейки матки и расположения головки плода по отношению к промежности женщины в разные сроки гестации. Принципиальным отличием настоящего исследования от аналогичных исследований заключалось в том, что у женщин с ПР в разные сроки гестации были выявлены и дифференцированы факторы риска, ассоциированные со спонтанным началом родовой деятельности в различные сроки гестации. Так же в зависимости от срока беременности уточнены особенности симптоматики начавшейся сократительной деятельности матки, дифференцированы особенности состояния шейки матки на основании УЗ-биометрии и доплерометрии и расположения головки плода по отношению к промежности матери.

На основании полученных данных была разработана и внедрена в практическое здравоохранение схема обследования женщин при проведении прегравидарной подготовки с учетом анамнестических факторов риска по ПР.

Настоящее исследование проводилось в период с 2012 по июнь 2016. За это время изменились подходы к классификации преждевременных родов.

Так, например, до 2013 преждевременные роды считались очень ранними (22–27 нед. + 6 дней), ранними (28–33 нед.+6 дней) и преждевременными (34–37 нед.) беременности.

С 2013 года согласно Письма Минздрава России от 17 декабря 2013г. №15-4\10\2-9480 были изданы и внедрены Министерством здравоохранения Российской Федерации направляет клинические рекомендации (протокол лечения) «Преждевременные роды», разработанные в соответствии со статьей 76 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», в которых преждевременные роды до 28 недель (27 недель 6 дней включительно) относят к очень ранним, в 28-30 недель 6 дней –к ранним ПР, в 31-33 недели 6 дней –к преждевременным, в 34-36 недель 6 дней –к поздним.

Данная новая классификация представила настоящий интерес в связи с возможностью новой сравнительной оценки различных параметров и характеристик, исходов преждевременных родов в ракурсе новой классификации.

На кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии проблемам ПР уделяется большое научно-практическое внимание. Так, в диссертационном исследовании Рыбалка Е.В. (2013) так же поднимались вопросы своевременной оценки начала преждевременных родов и оценки прогресса родов на основании УЗ-контроля продвижения головки по родовому каналу. Принципиальным отличием настоящего исследования явилась сравнительная оценка зрелости шейки матки не только на основании балльной шкалы Бишопа и УЗ-

определения длины шейки матки, но и оценка числа локусов её васкуляризации. В настоящем исследовании было подчеркнуто, что при очень ранних и ранних ПР согласно новой классификации, принятой после 2013 года, УЗ-оценка диаметра внутреннего зева может не соответствовать истинному размеру, и при пальцевом исследовании благодаря растяжимости тканей шейки матки значительно превышать УЗ-размеры. Если для родов при доношенном сроке либо для ППР данные отличия могут быть незначимыми, то для ОРПР и ПР, отчасти и для ПР – клинически значимыми с учетом размеров головки плода.

Так же впервые было отмечено, что преждевременные роды могут сопровождаться разгибательными выставлениями головки. Аналогичных сведений касательно преждевременных родов, тем более в зависимости от сроков беременности в литературных базах данных глубиной 10 лет выявлено не было. Данный результат представляет значительный интерес в плане долгосрочных исходов преждевременных родов для плода.

Несмотря на самые современные возможности реанимации новорожденных, выхаживания на втором этапе в специализированных высокотехнологичных центрах, проблема реабилитации детей после преждевременных родов, нарушения их развития, проблемы социализации, развития остаются крайне актуальными. В Краснодарском крае строго регламентирована маршрутизация женщин с преждевременные роды в стационары соответствующего уровня.

Перинатальный центр «Детской краевой клинической больницы» является клинической базой кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС КубГМУ и входит в состав пяти перинатальных центров нашего края и специализирован по преждевременным родам. В Краснодарском крае основная маршрутизация женщин с ПР осуществляется именно в это лечебное учреждение. В среднем, доля ПР составляет от 11,3% до 17,1%. Убедительным

доказательством правомочности результатов настоящего исследования является то, что при ОРПР, РПР и ПР отсутствие характерной клинической симптоматики начала родовой деятельности объясняет запоздалое, несвоевременное обращение к акушеру-гинекологу и, соответственно, перевод в ближайший перинатальный центр регионального уровня, где так же возможна высокотехнологичная помощь при преждевременных родах.

За указанный период в рамках настоящего диссертационного исследования проспективно отбирались женщины с преждевременными родами, произошедшими в течение не более, чем 24 часов от момента обращения. Важным аспектом отбора пациентов являлось не только наличие одного плода в головном предлежании, но и околоплодных вод. Представленные во второй главе критерии отбора пациенток объясняются тем, что преждевременный разрыв плодных оболочек принципиально меняет биомеханизм родов, сократительную активность матки, исходов для плода и новорожденного, требуют особые подходы к ведению родов.

Диссертационное исследование по данному вопросу выполнялось Аутлевой С.Р. (2013), где представлены результаты исследований по преиндукции преждевременных родов после ПРПО. В данном исследовании так же проводилась УЗ-оценка длины шейки матки, диаметра цервикального канала, толщины нижнего маточного сегмента, заднего угла шейки матки, определение динамики изменения расстояния от головки плода до промежности. Однако данных об УЗ-оценке зрелости шейки матки по локусам васкуляризации, особенностях вставления головки плода в плоскости входа в малый таз не было.

В настоящем исследовании помимо УЗ-оценки длины шейки матки, диаметра внутреннего зева, применяли энергетическую доплерографию для оценки васкуляризации шейки матки. Предварительные результаты были доложены на мировом конгрессе «Контраверсия в акушерстве, гинекологии и бесплодии» (COGI), проходившем в Вене в 2013 году (Новикова и соавт,

2013), где демонстрировались возможности цветовой и энергетической доплерометрии для оценки зрелости шейки матки при ПРПО в сроке беременности 34-36 недель (рис. 5.1, 5.2.,5.3).

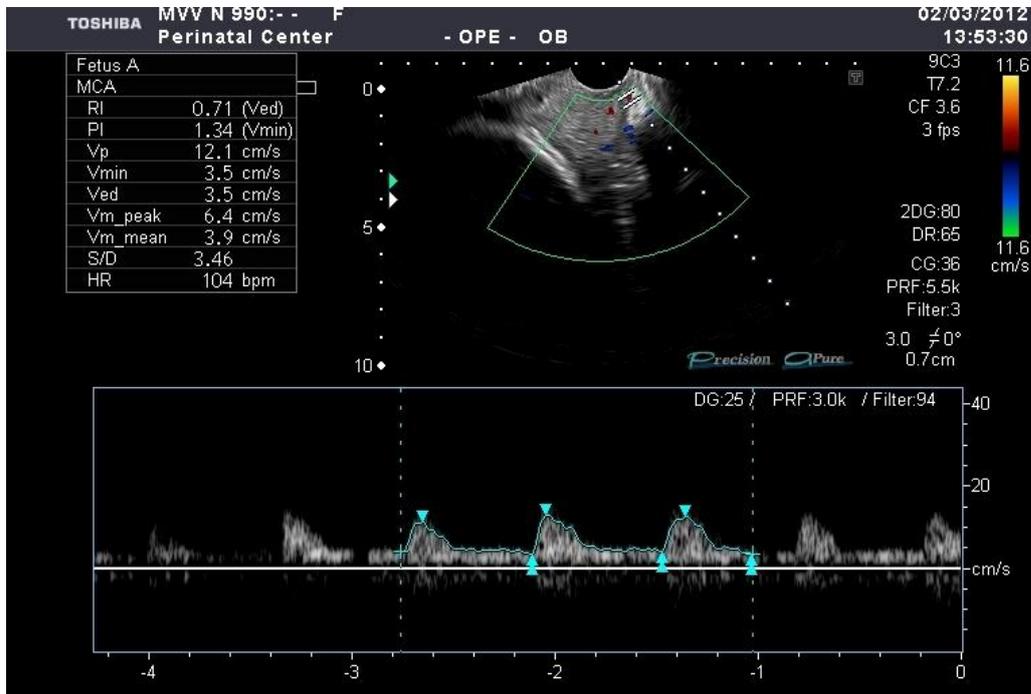


Рисунок 5.1. Цветовая доплерометрия для оценки васкуляризации шейки матки.

