

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

На правах рукописи
УДК: 618.396:618.5-08

КАЮМОВА ГУЗАЛ МУХТОРОВНА
**«СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ АКУШЕРСКОЙ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ
ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ»**
Акушерство и гинекология

14.01.01 - АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

Диссертация написана для получения академической степени магистра

Научный руководитель:
к.м.н. Саркисова Л.В.

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	5
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
1.1.Эпидемиология, этиология и факторы риска преждевременных родов.....	11
1.2.Перинатальные и постнатальные исходы преждевременных родов.....	13
1.3.Диагностическое значение методов оценки зрелости плода и легочной ткани и прогностические критерии реализации СДР при преждевременных родах.....	22
1.4.Аntenатальная профилактика синдрома дыхательных расстройств.....	27
1.5.Акушерская тактика ведения преждевременных родов.....	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	
2.1.Характеристика объема клинического материала.....	35
2.2.Критерии исключения.....	37
2.3. Общие принципы ведения пациенток 1-го этапа исследования.....	38
2.4. Общие принципы ведения пациенток 2-го этапа исследования.....	39
2.5.Мониторинг состояния плода.....	39

2.6. Оценка состояния новорожденных и анализ заболеваемости.....	41
2.7. Методы обследования на инфекции. Микроскопическое исследование отделяемого влагалища и цервикального канала.....	42
2.8. Гистологическое исследование последов.....	44
2.9. Статистическая обработка полученных данных.....	44

ГЛАВА 3. Эпидемиология и факторы риска преждевременных родов. Клиническая характеристика групп.

3.1. Эпидемиология преждевременных родов. Перинатальные исходы преждевременных родов.....	46
3.2. Клиническая характеристика групп. Факторы риска преждевременных родов.....	47
3.2.1. Анализ данных социального, соматического и акушерскогинекологического анамнеза матерей.....	48
3.2.2. Анализ течения настоящей беременности.....	52
3.2.3. Клиническая характеристика течения родов и раннего послеродового периода.....	54
3.2.4. Критерии оценки состояния новорождённых.....	57

ГЛАВА 4. Факторы риска и прогностические критерии неблагоприятного постнатального исхода при преждевременных родах.

4.1. Анализ показаний и влияния метода родоразрешения на постнатальный исход при преждевременных родах.....	63
4.2. Анализ гистологического исследования последов при преждевременных родах в зависимости от постнатального исхода.....	63

4.3. Прогностическое значение неинвазивных методов пренатальной диагностики в отношении постнатального исхода и заболеваемости новорождённых при преждевременных родах.....	67
4.3.1.Допплерометрия кровотока фето-плацентарного комплекса.....	67
4.3.2.Биофизический профиль плода.....	68
4.4.Влияние пренатального профилактического курса антибактериальной терапии на постнатальный исход новорождённых.....	70
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	76
ВЫВОДЫ	85
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	87
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ.....	88

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

17Bhsd	17 β -гидроксистероид-дегидрогеназы
БВП	Болезнь врождённой пневмонии
БФП	Биофизического профиля плода
ВУИ	Внутриутробная инфекция
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГКТ	Глюкокортикоидная терапия
ДА	Двигательной активности
ДД	Дыхательных движений
ДО	Детском отделении
ДЦП	Детский центральный паралич
ИВЛ	Искусственная вентиляция легких
КСК	Кривой скорости кровотока
МКБ	Международная классификация болезней
МТ	Мышечного тонуса
НИР	Научно-исследовательская работа
ООВ	Объема околоплодных вод
ОРИТ	Отделений реанимации и интенсивной терапии
ОРВИ	Острая респираторная вирусная инфекция
ПИ	Плацентарного индекса
ПР	Преждевременные роды
ПРПО	Преждевременным разрывом плодных оболочек
ПС	Перинатальная смертность
СДР	Синдром дыхательных расстройств
СДО	Систола - диастолическое отношение
СОРП	Синдром отставания роста плода
УЗИ	Ультразвуковая диагностика
ФГ	Фосфатидилглицерина
ХА	Хориоамнионит
ХЗЛ	Хронических заболеваний легких
ЦНС	Центральная нервная система

ВВЕДЕНИЕ

Преждевременные роды являются одной из актуальных проблем в акушерстве, которая требует разработки новых подходов к оценке состояния плода и прогнозирования овариально-постнатальному исходу. Частота преждевременных родов остаётся значительной, достигая 7-15% (Козлов П.В. 2010, Макаров И.О. 2016, Дуленков А.Б.2012). В связи с незрелостью органов и систем жизнеобеспечения, смертность и заболеваемость у детей, рождённых при преждевременных родах, а также риск повторных госпитализаций, выше, чем у доношенных. Однако, в современной литературе единой точки зрения на вопрос о тактике ведения преждевременных родов, а также профилактики перинатальных осложнений, в том числе антенатальной профилактики синдрома дыхательных расстройств, внутриутробной инфекции, гипоксического поражения центральной нервной системы. Актуальными являются разработка достоверных неинвазивных методик определения зрелости легочной ткани, оценка эффективности профилактики синдромов дыхательных расстройств глюкокортикоидами и необходимости ее проведения при преждевременных родах (Almeida M.F. 2007, Aly Hoffman 2014, El-Dib M.Said 2014). Таким образом, до настоящего времени, акушерская тактика ведения преждевременных родов неоднозначна, что диктует необходимость проведения комплексного сравнительного анализа перинатального исхода при различных подходах к ведению недоношенной беременности в 30-36 недель, определения прогностических критериев зрелости плода с применением современных технологий, а также разработки оптимального протокола ведения, с целью снижения перинатальной смертности, заболеваемости и материальных затрат на проведение терапии и реабилитации новорожденных.

Связь диссертационной работы с тематическими планами НИР.
Работа выполнена по плану научно-исследовательская работа (НИР)

кафедры акушерства и гинекологии БухМИ, № Гос. регистрации 01.070071 «Медицинские и социальные аспекты репродуктивного здоровья женщин».

Цель исследования: Выбор наиболее оптимальной акушерской тактики ведения преждевременных родов с целью профилактики и снижения перинатальных осложнений и потерь.

Задачи исследования:

1. Изучить факторы риска преждевременных родов.
2. Провести анализ исходов беременностей, постнатальных исходов в зависимости от результатов степени чистоты влагалище мазков и выявить группу высокого риска по реализации перинатальной патологии при преждевременных родах.
3. Изучить состояние маточно-фетоплацентарной системы у женщин с преждевременными родами.
4. Изучить морфологический изменение в плаценте.
5. Разработать алгоритм выбора акушерской тактики при преждевременных родах с целью улучшения постнатальных исходов.

Методы исследования:

1. Клинико-лабораторные методы исследования.
2. УЗИ плода: доплерометрия маточно-фетоплацентарного кровотока, фетометрия, плацентометрия.
3. Патогистологическое исследование плаценты.
4. Микробиологическое исследование флоры влагалища и цервикального канала.
5. Статистический анализ.

Объект исследования. Обследовано 80 беременных женщин с преждевременными родами в сроке гестации 22-37 недель. Из них 50 женщин обследовано ретроспективно, 30-проспективно. Контрольную группу составили 30 беременных в сроке гестации 38-40 недель.

Предмет исследования: клинические проявления, плацента, мазок.

Методы исследования: инструментальные: ультразвуковые, доплерометрия; гистологические и статистические.

Научная новизна магистерской диссертации заключается в следующем;

- выявлены значимые факторы риска развития перинатальных осложнений на основании факторного анализа клинико-анамнестических данных, а также результатов лабораторных и инструментальных методов исследования.

- показана высокая информативность и целесообразность оценки параметров а.пуповина с целью прогнозирования развития синдром синдром дыхательных расстройств и риска развития перинатальных осложнений.

- изучены диагностические возможности отдельных параметров биофизического профиля плода и показана целесообразность оценки дыхательных движений, как прогностического критерия развития дыхательной недостаточности.

- обоснованы направления медикаментозных мероприятий и их экономическая целесообразность в группе преждевременных родов.

-обоснована целесообразность проведения профилактики синдром дыхательных расстройств в группах высокого риска, способствующей снижению уровня перинатальной заболеваемости, в том числе дыхательных расстройств, и продолжительности госпитализации в отделении реанимации и интенсивной терапии.

- показана целесообразность лабораторного микробиологического исследования цервико-вагинальной флоры и на основе этого проведение профилактического курса антибактериальной терапии, снижающего частоту реализации внутриутробной пневмонии и синдром дыхательных расстройств.

Практические результаты исследования:

- разработаны критерии высокого риска по неблагоприятному постнатальному исходу при преждевременных родах, которые могут служить основой для проведения рациональной терапии, изменения тактики ведения беременности и метода родоразрешения.

- оптимизирована акушерская тактика ведения преждевременных родов, включающая внедрение комплексной клиниколабораторной и инструментальной диагностики прогностических факторов риска реализации постнатальных осложнений при преждевременные роды и проведение профилактики перинатальных осложнений, в том числе антенатальной профилактики синдром дыхательных расстройств и антибактериальной терапии в группах высокого риска позволит достоверно уменьшить частоту реализации дыхательных расстройств новорожденных, внутриутробной пневмонии, а также продолжительность и стоимость лечения новорожденных в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Достоверность полученных результатов обосновывается тем, что для исследований были выбраны 80 беременных женщин с преждевременными родами в сроке гестации 22-37 недель ; стандартизация; применялись методы, адекватные задачам исследования. Методологический подход и адекватное применение статистического анализа позволили обеспечить высокий уровень достоверности.

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования.

Выявление факторов высокого риска по неблагоприятному постнатальному исходу при преждевременных родах послужат основой для проведения рациональной терапии, и выбора наиболее оптимальной тактики ведения беременности и родов. Внедрение комплексной клинико-лабораторной и инструментальной диагностики прогностических факторов риска реализации постнатальных осложнений при преждевременных родах и проведение профилактики перинатальных осложнений, антенатальной профилактики синдром дыхательных расстройств и антибактериальной терапии в группах высокого риска позволит достоверно уменьшить частоту перинатальных потерь.

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования внедрены в городском родильном комплексе и областном перинатальном родильным комплексе г. Бухары.

Апробация работы. Основные положения диссертационной работы представлены на научно-практической конференции « Она ва бола мухофазаси» (2018).

Публикации: по теме диссертации опубликовано научных работ:7 журнальных статей, 5 тезисов.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 88 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора публикаций, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Иллюстрации: таблицы, рисунков. Библиографический указатель содержит 60 отечественных и 44 зарубежных источника.

Глава 1. Обзор литературы

1.1. Эпидемиология, этиология и факторы риска преждевременных родов.

Преждевременные роды продолжают оставаться важной медико-социальной и демографической проблемой и являются основной причиной перинатальной заболеваемости и смертности во всем мире [1, 5, 13, 14, 15, 16,51]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно в мире происходит около 15000000 преждевременных родов, из них 11,9 миллиона недоношенных рождается в Африке, Азии и Латинской Америке, а самый низкий показатель частоты преждевременных родов в Европе – 6,2% [87,19,23,25]. Несмотря на развитие современных перинатальных технологий, частота преждевременных родов не снижается, а в ряде стран имеет тенденцию к росту, что в первую очередь обусловлено увеличением elective прерываний беременности и спонтанных преждевременных родов при многоплодии, вследствие распространения вспомогательных репродуктивных технологий [4]. Перинатальная смертность недоношенных новорождённых более, чем в 30 раз выше, чем доношенных, а мертворождаемость при преждевременных родах в 10-15 раз выше, чем при своевременных. На долю недоношенных детей приходится около 80% ранней неонатальной, 75% младенческой смертности и около половины всех случаев тяжелых нарушений неврологического развития [5, 12,43,53].

По триггерному механизму преждевременные роды классифицируются на три большие группы: спонтанные (идиопатические) преждевременные роды (23,2 - 64,1%), роды, инициированные преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО) (27,1 - 51,2%) и elective преждевременные

роды по медицинским показаниям (18,7 – 35,2%) [4, 83], наиболее частыми из которых являются преэклампсия и плацентарная дисфункция, в том числе синдром задержки роста плода. В связи с особенностями акушерской тактики и выхаживания детей, в ВОЗ выделяют следующие гестационные интервалы преждевременных родов: 22 - 27 недель, 28 - 33 недели и 34 - 37 недель. При этом, в течение последних 10-15 лет наблюдается устойчивая тенденция к росту преждевременные роды (ПР), связанная, в первую очередь с ростом экстрагенитальной патологии, многоплодной беременности и дистрессом плода [69, 71].

Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о многообразии этиологических факторов ПР. В основе спонтанных ПР лежит множество патологических процессов, а их причиной может быть комплекс взаимодействия наследственных факторов и влияния окружающей среды, в том числе инфекция, пороки и аномалии развития плода и др. [22, 32, 48, 90]. Выявлена взаимосвязь ПР с невынашиванием в анамнезе, не диагностированными аномалиями развития матки, многоплодием, сахарным диабетом, преэклампсией, отслойкой и предлежанием плаценты, ПРПО и синдромом задержки роста плода [100]. Так, по данным Carreno С.А. и соавт. (2011) в структуре показаний индуцированных поздних преждевременных родов, синдром задержки роста плода составляет 1/3 всех случаев [79]. В то же время, роль инфекции в патогенезе ПР менее значима, чем в более ранние гестационные сроки.

Одним из факторов риска ПР является ожирение [9, 10]. По сравнению с женщинами с нормальным весом полные женщины имеют на 70 % более высокий риск вынужденных преждевременных родов до 37 недель, и на 82 % более высокий риск ранних преждевременных родов (до 32 недель) [27,33,72]. Кроме того, риск ПР возрастает при патологической прибавке веса [31,73]. Последние исследования ВОЗ доказали, что курение повышает риск преждевременных родов на 30%. У курящих женщин в 2 раза чаще, чем у не курящих беременность заканчивается абортами и

мертворождением. Недоношенные дети рождаются в 6,5-33,5% случаев, в то время как у некурящих — в 0,8-11,2% случаев [84].

Факторами риска ПР также являются хориоамнионит на фоне ПРПО, гипертензивные нарушения, сахарный диабет, тромбофилии, а так же в группу риска входят первородящие женщины [34,61].

1.2. Перинатальные и постнатальные исходы преждевременных родов.

Однако, с точки зрения перинатальной медицины основным показателем, определяющим постнатальный исход в данной гестационной группе, является заболеваемость новорожденных и отдалённые последствия влияния патологии перинатального периода на дальнейшее когнитивное и психо-физическое развитие детей. Доказано, что заболеваемость и неблагоприятный постнатальный исход при ПР выше, по-сравнению со своевременными родами [68, 70, 76]. Достоверно выше частота развития синдром дыхательных расстройств (СДР) (2,6 и 0,02%, соответственно), требующего аппаратной искусственной вентиляции легких, гипогликемии (3,0 и 0,4%, соответственно), сепсиса (0,7 и 0,2%, соответственно), продолжительности интенсивной терапии (17 и 10 дней, соответственно) и госпитализации новорождённых в целом (16,36 и 4,58 дней, соответственно), а так же неонатальной смертности (0,3 и 0,08%, соответственно, $p=0,03$) [86]. Проведённый в 2016 году Khashu M. и соавторами многоцентровой сравнительный анализ перинатальных исходов 6381 ПР и 88867 срочных родов, убедительно доказал более высокую частоту реализации врождённой инфекции, дыхательных расстройств, а также мертворождаемости, перинатальной и неонатальной смертности в группе ПР, по-сравнению с доношенными новорождёнными [61, 90]. По данным Агацјо В.Ф., и соавт. (2012) перинатальная смертность при ПР в 9 раз выше, чем при доношенной беременности [85].

У новорождённых при ПР часто возникают нарушения периода ранней адаптации, в том числе трудности грудного вскармливания. Дальнейшее развитие недоношенных данной гестационной группы имеет высокий риск

нарушений неврологических, метаболических и когнитивных функций, в том числе более низкий индекс IQ до 6 летнего возраста [8, 75, 88, 91, 96]. При этом наиболее тесная взаимосвязь соматических, поведенческих и когнитивных нарушений дошкольного возраста наблюдается у новорожденных с массой до 2000 грамм, а так же госпитализированных для лечения в отделения реанимации и интенсивной терапии [56]. В систематических обзорах последних лет, доказана связь ПР с развитием бронхиальной астмы и сахарного диабета в подростковом возрасте, шизофренией и плохой успеваемостью в школе [70].

В структуре заболеваемости при ПР основное место занимают СДР (до 54%), тахипноэ новорожденных, гипербилирубинемия, гипогликемия, гипоксическое поражение головного мозга (до 30,2%) и генерализованная инфекция [17,71], обуславливающая необходимость оказания реанимационной помощи. Около 60% новорожденных при ПР требуют проведения реанимационных мероприятий и интенсивной терапии, при этом доля детей, родоразрешенных путем операции кесарева сечения составляет 74,8%. Эти данные позволяют рассматривать кесарево сечение при ПР как фактор риска реализации постнатальных осложнений и предполагают необходимость проведения дальнейших исследований [60,69].

Наиболее значимыми акушерскими факторами риска неблагоприятных перинатальных исходов, реализации СДР и инфекции при ПР являются гипертензивные осложнения и кровотечения в период беременности, в том числе на фоне тромбофилических состояний матери, синдром задержки роста плода и антенатальная гипоксия, а так же ПРПО и ассоциированный с ним хориоамнионит [46,57,59,61]. С развитием тяжёлых форм СДР связано так же течение беременности на фоне сахарного диабета [39].

Рост легочной ткани и объем легочной жидкости пропорциональны массе тела плода. В связи с этим, возможной причиной реализации СДР может быть относительная недостаточность синтеза сурфактанта, связанная

с большой площадью поверхности альвеол у крупных, для данного гестационного срока плодов. Так, в эксперименте на плодах овец показано, что возможная причина структурой незрелости легочной ткани предположительно связана с изменениями концентрации в лёгких дРНК. Анализ гендерной структуры постнатальных осложнений по данным некоторых многоцентровых исследований, показал, что в проведении реанимации и интенсивной терапии преимущественно нуждаются мальчики [69]. В то же время, достоверной связи между постнатальным исходом и возрастом матери, расой и паритетом не существует.

Таким образом, наиболее значимой патологией новорожденных при ПР являются дыхательные расстройства, в том числе СДР и пневмония, определяющие высокую частоту госпитализаций в отделения реанимации и интенсивной терапии, проведение длительной и дорогостоящей терапии [24].

Наиболее значимым фактором риска неблагоприятного пери- и постнатального исхода, усугубляющим течение пневмопатий и патологии центральной нервной системы (ЦНС), является внутриутробная инфекция (ВУИ) [28,30]. Это понятие объединяет инфекционные процессы (пневмония, сепсис и др.), которые вызывают различные возбудители, проникшие к плоду от инфицированной матери. Преобладающей клинической формой неонатальной инфекции, составляющей от 42 до 80% является пневмония. Мертворождаемость и ранняя неонатальная смертность при ВУИ связана со степенью тяжести воспалительного процесса, зависящего от гестационного возраста плода, типа и вирулентности возбудителя, защитных факторов околоплодных вод и неспецифического иммунитета, и составляет по данным литературы 14,9-16,8% и 5,3%-27,4%, соответственно [22]. Данные о влиянии ВУИ на отдалённый исход также противоречивы. Так, по данным Sameshima H. и соавт. (2005), риск развития детский церебральный паралич (ДЦП) к 2 годам у 11% новорожденных, тесно связан с интраамниальной инфекцией и гестационным возрастом

плода [102]. В то же время, W.J.Morales и соавт.(1994) не выявили достоверной связи между ВУИ и нарушением умственного и психомоторного развития детей [81].

