

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ И ЕЕ ПРЕДИКТОРАХ

Н.А. Шахбазова

Научно-Исследовательский Институт Акушерства и Гинекологии Министерства Здравоохранения Азербайджанской Республики, Баку, Азербайджан

Ключевые слова: беременность, преждевременные роды, факторы риска, предикторы

По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), преждевременными считаются роды, произошедшие на сроке от 22 до 37 недель беременности (от 154 до менее 259 дней). По общемировым оценкам, 15 миллионов детей ежегодно рождается недоношенными. Это более чем каждый десятый ребёнок. Около 1 миллиона детей ежегодно умирают из-за осложнений, связанных с преждевременными родами (ПР) [1]. ПР - это общемировая проблема. Частота преждевременных родов в мире колеблется в пределах от 5 до 18% в зависимости от региона.

К странам с наибольшим числом преждевременных родов относят Бразилию (14,7%), Индию (13,8%), США (12,7%), Нигерию (16,8%). К странам с самой низкой частотой преждевременных родов относятся Китай (3,5%), Швеция (5,6%), Финляндия (5,2%), Япония (5,4%) [2]. Во всех странах отмечается рост числа преждевременных родов за последние 20 лет [3].

Преждевременные роды – патологическое состояние, вызванное множеством этиологических факторов: внутриматочная инфекция, экстрагенитальные инфекционные болезни, сосудистые расстройства, "старение" плаценты и плодных оболочек, иммунные нарушения в системе мать - плод, снижение активности прогестерона, заболевания шейки матки, материнский стресс и т.д. [4]. Возможные причины увеличения частоты ПР - это улучшение регистрации случаев преждевременных родов, увеличение материнского возраста и проблем со здоровьем у беременных, таких как диабет, ожирение и артериальная гипертензия, более широкое распространение методов ВРТ при лечении бесплодия, а также более широкое использование активной тактики при акушерских осложнениях [2].

В России после внедрения новых критериев рождения и учёта новорождённых (2012) с 22 недель гестации в 2014 году частота ПР была 8,2%.

Однако, в 2016 году ПР от общего числа родов составляли 4,15% [Росстат,2017], что свидетельствует о внедрении современных технологий по прогнозированию и профилактике данного осложнения. В Азербайджанской республике частота преждевременных родов составляет примерно 10% и не имеет тенденции к снижению.

Клиницистов и исследователей во всём мире беспокоит неизменная частота ПР за последние 50 лет независимо от внедряемых новых технологий по профилактике ПР, диагностике и лечению (токолиз, швы на шейку матки, пессарии, препараты прогестерона) [2]. Преждевременные роды могут быть либо спонтанными, либо по показаниям со стороны матери или плода. Около 75% ПР возникает спонтанно [4].

Опубликованные результаты анализа очень ранних преждевременных родов, произошедших на 22 - 27 неделе беременности показали, что у 80% женщин с ПР причинами на сроке беременности 22 - 27 недель являлись плацентарная недостаточность, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, предлежание плаценты, хориоамнионит. У 64,3% женщин ПР предшествовала угроза прерывания беременности в I - II триместрах и истмико-цервикальная недостаточность. Экстрагенитальные заболевания являлись факторами риска у 33,2% женщин с ПР, вагинальная инфекция у 30,9%, преэклампсии у 7,4%. Через естественные родовые пути в сроке беременности 22 - 27 недель были родоразрешены 61,6% женщин. Несмотря на то, что у 38,4% женщин было произведено кесарево сечение, на результаты выживаемости младенцев это не повлияло [5]. У новорождённых с экстремально низкой массой тела риск младенческой смертности также определяют потенциально модифицируемые факторы матери: ожирение, неадекватное дородовое наблюдение, гонорея, недостаточная прибавка массы тела и т.д. [6].

ПР создают значительные трудности для здравоохранения как в Азербайджане, так и во всем мире, особенно в условиях перехода нашей республики с 2015 года на новые критерии живорождения (с 22 недели беременности). ПР являются основной причиной перинатальной смертности, требуют широкого внедрения мероприятий по выхаживанию недоношенных детей. У подавляющего числа детей, рождённых с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении к старшему возрасту развиваются нарушения физического и нервно-психического развития, слуха и зрения различной степени выраженности, двигательной функции, интеллекта и когнитивных навыков [7, 8]. Уже при рождении дети, рождённые с низкой и экстремально низкой массой тела, имеют 3 и более заболеваний. Недоношенные дети занимают ведущее место в структуре смертности, заболеваемости и последующей инвалидизации, и являются серьёзной социальной нагрузкой на государство [9]. У детей, родившихся преждевременно, вероятность ранней смерти выше, чем у младенцев, рождённых в срок [10].