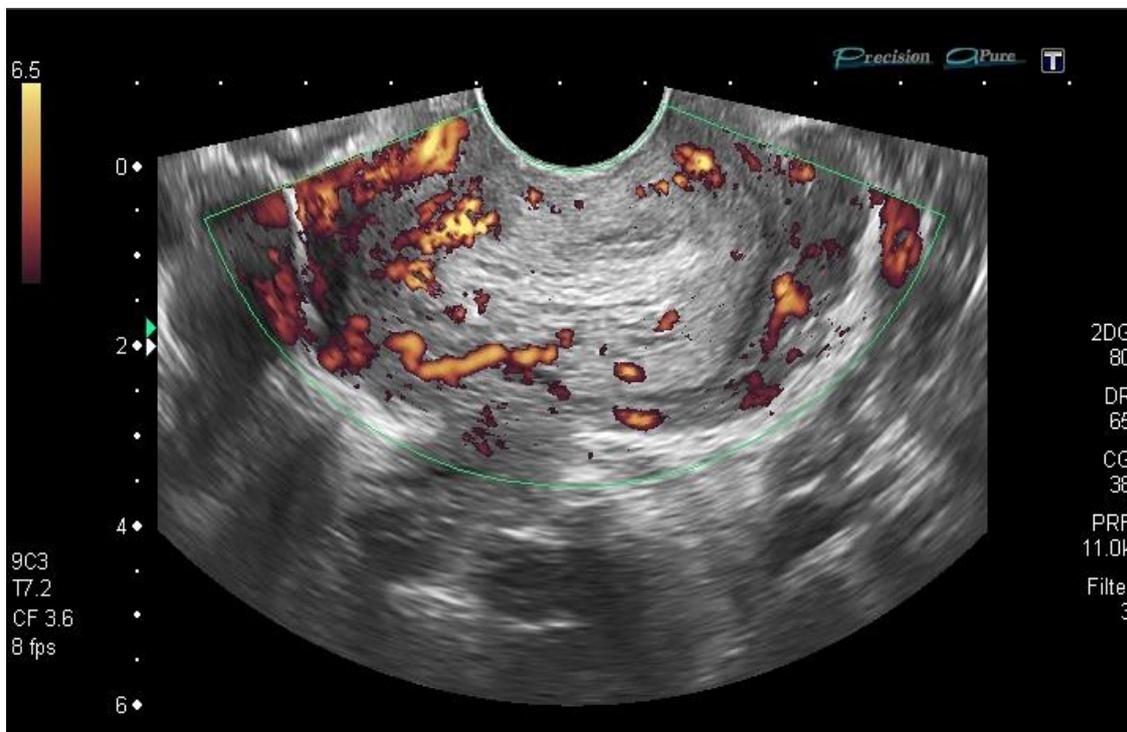


Рисунок 5.2. Энергетическая доплерометрия для оценки васкуляризации шейки матки.

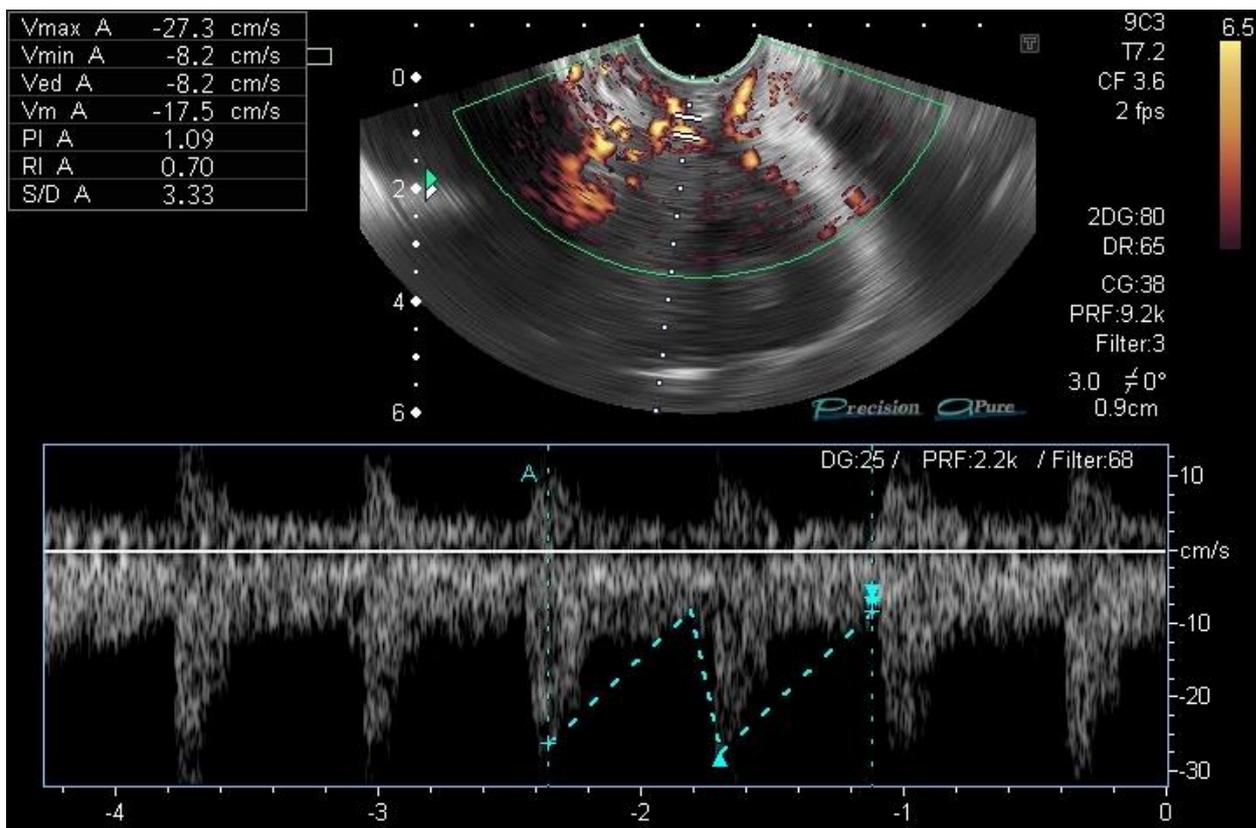


Рисунок 5.3. Энергетическая доплерометрия для оценки васкуляризации шейки матки с демонстрацией метода оценки кривых скоростей кровотока.

Таким образом, настоящее исследование явилось результатом длительного поиска методов объективной оценки созревания шейки матки. И в настоящем исследовании были предложены принципиально новые подходы к оптимизации ведения преждевременных родов (начало профилактики РДС плода, токолиза, обезболивания) при даже отсутствии характерной клинической картины, которая, как представлено в настоящей работе, при ОРПР, РПР, ПР не являются облигатным клиническим маркером. А увеличение числа локусов васкуляризации, уменьшение расстояния от головки плода до промежности женщины требуют госпитализации её в стационар и проведения адекватных профилактических мер или начала мероприятий по протоколу ведения преждевременных родов.

Необходимо отметить, что в настоящем исследовании углублены и дифференцированы подходы к идентификации достоверных факторов риска преждевременных родов не в общем, а в определенной гестационной группе.

В настоящем исследовании было впервые выявлено достоверное, принципиально важное, гестационно-обусловленное различие факторов риска ПР. Факторы при ОРПР, РПР, ПР и ППР принципиально отличаются друг от друга, что крайне важно для своевременного начала профилактики ПР, учета их в прегравидарном периоде при подготовке к беременности, ранней (доклинической) диагностики ПР.

Например, что фактор риска для ПР в целом может отличаться по силе связи, значимости в различные сроки беременности.

Так, самопроизвольный выкидыш имеет достоверную связь с риском ПР. Однако эта связь расценивается как средняя для ПР в целом. Но для ППР эта связь – относительно сильная. Или, например, нарушение менструально-овариальной функции имело среднюю связь для РПР, но несущественную для ПР и ППР. А в целом связь для всех ПР расценена, как слабая.

Нарушение менструально-овариальной функции												
Фактор риска	Критерий оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска			Критерий оценки силы связи между фактором риска и исходом		Относительный риск с 95% доверительным интервалом						
	χ^2	χ^2 с поправкой Йетса	Точный критерий Фишера (двусторонний)	Критерий силы связи (φ, V, K)	Сила связи	Относительный риск (RR)	Стандартная ошибка относительного риска (S)	Нижняя граница 95% ДИ (CI)	Верхняя граница 95% ДИ (CI)	Число больных, которым необходимо лечить (NNT)	Чувствительность (Se)	Специфичность (Sp)
РПР	9,097 p<0,01	7,740 p<0,01	0,00448 p<0,05	0,318	средняя	2,813	0,368	1,367	5,788	3,448	0,692	0,656
ПР	0,090 p>0,05	p>0,05	0,78202 p>0,05	0,032	несущественная	1,151	0,471	0,458	2,896	41,304	0,467	0,575
ППР	0,020 p>0,05	0,025 p>0,05	1,00000 p>0,05	0,015	несущественная	1,071	0,493	0,408	2,816	87,500	0,429	0,592
Всего	3,774	3,089	p>0,05	0,137	слабая	1,875	0,347	0,949	3,703	7,143	0,849	0,286

Рисунок 5.4. Демонстрация различий в значимости одного фактора риска для преждевременных родов в различные сроки беременности.

В отличие от имеющихся литературных данных проведено ранжирование факторов риска преждевременных родов в зависимости от их силы связи в различные сроки гестации. Например, репродуктивные факторы риска были ассоциированы с риском только ППР (связь средняя), самопроизвольные аборты при ППР характеризовались не только наибольшим риском, но и наибольшим числом перенесенных абортов; нарушения менструально-овариальной функции были ассоциированы с ОРПР и РПР, что позволяет предположить, что генез преждевременных родов основан на сбое механизмов, контролирующих менструально-овариальные изменения; воспалительные заболевания органов малого таза были достоверно связаны с риском ПР при всех сроках беременности. При всех сроках беременности выявлялась в анамнезе урогенитальная инфекция в клинически-значимом титре. Связь была значительной у женщин с ПР и ППР. У женщин с ОРПР и РПР эта связь была менее выраженной, чем при ПР и ППР, но достоверно более высокой, чем в группе контроля. Отдельно подчеркнем достоверную связь перенесенной в анамнезе анемии и относительно сильным риском ОРПР, ПР и сильным риском при РПР.

