

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В. Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Коновалов Вячеслав Николаевич

**СВЕРХРАННИЕ И РАННИЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ: ФАКТОРЫ
РИСКА, ПРОГНОЗИРОВАНИЕ, ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Цхай Виталий Борисович

Красноярск – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	13
1.1 Распространенность, факторы риска, этиология и патогенез преждевременных родов.	13
1.2 Перинатальные аспекты сверхранних преждевременных родов.	23
1.3 Профилактика преждевременных родов.	30
1.4 Прогнозирование преждевременных родов.	35
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	39
2.1 Дизайн и материал исследования.	39
2.2 Методы исследования.	42
2.2.1 Социально-демографический анализ.	42
2.2.2 Общеклинические методы исследования.	43
2.2.3 Инструментальные методы исследования.	44
2.2.3.1 Ультразвуковое исследование.	44
2.2.3.2 Допплерометрическое исследование.	44
2.2.3.3 Бактериологическое исследование.	45
2.2.4 Оценка состояния новорожденных.	45
2.3 Статистическая обработка полученных данных.	46
2.4 Прогнозирование риска развития преждевременных родов.	47
2.4.1 Формирование бинарной целевой переменной.	51
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	52
3.1 Распространенность и структура преждевременных родов на территории Красноярского края.	52
3.2 Клиническая характеристика беременных в группах сравнения.	57
3.3 Результаты инструментальных методов исследования.	68
3.4 Особенности течения гестационного периода у беременных с преждевременными родами.	74
3.5 Характеристика течения преждевременных родов и способы	

родоразрешения.	80
3.6 Перинатальные исходы преждевременных родов.	91
3.7 Перинатальные исходы преждевременных родов в зависимости от длительности безводного периода при преждевременном разрыве плодных оболочек.	101
3.8 Перинатальные исходы преждевременных родов в зависимости от метода родоразрешения.	110
ГЛАВА 4 ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ СВЕРХРАННИХ И РАННИХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ.	117
4.1 Программная автоматизированная система для прогнозирования наступления преждевременных родов.	117
4.2 Алгоритмы работы программной автоматизированной системы для оценки индивидуального риска развития сверхранних и ранних преждевременных родов.	122
ГЛАВА 5 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.	128
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	149
ВЫВОДЫ.	151
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	153
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.	155
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	156
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	158

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Преждевременные роды (ПР) являются одной из самых актуальных медико-социальных проблем XXI века. По данным ВОЗ в 184 странах мира частота преждевременных родов варьирует от 5 до 18 %. При этом 15 миллионов детей рождаются преждевременно, а 1,1 миллиона недоношенных детей ежегодно умирают в течение первого месяца жизни от осложнений, связанных с ПР [111]. Особенно остро вопрос преждевременных родов обозначается в контексте общих демографических показателей в Российской Федерации [27].

Частота преждевременных родов имеет достаточно широкую вариабельность в различных странах мира. Так в Англии частота преждевременных родов составляет 7,8 %, во Франции – 7,2 %, в Германии – 9–10 %, в Венгрии – 10 %, в Норвегии частота преждевременных родов составляет от 5 до 7,8 %. В США в 80-х годах данный показатель составлял 9,5 %, в то время как к 2005 году увеличился до 12,7 %. В странах южной и центральной Африки по данным ВОЗ частота преждевременных родов достигает до 18,1 % [111].

В Российской Федерации показатель частоты преждевременных родов характеризуется относительной стабильностью с тенденцией к умеренной отрицательной динамике. Так с 2015 по 2022 гг. частота преждевременных родов варьировала от 4,2 % до 4,6 %, а в 2023 году составила 4,8 %.

По данным Goldenberg R. L. с соавт. около 5 % родов происходит в сроке 22–28 недель, около 15 % в сроке 28–31 недели, около 20 % с 32–33 недели и 60–70 % в 34–37 недель. При этом наиболее высокая частота перинатальной смертности отмечается среди новорожденных с экстремально низкой массой тела [100].

Несмотря на улучшение результатов выхаживания детей, имеющих экстремально низкую массу тела при рождении, и снижение показателей перинатальной смертности с 90 до 20 %, остается достаточно значимой роль

осложнений, развивающихся у глубоко недоношенного ребенка, и заболеваний, часто приводящих к инвалидизации [164]. Так, основными состояниями, определяющими заболеваемость детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении, являются респираторный дистресс синдром новорожденного, гипоксическое поражение центральной нервной системы, а также гнойно-септические заболевания [166].

С учетом изложенного требуется разработка эффективных алгоритмов прогнозирования преждевременных родов, а также оптимизации тактики их ведения (особенно в группе беременных с гестационным сроком 22⁰–27⁶ недель) с целью снижения показателей перинатальной заболеваемости и смертности.

Степень разработанности темы диссертации

Тема исследования недостаточно представлена как в отечественной, так и в зарубежной научной литературе. Работы по оптимизации тактики ведения беременных с ранними и сверхранними преждевременными родами известны, но однозначного решения проблемы все еще нет: отсутствуют единые критерии родоразрешения данных пациенток, разнятся взгляды на длительность пролонгирования беременности при преждевременном разрыве плодных оболочек и другие важные аспекты проблемы, влияющие на перинатальные исходы.

На сегодняшний день в научной литературе не описано методов прогнозирования ранних и сверхранних ПР, обладающих абсолютной точностью. При этом, имеющиеся данные по тактике ведения ранних и сверхранних ПР характеризуются высокой вариабельностью и неоднородностью подходов, что не позволяет выработать единый подход к акушерской тактике. Кроме того, имеются контрверсионные данные о влиянии осложнений беременности (в частности преждевременного разрыва плодных оболочек) на перинатальные исходы. В связи с чем остается неясным, какая тактика ведения беременности и родов более приемлема у данной категории пациенток. Также стоит отметить, что в литературе недостаточно данных о влиянии метода родоразрешения на перинатальные исходы в конкретные, ограниченные интервалом 2–3 недели, гестационные сроки.

Цель исследования

Оптимизация тактики ведения беременных, входящих в группу высокого риска по развитию ранних и сверхранних преждевременных родов, для снижения показателей перинатальной заболеваемости и смертности.

Задачи исследования

1. Изучить частоту и структуру преждевременных родов на территории Красноярского края.
2. Изучить клинико-анамнестические данные и результаты инструментальных методов исследования у беременных с ранними и сверхранними преждевременными родами.
3. Провести сравнительный анализ перинатальных исходов в зависимости от длительности безводного периода у беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек при ранних и сверхранних преждевременных родах.
4. Провести сравнительный анализ перинатальных исходов в зависимости от способа родоразрешения при ранних и сверхранних преждевременных родах.
5. Разработать прогностическую модель, позволяющую выделить группу высокого риска по развитию ранних и сверхранних преждевременных родов, для предупреждения неблагоприятных перинатальных исходов.

Научная новизна

Впервые получены научно обоснованные данные, расширяющие представления о факторах риска сверхранних преждевременных родов. Установлено, что ожирение 3 степени и наличие эндометриоза в анамнезе являются факторами риска развития преждевременных родов в сроках 22–28 недель беременности и 22–24 недели беременности соответственно.

Расширены научные представления о влиянии продолжительности безводного периода у беременных с преждевременным разрывом плодных

оболочек на заболеваемость и выживаемость новорожденных. Установлено, что у пациенток со сверхранними преждевременными родами на фоне преждевременного разрыва плодных оболочек пролонгирование беременности на срок более 7 суток ассоциировалось со снижением общей частоты внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных. При ранних преждевременных родах на фоне преждевременного разрыва плодных оболочек пролонгирование беременности на 2 суток и более улучшало показатели выживаемости новорожденных и ассоциировалось со снижением риска развития перивентрикулярной лейкомаляции и некротизирующего энтероколита в постнатальном периоде. В то время как безводный период продолжительностью более 7 суток ассоциировался с повышением частоты внутрижелудочковых кровоизлияний 1 степени у новорожденных.

Расширены научные представления о влиянии метода родоразрешения при ранних преждевременных родах на заболеваемость новорожденных. Установлено, что вагинальные роды снижают риск развития респираторного дистресс синдрома у новорожденного, в то же время, повышая частоту внутрижелудочковых кровоизлияний 1 и 2 степени.

Теоретическая и практическая значимость работы

Дифференцированы подходы к выбору акушерской тактики ведения преждевременных родов при преждевременном разрыве плодных оболочек в зависимости от срока беременности, способствующие снижению перинатальной заболеваемости и смертности.

Дифференцированы методы родоразрешения беременных с преждевременными родами в зависимости от срока беременности, способствующие снижению перинатальной заболеваемости и смертности.

Усовершенствованные принципы акушерской тактики при преждевременных родах в зависимости от срока гестации при внедрении в практическое здравоохранение позволяют индивидуализировать сроки и методы родоразрешения для улучшения их исхода для матери и плода.

Разработанная модель прогнозирования наступления сверхранных и ранних преждевременных родов позволит на амбулаторном этапе выделить группу высокого риска по невынашиванию беременности с учетом клинико-anamнестических данных и проведенных инструментальных методов исследования и добиться наиболее благоприятных перинатальных исходов.

Методология и методы диссертационного исследования

При выполнении исследования использованы принципы общенаучной методологии, включающие комплекс социально-демографических, общеклинических, инструментальных, лабораторных и специальных методов. Объект исследования – беременные женщины в гестационном сроке 22–33 недели беременности и их новорожденные. Предмет исследования – перинатальные исходы в зависимости от длительности безводного периода при преждевременном разрыве плодных оболочек и способа родоразрешения.

Статистический анализ полученных данных выполнен в программе IBM SPSS Statistics v. 22 и в пакете прикладных программ Microsoft Office Excel.

С использованием ансамблевого метода машинного обучения, базирующегося на библиотеке XGBoost (Extreme Gradient Boosting), разработана модель прогнозирования сверхранных и ранних преждевременных родов на основе клинико-anamнестических данных и результатов проведенных инструментальных методов исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Факторами риска развития сверхранных преждевременных родов являются: поздний репродуктивный возраст (36–45 лет), ожирение 3 степени и эндометриоз в анамнезе, а также выявление по данным ультразвукового исследования во 2-м триместре беременности истмико-цервикальной недостаточности и маловодия.

2. Выжидательная тактика продолжительностью от 2 до 7 суток у пациенток с преждевременным разрывом плодных оболочек в сроке 28–31 неделя

беременности повышает выживаемость новорожденных и снижает неонатальную заболеваемость. В то время как при длительности безводного периода более 7 суток риск внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных снижается в сроке 25–27 недель и повышается в 28–31 неделю беременности.

3. Метод родоразрешения у пациенток со сверхранными преждевременными родами не оказывает влияния на выживаемость и заболеваемость новорожденных. В то же время при ранних преждевременных родах родоразрешение путем операции кесарева сечения имеет преимущества перед вагинальными родами в аспекте снижения частоты церебральной патологии у новорожденных.

4. Разработанная прогностическая модель, реализованная в виде компьютерной программы для ЭВМ, обладающая чувствительностью 90 %, специфичностью 100 % и точностью 95 %, позволяет прогнозировать риск развития сверхранных и ранних преждевременных родов у пациенток, входящих в группу высокого риска по невынашиванию беременности.

Степень достоверности

О достоверности полученных результатов свидетельствуют: достаточный объем выборки исследования (529 пациенток), адекватные методы статистической обработки результатов исследования и математического моделирования с помощью лицензионной программы IBM SPSS Statistics v. 22.0.

Апробация работы

Результаты, полученные в ходе выполнения диссертационной работы, были доложены и обсуждены на: 14-м Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2020); Межрегиональной научно-практической онлайн-конференции «Здоровье женщины – здоровье нации» (Красноярск, 2021); 69-й образовательной школе РОАГ (Красноярск, 2021); 3-й Общероссийской научно-практической конференции для акушеров гинекологов «Оттовские чтения» (Санкт-Петербург,

2021); 8-м Общероссийском конференц-марафоне «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2022); Межрегиональной конференции с международным участием «Акушерство, гинекология и репродукция – актуальные проблемы, доказательные решения» (Красноярск, 2023); 7-м Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: Сибирские чтения» (Новосибирск, 2024); Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Акушерство, гинекология и репродукция – актуальные проблемы, доказательные решения» (Красноярск, 2024); 6-й Общероссийской научно-практической конференции акушеров-гинекологов «Оттовские чтения» (Санкт-Петербург, 2024); 59-й Межрегиональной научно-практической конференции «Здоровье женщины – здоровье нации» (Красноярск, 2025).

Диссертационная работа апробирована на заседании профильной проблемной комиссии «Педиатрия. Акушерство и гинекология. Медицинская генетика» ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России и рекомендована к защите (Красноярск, 2026).

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования используются в работе консультативной поликлиники КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства», а также в учебной работе кафедры перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ и 8 статей в научных журналах и изданиях, включённых в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 3 статьи в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования Scopus.

Объем и структура работы

Диссертационная работа представлена в виде специально подготовленной рукописи и оформлена в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11-2011.

Диссертация изложена на 182 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, 2 разделов собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы. Список литературы представлен 212 источниками, из которых 134 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 34 таблиц и 32 рисунков.

Личный вклад автора

Весь материал, представленный в диссертации, получен, обработан и проанализирован лично автором. Выполнен обзор отечественной и иностранной литературы по изучаемой проблеме, проведен логистический и статистический анализ результатов исследования, сформулированы выводы и практические рекомендации, оформлена диссертация и автореферат.

Автор искренне благодарен научному руководителю доктору медицинских наук, профессору В. Б. Цхай за научно-методическую помощь, ценные замечания и консультации в ходе выполнения работы, а также доценту кафедры медицинской кибернетики, кандидату технических наук И. Г. Шеломенцевой за помощь в разработке компьютерной программы по прогнозированию развития сверххранних и ранних преждевременных родов; главному врачу КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства» кандидату медицинских наук В. Н. Янину за помощь в организации набора материала для исследования.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Распространенность, факторы риска, этиология и патогенез преждевременных родов

Преждевременные роды (ПР) являются одной из самых актуальных медико-социальных проблем XXI века. Ежегодно во всём мире около 15 миллионов детей рождаются раньше срока, что указывает на глобальный уровень преждевременных родов около 11 %. Из-за преждевременных родов до достижения 5-летнего возраста умирает 1 миллион детей, что делает преждевременные роды основной причиной детской смертности, на которую приходится 18 % всех смертей среди детей в возрасте до 5 лет и 35 % всех смертей среди новорождённых (в возрасте до 28 дней). Проблема преждевременных родов имеет первостепенное значение для достижения цели 3.2 по ликвидации всех предотвратимых смертей новорожденных и детей в возрасте до 5 лет к 2030 году в рамках цели 3 «Устойчивое развитие» Организации Объединенных Наций [209].

Частота ПР имеет достаточно широкую вариабельность в различных странах мира и существенно зависит от уровня доходов. Так, по данным исследования, охватившего 30 стран с высоким уровнем дохода, показатели ПР варьировались от 5,7 до 15,7 на 1 000 родов и от 4,0 до 11,9 на 1 000 живорождений. Практика регистрации в разных странах была связана с различными подходами к срокам ПР и долей родов на 22–23-й неделе беременности (от 1 % до 23 % сверх ранних ПР) и мертворождениями (от 6 % до 40 % сверх ранних ПР). После исключения родов на 22-23-й неделе колебания показателей остались высокими [208]. При международных сравнениях показателей частоты ПР следует придерживаться единых критериев для исключения недостоверной оценки полученных результатов.

Общий показатель распространенности ПР в Скандинавских странах составил 5,3 % с небольшими различиями между странами – от 4,9 % до

6,2 %. [173]. Распространенность ПР при одноплодной беременности в Китае составила 7,4 % [172].

Среди экономически развитых стран наиболее высокая частота ПР наблюдается в Соединённых Штатах, показатель которой в 2021 году составил 10,5 %, при этом отмечаются существенные расовые различия в величине данного показателя [158].

В странах с низким уровнем дохода на долю преждевременных родов приходится более 60 % всех родов, и этот показатель неуклонно растёт [88]. Несмотря на высокий уровень преждевременных родов, сложно определить тенденцию к их росту в большинстве стран с низким уровнем дохода из-за отсутствия точных данных. В странах Африки к югу от Сахары высок уровень преждевременных родов: 23,7 % в Нигерии, 18,3 % в Кении, 16,3 % в Малави, 17,5 % в Руанде [88, 171]. Общая распространённость преждевременных родов в Эфиопии составила 10,48 % [115].

По оценкам ВОЗ в 2020 году глобальный уровень ПР в мире составил 9,9 %, что не сильно отличается от показателей 2010 года, при этом 81 % смертей, связанных с недоношенностью, произошел в Африке и Азии [158].

Особенно остро проблема ПР обозначается в контексте общих демографических показателей в Российской Федерации. Так по данным Росстата (2023) показатель рождаемости с 2012 по 2022 год сократился с 13,3 до 8,9 на 1 000 населения соответственно, что в относительном выражении составляет сокращение на 33 % [13]. В Российской Федерации показатель частоты преждевременных родов характеризуется относительной стабильностью с тенденцией к умеренной отрицательной динамике. Так с 2015 по 2022 гг. частота преждевременных родов составила 4,2–4,3 %, в 2023 году – 4,8 % [60].

В послании Президента Российской Федерации Федеральному Собранию от 15 января 2020 года одной из приоритетных целей было обозначено увеличение коэффициента рождаемости к 2024 году с 1,5 (показатель 2018 года) до 1,7 (детей на одну женщину), что обеспечит естественный рост численности населения [13]. В то же время необходимо понимать, что само повышение рождаемости, без

улучшения показателей здоровья детей, в том числе и недоношенных, не обеспечит демографическую и социальную стабильность в стране [13].

Преждевременные роды являются наиболее распространенной причиной перинатальной и младенческой смертности, а степень недоношенности считается наиболее важным фактором риска смертности. При этом наиболее высокая частота перинатальной смертности отмечается среди новорожденных с экстремально низкой массой тела [159]. В связи с этим сверхранние и очень ранние преждевременные роды являются основной проблемой в акушерстве и неонатологии.

Пусковым механизмом развития преждевременных родов в 55–70 % случаев является спонтанная сократительная деятельность матки на фоне целых плодных оболочек, а в 16–40 % преждевременные роды индуцированы преждевременным разрывом плодных оболочек с излитием околоплодных вод [64, 47, 19, 31]. При этом с частотой до 25 % причиной ПР становятся материнские или плодовые факторы [212].

Преждевременные роды являются полиэтиологическим акушерским синдромом и связаны с множеством факторов риска, имеющих место как вне, так и во время беременности [180, 179, 23, 41, 16, 28]. По мнению ряда авторов в зависимости от гестационного возраста причинами преждевременных родов могут быть внутри- и внематочные инфекции, сосудистые расстройства, в том числе тромбофилические состояния, децидуальное старение, нарушение материнско-плодовой толерантности, аутоиммунная патология, снижение экскреции и уменьшение рецепции прогестерона, перерастяжение матки, шеечный фактор, стресс и ряд других причин, еще до конца не изученных [143, 54, 58, 45]. В то же время, одним из наиболее значимых и признанных факторов риска являются ПР в анамнезе [97].

Среди факторов повышающих риск ПР можно выделить: перерастяжение матки в результате многоводия или многоплодия, психологический стресс, вредные привычки (такие как наркомания или табакокурение), факторы внешней среды [180, 179, 143, 82, 41, 47, 44].

Риск неблагоприятных перинатальных исходов, как правило, возрастает с увеличением числа хронических заболеваний у матери [21]. Мультиморбидность определяется как сосуществование двух или более хронических физических или психологических состояний у человека. Выявлена прямая связь между мультиморбидностью у матери и неблагоприятными перинатальными исходами, такими как ПР, задержка роста плода и низкий вес ребенка при рождении [86].

Немаловажное значение для риска развития ПР имеет указание на анамнестическое наличие у женщины цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN). При этом, оперативное лечение CIN, например электрохирургическая конизация, увеличивает риск развития ПР примерно в 2 раза [87]. Размер конизации шейки матки является ключевым фактором риска ПР. Чем больше размер конизации, тем короче шейка матки и выше риск ПР, при этом риск заметно выше у первородящих женщин по сравнению с повторнородящими [118]. Вагинальный серкляж, выполненный во время беременности у женщин, которым была произведена конизация шейки матки, также связан с повышенным риском ПР и преждевременным разрывом плодовых оболочек [91, 124].

Существует значимая связь между повышением индекса массы тела (ИМТ) до беременности и неблагоприятными исходами для матери и ребенка [63]. В исследовании Н. Vats с соавт. было показано, что у матерей с избыточным весом и ожирением повышается вероятность преждевременного разрыва плодных оболочек и сверххранних ПР по сравнению с матерями со стандартным индексом массы тела [127]. Более высокий риск неблагоприятных исходов беременности у женщин с избыточным весом и ожирением сохраняется даже после учета других традиционных факторов риска неблагоприятных исходов для матери и ребенка [104, 131].

Ожирение матерей является основным источником предотвратимой перинатальной заболеваемости, но исследования взаимосвязи между ожирением и ПР были противоречивыми. Противоречивые результаты предыдущих исследований, по-видимому, обусловлены сложной взаимосвязью между

ожирением и ПР. В обзоре, представленном J. Gould с соавт. в 2014 году, проанализированы два крупных исследования, охватывающих чуть менее 3,5 миллионов родов, проведенных в США и Швеции. На основании проведенного анализа было установлено, что решение матерей снизить уровень ожирения, могут сыграть ключевую роль в сокращении числа ПР [187].