Предрасполагающими факторами для развития пневмоний у новорождённых являются: (1) урогенитальная инфекция матери, (2) осложнённое течение беременности, приводящее к гипоксии плода, повреждению лёгких и к угнетению иммунной системы ребёнка, (3) шеечный серкляж, (4) аспирационный синдром, (5) длительный безводный период, (6) частые влагалищные исследования женщины в родах, (7) лихорадка в родах и хориоамнионит (ХА), (8) проведение реанимационных мероприятий после рождения, (9) пневмопатии, пороки развития и наследственные заболевания лёгких, (10) недоношенность, (11) и нозокомиальные инфекции, в первую очередь, для недоношенных детей, находящихся на длительном стационарном лечении.

Одним из факторов риска системной воспалительной реакции плода и раннего неонатального сепсиса является развитие ХА. Так, при клинически выраженном ХА с лихорадкой матери ранний неонатальный сепсис развивается у 3 – 6,3% недоношенных новорождённых [89]. Однако в ряде исследований взаимосвязь ХА, в том числе гистологического, с перинатальной, неонатальной смертностью и сепсисом новорожденных достоверно не установлена [38, 63, 94]. Длительность болезни врождённой пневмонии (БВП), по мнению некоторых авторов, так же не имеет достоверной связи ни с развитием врождённой пневмонии, ни с генерализованной инфекцией [4,6,12]. К значимым факторам риска реализации врожденной инфекции следует также отнести катетеризацию пупочной вены, родоразрешение путем операции кесарева сечения, а к преобладающим патогенам - Coagulase-negative staphylococcus [90].

При ПР частота реализации врождённой инфекции, по-сравнению с доношенными новорождёнными, значительно выше и составляет в структуре заболеваемости до 16,6%. К сожалению, учитывая не

специфичность клинических проявлений ВУИ во время беременности, ее диагностика, в большинстве случаев, затруднена. Недостаточно отработаны и показания к специфической терапии, сроки и способы родоразрешения, что, на наш взгляд, требует проведения клинических рандомизированных исследований [18,20,29].

Причиной дыхательной недостаточности может быть развитие воспалительного процесса (пневмонии) при наличии внутриутробной инфекции, поражение структур ЦНС, ответственных за спонтанное дыхание, а также абсолютный или относительный дефицит сурфактанта.

Термин «синдром дыхательных расстройств» (СДР) объединяет приобретённые заболевания лёгких неинфекционного генеза, формирующихся в пренатальном и раннем неонатальном периодах и проявляющихся ранним возникновением (в первые 48 часов жизни) и быстрым нарастанием симптомов дыхательной недостаточности на фоне угнетения жизненно важных функций организма и развитию гипоксии. Этот синдром включает ателектазы лёгких, болезнь гиалиновых мембран и отечно-геморрагический синдром. Клиническая картина «респираторного дистресс синдрома» впервые описана Hochheim в 1903 году [92]. В 1947 году Gruenwald подтвердил наличие жидкости обладающей свойством, снижающим поверхностное натяжение в лёгких [99]. Эпителий дыхательных путей развивается из прехордальной пластинки. В развитии легких выделяется железистая стадия – формирование бронхиального дерева (до 4 месяцев внутриутробного развития), каналикулярная стадия – образование респираторных бронхиол (4 – 6 месяц внутриутробного развития) и альвеолярная стадия – развитие основной массы альвеолярных ходов и альвеол (с 6 месяцев до 8 лет жизни).

Сурфактант - группа поверхностно-активных веществ липопротеидной природы, препятствующих спаданию альвеол на выдохе, способствующих мукоцилиарному клиренсу и участвующих в регуляции микроциркуляции в лёгких и проницаемости стенок альвеол. Сурфактант обладает

бактерицидной активностью против грамположительных микробов и стимулирует макрофагальную реакцию в лёгких. Состав сурфактанта преимущественно представлен фосфолипидами (20%) - фосфатидилхолином (65%), фосфатидилглицеролом (5%), фосфатидилэтаноламином (5%), сфингомиелином (3%) и другими фосфолипидами (2%), а так же нейтральными липидами (10%) и белками - протеинами А, В, С (10%).

Сурфактант начинает вырабатываться у плода альвеолоцитами II типа с 20-24 недели внутриутробного развития и образует на поверхности альвеол тонкую плёнку. Особенно интенсивный выброс его происходит в момент родов, что способствует первичному расправлению лёгких. Именно этот механизм лежит в основе более низкой частоте развития СДР при физиологических родах, по-сравнению с кесаревым сечением. Период полураспада сурфактанта составляет от 10 до 20 часов.

Существуют два пути синтеза основного фосфолипидного компонента сурфактанта - фосфатидилхолина (лецитина). Первый механизм - метилирование фосфатидилэтаноламина (кефалина) с помощью метилтрансферазы. Этот путь осуществляется с 20-24 недели до 33-35 недели внутриутробного развития, но он легко истощается под влиянием гипоксии, ацидоза, гипотермии. Запасы сурфактанта до 35 недели гестации обеспечивают начало дыхания и формирование функциональной остаточной ёмкости лёгких. Второй механизм - образование лецитина из цитидиндифосфатхолина в присутствии фосфохолинтрансферазы, вступающего в реакцию с диглицеридом. Начинает действовать с 35-36 недели внутриутробного развития.

Причинами развития СДР являются дефицит образования и выброса альвеолярного сурфактанта, его качественный дефект или инактивация на фоне морфологической незрелости легочной ткани, что в большинстве случаев характерно для недоношенности. Из-за отставания синтеза сурфактанта от темпов его распада, пропотевания богатой белком жидкости

в альвеолярные пространства с отложением в них гиалиноподобного вещества, развивается СДР с последующим присоединением тяжёлой гипоксемии, гиперкапнии, смешанного ацидоза, легочной гипертензии, развитием шока с системной гипотензией, гиповолемией и нарушением микроциркуляции, развитием полиорганной недостаточности, в том числе с расстройством функционального состояния головного мозга, гипотермией, функциональной кишечной непроходимостью и сердечной недостаточностью.

Степень тяжести и частота реализации СДР в первую очередь связана с гестационным сроком и внутриутробной инфекцией, прогрессивно снижается с увеличением срока беременности и степени зрелости плода и составляет в сроке 23-25 недели - 91%, в 26-27 недель – 88%, в 28-29 – 74% и в 30-31 – 52%. В 33-34 недели частота СДР стремительно уменьшается до 20%, в 35-36 недель – до 5%, при сроке 37 недель и более - менее 1%.

Клинически СДР проявляется симптомами раннего респираторного дистресса, включающими цианоз, одышку, втяжение грудной клетки, тахипноэ. Диагноз может быть подтверждён при рентгенографии грудной клетки, при которой обнаруживают классический симптом «матового стекла» и «воздушную» бронхограмму. Нередко фоном для развития дыхательной недостаточности является врождённая пневмония и, в этих случаях, клиническая картина будет сопровождаться симптомами системной воспалительной реакции новорожденного, вплоть до развития неонатального сепсиса.

Факторы риска СДР многочисленны и разнообразны. Как уже указывалось выше, к предрасполагающим факторам следует отнести внутриутробные инфекции, эндокринные дисфункции (сахарный диабет у матери, транзиторная гиподисфункция щитовидной железы и надпочечников у ребенка), острую кровопотерю в родах (гиповолемию), а так же переохлаждение новорожденного. Важным предрасполагающим фактором развития СДР является перинатальная гипоксия ЦНС, в том числе

дистрибутивный и геморрагический шок, вызывающие спазм микроциркуляции, ишемию и ацидоз легочной ткани, а так же аспирационный синдром.

Известно негативное влияние андрогенов на синтез сурфактанта. Развивающиеся лёгкие не только не являются инертной тканью к воздействию циркулирующих андрогенов, а наоборот, являются андроген-метаболизирующей тканью, экспрессирующей ферменты, вовлечённые в синтез андрогенов и их инактивацию. Синтез и инактивация тестостерона при воздействии 17β -гидроксистероид-дегидрогеназы (17β HSD) 5 типа и 17β -HSD 2 типа, соответственно, играют важную роль в развитии лёгких. В частности, в регуляции морфологических изменений и процессе созревания легочной ткани, принимают участие глюкокортикоиды, которые, в том числе усиливают синтез сурфактанта эпителиальными клетками 2 типа. Процесс созревания эпителиальных клеток 2 типа регулируется под влиянием эпителиально-фибробластных клеточных связей и вовлечения паракринных факторов, секретируемых фибробластами именно под стимулирующим влиянием глюкокортикоидов. Этот позитивный эффект глюкокортикоидов ингибируется андрогенами, связывающимися со специфическими рецепторами, присутствующими на фибробластах. Известны несколько механизмов метаболизма глюкокортикоидов, в том числе инактивация и реактивация их действия ферментом 17β -HSD [93].

Необходимо подчеркнуть, что риск реализации СДР и других респираторных нарушений при ПР связан, в том числе, с методом родоразрешения и значительно возрастает при кесаревом сечении. Так, частота СДР при кесаревом сечении составляет в 36 недель - 9,2%, в 37 недель от 4,3 до 7,0%, в 38 недель от 2,2 до 3,0%, а в 39 и более недель от 0,1 до 1,0%. Таким образом, риск развития СДР при родоразрешении путем операции кесарева сечения при ПР в 1,5-2,0 раза выше, чем при влагалищных родах .

Есть данные о связи генетических факторов в системе биосинтеза сурфактанта, в том числе нарушении транспорта железа, показана взаимосвязь расовой принадлежности женщин к риску реализации СДР, в первую очередь, представительниц кавказских регионов и афроамериканцев.

Транзиторное тахипноэ новорожденных (синдром «влажных» легких, синдром задержки внутриутробной легочной жидкости, СДР II типа) представляет возникающее в первые сутки, расстройство дыхания с усилением сосудистого рисунка и признаками гиперэрации лёгких на рентгенограммах, умеренным увеличением тени сердца. В подавляющем большинстве случаев, данное осложнение реализуется у доношенных или крупных недоношенных детей, родившихся при плановом кесаревом сечении и, предположительно связано с отсутствием «катехоламинового всплеска» в ответ на родовой стресс. Отмечена взаимосвязь тахипноэ с острой интранатальной асфиксией, применением наркотических анальгетиков в родах, а также с макросомией и, в первую очередь, диабетической фетопатией при сахарном диабете матери.

Основными патогенетическими звеньями развития тахипноэ новорожденных являются повышенное количество внутриутробно секретированной легочной жидкости и не полное ее удаление, что снижает проходимость мелких бронхов. Основными симптомами транзиторного тахипноэ новорожденных является одышка (до 60-80 дыхательных движений в минуту), появляющаяся с первых минут жизни и нарастающая в течение нескольких часов, западение межрёберных промежутков и грудины, цианоз, экспираторные шумы и мелкопузырчатые хрипы. Попытка ребёнка вытолкнуть избыточный воздух из альвеол сопровождается расширением альвеол, увеличением объема грудной клетки и гипоканией. Продолжительность данного патологического состояния, обычно, не превышает суток, однако в ряде случаев нарушение функции дыхания наблюдается до 2-5 суток. На рентгенограммах выявляется обогащённый

прикорневой сосудистый рисунок, повышенная прозрачность легочных полей, уплощение купола диафрагмы, реже отмечается скопление жидкости в междолевых щелях и реберно-плевральных синусах.

Новорождённые с развившемся тахипноэ требуют госпитализации в отделения интенсивной терапии для динамического наблюдения и проведения вспомогательной вентиляции в течение нескольких суток, санации содержимого дыхательных путей и обеспечения рационального температурного режима. При не осложнённом течении транзиторного тахипноэ прогноз, как правило, благоприятный.

1.3. Диагностическое значение методов оценки зрелости плода и легочной ткани и прогностические критерии реализации СДР при преждевременных родах.

Наиболее сложной и важной задачей при недоношенной беременности, является оценка функционального состояния плода и прогнозирование развития наиболее распространённых постнатальных осложнений. К сожалению, интерпретация традиционных неинвазивных методов пренатальной диагностики при недоношенной беременности сложна, что связано с незрелостью функциональных систем жизнеобеспечения плода и отсутствием достоверных критериев оценки его состояния. До настоящего времени не разработаны антенатальные неинвазивные прогностические критерии реализации основной постнатальной патологии при ПР, - синдрома дыхательных расстройств и врождённой инфекции, а также пути профилактики данных осложнений.

В современном акушерстве контроль за течением беременности основан на анатомической и функциональной оценке состояния плода. Антенатальное ультразвуковое исследование играет определяющую роль для принятия решения о пролонгировании беременности и имеет первостепенное значение в динамическом наблюдении, включающем оценку объема околоплодных вод, параметров зрелости плода и

определении косвенных признаков реализации инфекционного процесса [35].

Учитывая прогрессивное снижение частоты СДР с увеличением срока беременности, наиболее значимым прогностическим признаком развития дыхательных нарушений является определение гестационного возраста плода и его степени зрелости. В качестве косвенных ультразвуковых маркеров зрелости плода используется сравнительная оценка эхогенности легочной ткани и печени, структура эхогенности кишечника, ядер окостенения трубчатых костей, а так же степень зрелости плаценты. Однако, данные литературы по это вопросу противоречивы. Более точными являются методы оценки зрелости лёгких по анализу околоплодных вод, в том числе отношение концентраций фосфатидилхолина (лецитина) и сфингомиелина, а так же уровня фосфатидилглицерина (ФГ), определение количества ламеллярных телец альвеолярного эпителия, уровня жирных кислот плодных вод, и кортизола в пуповинной крови. Однако проведение амниоцентеза при ПР не получило широкого распространения, в связи с риском ятрогенной инициации родовой деятельности и ПРПО.

Легкие при эхографии выглядят как образования средней эхогенности, гомогенной эхоструктуры, занимающие при поперечном сканировании около 2/3 грудной клетки. С увеличением срока беременности эхогенность лёгких возрастает, что связано с постепенным развитием альвеолярных структур. Различают 3 степени зрелости лёгких: 0 - эхогенность лёгких ниже эхогенности печени, I - эхогенность лёгких и печени одинакова, II - эхогенность лёгких выше эхогенности печени. Повышение эхогенности паренхимы лёгких в основном начинает регистрироваться в III триместре беременности, что используется в качестве дополнительного критерия в оценке степени зрелости плода.

О размерах лёгких можно судить и по размерам грудной клетки. Дополнительным критерием в оценке размеров грудной клетки и лёгких может служить отношение окружности грудной клетки к окружности

живота, которое в норме во второй половине беременности является стабильным и составляет 0,89. С середины 90-х гг. до настоящего времени неоднократно предпринимались попытки применения трёхмерной эхографии для пренатального вычисления объема лёгких. D. Moeplin и соавт. (2005), провели сравнительный анализ определения объема лёгких при двух- и трёхмерной эхографии [78]. В двухмерном режиме объем лёгких рассчитывали по формуле: «площадь основания x 1/3 высоты», где площадь основания измерялась при поперечном сечении на уровне четырёхкамерного среза сердца, а высота лёгкого - на правой стороне в сагиттальном сечении в парамедиальной области (максимальный размер от верхушки правого лёгкого до диафрагмы). Для построения трёхмерного изображения лёгких они использовали максимальный по площади срез на уровне диафрагмы, средний срез на уровне четырёхкамерного изображения сердца и минимальный срез лёгких на уровне ключиц. Авторы разработали номограммы для 2D и 3D метода оценки объема лёгких и сделали вывод о том, что, несмотря на наличие современной ультразвуковой аппаратуры, достоверных различий в измерениях с помощью 2D и 3D изображения нет. Аналогичный вывод был сделан A. Bahmaie и соавт. (2000) о том, что трёхмерная эхография имеет значительные ограничения в связи с тем, что точность измерения зависит от очень многих факторов: подвижности плода, ожирения матери, а также от ограничения размеров рабочего объема для построения трёхмерного изображения [101]. Таким образом, попытка прогнозирования респираторной функции новорожденного на основании ультразвукового измерения длины и объема лёгких оказалась не состоятельной и этот показатель не нашёл широкого применения в практике в связи с большими погрешностями в оценке линейных параметров лёгких.

Визуализация ядра окостенения нижнего эпифиза бедренной кости (ядро Беклара) диаметром 4-5 мм также служит одним из косвенных признаков доношенности плода. Действительно ядро Беклара чётко определяется за 2-3 недели до родов, однако, ни его наличие, ни размер не имеют достоверной

связи с морфофункциональной зрелостью плода, в первую очередь, легочной ткани и не прогнозирует риск развития дыхательной дисфункции новорожденного.

Не получила подтверждения достоверной связи и ультразвуковая оценка зрелости кишечника плода, основанная на степени расширения петель кишечника, с постнатальной дыхательной недостаточностью.

Таким образом, ультразвуковая диагностика морфофункциональной зрелости плода, а так же внутриутробной инфекции имеет косвенные критерии, однако их достоверной связи с постнатальной реализацией дыхательной недостаточности не выявлено.

Метод доплерометрии широко используется для оценки различных параметров кровотока системы «мать-плацента-плод».

Уникальность кровообращения плода заключается в попадании оксигенированной крови, минуя камеры сердца в венозный синус. Плацентарная кровь через пупочную вену входит в венозный проток и сосудистую сеть печени. Венозный проток (Аранциев проток) впадает в нижнюю полую вену, куда поступает как смешанная артериальная кровь пупочной вены, так и кровь из нижних отделов туловища плода. Из нижней полой вены минуя евстахиеву заслонку, кровь направляется в правое предсердие. Из правого предсердия кровотоки образует два потока. Основной поток через овальное окно поступает в левое предсердие и далее, в левый желудочек и аорту, а меньшая часть вместе с кровью из верхней полой вены и коронарного синуса поступает в правый желудочек. Из правого желудочка основной объем крови через открытый артериальный проток (Баталов проток) поступает в нисходящую часть аорты, а 10-15% кровотока – в лёгочную артерию. Лёгочные сосуды плода резистентны и давление в них превышает системное, что и создаёт условия для шунтирования кровотока в нисходящий отдел аорты. Артериальный проток представляет собой, в отличие от крупных сосудов эластического типа, преимущественно мышечный сосуд с мощной вагусной иннервацией. Эта особенность

отличает артериальный проток от других артерий, имеющих клиническое значение после рождения плода. При этом, основная нагрузка приходится на правый желудочек, который через открытый артериальный проток снабжает кровью основные органы плода. По мере развития лёгких плода в период с 24 до 37 недель беременности, объем крови через Баталов проток уменьшается.

Минутный объем большого круга кровообращения складывается из венозно-артериального объема крови, поступающей через овальное окно и потока крови, поступающей в аорту через Баталов протока.

Применение цветного доплеровского картирования открыла возможность визуализации артериального протока с оценкой формы кривой скорости кровотока (КСК) и расчётных параметров, оценивающих систолический и диастолический потоки в нем. Изучение потока в артериальном протоке во время беременности возможно с 11 недель гестации, когда одновременно визуализируются лёгочная артерия и Баталов проток [37]. Однако наиболее оптимальный срок исследования Баталова протока после 17 недель, когда доступна для анализа конечная диастолическая волна кровотока. Скорость потока в Баталовом протоке зависит от градиента давления между аортой и легочной артерией, а так же диаметра протока. С прогрессированием беременности имеет место увеличение параметров скорости кровотока в протоке, за исключением индекса пульсации, который остаётся постоянным.

Дыхательные движения плода оказывают влияние на пиковую скорость как систолического, так и диастолического кровотока в протоке. При развитии гипоплазии лёгких это влияние уменьшается, изменяется форма волны скоростей кровотока, особенно в 3 триместре беременности. В период активных дыхательных движений имеет место уменьшение по времени пиковых систолических и средних скоростей в артериальном протоке. При констрикции Баталова протока повышается систолическая и диастолическая пиковая скорость. С введением в практику анализа

биофизического профиля плода (БФП), включающего оценку ряда дискретных параметров, в том числе, дыхательных движений (ДД), двигательной активности (ДА), мышечного тонуса (МТ) и объема околоплодных вод (ООВ) достигнуто значительное снижение перинатальной смертности [102]. В то же время, в современной литературе отсутствуют исследования, посвященные оценке взаимосвязи поведенческого статуса плода с постнатальными осложнениями и риском реализации СДР, за исключением гипоксии новорожденного.