До настоящего времени в Азербайджане, как и во всём мире, проведено множество исследований по оценке частоты, причин, факторов риска ПР [11-14]. Преимущественно ПР происходят на сроке беременности 34 - 37 недель - 60 - 70%. Однако ПР в более ранние сроки беременности, особенно до 28 недель, требуют высокотехнологичной помощи новорождённому в кратчайшие сроки после родов.

Актуальность дальнейших исследований по преждевременным родам и нацеленность на объединение общемировых усилий на поиск решений отражена в журнале *The Lancet Duley L. et al.*, где было выдвинуто 15 приоритетных тем по изучению преждевременных родов:

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

2. Как наилучшим образом предотвратить инфекцию у недоношенных новорождённых?

3. Какие меры наиболее эффективны для профилактики некротического энтероколита у недоношенных новорождённых?

4. Какое лечение наилучшее при повреждении лёгких у недоношенных новорождённых?

5. Чем должны быть обеспечены для поддержки родители и/или лица, осуществляющие

уход, когда недоношенный ребёнок 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 ребёнком, 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 ребёнком, улучшая исход?

10. Какие методы лечения являются наиболее эффективными при преждевременном разрыве плодных оболочек?

11. Какой временной интервал после родов является наиболее оптимальным для пережатия пуповины при преждевременных родах?

12. Какой тип поддержки наиболее эффективен для улучшения грудного вскармливания 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 ребёнка?

15. Каковы наиболее эффективные способы улучшения окружающей среды, например, свет и шум, для того, чтобы улучшить исходы для недоношенных детей? Прогнозирование и профилактика преждевременных родов является ведущей задачей современного акушерства, которую невозможно осуществить без должного понимания этиопатогенеза и факторов риска данного осложнения.

Факторы риска делятся на анамнестические, относящиеся к прошлым беременностям, и сопутствующие данной беременности. Наиболее сильными предикторами ПР являются предшествующие преждевременные роды или поздний выкидыш; они связаны с вероятностью 32% повторных ПР [7].

В настоящее время генетиками показано, что варианты в локусах EBF1, EEFSEC, AGTR2, WNT4, ADCY5 и RAP2C имеют прямое влияние на продолжительность гестации, а варианты в локусах

EBF1, EEFSEC и AGTR2 связаны с преждевременными родами [15]. Генетические факторы не только матери, но и плода вносят определённый вклад в недонашивание [16].

Общепризнанным фактором риска преждевременных родов при данной беременности является наличие преждевременных родов в анамнезе. Однако, согласно современным данным, наличие преждевременных родов в анамнезе только в 20% случаев определяет развитие преждевременной родовой деятельности при настоящей беременности. Если настоящая беременность многоплодная, то абсолютный риск родить преждевременно увеличивается до 58% [17]. В исследовании Mercer M.B и соавт. доказали, что преждевременные роды в анамнезе в 2,5 раза увеличивают риск родить раньше срока в данную беременность, а наличие в анамнезе очень ранних преждевременных родов увеличивает этот риск в 22 раза [18].

Курение табака ассоциируется с преждевременными родами уже более 50 лет. Механизмы, посредством которых курение оказывает своё воздействие на исход беременности, остаются неясными. Предполагается, что причинно-следственные связи включают вызванную никотином вазоконстрикцию, обусловленную монооксидом углерода, кадмиевое нарушение кальциевой сигнализации, изменённую продукцию стероидных гормонов, нарушение синтеза простагландинов и изменённые реакции на окситоцин [19].

Многочисленные исследования показали, что факторами риска ПР являются цервикальная недостаточность, многоплодная беременность, а также такие заболевания женщины, как гипертония, серповидноклеточная анемия, нарушения репродуктивной функции и психические расстройства (шизофрения, дефицит внимания, гиперактивность) [20]. У беременных с подтверждёнными расстройствами сна (бессонница, апноэ) увеличивается частота ПР [21].