Полученный результат подтверждает необходимость внедрения программ по обучению женщин, планирующих и вынашивающих беременность, разделять меру ответственности по соблюдению всех условий и рекомендаций для улучшения исходов родов для матери и плода.

В отличие от предыдущих исследований, нами проведено сравнение готовности организма женщины к родам в зависимости от срока гестации согласно новой классификации, где выделяются ОРПР, РПР, ПР и ППР. Мы предполагали, что несовершенство, биологическая незрелость организма в более ранние сроки беременности будет характеризоваться соответствующими параметрами: более низкой балльной оценкой зрелости шейки матки по

шкале Bishop, более продолжительным I периодом родов, более низкой васкуляризацией шейки матки.

Оказалось, что зрелость ШМ, действительно была наименьшей в группе с ОРПР, но была достаточно «зрелой», равнялась $8 \pm 0,07$ баллам, была не менее 7 баллов. Аналогично в группе с РПР – зрелость ШМ составляла $8,55 \pm 0,07$ баллов, была также не менее 7 баллов. Коэффициент корреляции зрелости ШМ со сроком беременности составил 0,96, что соответствует прямой сильной корреляции.

Была установлена прямая сильная корреляционная связь между зрелостью шейки матки по шкале Bishop и числом локусов её васкуляризации: $r=0,88$.

Несмотря на биологическую зрелость шейки матки у всех женщин с преждевременными родами, не у всех женщин было установлено наличие четких, характерных симптомов начавшихся родов: субъективное ощущение схваток с началом наблюдения было у женщин с РПР и ПР в отличие от ППР, менее, чем у 80% женщин, а при ОРПР – менее, чем у 50%.

То есть частота клинического характерного проявления регулярной родовой деятельности радикально отличается у женщин с ОРПР, РПР и ПР от женщин с ППР. А для женщин с ППР клиническая симптоматика была такой же, что и при доношенной беременности, ничем не отличалась, не представляла трудности для своевременной диагностики и поступления (самообращения) женщины в стационар.

Для более глубокого изучения данного результата нами были сопоставлены объективные параметры родовой деятельности: расстояние от промежности до головки плода и число локусов васкуляризации ШМ, определенных с помощью УЗИ.

Оказалось, что у женщин с глубоко недоношенной беременностью даже при отсутствии выраженных симптомов регулярной сократительной активности матки, может не только «созреть» шейка матки, что подтверждается

наличием локусов активной васкуляризации, но и низким расположением или продвижением головки в полости малого таза.

Учитывая размеры головки плода, соответствующие сроку беременности, становится понятно, почему при созревании шейки матки, вероятном формировании нижнего сегмента в нефизиологически более ранние сроки беременности, становится возможным расположение головки плода на расстоянии от промежности, равном от 36 до 80 (в среднем 60,02) мм при ОРПР, 38-80 (63,8) мм при РПР, 40-80 (61,5) мм при ПР и 44-80 (64,95) мм при ППР, в то время как при доношенной беременности это расстояние может быть больше – 45-80 (70,75) мм.

Необходимо подчеркнуть, что у одних женщин, головка плода находилась ниже седалищных остей (расстояние 36 или 38 мм), у других в плоскости широкой части полости малого таза, но на 1-2 см выше седалищных остей (S+1, S+2).

Более того, у части женщин с преждевременными родами были отмечены разгибательные вставления головки плода.

Так, с началом регулярной родовой деятельности у 27% женщин с ОРПР, 22% с РПР и 10% с ПР по УЗИ было диагностировано переднеголовное вставление, у 10% женщин с ОРПР и 5% женщин с РПР – лобное.

Данный факт требует четкого установления типа вставления головки плода при недоношенной беременности с началом родов. Мы можем предполагать, что разгибательные вставления головки различной степени выраженности при небольших размерах плода могут при хорошей сократительной активности матки не препятствовать продвижению по родовому каналу, тем более в условиях токолиза и обезболивания. Другой вопрос, ответа на который нет, каково влияние преждевременных родов с разгибательными вставлениями головки плода на исходы новорожденного в кратко- и долгосрочном периоде. Так же, в настоящем исследовании невозможно установить, какое

время и механизмы потребовались для сгибания головки плода, если было разгибательное вставление при начале родов, а при поступлении в стационар мы уже диагностируем нормальное расположение головки.

Вот почему мы считаем обязательным УЗИ-контроль вставления головки плода при преждевременных родах, особенно при глубокой недоношенности для принятия решения совместно с неонатологами о методе родоразрешения.

Так же и при анализе продолжительности родов была установлена сложность объективной оценки начала родов при недоношенной беременности. Как говорилось ранее, у части женщин характерные симптомы родов появлялись при «зрелой» шейке матки и расположении головки плода в полости малого таза. Точно указать, как долго длился процесс биологической трансформации шейки матки невозможно.

Продолжительность родов в группе РПР, ПР и ППР была достоверно меньше, чем в группе контроля и в группе с ОРПР. Однако объективно оценивать сократительную активность матки при преждевременных родах невозможно и сравнивать её с параметрами при доношенном сроке невозможно в связи с отличиями в расположении мышечных волокон, отсутствии точного представления о механизмах запуска и распространения сокращений мышечных волокон и т.д. Данный вопрос, безусловно, требует дальнейшего углубленного исследования в различных отраслях медицинской науки.

При оценке состояния новорожденного нами были получены результаты, представленные в научной и клинической базе данных. Мы считаем, что полученные собственные результаты согласуются с имеющимися требованиями по своевременной диагностике начала преждевременных родов. Настоящее исследование позволяет обосновать госпитализацию или маршрутизацию женщин в акушерский стационар соответствующего уровня не только на основании жалоб у оценки длины шейки матки, но и на основании оценки локусов васкуляризации, что информативно для объективной оценки консистен-

ции шейки матки. Так же необходимы протоколы с нормативной базой по референсным значениям параметров сократительной активности матки, оценки зрелости шейки матки, особенностях вставления головки плода, которые, как видно, значительно отличаются от параметров при доношенной беременности. Необходим так же поиск и внедрение объективных неинвазивных методов оценки сократительной активности матки при ОРПР, РПР, оценки антенатального и интранатального состояния плода при преждевременных родах в различные сроки гестации, что и будет являться продолжением для наших дальнейших исследований.

ВЫВОДЫ

1. Частота преждевременных родов по Краснодарскому краю составляет от 11,3% до 17,1%
2. Установлены и дифференцированы гестационно-обусловленные факторы риска для спонтанных ПР: для ОРПР - воспалительные заболевания органов малого таза (RR= 3.378), анемия (RR=3.317); для РПР - анемия (RR=3.750); для ПР - урогенитальная инфекция (RR=5.556); для ППР - самопроизвольные аборты (относительный риск (RR=7.143).
3. При ОРПР, РПР и ПР в 51,35%, 40% и 21,05% соответственно могут отсутствовать характерные симптомы начавшейся регулярной сократительной активности матки, несмотря на биологическую «зрелость» шейки матки- $8\pm 0,07$, $8,55\pm 0,07$ и $9,27\pm 0,07$ баллов по шкале Бишопа соответственно, расстояние от головки плода до промежности матери $60,02\pm 2,12$, $63,8\pm 2,14$ и $61,5\pm 2,07$ мм соответственно, что обуславливает запоздалую диагностику преждевременных родов.
4. Помимо длины ШМ, дифференцированным критерием «зрелости» шейки матки и родоразрешения в течение 24 часов при преждевременных родах является: при преждевременных родах в целом - увеличение числа локусов васкуляризации ШМ до $9,14\pm 0,32$ (9; 3-16) vs. $16\pm 0,74$ (16; 5-25) при доношенной беременности; при ОРПР - до $6,64\pm 0,41$ (6; 3-10); при РПР - $7,63\pm 0,50$ (8; 3-13); при ПР - $12,18\pm 0,58$ (12; 6-16); при ППР - $19,09\pm 0,44$ (10; 6-16).
5. Установлено, что с началом регулярной родовой деятельности при преждевременных родах возможно разгибательное вставление головки плода в плоскость входа в малый таз: переднеголовное вставление - у 27,03% женщин с ОРПР, 22,50% с РПР и 10,53% с ПР, лобное вставление – у 10,81% женщин с ОРПР и 5% женщин с РПР.