Возникающие с 15-17 недель беременности и продолжающиеся вплоть до родоразрешения ДД плода, являются необходимым условием роста легочной ткани и клеточной дифференцировки. Экспериментально и клинически доказано, что отсутствие ДД ведёт к гипоплазии лёгких . Получены данные о влиянии дыхательной активности плода на гемодинамику в системе полых вен и развитие функции левого желудочка [80]., а так же о значительном снижении сопротивления кровотока в легочных венах в период дыхательной активности плода .

На наш взгляд, перспективным может быть изучение дыхательной активности плода и ее связи с постнатальной дыхательной недостаточностью, обусловленной как развитием респираторного дистресс-синдрома, так и врожденной пневмонией. Так, в исследовании Sherer D.M. и соавт. (1997) показана взаимосвязь отсутствия дыхательных движений плода с внутриматочным инфицированием при преждевременных родах и интактном плодном пузыре. Romero Arauz J.F и соавт. (2005) показали, что и общая оценка биофизического профиля плода менее 6 баллов имеет связь с ранней неонатальной инфекцией [97]. Таким образом, анализ литературы, посвященный взаимосвязи и прогностической ценности дыхательных движений плода и биофизической активности в целом в отношении постнатального исхода и реализации СДР даёт основания предполагать позитивное влияние ДД на развитие респираторной функции плода и

новорожденного. Однако, представленные данные противоречивы, немногочисленны и требуют, на наш взгляд, дальнейшего анализа.

1.4. Антенатальная профилактика синдрома дыхательных расстройств.

Очевидно, что приоритетной задачей должно быть устранение основного фактора риска развития СДР, то есть самих преждевременных родов. Медикаментозная профилактика, основанная на результатах экспериментальных и клинических исследований, позволяет в значительной степени снизить частоту респираторных нарушений и неонатальной смертности глубоко недоношенных детей. Данные литературы указывают, что синтез фосфатидилхолина увеличивают тиреоидные гормоны, эстрогены, пролактин, эпидермальный фактор роста, а секрецию фосфолипидов сурфактанта из альвеолоцитов 2-го типа в значительной степени стимулируют глюкокортикоиды. Имеются данные о том, что адренергические агонисты увеличивают секрецию сурфактанта в потенциальные воздушные пространства и лечение матери β 2-адренергическими средствами может уменьшить тяжесть СДР новорождённого. В некоторых исследованиях подчёркивается положительная роль агонистов β 2-адренорецепторов в снижении частоты СДР в 3 и более раза, и неонатальной смертности, не связанных с эффектом пролонгирования беременности. Однако, назначение высоких доз или длительных курсов адреномиметиков может истощить резервы сурфактанта и вызвать ряд осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы матери [103].

Наиболее эффективной специфической профилактикой СДР является глюкокортикоидная терапия (ГКТ). Впервые кортикостероиды с целью профилактики СДР плода были применены Liggins G.C. и Howie R. в 1972 году [65]. Предпосылкой к применению кортикостероидов явились данные о том, что пневмоциты II порядка синтезируют и секретируют сурфактант, состоящий из липидов и протеинов, который появляется в легочной ткани в

период с 24 по 28 неделю гестации [65, 66]. Авторы показали, что лёгочный сурфактант поддерживает стабильное состояние альвеол и нормальную функцию легких, а его дефицит у недоношенных новорожденных часто приводит к развитию СДР плода. Кортикостероиды известны своим ускоряющим эффектом на процессы созревания развивающихся регулируемых протеинов, и стимулирующим эффектом на процессы клеточной дифференцировки многочисленных клеток, включая альвеолоциты II порядка. Помимо увеличения продукции сурфактанта, кортикостероиды способствуют увеличению эластичности легочной ткани и максимального объема лёгких. Позднее проводились работы, в результате которых было доказано, что антенатальное применение кортикостероидов приводит к снижению СДР более чем на 50%, хронических заболеваний легких (ХЗЛ), неонатальной и детской смертности, а так же увеличению эффективности постнатальной сурфактантной терапии [104].

Из числа кортикостероидных препаратов, наиболее предпочтительны дексаметазон и бетаметазон. Эти кортикостероиды быстро «проходят» через плаценту в биологически активных формах, обладают слабой иммуносупрессивной активностью, лишены минералокортикоидной активности и обладают более продолжительным периодом действия, чем кортизол. Профилактика синдрома проводится парентерально. Оральный путь введения глюкокортикоидов не эффективен и в настоящее время не используется. На данный момент существует два равнозначных по эффективности лечебных режимов кортикостероидов: это введение двух доз бетаметазона по 12 мг внутримышечно в течение 24-часов или четыре введения, дексаметазона по 6 мг через 12 часов. Существует мнение, что двукратное введение кортикостероидов более удобно и несколько более экономично. Положительный эффект наблюдается при экспозиции от 24 до 48 часов и продолжается до 7 суток. Согласно предварительным результатам международных многоцентровых исследований, профилактическая эффективность пренатального использования

бетаметазона выше, чем дексаметазона. Ретроспективные исследования показали, что кортикостероиды значительно снижают частоту внутрижелудочковых кровоизлияний, некротического энтероколита, неонатальной смертности и необходимости применения сурфактантной терапии, не приводя при этом к раннему неонатальному сепсису [40]. Дополнительным благоприятным эффектом глюкокортикоидной терапии является вазодилатация легочных артерий и повышение оксигенации легочной ткани. Известно, что персистирующая лёгочная гипертензия новорожденных связана с повышенным оксидативным стрессом легочной артерии. Доказано, что антенатальное применение бетаметазона значительно уменьшает оксидативный стресс, способствует вазодилатации легочных артерий при персистирующей легочной гипертензии и улучшает постнатальную оксигенацию у плодов овец, что, по мнению Konduri G. И соавт. (2013) потенциально может иметь положительный эффект при ПР [62].

Исследования отдалённых результатов развития детей, получивших один антенатальный курс кортикостероидов показали отсутствие патологии со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной, костной систем, а также нормальное психомоторное и эмоциональное развитие. Проведение повторных курсов ГКТ снижает частоту СДР и тяжёлых постнатальных осложнений в первые недели жизни. В настоящее время, отсутствуют доказательства неблагоприятного влияния повторных курсов ГКТ на здоровье матери и новорожденного. К побочным эффектам и осложнениям можно отнести гипергликемию, иммуносупрессию и лейкоцитоз. Эти изменения могут имитировать синдром системной воспалительной реакции и служить поводом для досрочного родоразрешения. При сочетанной терапии β -адреномиметиками и глюкокортикоидами в высоких дозах у беременных может развиваться лёгочно-сердечная недостаточность с отёком лёгких.

Противопоказаниями к назначению глюкокортикоидов являются острая бактериальная и вирусная инфекция, опоясывающий лишай, обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, недостаточность кровообращения III степени, бактериальный эндокардит, активная форма туберкулёза, тяжёлые формы сахарного диабета, остеопороз, тяжёлая преэклампсия, порфирия.

Остаётся дискуссионным вопрос о влиянии ГКТ на инфекционные осложнения матери, плода и новорожденного. Ряд авторов указывают на увеличение частоты инфекционных осложнений с возможным угнетением иммунных реакций у новорожденных, в том числе сепсиса, при профилактическом применении глюкокортикоидов, однако эти данные не подтверждены с позиций доказательной медицины. Большинство исследований, в том числе многоцентровых, подтверждают, что глюкокортикоиды, снижая частоту СДР, не увеличивают риск реализации инфекционных осложнений матери и плода, в том числе при ПРПО, не оказывают серьёзного влияния на иммунную систему матери и не усиливают иммуносупрессию. Более того, даже при развитии гистологически подтвержденного ХА профилактическая ГКТ значительно снижает частоту СДР и неонатальную смертность без увеличения риска сепсиса новорожденного [7].

При ПРПО, введение средств для стимуляции созревания сурфактанта и пролонгирование беременности после 34 недель считается не целесообразным, так как не влияет на показатели перинатальной смертности [11, 3, 61, 77, 98]. В то же время, существует мнение, что интраамниальная инфекция, связанная с длительным безводным промежутком, и реализующаяся в 42-80% случаях, способствует созреванию лёгких плода и снижает частоту респираторных нарушений [95]. В эксперименте на овцах показано, что интраамниальное введение эндотоксина E.Coli достоверно в большей степени повышает концентрацию липидов и протеинов сурфактанта, чем при применении бетаметазона, и в 2-

3 раза увеличивает воздушный объем лёгких. Однако, Hallak M. и Bottoms S.F. (1993) при анализе 1395 беременностей, осложнившихся ПРПО в 24 - 36 недель, не нашли достоверной связи с ускорением созревания лёгких [105]. Таким образом, стимулирующее влияние ПРПО на зрелость легочной ткани подвергается сомнению многими авторами и требует дальнейшего изучения.

Аntenатальная профилактика СДР кортикостероидами рекомендована при всех случаях угрозы преждевременных родов в сроке до 35 недель гестации. В более поздние сроки ГКТ рекомендуется при наличии признаков, указывающих на незрелость лёгких, при беременности высокого риска с плановым родоразрешением в сроке 35-39 недель, при документировано подтверждённой незрелости лёгких плода (анализ амниотической жидкости с определением индекса лецитин/сфингомиелин, фосфатидилглицерола и ламеллярных телец). При многоплодной беременности, предполагается, что дополнительный курс антенатальных стероидов также может быть полезен [45,47].

По данным некоторых исследований, проведение антенатальной кортикостероидной терапии при ПР без выделения групп риска, не снижает частоту респираторных осложнений новорожденных, в том числе СДР, транзиторное тахипноэ и реанимационные мероприятия в родильном зале с применением искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Однако, несмотря на то, что в рандомизированных контролируемых исследованиях не выявлено существенной пользы в этих сроках беременности, до настоящего времени, не определены показания и группы риска по реализации СДР при ПР, а данные литературы по этому вопросу противоречивы. Так, Serrano G.I.M. и соавт. подтвердили, что антенатальное назначение кортикостероидов в сроках 34-36 недель может значительно уменьшить тяжесть состояния новорожденных и стоимость интенсивной терапии [106].

1.5. Акушерская тактика ведения преждевременных родов.

Акушерская тактика ведения угрожающих и начавшихся ПР предполагает различные подходы к лечению, в том числе токолитической терапии, антенатальной профилактики СДР, методам родоразрешения и не является единой и общепринятой. Результаты ряда исследований, касающихся профилактики перинатальных осложнений, в том числе СДР, внутриутробной инфекции, гипоксического поражения ЦНС, противоречивы. Тем не менее, в настоящее время получены данные и постулированы следующие рекомендации по ведению преждевременных родов, основанные на позиции доказательной медицины.

Действительно, результаты многих исследований показали, что пролонгирование беременности, осложнённой ПРПО после 32-34 недель не снижает перинатальные потери, в том числе неонатальную заболеваемость и смертность [17, 64], но достоверно увеличивает риск неонатального сепсиса [52] и частоту реализации хориоамнионита после 32 недель [4, 11]. Доказано, что при колонизации родового канала стрептококком группы В немедленное родоразрешение снижает риск реализации неонатального сепсиса. В том числе, отсутствуют убедительные данные о преимуществе немедленного родоразрешения, по сравнению с выжидательной тактикой в случаях ПРПО при ПР. Так, по данным крупномасштабного исследования Lim J.J и соавт. (2010) при ПРПО в 34-36 недель беременности, частота перинатальной смертности и заболеваемости достоверно не отличалась при срочном родоразрешении путём кесарева сечения и спонтанном развитии родовой деятельности в аналогичных гестационных группах. При этом частота хориоамнионита, перинатальной смертности и заболеваемости, в том числе СДР, была ниже при родоразрешении в 36 недель, по сравнению с родоразрешением в 34 и 35 недель беременности [48,49,67].

При шеечном серкляже инфицированный шовный материал является источником дополнительного интраамниального обсеменения, и удаление швов целесообразно. В то же время по данным McElrath Th.F. и соавт.,

(2000) при наличии швов на шейке матки нет достоверной разницы в продолжительности латентного периода, сроке гестации к моменту родов, развитию ХА, неонатальной заболеваемости и смертности по сравнению с беременными с удалёнными швами [74].

Учитывая высокую распространённость СДР новорожденных при ПР и необходимость оказания дорогостоящей медицинской помощи при госпитализации в отделения интенсивной терапии, актуальным, на наш взгляд, является проведение анализа структуры патологии новорожденных при ПР, разработка достоверных неинвазивных методик определения зрелости легочной ткани, оценка эффективности профилактики СДР глюкокортикоидами и необходимости ее проведения при поздних преждевременных родах, определение групп риска по реализации постнатальных осложнений.

Таким образом, анализ представленных данных указывает на необходимость дальнейшего изучения особенностей течения и разработки оптимальной тактики ведения беременности и родов после 34 недель.

Глава 2. Материал и методы исследования.

2.1. Характеристика и объем клинического материала.

С целью изучения эпидемиологии преждевременных родов за период 2017-2019 г. на базе кафедры акушерства гинекология №1 Бухарского городского родильного комплекса проведен клиничко-анамнестический анализ 80 беременных женщин с преждевременными родами в сроке гестации 22-37 недель. Из них 50 женщин обследовано ретроспективно, 30- проспективно. Контрольную группу составили 30 беременных в сроке гестации 38-40 недель беременности. Для решения поставленных задач проведено комплексное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование беременных. Постнатальный исход новорожденных прослежен до выписки из стационара.

В зависимости от тактики ведения беременности, а так же поставленных задач нами проведено 2 этапа исследования. На 1-ом этапе проведен анализ

течения и исходов 50 преждевременных родов с учетом метода родоразрешения.

Основными задачами 1-го этапа исследования были: (1) изучение эпидемиологии и определение факторов риска ПР, (2) определение частоты и структуры развития постнатальных осложнений новорожденных при преждевременных родах в зависимости от метода родоразрешения (3) формирование групп беременных и плодов высокого риска реализации следующих постнатальных осложнений: синдрома дыхательных расстройств (в том числе болезни гиалиновых мембран), врожденной инфекции (врожденной пневмонии, неонатального сепсиса), (4) разработка прогностических критериев развития дыхательной недостаточности на основании клинико-лабораторных и инструментальных методов. Определение факторов риска ПР (22 – 37 недель) проведено на основании сравнительного анализа основной группы пациенток с ПР 1-го этапа исследования (n=50) с контрольной группой пациенток (n=30), беременность у которых завершилась в сроки 38 – 40 недель рождением живых, доношенных детей со средней массой тела 3382 грамм и оценкой по шкале Апгар 7 - 10 баллов. Все дети были выписаны из родильного стационара на 5 - 6 сутки жизни в удовлетворительном состоянии. 2-ой этап исследования включал проспективный сравнительный анализ течения неонатального периода и перинатальной заболеваемости 30 преждевременных родов. 2-ой этап исследования включал проспективный сравнительный анализ течения неонатального периода и перинатальной заболеваемости 30 преждевременных родов в случаях проведения профилактики СДР дексаметазоном в группах высокого риска реализации дыхательных нарушений, а также проведения антибактериальной терапии в случаях патологического роста микрофлоры родовых путей, с учетом разработанных на 1-ом этапе исследования методов прогнозирования

неонатальных осложнений и критериев формирования групп риска по перинатальной заболеваемости.

Основная задача 2 этапа исследования заключалась в проведении сравнительного анализа перинатального исхода и структуры заболеваемости новорождённых в сроках 22-37 недель беременности с проведенной комплексной профилактикой постнатальной патологии. Распределение клинического материала 1 этапа исследования по подгруппам, представлены в таблице 2.1.

Таблица 2.1. Группы обследованных.

Клинические группы	n
Контрольная группа (своевременные роды) в сроке 38-40 недель	30
Основная группа 1 этапа исследования (преждевременные роды) в сроке 22-36(6) недель ретроспектив	50
Основная группа 2 этапа исследования (преждевременные роды) в сроке 22-36(6) недель проспектив	30

В зависимости от постнатального исхода новорождённых беременные контрольной (своевременные роды) и основных групп 1-го и 2-го этапа исследования (преждевременные роды в сроках 22–37 недель) были распределены по подгруппам. Подгруппы А составили беременные новорождённые, которых потребовалось оказания реанимационной помощи в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). В Подгруппы вошли беременных, у которых роды закончились рождением условно здоровых детей находившихся в физиологическом детском отделении (ДО) и выписанные из стационара в удовлетворительном состоянии.

2.2. Критерии исключения.

С целью исключения влияния ряда акушерских осложнений и факторов на результаты антенатального мониторинга и постнатального исхода в обследуемые группы и подгруппы настоящего исследования не включены беременные с многоплодной беременностью, экстрагенитальной патологией, как правило, связанной с неблагоприятным перинатальным исходом (сахарный диабет, нефрит, тяжелая артериальная гипертензия, гипертиреоз и др.). Исключены из обследования плоды с врожденными пороками развития, наследственными заболеваниями и стигмами дизэмбриогенеза. Плоды с врожденными пороками развития, исключенные из исследования, в структуре ПР составили 1,49%. 4 случая ранней неонатальной смертности (0,26‰) не вошли в статистический анализ.

2.3. Общие принципы ведения пациенток 1-го этапа исследования.

Все беременные были госпитализированы в стационар по поводу угрожающих или начавшихся преждевременных родов, а так же в первые часы с момента излития околоплодных вод. При поступлении был проведен сбор анамнеза, общее и специальное акушерское обследование. При поступлении в стационар всем беременным с угрожающими или начавшимися преждевременными родами проводилась токолитическая терапия при отсутствии противопоказаний, в том числе признаков воспалительной реакции, кровотечения и гипоксии плода. Значительного снижения активности коленных рефлексов или диуреза менее 30 мл/час являющихся показанием к прекращению токолиза в нашем исследовании не наблюдалось. Энтеральный токолиз проводили препаратом Нифедипин в суточной дозе 30 мг в сутки. Частота неэффективного токолиза, как

правило, связанная с реализацией интраамниальной инфекции, поздним началом лечения или другими неустановленными причинами на 1-ом этапе исследования, в целом составила 10,1%.

Аналогично пациенткам 1-го этапа исследования, все беременные были госпитализированы в стационар по поводу угрожающих или начавшихся преждевременных родов, а так же в первые часы с момента излития околоплодных вод. При отсутствии показаний к экстренному родоразрешению проводилась токолитическая терапия, аналогичная 1-му этапу исследования. Частота неэффективного токолиза, составила 9,5% и была сопоставима с беременными 1-го этапа исследования.

В группах высокого риска по реализации СДР, разработанных на 1-ом этапе исследования, и при отсутствии показаний к срочному или экстренному родоразрешению мы проводили профилактику СДР дексаметазон в курсовой дозе 24 мг в/м по 6 мг через 8 часов.

2.4. Общие принципы ведения пациенток 2-го этапа исследования.

На 2-ом этапе исследования профилактику синдрома дыхательных расстройств (СДР) плода проводили беременным, включенным в группу высокого риска реализации дыхательной недостаточности, на основании разработанных на 1 –ом этапе прогностических критериев. Использовали следующие схемы профилактики СДР: Дексаметазон в курсовой дозе 24 мг в/м по 6 мг через 8 часов.

2.5. Мониторинг состояния плода.

Определение срока гестации осуществляли путем сопоставления данных клинико-анамнестического обследования и результатов ультразвуковой фетометрии. Антенатальная диагностика состояния плода включала проведение ультразвуковой фетометрии и плацентометрии, кардиотокографии, оценки биофизического профиля плода, а так же доплерографического исследования кровотока в артерии пуповины, аорте

плода, средней мозговой артерии, оценен характер легочного кровотока плода и маточно-плацентарного кровотока.

Ультразвуковое исследование.

Ультразвуковое сканирование в реальном масштабе времени проводили по общепринятой методике на ультразвуковом аппарате Mindrey D 6600 с использованием конвексного датчика частотой 5,0 МГц.