Установлено, что как избыточная прибавка массы тела при беременности, так и недостаточная являются факторами риска ПР [22]. У женщин с ожирением системная воспалительная реакция приводит не только к развитию плацентарной недостаточности, преэклампсии и индуцированным ПР, но и к активации условно-патогенной флоры и разрыву околоплодных оболочек и преждевременным родам [23]. Ожирение один из значительных факторов риска ПР.

Внутриматочное воспаление, хориоамнионит играют важную роль в этиопатогенезе развития преждевременных родов. Между плодом, околоплодными водами и микробиотой матери (ЖКТ, мочевыводящие пути и влагалище) во время беременности происходит обмен микроорганизмами. Описан механизм транслокации микроорганизмов из толстого кишечника к плоду. Матка не стерильна, и это было показано у женщин, перенёвших гистерэктомию. Концентрация бактерий в матке меньше, чем в цервикальном канале, и это не связано с воспалением. Амниотическая жидкость также не стерильна при физиологическом течении беременности и наличии осложнений. Плацента имеет свой уникальный микробиом в основном непатогенной микробиоты (Proteobacteria, Firmicutes, Tenericutes, Bacteroides и др.). Показано также, что в микробиоме плаценты существуют бактериальные сообщества, специфичные для определённых участков. Базальная пластинка плаценты и ворсинки хориона имеют различные микробные профили. Для активации воспаления и инициации ПР необходимы определённые факторы, прежде всего изменение иммунного баланса, и немаловажная роль в этом отводится дефициту витамина D [24].

Имеются данные о чёткой корреляции между бактериальным вагинозом и риском ПР, однако требуются дополнительные исследования для определения силы этой связи. По данным Кохрановского обзора, доказана роль скрининга на ИППП и бактериальный вагиноз и их дальнейшего лечения с целью снижения количества ПР.

У женщин, родивших преждевременно, изменены микробные профили желудочно-кишечного тракта, а также снижены уровни эстрогена, 17-эпиэстриола и 17-эстрадиола в моче уже в первом триместре беременности. Это подтверждает взаимодействие желудочно-кишечного микробиома и метаболизма эстрогенов, возможно, через конъюгацию гормонов [25].

Хирургическое лечение заболеваний шейки матки также относится к факторам риска, ухудшающим течение беременности [4]. В 1983 году была доказана этиологическая связь между персистенцией вируса папилломы человека и развитием рака шейки матки. Широкое внедрение вакцинации против вируса папилломы человека позволяет предполагать, что данное мероприятие позволит снизить количество предраковых

заболеваний шейки матки и соответственно частоту хирургических вмешательств [26].

Увеличение доступности антенатальной помощи отмечается многими учёными как один из резервов снижения частоты ПР. Неисследованные женщины, не имевшие возможности получить медицинскую помощь во время беременности, имеют более высокий риск ПР [27]. Мало что известно о возможности уменьшения частоты ПР путём изменения модели наблюдения за беременными, а также о том, как эти модели могут быть успешно реализованы в медицинских службах.

Оказание акушерской помощи пациенткам с ПР имеет две основные задачи: антенатальная профилактика респираторного дистресс-синдрома (РДС) плода кортикостероидными препаратами и транспортировка беременной в стационар III уровня. Для успешного выполнения этих задач врач-клиницист должен иметь достаточно прогностических критериев, позволяющих определить вероятность наступления преждевременных родов в ближайшее время. В настоящий момент огромное количество научных исследований посвящено поиску новых маркёров предстоящих преждевременных родов. Этиопатогенез преждевременных родов очень сложен и многокомпонентен. Для его объяснения было выдвинуто множество теорий, согласно которым в патогенезе могут принимать участие и воспаление, и аутоиммунные процессы, и гормональные изменения. Совершенно ясно, что каждый конкретный случай ПР подразумевает вовлечение всех механизмов патогенеза в той или иной степени, поэтому поиск предикторов преждевременных родов ведётся по всем направлениям.

При этом требуется дифференцированный подход к прогнозированию и лечению для женщин с симптомами и без симптомов преждевременных родов, для женщин из групп низкого и высокого риска. Прогностическая ценность того или иного маркёра преждевременных родов также должна оцениваться с учётом этих факторов.