6. На основании усовершенствованного дифференцированного алгоритма ранней диагностики и профилактики прогресса преждевременных родов в зависимости от срока гестации улучшены исходы родов: состояние по шкале Апгар на 5-й минуте составляло при ОРПР $6,83 \pm 0,13$ баллов, при РПР $7,5 \pm 0,13$ баллов, при ПР $7,13 \pm 0,10$, при ППР $7,44 \pm 0,12$ баллов. Все новорожденные в группах с ОРПР и РПР сразу после рождения переводились в палату реанимационной терапии (ПРТ) в связи с тяжелым состоянием, обусловленным глубокой недоношенностью; 71% новорожденных в группе ПР и в 91% новорожденных в группе ППР не нуждались в реанимационных мероприятиях и переводились в палату интенсивной терапии; 9% новорожденных в группе с ППР сразу после рождения переводились в отделение новорожденных.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Учитывая сохраняющуюся частоту преждевременных родов,

1. В комплексе прегравидарной и прееконтрацепционной подготовки женщин с ПР в анамнезе учитывать следующие факторы риска:
 - основным фактором риска для ОРПР считать воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), проводить их профилактику, диагностику и своевременное лечение на этапе планирования беременности с контролем излеченности; при наличии ВЗОМТ в анамнезе учитывать риск преждевременных родов в сроке гестации 22-27 недель^{6 дней}, проводить профилактику и своевременную диагностику в данные сроки;
 - основным фактором риска для РПР считать анемию, проводить совместно с терапевтом и гематологом её профилактику, дифференциальную диагностику и своевременное лечение на этапе планирования беременности с контролем излеченности; при железодефицитной анемии проводить контроль гемоглобина, уровня насыщения трансферрина, сывороточного ферритина, тромбоцитов, ретикулоцитов; при наличии анемии в ранние сроки беременности учитывать риск преждевременных родов в сроке гестации 28-30 недель^{6 дней}, проводить профилактику, своевременную диагностику, лечение в данные сроки;
 - основным фактором риска для ПР считать урогенитальную инфекцию, проводить совместно с урологом её профилактику, дифференциальную диагностику и своевременное лечение совместно с

половым партнёром на этапе планирования беременности с контролем излеченности; при наличии урогенитальной инфекции в ранние сроки беременности учитывать риск преждевременных родов в сроке гестации 31-33 недели^б дней, проводить профилактику, своевременную диагностику, лечение в данные сроки;

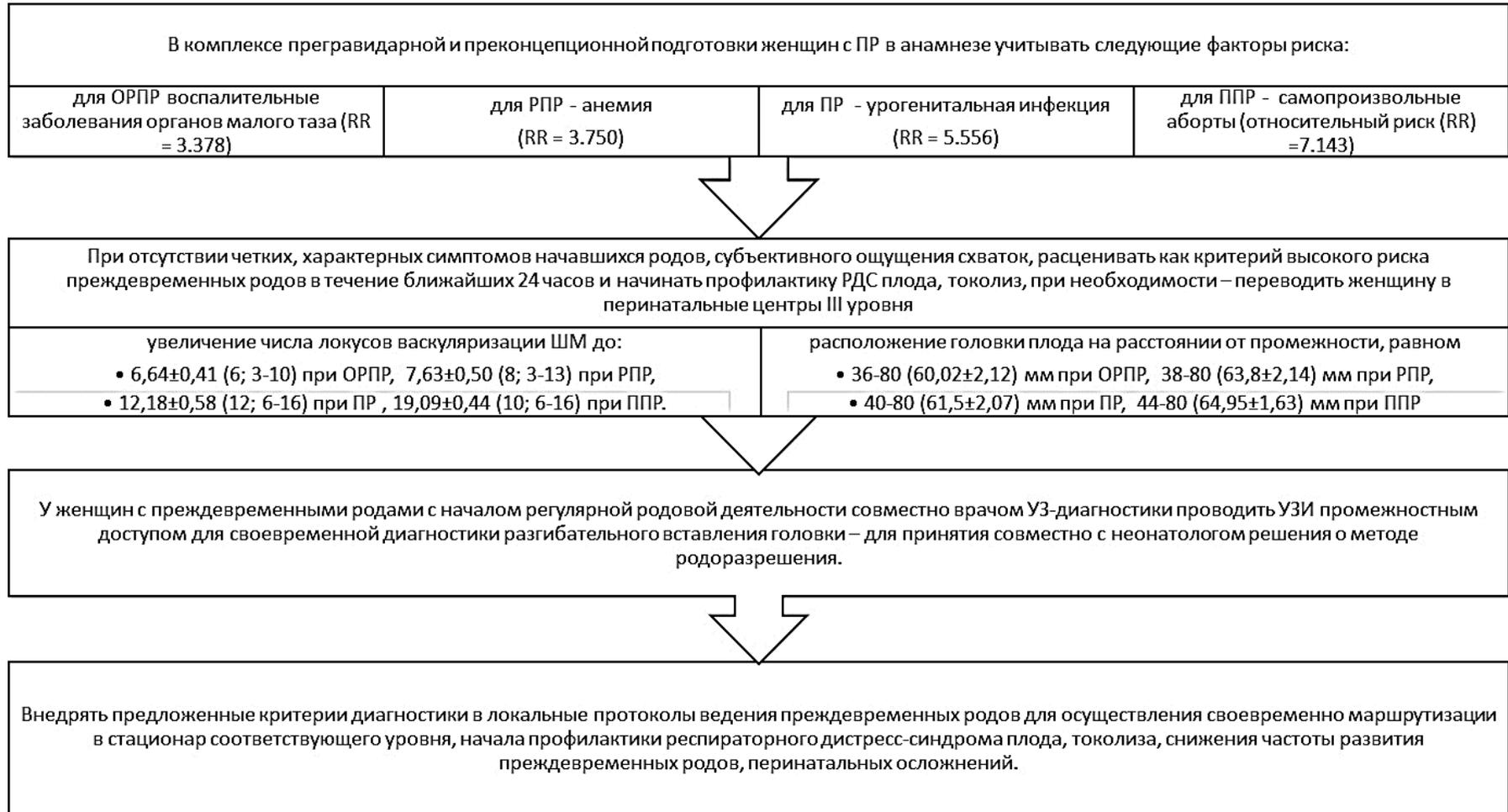
- основным фактором риска для ППР считать самопроизвольные аборты, проводить их профилактику, выявлять предполагаемые причины, индивидуализировать преконцепционную подготовку; при наличии самопроизвольных абортов в анамнезе учитывать риск невынашивания беременности, в том числе преждевременных родов в сроке гестации 34-36 недель^б дней, проводить профилактику, своевременную диагностику, лечение в данные сроки с учетом предполагаемого генеза.

2. При отсутствии характерных симптомов начавшихся родов, субъективном ощущении схваток совместно с врачом УЗ-диагностики проводить доплерографию шейки матки, определять число локусов её васкуляризации, расценивать как критерий высокого риска преждевременных родов в течение ближайших 24 часов увеличение числа локусов васкуляризации ШМ до $6,64 \pm 0,41$ (6; 3-10) при ОРПР, $7,63 \pm 0,50$ (8; 3-13) при РПР, $12,18 \pm 0,58$ (12; 6-16) при ПР и $19,09 \pm 0,44$ (10; 6-16) при ППР, vs. $16 \pm 0,74$ (16; 5-25) при доношенной беременности. При наличии данных критериев начинать профилактику РДС плода, токолиз, при необходимости – переводить женщину в перинатальные центры III уровня.
3. С началом регулярной родовой деятельности у женщин с преждевременными родами совместно с врачом УЗ-диагностики проводить УЗИ промежуточным доступом для оценки расстояния от головки плода до промежности матери (ориентироваться по вершущке копчика матери), осо-

бенностей вставления головки плода в полость малого таза матери. Рассматривать как критерий высокого риска преждевременных родов в течение ближайших 24 часов расположение головки плода на расстоянии от промежности, равном 36-80 ($60,02 \pm 2,12$) мм при ОРПР, 38-80 ($63,8 \pm 2,14$) мм при РПР, 40-80 ($61,5 \pm 2,07$) мм при ПР и 44-80 ($64,95 \pm 1,63$) мм при ППР, что важно при решении вопроса о транспортировке женщины. При разгибательном вставлении головки совместно с неонатологом принимать решение о методе родоразрешения, при выписке из стационара дать рекомендации о последующем наблюдении за состоянием новорожденного/ребёнка.

4. Внедрять предложенные критерии диагностики (схема 1) в локальные протоколы ведения преждевременных родов, что позволит своевременно осуществить маршрутизацию в стационар соответствующего уровня, начать профилактику респираторного дистресс-синдрома плода, токолиз, снизить частоту развития преждевременных родов, перинатальных осложнений.

Схема 1. Алгоритм оптимизации тактики ведения преждевременных родов



СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза
- ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии
- ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
- ИМТ – индекс массы тела
- ИЦН – истмико – цервикальная недостаточность
- КМЛДО МУЗ ККБ №2 - краевое муниципальное лечебно – диагностическое объединение муниципального учреждения здравоохранения краевая клиническая больница №2
- КТГ – кардиотокография
- МППК – маточно – плодово – плацентарный комплекс
- МУЗ - муниципальное учреждение здравоохранения
- Нед.– неделя
- ОНМТ – очень низкая масса тела
- ОРПР – очень ранние преждевременные роды
- ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
- ПР – преждевременные роды
- ППР – поздние преждевременные роды
- ПРПО – преждевременный разрыв плодных оболочек
- РДС – респираторный дистресс-синдром
- РКИ – рандомизированное контролируемое исследование
- РПР – ранние преждевременные роды
- УГИ – урогенитальная инфекция
- УЗ - ультразвуковой
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ЦНС – центральная нервная система
- ШМ – шейка матки
- ЭНМТ – экстремально низкая масса тела

ЭШМ – эктопия шейки матки

CI – (Confidence interval) – доверительный интервал

OR - (odds ratio) - отношение шансов

RCOG - (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists) - Королевское общество акушеров-гинекологов (Великобритания)

RR – (relative risk) – относительный риск

NICE – (The National Institute for Health and Care Excellence) – Национальный институт здоровья и клинического мастерства (Великобритания)