Всем беременным проведено комплексное ультразвуковое исследование, включающее фетометрию, цервикометрию, плацентометрию, определение объема околоплодных вод, а так же биофизическую активность плода. По данным ультразвукового исследования оценивали положение и предлежание плода, а также следующие биофизические параметры: частоту и тип дыхательных движений, двигательную активность и мышечный тонус плода, объем околоплодных вод и степень зрелости плаценты. При проведении фетометрии определяли бипариетальный, лобно-затылочный размер, окружность головы, грудной клетки и живота, длину бедра, большеберцовой кости и плеча.

Биофизический профиль плода.

Высокая прогностическая ценность метода оценки биофизического профиля плода подчеркивается огромным большинством исследователей. Однако, фундаментальные работы, посвященные биофизическому профилю, проводились при доношенной беременности, что на наш взгляд может снижать ценность метода в ранние сроки гестации. При проведении оценки биофизической активности плода нами взята за основу шкала, предложенная Vintzileos (1983). В целях соблюдения условий "чистоты" эксперимента исследования проводились в одинаковое время суток с 10.00 до 12.00 часов. При анализе полученных результатов нами рассчитана прогностическая ценность каждого параметра

шкалы БФП с учетом постнатального исхода беременности, а так же проведен анализ связи дискретных параметров БФП и основной постнатальной патологии новорожденных.

Допплерометрия плодового, плацентарного и плодовоплацентарного кровотока. Допплерометрия проводилась на аппарате ALOKA – SSD 4000 (Япония) с использованием конвексного датчика частотой 5,0 МГц в цветном и энергетическом режиме эхо - сигнала по общепринятой методике в одинаковое время суток после еды. Оценивался уголнезависимый параметр скоростей кровотока в артерии пуповины, нисходящем отделе аорты плода и обеих маточных артерий - систоло - диастолическое отношение (СДО). Оценка индексов кровотока проводилась как при скрининговом, при поступлении беременных в стационар, так и динамическом обследовании. Интерпретацию результатов оценки состояния плода проводили ретроспективно на основании постнатального исхода. Применение цветного доплеровского картирования позволило визуализировать и провести изучение кривых скоростей кровотока плода в артериальном протоке, венозном протоке, легочных артериях, а так же в периферических сосудах легких.

2.6. Оценка состояния новорожденных и анализ заболеваемости.

Оценку состояния новорожденных проводили с момента рождения. По показаниям проводили реанимационные мероприятия сразу после рождения с последующим наблюдением в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных. Состояние новорожденного оценивали по следующим критериям:

1. Антропометрические параметры.

Соответствие антропометрических данных новорожденного его гестационному возрасту, определяли по системе перцентильных кривых

(А.В.Мазурин, И.М.Воронцов. Пропедевтика детских болезней. 2-е издание. Санкт-Петербург. 2000г.).

2.Оценка состояния новорожденного по шкале Апгар на 1-ой и 5-ой минуте после рождения.

3.Структура заболеваемости новорождённых.

3.1.Патология респираторной функции.

3.1.1.Транзиторное тахипноэ.

3.1.2.Синдром дыхательных расстройств лёгкой и тяжёлой степени.

3.2.Врождённая инфекция.

3.2.1.Внутриутробная пневмония.

3.2.2.Генерализованная инфекция.

3.3.Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС.

3.4.Асфиксия новорожденного лёгкой, средней/тяжёлой степени.

Оценку состояния новорождённых проводили совместно с неонатологами сразу после рождения и после постановки диагноза.Оценка тяжести дыхательных расстройств недоношенных новорожденных по шкале В.Сильвермана. Особенностью шкалы является то, что в ней не учитываются такие признаки дыхательной недостаточности как одышка и цианоз, появление которых может быть обусловлено и внелегочными причинами. По шкале В.Сильвермана, при суммарной оценке в 10 баллов у новорожденного наблюдается крайне тяжелый СДР, 6-9 баллов - тяжелый, 5 баллов - средней тяжести, 1-4 балла - начинающийся СДР.Структура госпитализации и продолжительность госпитализации в раннем неонатальном периоде.

2.7. Методы обследования на инфекции.Микроскопическое исследование отделяемого влагалища и цервикального канала

Микроскопическое исследование отделяемого влагалища и цервикального канала было проведено при окрашивании мазков по Граму. Степень выраженности лейкоцитов в вагинальном отделяемом и цервикальном секрете оценивали как значительную при количестве более 50 поле зрения; умеренную – от 20 до 50 лейкоцитов в поле зрения; в пределах нормы – от 1 до 20 лейкоцитов в поле зрения.

Бактериологический метод

Бактериологический метод (тест-системы, посев на 5% кровяной питательный агар и среды накопления) включал качественное и количественное выделение и идентификацию микроорганизмов из отделяемого цервикального канала, с целью определения их чувствительности к антибиотикам. У всех выделенных микробных агентов определяли чувствительность к антибиотикам диско-диффузионным методом. Исследование проводилось до начала приема антибактериальных препаратов. Кроме этого, учитывался интервал после приема антибиотиков (свыше 6 недель).

Принцип метода. С целью выделения чистых культур микроорганизмов, установления их вида и определения чувствительности к антибактериальным препаратам производят посев исследуемого биоматериала на питательные среды. Таким способом выделяют бактерии, грибы, микоплазму, уреоплазму; а также определяют чувствительность микроорганизма к антибактериальным препаратам. Метод позволяет уточнить концентрацию микроорганизма в полученной среде, что во многих случаях является очень важным. Диагностически значимое количество микроорганизмов, выявляемых этой методикой, соответствует 10^4 КОЕ/мл и более.

Ход определения. Для данной методики используют различные питательные среды, позволяющие выделить наибольшее количество видов

микроорганизмов. Оптимальными являются питательные среды, содержащие кровь животного или человека, а также сахарный бульон, среды для анаэробов. Одновременно производят посев на дифференциально-диагностические и селективные (предназначенные для определенного вида микроорганизмов) среды. Посев осуществляют на стерильные чашки Петри, которые предварительно заливают питательную среду для роста микроорганизмов. Чашки Петри с посевами инкубируют в термостате при определенных температурных, а для микроорганизмов газовых (например, для выращивания анаэробов создают условия с низким содержанием кислорода) режимах в течение 18-24 часов. Затем чашки Петри просматривают. Количественную обсемененность доставленного биоматериала микрофлорой определяют по числу колониеобразующих единиц в 1 мл или 1 мг исследуемого образца. При просмотре чашек Петри выявляют некоторые особенности изменения среды, ее просветления в процессе роста культуры. Колонии отсевают на плотные, жидкие, полужидкие питательные среды, оптимальные для культивирования определенного вида бактерий. Выделенные чистые культуры микроорганизмов подвергают дальнейшему изучению в диагностических тестах, основанных на морфологических, ферментативных, биологических свойствах и антигенных особенностях, характеризующих бактерий соответствующего вида или варианта.

Определение чувствительности к антибактериальным препаратам

При определении чувствительности диско-диффузным методом на поверхность агара в чашке Петри наносят бактериальную суспензию определенной плотности (обычно эквивалентную стандарту мутности 0,5 по McFarland) и затем помещают диски, содержащие определенное количество антибиотика. Диффузия антибиотика в агар приводит к формированию зоны подавления роста микроорганизмов вокруг дисков. После инкубации чашек

в термостате при температуре 35-37° С в течение ночи учитывают результат п путем измерения диаметра зоны вокруг диска в миллиметрах.

2.8. Гистологическое исследование последов.

В ходе исследования на базе Бухарского научного филиала экстренной и неотложной помощи выполнено 30 гистологических и патологоанатомических исследований последов с последующим сравнительным анализом полученных результатов с постнатальным исходом.

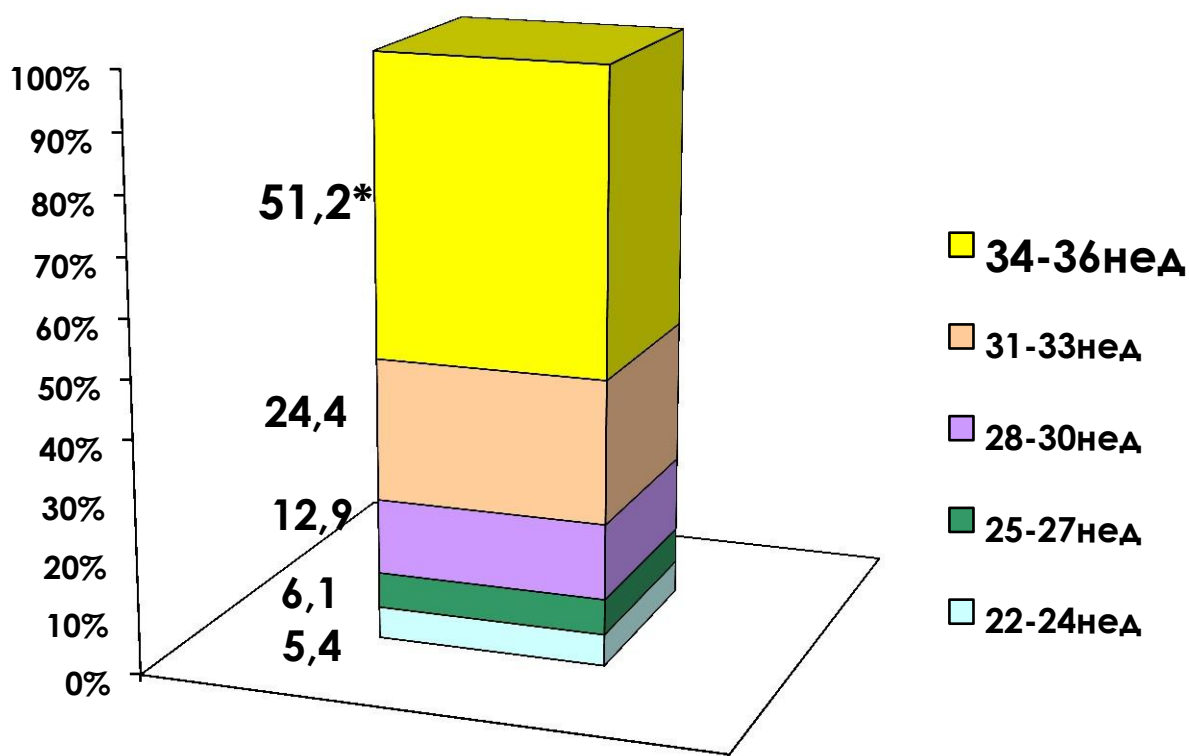
2.9. Статистическая обработка полученных данных.

Статистическую обработку полученных результатов производили с помощью пакета стандартных программ Statistica v.6.0. на базе PC Pentium IV. Программа предназначена для статистической обработки медицинского материала с группами малой выборки и использования количественных и качественных параметров. Для статистического анализа были использованы следующие методы. 1) Проверка нормальности распределения количественных признаков с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. 2) Для оценки критерия значимости в независимых группах представленных непараметрическими ранговыми величинами, использовали U-тест Mann-Whitney 3) Для групп, представленных параметрическими величинами использовался t - тест Student 4) Оценка корреляционной зависимости для непараметрических, ранговых величин проводили по методу Spearman (R), а для параметрических по методу Pearson (r). Доля пропущенных значений составила менее 1%.

Глава 3. Эпидемиология и факторы риска преждевременных родов. Клиническая характеристика групп.

3.1. Эпидемиология преждевременных родов. Перинатальные исходы преждевременных родов.

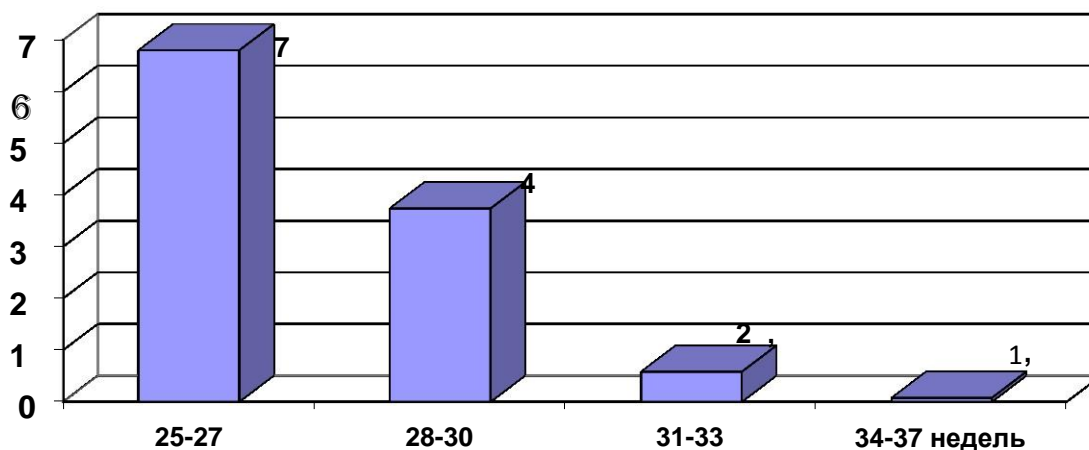
Ретроспективный анализ 50 преждевременных родов при одноплодной беременности, за период с 2017 - 2019 гг. Данные представлены на рисунке 3.1.



* $p < 0,05$ при сравнении с гестационными группами «22-24», «25-27», «28-30» и «31-33» недель.

Рисунок 3.1. Структура преждевременных родов в зависимости от срока гестации (n=80).

С точки зрения снижения и профилактики перинатальных потерь поздние преждевременные роды не являются столь же актуальными, как более раннее прерывание беременности. В тоже время, ранняя неонатальная смертность в данной гестационной группе, по нашим данным, основанным на анализе 80 преждевременных родов, составляет 3,7 %, что более чем в десять раз превышает популяционную частоту неонатальной смертности при доношенной беременности (рисунок № 3.2).



* $p < 0,05$ при сравнении с гестационными группами «22-24», «25-27», «28-30» и «31-33» недель.

** $p < 0,05$ при сравнении с гестационными группами «22-24», «25-27», и «34-37» недель.

Рисунок 3.2. Смертность новорожденных в ОРИТ в зависимости от срока гестации (n = 80).

Кроме того, новорожденные в 34-37 недель часто требуют оказания комплексной реанимационной помощи (рисунок 3.3), в том числе вспомогательной респираторной поддержки, введения сурфактанта и, не редко, длительной антибактериальной терапии, что в значительной степени увеличивает продолжительность госпитализации (рисунок 3.4).

3.2. Клиническая характеристика групп. Факторы риска преждевременных родов.

С целью изучения факторов риска поздних преждевременных родов, нами проведена сравнительная оценка данных социального, соматического, акушерско-гинекологического анамнеза, а также особенностей течения беременности и структуры акушерских осложнений в группах своевременных родов и поздних преждевременных родов. Учитывая проведение 2-го этапа исследования, основанного на оптимизированной акушерской тактике ведения пациенток с ПР, и сравнительной оценки его

результатов с тактикой 1-го этапа, клинико-anamнестический анализ проведён в группах ПР двух этапов исследования.

3.2.1. Анализ данных социального, соматического и акушерскогинекологического анамнеза матерей.

Учитывая данные о влиянии социально - бытовых, психологических и профессиональных факторов на частоту развития преждевременных родов, нами рассмотрена социальная принадлежность, профессиональная занятость, уровень образования и материальный статус пациенток в исследуемых группах. Межгрупповой клинический анализ беременных контрольной (своевременные роды) и основных групп 1-го и 2-го этапов исследования (поздние преждевременные роды) показал, что все обследованные пациентки были в возрасте от 20 до 28 года. Распределение по возрастным группам представлено в таблице 3.1.

Таблица 3.1. Возраст беременных клинических групп.

Клинические группы	n	Me \pm m (лет)
Контрольная группа	30	23,8 \pm 2,1
Основная группа 1 этапа	50	27,6 \pm 1,6
Основная группа 2 этапа	30	21,9 \pm 3,2

По нашим данным, в подавляющем большинстве случаев ПР отмечаются у молодых женщин активного репродуктивного возраста. Наибольшая частота как своевременных, так и ПР отмечалась в возрасте 26 - 30 лет, что не позволяет рассматривать данный критерий как фактор риска преждевременных родов, несмотря на тенденцию к увеличению возраста первородящих в последние десятилетия.

Учитывая данные о влиянии социально - бытовых, психологических и профессиональных факторов на частоту развития невынашивания

беременности и преждевременных родов, нами рассмотрена профессиональная занятость женщин в исследуемых группах. Данные представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2. Профессиональный состав клинических групп.

Профессиональный состав	Контрольная группа (n=30)		Основная группа 1 этапа (n=50)		Основная группа 2 этапа (n=30)	
	n	%	n	%	n	%
Учащиеся	10	33,3 %	15	30 %	10	33,3 %
Домохозяйки	20	66,7 %	35	70 %	20	66,7 %

Менее 60% пациенток в течение беременности не работали. Работающие пациентки не имели производственных вредностей и тяжелых условий труда. Более 40% женщин в обеих группах принадлежали к среднему и высокому социально - экономическому уровню. Беременные обеих основных групп с низким материальным положением составили 18,6%, что не имело статистически значимой разницы с контрольной группой (11,5%). Одиноким беременным, не планировавшим деторождение вне брака и, традиционно, представляющим собой контингент высокого риска по преждевременным родам, составили в группах сравнения от 0,3 до 1,2%, что не позволяет в рамках исследования подтвердить значимость данного фактора.

Уровень образования пациенток был также сравним в исследуемых группах и статистически достоверных отличий не имел. Доля студентов, также относящихся к группе высокого риска преждевременных родов и других осложнений беременности, составила от 0,7 до 1,2%. Таким образом, составляющие критерии социально-экономического положения пациенток

статистически не отличались, что указывает на отсутствие достоверного влияния уровня жизни на развитие ПР и возможность корректного последующего сравнения результатов в основных группах 1-го и 2-го этапов исследования. Особенности менструальной функции беременных клинических групп, в том числе возраст наступления менархе, продолжительность менструального цикла и кровотечения не имела статистически достоверных различий. Средний возраст наступления менархе статистически не отличался и составил $12,2 \pm 1,1$ года, средняя длительность менструального цикла составила $28,8 \pm 2,4$ дня, а продолжительность менструального кровотечения - $5,0 \pm 1,2$ дня. Характеристика менструальной функции представлена в таблице 3.3.

Таблица 3.3. Менструальная функция пациенток клинических групп.

Менструальная функция	Контрольная группа (n=30) M±m	Основная группа 1 этапа (n=50) Me ±S ²	Основная группа 2 этапа (n=30) Me ±S ²
Возраст менархе, лет	11,3±1,5	12,0±1,2	11,6±1,1
Продолжительность менструального цикла, дни	28,3±1,9	29,0±2,2	28,1±1,7
Продолжительность менструального кровотечения, дни	5,1±0,4	5,3±0,3	5,2±0,4

В результате сравнительного анализа репродуктивного анамнеза в контрольной и основных групп нами выявлены достоверные факторы риска поздних преждевременных родов.

Сравнительный анализ исходов предыдущих беременностей у женщин клинических групп представлен в таблице 3.4.

Представленные в таблице 3.4 данные, свидетельствуют о высокой общей экстрагенитальной заболеваемости во всех обследованных группах, в среднем достигающей около 85,0%.

Таблица 3.4. Структура экстрагенитальной патологии.

Экстрагенитальная патология	Контрольная группа (n= 30)		Основная группа 1 этапа (n= 50)		Основная группа 2 этапа (n= 30)	
	n	%	n	%	n	%
Заболевания МВС:						
хронический пиелонефрит	1	3,3	2	4	1	3,3
гестационный пиелонефрит	2	6,6	3	6	2	6,6
Заболевания сердечно-сосудистой системы	5	16,6	2	4	5	16,6
Ожирение	7	23,3	18	36	7	23,3
Анемия	15	50	25	50	15	50

* $p < 0,05$ при сравнении с основными группами 1-го и 2-го этапов исследования.