В настоящее время доказана роль генетического фактора в патогенезе ПР на основании факта повышения риска повторных ПР у беременных с предшествующими ПР или в результате рождения самой женщины от беременности, закончившейся преждевременными родами. В исследовании A. Koige с соавт. было показано, что самопроизвольные ПР при текущей беременности были в значительной степени связаны с наличием в семейном анамнезе ПР у родственниц женского пола в течение 3 поколений, особенно у сестер. Риск сохранялся среди беременных без предшествующих ПР, демонстрируя способность семейного анамнеза независимо прогнозировать риск самопроизвольных ПР даже в контексте негативного личного анамнеза [139].

В последнее время ряд авторов описывает важную роль генетических факторов в патогенезе ПР [9, 39, 121, 165, 177]. В исследовании Г. Ф. Прокловой с соавт. было показано, что у беременных с угрозой ПР достоверно реже встречается аллель 16Arg ($p = 0,028$) и достоверно чаще – генотип 16Gly/Gly ($p = 0,027$) гена ADRB2. При этом частота возникновения нежелательных реакций на токолитики (гексапреналин) не ассоциирована с полиморфизмом гена ADRB2 [39].

В ряде исследований было показано, что у пациенток с ПР выявлялись различные полиморфизмы генов провоспалительных цитокинов. Так, в результате исследования, проведенного Белоусовой В. С. с соавт., было установлено, что у гена цитокина IL-1 β доминантный аллель Т в 7,6 раза чаще встречался у женщин с ПР, при этом его гомозиготная форма ТТ была выявлена только у пациенток с ПР, а беременность прерывалась в очень ранние сроки – до 26 недель. Таким образом, было показано, что наличие провоспалительного аллеля Т можно достоверно рассматривать как фактор риска ПР [46].

Помимо исследования полиморфизма цитокинов, в настоящее время проводятся широкомасштабные исследования генома матери и плода, особенно у женщин с генетической предрасположенностью к ПР. Уже выявлено несколько геномных локусов, связанных с продолжительностью гестации и риском ПР. При этом важен геном не только матери, но и геном плода [120]. Эти геномные открытия позволят получить новые представления о продолжительности беременности, патогенезе родовой деятельности, в том числе ее преждевременном начале.

Вызывают интерес данные Белокриницкой Т. Е. с соавт. (2015), полученные при изучении полиморфизма генов у пациенток с ПР. Число носительниц полиморфизма генов FII, FVII, FXIII, имеющих мутантный аллель, было существенно выше среди пациенток с ПР. Генотипы PAI1:675 5G5G и PAI1:675 5G4G также ассоциировались с ПР. Авторами сделано заключение, что полиморфизмы генов протромбина (FII:20210G > A), проконвертина (F7:0976 G > A), фибринстабилизирующего фактора (F13:103 G > T) и ингибитора тканевого активатора плазминогена (PAI1:675 5G > 4G) могут быть молекулярными предикторами ПР [8].

В исследовании Н. Б. Кузнецовой с соавт. была выявлена молекулярно-генетическая детерминированность ПР, ассоциированных со сверххранним разрывом плодных оболочек, выраженная в потенцировании избирательного повышения продукции ряда провоспалительных цитокинов во II триместре беременности. Авторы предположили, что увеличение концентрации данных цитокинов создает условия для формирования морфофункциональных нарушений с последующей реализацией несостоятельности плодных оболочек [34].

Одними из механизмов развития ПР рассматриваются митохондриальная дисфункция и дисбаланс между повышенным окислительным стрессом и нарушением антиоксидантной защиты. Модификации митохондриальной функции могут опосредовать или уменьшать влияние неблагоприятных условий гестации на плацентарную функцию и, следовательно, риск возникновения

осложнений беременности, в том числе реализацию ПР [59]. Следовательно, выявление молекулярных путей, ответственных за элиминацию дисфункциональных митохондрий, может играть ключевую роль и являться одним из звеньев патогенеза преждевременных родов.

Кан Н. Е с соавт. на основании полученных в ходе исследования данных доказали, что ПР ассоциированы с синдромом системного воспалительного ответа, который, как известно, сопровождается развитием оксидативного стресса, приводящего к усилению процессов апоптоза, и нарушениями как на клеточном, так и субклеточном уровнях. При ПР наблюдалось повышение уровня активных форм кислорода по сравнению с контрольной группой. Изучение показателей оксидативного стресса и антиоксидантов позволяет не только определять уровень провоспалительного ответа и прогнозировать развитие осложнений, но и оценивать эффективность терапии, направленной на пролонгирование беременности [65].

Одним из наиболее изученных и весомых факторов риска ПР является влияние инфекционного агента на механизмы развития ПР и преждевременного разрыва плодных оболочек [11, 10, 17, 36, 55, 75]. Источником инфекции, повышающим риск ПР может являться полость матки, а также воспалительные заболевания нижнего отдела генитального тракта. При этом, еще одним фактором, повышающим вероятность ПР, является развитие бессимптомной бактериурии [181, 210]. Также многочисленные неинфекционные причины ПР часто имеют воспалительный компонент [122].

Интерлейкин (IL)-6 является провоспалительным цитокином, который играет важную роль при преждевременных родах. В нескольких метаанализах изучалась связь между IL-6 и преждевременными родами, но окончательный вывод пока не сделан. В обновлённом метаанализе от 2023 года авторы решили выявить связи между IL-6 и ПР путём изучения уровней IL-6 в группах с нормальными родами и ПР. В этот метаанализ было включено девять исследований с участием 1904 пациентов. В целом, IL-6 из различных типов образцов (материнская кровь, амниотическая жидкость и цервикагинальная

жидкость) был связан с ПР. Кроме того, ассоциация была значимой для IL-6 только в амниотической жидкости ($p < 0,001$) и цервикагинальной жидкости ($p = 0,022$), но не значимой в крови матери ($p = 0,623$). Кроме того, уровень IL-6 также был связан со спонтанным ПР [85].

В ряде исследований российских ученых было продемонстрировано роль нарушений микробиоты влагалища как одного из предикторов ПР [12, 53, 75, 188, 191]. С. Ходжаева с соавт. провели исследование микробиоты влагалища у женщин с ПРПО в сроке 22–36 недель и 6 дней беременности. Было установлено, что женщины с ПРПО имели смешанную дисбиотическую вагинальную микрофлору. В отличие от беременных со своевременными родами, для женщин с ПРПО характерны дефицит лактобацилл и увеличение относительной численности условно-патогенных микроорганизмов, преимущественно факультативно-анаэробного происхождения [36]. В исследовании П. А. Шадровой с соавт. было установлено, что наличие более 5 микроорганизмов-маркеров, участвующих в развитии бактериального вагиноза, аэробного вагинита и кандидозного вульвовагинита, а также условно-патогенных генитальных микоплазм, обнаруженных во влагалище одной беременной в I триместре, ассоциировалось с развитием спонтанного выкидыша в I триместре и ПР [12].

Бактериальный вагиноз – это широко распространённое нарушение микробиоты влагалища среди женщин репродуктивного возраста во всём мире. Доказано, что бактериальный вагиноз связан с неблагоприятными гинекологическими и акушерскими последствиями, в том числе и преждевременными родами [191, 188]. В опубликованный в 2023 году метаанализ были включены исследования, в которых измерялась связь между бактериальным вагинозом и ПР. Этот метаанализ показал, что бактериальный вагиноз, несомненно, связан с ПР. Общий относительный риск ПР примерно в два раза выше, чем у женщин с нормальным вагинальным биоценозом, а общий коэффициент риска ПР составляет 1,44 [146].

Одним из триггерных механизмов инициирующих развитие ПР является преждевременный разрыв плодных оболочек, который происходит с частотой до

40 % [25, 50, 143]. ПРПО при недоношенной беременности обусловлено воздействием целого ряда факторов риска, характеризуется полиэтиологичностью и сложным патогенезом.

Несмотря на многообразие этиологических факторов ПРПО их ведущей причиной служат восходящее инфицирование околоплодных оболочек и микробная инвазия амниотической полости, частота которой в течение первых суток после ПРПО составляет от 37,9 до 58,5 % [32]. Окислительный стресс, связанный с продукцией реактивных кислородных радикалов нейтрофилами и макрофагами при их вовлечении в процесс микробной элиминации, вызывает локальную дегенерацию коллагена, истончение и разрыв оболочек путем активизации матриксных металлопротеиназ, а хлорноватистая кислота непосредственно разрушает коллаген I типа плодных оболочек [20, 68]. Коллаген обеспечивает структурную прочность плодным оболочкам. Матричные металлопротеиназы разрушают коллаген, потеря которого может явиться причиной разрыва плодных оболочек.

Одним из механизмов ПРПО является миграция нейтрофилов в зону плодово-плацентарного контакта с выбросом ряда цитокинов, в том числе хемокинов, вызывающих направленную миграцию лейкоцитов, усиление синтеза коллагеназы и эластазы, расщепляющих внеклеточный матрикс. По данным И. Е. Талановой с соавт. при определении в периферической крови беременных с угрожающими ПР уровня хемокина IL-8 15,4 нг/мл или менее можно прогнозировать ПРПО с точностью 86 %, чувствительностью 90 % и специфичностью 81 % [48].

В исследовании А. Р. Баисовой с соавт. было показано, что изменения в метаболомном профиле плазмы крови таких классов липидов, как церамиды, моногалактозилдиацилглицеролы, (лизо-) фосфатидилхолины, фосфатидилхолины с простой эфирной связью, фосфатидилинозитолы, фосфатидилглицеролы, окисленные липиды и триацилглицеролы, коррелируют с риском развития ПРПО [4, 64].

Истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) традиционно ассоциируется

с ранними ПР и нередко выявляется у женщин с анамнезом периодических потерь беременности во втором триместре. К развитию ИЦН приводят эндогенный дефицит прогестерона, травматические повреждения шейки матки, особенно после хирургического лечения, а также инфекционный агент [7, 31, 33, 66, 93].

Наличие объективных признаков ИЦН при проведении трансвагинальной ультразвукографии (ТВУЗИ) служит основанием для проведения корректирующих мероприятий, и в частности, использованию хирургического серкляжа. В ряде исследований было показано, что длина шейки матки, измеренная при ТВУЗИ, напрямую коррелирует с частотой развития ПР, а скрининговое измерение длины шейки матки, является высокоинформативным тестом позволяющим спрогнозировать риск спонтанных ПР [83, 94, 167].

Среднее значение по всем трем параметрам, полученным в результате трех измерений, является статистически значимым при ПР ($p < 0,05$). Длина шейки матки менее 25 мм считается очень важным фактором в прогнозировании ПР с чувствительностью 99 %, специфичностью 61 %, положительной прогностической ценностью 78 %, отрицательной прогностической ценностью 97 %, а также коэффициентом положительной вероятности +2,54 и коэффициентом отрицательной вероятности -0,02 [167].

Повышенная сократительная способность матки при недоношенной беременности возникает сначала в результате активации, а затем стимуляции миометрия. Активация может быть вызвана механическим растяжением матки, а также эндокринным путём, возникающим в результате повышенной активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы плода.

Роды начинаются, когда гены в гладкомышечных клетках миометрия активируются в ответ на комбинацию гормональных, воспалительных и механических сигналов. Основной причиной, по которой обсуждается регуляция сократительной способности миометрия прогестероном, является важность клинической проблемы ПР. Считается, что гормональные механизмы, регулирующие преждевременные сокращения матки, представляют собой несвоевременное срабатывание нормальных процессов, происходящих во время

ПР [184]. Тем не менее, научные знания о сложных и избыточных гормональных путях, контролирующих сократительную активность матки, которая приводит к ПР, остаются неполными.

Простагландины считаются универсальными медиаторами начала самопроизвольных родов при доношенной и недоношенной беременности [200]. В исследовании Н. Peiris с соавт. самые высокие концентрации простагландинов PGE_2 , $\text{PGF}_{2\alpha}$ и PGFM были обнаружены у пациенток с внутриамниотической инфекцией, в то время как у пациенток с эпизодом ПР без внутриамниотической инфекции концентрация простагландинов не была повышена. Эти данные свидетельствуют о том, что патофизиология идиопатических ПР (без воспаления) включает механизмы, отличные от тех, которые задействованы при ПР, связанных с инфекционным фактором [170, 176].

Многолетние активные исследования позволили Vidal Jr. с соавт. представить теорию о факторах риска, причинах, биомаркерах и клинических проявлениях самопроизвольных ПР. Было доказано, что органы плода, такие как плацента и плодные оболочки, а также ткани и органы матери, такие как децидуальная оболочка, миометрий и шейка матки, по-разному реагируют на определённые экзогенные или эндогенные факторы риска. Это уникальным образом влияет на динамические изменения на молекулярном и клеточном уровнях, приводящие к ПР [186].

Подводя итог, необходимо подчеркнуть, что ПР рассматриваются как синдром, в основе которого лежат такие механизмы, как инфекционный фактор, генетические нарушения, нарушения микробного биоценоза влагалища, снижение маточно-плацентарного кровотока вследствие неполноценной инвазии плодного яйца, и также другие причины, в том числе вызванные иммунными процессами.

1.2 Перинатальные аспекты сверхранных преждевременных родов

Преждевременные роды являются причиной более чем половины случаев долгосрочной младенческой заболеваемости и 75 % случаев перинатальной

смертности. Недоношенные новорожденные чаще страдают от респираторных, желудочно-кишечных и когнитивных нарушений, даже если они выживают. Рост числа ПР в первую очередь обусловлен увеличением числа ПР при одноплодной беременности [138].

За последние десятилетия тенденция неонатальной и младенческой смертности детей, родившихся преждевременно, по данным развитых стран, оптимистична: смертность детей с очень низкой массой тела снизилась с 50 до 5 %; смертность детей с экстремально низкой массой тела снизилась с 90 до 20 % [128]. К числу мероприятий, которые привели к улучшению показателей перинатальной и поздней неонатальной смертности можно отнести: маршрутизацию пациенток с ПР в акушерские стационары III уровня (перинатальные центры), широкое применение глюкокортикостероидов с целью снижения риска развития тяжелого РДС синдрома, использование препаратов сурфактантов, которые применяются в первые часы жизни новорожденного, использование высокопроизводительной дыхательной аппаратуры [129, 148, 154].

По данным литературы в структуре заболеваемости глубоко недоношенных новорождённых лидируют синдром дыхательных расстройств (до 54 %), поражение головного мозга гипоксического генеза (в виде внутрижелудочкового кровоизлияния и перивентрикулярной лейкомаляции) (до 30,2 %), и генерализованная инфекция [89, 144, 160].

При анализе данных, полученных специалистами Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества подтверждено, что основным фактором, влияющим на перинатальный исход при ранних ПР, является срок гестации на момент родоразрешения. Такие инвалидизирующие патологии, как бронхолегочная дисплазия классической формы, церебральная ишемия, формируются у детей в сроке родоразрешения сверхранних и ранних ПР независимо от наличия ЗРП. Однако церебральная ишемия тяжелой степени чаще формируется у детей, родоразрешенных в сроках сверхранних ПР (на уровне тенденции), что связано с крайней морфофункциональной незрелостью структур головного мозга [77].

Респираторный дистресс синдром новорождённого (РДС), является заболеванием, сопровождающимся тяжёлым расстройством дыхания у детей в первые несколько дней после рождения, связанное с первичной недостаточностью сурфактанта. Чем меньше срок беременности, тем выше распространённость РДС. Из-за недостатка сурфактанта альвеолы сжимаются, что приводит к ателектазу и короткому замыканию газообмена в лёгких, что снижает PaO_2 и оксигенацию. Раннее респираторное вмешательство у недоношенных детей является ключом к лечению РДС и может улучшить прогноз для детей. Из-за гипоплазии лёгких они не раскрываются, транспорт лёгочной жидкости блокируется, что приводит к отёку лёгких, повреждению клеток, прогрессирующей дыхательной недостаточности и может вызвать множество осложнений. Это важный фактор, приводящий к смерти новорождённых [144].

После многих лет общей «профилактики сурфактантом» европейские и американские рекомендации 2013 и 2014 годов рекомендовали заменять сурфактант только в том случае, если не помогало постоянное положительное давление в дыхательных путях. Это изменение стало результатом ряда рандомизированных клинических исследований, продемонстрировавших превосходство ранней СРАР-терапии над универсальной механической вентиляцией лёгких у недоношенных новорождённых с точки зрения смертности и/или бронхолёгочной дисплазии [102, 163].

В тоже время Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило заместительную терапию сурфактантом для недоношенных детей с РДС, вызванным дефицитом сурфактанта из-за незрелости. Существуют убедительные доказательства того, что сурфактант снижает смертность и частоту случаев синдрома утечки воздуха у недоношенных детей с РДС [201].

Постоянная вентиляция дыхательных путей с положительным давлением и заместительная терапия сурфактантами являются ключевыми вмешательствами при РДС средней и тяжелой степени. Раннее назначение постоянной вентиляции продемонстрировало положительную роль в снижении смертности, улучшении

прогноза, сокращении продолжительности инвазивной вентиляции легких и снижении частоты бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей [96, 175].

Синдром дыхательных расстройств был признан заболеванием, вызванным первичным дефицитом сурфактанта, почти 70 лет назад, а метод постоянного положительного давления в дыхательных путях был внедрён примерно 50 лет назад. С тех пор в неонатологии произошло много изменений; появились новые научные данные, но многое до сих пор остаётся спорным [102].

Внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК) часто встречается у недоношенных новорожденных и представляет собой высокий риск развития заболеваний, приводящих к инвалидности на всю дальнейшую жизнь, в первую очередь к церебральному параличу, гидроцефалии и когнитивным нарушениям [135]. ВЖК может быть разной степени тяжести и проявляться в виде кровоизлияния, ограниченного зародышевым матриксом, ВЖК от малого до большого объёма или перивентрикулярным геморрагическим инфарктом. Кровоизлияние средней и тяжёлой степени приводит к расширению желудочка и повреждению перивентрикулярного белого вещества [89].

Благодаря технологическим и научным достижениям в области перинатального и неонатального ухода выживаемость глубоко недоношенных детей (с массой тела при рождении менее 1 000 г) значительно улучшилась, а профиль заболеваемости новорожденных, переживших внутриутробную гипоксию, сместился в сторону более лёгких нейрокогнитивных нарушений. Частота тяжёлых форм церебрального паралича снизилась, в то время как частота лёгких форм церебрального паралича увеличилась [132, 161].

Первоначальные стратегии медикаментозного лечения были направлены на коррекцию коагулопатии и в конечном итоге на устранение факторов перинатальной нестабильности, включая респираторный дистресс [135]. В настоящее время потенциальные методы лечения ВЖК изучаются на доклинических моделях, и результаты клинических испытаний показывают, что лечение стволовыми клетками и/или эндоскопическое удаление тромбов из желудочков головного мозга могут улучшить состояние младенцев с ВЖК [89].

Несмотря на то, что за последние три десятилетия процент недоношенных детей, у которых развивается ВЖК, значительно снизился, возросшая выживаемость этих очень незрелых детей означает, что обширное ВЖК с последующим субарахноидальным кровоизлиянием по-прежнему является серьёзной нерешённой проблемой [141].

Ранний неонатальный сепсис остается важной причиной неонатальной смертности и имеет множество факторов риска. Перинатальная асфиксия или внутриутробная гипоксия, мекониевая инвазия в околоплодные воды, колонизация GBS, хориоамнионит, ПРПО, экстремально низкий срок беременности, инфекция мочевыводящих или репродуктивных путей у матери, перинатальная лихорадка, очень низкий вес при рождении могут повышать риск неонатального сепсиса [126, 160].

Более низкий гестационный возраст и очень низкий вес при рождении являются факторами риска развития сепсиса в перинатальный период. У новорожденных незрелая иммунная система, и они не могут выработать адекватный иммунный ответ, что повышает риск развития у них этого заболевания [160]. Кроме того, дети с очень низким весом при рождении и недоношенные дети плохо усваивают молоко, что может привести к гипогликемии, которая является одной из причин высокой смертности от EONS [169].

Некротизирующий энтероколит (НЭК) – одно из заболеваний новорожденных с высоким уровнем заболеваемости и смертности, особенно среди недоношенных детей [107, 150]. НЭК можно рассматривать как разрушительный синдром кишечного некроза незрелого отдела кишечника у новорожденных, особенно у недоношенных детей с низкой массой тела при рождении. Распространенность НЭК до 11 % у детей с очень низкой массой тела при рождении < 1 500 г и до 22 % у детей с экстремально низкой массой тела при рождении < 1 000 г [130]. Общая смертность новорожденных с диагнозом НЭК составляет 23,5 %, при этом самый высокий уровень смертности (50,9 %) наблюдается у детей с экстремально низкой массой тела. Даже если они

выживают, прогноз неблагоприятный: наиболее серьёзными осложнениями являются нарушения развития нервной системы и кишечная недостаточность, которые возникают в 59,3 % и 35,3 % случаев соответственно, у детей с НЭК, которым требуется хирургическое вмешательство [136].

Выживаемость крайне недоношенных новорождённых за последние 20 лет существенно выросла. Вместе с тем, у 50 % новорожденных развивается бронхолегочная дисплазия, а тяжёлую неврологическую патологию имеют от 28 до 70 % детей. Основными заболеваниями, о которых сообщалось у новорожденных, проживших более 12 часов, были тяжелый некротический энтероколит, инфекция, бронхолегочная дисплазия, тяжелое внутричерепное кровоизлияние, кистозная перивентрикулярная лейкомаляция и/или тяжелая ретинопатия недоношенных [147,199].