NNT – (number needed to treat) – число лиц, необходимое пролечить

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аганезов, С.С. Возможности снижения риска преждевременных родов с позиции доказательной медицины / С.С. Аганезов, Н.В. Аганезова // Акушерство и гинекология. - 2015. - №4 - С. 62-68.
2. Айламазян, Э.К. Дискуссионные вопросы преждевременных родов / Э.К. Айламазян, Т.У. Кузьминых // Журнал акушерства и женских болезней. - 2013. - №4 - С. 97-105.
3. Алегина, Е.В. Генный полиморфизм как фактор, предрасполагающий к привычным потерям беременности / Е.В. Алегина, Н.К. Тетруашвили, А.А. Агаджанова, Д.Ю. Трофимов, А.Е. Донников // Акушерство и гинекология. - 2014. - №4. - С. 25-31.
4. Артымук, Н.В. Российские клинические рекомендации (протоколе лечения) «Организация медицинской эвакуации при преждевременных родах» / Н.В. Артымук, Т.Е.Белокриницина, Е.М. Зеленина и др. // Москва. - 2015.
5. Байбарина, Е.Н. Организационные аспекты повышения качества и доступности перинатальной помощи в Российской Федерации / Е.Н. Байбарина // Справочник фельдшера и акушерки. - 2013. - №12 - С. 8-13.
6. Баранов, И.И. Медицинские и социальные аспекты преждевременных родов / И.И. Баранов, Ю.П. Скрипниченко, З.З. Токова, И.Н. Кузьмич // Гинекология. - 2014. - № 5 - С. 90-93.
7. Башмакова, Н.В. Прогнозирование преждевременных родов у женщин с первичным и вторичным привычным невынашиванием беременности / Н.В. Башмакова, Е.А. Винокурова, О.А. Краева // Акушерство и гинекология. - 2012. - № 5 - С. 29-33.
8. Белоцерковцева, Л.Д. Ранние преждевременные роды. Модель организации помощи / Л.Д. Белоцерковцева, С.Е. Иванников, И.И. Киличева,

- Г.Т. Мирзоева // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2015. - № 3 - С. 56-61.
9. Болотских, В.М. Роль определения биохимических маркеров и цервикометрии в диагностике угрожающих преждевременных родов / В.М. Болотских, В.Ю. Борисова // Акушерство и гинекология. - 2015. - №2 - С. 94-98.
10. Быстрицкая, Т.С. Беременность, состояние плода и новорожденного у матерей с рецидивом хронической цитомегаловирусной инфекции / Т.С. Быстрицкая, О.П. Бабенко // Тихоокеанский медицинский журнал. - 2015. - №1 - С. 56-59.
11. Ван, А.В. Современная токолитическая терапия в комплексном лечении угрожающих преждевременных родов (обзор литературы) / А.В. Ван, А.С. Куликова, С.А. Залеская Ю.Э. Доброхотова // Гинекология. - 2014. - №4 - С. 68-71.
12. Вознесенская, Т.Ю. Системные первичные васкулиты и беременность / Т.Ю. Вознесенская, А.П. Литвиненко, Т.В. Блашкив // Проблемы репродукции. - 2015. - № 1 - С. 80-83.
13. Галкина, А.С. Угрожающие преждевременные роды: спорные вопросы диагностики и токолитической терапии (обзор литературы) / А.С. Галкина, А.В. Ван, К.Р. Некрасова, Э.М. Джобава, Ю.Э. Доброхотова // Проблемы репродукции. - 2014. - №1 - С. 77-81.
14. Говард Карп (Израиль). Результаты последних мата-анализов о роли прогестагенов при угрожающем и привычном выкидыше. Доклад на 17-м мировом конгрессе по гинекологической эндокринологии (2-5 марта 2016, Флоренция, Италия).
15. Гродницкая, Е.Э. Микробиоценоз влагалища и пути его коррекции у женщин с невынашиванием беременности и преждевременными родами

- в анамнезе / Е.Э. Гродницкая, О.А. Латышкевич // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2014. - №1 - С. 81-83.
16. Друккер, Н.А. Участие провоспалительных цитокинов амниотической жидкости в регуляции уровня оксида азота при преждевременных родах / Н.А. Друккер, В.А. Линде, З.В. Зенкина, В.В. Авруцкая, М.Г. Некрасова // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2013. - №6 - С. 16-18.
17. Дьяченко, В.Г. Рыночные преобразования в современной медицине и ятрогении / В.Г. Дьяченко, С.В. Дьяченко, А.И. Авдеев // Вестник общественного здоровья и здравоохранения Дальнего Востока России. - 2015. - №1.- С. 1-1.
18. Егорова, А.Т. Роды, послеродовой период у женщин с заболеваниями панкреатобилиарной системы: осложнения и особенности течения / А.Т. Егорова, Д.А. Маисеенко, Н.В. Баранюк // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2013. - №6 - С. 60-64.
19. Залинг, Э. Простая программа для предотвращения преждевременных родов и некоторые прискорбные противоречия / Э. Залинг, Ю.Лютье // Журнал акушерства и женских болезней. - 2015. - №2. - С. 76-83.
20. Замотина, И.В. Эффективность консервативной и хирургической коррекции истмико-цервикальной недостаточности / И.В. Замотина, Н.В. Мессия, Д.Ю. Полубенцев, М.А. Оленева // Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2014. - №5 - С. 49-53.
21. Зулкарнеева, Э.М. Сахаутдинова И.В., Нигматьянова И.И., Кулешова Т.П., Зулкарнеев Р.Х. Оценка табачной зависимости у пациенток с патологией беременности/ Э.М. Зулкарнеева, И.В.Сахаутдинова, И.И.Нигматьянова, Т.П. Кулешова, Р.Х.Зулкарнеев // Наркология. – 2012. - №12 (132). – Том 11. – С. 68-71.

22. Кан, Н.Е. Диагностическая роль клинических и молекулярно-генетических предикторов внутриутробной инфекции / Н.Е. Кан, Е.А. Сироткина, В.Л. Тютюнник, А.Е. Донников, А.А. Быстрицкий, В.В. Кадочникова, Е.Г. Маркелова, Т.А. Курчакова, А.А. Вересова // *Акушерство и гинекология*. - 2015. - №4 - С. 44-49.
23. Керчелаева, С.Б. Анализ перинатальных исходов при преждевременных родах / С.Б. Керчелаева, О.В. Кузнецова, А.В. Тягунова, Л.В. Попова, М.В. Бурденко, Г.Ю. Аристов // *Лечащий врач*. - 2015. - №7 - С. 56-60.
24. Киосов, А.Ф. Поддержка лактации после преждевременных родов / А.Ф. Киосов // *Вопросы детской диетологии*. - 2014. - №6 - С. 52-56.
25. Клинические рекомендации «Преждевременные роды» (письмо Министерства здравоохранения РФ от 17.12.2013 г. № 15–4/10/2–9480). URL: http://zdravorel.ru/arhiv/prejdevremennierodi_2013.pdf
26. Козлов, П.В. Профилактика перинатальной заболеваемости при поздних преждевременных родах / П.В. Козлов, Н.Ю. Иванников, П.А. Кузнецов, И.И. Богаева // *Российский вестник акушера-гинеколога*. - 2014. - №6 - С. 80-85.
27. Копцева, А.В. Клинико-функциональные особенности травматического поражения мягких тканей шейного отдела позвоночника у новорожденных / А.В. Копцева, А.Ф. Виноградов, В.В. Мурга, Л.В. Рассказов, Т.Л. Костюкова // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. - 2012. - №6. - С. 17-21
28. Кузьмин, В.Н. Роль неспецифических урогенитальных инфекций в патогенезе самопроизвольных преждевременных родов / В.Н. Кузьмин, Г.А. Мурриева // *Лечащий врач*. - 2013. - №6 - С. 60-62.
29. Кузьмина, А.Л. Новые методы диагностики генетических аномалий как причин невынашивания беременности ранних сроков / А.Л. Кузьмина,

- О.В. Антонов, А.А. Вельматова, Э.В. Коноферчук // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2013. - №5 - С. 53-59.
30. Ломова, Н.А. Диагностическая значимость определения провоспалительных цитокинов для оценки риска реализации внутриутробной инфекции у глубоко недоношенных новорожденных / Н.А. Ломова, О.В. Милая, Н.Е. Кан, Л.А. Подрез, В.В. Зубков, В.Л. Тютюнник // Акушерство и гинекология. - 2014. - №9 - С. 73-79.
31. Лопатина, О.В. Особенности клеточного старения у женщин в различные периоды жизни / О.В. Лопатина, В.Е. Балан, О.Н. Ткачева, Н.В. Шарашкина, А.С. Журавель // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2015. - №2 - С. 62-67.
32. Михайлов, А.В. Ведение беременности, осложненной преждевременным излитием околоплодных вод при недоношенной беременности / А.В. Михайлов, Л.И. Дятлова, И.Е. Рогожина, Т.Н. Глухова, О.С. Панина // Акушерство и гинекология. - 2014. - №2 - С. 74-79.
33. Михаленко, И.В. Оценка нервно-психического развития недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы / И.В. Михаленко, Е.В. Михалев // Вестник Российской Академии медицинских наук. - 2013. - №11 - С. 49-53.
34. Мозговая, Е.В. Применение М-холинолитиков в лечении угрозы прерывания беременности / Е.В. Мозговая, Н.Е. Талалаева, Т.Б. Постникова, Н.В. Власов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2015. - №1 - С. 11-14.
35. Новикова, В.А. Роль инфекции в преждевременном разрыве плодных оболочек / В.А. Новикова, Г.А. Пенжоян, Е.В. Рыбалка, С.Р. Аутлева, О.И. Сикальчук, Е.В. Асеева // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2012. - №6 - С. 35-39.