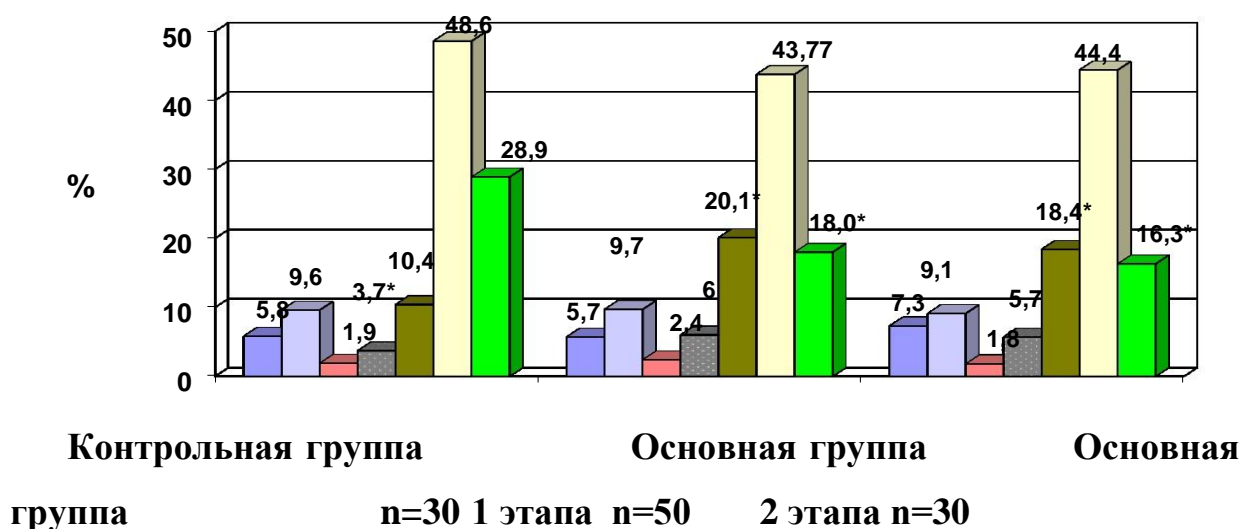
По нашим данным, среди нозологических форм экстрагенитальной патологии преобладали заболевания анемия и ожирение. Однако, по сравнению с контрольной группой, достоверных отличий выявлено не было, что не позволяет рассматривать эти заболевания как факторы высокого риска ПР. Мы выявили достоверную разницу в частоте развития железодефицитной анемии при ПР.

В патогенезе преждевременных родов (за исключением эндокринопатий, исключенных из данного исследования) является гестационный пиелонефрит и железодефицитная анемия.

3.2.2. Анализ течения настоящей беременности.

Известно, что преобладающими путями внутриутробного инфицирования плода являются восходящий и гематогенный, а неблагоприятный постнатальный исход, в первую очередь, связан с реализацией вирусной инфекции матери.

Рис. 3.5. Вирусная и специфическая бактериальная инфекция пациенток.



■ Микоплазма ■ Уреаплазма ■ Хламидии ВПГ
Бактериальный вагиноз ■ Кандидозный кольпит ■ Без патологии

* $p < 0,05$ при сравнении с контрольной группой.

На рисунке 3.5. представлены результаты лабораторных исследований бактериальной микрофлоры родовых путей и частоты клинически выявленной реактивации герпетической инфекции беременных в группах сравнения. Всего проведено 110 исследований, в том числе 30 в контрольной группе, 50 в основной группе 1 – го этапа и 80 в основной группе 2 – го этапа работы.

Проведённый анализ показал, что частота выявления наиболее распространённых форм урогенитальной инфекции, в том числе микоплазм, уреаплазм и хламидий статистически не отличается, что не позволяет их считать этиологическими факторами ПР. Однако, обращает на себя внимание достоверно более высокая частота обострения герпетической инфекции при беременности в группе ПР, составившая 5,9% по сравнению с 3,7% при доношенной беременности ($p < 0,05$). Также выявлена достоверная связь между ПР и бактериальным вагинозом 19,2 и 10,4%, соответственно. В то же время, взаимосвязи преждевременных родов с кандидозным кольпитом мы не нашли. Таким образом, наши данные подтверждают неблагоприятное влияние реактивированной вирусной инфекции, как генитальной, так и респираторной, на течение беременности, а также преобладающее значение дисбиоза влагалища в патогенезе ПР. Акушерские осложнения, являются основной причиной как элективного прерывания беременности, так и спонтанного преждевременного развития родовой деятельности. В связи с этим, нами проведён анализ наиболее распространённых осложнений беременности в клинических группах.

3.2.3. Клиническая характеристика течения родов и раннего послеродового периода.

Известно, что принципиальное влияние на перинатальный исход имеет интранатальный период. Риск гипоксии плода и родового травматизма при недоношенной беременности в первую очередь связан с гестационным сроком, предлежанием плода и методом родоразрешения. В связи с этим, с целью корректной сравнительной оценки постнатальных исходов в группах 1 и 2 этапа исследования анализ проведен с учетом метода родоразрешения, включающим структуру показаний к операции кесарева сечения, а также особенностей течения влагалищных родов. Данные анализа методов родоразрешения представлены в таблицах 3.6, 3.7 и 3.8.

Таблица 3.6. Анализ методов родоразрешения.

Течение родов	Контрольная группа (n=30)		Основная группа 1 этапа (n=50)		Основная группа 2 этапа (n=30)	
	n	%	n	%	N	%
Самопроизвольные роды	23	76	38	76	22	73,3
Кесарево сечение: всего	7	23	12	24	8	25,3

* $p > 0,05$ при сравнении с основными группами 1-го и 2-го этапов исследования.

Всего на 1-ом и 2-ом этапах исследования (n=80) выполнено 20 операций кесарева сечения, что составило 25 %.

Проведённый сравнительный анализ показал, что общая частота кесарева сечения при доношенной беременности и ПР сопоставима, составила 25 %. Статистически не достоверные различия в выборе методов родоразрешения в клинических группах позволяют корректно проводить сравнение перинатальных исходов и выживаемости новорождённых. Однако, структура показаний к оперативному родоразрешению отличается. Данные представлены в таблице 3.7.

Таблица 3.7. Структура показаний к кесареву сечению

Показание	Контрольная группа (n=30)		Основная группа 1 этапа (n=50)		Основная группа 2 этапа (n=30)	
	n	%	n	%	n	%
Рубец на матке	1	14,2	1	8,3	1	12,5
Преэклампсия	3	42,8	7	58,3	5	62,5
Тазовое предлежание	2	28,5	3	25	1	12,5
Отслойка/предлежание плаценты	1	14,2	1	8,3	1	12,5
Всего операций	7	100	12	100	8	100

* $p < 0,05$ при сравнении с основными группами 1-го и 2-го этапов исследования.

Структура показаний к оперативному родоразрешению в основных группах преимущественно однородная. В категорию «другие» были отнесены неправильные положения плода и совокупность относительных

показаний, в том числе биологическая незрелость родовых путей в сочетании с бесплодием, возрастом первородящих, превышающим 30 лет, и перинатальными потерями в анамнезе. Таким образом, наши данные, подтверждают, что частота преждевременных родов связана в первую очередь с элективным родоразрешением при беременности, составившем 20 % в структуре показаний к кесареву сечению. Сравнительная оценка перинатального исхода, в том числе неонатальной заболеваемости невозможна без учёта предлежания и положения плода. Известно, что при тазовом предлежании вероятность родового травматизма и гипоксии недоношенных увеличивается в 5-10 раз, а роды при неправильном положении неминуемо ведут к тяжёлой гипоксии и часто, к интранатальной гибели или летальному травматизму плода. Анализ структуры предлежания и неправильного положения плодов, представленный в таблице 3.8 показал отсутствие достоверных отличий в группах сравнения. Таким образом, предлежание и положение плода не является фактором риска ПР, а сходная структура в основных группах позволяет корректно сравнивать постнатальный исход новорождённых.

Таблица 3.8. Структура предлежания/положения плода.

Течение родов	Контрольная группа (n=30)		Основная группа 1 этапа (n=50)		Основная группа 2 этапа (n=30)	
	n	%	n	%	n	%
Головное предлежание	27	90	38	76	28	93
Тазовое предлежание	2	6,6	6	12	1	3,3
Неправильное	1	3,3	6	12	1	3,3

положение						
-----------	--	--	--	--	--	--

3.2.4. Критерии оценки состояния новорождённых.

Межгрупповой сравнительный анализ массы новорождённых в основных группах, проведённый по популяционным перцентильным таблицам (Глава 2), показал отсутствие достоверных различий ($p > 0,05$).

Данные о средней массе новорожденных представлены в таблице 3.9.

Таблица 3.9. Средняя масса новорождённых.

Клинические группы	n	Me \pm m (грамм)
Контрольная группа	30	3588,5 \pm 105,5*
Основная группа 1 этапа	50	2225,0 \pm 75,5
Основная группа 2 этапа	30	2178,3 \pm 50,25

* $p < 0,05$ при сравнении с основными группами 1-го и 2-го этапа.

Состояние новорождённых оценивалось на 1-ой и 5-ой минуте после рождения по шкале Апгар. Сравнительный анализ, представленный в таблице 3.10, показал достоверно более высокую оценку состояния новорождённых по шкале Апгар при доношенной беременности по сравнению с обеими группами поздних преждевременных родов, а так же более высокую оценку на 5-й минуте после рождения на 2-ом этапе исследования.

Таблица 3.10. Оценка новорождённых по шкале Апгар.

Клинические группы	n	Оценка по шкале Апгар	
		1-я минута	5-я минута

Контрольная группа	30	7,9±0,1*	8,7±0,3*
Основная группа 1 этапа	50	5,5±0,3	6,2±0,2
Основная группа 2 этапа	30	5,4±0,2	6,9±0,1

* $p < 0,05$ при сравнении с основными группами 1-го и 2-го этапа.

Для оценки дыхательных расстройств у недоношенных детей мы использовали шкалу Сильверман. Состояние новорождённых оценивалось на 1-ой и 6-ой час после рождения по шкале Сильверман. Сравнительный анализ, представленный в таблице 3.11, показал достоверно более высокую оценку состояния новорождённых по шкале Сильвермана при недоношенной беременности по сравнению с обеими группами преждевременных родов, а так же более высокую оценку на 6-й час после рождения на 2-ом этапе исследования.

Таблица 3.11. Оценка новорождённых по шкале Сильверман

Клинические группы	n	Оценка по шкале Сильверман	
		1-я часа	6-я часа
Основная группа 1 этапа	50	4±0,3	3±0,2
Основная группа 2 этапа	30	4,5±0,2	3±0,1

* $p < 0,05$ при сравнении с основными группами 1-го и 2-го этапа.

В оценке состояния новорождённых нами учитывалась частота оказания реанимационной и интенсивной помощи, а так же структура заболеваемости новорождённых. Представленные в таблице 3.12 данные, свидетельствуют о более, чем 15-кратном риске госпитализации в ОРИТ новорождённых при ПР, составившей 1,4% при доношенной беременности и 20% при ПР, а также о высокой эффективности, проводимых на 2-ом этапе профилактических мероприятий, направленных на снижение частоты и степени тяжести постнатальных осложнений. Детальный анализ постнатальной патологии при ПР, а так же сравнительный анализ заболеваемости с учетом

разработанной оптимизированной тактики ведения ПР, представлен в главах 4.

Таблица 3.12. Структура госпитализации новорождённых.

Структура госпитализации новорожденных	Контрольная группа (n = 30)		Основная группа 1 этапа (n=50)		Основная группа 2 этапа (n=30)	
	n	%	n	%	n	%
Подгруппа А (ОРИТ)	4	1,4*	1 0	2 0	5	16, 6
Подгруппа Б (Детское физиологическое отделение)	26	98,6 *	4 0	8 0	2 5	83, 3

* $p < 0,05$ при сравнении значений с основными группами 1-го и 2-го этапа.

Таким образом, проведённый сравнительный анализ состояния детей при рождении по шкале Апгар, основной патологии новорождённых и необходимости проведения реанимации и интенсивной терапии, а так же продолжительности госпитализации убедительно подтверждает негативное влияние поздних преждевременных родов на постнатальный исход и прогноз для новорождённых и указывает на необходимость проведения анализа факторов риска неблагоприятного исхода беременности и разработки путей профилактики постнатальных осложнений.

Резюмируя представленные в главе 3 данные, обращает на себя внимание преобладающая частота поздних преждевременных родов в общей структуре преждевременных родов, а также устойчивая тенденция к

росту ПР, отмеченная, по нашим данным, за последние 10 лет и связанная, в первую очередь, с элективным досрочным родоразрешением.

Результаты проведенного нами анализа социальных, анамнестических, клинико-лабораторных данных и особенностей течения настоящей беременности позволил выявить ряд достоверных факторов риска ПР.

При анализе соматического анамнеза, обращает на себя внимание высокая общая частота экстрагенитальной патологии беременных, составившая около 85,0%, что является тревожным фактом, свидетельствующим о невысоком уровне здоровья населения. Среди экстрагенитальной патологии с ПР тесно связаны пиелонефрит и железодефицитная анемия, частота встречаемости которых почти в два раза, выше у беременных основных групп. Среди достоверных факторов риска ПР, следует отметить высокую частоту внутриматочных манипуляций и преждевременных родов в анамнезе. Необходимо подчеркнуть, что фактором риска ПР является первая беременность, наступившая на неблагоприятном инфекционном фоне в виде хронических воспалительных заболеваний гениталий и внутриматочных вмешательств, сопровождающихся развитием эндометрита и сальпингоофорита. Действительно, ведущее место в структуре гинекологической патологии тесно связанной с ПР занимает эндометрит в анамнезе, в первую очередь, вследствие внутриматочных манипуляций, осложнённых аборт, следствием которого является рецепторная дисфункция эндометрия.

Таким образом, наши данные подтверждают неблагоприятное влияние реализованной инфекции, как генитальной и мочевыделительной, так и респираторной на течение беременности, а также ее преобладающее значение в генезе ПР. Однако, инфекционный фактор в патогенезе ПР играет значительно меньшую роль, чем в ранние сроки гестации. Достоверными факторами высокого риска поздних преждевременных родов являются осложнения беременности в виде синдрома задержки роста плода,

преждевременного разрыва плодных оболочек, отслойки и предлежания плаценты и преэклампсии.

Анализируя в целом материалы наших исследований, можно считать корректным сравнение результатов 1-го и 2-го этапов исследования. Сформированные нами группы в достаточной мере соответствуют целям и задачам работы. Возрастной состав и профессиональная ориентация обследуемых беременных сопоставима. В достаточной мере, одинаков анамнез репродуктивной и менструальной функций. Выбор групп исключает влияние угрозы преждевременных родов на параметры антенатального тестирования. Терапия невынашивания осуществлялась с учётом последних рекомендаций и разработок в данном вопросе.

Таким образом, все вышеперечисленное на наш взгляд позволяет считать изученные материалы полноценными, достаточными по объёму и свободными от "наведённых" факторов, а статистически незначимая разница показателей в сравниваемых основных группах позволяет корректно анализировать исходы беременности и заболеваемость новорождённых.

4. Факторы риска и прогностические критерии неблагоприятного постнатального исхода при преждевременных родах.

В связи с этим, неблагоприятным постнатальным исходом в данной когорте детей целесообразно считать, кроме единичных случаев перинатальной смертности (4 случая – 0,26 ‰), не вошедших в проводимый анализ постнатального исхода, новорождённых, госпитализированных в ОРИТ и требующих проведения интенсивной терапии по поводу реализации осложнений, в том числе синдрома дыхательных расстройств и внутриутробной инфекции.

По нашим данным, представленным в таблице 4.1, несмотря на крайне низкую перинатальную смертность, более ¼ новорождённых при ПР требуют госпитализации и проведения комплексной интенсивной терапии в условиях ОРИТ.

Таблица 4.1. Структура госпитализации новорождённых при преждевременных родах (1 этап исследования, n=50).

Отделение	n=50	%
Подгруппа А (ОРИТ)	10	20
Подгруппа Б (Детское физиологическое отделение)	40	80

* $p < 0,05$ - по сравнению с основной группой.

В связи с высокой частотой патологии новорожденных, требующих длительного и, часто, дорогостоящего лечения, нами рассмотрены факторы риска госпитализации в ОРИТ и структура патологии новорождённых при преждевременных родах.

4.1. Анализ показаний и влияния метода родоразрешения на постнатальный исход при преждевременных родах.

Необходимость элективного прерывания беременности у 25% пациенток при ПР, определяет и выбор метода родоразрешения. Частота кесарева сечения при ПР сравнима при доношенной беременности и составила, по нашим данным, представленным в Главе 3. Однако в структуре госпитализированных в ОРИТ, новорождённые после кесарева сечения составляют более 30 %.

Мы провели анализ частоты кесарева сечения при преждевременных родах, в том числе при преждевременных родах, и структуры госпитализации в зависимости от метода родоразрешения.

4.2. Анализ гистологического исследования последов при преждевременных родах в зависимости от постнатального исхода.

Гистологическое исследование плацент недоношенных новорожденных заслуживает отдельного рассмотрения, так как данное исследование позволяет предположить причины неблагоприятного постнатального исхода и является «золотым стандартом» для постановки диагноза хориоамнионит и инфекционного поражения плаценты в целом.

Анализ гистологического обследования последов проведено у 30 беременных, в том числе во всех случаях госпитализации новорождённых в ОРИТ (n=10). На рисунке 4.3 представлена преимущественная гистологическая картина плацент при преждевременных родах.

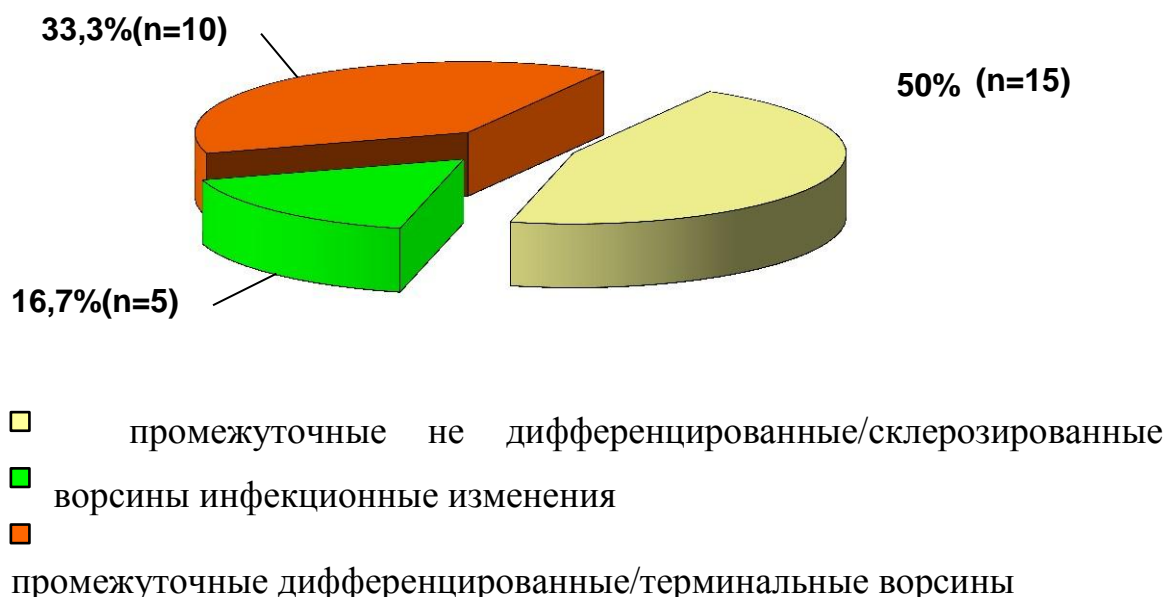
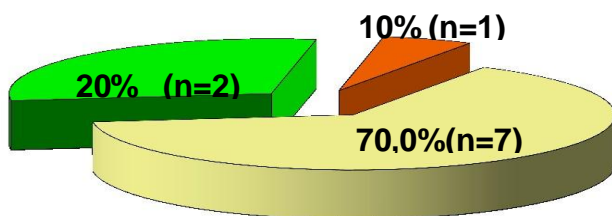


Рисунок 4.2. Гистологическая картина изменений плаценты при преждевременных родах (n=30).