Наиболее значимым маркёром предстоящих преждевременных родов признано укорочение шейки матки при трансвагинальном ультразвуковом сканировании. Однако до сих пор остаются дискуссионными вопросы о критической длине шейки матки и различной ценности данного исследования у женщин из группы низкого или высокого риска, у женщин без симптомов или с симптомами угрожающих преждевременных

родов. Большинство авторов к значимому укорочению шейки матки относят длину < 25 мм. По данным систематического обзора, укорочение шейки матки как метод прогноза ПР обладает высокой специфичностью и положительной прогностической ценностью, в то время как чувствительность и отрицательная прогностическая ценность крайне низки.

Большинство исследований свидетельствует о том, что цервикометрия наиболее показательна при проведении на сроках 18-24 недели и имеет наибольшую ценность для прогнозирования ПР < 37 недель [28]. Многие исследователи сходятся во мнении, что есть связь между укорочением шейки матки и ПР, но данный метод не может быть использован в практике в качестве единственного маркёра [29]. Неоднократное изменение ТВ УЗИ длины шейки матки, т.е. УЗИ каждые 2-3 недели, не является клинически полезным тестом с целью определения вероятности ПР у женщин с одноплодной или многоплодной беременностью. Цервикометрия между 18 и 24 неделями беременности является наиболее показательным тестом для прогнозирования преждевременных родов [30].

Следующим по значимости маркёром ПР является фетальный фибронектин. Это гликопротеин, определяющийся в большом количестве в околоплодных водах, клетках децидуальной оболочки и трофобласта. Выявление фибронектина во влагалищно-цервикальном секрете с 20 до 35 недели беременности многие рассматривают как предвестник предстоящих преждевременных родов. Наличие фибронектина на таком сроке является критерием повреждения хориодецидуальной поверхности и связано с высоким риском преждевременных родов. Первые исследования связи фибронектина с последующими ПР были проведены в Lockwood С. J. в 1991 году. По данным различных авторов, чувствительность метода составляет 66,7 - 75%, специфичность 62,5 - 87,9%, прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) 10,3 - 36,4%, прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР) 85,7 - 98,9% [31]. Высокая ПЦОР позволяет врачу-клиницисту избежать госпитализации женщины и назначения ненужных токолитических препаратов.

В 1993 году появились первые исследования, посвящённые связи концентрации фосфорилированного протеина-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста (ПСИФР-1, Medix Biochemica, Финляндия), в цервикальном секрете

и предстоящими ПР [Wang H.S., 1993]. Этот белок синтезируется в децидуальной оболочке и может появляться в цервикальной слизи при сокращениях матки. Его определение возможно с 24 недели гестации. По данным нескольких исследований, у женщин с признаками угрозы ПР тест имеет чувствительность 45,5 - 74,3%, специфичность - 60,9 - 90%, ПЦПР - 62,5 - 90%, ПЦОР - 73,6 - 100% [32,33].

Систематический обзор [30], который включил 18 независимых исследований, сообщающих об использовании ПСИФР-1 для прогнозирования спонтанных преждевременных родов в течение 7 дней показал, что не было достаточных доказательств, чтобы рекомендовать регулярное клиническое использование теста ПСИФР-1 у женщин с клиникой преждевременных родов.

Общепризнано, что имеется немного данных о факторах риска, методах прогнозирования ПР у женщин с многоплодной беременностью [34]. Оценка длины шейки матки УЗ-методом у 441 женщин с двойнями между 18 и 32 неделями беременности показала, что короткая шейка матки (< 10-го перцентиля) ассоциировалась с преждевременными родами на сроке < 32 недель [35]. Эта группа исследователей также показала, что характер укорочения шейки матки коррелирует с прогнозом преждевременных родов: раннее укорочение было связано с самым высоким прогнозом преждевременных родов при многоплодной беременности.

Данные о прогрессирующем укорочении шейки матки, коррелирующем с преждевременными родами у женщин с многоплодной беременностью, были также подтверждены Moroz et al. [36]. Они обследовали 527 женщин с двойнями, которым были проведены последовательные измерения шейки матки в период между 18 и 22 неделями беременности. Было обнаружено, что скорость изменения длины шейки матки

- 0,21см/неделя была связана с преждевременными родами <35 недель беременности против - 0,1 см/неделя для женщин, родивших > 35 недель. Изменение длины шейки матки было аналогичным предиктором спонтанных преждевременных родов независимо от того, была ли первично обнаружена короткая шейка матки.