- 36.Новикова, В.А. Современные возможности преиндукции преждевременных родов в сроке беременности 34-36 недель при преждевременном разрыве плодных оболочек / В.А. Новикова // Лечащий врач. - 2014. - №4 - С. 84-89.
- 37.Оганян, К.А. Профилактическое назначение антибактериальных препаратов беременным женщинам, колонизированным стрептококками группы В / К.А. Оганян, О.Н. Аржанова, А.М. Савичева, С.Л. Зациорская // Журнал акушерства и женских болезней. - 2015. - №2 - С. 59-63.
- 38.Омаров, Н.С.-М. Состояние окислительно-антиоксидантной системы у женщин с невынашиванием беременности инфекционного генеза / Н.С.-М. Омаров, Ш.Ш. Раджабова, А.У.Черкесова, Э.Р. Аскерханова, Д.У. Черкесова // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2013. - №5 - С. 4-7.
- 39.Организация медицинской эвакуации беременных женщин, рожениц и родильниц при преждевременных родах (Клинический протокол). 2015.
URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71137474/>
- 40.Осипова, Н.А. Микронизированный прогестерон: некоторые аспекты профилактики невынашивания беременности / Н.А. Осипова // Гинекология. - 2014. - №3 - С. 14-17.
- 41.Осипчук, Д.О. Проблема амниорексиса при недоношенной беременности: предрасполагающие факторы, перспективы прогнозирования хориоамнионита (научный обзор) / Д.О. Осипчук, Т.В. Слабинская // Вестник Уральской медицинской академической науки. - 2014. - №1 - С. 79-84.
- 42.Островская, О.В. Значимость антенатального скрининга беременных женщин на наличие маркеров активизации герпес-инфекций и хламидиоза / О.В. Островская, С.В. Супрун, М.А. Власова, Е.Б. Наговицына,

- Н.М. Ивахнишина, Ю.Н. Бердаков, В.К. Козлов // Дальневосточный медицинский журнал. - 2013. - №3 - С. 43-46.
43. Падруль, М.М. Возможные подходы в лечении угрожающих преждевременных родов / М.М. Падруль, А.А. Олина, Е.Г. Кляусова // Уральский медицинский журнал. - 2013. - №3 - С. 80-84.
44. Падруль, М.М. Профилактика преждевременных родов в первом триместре беременности / М.М. Падруль, А.А. Олина, Е.Г. Кляусова, Г.К. Садыкова // Акушерство и гинекология. - 2015. - №10 - С. 107-111.
45. Панина, О.Б. Угроза преждевременных родов: верификация диагноза/ Панина О.Б., Коваленко А.Е., Сичинава Л.Г., Клименко П.А., Алексеенкова М.В., Евтеев В.Б.// Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2012. – Том 11. - №3. – 26-30.
46. Перепелица, С.А. Воспалительные изменения в плаценте и бактериальная инфекция у недоношенных новорожденных с дыхательной недостаточностью / С.А. Перепелица, А.М. Голубев, В.В. Мороз, С.В. Алексеева, В.А. Мельниченко // Общая реаниматология. - 2012. - №3 - С. 18-24.
47. Перепелица, С.А. Причины острой интранатальной и постнатальной гипоксии у новорожденных/ С.А. Перепелица, А.М. Голубев, В.В. Мороз, С.В. Алексеева //Общая реаниматология. - 2012. - N 6. - С.17-22.
48. Пестрикова, Т.Ю. Результаты анализа преждевременных родов на 22-27 неделе в 2015 году / Т.Ю. Пестрикова // Вестник общественного здоровья и здравоохранения Дальнего Востока России. - 2015. -№3 - С. 1-9.
49. Попова, А.Л. Современные аспекты лечения и профилактики вульвовагинального кандидоза (обзор литературы) / А.Л. Попова, Н.В. Дворянский, С.А. Яговкина // Вятский медицинский вестник. - 2014. - №4 - С. 31-36.

50. Попова, В.С. Изменение показателей variability сердечного ритма у женщин с угрозой преждевременных родов / В.С. Попова, С.В. Хлыбова, А.В. Герасимова, В.И. Циркин, С.Л. Дмитриева, Г.Н. Ходырев // Медицинский альманах. - 2015. - №4 - С. 49-51.
51. Приказ Министерства здравоохранения Краснодарского края от 13.12.2016г № 6363 о внесении изменений в приказ Министерства здравоохранения Краснодарского края от 29.04.2014г № 1994 об оказании медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)" в Краснодарском крае. URL: http://www.minzdravkk.ru/pages/bank-docs/detail.php?ELEMENT_ID=22158.
52. Савельева, Г.М. Вспомогательные репродуктивные технологии: перинатальные исходы и состояние детей / Г.М. Савельева, Г.В. Касьянова, М.А. Дронова, Е.М. Карачунская // Проблемы репродукции. - 2014. - №6 - С. 35-39.
53. Сергунина, О.А. Препараты кальция в профилактике осложнений беременности / О.А. Сергунина, А.А. Балущкина, Н.Е. Кан, В.А. Тютюнник // Акушерство и гинекология. - 2015. - №1 - С. 11-115.
54. Сироткина, Е. Внутриутробное инфицирование плода: патофизиологические механизмы, последствия, пути профилактики / Е. Сироткина, Н. Кан, В. Тютюнник // Врач. - 2013. - №8 - С. 2-5.
55. Скворцова, В.А. Роль грудного молока в питании и выхаживании недоношенного ребенка / В.А. Скворцова, Т.Э. Боровик, О.К. Нетребенко, Т.В. Бушуева, О.Л. Лукоянова, С.А. Трусова // Педиатрия. - 2015. - №5 - С. 81-89.
56. Скрипниченко, Ю.П. Статистика преждевременных родов / Ю.П. Скрипниченко, И.И. Баранов, З.З. Токова // Проблемы репродукции. - 2014. - №4 - С. 11-14.

57. Стародубов, В.И. Новые критерии рождения: медико-демографические результаты и организационные проблемы службы родовспоможения / В.И. Стародубов, Л.П. Суханова // Менеджер здравоохранения. - 2013. - №12 - С. 21-29.
58. Столярова, Е.А. Итоги модернизации службы родовспоможения в ГБУЗ / Е.А. Столярова, О.Н. Колесова, А.В. Немцева // Вестник общественного здоровья и здравоохранения Дальнего Востока России. - 2014. - №1 - С. 1-1.
59. Стрижаков, А.Н. Критическое состояние плода: определение, диагностические критерии, акушерская тактика, перинатальные исходы / А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко, М.А. Карданова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2015. - №4 - С. 5-14.
60. 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.
61. Торчинов, А.М. Проблема потери беременности — диагностика, ведение беременности, лечение и прогнозы на современном этапе развития акушерства (обзор литературы) / А.М. Торчинов, М.М. Умаханова, Г.Л. Доронин, Г.Н. Джонбобоева, М.Г. Рон // Лечащий врач. - 2013. - №9 - С. 85-91.
62. Третьякова, Т.Б. Взаимодействие генов подверженности заболеваниям человека как фактор риска акушерских осложнений / Т.Б. Третьякова, Н.В. Башмакова, Н.С. Демченко // Акушерство и гинекология. - 2013. - №12 - С. 41-45.
63. Тулякова, О.В. Влияние экологических и социально-биологических факторов риска на протекание беременности, родов и состояние плода / О.В. Тулякова // Гигиена и санитария. - 2013. - №2 - С. 71-74.

- 64.Тумаева, Т.С. Роль негативных факторов антенатального и интранатального периодов в формировании дезадаптации новорожденных из группы высокого риска / Т.С. Тумаева, Л.А. Балыкова, О.А. Пиксайкина // Лечащий врач. - 2014. - №9 - С. 44-48.
- 65.Тютюнник, В.Л. Профилактика и лечение преждевременных / В.Л. Тютюнник, О.И. Михайлова, М.К. Меджидова, Т.А. Курчакова, Н.Е. Кан // Фарматека. - 2014. - №4 - С. 62-67.
- 66.Панина, О.Б. Угроза преждевременных родов: верификация диагноза / О.Б. Панина, А.Е. Коваленко, Л.Г. Сичинава, П.А. Клименко, М.В. Алексеенкова, В.Б. Евтеев, М.Г. Даллакян // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2012. - №3 - С. 26-30.
- 67.Фомина, М.М. Методы оценки состояния овариального резерва в пубертатном периоде у девочек, рожденных недоношенными (аналитический обзор) / М.М. Фомина, И.К. Богатова, О.Ю. Киселева // Репродуктивное здоровье детей и подростков.- 2015. - №5 - С. 56-65.
- 68.Ходжаева, З. С. и коллектив авторов. Пакет готовых решений по профилактике и ведению преждевременных родов. Проект «Улучшение помощи мамам и малышам». - 2010. – 44 с.
- 69.Ходжаева, З.С. Тактика ведения спонтанных преждевременных родов с позиций доказательной медицины (Клиническая лекция) / З.С. Ходжаева // Гинекология. - 2010. - №2 - Том 12. – С. 12-16.
- 70.Ходжаева, З.С. Клинико-anamнестические особенности женщин с идиопатическими преждевременными родами на примере славянской популяции / З.С. Ходжаева, О.И. Федотовская, А.Е. Донников // Акушерство и гинекология. - 2014. - №3 - С. 28-32.
- 71.Ходжаева, З.С. Медикаментозная терапия угрожающих преждевременных родов / З.С.Ходжаева, О.И. Федотовская, А.М. Холин // Акушерство и гинекология. - 2013. - №5 - С. 17-22.