По данным исследования Cheong JLY, с соавт. с увеличением гестационного возраста при рождении или количества дней послеродового выживания вероятность смерти снижалась, а вероятность выживания детей без серьезных нарушений здоровья повышалась. Напротив, вероятность выживания с серьёзными нарушениями здоровья мало зависела от срока беременности или постнатальной выживаемости. У выживших серьезная инвалидизация была связана с возникновением четырех важных послеродовых событий: внутрижелудочкового кровоизлияния 3 или 4 степени, кистозной перивентрикулярной лейкомаляции, послеродового применения кортикостероидов и хирургического вмешательства. У 48 % выживших детей, родившихся с экстремально низкой массой тела, не было серьезных послеродовых осложнений в период новорожденности, и у них была самая низкая распространенность серьезной инвалидности в дальнейшем (7 %) [95].

Глубоко недоношенные дети в период внутриутробного развития не получают ключевую информацию для развития нервной системы, поскольку период с 24-й по 40-ю неделю является критическим для развития мозга. Повреждение головного мозга у новорождённых является важнейшим фактором, влияющим на смертность и заболеваемость недоношенных детей и детей с низкой

массой тела при рождении (менее 1 500 г) [95, 145]. Среди крайне недоношенных младенцев, родившихся в академических центрах США за последние 20 лет, наблюдалось умеренное снижение ряда заболеваний, хотя частота бронхолегочной дисплазии увеличилась. Выживаемость наиболее заметно увеличилась у младенцев, родившихся на сроке беременности 23 и 24 недели, а выживаемость без серьезных заболеваний увеличилась у младенцев в возрасте от 25 до 28 недель [145].

Является неоднозначным вопрос о способе родоразрешения беременных с ПР, выполняемых в интересах плода. В исследовании В. Е. Радзинского, посвященного выявлению зависимости между перинатальной смертностью и способом родоразрешения, было установлено, что более 2/3 умерших недоношенных были рождены через естественные родовые пути. Все различия исходов, как и всегда при ПР, определяются гестационным сроком [42, 43]. Эту же позицию разделяют специалисты Уральского НИИ охраны материнства и младенчества: в сроке 22–26 недель абдоминальное родоразрешение исход не улучшает, а после 27–28 недель – реально повышает и выживаемость, и состояние здоровья новорожденных и младенцев [5].

До 15 % детей, родившихся на сроке беременности менее 30 недель, страдают церебральным параличом, а еще у 50 % в школьном возрасте наблюдаются легкие или тяжелые нарушения моторики. Первые 5 лет жизни являются критическими для развития основных двигательных навыков. Эти навыки формируют основу для более сложных навыков, необходимых для компетентного и уверенного участия в школьных, спортивных и развлекательных мероприятиях [149].

В связи с тем, что интенсивная терапия и дальнейшая реабилитационная терапия продолжают совершенствоваться, результаты лечения детей с экстремально низкой массой тела при рождении постоянно меняются. В настоящее время оцениваются усилия по минимизации повреждений, сохранению роста и выявлению вмешательств, направленных на антиоксидантные и противовоспалительные процессы [157].

Таким образом, литературные данные указывают на то, что перинатальная смертность и заболеваемость, а также постнатальные исходы в первую очередь зависят от гестационного срока и массы тела новорожденного.

1.3 Профилактика преждевременных родов

Одним из наиболее эффективных методов профилактики невынашивания беременности и ПР является назначение синтетических аналогов прогестерона (дидрогестерон и 17 α -гидроксипрогестерона капроат, микронизированный прогестерон). Данный вид терапии показан женщинам, входящим в группу риска в связи с наличием преждевременных родов в анамнезе, а также беременность которых осложнилась развитием ИЦН [57, 101, 183, 206].

Дидрогестерон (6-дегидро-9 β , 10 α -прогестерон) является сильнодействующим прогестагеном для перорального применения, схожий по молекулярной структуре и фармакологическим эффектам с эндогенным прогестероном, с высоким сродством к рецепторам прогестерона [183].

В исследовании I. Hudic с соавт. продолжительность беременности была значительно выше в группе женщин, длительно получавших дидрогестерон в дозе 30 мг в сутки. Полученные авторами данные свидетельствовали о том, что лечение дидрогестероном женщин с риском ПР приводит к увеличению выработки прогестерон-индуцированного блокирующего фактора (PIBF) и концентрации IL-10, а также к снижению концентрации провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF α , IFN γ) [106].

В исследовании В. Б. Цхай с соавт. было показано, что назначение дидрогестерона в дозе 30 мг с ранних сроков и до 20-й недели беременности патогенетически обосновано и эффективно для предотвращения ПР, снижения частоты ранней ПЭ и предупреждая неблагоприятные акушерские и перинатальные исходы. Проведенный анализ частоты гестационных осложнений в двух основных группах показал, что в группе беременных, получавших дидрогестерон в дозе 20 мг с ранних сроков беременности, не отмечалось

статистически значимых различий по частоте преждевременных родов, тяжелой плацентарной недостаточности и низкой оценки плода по шкале Апгар по сравнению с аналогичными осложнениями в группе сравнения [49].

По данным метаанализа, представленного в 2018 году, микронизированный прогестерон снижает риск ПР и улучшает перинатальные исходы при одноплодной беременности с короткой шейкой матки по данным УЗИ в середине триместра, без каких-либо заметных негативных последствий для развития нервной системы ребенка. Микронизированный прогестерон значительно снижал риск ПР на сроке менее 33 недель. Более того, вагинальный прогестерон значительно снижал риск ПР < 36, < 35, < 34, < 32, < 30, и < 28 недель беременности; самопроизвольные ПР < 33 и < 34 недель беременности; респираторный дистресс-синдром; совокупную неонатальную заболеваемость и смертность новорожденных с массой тела при рождении < 1 500 и < 2 500 г [205].

По данным метаанализа, представленного R. Romero с соавт. в 2017 году, введение вагинального прогестерона бессимптомным женщинам с беременностью двойней и короткой шейкой матки по данным УЗИ в середине триместра снижает риск ПР на сроке от 30 до 35 недель беременности, неонатальную смертность и некоторые показатели неонатальной заболеваемости без каких-либо заметных негативных последствий для развития нервной системы ребенка [204].

В тоже время авторы систематического обзора и мета анализа, опубликованного в 2022 году, пришли к заключению, что нет убедительных доказательств, подтверждающих эффективность вагинального прогестерона для предотвращения повторных ПР или улучшения перинатальных исходов при одноплодной беременности с предшествующими спонтанными ПР [99]. У женщин с многоплодной беременностью универсальное лечение вагинальным прогестероном не снизило частоту ПР в период с 24⁺⁰ по 33⁺⁶ недели беременности. Анализ времени до наступления события после факта показал, что прогестерон может снизить риск ПР до 32 недель беременности у женщин с длиной шейки матки менее 30 мм и может повысить риск у женщин с длиной шейки матки более 30 мм [107].

17 α -гидроксипрогестерона капроат (17-ОНРС и его аналоги-дженерики) – являлся единственным доступным лекарством в качестве профилактической терапии ПР после 20 недель, одобренным Управлением по контролю за продуктами питания и лекарствами в США (FDA) для снижения риска ПР у беременных с одноплодной беременностью, у которых в анамнезе были спонтанные ПР [119, 155]. Однако 29 октября 2019 года консультативный комитет FDA проголосовал 9 против 7 за отмену временного ускоренного одобрения 17-ОНРС для предотвращения повторных ПР, поскольку требование о проведении подтверждающего исследования, известного как «Предотвращение преждевременных родов у женщин с предыдущим одноплодным самопроизвольным преждевременным родоразрешением», не подтвердилось [151].

Целью исследования, проведенного R. C. Boelig с соавт., было определить, превосходит ли вагинальный прогестерон 17-ОНРС в профилактике повторных ПР у пациенток с одноплодной беременностью, у которых ранее уже были ПР. Было установлено, что вагинальный прогестерон не снижает риск повторных ПР на 50 % по сравнению с 17-ОНРС; однако вагинальный прогестерон может привести к увеличению времени до родов. В этом исследовании не хватало мощности, чтобы выявить меньшую, но все же клинически значимую разницу в эффективности профилактики ПР [207].

В систематическом обзоре A. Care с соавт. были представлены результаты сравнительного анализа эффективности различных методов профилактики самопроизвольных ПР у женщин с одноплодной беременностью короткой шейкой матки и/или в самопроизвольных ПР в анамнезе, таких как серкляж, цервикальный пессарий, прогестагены (внутримышечно, перорально или вагинально), комбинации вмешательств, плацебо или отсутствия лечения (контроль). Авторы пришли к выводу, что вагинальный прогестерон следует рассматривать как предпочтительный метод профилактики ПР для женщин с одноплодной беременностью, у которых есть риск самопроизвольных ПР [134].

Таким образом, прогестерон является наиболее изученным

профилактическим средством, однако нет согласованности в сообщениях о положительных эффектах для профилактики ПР и улучшения исходов у новорожденных [189]. Вероятно, это связано с многофакторной этиологией ПР, различными набранными когортами пациентов и использованием различных препаратов и способов введения прогестерона.

В ряде исследований было показано, что комбинированное лечение с использованием цервикального серкляжа и вагинального прогестерона потенциально может привести к большему снижению частоты ПР, чем при использовании только одного метода [3, 98].

Цервикальный серкляж – это процедура, которая при правильном применении может предотвратить ПР и потерю плода во втором триместре беременности [29, 30, 81, 92, 190].

Как следует из рекомендаций FIGO женщинам с длиной шейки матки < 25 мм (по данным ультразвукового исследования), следует проводить серкляж, если у них были одни или несколько спонтанных ПР и/или поздние выкидыши в середине второго триместра беременности. У женщин с высоким риском, у которых ранее не было ПР или выкидышей в середине второго триместра, серкляж не имеет явной пользы. Однако при многоплодной беременности преимущество серкляжа представляется более вероятным при более короткой длине шейки матки (< 15 мм). У женщин с пролабирующим плодным пузырем, экстренный серкляж может быть рассмотрен в индивидуальном порядке [117].

В своем обзоре L. M. Kindinger с соавт. подтвердили потенциальную пользу серкляжа в снижении риска ПР и заболеваемости новорожденных при многоплодной беременности с длиной шейки матки менее 15 мм, аналогично тому, что было отмечено при одноплодной беременности. Напротив, у женщин с длиной шейки матки от 15 до 25 мм серкляж не был связан со снижением риска ПР. Эти результаты согласуются с данными исследований, посвящённых точности прогнозирования с помощью ультразвука при многоплодной беременности, в которых сообщается, что более низкие пороговые значения длины шейки матки по сравнению с теми, которые используются при

одноплодной беременности, лучше прогнозируют ПР при многоплодной беременности [190].

Как следует из данных Кокрановского обзора, цервикальный серкляж снижает риск ПР у женщин с высоким риском ПР и, вероятно, снижает риск перинатальной смертности. В тоже время, не было никаких доказательств какого-либо должного эффекта серкляжа, при наличии отягощенного акушерского анамнеза или показаний, связанных с укорочением шейки матки. Однако данные были ограничены по всем клиническим группам. Вопрос о том, является ли серкляж более или менее эффективным средством по сравнению с другими профилактическими средствами, особенно вагинальным прогестероном, остается без ответа [80].

В ряде исследований российских специалистов было показано, что проведение экстренного серкляжа при длине шейки матки < 15 мм или расширении цервикального канала с пролабированием плодного пузыря потенциально может быть связано со снижением ПР и улучшением перинатальных исходов [61, 66, 70]. Однако эти выводы в основном основаны на одноцентровых наблюдательных исследованиях и требуют подтверждения в крупных и достаточно мощных рандомизированных исследованиях [92].

В последние годы в случаях отсутствия эффекта от ранее проведенного цервикального серкляжа или невозможности его выполнения вследствие очень короткой оперированной шейки матки рассматривается возможность проведения трансабдоминального серкляжа с целью профилактики ПР [31, 33, 198, 211]. В большинстве случаев он выполняется с помощью лапароскопии на ранних сроках беременности или до зачатия и в последствие требует выполнения кесарева сечения [114, 182].

Hall с соавт. представили данные об исходах 92 беременностей у пациенток, которым был проведен лапароскопический серкляж в первом триместре беременности. В 84 случаях (91,3 %) завершилась успешно рождением живых детей. Среди 22 женщин, у которых шов на шейке матки был сохранен после первой беременности, было 24 (22 вторые и 2 третьи) дополнительные

беременности. Все пациентки были родоразрешены путем операции кесарева сечения, а общий процент успешных операций составил 93,2 % [123].

Результаты систематического обзора и метаанализа, представленного G. Marchand с соавт. в 2022 году, показали, что как лапароскопический, так и лапаротомический серкляж эффективны для предотвращения ПР и продления срока беременности, но ни один из них не способен предотвратить во всех случаях ПР [109].

1.4 Прогнозирование преждевременных родов

Понимание факторов риска и возможности прогнозирования является важными для предотвращения ПР и улучшения исходов беременности. В настоящее время нет однозначных данных о возможности точно предсказывать ПР даже среди женщин, имеющих укорочение шейки матки и/или расширение цервикального канала при наличии симптомов истмико-цервикальной недостаточности [14, 35, 52, 73, 74].

Наиболее признанными ультразвуковыми критериями риска развития ПР считают укорочение, изменение конфигурации и эластичности шейки матки. Эти критерии отличаются возможностью неинвазивного и массового использования у всех беременных, в том числе не входящих в группу высокого риска и не имеющих клинических проявлений, поэтому данные маркеры включены в протокол ультразвукового скрининга, проводимого в 19–21 неделю беременности [26]. Имеются данные, что для прогнозирования ПР цервикометрия обладает более высокой прогностической ценностью положительного и отрицательного результата [26, 51].

В исследовании A. V. Glover с соавт. был проведён анализ 732 женщин с укорочением шейки матки менее 3 см и/или расширением цервикального канала, из которых только у 58,9 % произошли поздние ПР [84]. Однако это не согласуется с результатами исследования, проведённого на основании Кокрейновского реестра беременности и родов, в котором описано, что данные о

влиянии длины шейки матки, измеряемой в ходе трансвагинального ультразвукового исследования, ограничены по вопросу прогнозирования и предупреждения ПР [90]. Таким образом, можно заключить, что учёт только состояния шейки матки не позволяет точно предсказать вероятность ПР.

В настоящее время предложено более 20 различных биохимических диагностических тестов для прогнозирования наступления ПР, среди них наиболее распространенными являются определение в сыворотке крови беременных релаксина, альфа-фетопротеина, С-реактивного белка, провоспалительных цитокинов (например, ИЛ-6 и ИЛ-8), гормонов (кортикотропного рилизинг-гормона и эстриола, хорионического гонадотропина человека), но нет убедительных доказательств большой клинической пользы ни одного из них [14, 38, 76].

Одним из эффективных и высокоточных (чувствительность 90 %, специфичность 96 %) маркером ПР является плацентарный альфа-1-микроглобулин (ПАМГ-1). Результаты систематического обзора J. Melchor и соавт. свидетельствуют, что концентрация ПАМГ-1 обладает высокой точностью прогнозирования спонтанных ПР в течение 7 дней после тестирования у женщин с признаками и симптомами угрожающих ПР [168].

Исследование О. В. Скоробогатовой с соавт. показало, что определение уровня ММП-9 в цервико-вагинальной жидкости может быть рассмотрено в качестве маркера ПР, поскольку ее концентрация повышается при угрозе ПР, а на фоне проведения токолитической терапии гексопреналином снижается до показателей при физиологическом течении беременности. Напротив, определение ММП-9 в плазме крови не может быть маркером ПР, поскольку не было выявлено никакой динамики в ее концентрации при угрожающих ПР [24].

Изучение иммунных механизмов патогенеза спонтанных ПР позволило Н. Р. Раджабовой с соавт. разработать новые прогностические маркеры ПР. При относительном содержании Granzyme В-продуцирующих терминально-дифференцированных клеток памяти в популяции CD8+ лимфоцитов, равном 8,2 % или менее, прогнозируют ПР, и при уровне ИЛ-8,

равном или менее 15,4 нг/мл, возможно прогнозировать преждевременный разрыв плодных оболочек [37].

Изучение возможных механизмов регуляции плацентарного ангиогенеза посредством влияния на него микроэлементов с известными свойствами может представлять интерес не только с научной, но и с практической точки зрения. В исследовании российских ученых была показана связь уровня микроэлементов (Zn, Se и Fe) и плацентарного ангиогенеза, нарушение которого ассоциируется с развитием ПН и может приводить к досрочному прерыванию беременности и ПР [62].

Идентификация прогностической значимости и степени влияния каждого из факторов имеет большое значение для стратификации рисков. Однако суммарная оценка предоставляет более полную информацию и возможность взвешенно отнести пациентку к группе риска ПР. О. В. Косякова с соавт. провели поиск и изучение предикторов ПР при многоплодии и установили, что каждый из них вносит равнозначный вклад в реализацию ПР. При комплексной оценке совокупного влияния выделенных факторов было установлено, что при отсутствии перечисленных факторов риск ПР при многоплодии может быть расценен как низкий, при воздействии 1-2 факторов – умеренный, 3-4 – высокий, а более 5 – как очень высокий [18].

Проблема прогнозирования ПР заключается в том, что у отдельных женщин ПР зачастую наступают без явной причины. Известно, что в манифестации родовой деятельности важную роль играют иммунные механизмы. Значение иммунологических факторов в патогенезе развития ПР изучено недостаточно [38]. Поэтому большая надежда возлагается на поиск новых патофизиологических механизмов и прогностических маркеров ПР.

Внедрение технологий искусственного интеллекта в медицине – один из главных трендов в здравоохранении во всем мире. Искусственный интеллект способен в корне изменить всю мировую медицину: преобразовать систему диагностики, повысить качество медицинских услуг в целом и снизить расходы [1, 56]. С каждым годом понятия «искусственный интеллект», «машинное

обучение» и «глубокое обучение» получают все более широкое распространение и вызывают все больший интерес [1, 142]. В этой связи перспективным направлением развития прогнозной аналитики ПР может стать использование технологий искусственного интеллекта, включая машинное обучение [15].

В последние годы все чаще появляются исследования, в которых при помощи алгоритмов машинного обучения, искусственной нейронной сети и дерева решений разрабатываются модели прогноза для беременных с высоким риском ПР [133, 140, 142]. В обзоре А. А. Ившина с соавт. было показано, что наиболее перспективным способом решения проблемы предикции ПР может стать внедрение в прогнозирующую аналитику технологий искусственного интеллекта. Такая консолидация медицинской науки и передовых компьютерных технологий позволяют установить триггеры ПР, точнее прогнозировать неблагоприятные исходы беременности, что предоставит клиницистам возможность своевременной эффективной профилактики перинатальных потерь [6, 15].

Таким образом, несмотря на внушительные изыскания в области оценки риска ПР с установлением предикторов ПР и разработкой эффективных мер профилактики, вопрос прогнозирования и предупреждения ПР остается открытым, поскольку на протяжении многих лет отсутствует заметное снижение частоты ПР. Научные достижения отечественных и зарубежных исследователей в области прогнозирования ПР позволили выявить предикторы ПР, но их значение в оценке риска по-прежнему точно не определено. Несмотря на наличие многочисленных программ для расчета риска ПР, поиск достоверных и надежных методов прогноза остается актуальным.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн и материалы исследования

Диссертационное исследование выполнено на кафедре перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (исполняющий обязанности ректора – д-р мед. наук, проф. Д. В. Черданцев) и проведено на базе КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства» (главный врач – канд. мед. наук В. Н. Янин) в период с 2017 по 2023 год.

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом (ЛЭК) ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (протокол № 106/2021 от 26.04.2021).

Для достижения цели исследования и решения поставленных задач была проведена оценка течения беременности, родов и перинатальных исходов у 529 пациенток со спонтанными преждевременными родами, родившими в гестационном сроке 22⁰–33⁶ недель.

Все 529 пациенток, включенные в исследование, были разделены на 4 группы в зависимости от гестационного срока на момент родов (Рисунок 1):

I группа – беременные женщины с гестационным сроком 22⁰–24⁶ недель (n = 48);

II группа – беременные женщины с гестационным сроком 25⁰–27⁶ недель (n = 88);

III группа – беременные женщины с гестационным сроком 28⁰–31⁶ недель (n = 226);

IV группа – беременные женщины с гестационным сроком 32⁰–33⁶ недель (n = 167).

Для оценки перинатальных исходов в зависимости от длительности

продолжения беременности у женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек и в зависимости от метода родоразрешения пациентки были разделены на подгруппы. Распределение пациенток по исследуемым подгруппам в зависимости от длительности БП на фоне ПРПО и метода родоразрешения, представлено на Рисунках 2 и 3.