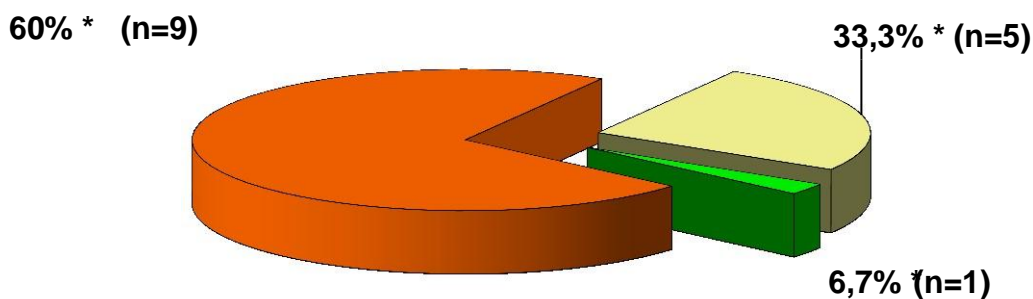
В большинстве случаев ПР при исследовании последов выявлены патологические изменения, являющиеся морфологическими критериями плацентарной недостаточности в виде компенсаторного роста промежуточных недифференцированных ворсин, наличия хаотичных склерозированных ворсин и, в меньшей степени, кальцификатов и фибриноида составивших, с учетом наличия комбинированных изменений 50% (n=15). Преимущественные изменения плаценты инфекционного генеза в виде децидуита, базального и центрального интервиллизита, амнионита и хориодецидуита, в сочетании с кальцификатами и фибриноидом имели место у 16,7% новорождённых при ПР (n=5). На рисунках 4.4 и 4.5 представлена преимущественная гистологическая картина плацент в группах новорождённых госпитализированных в ОРИТ и условно здоровых.



- промежуточные не дифференцированные/склерозированные ворсины
- инфекционные изменения
- дифференцированные/терминальные ворсины

Рисунок 4.3. Гистологическая картина изменений плаценты госпитализированных в ОРИТ (n=10).

В случаях госпитализации новорождённых в ОРИТ преобладали инфекционные и инволютивно-дистрофические изменения плаценты, в том числе варианты диспластического развития ворсин. У новорождённых с реализованными дыхательными нарушениями в виде СДР, преобладающей гистологической картиной плацент были промежуточные дифференцированные ворсины, свидетельствующие о незрелости плаценты и составившие 70% (n=7). Инфекционное поражение плаценты выявлено в 20% случаях (n=2), при этом наличие распространенного фибриноида и кальцификаты в сочетании с инфекционным поражением плацент наблюдалось у 10% (n=1), госпитализированных в ОРИТ новорожденных.



- промежуточные не дифференцированные/склерозированные ворсины
- ворсины инфекционные изменения
-

промежуточные дифференцированные/терминальные ворсины

Рисунок 4.4. Гистологическая картина изменений плаценты условно здоровых новорождённых преждевременных родах (n=15).

У условно здоровых новорождённых, в гистологической и макроскопической картине преобладали промежуточные дифференцированные и терминальные ворсины, а так же мелкие как единичные, так и множественные кальцинаты. Таким образом, преждевременные роды сопровождаются морфоструктурными изменениями в плацентарной ткани, проявляющимися в нарушении процессов созревания ворсин, доминировании промежуточных ворсин, инволютивно-дистрофических и воспалительных изменений. Не воспалительные изменения в плаценты, вероятно связаны с длительной ишемизацией плацентарного ложа ведущей к замедленной дифференцировки ворсин и развитию плацентарной недостаточности. Сравнительный анализ показал достоверно большую частоту незрелых форм ворсин и инфекционных изменений плацент у новорождённых с постнатальными осложнениями, требующими проведения реанимационной и интенсивной терапии в ОРИТ. В тоже время, необходимо еще раз подчеркнуть, что при развитии инфекционных изменений в плаценте, вследствие интраамниальной инвазии микроорганизмов, только в 31,% случаях реализуется постнатальная инфекция.

Также, мы изучили значения плацентарного индекса (ПИ) при ПР, в том числе в группах новорождённых с постнатальными осложнениями, госпитализированными в ОРИТ и условно здоровых. Учитывая большой процент госпитализированных в ОРИТ новорождённых с СОРП и крупных для данного гестационного возраста, нормальные значения ПИ были выше в группе условно здоровых новорождённых. Однако, результаты анализа не

показали достоверной связи между ПИ и постнатальным исходом. Морфологическими проявлениями плацентарных нарушений при преждевременных родах, патогенетически обусловленных инфицированием матери и плода являются очаговая задержка созревания ворсин, редукция сосудистого русла, плотность межворсинчатых промежутков, полиморфноклеточная воспалительная инфильтрация, ворсинки с истонченным хориальным эпителием, стаз форменных элементов крови в сосудах плаценты, склерозированные в фибриноид ворсинки.

4.3. Прогностическое значение неинвазивных методов пренатальной диагностики в отношении постнатального исхода и заболеваемости новорождённых при преждевременных родах.

4.3.1. Допплерометрия кровотока фето-плацентарного комплекса.

Нами изучены доплерометрические параметры основных сосудов плодового и плацентарного кровотока, а так же в артерии пуповины.

При анализе показателей доплерометрии в артерии пуповины и аорте плода мы не получили достоверных различий измеряемых уголнезависимых параметров в группах сравнения ($p > 0,05$). Однако, резистентность средней мозговой артерии в подгруппе А была достоверно ниже, чем подгруппе Б и при ПР в целом. Эти результаты, на наш взгляд, связаны с большей долей новорождённых с СОРП, госпитализированных в ОРИТ и, развитием у них компенсаторной централизации кровообращения, проявляющейся в увеличении диастолической скорости кровотока в мозговых сосудах.

Выявлена достоверная разница кровотока в маточной артерии при ПР и физиологически протекающей доношенной беременностью. В то же время, показатели кровотока маточной артерии не имели прогностической ценности в отношении постнатального исхода при ПР ($p > 0,01$), что

снижает диагностическую ценность доплерометрии. Результаты доплерометрических параметров кровотока представлены в таблице 4.5.

Таблица 4.5. Сравнительная оценка параметров кровотока в основных сосудах фето-плацентарного комплекса.

Параметр кровотока		Контрольная группа (n=30)	Основная группа (n=30)	
			Подгруппа А (ОРИТ, n=15)	Подгруппа Б (ДО, n=15)
Артерия пуповины	АП-1	2,64 ± 0,1	2,70 ± 0,4	2,61 ± 0,2
	АП-2	2,54 ± 0,1	2,62 ± 0,2	2,69 ± 0,3
Аорта плода		4,77 ± 0,1	4,6 ± 0,1	4,68 ± 0,2
Средняя мозговая артерия		3,6 ± 0,4	3,1 ± 0,09	3,64 ± 0,06*
Маточная артерия		1,44 ± 0,03	1,8 ± 0,12**	1,72 ± 0,03**

* $p < 0,05$ - по сравнению с подгруппой А, госпитализированных в ОРИТ.

** $p < 0,05$ - по сравнению с контрольной группой.

4.3.2. Биофизический профиль плода.

Дыхательные движения плода.

В настоящее время прогностическая ценность дыхательных движений плода признается многими авторами. Критерии оценки дыхательных движений анализируются как при нормальном течении беременности, так и патологическом на фоне экстрагенитальной патологии и осложнений беременности (сахарный диабет, преэклампсия). Однако большинство научных работ выполнено при доношенной или почти доношенной беременности.

При анализе литературы мы не встретили данных, посвящённых оценке диагностических возможностей дыхательных движений и прогностической ценности наличия патологических типов дыхательных движений в отношении основных видов патологии периода новорожденности при ПР. Поэтому, оценка диагностического значения дыхательных движений плода, на наш взгляд, имеет большое значение.

В то же время, отсутствие дыхательных движений плода с более высокой точностью прогнозирует гипоксию средней и тяжелой степени и внутриутробную инфекцию.

Широкое распространение в настоящее время получает оценка типов дыхательных движений плода и их прогностическое значение. В ряде исследований большое значение придается наличию, так называемых, "патологических" форм дыхательных движений плода, а именно, "икотообразных", "двойных", "тройных" и "мерцательных".

Таким образом, регистрация дыхательных движений плода как параметра его биофизической активности имеет большое диагностическое значение при ПР и позволяет с высокой степенью достоверности прогнозировать постнатальную патологию. Однако необходимо еще раз подчеркнуть, что оценка дыхательных движений, на наш взгляд, должна проводиться без учета их, так называемых, патологических типов, что может привести к гипердиагностике гипоксии плода и неправильной тактике ведения беременности и родов.

Двигательная активность и мышечный тонус плода.

При проведении объективной оценки двигательной активности нами применялся стандартный подход балльной оценки по Vintzileos (1985).

Учитывая статистически недостоверное количество случаев полного отсутствия двигательной активности плодов в обследованных группах анализ прогностической ценности данных параметров биофизической

активности плода провести не представилось возможным. Однако необходимо подчеркнуть, что мы не оспариваем ценность и достоверность данных параметров биофизического профиля и считаем причиной низкой прогностической ценности малое количество наблюдений отсутствия двигательной активности и мышечного тонуса плода.

Объем околоплодных вод.

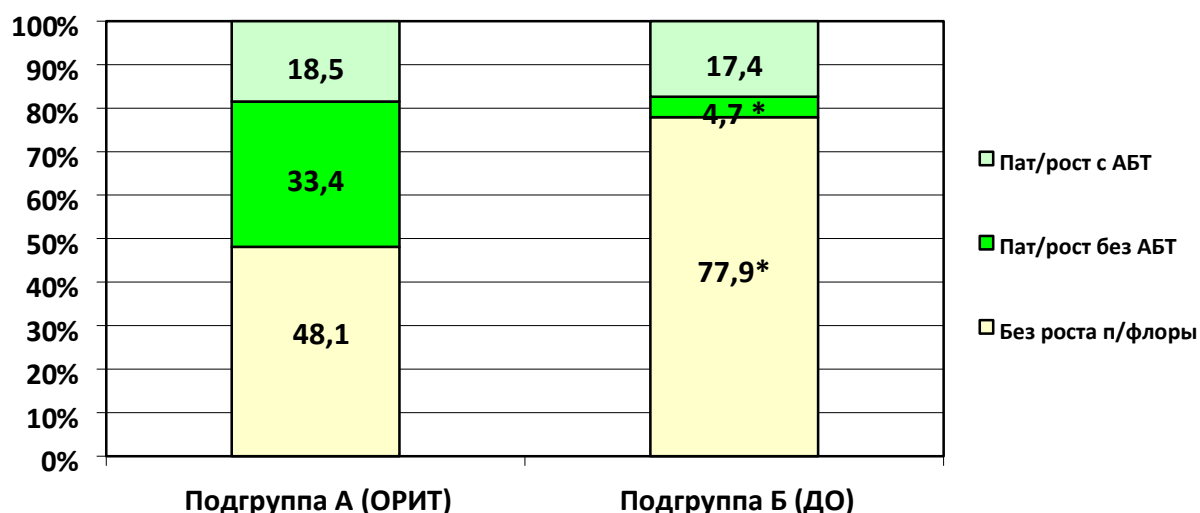
Прогностическую ценность оценки объема околоплодных вод в ранние сроки гестации снижает низкая частота встречаемости маловодия при исключении всех случаев преждевременного излития или подтекания амниотической жидкости, а так же пороков развития плода. В связи с малым количеством случаев оценки объема околоплодных вод в 1 и 0 баллов при интактных плодных оболочках, а так же включения в анализ случаев ПРПО, статистическую достоверность определить не представилось возможным.

4.4. Влияние пренатального профилактического курса антибактериальной терапии на постнатальный исход новорождённых.

Предварительные результаты 1-го этапа исследования, показали достоверную связь реализации неонатальных осложнений, требующих проведения реанимационной и интенсивной терапии с патологическим ростом цервико-вагинальной флоры, а так же с проведением профилактической антибактериальной терапией. На 2-ом этапе исследования, учитывая полученные нами предварительные данные, мы продолжили проспективный анализ эффективности антибактериальной терапии (АБТ) при патологическом росте цервико-вагинальной флоры в профилактике неонатальных осложнений. Всего проведено 30

микробиологических посевов цервикагинального содержимого. Частота выявления патологического роста микрофлоры была сравнима с беременными 1-го этапа и составила 33,6 и 35,2%, соответственно.

Анализ структуры госпитализации на 2-ом этапе исследования, представленный на рисунке № 4.10 показал, что новорождённые, у матерей которых при верифицированном патологическом росте микрофлоры родовых путей, антибактериальная терапия не проводилась, составляют 33,4% в структуре госпитализированных в ОРИТ, в сравнении с 4,7%, поступивших в физиологическое детское отделение. Новорожденные, матери которых имели нормальный биоценоз влагалища, составили 48,1% в структуре госпитализированных в ОРИТ и 77,9% - в структуре детского физиологического отделения.



* $p < 0,05$ при сравнении с подгруппой А.

Рисунок 4.7. Сравнительная оценка структуры госпитализации новорождённых в ОРИТ и ДО на 2-ом этапе зависимости от роста патологической флоры и проведения профилактической антибактериальной терапии.

Результаты 2-го этапа исследования, представленные в таблице 4.8 подтвердили достоверную связь патологического роста цервикагинальной микрофлоры с неблагоприятным постнатальным исходом. Так,

при патологическом росте цервико-вагинальной микрофлоры более половины беременных (60,0%) потребовали госпитализации в ОРИТ. При отсутствии патологического роста частота новорождённых, госпитализированных в физиологическое детское отделение, была достоверно выше и составила 80,0%. Без проведения АБТ матерям при патологическом росте цервикавагинальной микрофлоры, 60,0% детей, потребовали проведения реанимационной и интенсивной терапии. При этом, частота госпитализации в ОРИТ новорождённых, матерям которых проведена АБТ составила 40%, а в детское физиологическое отделение – 75%.

Таблица 4.8. Структура госпитализации новорождённых на 2ом этапе в зависимости от результата микробиологического посева цервико-вагинальной флоры и проведения антибактериальной терапии.

Микробиологический посев цервико -вагинального Содержимого	Подгруппа А (ОРИТ) (n=10)		Подгруппа Б (ДО) (n=20)	
	N	%	n	%
Отсутствие роста флоры: (n=20)	4	20,0	16	80,0*
Патологический рост флоры (n=10)	6	60,0	4	40,0
-антибиотикотерапия	2	40,0	3	75
-без антибиотикотерапии	4	60,0	1	25*

* $p < 0,05$ – по сравнению с подгруппой А

В то же время, при очевидной эффективности антибактериальной терапии на структуру госпитализации новорождённых, статистически достоверных данных мы не получили. На наш взгляд, объяснением этому явилось недостаточное количество клинического материала. В связи с этим, учитывая однородность клинических групп 1-го и 2-го этапов исследования, с целью достоверной оценки эффективности антибиотикотерапии в отношении постнатального исхода, мы объединили результаты 1-го и 2-го этапов исследования. В контрольную группу вошли новорождённые 1-го и 2-го этапов исследования, которым антибактериальная терапия не проведена, в связи с отсутствием результата микробиологического исследования на момент развития родовой деятельности. В основную группу вошли беременные 1-го и 2-го этапов, которым была проведена АБТ при выявлении патологического роста цервиковагинальной флоры.

Сводные данные результатов микробиологического посева цервиковагинальной флоры и эффективности антибиотикотерапии на заболеваемость новорождённых при ПР представлены в таблице 4.9.

Таблица 4.9. Структура госпитализации новорождённых в зависимости от результата микробиологического посева цервиковагинальной флоры и проведения антибактериальной терапии. (Сводные результаты 1-го и 2-го этапов исследования).

Микробиологический посев цервиковагинального Содержимого	Подгруппа А (ОРИТ) (n=10)		Подгруппа Б (ДО) (n=20)	
	n	%	N	%
Отсутствие роста флоры: (n=15)	3	20,0	12	80,0

Патологический рост флоры	7	46,6	8	53,4*
Основная группа (n=5) (антибиотикотерапия)	2	40,0	3	60,0
Контрольная группа (n=10) (без антибиотикотерапии)	5	50,0	5	50,0*

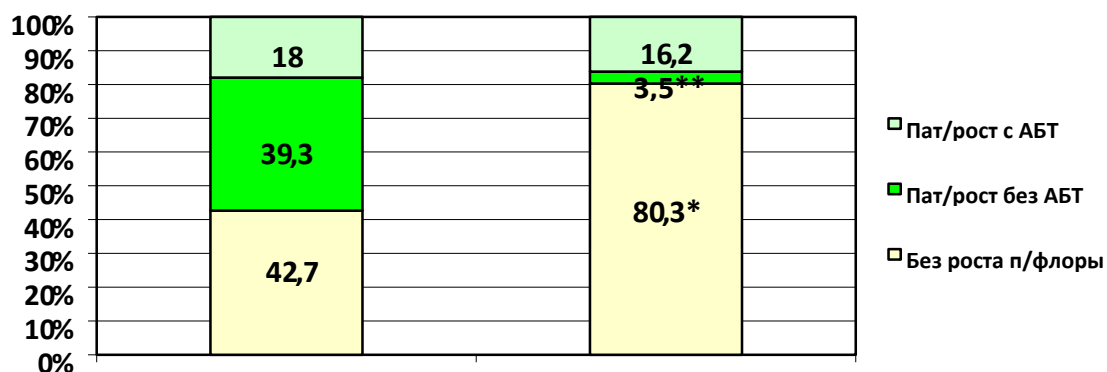
* $p < 0,05$ – по сравнению с подгруппой А

Представленные данные показывают, что при отсутствии патологического роста цервико-вагинально флоры матери, 80% новорождённых не требуют проведения реанимационной и интенсивной терапии. Однако при патологическом росте микрофлоры, новорождённые требуют госпитализации в ОРИТ в 46,6% случаях.

По нашим данным, при патологическом росте цервико-вагинальной микрофлоры матери без проведения антибактериальной терапии, подавляющее количество новорождённых (50,0%) потребовали проведения реанимационных мероприятий и длительной интенсивной терапии.

Проведение антибактериальной терапии в аналогичной группе беременных снижает риск госпитализации в ОРИТ до 40%. Анализ структуры госпитализации в отделениях, представленный на рисунке показал, что среди госпитализированных в детское отделение преобладали 4.10 новорожденные, матери которых не имели патологического роста цервико-вагинальной флоры. В ОРИТ достоверно чаще госпитализировались новорожденные, матерям которых при патологическом росте микрофлоры родовых путей не проводилась АБТ.

При этом, в физиологическое детское отделение поступили 96,5% новорождённых, у матерей которых отсутствовал патологический рост флоры или проведена антибактериальная терапия.



* $p < 0,05$ при сравнении с подгруппой А.

Подгруппа А(ОРИТ)

Подгруппа Б(ДО)

Рисунок 4.10. Сравнительная оценка структуры госпитализации новорождённых в ОРИТ и ДО зависимости от роста патологической флоры и проведения профилактической антибактериальной терапии.

(Сводные результаты 1-го и 2-го этапов исследования).

Таким образом, представленные данные, доказывают целесообразность проведения скринингового микробиологического обследования беременных при угрожающих преждевременных родах, а при выявлении патологического роста микрофлоры проведения антибактериальной терапии с учётом чувствительности микрофлоры к антибактериальным препаратам.