Мета-анализ 2018 года, который включал пять исследований, оценивающих женщин без клиникой угрожающих ПР с многоплодной беременностью (n = 1427), показал, что точность теста на

альфа-фетопротейн была признана неубедительной: ни в одном из исследований не использовался эталонный стандарт, определяемый как рождение до 37 недель; большинство определяли преждевременные роды в контексте родов до 32 недель и в двух исследованиях оценивали тройни, поэтому данные были неоднородными [37].

Было показано, что сочетание длины шейки матки и fFN может быть полезным в прогнозировании женщин с двойней и высоким риском преждевременных родов. В одном исследовании было установлено, что у женщин без признаков угрожающих ПР с короткой шейкой матки < 25 мм на 22 - 28 неделе и положительным тестом на альфа-фетопротейн наблюдалась сильная ассоциативная связь с преждевременными родами < 32 недель беременности (46,2 против 12,6%; ОР - 3,54; 95% ДИ - 1,26 - 9,92) [38].

Ретроспективная оценка длины шейки матки, определения фетального фибронектина и воронкообразного изменения шейки матки у женщин с двойнями коррелируют с ПР < 35 недель беременности [39].

В исследовании с участием 40 женщин с многоплодной беременностью, с клиникой угрожающих ПР на сроках 24 и 33 недель и 6 дней беременности были оценены, применены тесты на альфа-фетопротейн, оценены длины шейки матки. Длина шейки матки не была определена как предиктивная для прогнозирования ПР, однако тесты на альфа-фетопротейн имели чувствительность 66,7%, специфичность 97,2%, положительную прогностическую ценность 66,7% и отрицательную прогностическую ценность 97,2% родов в течение семи дней [40].

Сравнительно недавно в литературе появились исследования нового маркера ПР – плацентарный а-микроглобулин-1 (ПАМГ-1, производитель Parto Sure -QIAGEN (США)). ПАМГ-1 - это гликопротеин, в высоких дозах содержащийся в амниотической жидкости и в крайне низких дозах во влагалищных выделениях. При развитии воспалительного процесса в полости матки происходит разрушение внеклеточного матрикса, и проникновение ПАМГ-1 из амниотической полости во влагалище. Также к возможным механизмам обнаружения ПАМГ-1 вне амниотической полости можно отнести трансудацию вещества через поры в плодных оболочках при маточных сокращениях.

Nikolova T. et al. было проведено проспективное исследование 203 беременных на сроке 20 недель - 36 недель 6 дней беременности с клиникой угрозы ПР. По данным исследования, чувствительность метода в предсказании ПР в течение 7 дней после теста составляла 80%, специфичность - 95%, ПЦПР - 76%, ПЦОР - 96% [41]. Положительный результат теста на а-микроглобулин-1 у пациенток с симптомами преждевременных родов, при условии целых плодных оболочек и длиной шейки матки менее 30 мм, показывает, что спонтанные преждевременные роды произойдут в течение 7 дней с высокой степенью вероятности. Отрицательный результат свидетельствует о том, что спонтанные преждевременные роды в течение 14 дней маловероятны.

Неполное понимание механизма возникновения ПР, последовательности и сроков профилактических мероприятий, предшествующих клиническим проявлениям ПР, привели к тому, что ПР рассматриваются не как диагноз, а как "событие", способное повлечь неблагоприятные последствия для новорождённого.

Таким образом, необходимость разработки и внедрения достоверных диагностических тестов с целью установления диагноза "Преждевременные роды" в лечебных учреждениях назрела давно. Основная в мировой перинатологии проблема преждевременных родов до сих пор далека от решения. Понимание важности проблемы есть, а стратегических путей решения ее пока нет. Многочисленные методы многофакторного прогноза не могут достоверно прогнозировать наступление преждевременных родов, поэтому в большинстве клиник общепринятая тактика - госпитализация беременных и лечение, направленное на подавление маточной активности. Данный подход не снижает частоту ПР, и, нередко, вызывает побочные эффекты как у беременной, так и у плода. Поэтому до сих пор во всем мире ведутся исследования для прогнозирования преждевременных родов, их профилактики и верных терапевтических решений.