Рисунок 1 – Распределение пациенток по исследуемым группам

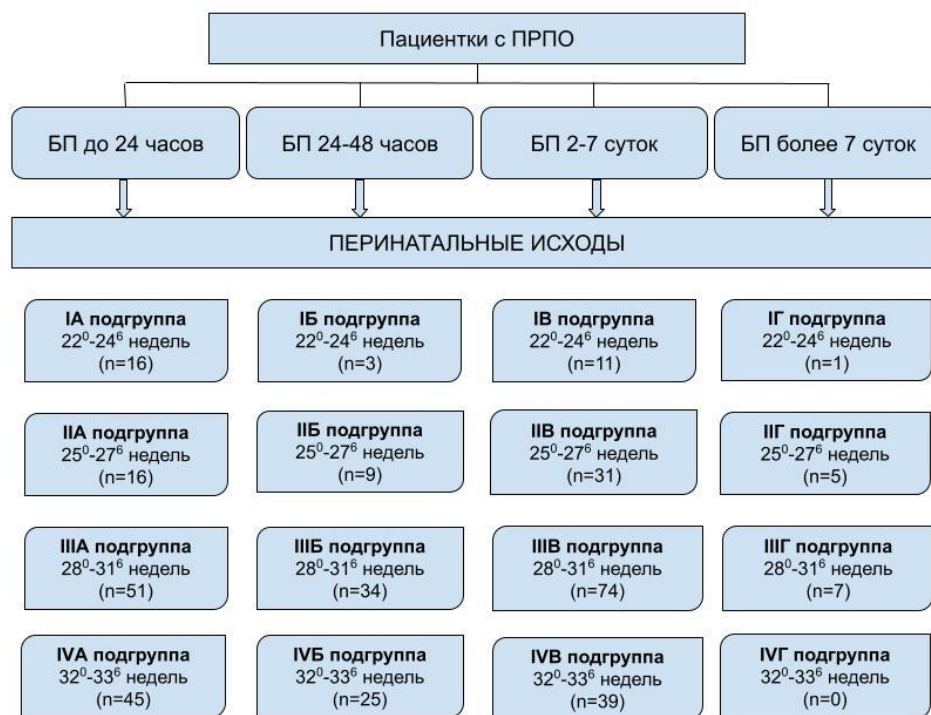


Рисунок 2 – Дизайн-схема исследования по оценке перинатальных исходов в исследуемых группах в зависимости от длительности безводного периода



Рисунок 3 – Дизайн-схема исследования по оценке перинатальных исходов в исследуемых группах в зависимости от метода родоразрешения

Критериями включения в исследование явились:

- 1) возраст беременных 18–45 лет;
- 2) одноплодная беременность;
- 3) спонтанные преждевременные роды в сроке беременности 22⁰–33⁶ недель;
- 4) добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование:

- 1) тяжелая экстрагенитальная патология и осложнения беременности, требующие экстренного родоразрешения (во время пребывания в КККЦОМид);
- 2) пороки развития плода;
- 3) многоплодная беременность;
- 4) индуцированные преждевременные роды (по медицинским показаниям).

Для сбора необходимой информации, представленной в анализируемой медицинской документации, была разработана специальная анкета, заполнение которой осуществлялось индивидуально на каждую пациентку и далее информация вносилась в электронную базу данных.

2.2 Методы исследования

2.2.1 Социально-демографический анализ

Изучалась возрастная структура пациенток, уровень образования и профессиональная принадлежность. Анализировали место проживания пациентки в той или иной категории населенного пункта (город, село). Также учитывали степень брачности пациентки (одинокая или в браке (зарегистрированном/не зарегистрированном)).

2.2.2 Общеклинические методы исследования

У всех пациенток вошедшим в исследование определялись массо-ростовые показатели с определением индекса массы тела (ИМТ). Особое внимание уделялось анализу данных анамнеза, включающего сведения о:

- 1) перенесенных соматических заболеваний и операциях;
- 2) гинекологических заболеваниях и операциях на органах малого таза, а также отдельном анализе наличия истмико-цервикальной недостаточности и применении мероприятий по ее коррекции;
- 3) перенесенных инфекциях, передающихся половым путем (ИППП);
- 4) половой функции, включающей возраст начала половой жизни;
- 5) количестве предыдущих беременностей и их исходе;
- 6) количестве предыдущих родов;
- 7) наличии кесарева сечения, как метода родоразрешения в предыдущих беременностях.

При анализе течения настоящей беременности учитывали: срок постановки на учет по беременности, осложнения развившиеся в течение данной беременности, факт выявления ИЦН и проведенные методы коррекции с учетом гестационного срока. Отдельно анализировали и учитывали наличие угрозы самопроизвольного прерывания беременности и срок развития данного осложнения.

При анализе течения и исхода родов принимали во внимание гестационный срок на момент родоразрешения, события предшествующие родоразрешению (такие как, спонтанное развитие родовой деятельности без предшествующего преждевременного излития околоплодных вод или с преждевременным излитием околоплодных вод), метод родоразрешения.

У пациенток с преждевременным разрывом плодных оболочек учитывали длительность безводного периода.

Всем пациенткам анализировали осложнения развившиеся в процессе родов, факт проведения токолитической и антибактериальной терапии,

профилактики РДС плода и кортикостероидной терапии. Также принимали во внимание проведение магниальной терапии с целью нейропротекции плода. Учитывали и анализировали проведение региональных методов анестезии в процессе ведения родов.

2.2.3 Инструментальные методы исследования

2.2.3.1 Ультразвуковое исследование

Всем пациенткам во время беременности в сроки регламентированные приказом Минздрава России от 01.12.2012 № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» (с изменениями и дополнениями), с 01.01.2021 года регламентированные приказом Минздрава России от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» проведено ультразвуковое исследование. Выполнение исследования осуществлялось на приборах Hitachi HI VISION Preirus (Япония), GE Voluson E8 (США). Использовались стандартные протоколы оценки (оценка фетометрических параметров, анатомии плода, локализации плаценты, количества и характера околоплодных вод, длины шейки матки).

2.2.3.2 Допплерометрическое исследование

Допплерометрическое исследование параметров кровотока в сосудах системы «мать–плацента–плод» проводилась при помощи ультразвуковых приборов Hitachi HI VISION Preirus (Япония), GE Voluson E8 (США) с использованием трансабдоминальных датчиков частотой 3,5 и 5,0 МГц в режиме пульсовой доплеровской волны. Допплеровское исследование кровотока проводилось с определением пульсационного индекса кровотока в маточных

артериях (ПИ МА), артериях пуповины (ПИ АП), средней мозговой артерии (ПИ СМА) и венозном протоке (ПИ ВП).

Рассчитывались средние значения ПИ в маточных артериях как среднее арифметическое показателей правой и левой маточной артерий.

2.2.3.3 Бактериологическое исследование

Для выявления и идентификации микроорганизмов имеющих значение в развитии преждевременных родов и внутриутробного инфицирования плода всем пациенткам после родоразрешения проводился забор материала с поверхности плаценты с дальнейшим проведением бактериологического исследования.

Посев исследуемого материала, а также инкубация и выделение микроорганизмов проводились по общепризнанным методикам и не имели специфических особенностей.

2.2.4 Оценка состояния новорожденных

С момента рождения проводилась оценка состояния новорождённых.

Критерии оценки новорождённых:

- 1 гендерная принадлежность;
- 2 оценка массово-ростовых показателей и соответствие их гестационному возрасту;
- 3 оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах;
- 4 структура заболеваемости новорождённых:
 - 4.1 инфекции перинатального периода:
 - врожденная пневмония;
 - неонатальный сепсис;
 - 4.2 патология респираторной функции:
 - респираторный дистресс синдром;
 - 4.3 патология желудочно-кишечного тракта:

- некротизирующий энтероколит;

4.4 поражение центральной нервной системы:

- внутрижелудочковые кровоизлияния;
- перивентрикулярная лейкомаляция;

5 критерии оценки постнатального исхода:

- ранняя неонатальная смерть;
- поздняя неонатальная смерть;
- выживший.

Перинатальные и постнатальные исходы отслежены до момента выписки новорожденных из стационара.

2.3 Статистическая обработка полученных данных

Статистический анализ выполнен в программе IBM SPSS Statistics v. 22 и в пакете прикладных программ Microsoft Office Excel. С целью проверки распределения количественных признаков на соответствие нормальному закону для каждого признака вычислен критерий Колмогорова – Смирнова. Данные, представленные в исследовании, не подчинялись закону нормального распределения, и следовательно, для статистической обработки представленного материала использовались методы непараметрической статистики. Для количественных признаков описательные статистики приведены в виде медианы (Me) и межквартильного интервала (Q1; Q3). Описательные статистики для номинальных признаков представлены в виде абсолютных значений (n) и относительных частот (%). Проверка значимости межгрупповых различий количественных признаков проводилась по U-критерию Манна – Уитни. При сравнении качественных признаков использовался контроль статистической значимости различий, оценка которого проводилась по критериям Хи-квадрат Пирсона (при абсолютных числах ≥ 5), либо точному критерию Фишера (если абсолютные числа < 5). При проверке нулевой гипотезы критический уровень статистической значимости принимали равным менее 0,05.

2.4 Прогнозирование риска развития преждевременных родов

Для разработки прогностической модели риска развития ранних и сверхранних преждевременных родов были использованы алгоритмы машинного обучения.

1. Логистическая регрессия.

Является наиболее распространенным и общепризнанным методом бинарной классификации. В основе модели лежит расчет логистической функции для вычисления наступления исхода и определения вероятности влияния независимых факторов на шансы объекта относиться к одному из возможных классов.

2. Алгоритм случайного леса (Random Forest).

Ансамблевый метод над деревьями решений, обученный на сгенерированных случайным образом подвыборках представленных данных. Преимуществами являются способность уменьшения дисперсии разрабатываемой модели и повышение ее устойчивости к процессу переобучения.

3. Градиентный бустинг над деревьями решений с использованием библиотеки XGBoost (Extreme Gradient Boosting).

Является оптимизированной моделью реализации градиентного бустинга над деревьями решений. В основе алгоритма работы лежит нормализация разрабатываемой модели и высококачественная обработка пропущенных значений, что повышает точность прогнозирования.

4. Метод опорных векторов SVM (Support Vector Machine).

В основе метода лежит принцип поиска гиперплоскости, обеспечивающей максимизацию разрыва между группами объектов различных классов. Обладает высокой эффективностью и устойчивостью к переобучению в условиях, когда число анализируемых признаков больше числа объектов.

5. Многослойный перцептрон MLP (Multilayer Perceptron).

Нейросеть прямого распространения включающая последовательность входного слоя, различного количества скрытых слоев и выходного слоя. В основе

процесса обучения нейросети лежит принцип обратного распространения ошибки «backpropagation», направленный на осуществление регуляции веса связей между нейронами.

6. Классический градиентный бустинг Gradient Boosting.

Является ансамблевым методом обучения основанном на последовательном построении деревьев, каждое из которых уменьшает вероятные ошибки предшествующего ансамбля.

7. Градиентный бустинг LightGBM (Light Gradient Boosting Machine).

В основе алгоритма работы модели лежит стратегия роста дерева «по листьям» (leaf-wise growth), что в конечном счете оптимизирует процесс обучения и минимизирует вероятные ошибки при большом числе признаков.

Разработка и обучение моделей осуществлялись с использованием языке программирования Python.

Использовались библиотеки:

- pandas – обработка данных;
- NumPy – численные вычисления;
- scikit-learn – построение и оценка моделей;
- XGBoost;
- LightGBM;
- SHAP – интерпретация моделей;
- Matplotlib и Seaborn – визуализация результатов.

Работа выполнялась в среде Google Colab (разработчик корпорация «Google»).

Исходный набор данных включал 529 наблюдений, каждое из которых соответствовало одной пациентке. Из набора данных были исключены признаки-идентификаторы (номера историй родов, технические поля с информацией о сроках проведения исследований) не содержащие диагностической информации и способные провоцировать процесс переобучения модели. Кроме того, наблюдения содержащие пропущенные значения хотя бы в одном из признаков

исключались из исследования. После проведенной предобработки итоговый набор данных составил 434 наблюдения.

Каждое отдельное наблюдение содержало 134 признака, которые характеризовали социально-демографические факторы, данные акушерско-гинекологического анамнеза, особенности течения настоящей беременности и сопутствующие клиничко-диагностические показатели.

Отбор значимости признаков для разработки прогностической модели проводился путем расчета таких показателей, как:

1) Критерий χ^2 Пирсона

Оценивает статистическую связь между определенным фактором и наступившим исходом. Расчет производится по формуле 1:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}} \quad (1)$$

где O_{ij} – наблюдаемая частота;

E_{ij} – ожидаемая частота;

r – число категорий признака;

c – число классов.

Проводилась проверка нулевой гипотезы (H_0) указывающей на отсутствие связи между фактором и исходом (ранними или сверхранными преждевременными родами). Статистически значимым считался фактор при $p < 0,05$.

2) Взаимная информация (Group Mutual Information)

Mutual Information указывает на объем информации о целевой переменной Y , содержащейся в признаке X и позволяет устанавливать зависимости между признаками и целевой переменной.

Значение Group Mutual Information тем выше, чем больший объем информации о риске исхода (преждевременных родов) содержит анализируемый фактор. Расчет производится по формуле 2:

$$MI(X, Y) = \sum_x \sum_y p(x, y) \log \frac{p(x, y)}{p(x)p(y)} \quad (2)$$

где $p(x, y)$ – совместная вероятность;

$p(x)$ и $p(y)$ – маргинальные вероятности.

3) SHAP-анализ модели XGBoost

Метод SHAP (SHapley Additive exPlanations) позволяет объективно в количественном выражении определить вклад каждого признака в предсказание модели.

SHAP-значение рассчитывается по формуле 3:

$$f(x) = \phi_0 + \sum_{i=1}^M \phi_i x_i \quad (3)$$

где $f(x)$ – прогноз модели;

ϕ_0 – базовое значение модели;

ϕ_i – вклад фактора i .

При прогнозировании какого-либо исхода значение SHAP указывает на силу влияния признака. Чем выше значение, тем сильнее влияние.

Таким образом, значимость признаков оценивалась по сочетанию: статистической значимости ($p < 0,05$) или высокому показателю Mutual Information или высокому показателю SHAP.

Данные используемые для построения модели имели преимущественно числовой вид. Все признаки кодировались в виде бинарных или порядковых переменных, что позволяло напрямую использовать их в задачах машинного обучения без необходимости дополнительного кодирования категориальных данных.

В качестве итоговой целевой переменной использовался категориальный признак «Группа по сроку родов», отражающий классификацию пациенток в зависимости от срока наступления родов. Данный признак применялся для решения задачи бинарной классификации и позволял анализировать влияние

совокупности различных факторов на риск развития одного из исходов: сверххранних или ранних преждевременных родов.

2.4.1 Формирование бинарной целевой переменной

Исходные значения целевой переменной были агрегированы следующим образом:

1. значения 1 и 2 объединены в класс 0 (значение 1 – срок наступления родов в 22⁰–24⁶ недель; значение 2 – срок наступления родов в 25⁰–27⁶ недель);
2. значения 3 и 4 объединены в класс 1 (значение 3 – срок наступления родов в 28⁰–31⁶ недель; значение 4 – срок наступления родов в 32⁰–33⁶ недели).

Для выбора оптимальной модели машинного обучения оценивались такие критерии, как:

- 1) Accuracy – диагностическая точность;
- 2) Precision – прогностичность;
- 3) Sensitivity – чувствительность;
- 4) F1 – метрика F1-score;
- 5) ROC AUC – площадь под ROC-кривой;

Для выбора параметров модели машинного обучения, обладающей оптимальными функциональными характеристиками, дополнительно была применена кросс-валидация на 5 фолдах.

Кросс-валидация, или перекрёстная проверка, – это метод, используемый для оценки качества модели машинного обучения. Ее основные цели – оценить способность модели обобщать данные, и получить более точный прогноз поведения модели на новых, ранее неизвестных данных.

Процесс кросс-валидации состоял в разбиении исходного набора данных на k частей, называемых фолдами. Затем модель обучалась k раз, при этом в каждом цикле использовались $k-1$ фолдов для обучения и оставшийся 1 фолд для проверки. После завершения всех итераций результаты, полученные на каждом проверочном фолде, усреднялись, что позволяло получить более надежную и стабильную оценку качества модели.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Распространенность и структура преждевременных родов на территории Красноярского края

На территории Красноярского края, как и в целом по Российской Федерации, наблюдаются негативные тенденции в демографии, вызванные снижением рождаемости. Так, если в 2014 год на территории края произошло 39 347 родов, то в 2023 году – только 25 792 родов, то есть за последние десять лет их количество снизилось на 34,4 %.

Частота ПР на территории Красноярского края за последние 5 лет составляла от 6,6 % до 8,5 %, что превышает Общероссийский показатель за данный период – 4,5–4,8 % (Рисунок 4).

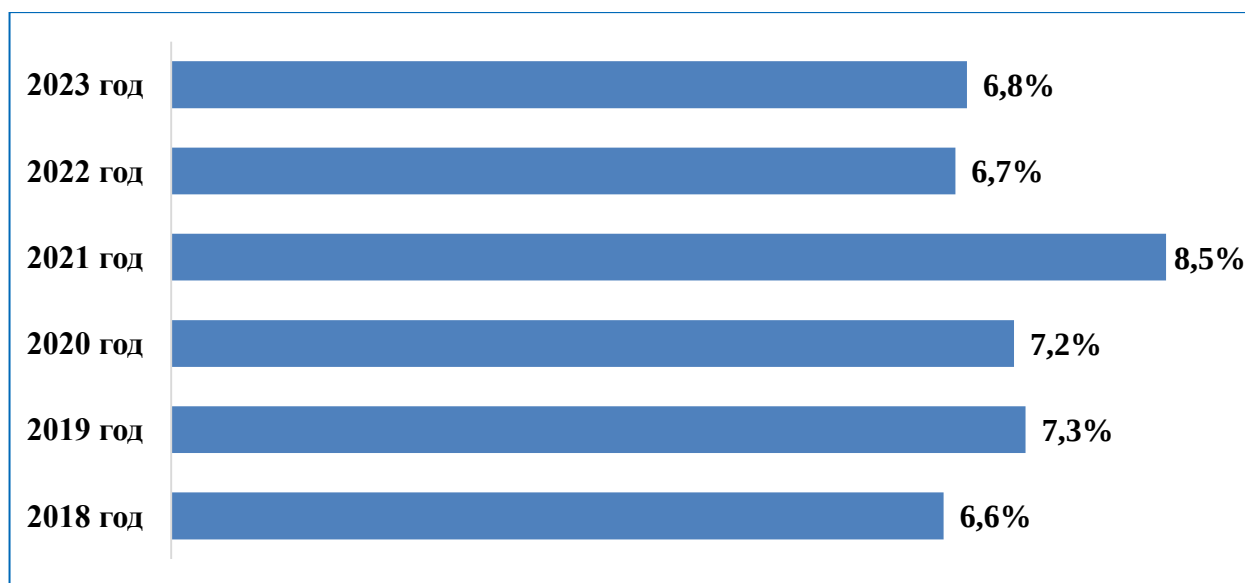


Рисунок 4 – Частота преждевременных родов на территории Красноярского края в период с 2018 по 2023 год

В общей структуре преждевременных родов за период 2018–2023 гг. на долю сверхранних преждевременных родов приходилось в среднем 7,4 %. При этом данный показатель в разные года варьировал от 6,5 % до 8,1 %. Доля родов в

сроке 28–32 недели в общей структуре ПР составляла 19,8 %. При этом поздние преждевременные роды за указанный период развились у 72,8 % пациенток (Рисунок 5).

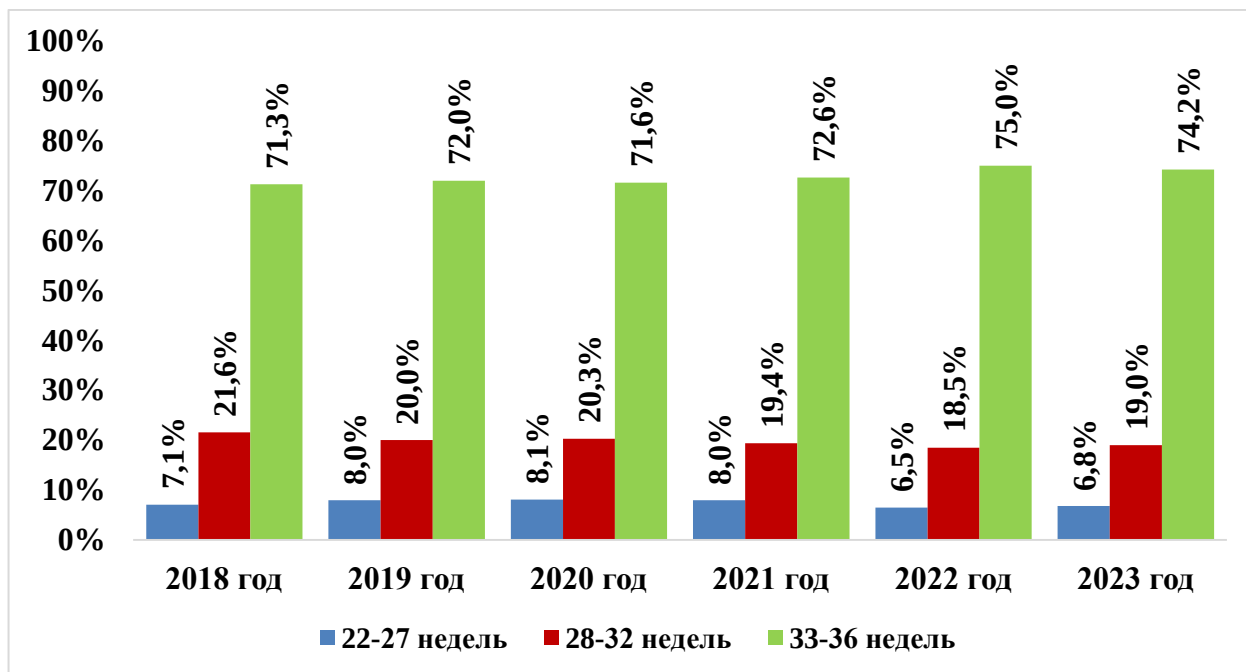


Рисунок 5 – Структура преждевременных родов на территории Красноярского края в период с 2018 по 2023 год

По данным официальных отчетов Министерства здравоохранения Красноярского края за период с 2018 по 2023 года наибольшая доля преждевременных родов происходила в учреждениях 3 группы, где данный показатель варьировал от 63 % до 76,6 % (за исключением 2023 года, когда в учреждениях 3 группы прошло лишь 57,1 % преждевременных родов). На долю учреждений 2 группы приходилось от 20,2 % до 39,2 % всех преждевременных родов. В то время как в учреждениях 1 группы за данный период приходилось от 3,2 % до 6,9 % преждевременных родов (Рисунок 6).