Заключение

Преждевременные роды продолжают оставаться важной медикосоциальной и демографической проблемой и являются основной причиной перинатальной заболеваемости и смертности во всем мире. Необходимо подчеркнуть, что тенденция к незначительному росту общего количества преждевременных родов отмечается по данным ВОЗ в большинстве высоко- и среднеразвитых странах. При этом, более половины случаев преждевременного прерывания беременности происходит в гестационной группе 22 – 36,6 недель. Несмотря на относительную зрелость и преимущественно физиологическую массу тела новорождённых, заболеваемость, частота госпитализаций в отделение реанимации и интенсивной терапии, а также продолжительность лечения достоверно выше при ПР, по сравнению со своевременными родами. Так, по нашим данным, дети при ПР в 26,5% случаях требуют проведения реанимационной и интенсивной терапии. Ранняя неонатальная смертность в данной гестационной группе, по нашим данным, составляет 14%, что более чем в десять раз превышает популяционную частоту неонатальной смертности при доношенной беременности. При этом относительное количество новорожденных данной гестационной группы, госпитализированных в ОРИТ за последние 3 лет имеет тенденцию к увеличению. Необходимость комплексной реанимационной помощи, в том числе вспомогательной респираторной поддержки, введения сурфактанта и, не редко, длительной антибактериальной терапии в значительной степени увеличивает продолжительность госпитализации новорождённых при ПР и материальные затраты как на лечение в стационаре, так и последующую реабилитацию. Акушерская тактика ведения угрожающих и начавшихся ПР предполагает различные подходы к лечению, в том числе токолитической

терапии, антенатальной профилактики СДР, и методам родоразрешения и не является единой и общепринятой. В то же время, некоторые аспекты акушерской тактики постулированы на основании доказательной исследовательской базы. В первую очередь рекомендации касаются профилактики внутриутробной инфекции и включают проведение микробиологического скрининга цервика-вагинальной и ректальной флоры, в том числе при планируемом кесаревом сечении, а так же профилактической АБТ при положительном посеве стрептококка группы В или ПРПО. Однако, в современной литературе нет единой точки зрения на вопрос об антенатальной профилактики СДР, являющегося при ПР основной причиной госпитализации в ОРИТ. Таким образом, значительное количество и прогрессивный рост ПР диктует необходимость анализа этиологических факторов их возникновения, оптимизации акушерской тактики ведения, изучения нозологических форм заболеваемости новорождённых. Учитывая высокую распространённость синдрома дыхательных расстройств у новорожденных при ПР и необходимость оказания дорогостоящей медицинской помощи при госпитализации в отделения реанимации и интенсивной терапии, актуальным, на наш взгляд, является проведение анализа структуры патологии новорожденных при ПР, разработка достоверных неинвазивных методик определения зрелости легочной ткани, оценка эффективности профилактики СДР глюкокортикоидами и необходимости ее проведения при ПР, определение групп риска по реализации постнатальных осложнений, а так же разработки алгоритмов профилактики ПР и перинатальной заболеваемости в данной гестационной группе. Представленные в настоящем исследовании данные, показали стабильно высокую частоту преждевременных родов в структуре преждевременных родов в целом. Более того, на наш взгляд, можно считать тенденцией последних лет возрастание частоты ПР, что связано с увеличением в современном акушерстве родоразрешения путем кесарева сечения и связанных с ним осложнений, таких как предлежание плаценты и

несостоятельности рубца на матке при последующих беременностях. Кроме того, развитие современных диагностических методик и оборудования для оценки состояния плода способствует более раннему выявлению признаков страдания плода и досрочному родоразрешению. Еще одним обстоятельством, ведущим к увеличению частоты ПР является психологическая готовность пациентки и врача к досрочному родоразрешению в сомнительных случаях, и уверенность в современных неонатальных технологиях, в том числе новых методах респираторной поддержки, эффективности искусственного сурфактанта, позволяющих выхаживать новорождённых с низкой массой тела. Полученные нами данные указывают, что наибольшая частота преждевременных родов, отмечалась у молодых женщин активного репродуктивного возраста, 21-28 лет. Однако, отсутствие статистически значимых отличий между группами, указывает на то, что возраст беременных, нельзя рассматривать как фактор риска ПР. На наш взгляд, эти данные подчёркивают тенденцию последних лет, связанную с увеличением возраста первородящих женщин, высокой частотой репродуктивной дисфункции и экстрагенитальной патологии, являющихся независимыми факторами риска акушерских осложнений, в том числе поздних преждевременных родов. В то же время, социальная принадлежность женщин не имеет статистически достоверной связи с ПР. С целью изучения эпидемиологии преждевременных родов за период 2017-2019 г. на базе кафедры акушерства гинекология №1 Бухарского городского родильного комплекса проведен клинико-анамнестический анализ 80 беременных женщин с преждевременными родами в сроке гестации 22-37 недель. Из них 50 женщин обследовано ретроспективно, 30- проспективно. Контрольную группу составили 30 беременных в сроке гестации 38-40 недель беременности. Для решения поставленных задач проведено комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование беременных. Постнатальный исход новорожденных прослежен до выписки из стационара. При анализе соматического анамнеза,

обращает на себя внимание высокая общая частота экстрагенитальной патологии беременных, составившая 85,0%, что является тревожным фактом, свидетельствующим о невысоком уровне здоровья населения. Из экстрагенитальной патологии, непосредственно связанной, по нашим данным, с ПР следует выделить острую восходящую инфекцию мочевыделительной системы - гестационный пиелонефрит и железодефицитную анемию. Роль острой инфекции урогенитального тракта на течение беременности и, в первую очередь, в развитии угрожающих преждевременных родов хорошо известна. Не подвергается сомнению и необходимость проведения АБТ при бессимптомной бактериурии. В то же время, развитию анемии беременных часто не придаётся должного значения. Однако, дефицит железа, являющийся кофактором различных ферментов, в том числе металлопротеиназ, может играть важную роль в процессе расщепления коллагена шейки матки, то есть ее «созревания», а так же в патогенезе структурной деградации и разрыва плодных оболочек, являющихся триггерным механизмом инициации ПР в более, чем 30% случаев. По нашим данным, среди экстрагенитальной патологии с ПР тесно связана железодефицитная анемия, частота встречаемости которой более, чем в два раза, выше у беременных при ПР. Не менее важной, с точки зрения прогнозирования ПР является достоверная связь с реализацией респираторной вирусной инфекции в 1 триместре, так называемой ОРВИподобной инфекции, включающей случаи реактивации хронической вирусной TORCH-инфекции, в том числе, цитомегаловирусной, герпесвирусной инфекции, клинически не редко проявляющейся в виде общей слабости, легких форм ринита, ларингита или субфебрилитета. Так, частота ОРВИ-подобных инфекций при ПР почти в два раза превышала аналогичный показатель при своевременных родах и составила 13,9% и 7,6%, соответственно. Анализ инфекционных факторов показал достоверную связь с реализацией ПР патологического роста патогенной цервиковагинальной микрофлоры и бактериального вагиноза. Известно, что

бактериальный вагиноз является одной из причин ПРПО, занимающего ведущее место среди акушерских осложнений и причин инициации преждевременных родов, в том числе, elective прерывания беременности. Реактивированная вирусная инфекция, по нашим данным, так же может служить фактором риска ПР. Так, частота обострения герпетической инфекции при беременности в группе ПР, составила 5,9%, по сравнению с 3,7% при доношенной беременности ($p < 0,05$). В то же время, частота выявления наиболее распространённых форм урогенитальной инфекции, в том числе микоплазм, уреоплазм и хламидий статистически не отличается, что не позволяет их считать этиологическими факторами ПР. Так же мы не выявили взаимосвязи преждевременных родов с кандидозным кольпитом. Основными причинами, как elective прерывания беременности, так и спонтанного преждевременного развития родовой деятельности являются акушерские осложнения. Катастрофическая ситуация складывается при анализе течения беременностей при ПР, сумма осложнений которых, по нашим данным, была крайне высокой, около 80%. Наиболее распространённым клиническим проявлением плацентарной дисфункции является развитие синдрома задержки роста плода, частота которого при ПР, по нашим данным, в 2,5 раза выше, чем при доношенной беременности. При этом, в структуре показаний к родоразрешению СОРП занимает первое место. Эта тенденция закономерна, так как СОРП является симптомом плацентарной дисфункции. Как правило, тяжёлые степени СОРП и декомпенсация плацентарной недостаточности клинически реализуются именно в третьем триместре беременности. В связи с этим, данная когорта беременных заслуживает максимального внимания с точки зрения своевременной диагностики, родоразрешения и профилактики постнатальных осложнений новорожденных. Необходимо также отметить, что СОРП является маркером тяжёлых, длительно текущих форм преэклампсии. Действительно, наиболее грозным осложнением беременности, связанной и с материнской смертностью, продолжает

оставаться преэклампсия средней и тяжелой степени, являющаяся наряду с СОРП, отслойкой и предлежанием плаценты, преобладающим показанием к родоразрешению, в том числе к кесареву сечению. Частота тяжелых форм преэклампсии при ПР почти в два раза выше, чем при доношенной беременности 7,2% и 3,7%, соответственно (* $p < 0,05$), что связано с необходимостью досрочного родоразрешения при развитии данного осложнения. Таким образом, анализ собственного клинического материала свидетельствует, что фактором риска ПР является первая беременность, наступившая на неблагоприятном инфекционном фоне в виде хронических воспалительных заболеваний гениталий и внутриматочных вмешательств в анамнезе, сопровождающихся развитием эндометрита со стойкими поствоспалительными изменениями в эндометрии, в том числе поражением его рецепторного аппарата. Кроме того, имплантация яйцеклетки на фоне измененного эндометрия и, как правило, неполноценной секреторной трансформации, является причиной патологии внезародышевых структур, в том числе структуры амниона. Наши данные подтверждают неблагоприятное влияние реактивированной вирусной инфекции, как генитальной, так и респираторной, на течение беременности, а также преобладающее значение дисбиоза влагалища в патогенезе ПР. Исходя из представленных данных, можно предположить, что недооценка факторов риска на догоспитальном этапе и отсутствие полного обследования женщин ведет к увеличению числа преждевременных родов и патологии новорожденных. Важной задачей как медицинских сотрудников, так и государственных программ здравоохранения является профилактика внутриматочных манипуляций, абортот и инфекций генитального тракта в раннем репродуктивном периоде.

По нашим данным, несмотря на крайне низкую перинатальную смертность, более 25% новорожденных при ПР требуют госпитализации и проведения комплексной интенсивной терапии в условиях ОРИТ. В связи с

высокой частотой патологии новорожденных, требующих длительного и, часто, дорогостоящего лечения, нами рассмотрены факторы риска госпитализации в ОРИТ и структура патологии новорождённых при преждевременных родах. Результаты нашего исследования показали достоверную связь реализации неонатальных осложнений, требующих проведения реанимационной и интенсивной терапии с патологическим ростом цервиковагинальной флоры, а так же с проведением профилактической антибактериальной терапией. Реализация внутриутробной инфекции, в частности пневмонии, имела достоверную взаимосвязь с ростом патогенной флоры родовых путей и составила 95,7%. При этом, обращает на себя внимание высокая эффективность АБТ в профилактике внутриутробной пневмонии. Так, при патологическом росте микрофлоры и проведении АБТ, пневмония реализовалась у 21,7% новорождённых, а при отсутствии АБТ – у 73,9%. Патологический изменение влагалища микрофлоры, играет ведущую роль в реализации не только врождённой пневмонии и неонатального сепсиса, но и определяет риск и степень тяжести асфиксии новорождённых. В структуре постнатальной заболеваемости при родоразрешении путем кесарева сечения преобладал синдром дыхательных расстройств. Таким образом, проведение кесарева сечения снижает риск интранатальной асфиксии, но в то же время, увеличивает риск развития СДР. Сравнительный анализ эффективности антенатальной глюкокортикоидной профилактики СДР при планируемом родоразрешении путем кесарева сечения показал уменьшение частоты реализации СДР новорождённых в 1,8 раза, с 45,2 до 25,0%. Также подтверждено достоверное уменьшение продолжительности госпитализации в ОРИТ новорождённых, родоразрешенных путём кесарева сечения после проведения антенатальной профилактики СДР. При анализе показателей доплерометрии в артерии пуповины и аорте плода мы не нашли достоверной связи измеряемых углозависимых параметров и постнатального исхода при ПР. Однако, резистентность средней мозговой

артерии была достоверно ниже у новорождённых госпитализированных в ОРИТ. Эти результаты, на наш взгляд, связаны с большей долей новорождённых с СОРП, госпитализированных в ОРИТ и, развитием у них компенсаторной централизации кровообращения, проявляющейся в увеличении диастолической скорости кровотока в мозговых сосудах. Интересным, на наш взгляд, является наличие достоверной разницы кровотока маточной артерии при физиологически протекающей доношенной беременности и ПР. Выявление этой зависимости может служить косвенным критерием первичной плацентарной недостаточности. Патологическое обоснование сочетания повышенного СДО маточной артерии и преждевременных родов заключается в наличии гистологически подтвержденных децидуальных сосудистых изменений в плаценте. Это может объяснить, почему нарушения кровотока при доплерометрии, определяемые на протяжении 3 - его триместра беременности не нарастают. Действительно, окончательно плацентарная васкуляризация завершается к концу 2 - его триместра беременности и патологические факторы, нарушающие процесс инвазии трофобласта и формирования нормальной плацентации приводят к развитию первичной плацентарной недостаточности, что клинически часто проявляется развитием преждевременных родов. В то же время, показатели кровотока маточной артерии не имели прогностической ценности в отношении постнатального исхода при ПР ($p > 0,01$), что на наш взгляд у беременных со стабильной гемодинамикой связано с преимущественно изолированным нарушением плодового кровотока при патологическом течении беременности в эти сроки. Полученные результаты показателей гемодинамики на наш взгляд объясняются преобладанием в структуре плодов с постнатально реализованным СДР крупных для данного срока гестации, а так же с синдромом задержки роста. Действительно, пиковые систолические скорости центрального кровотока, в том числе в артериальном протоке связаны с массой плода. При крупных размерах

плода требуется большая скорость кровотока и сердечный выброс. В связи с этим, снижение пиковых скоростей кровотока, в том числе в артериальном стволе и легочной артерии может с высокой вероятностью прогнозировать реализацию дыхательных нарушений в постнатальном периоде. Снижение скоростей кровотока и ассоциированных с ними доплерометрических критериев, также свидетельствуют о вероятной роли централизации кровообращения в патогенезе дыхательных нарушений. Являясь универсальным компенсаторным механизмом при развитии гипоксемии плода, централизация кровотока демонстрирует взаимосвязь хронической гипоксии и реализации дыхательных нарушений. Эти данные объясняют высокую частоту развития СДР у новорождённых с синдромом задержки роста, являющимся объективным и достоверным признаком плацентарной недостаточности и хронической гипоксии плода. Таким образом, широкое применение методик оценки кровотока в легочной артерии, венозном и артериальном протоках у плодов, на наш взгляд, позволит более достоверно и объективно оценить вероятность развития постнатальных осложнений при ПР. Резюмируя вышесказанное необходимо отметить, что, являясь ценным методом антенатальной оценки состояния плода, скрининговая оценка параметров плодово-плацентарного и маточно-плацентарного кровотока, как показали результаты нашего исследования, имеют сравнительную диагностическую ценность. Анализ биофизического профиля плода в последнее время не получает подтверждения высокой прогностической ценности. Действительно общая оценка БФП учитывая крайне малое количество наблюдений с отсутствием двигательной активности, мышечного тонуса и выраженного маловодия, имеет низкую диагностическую чувствительность. Однако, анализ прогностической ценности дискретной оценки БФП, на наш взгляд, позволил выявить интересные объективные закономерности.

Выводы.

1. Факторами высокого риска преждевременных родов, составляющих в структуре преждевременных родов 51,2%, являются: анамнестические: самопроизвольные аборты - 10,5 и 4,9% при своевременных родах: преждевременные роды - 4,75 и 1,56%, соответственно, акушерские осложнения: Острая респираторная вирусная инфекция -подобная вирусная инфекция - 13,9% и 7,6% ,отслойка плаценты - 2,1% и 0,98%, соответственно, предлежание плаценты - 1,8% и 0,6%, соответственно, Синдром отставания роста плода - 17,95% и 7,2%, соответственно.

2. При патологии влагалищных мазков необходимо проведение антибактериальной терапии беременным, что снижает частоту госпитализации в отделении реанимации и интенсивной терапии в 2,2 раза.

3.Изучение доплерометрических параметров фетоплацентарного кровотока имеет прогностическую ценность в отношении постнатального исхода.

4.Морфологическими проявлениями плацентарных нарушений при преждевременных родах, патогенетически обусловленных инфицированием матери и плода являются очаговая задержка созревания ворсин, редукция сосудистого русла, плотность межворсинчатых промежутков, полиморфноклеточная воспалительная инфильтрация, ворсинки с истонченным хориальным эпителием, стаз форменных элементов крови в сосудах плаценты, склерозированные в фибриноид ворсинки.

5. АЛГОРИТМ ВЫБОРА АКУШЕРСКОЙ ТАКТИКИ ПРЕЖДВРЕМЕННЫХ РОДАХ



Практические рекомендации.

1. С целью прогнозирования неблагоприятного постнатального исхода, в том числе реализации синдрома дыхательных расстройств и выявления групп высокого перинатального риска необходимо провести (УЗИ фетометрию с оценкой соответствия массы плода , определить степень зрелости плаценты,цветное доплеровского картирования кровотока центральной гемодинамики плода).
2. С целью снижения риска реализации инфекционных постнатальных осложнений беременным необходимо проведение пренатального микробиологического скрининга цервико-вагинальной микрофлоры с определением чувствительности к антибактериальным препаратам в 22-37 недель, в том числе на догоспитальном этапе. При выявлении патологического роста цервико-вагинальной микрофлоры целесообразно проведение профилактической антибактериальной терапии в зависимости от возбудителя (мистол,клиндацин,метронидазол,гинофорт).

Список литературы.

1. Доброхотова Ю.Э., Джобава Э.М., Степанян А.В., Судакова Г.Ю. Микронизированный прогестерон в терапии угрозы преждевременных родов: систематический обзор и мета-анализ рандомизированных и контролируемых исследований. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2010. - Т. 9, № 4. - С. 63-70.
2. Козлов П.В. Этиология и патогенез преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – Том 6, № 2. – С. 64-72.
3. Козлов П.В. Эффективность токолитической терапии при ведении недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом околоплодных оболочек. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2010. – Том 9, № 2. – С.22-26.
4. Козлов П.В. Недоношенная беременность, осложненная преждевременным разрывом плодных оболочек. /Козлов П.В., Макаров О.В., Володин Н.Н. Москва, 2012.
5. Кулаков В.И. Преждевременные роды / Кулаков В.И., Мурашко Л.Е. Москва, 2002.
6. Кулаков В.И., Вихляева В.М. Перинатальный аудит при преждевременных родах. Москва - Эдинбург, 2005.
7. Мазурин А.В., Воронцов И.М. Пропедевтика детских болезней. 2-е издание. Санкт-Петербург, 2000.
8. Макаров И.О., Боровкова Е.И. Возможности применения сульфата магния в качестве нейропротектора при развитии преждевременных родов. // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2013. – Т.7, №1. – С. 41-44.