XÜLASƏ

Vaxtıdan qabaq doğuşlar və onun prediktorları haqqında müasir fikirlər

N.A. Şahbazova

Elmi-Tədqiqat Məməlik və Ginekologiya İnstitutu, Azərbaycan, Bakı

Açar sözlər: hamiləlik, vaxtıdan qabaq doğuş, risk faktorları, prediktorlar

Təqdim olunan məqalədə vaxtıdan qabaq doğuş problemi ilə bağlı son illərin məlumatları açıqlanıb. Qısa şəkildə vaxtıdan qabaq doğuşların epidemiologiyası, yarımqıç doğulan uşaqların sağlamlığına erkən doğuşların təsiri və bu körpələrin reabilitasiyasının mürəkkəbliyi gösüsterilir. Vaxtıdan qabaq doğuşların əsas risk faktorları və erkən doğuşların proqnozlaşdırılmasının imkanları göstərilir. Məqalədə müəllif bir sıra prediktorların proqnostik əhəmiyyəti və dəyərini araşdırır və bu istiqamətdə elmi işlərin aparılmasını tövsiyə edir.

SUMMARY

Modern ideas about preterm birth and its predictors

N.A. Shahbazova

Scientific-research Institute of Obstetrics and Gynecology of the Azerbaijani Republic, Baku

Key words: pregnancy, preterm birth, risk factors, predictors

The article presents the data of last years regarding the problem of preterm birth. Briefly shows the epidemiology of preterm birth, its impact on the health of newborns and the difficulties of rehabilitation of premature babies. Shows the main risk factors for preterm birth and the possibility of their prediction. In the article the author analyzes the prognostic role of several predictors of preterm birth and emphasizes the need for scientific research in this direction.

ЛИТЕРАТУРА

1. Liu L., Oza S., Hogan D., Chu Y., Perin J., Zhu J., et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals //Lancet. - 2016.- Т. 388. - №. 10063. - С. 3027-3035.
2. Радзинский В.Е., Костин И.Н., Оленев А.С., Гагаев Ч.Г., Парыгина А.Н., Гаврилова А.А., Гагаев Д.Ч., Дамирова К.Ф., Кузнецова О.А., Т.В. Преждевременные роды - нерешенная мировая проблема //Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. - 2018. - №. Приложение 3 (21). -С. 55-64.
3. Butali A., Ezeaka C., Ekhaguere O., Weathers N., Ladd J., Fajolu I., Ryckma, K. Characteristics and risk factors of preterm births in a tertiary center in Lagos, Nigeria //Pan African Medical Journal. - 2016. - Т. 24. - №. 1.
4. Suff N., Story L., Shennan A. The prediction of preterm delivery: What is new? //Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. - WB Saunders, 2019. - Т. 24. - №. 1. - С. 27-32.
5. Пестрикова Т.Ю. Результаты анализа преждевременных родов на 22-27 неделе в 2015 году //Вестник общественного здоровья и здравоохранения Дальнего Востока России. - 2015. -№3 - С. 1-9.
6. AnneKelly E., Plagge T., McKinney D.N., Adcock R., DeFranco E.A. Contribution of Maternal Factors to Infant Mortality from Extreme Preterm Birth [25F] //Obstetrics & Gynecology. - 2019. - Т. 133. - С. 69S.
7. Деев И. А., Куликова К.В., Кобякова О.С., Куликов Е.С., Деева Е.В., Коломеец И.Л. Особенности физического и нервно-психического развития детей с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении в различные возрастные периоды жизни //Педиатрическая фармакология. - 2016. - Т. 13. - №. 5. - С. 448-451.
8. Черняева В.И., Зотова О.А., Лебедева А.В. Оценка состояния здоровья новорожденных с экстремально низкой массой тела //Женское здоровье и репродукция. -2019. - №2 (33)
9. Авилов О.В., Косымов Э.А., Ванин Е.Ю., Рыбакова О.В. Факторы риска развития инвалидности у детей, рожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела //Здоровье и образование в XXI веке. 2017. №12.
10. Lehtonen L., Gimeno A., Parra-Llorca A., Vento M. Early neonatal death: a challenge worldwide //Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. - WB Saunders, 2017. - Т. 22. - №. 3. - С. 153-160.
11. Z.S. Muradova Vaxtından qabaq doğuş təhlükəsi olan qadınlarda hamiləliyin, fetoplantar sistemin vəziyyəti və müasir korreksiya metodlarının xüsusiyyətləri // tibb üzrə fəlsəfə doktoru dissert avtoreferatı, 2015.
12. Sultanova G.R. Vaxtından qabaq doğuşların erkən proqnozlaşdırılması // tibb üzrə fəlsəfə doktoru dissert avtoreferatı, 2018.
13. Di Renzo G.C., Radinsky V., Cabero R.L., Facchinetti F., Helmer H., Hubinont C., Jacobsson B., Jørgensen J.S., Lamont R.F., Mikhailov A., Papantoniou N., Shennan A., Ville Y., Wielgos M., Visser G.H.A. Preterm labor and birth management: Recommendations from the European Association of Perinatal Medicine //The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. - 2017. - Т. 30. -№. 17. - С. 2011-2030.
14. Zhang C., Garrard L., Keighley J., Carlson S., Gajewski B. Subgroup identification of early preterm birth (ePTB): informing a future prospective enrichment clinical trial design //BMC Pregnancy and Childbirth. - 2017. - Т. 17. -№. 1. - С. 18.
15. Monangi N. K., Brockway H. M., House M., Zhang G., Muglia L. J. The genetics of preterm birth: Progress and promise //Seminars in perinatology. -WB Saunders, 2015. - Т. 39. - №. 8. - С. 574-583.
16. Roman A., Rochelson B., Fox N.S., Hoffman M., Berghella V., Patel V., Calluzzo I., Saccone G., Fleischer A. Efficacy of ultrasound-indicated cerclage in twin pregnancies //American journal of obstetrics and gynecology. - 2015. - Т. 212. - №. 6. - С. 788. e1-788. e6.
17. Merced C., Goya M., Pratcorona L., Rodó C., Llorba E., Higuera T., et al. Cervical pessary for preventing preterm birth in twin pregnancies with maternal short cervix after an episode of