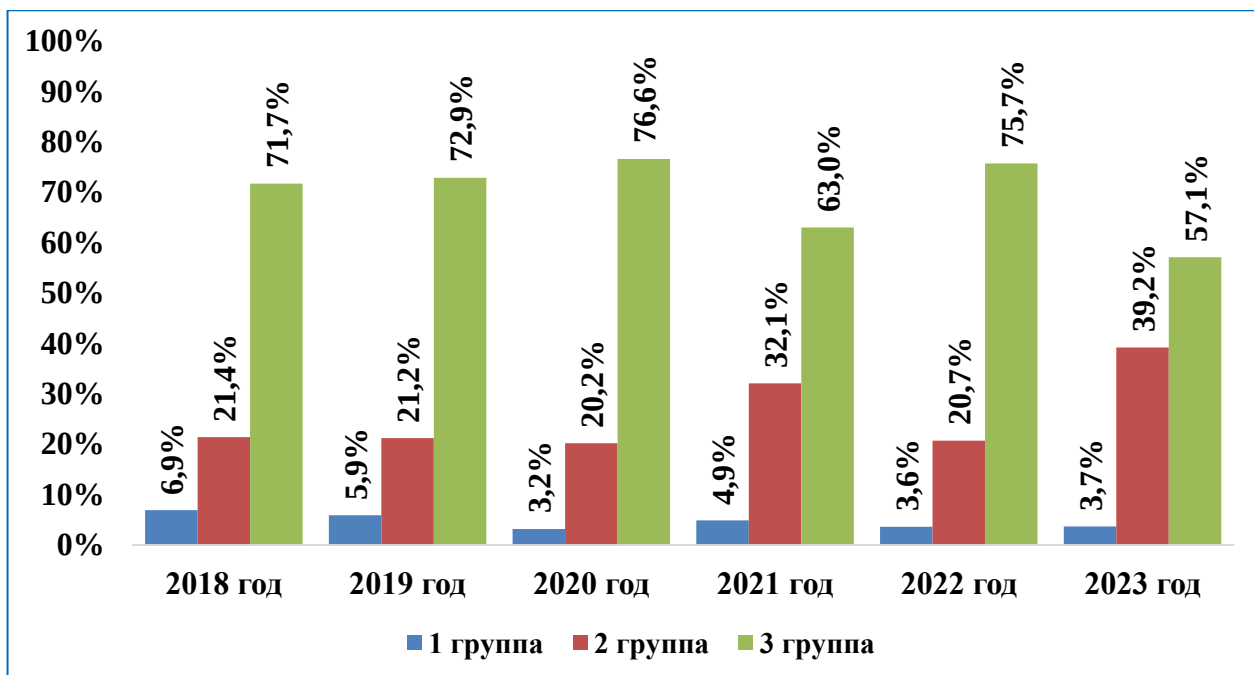


Рисунок 6 – Доля преждевременных родов в МО 1,2,3 группы от числа преждевременных родов на территории Красноярского края в период с 2018 по 2023 год

Сверхранние преждевременные роды (с 22⁰ до 27⁶ недель) в результате которых рождаются дети с экстремально низкой массой тела (от 500 до 1 000 г), представляют наиболее высокую группу риска по перинатальным потерям и должны проходить исключительно в учреждениях третьей группы – региональных перинатальных центрах.

За период с 2018 до 2023 года подавляющее большинство сверхранних ПР произошло в учреждениях 3 группы (от 63,0 % до 76,6 %), меньшая доля таких родов была зарегистрирована в учреждениях второй группы (от 20,2 % до 32,8 %) и совсем небольшая доля в учреждениях первой группы (от 3,2 % до 6,9 %) (Рисунок 7). При этом следует отметить, что за последние три года доля сверхранних преждевременных родов не превышает 3 % от общего числа родов.

По данным официальных отчетов Министерства здравоохранения Красноярского края за период с 2018 по 2023 года основными причинами рождения детей с ЭНМТ в учреждениях 1-й и 2-й групп являлись: наличие

противопоказаний для транспортировки женщин в период беременности; активная фаза родов (свыше 3 см); акушерское кровотечение: ПОНРП, полное предлежание плаценты; антенатальная гибель плода; декомпенсация экстрагенитального заболевания; тяжелая преэклампсия, эклампсия, требующая родоразрешения; единичные случаи нарушения маршрутизации.

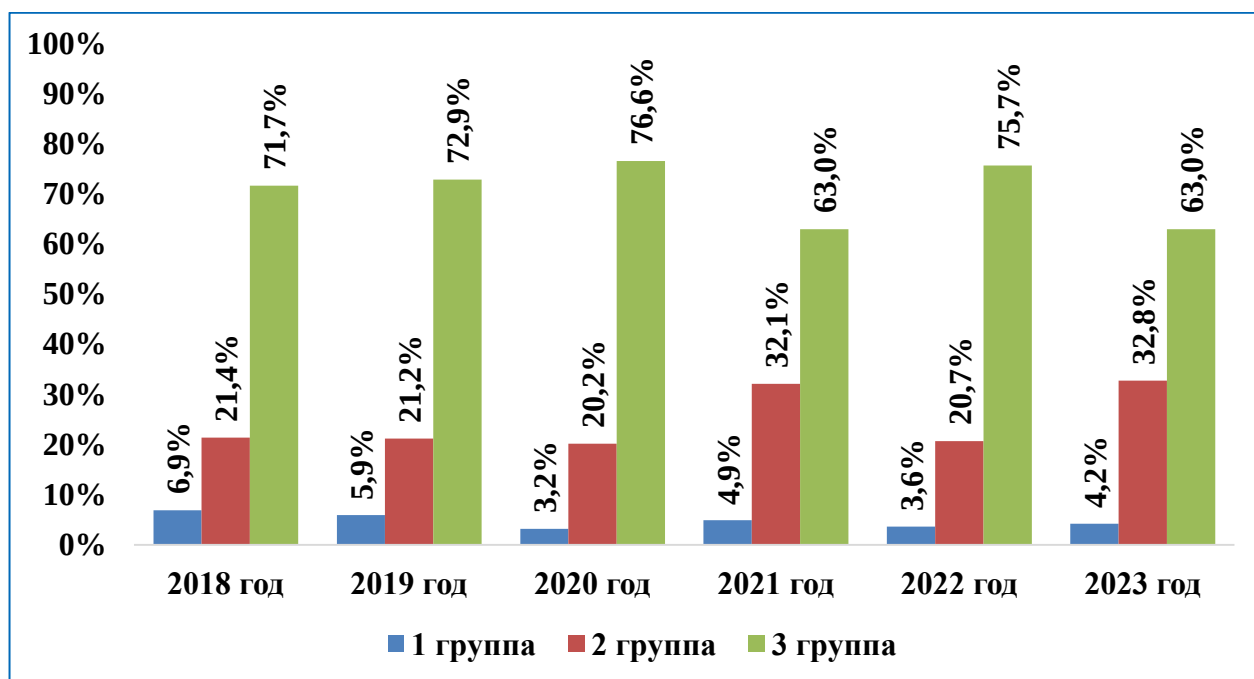
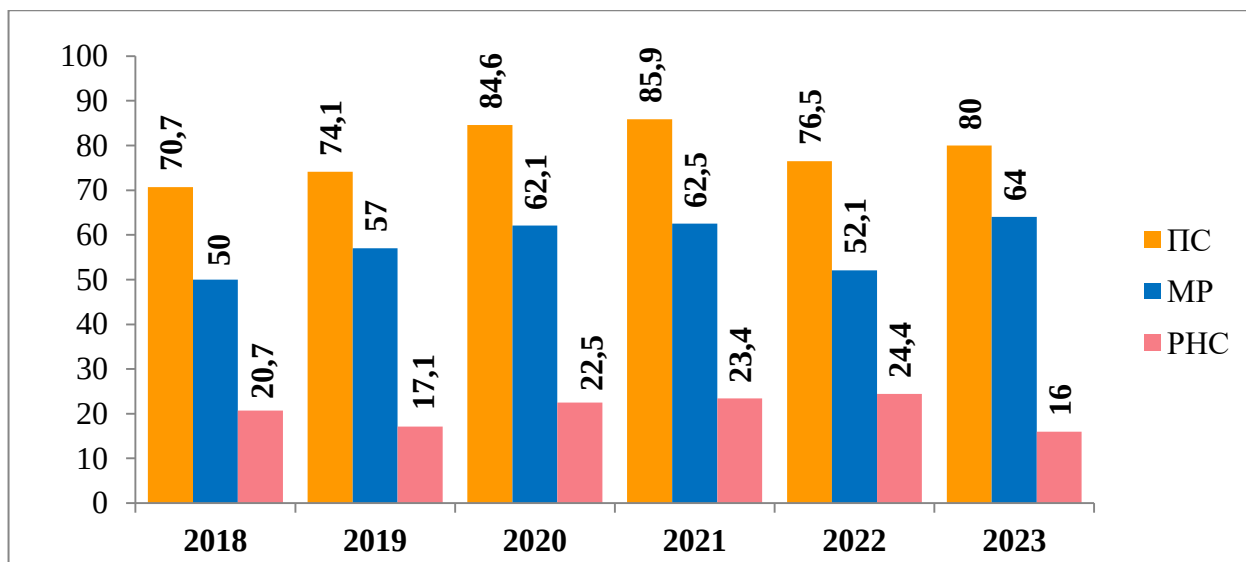


Рисунок 7 – Распределение преждевременных родов с ЭНМТ по группам родовспомогательных учреждениях на территории Красноярского края в период с 2018 по 2023 год

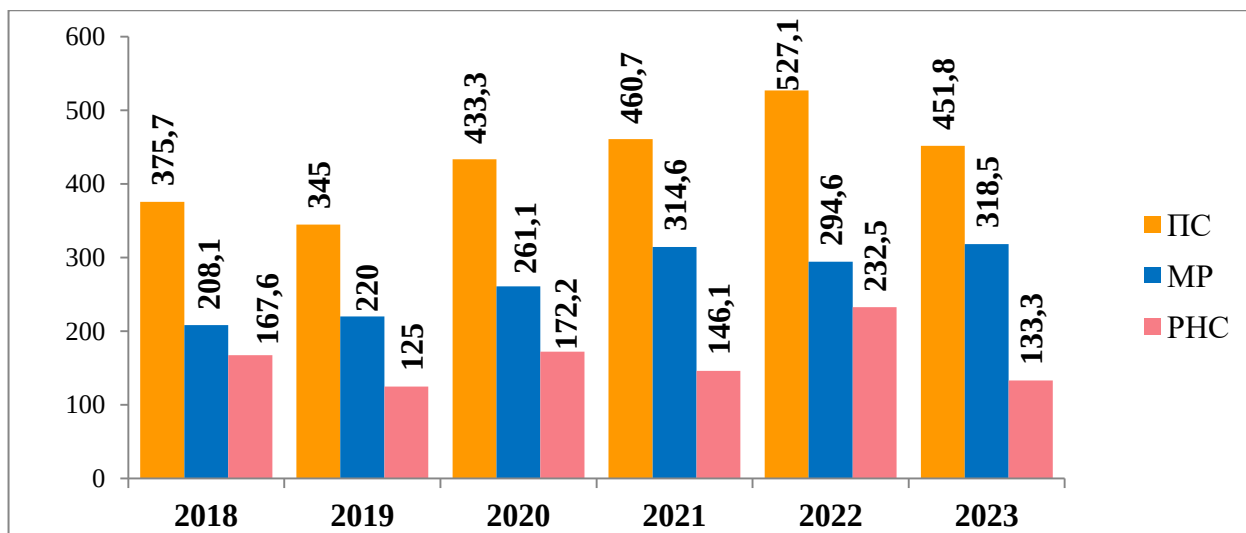
На территории Красноярского края в общей структуре перинатальной смертности при преждевременных родах за период с 2018 по 2023 года доля мертворождаемости существенно превышала долю ранней неонатальной смертности, при этом показатель мертворождаемости даже имел тенденцию к незначительному росту (Рисунок 8).



Примечание: ПС – перинатальная смертность; МР – мертворождаемость; РНС – ранняя неонатальная смертность.

Рисунок 8 – Показатели перинатальной смертности при преждевременных родах на территории Красноярского края в период с 2018 по 2023 год (в промилле, ‰)

Показатели перинатальной смертности в группе новорожденных с экстремально низкой массой тела (до 1 000 г) значительно отличаются от показателей общей перинатальной смертности среди недоношенных новорожденных. Так, среди новорожденных с массой тела до 1 000 г он в среднем равен 432,3 ‰ (Рисунок 9), что более чем в 5 раз выше аналогичного показателя, среди всех детей, рожденных в результате преждевременных родов, где данный показатель составляет 78,6 ‰.



Примечание: ПС – перинатальная смертность; МР – мертворождаемость; РНС – ранняя неонатальная смертность.

Рисунок 9 – Показатели перинатальной смертности новорожденных с ЭНМТ на территории Красноярского края в период с 2018 по 2023 год (в промилле, ‰)

Таким образом, преждевременные роды и связанные с ними перинатальные заболеваемость и смертность являются актуальными проблемами для акушерско-гинекологической и педиатрической службы на территории Красноярского края. Это требует анализа причин развития ПР, а также разработки мероприятий по профилактике данного осложнения беременности, особенно в сроке 22⁰–33⁶ недель.

Это, в конечном счете, позволит положительно повлиять на показатели перинатальной заболеваемости и смертности, повысить качество жизни детей и оптимизировать финансовые расходы на оказание реабилитационной помощи.

3.2 Клиническая характеристика беременных в группах сравнения

Характеристика исследуемых групп беременных женщин

В соответствии с задачами исследования мы провели оценку данных социально-демографического, а также соматического и, акушерско-гинекологического

анамнеза. Социально-демографическая характеристика беременных женщин в группах сравнения представлены в Таблице 1.

Проведенный нами анализ возрастной структуры пациенток, входящих в исследование, показал, что во всех исследуемых группах преобладали беременные в возрасте 26–35 лет, что приходится на наиболее активный социальный и репродуктивный период жизни женщины. Также стоит отметить, что в группах 1 и 2 суммарная доля пациенток в возрасте 36–45 лет составляла 35,3 % и была статистически значимо выше аналогичного показателя, включающего пациенток групп 3 и 4 – 18,8 % ($p < 0,001$).

Таким образом, пациентки более позднего репродуктивного возраста имеют повышенный риск завершения беременности сверхранными преждевременными родами по сравнению с женщинами более молодого возраста.

При анализе социального статуса пациенток, входящих в исследования нами установлено, что среди беременных исследуемых групп преобладали работающие – 56,1 %; при этом в группе 1, доля беременных данного контингента была статистически значимо выше, чем в других исследуемых группах и составила 72,9 %. Не работающие пациентки преобладали в группах 3 и 4, где их доля составляла 53,5 % и 47,3 % и была статистически значимо выше, в сравнении с пациентками группы 1 – 27,1 % ($p = 0,001$ и $p = 0,013$ соответственно). Распределение учащихся в исследуемых группах не различались.

Оценивая уровень образования пациенток, вошедших в исследование, мы выявили статистически значимые различия по некоторым критериям. Так в группах 3 и 4 доля беременных с полным/неполным средним образованием составила 22,5 % и 22,2 % соответственно и была статистически значимо выше аналогичного показателя в группах 1 и 2 – 6,2 % и 9,1 % соответственно ($p < 0,05$). Также стоит отметить, что в группе 2 доля беременных, не имеющих образование была выше в сравнении с группами 3 и 4, и составила 21,6 % ($p < 0,05$). Кроме того, стоит отметить высокую долю беременных с высшим образованием в группе 1 – 52,1 %, в то время как среди пациенток других групп, данный показатель составил 37,2 %.

При проведении оценки социальных факторов нами исследована степень брачности в исследуемых группах. Статистически значимые различия по данному критерию мы выявили только между группами 1 и 4, где доля одиноких женщин составляла 8,3 % и 1,8 % соответственно ($p = 0,046$).

Демографические показатели беременных исследуемых групп характеризовались преобладанием жительниц города Красноярска, средняя доля которых составила 55,9 %, что вполне закономерно с учетом имеющегося порядка маршрутизации беременных и общности территориальной принадлежности родовспомогательного учреждения и беременных города Красноярска. Статистически значимых различия по данному показателю получены только между группами 2 и 3 – 47,7 % и 60,2 % соответственно ($p = 0,046$).

Важным критерием, отражающим уровень медико-социальной культуры, полового воспитания и репродуктивного здоровья женского населения является возраст полового дебюта. Нами проанализирован данный критерий среди пациенток исследуемых групп. Установлено, что с частотой от 81,8 % до 85,6 % начало половой жизни приходилось на возрастной интервал 16–20 лет. При этом до 16 лет половой дебют имели 12,5 % и 13,7 % беременных 1 и 2 групп соответственно. В группах 3 и 4 доля беременных данного возраста составляла 10,6 % и 8,4 % соответственно. Статистически значимых различий между исследуемыми группами выявлено не было.

Таблица 1 – Социально-демографическая характеристика беременных женщин в группах сравнения

Факторы	22–24 недель (группа 1)		25–27 недель (группа 2)		28–31 недель (группа 3)		32–33 недель (группа 4)		p
	п	%	п	%	п	%	п	%	
Возраст									
До 25 лет	7	14,6	15	17,0	42	18,6	38	22,8	*
26–35 лет	22	45,8	44	50,0	145	64,2	94	56,2	p ₁ -p ₃ = 0,018 p ₂ -p ₃ = 0,021
36–45 лет	19	39,6	29	33,0	39	17,2	35	21,0	p ₁ -p ₃ = 0,001 p ₁ -p ₄ = 0,009 p ₂ -p ₃ = 0,002 p ₂ -p ₄ = 0,036 p ₁₊₂ -p ₃₊₄ < 0,001
Социальный статус									
Учащиеся	0	0,0	1	1,1	6	2,7	1	0,6	*
Работающие	35	72,9	49	55,7	99	43,8	87	52,1	p ₁ -p ₂ = 0,048 p ₁ -p ₃ < 0,001 p ₁ -p ₄ = 0,01
Неработающие	13	27,1	38	43,2	121	53,5	79	47,3	p ₁ -p ₃ = 0,001 p ₁ -p ₄ = 0,013
Образование									
Высшее	25	52,1	35	39,8	86	38,1	58	34,7	p ₁ -p ₄ = 0,03
Среднее (специальное)	14	29,2	26	29,5	76	33,6	65	38,9	*
Среднее (полное/неполное)	3	6,2	8	9,1	51	22,5	37	22,2	p ₁ -p ₃ = 0,01 p ₁ -p ₄ = 0,011 p ₂ -p ₃ = 0,006 p ₂ -p ₄ = 0,009
Начальное/без образования	6	12,5	19	21,6	13	5,8	7	4,2	p ₁ -p ₄ = 0,033 p ₂ -p ₃ < 0,001 p ₂ -p ₄ < 0,001

Продолжение Таблицы 1

Факторы	22–24 недель (группа 1)		25–27 недель (группа 2)		28–31 недель (группа 3)		32–33 недель (группа 4)		p
	п	%	п	%	п	%	п	%	
Степень брачности									
Брак зарегистрирован	25	52,1	56	63,6	135	59,7	106	63,5	*
Брак не зарегистрирован	19	29,6	28	31,9	86	38,1	58	34,7	*
Одинокая	4	8,3	4	4,5	5	2,2	3	1,8	p ₁ -p ₄ = 0,046
Жительница									
Красноярска	26	54,2	42	47,7	136	60,2	92	55,1	p ₂ -p ₃ = 0,046
Села	13	27,1	25	28,4	44	19,5	43	25,7	*
Городов края	9	18,7	21	23,9	46	20,3	32	19,2	*
Возраст начала половой жизни									
До 16 лет	6	12,5	12	13,7	24	10,6	14	8,4	*
16–20 лет	41	85,4	72	81,8	189	83,6	143	85,6	*
21 и более лет	1	2,1	4	4,5	13	5,8	10	6,0	*
Примечание: * – статистически значимых межгрупповых различий нет.									

Данные соматического статуса беременных входящих в исследуемые группы представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Распространенность соматических заболеваний и показатели ИМТ беременных женщин в группах сравнения

Факторы	22–24 недель (группа 1)		25–27 недель (группа 2)		28–31 недель (группа 3)		32–33 недель (группа 4)		p
	п	%	п	%	п	%	п	%	
Перенесенные соматические заболевания									*
Заболевания ССС	8	16,7	7	8,0	18	8,0	12	7,2	$p_1-p_4 = 0,046$
Заболевания дыхательной системы	2	4,2	2	2,3	13	5,8	12	7,2	*
Заболевания МВС	4	8,3	7	8,0	21	9,3	22	13,2	*

Продолжение Таблицы 2

Факторы	22–24 недель (группа 1)		25–27 недель (группа 2)		28–31 недель (группа 3)		32–33 недель (группа 4)		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Заболевания эндокринной системы	3	6,3	4	4,5	13	5,8	7	4,2	*
Заболевания ЖКТ	6	12,5	8	9,1	39	17,3	30	18,0	*
Анемия	3	6,3	9	10,2	13	5,8	7	4,2	*
Заболевания ЛОР-органов	2	4,2	3	3,4	13	5,8	9	5,4	*
Сахарный диабет	0	0	3	3,4	1	0,4	1	0,6	*
Другая патология	15	31,3	33	37,5	101	44,7	76	45,5	*
Индекс массы тела									
Менее 18,5	0	0	0	0	2	0,9	4	2,4	*
18,5–24,99	18	37,5	25	28,4	87	38,5	62	37,1	*
25,00–29,99	12	25	32	36,3	80	35,4	57	34,1	*
30,00–34,99	11	22,9	16	18,2	37	16,4	33	19,8	*
35,00–39,99	5	10,4	8	9,1	15	6,6	9	5,4	*
40 и более	2	4,2	7	8,0	2	2,2	2	1,2	$p_2-p_3 = 0,042$ $p_2-p_4 = 0,009$ $p_{1+2}-p_{3+4} = 0,005$
Примечание: * – статистически значимых межгрупповых различий нет.									