9. Макаров И.О., Боровкова Е.И., Казаков Р.Д. Характер метаболических изменений у беременных с ожирением.// Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – Т.13, № 3. – С. 38-41.
10. Макаров И.О., Боровкова Е.И., Рыкунова О.В., и др. Роль избыточной массы тела и ожирения в развитии осложнений беременности и родов.// Вестник Российской ассоциации акушеров и гинекологов. – 2011.- Т.11, № 3. – С.21.
11. Макаров О.В., Козлов П.В., Дуленков А.Б., и др. Пути профилактики перинатальной заболеваемости и смертности при недоношенной беременности. //Вестник Российского Государственного медицинского университета. – 2009. - №4. – С. 70-75.
12. Мальцева С.А., Дубинина Е.Н., Дегтярев Д.Н., Козлов П.В., и др. Состояние здоровья недоношенных детей после беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек. //Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2005. - Том 4, №2. - С. 64-67.
13. Савельева Г.М. Перинатология охрана здоровья будущих поколений. //Вестник Российского Государственного медицинского университета. – 2002 – Том 2, №23 С.5 - 9.
14. Савельева Г.М., Шалина Р.И., Курцер М.А., Клименко П.А., и др. Преждевременные роды как важнейшая проблема современного акушерства. //Акушерство и гинекология. - 2012. № 2. - С. 4-10.
15. Савельева Г.М., Шалина Р.И., Плеханова Е.Р., Клименко П.А., и др. Современные проблемы преждевременных родов. //Российский вестник акушера-гинеколога. - 2010. - Т. 10, № 3.- С. 52-59.
16. Токова З.З., Тетрашвили Н.К., Кан А.В. Материнская смертность при преждевременных родах. //Акушерство и гинекология. - 2010. - № 6. - С. 97-101.
17. Сидельникова В.М. Преждевременные роды. Гэотар-мед, 2006.
- 18 Г.М.Савельева, Р.И. Шалина, Е.Р.Плечанова, А.Г. Таран, Е.С.. Проблемы преждевременных родов в современном акушерстве. // Прядко Российский государственный медицинский центр, г.Москва. 2015

19. Фомина И.В., Кукарская И.И., Полякова В.А., Кукарская Е.Ю. Преждевременные роды : изменения к лучшему // Российский государственный медицинский центр, г.Москва. 2016.

20. А.А. Оразмурадов, А.А. Лукаев, С.А. Князев, Е.А. Шишкин, С.В. Апресян, М. А. Ватагина, А.Ф. Кириенко, З.К. Нурмырадова. Перинатальный риск и исходы преждевременных родов. // Российский университет дружбы народов, 2013.

21. А.И. Малышкина, А.О. Назарова, А.А. Козырина, Ю.Н. Жолобов, С.Б. Назаров.

Медико-социальная характеристика женщин с угрожающими преждевременными родами. ФГБУ “Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н.Городкова” Минздрава России, 2016.

22. Асп. Ю.П. Скрипниченко, д.м.н., проф. И.И. Баранов, д.м.н., проф. З.З. Токова. Статистика преждевременных родов. // Проблемы репродукции 4, 2014.

23. А.А. Пчелинцева. Проблемы преждевременных родов в современном акушерстве. // ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им.В.И. Разумовского Минздрав России , кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета. 2016.

24. Р.К. Кузибаева, Н.Н. Гранатович. Опыт прегравидарной подготовки в профилактике преждевременных родов. // Вестник новых медицинских технологий. 2016. №4.

25. Е.Д. Гармаева, Е.А. Ботоева, А.Р. Дамбаева, Е.П. Иванова, В.В. Мяханов. Преждевременные роды. // Вестник Бурятского госуниверситета 2010.

26. Л.Д. Белоцерковцева, Л.В. Коваленко, С.Е. Иванников, Г.Т. Мирзоева. Возможности ранней диагностика цервикальной недостаточности для профилактики сверхранных преждевременных родов. // Вестник новгородского государственного университета №2 (85) 2015.

27.Н.В.Батырева,С.С.Синицына,Е.Н.Кравченко,Л.В.Куклина,И.А.Бойко. Факторы риска очень ранних преждевременных родов. // Гододской Клинический Перинатальный Центр. 2018.

28.Е.И.Смирнова.Угроза прерывания беременности и бактериальный вагиноз:есть ли связь?. //Вестник новых медицинских технологий.Россия.2017.

29.А.А.Синякова,Е.В.Шипицына,О.В.Будиловская,В.М.Болотских,А.М.Савичева. Клинико-anamнестические и микробиологические предикторы невынашивания беременности. ФГБНУ Научно-исследовательский институт акушерства,гинекологии и репродуктологии им.Д.О.Отта. 2019.

30.А.А.Синяков,Е.В.Шипицына,О.В.Будиловская,З.М.Мартикайнен,А.Н.Григорьев,В.М.Болотских,А.М.Савичева. Особенности микрофлоры влагалища в первом триместре у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе. // ФГБНУ Научно-исследовательский институт акушерства,гинекологии и репродуктологии им.Д.О.Отта. 2018.

31.Т.В.Хапова,А.С.Оленев,Ю.В.Выхристюк.Преждевременные роды.Фактор риска,прогнозирование. // Российский университет дружбы народов.2016.

32.Е.В. Кулавский, В.А.Кулавский.Актуальные проблемы преждевременных родов в современном акушерстве. ГОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет Росздрава. 2011.

33.Л.С.Намжилова.,И.Б.Фаткуллина.,С.Б.Коротова. Новые возможности прогнозирования очень ранних преждевременных родов. // Сибирский медицинский журнал.2015.

34.Е.П.Черепяхин.,В.А.Новикова.,Д.В.Томашевский.Особенности анамнеза и осложнения беременности в I-II триместрах и риски преждевременных родов.Кубанский научный медицинский вестник.2017.

35. М.Л.Чехонацкая.,Л.К.Василевич. и друг. Ультразвуковая диагностика преждевременных родов. // Саратовский научно-медицинский журнал.2014.
- 36.Ф.И.Фаткуллин.Выбор метода оперативного родоразрешения при преждевременных родах. // Казанский медицинский журнал.2008, том 89, №5.
- 37.М.А.Шапошникова.,Н.В.Протопопова и друг.Состояние фетоплацентарной системы при преждевременных родах. // Сибирский медицинский журнал. 2011, №6.
- 38.В.С.Орлова.,Ю.И.Набережнев и друг.Современные представления о механизмах инфицирования плодово-плацентарного комплекса как причине преждевременных родов. // Серия Медицина. Фармация.2010.№ 16(87).Выпуск 11.
39. П.Н.Веропотвелян., Т.Т.Нарытник., И.В.Гужевская и друг. Преждевременные роды- современный взгляд на проблему. // Здоровые женщины №7 (103) 2015.
- 40.Е.Д.Гармаева.,Е.А.Ботоева и друг. Преждевременные роды. //Вестник Бурятского Университета.2008.
- 41.У.Р.Хамадянов.,К.Ф.Абдрафикова и друг.Преждевременное излитие околоплодных вод при недоношенной беременности. //Медицинский вестник Башкортостана.Том 10 (58),№4,2015.
- 42.О.Ф.Серова.,И.В.Чернигова и друг.Новые подходы к ведению очень ранних преждевременных родов. // Мать и дитя в Кузбассе.№3 (58) 2014.
- 43.И.Л.Алимова.,М.Р.Каландия и друг. Анализ динамики рождаемости,преждевременных родов и перинатальных исходов. // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2016. Т.15.№ 4.
- 44.Р.К.Кузибаева.,К.А.Хадарцева. Структура и частота преждевременных родов у первородящих. // Вестник новых медицинских технологий.2015.№2

- 45.Л.С.Намжилова.,И.Б.Фаткуллина и друг.Новые возможности прогнозирования очень ранних преждевременных родов. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск).2015.№3.
- 46.В.А.Новикова.,Г.В.Каменских и друг.Оценка рисков кровотечения при преждевременных родах исходя из его причин. //Акушерство и гинекология №2.2019.
- 47.Н.М.Мамадалиева.,В.Д.Ким и друг.Перинатальные исходы ранних преждевременных родов с экстремально низкой массой тела новорожденных. // Вестник КазНМУ, №2 2015.
- 48.О.Г.Пекарев.,Н.В.Оноприенко. и друг.Проблема XXI века: преждевременные роды. // 14.00.00 медицинские и фармацевтические науки.№4 2013.
- 49.Л.Ю.Карахалис.,Н.В.Селина.. Перинатальные исходы при очень ранних преждевременных родах в зависимости от метода родоразрешения. // Кубанский научный медицинский вестник №1(136) 2013.
- 50.К.Т.Синаташвили.,О.Л.Полянчикова..Закономерности нарушения метаболических процессов у беременных при угрозе и преждевременных родах,их коррекция. //Журнал научных статей.Здоровые и образование в XXI веке.№2.2007г.(Т 9).
- 51.Г.М.Савельева.,Р.И.Шалина.Преждевременные роды. //В помощь практикующему врачу.2018.
- 52.Е.Н. Кравченко.,Г.В.Кривчик и друг.Особенности клинического течения преждевременных родов и перинатальные исходы.Медицинские науки.Омский научный вестник №1 (53) 2007.
53. В. Д. Усанов, А. Ф. Штах, М. В. Ишкова,Н. И. Магдеева, О. А. Попова, А. В. Тимшин. Акушерские аспекты преждевременных родов.// Известия высших учебных заведений. Поволжский регион 2016.
- 54.П.Г. Мартыненко,В.Г. Волков, В.А. Хромушин. Прогнозирование преждевременных родов: Результаты алгебраического моделирования на

основе конструктивной логики// Вестник новых медицинских технологий – 2009 – Т. XVI, № 1 – С. 210

55. Б.Б. Ерофеев, С.А. Иозефсон, Л.Г. Ерофеева..Содержание гормонов фетоплацентарного комплекса при угрожающих преждевременных родах.//Акушерство и гинекология 2015.

56.Артымук Н.В. Особенности морфологии плаценты и состояние новорождённых у женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек при недоношенной беременности/Журнал «Охрана материнства и детства», выпуск №1 (27), 2016г. – с.48-52.

57. Козлов П.В., Иванников Н.Ю., Кузнецов П.А., Богаева И.И. Эпидемиология, этиология и патогенез преждевременных родов.// Акушерство, гинекология, репродукция. – 2015. – Том 9. - № 1. – С. 68-76.

58. Падруль М.М., Олина А.А., Кляусова Е.Г. и др. Профилактика преждевременных родов в первом триместре беременности. Акушерство и гинекология. 2015;10:107-111.

59. Айламазян Э.К., Кузьминых Т.У. Дискуссионные вопросы преждевременных родов. Журнал акушерства и женских болезней. 2013;4:97-105.

60.Антонов А.Г., Арестова Н.Н., Байбарина Е.Н.и др. Под ред. Н.Н.Володина Неонатология.Национальное руководство. М. 2009.

61. Khashu M., Narayanan M., Bhargava S., Osiovich H. Perinatal outcomes associated with preterm birth at 33 to 36 weeks' gestation: a population-based cohort study.// Pediatrics. – 2009. – Vol.123б № 1. P. 109-113.

62. Konduri GG., Bakhutashvili I., Eis A., Afolayan A. Antenatal betamethasone improves postnatal transition in late preterm lambs with persistent pulmonary hypertension of the newborn. // Pediatr Res. – 2013. – Vol.73б № 5. – P. 621-629.

63. Lau J., Magee F., Qiu Z., Hoube J., et al. Chorioamnionitis with a fetal inflammatory response is associated with higher neonatal mortality, morbidity, and resource use than chorioamnionitis displaying a maternal inflammatory response only. // Am J Obstet Gynecol. -2005. – Vol.193, № 3. – P.708-713.

64. Lieman J.M. Preterm premature rupture of membranes: is there an optimal gestational age for delivery? /Lieman J.M., Brumfield C.G., Carlo W., Ramsey P.S // Obstet. Gynecol. – 2005. – Vol. 105, №1. – P. 12-17.

65. Liggins G.C., Howie R.N. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of RDS in premature infants. // *Pediatr.* – 1972. – Vol. 50. – P. 515-525.
66. Liggins G.C. The prevention of RDS by Maternal Betamethazone Administration. In: Lung maturation and the prevention of hyaline membrane disease / Liggins G.C // Report of the 70th Ross Conference on Pediatric Research. - Columbus, OH: Ross Laboratories. - 1976. – P.97.
67. Lim JJ., Allen VM., Scott HM., Allen AC. Late preterm delivery in women with preterm prelabour rupture of membranes.// *J Obstet Gynaecol Can.* – 2010. – Vol.32, № 6. – P.555-560.
68. Lubow JM., How HY., Habli M., et al. Indications for delivery and short-term neonatal outcomes in late preterm as compared with term births. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2009. – Vol.200, № 5. - P.30-33.
69. Ma XL., Xu XF., Chen C., et al. Epidemiology of respiratory distress and the illness severity in late preterm or term infants: a prospective multi-center study. / National Collaborative Study Group for Neonatal Respiratory Distress in Late Preterm or Term Infants).// *Chin Med J (Engl).* – 2010. Vol.123, № 20. – P.2776-2780.
70. Machado LCJ., Passini JR., Rodrigues Machado Rosa I. Late prematurity: a systematic review. // *J Pediatr (Rio J).* – 2014. – Vol.90 № 3. – P.221-231.
71. Mally PV., Bailey S., Hendricks-Muñoz KD. Clinical issues in the management of late preterm infants. // *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* – 2010. – Vol.40, № 9. – P.218-233.
72. McDonald SD., Han Z., Mulla S., Beyene J. Overweight and obesity in mothers and risk of preterm birth and low birth weight infants: systematic review and meta-analyses / Knowledge Synthesis Group. // *BMJ.* – 2010.- Vol. 20, №341. – P.3428.
73. McDonald SD., Han Z., Mulla S., et al. High gestational weight gain and the risk of preterm birth and low birth weight: a systematic review and meta-analysis / Knowledge Synthesis Group.// *J Obstet Gynaecol Can.* – 2011. – Vol.33, № 12. – P.1223-1233.
74. Mc Elrath Th. F., Norwitz E. R., Lieberman E. S. Management of cervical cerclage and preterm premature rupture of the membranes: Should the stitch be removed? // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* – 2000. – Vol. 183. – P. 840-846.

75. McGowan JE., Alderdice FA., Holmes VA., Johnston L. Early childhood development of late-preterm infants: a systematic review. // *Pediatrics*. - 2011 – Vol. 127, № 6. – P.1111-1124.
76. Meloni A., Antonelli A., Deiana S., Rocca A., et al. Late preterm: obstetric management. // *J Matern Fetal Neonatal Med*. – 2010. – Vol.23, №3. – P.113-115.
77. Mercer B.M. Preterm premature rupture of the membranes: diagnosis and management. // *Clin. Perinatol*. – 2004. – Vol. 31, №4. – P. 765-782.
78. Moeglin D., Talmant C., Duyme M., Lopez AC. Fetal lung volumetry using two- and three-dimensional ultrasound. // *Ultrasound Obstet Gynecol*. – 2005. – Vol.25, № 2. – P.119-127.
79. Carreno CA., Costantine MM., Holland MG., et al. Medically indicated late preterm births. // *Am J Obstet Gynecol*. – 2011. – Vol.204, № 3. – P.263.
80. Monteiro Pereira LF., Zielinsky P., Benchimol-Barbosa PR., et al. Influence of fetal respiratory movements on left atrial functional status. // *Prenat Diagn*. – 2011. – Vol. 31, № 12. – P.1181-1183.
81. Morales W.J. Effect of metronidazole in patients with preterm birth in preceding pregnancy and bacterial vaginosis: A placebo-controlled, double-blind study / Morales W.J., Schorr Steve, Albritton John // *Amer. J. Obstet. Gynecol*. – 1994. – Vol. 171. – P. 345-349.
82. Morken N.H., Källen K., Jacobsson B. Outcomes of preterm children according to type of delivery onset: a nationwide population-based study. // *Paediatr Perinat Epidemiol*. – 2007. – Vol.21, №5. – P. 458-464.
83. Moutquin JM. Socio-economic and psehosomal factors in the management and prevention of preterm labour. // *BJOG*. – 2003. Vol.110,№20. – P.56-60.
84. Nabet C., Lelong N., Ancel PY., Saurel-Cubizolles MJ. Smoking during pregnancy according to obstetric complications and parity: results of the EUROPOP study. // *Eur J Epidemiol*. – 2007. – Vol.22, №10, P.715-721.

85. Araujo B.F., Zatti H., Coelho M.B., et al. Analysis of neonatal morbidity and mortality in late preterm newborn infants. // *J Pediatr (RioJ)*.-2012.- Vol. 88, №3. – P.259 – 266.
86. Jaiswal A., Murki S., Gaddam P., Reddy A. Early Neonatal Morbidities in Late Preterm Infants. // *Indian Pediatr*. 2010. – Vol.30. – P.124-131.
87. Beck S., Wojdyla D., Say L., et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. // *Bull World Health Organ*. – 2010. – Vol.88, № 1. – P. 31-38.
88. Peacock PJ., Henderson J., Odd D., Emond A. Early school attainment in late-preterm infants.//*Arch Dis Child*. – 2012. – Vol.97. – P.118-120.
89. Perkins RP. Mortality and morbidity after intrapartum asphyxia in the preterm fetus. // *Obstet Gynecol*. – 1992. – Vol.80, №5.- P. 892-893.
90. Picone S., Aufieri R., Paolillo P. Infection in late preterm infants. // *Early Hum Dev*. – 2014. – Vol.90, №1. - S71-74.
91. Picone S., Paolillo P. Neonatal outcomes in a population of late-preterm infants. // *J Matern Fetal Neonatal Med*. – 2010. Vol.23, №3. – P.116-120.
92. Hochheim K. Über einige Befunde in den Lungen von Neugeborenen und die Beziehung derselben zur Aspiration von Fruchtwasser. //*Zentralbl Pathol*.- 1903. – Vol.14. – P.537.
93. Provost PR., Boucher E., Tremblay Y. Glucocorticoid metabolism in the developing lung: adrenal-like synthesis pathway. // *J Steroid Biochem Mol Biol*. – 2013. – Vol.138. – P.72-80.
94. Ramsey PS., Lieman JM., Brumfield CG. Chorioamnionitis increases neonatal morbidity in pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes. // *Am J Obstet Gynecol*. – 2005. – Vol.192, № 4. – P.1162-1166.

95. Richardson BS., Wakim E., Dasilva O. Preterm histologic chorioamnionitis: Impact on cord gas and pH values and neonatal outcome. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2006. – Vol.195, №5.- P.1357-1365.
96. Romeo DM., Ricci D., Brogna C., et al. Neurological examination of late-preterm infants at term age. // *Eur J Paediatr Neurol.* – 2011.–Vol.15. – P.353–360.
97. Romero AJF., Martinez C., Alonso Lopez A.G. Usefulness of fetal biophysical profile in preterm rupture of membranes with treatment . // *Gynecol. Obstet. Mex.* – Aug. 2005. – Vol. 73, №8. – P. 415-23.
98. Romero AJF., Alvarez Jiménez G., Ramos León JC. Management of preterm premature rupture of membranes / Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia // *Ginecol Obstet Mex.* – 2009. - Vol.77, № 7. – P.177-209.
99. Gruenwald P. Surface tension as a factor in the resistance of neonatal lungs to aeration. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2010. – Vol.53. – P.966.
100. Zhang XR., Zeng CM., Liu J. Risk factors for preterm birth and complications in 287 late preterm infants. // *Am J Obstet Gyn.* – 2011. – Vol.13, № 3. – P.177-180.
101. Bahmaie A, Hughes SW, Clark T., et al. Serial fetal lung volume measurement using three-dimensional ultrasound. // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2000. – Vol.16, № 2. – P.154-158.
102. Sameshima H., Ikenoue T., Ikeda T. Association of nonreassuring fetal heart rate patterns and subsequent cerebral palsy in pregnancies with intrauterine bacterial infection // *Am. J. Perinatol.* – May. 2005. – Vol. 22, №4. – P. 181-187.
103. Elimian A., Verma U., Visintainer P., Tejani N. Effectiveness of multidose antenatal steroids (93patients) // *Obstet. Gynecol.* – 2000.– Vol.95, №1.– P. 34-36.
104. ACOG Practice Bulletin No. 80: premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. // *Obstet Gynecol.* – 2007. – Vol.109, №4. - P.1007-1019.
105. Hallak M., Bottoms SF. Accelerated pulmonary maturation from preterm premature rupture of membranes: a myth. // *Am J Obstet Gynecol.* – 1993. – Vol.169, № 4. – P.1045-1049.

106. Serrano GIM., Arroyos Plana A., Díaz Morales O., et al. Antenatal corticosteroid therapy and late preterm infant morbidity and mortality. // An Pediatr (Barc). – 2014. – Vol.1. – P.1695-4033.