72. Шляпников, М.Е. Клинико-микробиологическая характеристика и динамические особенности современного течения изолированного и сочетанного с раневой инфекцией пуэрперального эндомиометрита / М.Е. Шляпников, А.В. Жестков, И.С. Кияшко, К.Н. Арутюнян, Е.Ю. Карпушина, О.И. Хохлова, Л.В. Прохорова, К.О. Куликова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2015. - №2 - С. 63-69.
73. Якорнова, Г.В. Оценка особенностей перинатального периода у детей с экстремально низкой массой тела при рождении у женщин с преодолённым невынашиванием / Г.В. Якорнова, О.А. Краева, Б.Т. Чарипова, Е.В. Занина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2014. - №6 - С. 52-56.
74. Barbera, A.F. A new method to assess fetal head descent in labor with transperineal ultrasound / A.F. Barbera, X. Pombar, G. Perugino et al // Ultrasound Obstet Gynecol. - 2009. - V.33. - P. 313–319.
75. Berghella, V. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth / V. Berghella, E. Hayes, J. Visintine, J. K. Baxter // Cochrane Database of Systematic Reviews. - 2008, Issue 4. Art. No.: CD006843. DOI: 10.1002/14651858.CD006843.pub2.
76. Blencowe, H. National, regional and worldwide estimates of preterm birth / H. Blencowe, S. Cousens, M. Oestergaard, D. Chou, A.B. Moller, R. Narwal, A. Adler, C.V. Garcia, S. Rohde, L. Say, J.E. Lawn. // The Lancet. - 2012. - № 379 (9832). – P. 2162-72.
77. Borg, F. Prediction of preterm birth / F. Borg, G. Gravino, P. Schembri-Wismayer, J. Calleja-Agius // Minerva Ginecol. – 2013. - № 65(3). -P 345-60. Review.
78. Carp Howard J.A. (Ed.). Progestogens in Obstetrics and Gynecology (eBook). DOI 10.1007/978-3-319-14385-9 Library of Congress Control Number: 2015933380 Springer Cham Heidelberg New York Dordrecht London.

79. Carp Howard J.A. (Ed.). Recurrent Pregnancy Loss Causes, Controversies, and Treatment (eBook). International Standard Book Number - 13: 978-1-4822-1615-8 (eBook - PDF).
80. Chan Ronna L. Biochemical Markers of Spontaneous Preterm Birth in Asymptomatic Women. *BioMed Research International*. Volume 2014 (2014), Article ID 164081, 8 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/164081>
81. Coomarasamy, A. Trial of Progesterone in Women with Recurrent Miscarriages / A. Coomarasamy, H. Williams, E. Truchanowicz, P.T. Seed, R. Small, S. Quenby, P. Gupta, F. Dawood, Y.E.Koot, A.R. Bender, K.W. Bloemenkamp, R. Brady, A.L. Briley, R. Cavallaro, Y.C. Cheong, J.J. Chu, A. Eapen, A. Ewies, A. Hoek, E.M. Kaaijk, C.A. Koks, T.C. Li, M. MacLean, B.W. Mol, J. Moore, J.A. Ross, L. Sharpe, J. Stewart, N. Vaithilingam, R.G. Farquharson, M.D. Kilby, Y. Khalaf, M. Goddijn, L. Regan, R.A.Rai // *ngl J Med*. - 15 Nov 26;373(22):2141-8. doi: 10.1056/NEJMoa1504927.
82. Crane, J.M. Transvaginal sonographic measurement of cervical length to predict preterm birth in asymptomatic women at increased risk: a systematic review / J.M. Crane, D. Hutchens // *Ultrasound Obstet Gynecol*. – 2008. - № 31(5). – P. 579-87. Review.
83. Crowther, C.A. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour / C.A. Crowther, J. Brown, C.D. McKinlay, P. Middleton // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. - 2014, Issue 8. Art. No.: CD001060. DOI: 10.1002/14651858.CD001060.pub2.
84. Cutler, D.M. and Everett, W. Thinking outside the pillbox—medication adherence as a priority for health care reform. / D.M. Cutler, W.N. Everett // *Engl J Med*. – 2010. - № 362. - P. 1553–1555.

85. Fonseca, D.A. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study / D.A. Fonseca, E.B. Bittar, R.E. Carvalho and M. Zugaib // *Am J Obstet Gynecol.* - 2003. - № 188 - P. 419–424.
86. Deutsch, E.R. Progesterone's role in neuroprotection, a review of the evidence / E.R. Deutsch, T.R. Espinoza, F. Atif, E. Woodall, J. Kaylor and D.W. Wright // *Brain Res.* – 2013. – № 1530. - P. 82–105.
87. Di Renzo, G.C. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor / G.C. Di Renzo, L.C. Roura // *Perinat. Med.* – 2006. – № 34 – P. 359–366.
88. Dodd, J.M. Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour / J.M. Dodd, C.A. Crowther, P. Middleton // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* - 2012, Issue 12. Art. No.: CD003927. DOI: 10.1002/14651858. CD003927.pub3.
89. Dodd, J.M. Progesterone for the prevention of preterm birth: a systematic review / J.M. Dodd, V.J. Flenady, R. Cincotta and C.A. Crowther // *Obstet Gynecol.* – 2008. – № 112: - P. 127–134
90. Dodd, J.M. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth / J.M. Dodd, L. Jones, V. Flenady, R. Cincotta and, C.A. Crowther // *Cochrane Database Syst Rev.* - 2013; 7 (CD004947.)
91. Doyle, L.W. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus / L.W. Doyle, C.A. Crowther, P. Middleton, S. Marret, D. Rouse // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* - 2009, Issue 1. Art. No.: CD004661. DOI:10.1002/14651858.CD004661.pub3.
92. Duley, L. Tocolysis for Women in Preterm Labour Royal College of Obstetricians and Gynaecologists – RCOG, Green-top Guideline No / L. Duley, P. Bennett // 1b, Великобритания. - 2011. – 13 p.

93. Dückelmann, A.M. Measurement of fetal head descent using the 'angle of progression' on transperineal ultrasound imaging is reliable regardless of fetal head station or ultrasound expertise / A.M. Dückelmann, C. Bamberg, S.A. Michaelis, J. Lange, A. Nonnenmacher, J.W. Dudenhausen, K.D. Kalache // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2010. - № 35(2). – P. 216-22..
94. Duley, L. Top 15 UK research priorities for preterm birth, on behalf of the Preterm Birth Priority Setting Partnership Steering Group / L. Duley, S. Uhm, S. Oliver // *Lancet.* - 2014. - № 383. – P. 2041–42.
95. Duley, L. Top 15 UK research priorities for preterm birth/ L. Duley, S. Uhm, S. Oliver // *The Lancet.* - 2014. - Volume 383. - No. 9934. – P 2041–2042.
96. Eggebo, T.M. Prediction of labor and delivery by transperineal ultrasound in pregnancies with prelabor rupture of membranes at term / T.M. Eggebo, L.K. Gjessing, C. Heien et al. // *Ultrasound Obstet Gynecol.* - 2006. - V.27. - P. 387–391.
97. Flenady, V. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour / V. Flenady, H.E. Reinebrant, H.G. Liley, E.G. Tambimuttu, D. Papatsonis // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2014. - Issue 6. - Art. No.: CD004452. DOI: 10.1002/14651858.CD004452.pub3.
98. Fonseca, E.B. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix / E.B. Fonseca, E. Celik, M. Parra et al. // *N Engl J Med.* – 2007. - № 357 - P. 462–469.
99. Fouché, C.J. [Ultrasound in monitoring of the second stage of labour]. [Article in French] / C.J. Fouché, E.G. Simon, J. Potin, F. Perrotin // *Gynecol Obstet Fertil.* - 2012. - № 40(11). - P. 658-65.

100. Głuszak, M. [Methods of evaluating labor progress in contemporary obstetrics]. [Article in Polish] / M. Głuszak, S. Fracki, M. Wielgoś, P. Wegrzyn // *Ginekol Pol.* – 2013 - № 84(8). – P. 709-13.
101. Han, S. Magnesium maintenance therapy for preventing preterm birth after threatened preterm labour / S. Han, C.A. Crowther, V. Moore // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2013. - Issue 5. - Art. No.: CD000940. DOI: 10.1002/14651858.CD000940.pub3.
102. Herbst A. Diagnosis of early preterm labour/ A. Herbst, C. Nilsson // *BJOG.* – 2008. - № 115. - Suppl 5. – P. 674-6755. Review.
103. Honest, H. Screening to prevent spontaneous preterm birth: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling / H. Honest, C.A. Forbes, K.H. Durée, G. Norman, S.B. Duffy, A. Tsourapas, T.E. Roberts, P.M. Barton, S.M. Jowett, C.J. Hyde, K.S. Khan // *Health Technol Assess.* – 2009. - №13 (43). – P. 1- 627. Review.
104. Carp, H. A systematic review of dydrogesterone for the treatment of threatened miscarriage / H. Carp // *Gynecol Endocrinol.* – 2012. - № 28(12). – P. 983–990. Published online 2012 Jul 16. doi: 10.3109/09513590.2012.702875. PMID: PMC3518297.
105. Carp, H. Recurrent Miscarriage. A systematic review of dydrogesterone for the treatment of recurrent miscarriage / H. Carp // *Gynecological Endocrinology.* – 2015. - № 31 (6). – P. 422-430. DOI:10.3109/09513590.2015.1006618.
106. Iams, J.D. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery / J.D. Iams, R.L. Goldenberg, P.J. Meis, B.M. Mercer, A. Moawad, A. Das, E. Thom, D. McNellis, R.L. Copper, F. Johnson, J.M. Roberts // *National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. N Engl J Med.* – 1996. - № 334(9). – P. 567-72.