Группы были сопоставимы по представленным нозологическим единицам. Необходимо отметить, что в исследуемых группах преобладали беременные с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, доля которых в группе 1 достигала 16,7 %, заболевания мочевыделительной системы встречались с частотой до 13,2 %, заболевания желудочно-кишечного тракта до 18,0 %. На долю пациенток с анемией в среднем приходилось 6,0 % от числа участниц исследования. 42,5 % беременных от общего числа участниц исследования имели анамнестические указания на иную патологию (в основном простудные и инфекционные заболевания) входящую в раздел «другая патология».

Нами была отдельно исследована частота встречаемости ожирения, как

фактора, имеющего опосредованное, но важное значение в развитии невынашивания беременности и преждевременных родов. При этом ожирение имели 27,8 % пациенток исследуемых групп. Наиболее высокая частота встречаемости ожирения у беременных была в группе 1, где она составляла 37,5 %. Также необходимо отметить, что среди всех пациенток исследуемых групп преобладала частота выявления ожирения 1 степени, которая составила 18,3 %. Статистически значимые различия отмечались только среди беременных с ИМТ 40 и более, где в группе 2 на их долю приходилось 8,0 %, в отличие от групп 3 и 4, в которых данный показатель составлял 2,2 % ($p = 0,042$) и 1,2 % ($p = 0,009$) соответственно.

Проведенный анализ структуры гинекологической патологии показал, что среди беременных исследуемых групп указание на наличие перенесенных гинекологических заболеваний выявлено у 39,9 % пациенток. При этом в группах 1, 3 и 4 в структуре гинекологической патологии преобладали миома матки с частотой встречаемости 16,7 %; 11,1 % и 8,4 % соответственно. В группе 2 преобладали ВЗОМТ – 9,1 %. Выявлен статистически значимо более высокий показатель встречаемости эндометриоза в группе 1 – 6,3 %; по сравнению с группами 3 и 4, где общая частота данного заболевания составляла 1,0 % ($p = 0,031$). Это может подтверждать роль данного заболевания, как фактора риска сверххранних преждевременных родов.

Исследование частоты встречаемости ИППП в анамнезе среди субъектов исследуемых групп выявили статистически значимые различия. Так, доля беременных, имеющих анамнестические указания на перенесенные ИППП в группах 3 и 4 составила 15,9 % и 18,0 % соответственно. В группах 1 и 2 данный показатель составил 4,2 % и 4,5 % соответственно.

Данные о распространенности гинекологических заболеваний и ИППП представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Распространенность гинекологических заболеваний и ИППП в анамнезе у беременных в исследуемых группах

Факторы	22–24 недель (группа 1)		25–27 недель (группа 2)		28–31 недель (группа 3)		32–33 недель (группа 4)		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Перенесенные гинекологические заболевания									
ВЗОМТ	4	8,3	8	9,1	15	6,6	9	5,4	*
Эндометриоз	3	6,3	1	1,1	2	0,9	2	1,2	p ₁ -p ₃ = 0,039 p ₁ -p ₃₊₄ = 0,031
Миома матки	8	16,7	7	8,0	25	11,1	14	8,4	*
Пороки развития ЖПО	2	4,2	1	1,1	5	2,2	4	2,4	*
Бесплодие I	2	4,2	3	3,4	5	2,2	10	6,0	*
Бесплодие II	2	4,2	4	4,5	6	2,7	5	3,0	*
Другие	5	10,4	4	4,5	38	16,8	17	10,2	p ₂ -p ₃ = 0,003
ИППП в анамнезе	2	4,2	4	4,5	36	15,9	30	18,0	p ₁ -p ₃ = 0,037 p ₁ -p ₄ = 0,020 p ₂ -p ₃ = 0,007 p ₂ -p ₄ = 0,002
Примечание: * – статистически значимых межгрупповых различий нет.									

Анализ данных акушерского анамнеза позволяет спрогнозировать вероятность развития осложнений во время беременности и родов. Проведенный нами анализ показал, что 46,1 % беременных в исследуемых группах имели 4 и более беременности. При этом в группе 1, включающей пациенток в гестационном сроке 22⁰–23⁶ недель, первую беременность имели 27,0 % пациенток.

Также необходимо отметить, что первые или вторые роды предстояли 32,1 % и 38 % пациенток исследуемых групп соответственно. И лишь в группе 1 было статистически значимо меньше беременных, которым предстояли четвертые и более роды, в сравнении с группой 2 – 2,1 % и 15,9 % соответственно ($p = 0,019$) (Таблица 4).

Анализ распределения беременных между исследуемыми группами в зависимости от срока постановки на учет по беременности в женской консультации показал, что 78,4 % беременных обращались в ЖК для постановки на учет в сроке до 12 недель. В то же время, обращает на себя внимание, что 7,7 % беременных исследуемых групп не состояли на учете в ЖК до момента родов.

Таблица 4 – Данные акушерского анамнеза беременных женщин в группах сравнения

Факторы	22–24 недель (группа 1)		25–27 недель (группа 2)		28–31 недель (группа 3)		32–33 недель (группа 4)		p
	п	%	п	%	п	%	п	%	
Данная беременность									
Первая	13	27,0	15	17,1	45	19,9	31	18,6	*
Вторая	5	10,4	19	21,6	47	20,8	34	20,4	*
Третья	9	18,8	9	10,2	29	12,8	29	17,4	*
Четвертая и более	21	43,8	45	51,1	105	46,5	73	43,7	*
Данные роды									
Первые	19	39,6	25	28,4	72	31,9	54	32,3	*
Вторые	21	43,8	33	37,5	86	38,1	61	36,5	*
Третьи	7	14,5	16	18,2	48	21,2	36	21,6	*
Четвертые и более	1	2,1	14	15,9	20	8,8	16	9,6	p ₁ -p ₂ = 0,019
Срок постановки на учет по беременности									
До 12 недель (включительно)	42	87,5	61	69,3	178	78,8	134	80,2	p ₁ -p ₂ = 0,018
13–20 недель	4	8,3	15	17,0	18	8,0	14	8,4	p ₂ -p ₃ = 0,018 p ₂ -p ₄ = 0,038
21–30 недель	1	2,1	2	2,3	11	4,9	6	3,6	*
После 30 недель	0	0	0	0	0	0	2	1,2	*
Не состоялась	1	2,1	10	11,4	19	8,4	11	6,6	*
Исходы предыдущих беременностей									
Медицинский инструментальный аборт	18	37,5	31	35,2	84	37,2	52	31,1	*
Медикаментозный аборт	9	18,8	14	15,9	37	16,4	22	13,2	*

Продолжение Таблицы 4

Факторы	22–24 недель (группа 1)		25–27 недель (группа 2)		28–31 недель (группа 3)		32–33 недель (группа 4)		p
	п	%	п	%	п	%	п	%	
Самопроизвольный аборт	9	18,8	21	23,9	46	20,4	31	18,6	*
Неразвивающаяся беременность	7	14,6	13	14,8	24	10,6	25	15	*
Эктопическая беременность	2	4,2	8	9,1	6	2,7	5	3	$p_2-p_3 = 0,013$
Срочные роды	22	45,8	49	55,7	136	60,2	103	61,7	*
Кесарево сечение в анамнезе	3	6,3	14	15,9	30	13,3	24	14,4	*
Примечание: * – статистически значимых межгрупповых различий нет.									

Известно, что исход предыдущих беременностей во многом влияет на течение последующих, определяя риск и долю материнской и перинатальной заболеваемости, а также вероятность развития осложнений беременности.

Нами проведен анализ исходов предыдущих беременностей, который показал, что более 1/3 (35,0 %) пациенток исследуемых групп имели в анамнезе медицинский инструментальный аборт, 15,5 % беременных анамнестические указания на медикаментозный аборт. Самопроизвольный выкидыш был у 20,2 % беременных. Частота срочных родов в анамнезе составляла 58,6 %. Статистически значимые различия получены только по частоте встречаемости эктопической беременности в анамнезе между группами 2 и 3 – 9,1 % и 2,7 % соответственно ($p = 0,013$).

Анализ такого критерия, как способ родоразрешения при предшествующих родах показал, что 13,4 % беременных от общего числа пациенток исследования имели в анамнезе кесарево сечение. При этом среди беременных, имеющих в анамнезе 1 и более роды, частота кесарева сечения составила 19,8 %.

Данные акушерского анамнеза представлены в Таблице 4.

Единственным доказанным многочисленными исследованиями фактором риска развития преждевременных родов является их наличие в анамнезе. В ходе проведенного исследования нами выявлено, что 18,0 % беременных исследуемых

групп имели в анамнезе преждевременные роды. При этом 15,1 % беременных имели 1 преждевременные роды, а у 2,6 % беременных отмечалось 2 преждевременных родов.

Отличные от ранее указанных показатели мы получили при анализе беременных, имеющих в анамнезе 1 и более роды (вне зависимости от гестационного срока). Так, общая частота преждевременных родов составила 23,8 %. Из них у 20,3 % беременных были 1 преждевременные роды, в то время как 2 и более ПР в анамнезе были выявлены у 3,5 % беременных.

Полученные данные подтверждают, что наличие преждевременных родов в анамнезе является фактором риска их повторного развития.

Одним из важных факторов риска развития преждевременных родов является наличие ИЦН. Мы проанализировали частоту встречаемости данной патологии во время предыдущих беременностей у пациенток исследуемых групп. Доля беременных имеющих ИЦН в анамнезе составила 3,2 %, от всех пациенток, вошедших в исследуемые группы. Имеются статистически значимые различия в частоте встречаемости данной патологии среди беременных исследуемых групп. У пациенток группы 1 и 2 ИЦН в предыдущую беременность выявлялась в 6,3 % и 8,0 % соответственно. В то время, как в 3-й и 4-й группах доля данного осложнения составила 2,7 % и 0,6 % соответственно. Коррекция ИЦН во время предыдущей беременности была выполнена в 0,7 % от числа пациенток исследуемых групп.

Данные об исходах беременности, предшествующей развитию преждевременных родов представлены в Таблице 5.

Таблица 5 – Исходы беременности и их осложнения, предшествующие преждевременным родам в группах сравнения

Факторы	22–24 недель (группа 1)		25–27 недель (группа 2)		28–31 недель (группа 3)		32–33 недель (группа 4)		p
	п	%	п	%	п	%	п	%	
Преждевременные роды в анамнезе									
1	6	12,5	16	18,2	30	13,3	28	16,8	*
2	1	2,1	2	2,3	7	3,1	4	2,4	*
3 и более	0	0	0	0	1	0,4	0	0	*
ИЦН в анамнезе	3	6,3	7	8	6	2,7	1	0,6	p ₁ -p ₄ = 0,036 p ₂ -p ₃ = 0,034 p ₂ -p ₄ = 0,003
Серкляж при предыдущей беременности	1	2,1	1	1,1	2	0,9	0	0	*
Примечание: * – статистически значимых межгрупповых различий нет.									

Таким образом, среди пациенток с преждевременными родами преобладали женщины наиболее активного репродуктивного возраста (26–35 лет), имеющие в подавляющем большинстве случаев заболевания сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем. Стоит отметить, что почти половина пациенток исследуемых групп имели в анамнезе 4 и более беременности. При этом каждая третья пациентка имела искусственный аборт, а каждая 5 пациентка имела самопроизвольный выкидыш в анамнезе. Также стоит отметить достаточно высокую долю пациенток с преждевременными родами в анамнезе – 18,0 %.

3.3 Результаты инструментальных методов исследования

Инструментальные методы исследования, рутинно используемые во время беременности, позволяют выявить ее осложнения и спрогнозировать течение, а также вероятный исход. Сроки и объемы скрининговых исследований определены приказом Минздрава России от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении Порядка

Таблица 6 – Структура патологии беременности, выявленной по данным ультразвукового и доплерометрического исследований

Метод исследования	22–24 недель (группа 1)		25–27 недель (группа 2)		28–31 недель (группа 3)		32–33 недель (группа 4)		p
	п	%	п	%	п	%	п	%	
УЗИ									
I триместр									
Ретрохориальная гематома	1	2,1	3	3,4	12	5,3	6	3,6	*
Миома матки	2	4,2	1	1,1	7	3,1	4	2,4	*
II триместр									
Ицн	26	54,2	37	42,0	59	26,1	33	19,8	p ₁ -p ₃ < 0,001 p ₁ -p ₄ < 0,001 p ₂ -p ₃ = 0,006 p ₂ -p ₄ < 0,001
Маловодие	13	27,1	22	25,0	22	9,7	5	3,0	p ₁ -p ₃ < 0,001 p ₁ -p ₄ < 0,001 p ₂ -p ₃ < 0,001 p ₂ -p ₄ < 0,001 p ₃ -p ₄ = 0,009
Миома матки	3	6,2	0	0	11	4,9	3	1,8	p ₁ -p ₂ = 0,018 p ₂ -p ₃ = 0,035
Низкая плацентация/ Предлежание плаценты	4	8,3	7	8,0	33	14,6	14	8,4	*
Зрп	0	0	0	0	1	0,4	1	0,6	*
Другая патология	1	2,1	0	0	4	1,8	4	2,4	*
III триместр									

Продолжение Таблицы 6

Метод исследования	22–24 недель (группа 1)		25–27 недель (группа 2)		28–31 недель (группа 3)		32–33 недель (группа 4)		p
	п	%	п	%	п	%	п	%	
Ицн	—	—	—	—	43	19,0	45	26,9	*
Маловодие	—	—	—	—	82	36,3	38	22,8	$p_3-p_4 = 0,004$
Миома матки	—	—	—	—	3	1,3	4	2,4	*
Низкая плацентация/ предлежание плаценты	—	—	—	—	6	2,7	6	3,6	*
Зрп	—	—	—	—	3	1,3	3	1,8	*
Другая патология	—	—	—	—	1	0,4	9	5,4	*
Доплерометрия									
Гемодинамические нарушения II триместр									
1А ст.	6	12,5	17	19,3	25	11,1	22	13,2	*
1В ст.	0	0	0	0	0	0	0	0	*
2 ст.	1	2,1	1	1,1	1	0,4	0	0	*
3 ст.	0	0	0	0	0	0	0	0	*
Общая частота	7	14,6	18	20,4	26	11,5	22	13,2	$p_1-p_2 < 0,001$ $p_2-p_3 < 0,001$ $p_2-p_4 < 0,001$
Гемодинамические нарушения III триместр									
1А ст.	—	—	—	—	20	8,8	22	13,2	*
1В ст.	—	—	—	—	3	1,3	2	1,2	*
2 ст.	—	—	—	—	2	0,9	0	0	*
3 ст.	—	—	—	—	4	1,8	2	1,2	*
Общая частота	—	—	—	—	29	12,8	26	15,6	*
Примечание: * – статистически значимых межгрупповых различий нет.									

По данным УЗИ в первом триместре наиболее часто выявляемой патологией у пациенток, вошедших в исследование, были ретрохориальная гематома – до 5,3 %, миома матки – до 4,2 %. Полученные данные о частоте миомы матки свидетельствуют о том, что данная патология не вносила существенный вклад в реализацию механизмов ПР в группах исследования. Также необходимо отметить,

отсутствие статистически значимых различий в исследуемых группах по частоте встречаемости данной патологии (Рисунок 10).

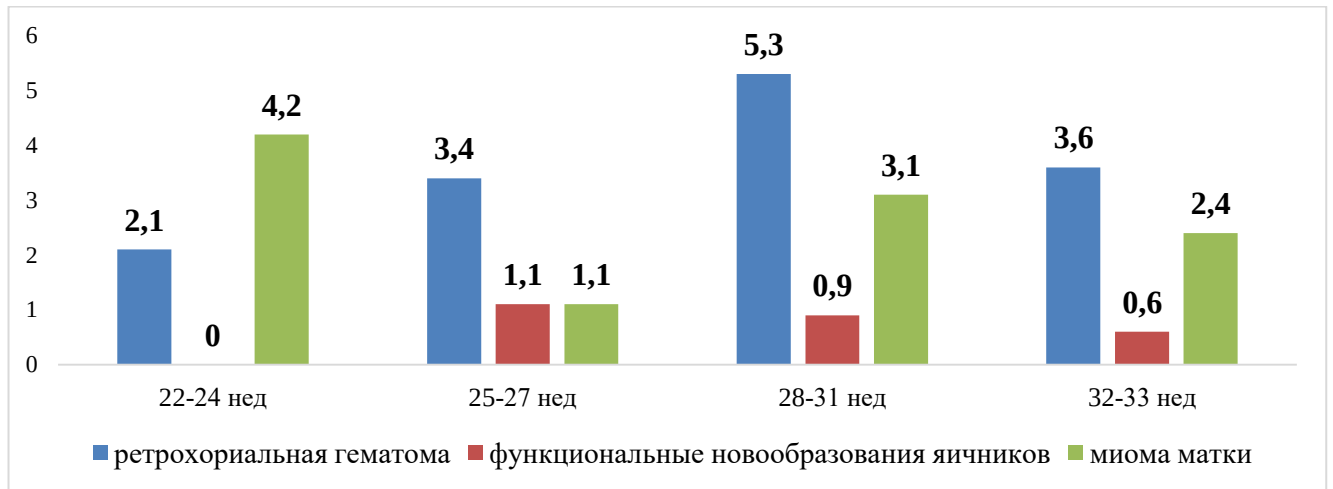


Рисунок 10 – Частота выявленной патологии по данным УЗИ в первом триместре беременности (в %)

Во II триместре по данным УЗИ среди пациенток исследуемых групп наиболее часто диагностировались ИЦН – 29,3 %; маловодие – 11,7 %; предлежание плаценты – 11,0 %. При этом ИЦН статистически значимо чаще диагностировалась у пациенток 1 и 2 групп (54,2 % и 42,0 % соответственно) по сравнению с пациентками 3 и 4 групп (26,1 % и 19,8 % соответственно), что закономерно было сопряжено с развитием сверххранних и ранних преждевременных родов. Также нами установлено, что у пациенток 1-й и 2-й групп по данным УЗИ во II триместре статистически значимо чаще диагностировалось маловодие – 27,1 % и 25,0 % соответственно, по сравнению с пациентками 3 и 4 групп ($p < 0,05$). Различий между 1-й и 2-й группами по частоте встречаемости маловодия выявлено не было. Также не было установлено различий в частоте выявления предлежания плаценты и ЗРП (Рисунок 11).

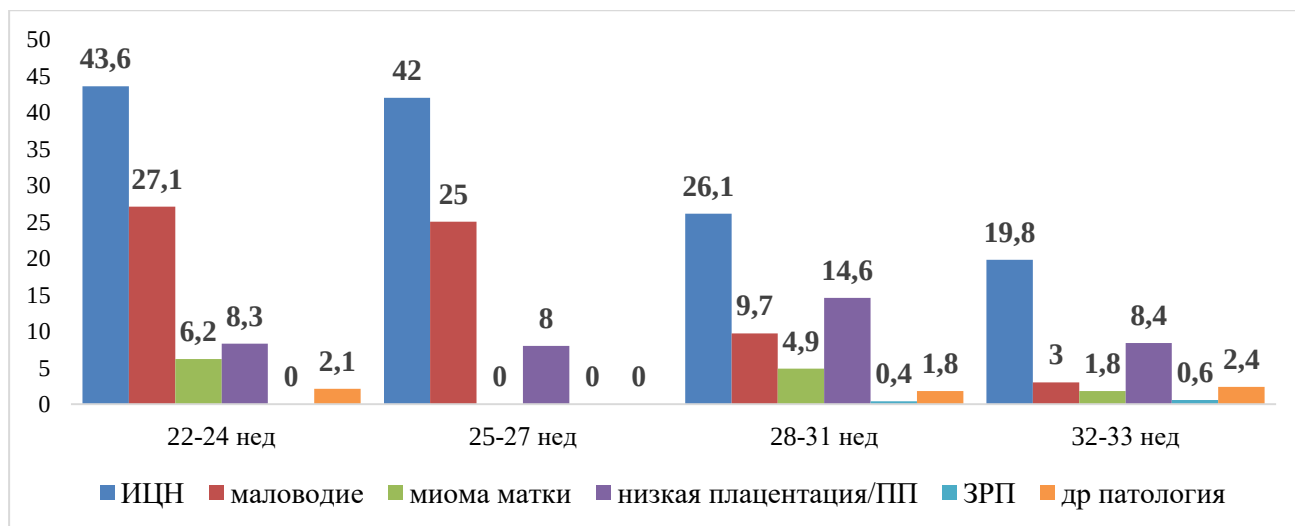


Рисунок 11 – Частота выявленной патологии по данным УЗИ во втором триместре беременности (в %)

Анализ результатов УЗИ в третьем триместре включал исключительно пациенток 3 и 4 групп, где статистически значимые различия были выявлены в частоте встречаемости маловодия: 3 группа – 36,3 %; 4 группа – 22,8 % ($p = 0,004$) (Рисунок 12).