- threatened preterm labor: randomised controlled trial //American journal of obstetrics and gynecology. - 2019.
18. Ion R., Bernai A. L. Smoking and preterm birth //Reproductive Sciences. - 2015. - T. 22. - №. 8. - C. 918-926.
 19. Abraham A., Bejan C.A., Edwards D., Capra J. Resolving the Preterm Birth Phenotype Using Electronic Health Records and Genomic Biobanks [20A] //Obstetrics & Gynecology. - 2019. - T. 133. - C. 15S.
 20. Felder J.N., Baer R.J., Rand L., Jelliffe-Pawlowski L.L., Prather A.A. Sleep disorder diagnosis during pregnancy and risk of preterm birth //Obstetrics & Gynecology. - 2017. - T. 130. - №. 3. - C. 573-581.
 21. Chavan N.R., McDaniel H., Williams C.M. Impact of Pre-Pregnancy Body Mass Index and Gestational Weight Gain on Preterm Birth [6A] //Obstet. Gynecol. - 2018. - T. 131. - C. 10S.
 22. Ferrazzi E., Sears B., Romero R. Metabolic syndrome and complications of pregnancy: The potential preventive role of nutrition //Metab. Syndr. Complicat. Pregnancy Potential Prev. Role Nutr. - 2015. - C. 1-238.
 23. Zhou S., Tao Y.H., Huang K., Zhu B., Tao F.B. Vitamin D and risk of preterm birth: Up-to-date meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies //Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. - 2017. -T. 43. - №. 2. - C. 247-256
 24. Portugal A., Le N., Gong Y.Y., Groesch K., de Mola J.R.L., Braundmeier-Fleming A. Association of Gastrointestinal Microbial Profiles and Estrogen Metabolism in Patients With Preterm Birth [21A] //Obstet. Gynecol. -2019. - T. 133. - C. 15S.
 25. Kyrgiou M., Athanasiou A., Paraskevas M., Mitra A., Kalliala I., Martin-Hirsch P., Arbyn M., Bennett P., Paraskevaidis E. Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis //bmj. - 2016. - T. 354. - C. i3633.
 26. Oftedal, A.-M., Busterud, K., Irgens, L. M., Haug, K., Rasmussen, S. Socio-economic risk factors for preterm birth in Norway 1999-2009 //Scandinavian journal of public health. - 2016. - T. 44. - №. 6. - C. 587-592.
 27. Baños N., Murillo-Bravo C., Juliá C., Migliorelli F., Perez-Moreno A., Ríos J., Gratacós E., Valentin L., Palacio M. Mid-trimester sonographic cervical consistency index to predict spontaneous preterm birth in a low-risk population //Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. - 2018. - T. 51. - №. 5. - C. 629-636.
 28. Benoist G. Prediction of preterm delivery in symptomatic women (preterm labor) //Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction. - 2016. - T. 45. - №. 10. - C. 1346-1363.
 29. Conde-Agudelo A., Romero R. Predictive accuracy of changes in transvaginal sonographic cervical length over time for preterm birth: a systematic review and metaanalysis //Am J Obstet Gynecol. - 2015. - T. 213. - №2. 6. - C. 789801.
 30. Li Q., Reeves M., Owen J., Keith L.G. Precocious cervical ripening as a screening target to predict spontaneous preterm delivery among asymptomatic singleton pregnancies: a systematic review //Am J Obstet Gynecol. - 2015. - T. 212.- №. 2. - C. 145-156.
 31. Conde-Agudelo A., Romero R. Cervical Phosphorylated Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-1 Test for the Prediction of Preterm Birth: A Systematic Review and Metaanalysis //American Journal of Obstetrics and Gynecology. - 2016. - T. 214. - №. 1. - C. 57-73.
 32. Hadzi Lega M, Maier JT, Helmer H, Hellmeyer L, Markova AD, Poposka A. Comparison of PAMG-1 and pHIGFBP-1 tests for the prediction of preterm delivery in patients with preterm labor //Open J Obstet Gynecol. - 2017. -T. 7. - №. 11.
 33. Kumari A., Saini V., Jain P.K., Gupta M. Prediction of delivery in women with threatening preterm labour using phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 and cervical length using transvaginal ultrasound //Journal of clinical and diagnostic research: JCDR. - 2017. - T. 11. - №. 9. - C. QC01.
 34. Medley N., Poljak B., Mammarella S., Alfircvic Z. Clinical guidelines for prevention and management of preterm birth: a systematic review. Br J Obstet Gynaecol. - 2018. - №. 125. - C. 1361-1369.