107. Kenyon, S. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm labour: 7-year follow-up of the ORACLE II trial / S. Kenyon, K. Pike, D.R. Jones et al // *Lancet*. – 2008. – 372. – P. 1319–1327.
108. Kenyon, S.L. Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomised trial. ORACLE Collaborative Group / S.L. Kenyon, D.J. Taylor, W. Tarnow-Mordi // *Lancet*. – 2001. - № 357. – P. 989–994.
109. Khan, Kh. The CROWN initiative: Journal editors invite researchers to develop core outcomes in women’s health. *J. Obstet / Kh. Khan // Gynaecol. Res.* – 2016. -Vol. 42, No. 6. –P. 599–601.
110. Kimble, R. Queensland Clinical Guideline: Preterm labour and birth. - 2014. - 26 p.
111. Lee, K.A. A model for prediction of spontaneous preterm birth in asymptomatic women / K.A. Lee, M.H. Chang, M.H. Park, H. Park, E.H. Ha, E.A. Park, Y.J. Kim // *J Womens Health (Larchmt)*. – 2011. - № 20(12). - P. -1825-31. doi: 10.1089/jwh.2011.2729. Epub 2011 Oct 24.
112. MacKay, D.F. Gestational age at delivery and special educational need: retrospective cohort study of 407,503 schoolchildren / D.F. MacKay, G.C. Smith, R. Dobbie, and J.P. Pell // *PLoS Med.* - 2010. -№ 7. - P. - e1000289
113. McNamara, H.C. STOPPIT Baby Follow-up Study: the effect of prophylactic progesterone in twin pregnancy on childhood outcome / H.C. McNamara, R. Wood, J. Chalmers et al // *PLoS One*. – 2015. -№ 10. - P. - e0122341.
114. Meher, S. Choice of primary outcomes in randomised trials and systematic reviews evaluating interventions for preterm birth prevention: a systematic review / S. Meher, Z. Alfircic // *BJOG*. - 2014. - № 121. - P. - 1188–1196.

115. Meis, P.J. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate / P.J. Meis, M. Klebanoff, E. Thom et al. // *N Engl J Med.* - 2003. - № 348. - P. - 2379-2385
116. Monangi, N.K. The genetics of preterm birth: Progress and promise / N.K. Monangi, H.M. Brockway, M. House, G. Zhang, L.J. Muglia // *Semin Perinatol.* - 2015. - №39(8). - P. -574-83. doi: 10.1053/j.semperi.2015.09.005. Epub 2015 Oct 14.
117. Morisaki, N. Risk factors for spontaneous and provider-initiated preterm delivery in high and low Human Development Index countries: a secondary analysis of the World Health Organization (WHO) Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health/ Morisaki N, Togoobaatar G, Vogel JP, Souza JP, Rowland Hogue CJ, Jayaratne K, Ota E, Mori R, on behalf of the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health Research Network. – *BJOG.* – 2014. -№ 121 (Suppl. 1). – P. 101–109.
118. Gaunekar, N. Maintenance therapy with calcium channel blockers for preventing preterm birth after threatened preterm labour / N. Gaunekar, P. Raman, E. Bain, C.A. Crowther // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* - 2013, Issue 10. Art. No.: CD004071. DOI: 10.1002/14651858.CD004071.pub3
119. National Statistics Office. Birth characteristics in England and Wales 2014. <http://www.ons.gov.uk/ons/rel/vsob1/birth-characteristics-in-england-and-wales/2014/stb-birth-characteristics-2014.html>; 2015. (accessed Jan 25, 2015).
120. Neilson, J.P. Betamimetics for inhibiting preterm labour / J.P. Neilson, H.M. West, T. Dowswell // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2014. - Issue 2. - Art. No.: CD004352. DOI: 10.1002/14651858.C D004352.pub3.

121. Norman, J.E. Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double-blind trial / J.E. Norman, N. Marlow, C.-M. Messow, A. Shennan, Ph.R. Bennett, S. Thornton, S.C. Robson, A. McConnachie, S. Petrou, N.J. Sebire, T. Lavender, S. Whyte, J. Norrie // *The Lancet*. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00350-0. www.thelancet.com Published online February 23, - 2016 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00350-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00350-0).
122. Northen, A.T. Follow-up of children exposed in utero to 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate compared with placebo / A.T. Northen, G.S. Norman, K. Anderson et al // *Obstet Gynecol.* - 2007. - № 110. - P. - 865–872.
123. Othman, M. Probiotics for preventing preterm labour / M. Othman, Z. Alfirevic, J.P. Neilson // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2007. - Issue 1. - Art. No.: CD005941. DOI: 10.1002/14651858.CD005941.pub2.
124. Palmer, K.T. Work activities and risk of prematurity, low birthweight and pre-eclampsia: an updated review with meta-analysis / K. T. Palmer, M. Bonzini, E.C. Harris, C. Linaker, J.P. Bonde // *Occup Environ Med.* - 2013. - № 70(4). - P. - 213–222. Published online 2013. doi: 10.1136/oemed-2012-101032.
125. Practice Bulletin No. 159 Summary: Management of Preterm Labor. *Obstet Gynecol.* 2016. - № 127(1). - P. - 190-191. doi: 10.1097/AOG.0000000000001260.
126. Progesterone and preterm birth prevention: translating clinical trials data into clinical practice. *Am J Obstet Gynecol.* - 2012. - № 206. - P. - 376–386
127. Requejo, J. Born Too Soon: Care during pregnancy and childbirth to reduce preterm deliveries and improve health outcomes of the preterm baby / J. Requejo, M. Merialdi, F. Althabe, M. Keller, J. Katz, R. Menon // *Reprod Health.* - 2013. - № 10 (Suppl 1): S4. Published online 2013 Nov 25. doi: 10.1186/1742-4755-10-S1-S4.

128. Rode, L. Prevention of preterm delivery in twin gestations (PREDICT): a multicentre randomised placebo-controlled trial on the effect of vaginal micronised progesterone / L. Rode, K. Klein, K. Nicolaides, E. Krampfl-Bettelheim, A. Tabor // *Ultrasound Obstet Gynecol.* - 2011. - № 38. - P. - 272–280.
129. Romero, R. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data / R. Romero, K. Nicolaides, A. Conde-Agudelo et al. // *Am J Obstet Gynecol.* - 2012. - № 206. - P. - C. 1–19.
130. Sananès, N. Prediction of spontaneous preterm delivery in singleton pregnancies: where are we and where are we going? A review of literature / N. Sananès, B. Langer, A. Gaudineau, R. Kutnahorsky, G. Aissi, G. Fritz, E. Boudier, B. Viville, I. Nisand, R. Favre // *J Obstet Gynaecol.* - 2014. - №34 (6). - P. -457-61. Review.
131. Schmidt, B. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants / B. Schmidt, P. Davis, D. Moddemann et al // *N Engl J Med.* - 2001. - № 344. - P. - 1966–1972
132. Screening for Preterm Labour in asymptomatic, low-risk women External review against programme appraisal criteria for the UK National Screening Committee (UK NSC). - Version: 6. – Bazian. - 2014. – 94 p.
133. Skolnick, B.E. A clinical trial of progesterone for severe traumatic brain injury / B.E. Skolnick, A.I. Maas, R.K. Narayan et al // *N Engl J Med.* - 2014. - № 371. - P. - 2467–2476.
134. Sosa, C.G. Bed rest in singleton pregnancies for preventing preterm birth / C.G. Sosa, F. Althabe, J.M. Belizán, E. Bergel // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* - 2015. - Issue 3. - Art. No.: CD003581. DOI: 10.1002/14651858.CD003581.pub3.

135. Soule, S. Meeting of the Advisory Committee for Reproductive Health Drugs.<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ReproductiveHealthDrugsAdvisoryCommittee/UCM291316.pdf>; Jan 20, 2012.
136. Stein, DG. Progesterone in the treatment of acute traumatic brain injury: a clinical perspective and update / D.G. Stein // Neuroscience. - 2011. - № 191. - P. - 101–106
137. Wahabi, H.A. Progestogen for treating threatened miscarriage / H.A. Wahabi, N.F. Abed Althagafi, M.A. Elawad, R.A. Zeidan // Cochrane Database Syst Rev.- 2011. - № (3). - CD005943.
138. Who recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes. Geneva, Switzerland. - 2015. - 108 p.
139. Preterm labour and birth. London: National Institute for Health and Care Excellence. - 2015. (NICE NG25). [Issued November 2015]. - Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng25>.