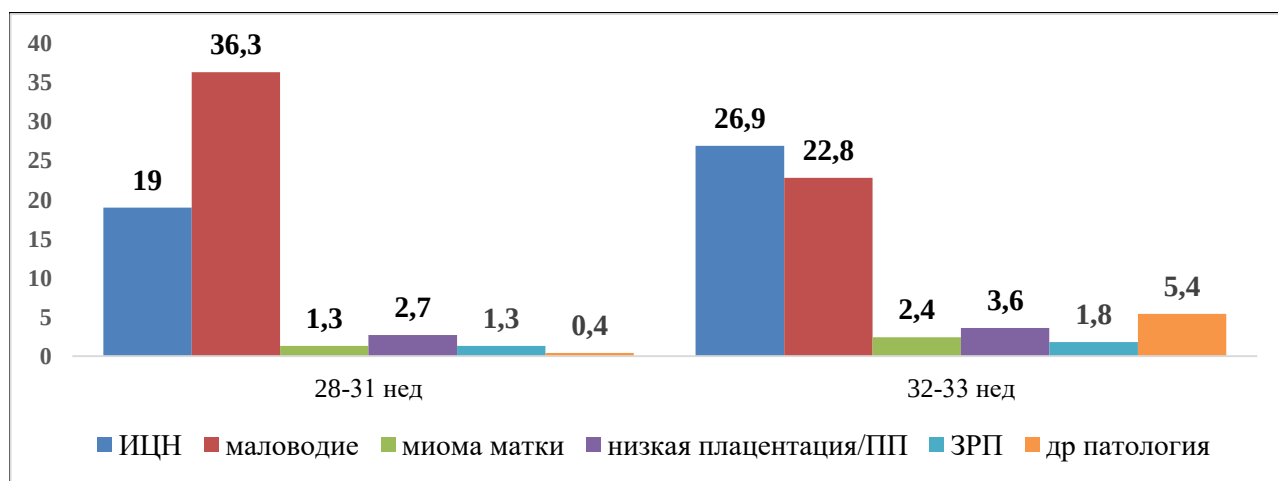


Рисунок 12 – Частота патологии по данным УЗИ в третьем триместре беременности (в %)

Полученные данные подтверждают несомненную роль ИЦН и

плацентарной недостаточности (проявлением которой являлось маловодие) в реализации механизмов развития преждевременных родов.

Анализ результатов доплерометрического исследования показал, что во втором триместре частота выявления гемодинамических нарушений была выше у пациенток 2 группы, где она составила 20,4 %, в то время как, среди остальных пациенток исследуемых групп не превышала 14,6 % и статистически не различалась.

В III триместре гемодинамические нарушения чаще встречались среди пациенток 4-й группы, где они были выявлены у 15,6 % беременных по сравнению с 12,8 % у пациенток 3-й группы. При этом различия были статистически не значимы (Рисунок 13).

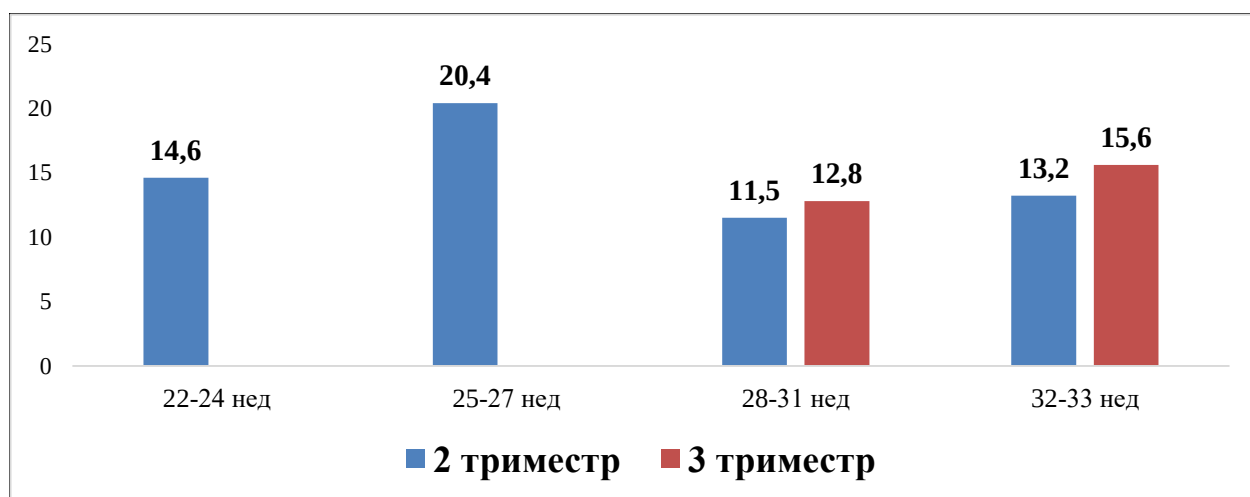


Рисунок 13 – Частота гемодинамических нарушений по данным доплерометрии у беременных в группах сравнения (в %)

Стоит отметить, что полученные нами данные подтверждают ключевую роль ИЦН и плацентарной недостаточности, как факторов риска с высокой долей вероятности приводящих к развитию преждевременных родов, особенно в сроке 22⁰–27⁶ недель.

3.4 Особенности течения гестационного периода у беременных с преждевременными родами

Анализ структуры и частоты встречаемости осложнений беременности выявил, что среди экстрагенитальных заболеваний наиболее часто встречалась анемия с частотой 50,5 % среди всех пациенток исследуемых групп.

При этом статистически значимо чаще данное осложнение беременности встречалось у пациенток 3 и 4 групп – 54,0 % и 51,5 % соответственно, по сравнению с пациентками 1 группы – 39,6 %, что вероятно связано с более длительным вынашиванием беременности и пролонгированием механизмов, лежащих в основе развития данной патологии.

Среди клинически диагностируемых осложнений беременности самой часто выявляемой патологией являлась ИЦН (45,4 % среди всех пациенток исследуемых групп) которая с наиболее высокой частотой встречалась у пациенток 1 группы, где данный показатель составлял 70,8 %. Самая низкая частота встречаемости ИЦН выявлена у пациенток 4 группы – 38,3 %. Пролабирование плодного пузыря сопровождало ИЦН у 11,2 % пациенток. Наиболее высокие показатели данного осложнения отмечались у пациенток 1 и 2 групп с частотой встречаемости 43,8 % и 19,3 % соответственно. Также стоит отметить, что в 3 и 4 группах частота пролабирования плодного пузыря составляла 7,1 % и 3,0 % соответственно и не имела статистически значимых различий.

Полученные данные подтверждают, что ИЦН является одной из ключевых причин приводящих к развитию преждевременных родов, наряду с пролабированием плодного пузыря, являющегося следствием данной патологии.

Также необходимо отметить, что статистически значимые различия среди всех осложнений беременности были выявлены в частоте встречаемости предлежания плаценты, которая во 2 группе была выявлена у 8 % пациенток, в то время как у пациенток 1, 3 и 4 групп не превышала 4,2 %. Структура осложнений беременности представлена в Таблице 7.

Таблица 7 – Структура осложнений беременности в исследуемых группах

Осложнения беременности	Общее		22–24 недель (группа 1)		25–27 недель (группа 2)		28–31 недель (группа 3)		32–33 недель (группа 4)		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Токсикоз беременных	15	2,8	0	0	1	1,1	8	3,5	6	3,6	*
Анемия	267	50,5	19	39,6	40	45,5	122	54,0	86	51,5	$p_1-p_3 = 0,01$ $p_1-p_4 = 0,036$
ЗРП	57	10,8	5	10,4	4	4,5	24	10,6	24	14,4	$p_2-p_4 = 0,019$
Гестационный сахарный диабет	48	9,1	5	10,4	10	11,4	21	9,3	12	7,2	*
Гестационная артериальная гипертензия	7	1,3	2	4,2	0	0	2	0,9	3	1,8	*
Преэклампсия	6	1,1	0	0	1	1,1	2	0,9	3	1,8	*
Предлежание плаценты	19	3,6	2	4,2	7	8,0	5	2,2	5	3,0	$p_2-p_3 = 0,017$
ПОНРП	3	0,6	0	0	0	0	1	0,4	2	1,2	*
ИЦН	240	45,4	34	70,8	48	54,5	94	41,6	64	38,3	$p_1-p_3 = 0,001$ $p_1-p_4 < 0,001$ $p_2-p_3 = 0,038$ $p_2-p_4 = 0,013$
ИЦН с пролабированием плодного пузыря	59	11,2	21	43,8	17	19,3	16	7,1	5	3,0	$p_1-p_2 = 0,002$ $p_1-p_3 < 0,001$ $p_1-p_4 < 0,001$ $p_2-p_3 = 0,001$ $p_2-p_4 < 0,001$
Примечание: * – статистически значимых межгрупповых различий нет.											

На течение и исход беременности оказывают влияние факт развития угрозы самопроизвольного выкидыша и преждевременных родов. Среди пациенток исследуемых групп угроза прерывания беременности до 20 недель встречалась у 33,8 % пациенток. Наиболее высокая частота данного осложнения отмечалась

в 1 группе, где она составляла 47,9 %, а также во 2 группе – 39,8 %. При этом статистически значимые различия выявлены между 1 группой с 3 и 4 группами, где частота угрозы прерывания беременности составила 31,9 % ($p = 0,034$) и 29,3 % ($p = 0,016$) соответственно. Статистически значимых различий между пациентками 3 и 4 групп выявлено не было (Рисунок 14).

Факт угрозы прерывания беременности после 20 недель отмечался у 21,9 % пациенток. Во 2 группе данный показатель достигал 26,1 %. Однако статистически значимых различий между группами выявлено не было (Рисунок 14).

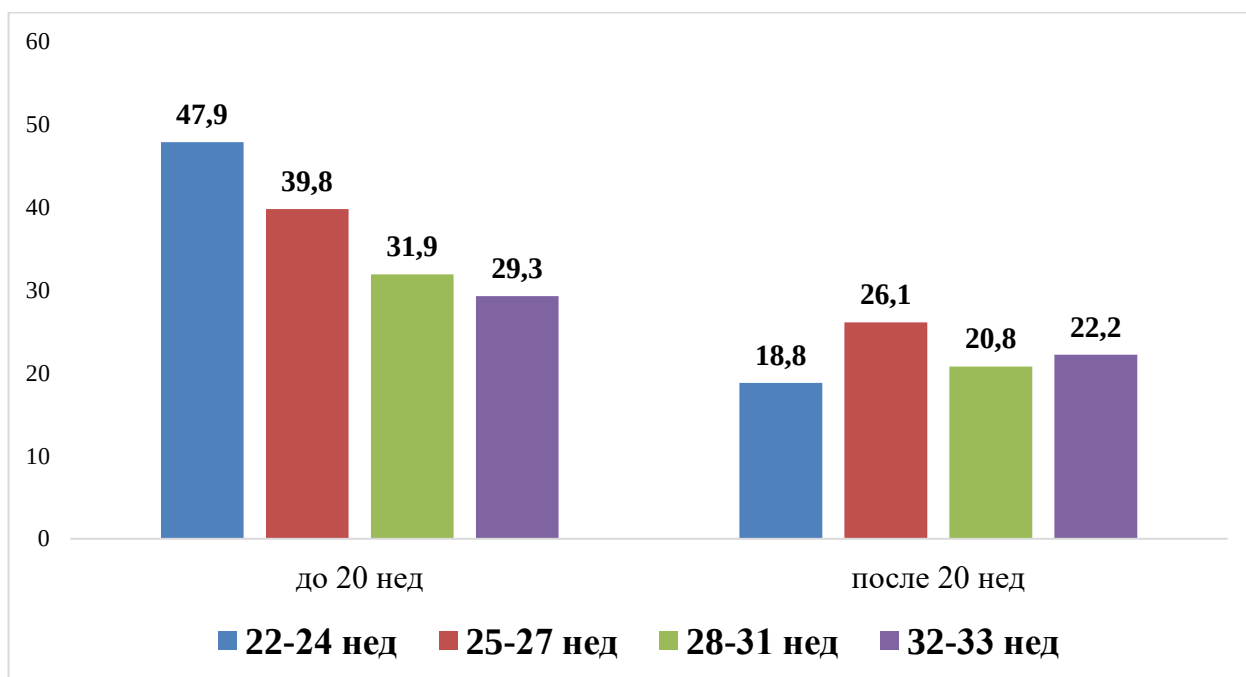


Рисунок 14 – Структура частоты возникновения угрозы прерывания беременности в исследуемых группах (в %)

При выявлении ИЦН большинству пациенток проводилась коррекция данной патологии. Хирургический серкляж был проведен 18,7 % пациенток. Коррекция путем введения акушерского pessaria проведена 13,2 % пациенток. Хирургический серкляж статистически значимо чаще использовался у пациенток 1 группы – 33,6 %. Реже к коррекции ИЦН с помощью данного метода прибегали

в 4 группе – 12,6 %. Частота использования акушерского pessaria, как метода коррекции ИЦН между группами статистических различий не имела. Метод коррекции ИЦН представлен в Таблице 8.

Таблица 8 – Метод коррекции ИЦН в исследуемых группах

Метод коррекции ИЦН	Общее		22–24 недель (группа 1)		25–27 недель (группа 2)		28–31 недель (группа 3)		32–33 недель (группа 4)		p
			п	%	п	%	п	%	п	%	
Коррекция ИЦН											
Хирургический серкляж	99	18,7	16	33,6	22	25,0	40	17,7	21	12,6	p ₁ -p ₃ = 0,027 p ₁ -p ₄ = 0,001 p ₂ -p ₄ = 0,012
Акушерский пессарий	70	13,2	6	12,5	10	11,4	32	14,2	22	13,2	*
Примечание: * – статистически значимых межгрупповых различий нет.											

Полученные данные подтверждают, что в рутинной клинической практике приверженность к применению хирургического серкляжа, как метода выбора коррекции ИЦН более высока по сравнению с использованием акушерского pessaria.

Сроки проведения коррекции ИЦН не различались у пациенток, которым проводился хирургический серкляж и в среднем составляли 20 (18; 22) недель. В то же время акушерский pessary вводился в среднем в 25 (20,75; 28) недель. Более раннее введение осуществляли в 1 группе – 19,5 (16,75; 23,0) недели. В группе 4 введение акушерского pessaria производилось в 27,5 (23,75; 32,0) недели. Вероятно, что поздние сроки коррекции ИЦН в 4 группе связаны с более поздней реализацией и диагностикой данной патологии (Рисунки 15 и 16).

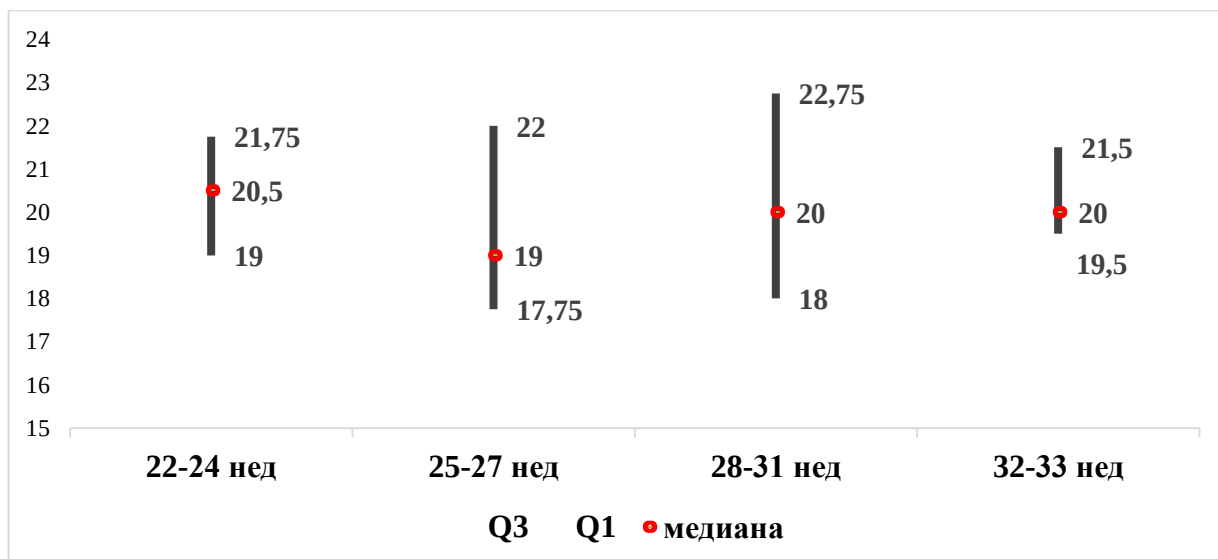


Рисунок 15 – Сроки коррекции ИЦН (гестационный срок в неделях) с помощью хирургического серкляжа в исследуемых группах

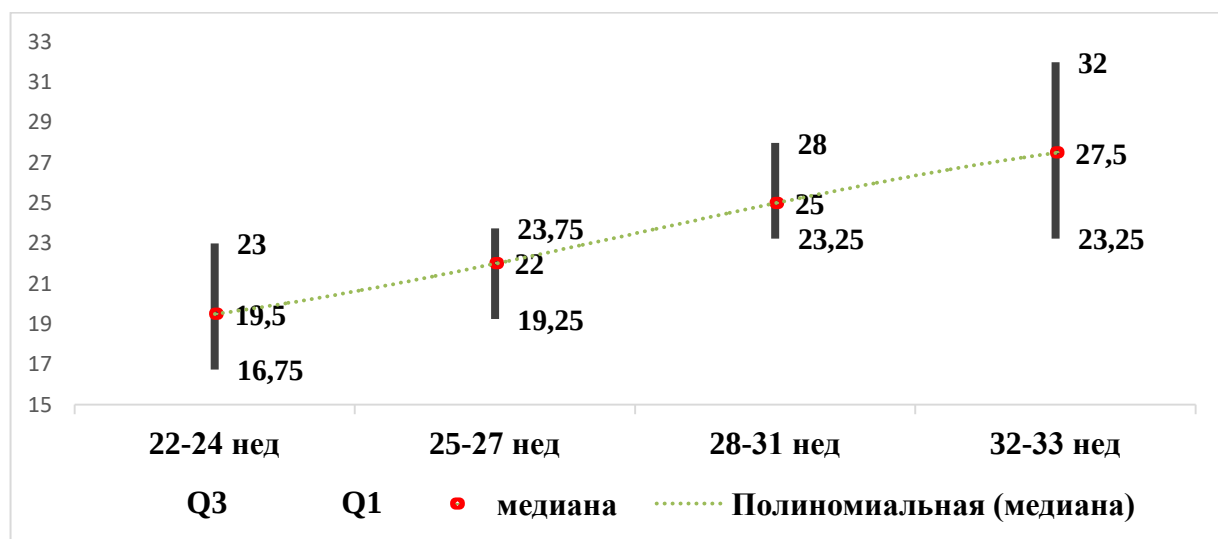


Рисунок 16 – Сроки коррекции ИЦН (гестационный срок в неделях) с помощью акушерского pessaria в исследуемых группах

Согласно российским клиническим рекомендациям «Преждевременные роды» (2024), пациенткам группы высокого риска по преждевременным родам показано назначение препаратов прогестерона. В нашем исследовании прием гестагенов, как метод профилактики преждевременных родов осуществлялся

44,8 % пациенток. Самая высокая частота отмечена во 2 группе, где она составляла 54,5 %. Статистически значимые различия в частоте применения гестагенов отмечены только между пациентками 2 и 4 групп, где они составляли 54,5 % и 40,1 % соответственно ($p = 0,028$) (Рисунок 17).

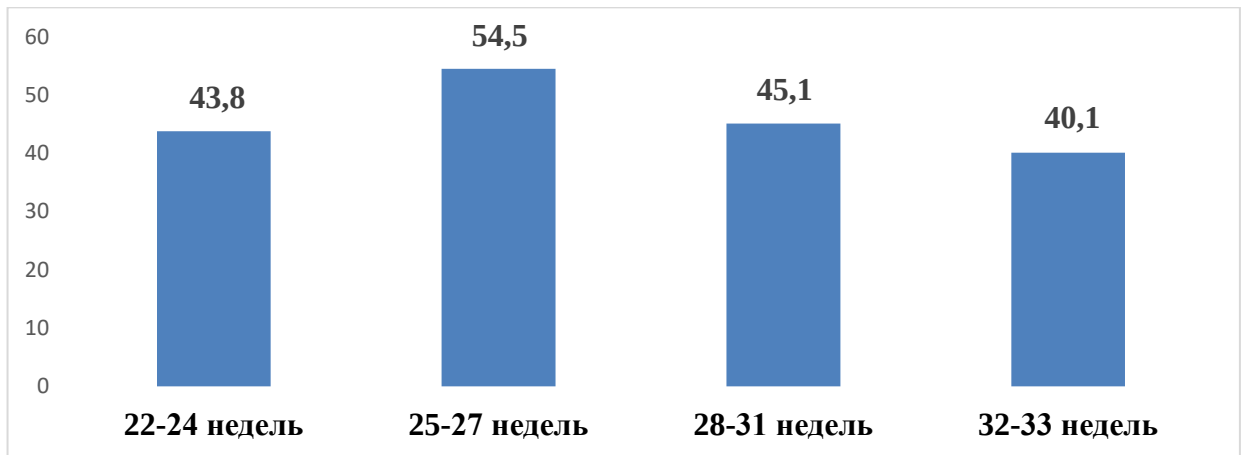


Рисунок 17 – Частота приема гестагенов в исследуемых группах (в %)

Нами установлено, что имеется четкая связь между временем начала приема гестагенов и гестационным сроком реализации преждевременных родов. Так в 1 группе, где роды происходили в 22–24 недели, прием гестагенов осуществлялся с 19 (11,0; 20,0) недель беременности. В то время, как в 4 группе, где у пациенток беременность прерывалась в 32–33 недели, гестагены назначались с 12 (8,0; 20,0) недель (Рисунок 18).