35. Melamed N., Pittini A., Hirsch L., Yogev Y., Korzeniewski S.S., Romero R., Barrett J. Serial cervical length determination in twin pregnancies reveals 4 distinct patterns with prognostic significance for preterm birth //American journal of obstetrics and gynecology. - 2016. - T. 215. - №. 4. - C. 476. e1-476. e11.
36. Moroz L.A., Brock C.O., Govindappagari S., Johnson D.L., Leopold B.H., Gyamfi-Bannerman C. Association between change in cervical length and spontaneous preterm birth in twin pregnancies //American journal of obstetrics and gynecology. - 2017. - T. 216. - №. 2. - C. 159. e1-159. e7.
37. Dos Santos F., Daru J., Rogozinska E., Cooper N.A.M. Accuracy of fetal fibronectin for assessing preterm birth risk in asymptomatic pregnant women: a systematic review and meta-analysis //Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica. - 2018. - T. 97. - №. 6. - C. 657-667.
38. Matthews K. C., Gupta S., Lam-Rachlin J., Saltzman D. H., Rebarber A., Fox N. S. The association between fetal fibronectin and spontaneous preterm birth in twin pregnancies with a shortened cervical length //The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. - 2018. - T. 31. - №. 19. - C. 2564-2568.
39. Spiegelman J., Booker W., Gupta S., Lam-Rochlin J., Rebarber A., Saltzman D. H., Monteagudo A., Fox N. S. The independent association of a short cervix, positive fetal fibronectin, amniotic fluid sludge, and cervical funneling with spontaneous preterm birth in twin pregnancies //American journal of perinatology. - 2016. - T. 33. - №. 12. - C. 1159-1164.
40. Fuchs F., Lefevre C., Senat M. V., Fernandez H. Accuracy of fetal fibronectin for the prediction of preterm birth in symptomatic twin pregnancies: a pilot study //Scientific reports. - 2018. - T. 8. - №. 1. - C. 2160.
41. Nikolova T., Uotila J., Nikolova N., Bolotskikh V.M., Di Renzo G.C. Prediction of spontaneous preterm delivery in women presenting with premature labor: a comparison of placenta alpha microglobulin-1, phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1, and cervical length //American journal of obstetrics and gynecology. - 2018. - T. 219. - №. 6. - C. 610. e1-610. e9.