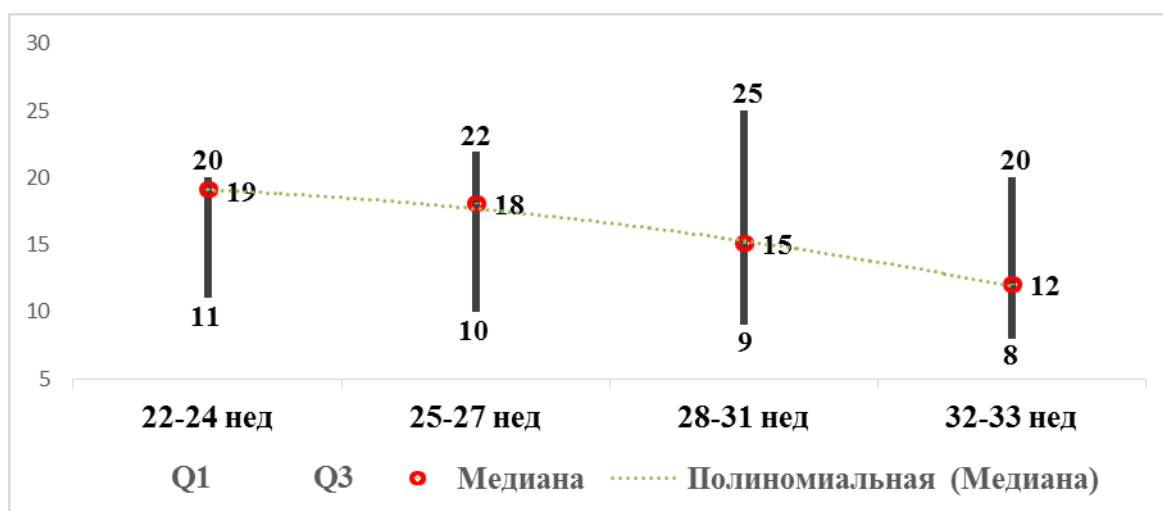


Рисунок 18 – Сроки начала приема гестагенов во время беременности в исследуемых группах (гестационный срок в неделях)

Также необходимо отметить, что сроки окончания приема гестагенов во всех исследуемых группах чаще всего совпадали со временем начала преждевременных родов. Это можно объяснить тем, что дальнейший прием препарата был нецелесообразен.

Выявленные закономерности подчеркивают значимость своевременного начала медикаментозной профилактики преждевременных родов и эффективность проводимой терапии.

3.5 Характеристика течения преждевременных родов и способы родоразрешения

Перинатальные исходы при преждевременных родах (ПР) зависят от многих факторов, в частности, гестационного срока, длительности безводного периода, предшествующего наступлению родов, факта проведения курса медикаментозной профилактики респираторного дистресс синдрома (РДС) плода, нейропротекции, а также метода родоразрешения и особенностей течения и ведения родов.

Среди пациенток исследуемых групп преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) предшествовал началу родовой деятельности в 70,3 % случаев.

Наиболее высокая частота ПРПО отмечена в 3 группе, где она составляла 74,3 %. При этом в 4 группе частота была самая низкая и составляла 65,9 %. Статистически значимые различия выявлены только между пациентками 1 и 3 групп ($p = 0,018$) (Рисунок 19).

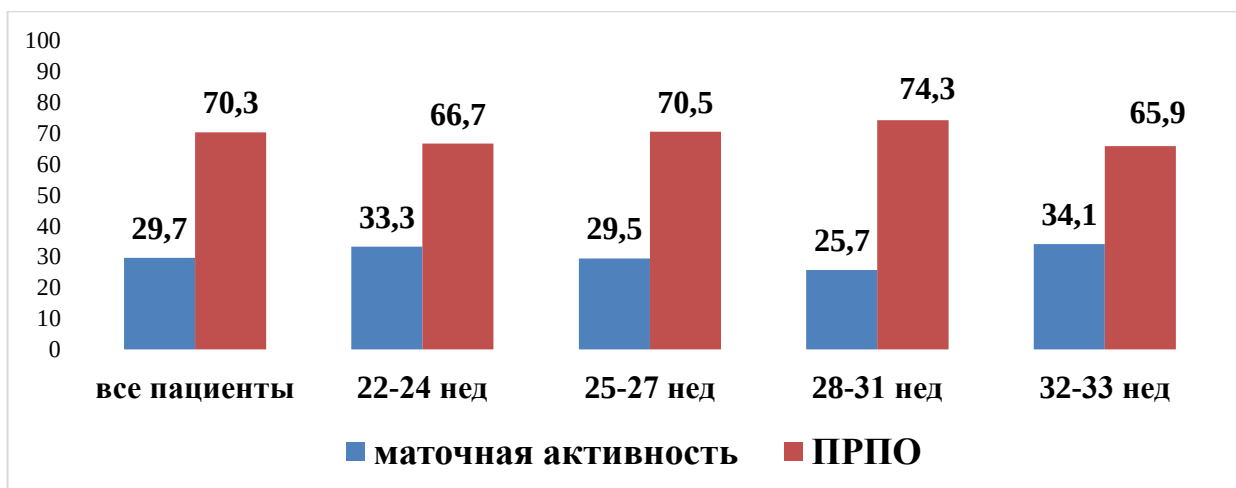


Рисунок 19 – Причина начала родовой деятельности (частота в %)

Согласно общепризнанной тактике ведения беременных при наличии угрожающих ПР принято проведение токолитической, антибактериальной (при наличии показаний) терапии, профилактики РДС плода и нейропротекции.

В ходе проведенного исследования мы установили, что токолитическая терапия проведена 17 % пациенток. Такая низкая частота вероятно связана с поступлением пациенток в активной фазе I периода родов и отсутствии условий для проведения токолиза. Анализируя межгрупповые различия установлено, что в 3 группе частота проведения токолитической терапии была самой высокой и составила 20,4 %, в то время как в 4 группе составляла всего 12,0 %, что закономерно, так как с увеличением гестационного срока уменьшается продолжительность периода до развития активной родовой деятельности (Рисунок 20).

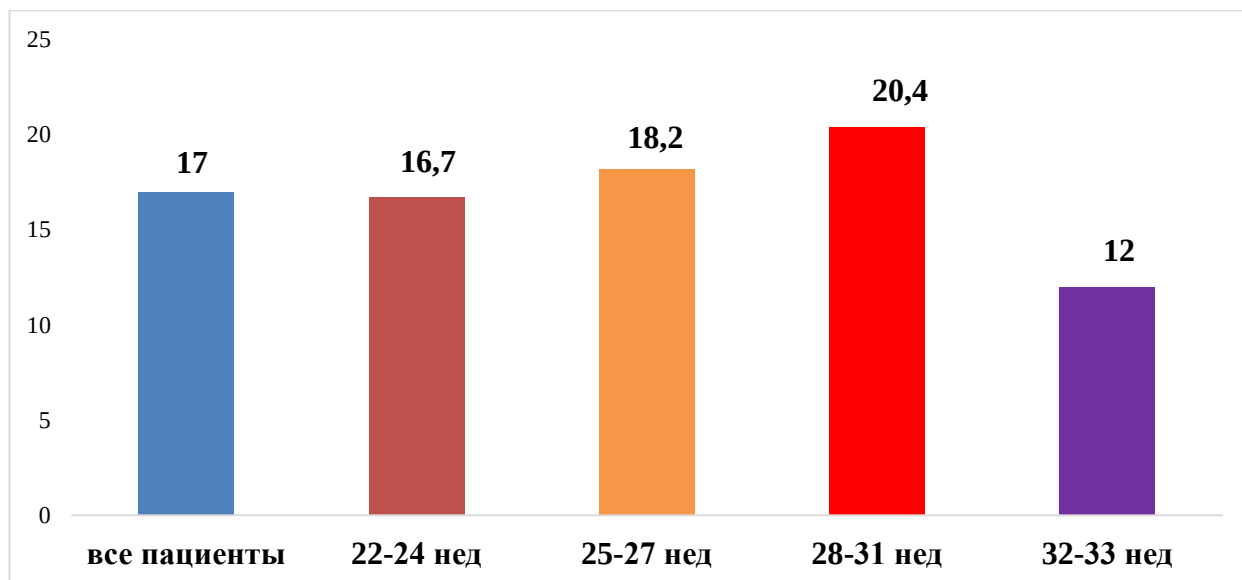


Рисунок 20 – Частота проведения токолитической терапии (в %)

Одной из основных причин, оказывающей негативное влияние на исход родов для плода и повышающей частоту перинатальной заболеваемости и смертности, является развитие РДС плода. Общеизвестна практика назначения глюкокортикоидов в курсовой дозе 24 мг всем беременным в гестационном сроке 24–34 недели беременности. Кроме того, даже в случае невозможности проведения полного курса профилактики РДС плода стоит ожидать улучшения перинатальных исходов, так как на сегодняшний день доказан эффект «неполной дозы». При этом дискуссионным остается вопрос о целесообразности проведения курса профилактики РДС плода в сроке до 24 недель гестации ввиду крайне неблагоприятного прогноза для плода.

Так по нашим данным, профилактика РДС плода проведена 79,6 % пациенток. Во 2 и 3 группах частота данного метода профилактики была наиболее высокая и составляла 86,4 % и 85,8 % соответственно. В то же время в 1 группе профилактика РДС проведена только 54,2 % пациенток, что вероятно связано с малым гестационным сроком, и, следовательно, отсутствием показаний для данного вида терапии (Рисунок 21).

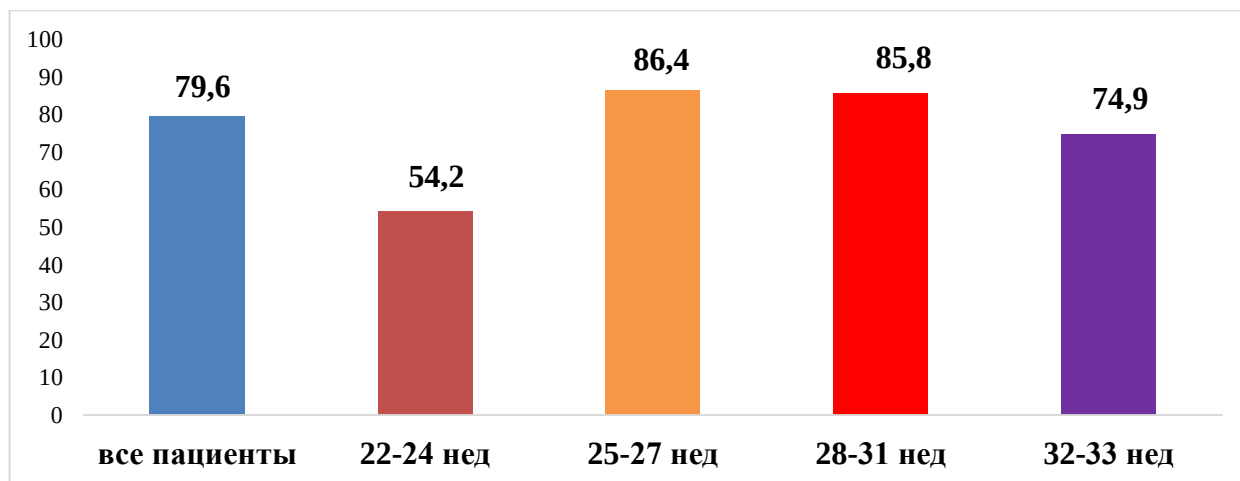


Рисунок 21 – Частота проведения профилактики РДС плода (в %)

Согласно Российским клиническим рекомендациям «Преждевременные роды», (2024) при ПР проводится назначение антибактериальной терапии у пациенток с ПРПО (и других показаниях) длительностью до 10 дней, либо до момента родов (смотря, что произойдет раньше). Среди пациенток исследуемых групп назначение антибактериальной терапии проведено в 69,2 % случаев. Высокая частота применения антибактериальной терапии отмечена во 2 группе, где она составила 81,8 % и была статистически значимо выше в сравнении с 3 и 4 группами, где она составила 70,4 % и 59,9 % соответственно. В 4 группе антибактериальная терапия назначалась с меньшей частотой – 59,9 %, чем в 1, 2 и 3 группах.

В нашем исследовании нейропротекция путем назначения 25 % раствора магния сульфата проведена 24 % пациенток. При этом межгрупповые различия не имели статистической значимости и варьировали от 21,6 % в 4 группе до 25,0 % во 2 группе. Данные по частоте проведения антибактериальной и нейропротективной терапии представлены в Таблице 9.

Таблица 9 – Частота проведения антибактериальной и нейропротективной терапии (абс./%)

Общее		22–24 недель (группа 1)		25–27 недель (группа 2)		28–31 недель (группа 3)		32–33 недель (группа 4)		p
п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	
Антибактериальная терапия										
366	69,2	34	70,8	72	81,8	159	70,4	100	59,9	p ₂ -p ₃ = 0,039 p ₂ -p ₄ < 0,001 p ₃ -p ₄ = 0,030
Нейропротективная терапия										
127	24,0	11	22,9	22	25,0	54	23,9	36	21,6	*
Примечание: * – статистически значимых межгрупповых различий нет.										

В процессе ведения вагинальных ПР согласно клиническим рекомендациям, широко используются региональные методы анестезии [27]. По нашим данным среди всех пациенток исследуемых групп региональные методы анестезии применялись у 45,3 % пациенток. Наиболее широкое использование методов обезболивания в родах зарегистрировано в 3 и 4 группах, где данный показатель составил 51,5 % и 51,4 % соответственно. Статистически значимые различия в частоте применения анестезии в процессе ведения родов зарегистрированы только между пациентками 1 группы (34,1 %) и 3 группы (51,5 %) ($p = 0,045$). (Рисунок 22).

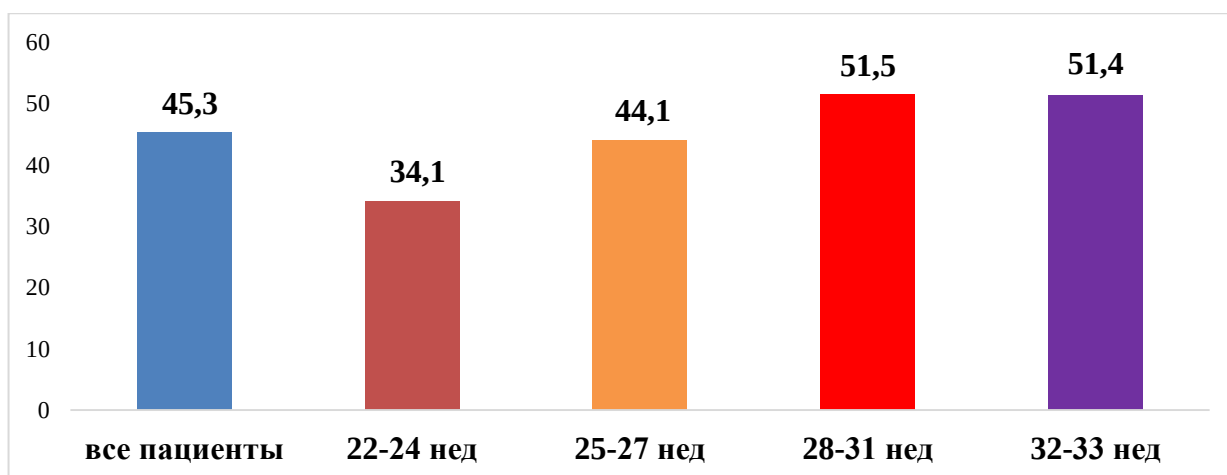


Рисунок 22 – Частота проведения обезболивания в процессе ведения вагинальных родов (в %)

Несомненное влияние на исход родов и следовательно перинатальный исход оказывает длительность безводного периода при ПРПО. Особенно это актуально для пациенток с гестационным сроком до 28 недель.

По нашим данным у 54,4 % пациенток, безводный период, предшествующий родам, не превышал 24 часа. У 13,4 % пациенток он составлял от 24 до 48 часов. 29,9 % пациенток имели продолжительность безводного периода от 2 до 7 суток и только у 2,5 % пациенток безводный период составлял более 7 суток.

При анализе межгрупповых различий установлено, что безводный период до 24 часов, который предшествовал наступлению родов, чаще всего имели пациентки 1 группы – 68,8 %, что, безусловно, является негативным фактором, так как это наиболее уязвимая категория беременных с неблагоприятным прогнозом для выживания плода и новорожденного.

Безводный период 24–48 часов чаще предшествовал родам у пациенток 3 и 4 групп, где доля данных пациенток была равна и составляла 15,0 %. От 2 до 7 суток безводный период чаще встречался у пациенток 2 группы – 35,2 %. Также во 2 группе, в сравнении с другими группами, чаще диагностировался безводный период более 7 суток – 5,7 %.

Данные о длительности безводного периода представлены в Таблице 10.

Таблица 10 – Длительность безводного периода в исследуемых группах

Длительность безводного периода	22–24 недель (группа 1)		25–27 недель (группа 2)		28–31 недель (группа 3)		32–33 недель (группа 4)		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
До 24 часов	33	68,8	43	48,9	109	48,2	103	61,7	$p_1-p_2 = 0,026$ $p_1-p_3 = 0,010$ $p_2-p_4 = 0,049$ $p_3-p_4 = 0,008$
24–48 часов	3	6,3	9	10,2	34	15,0	25	15,0	*
2–7 суток	12	25,0	31	35,2	6	33,6	39	23,4	$p_2-p_4 = 0,043$ $p_3-p_4 = 0,027$
Более 7 суток	1	2,1	5	5,7	7	3,1	0	0	$p_2-p_4 = 0,005$ $p_3-p_4 = 0,022$
Примечание: * – статистически значимых межгрупповых различий нет.									

Согласно современным данным, метод родоразрешения при ПР существенно не влияет на частоту родового травматизма, развития асфиксии и показатели перинатальной заболеваемости и смертности [192]. Однако, кесарево сечение при ПР повышает частоту материнской заболеваемости по сравнению с родами через естественные родовые пути.

В то же время, в ряде исследований показано, что кесарево сечение в сроке 24⁰–27⁶ недель беременности более обоснованно, так как связано со снижением показателей осложнений неонатального периода [203].

Согласно полученным нами данным, среди всех пациенток, вошедших в исследование почти 2/3 (65,4 %) были родоразрешены через естественные родовые пути; 1/3 (34,6 %) пациенток, беременность завершена путем операции кесарева сечения.

Наиболее высокий показатель частоты вагинальных родов отмечен в 1 группе, где он составил 91,7 % и был статистически значимо выше аналогичного показателя в других исследуемых группах ($p < 0,001$).

Наиболее высокая частота оперативного родоразрешения путем операции кесарева сечения отмечена в 3 группе – 39,8 %. Статистически значимые различия выявлены только с пациентками 1 группы, где операция кесарева сечения выполнена 8,3 % пациенток ($p < 0,001$) (Рисунок 23).

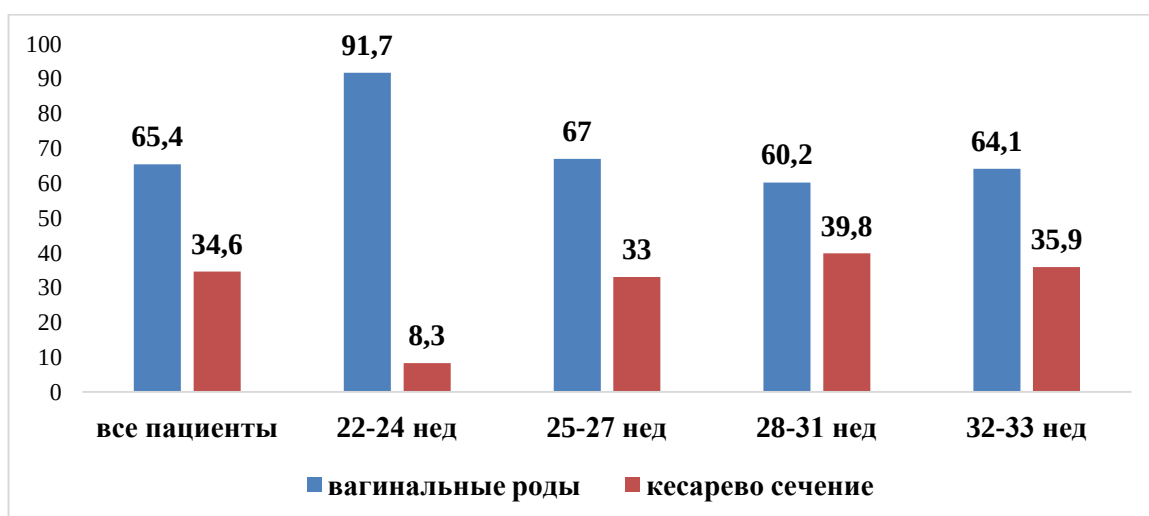


Рисунок 23 – Структура методов родоразрешения (в %)

В структуре показаний к операции кесарева сечения среди всех пациенток исследуемых групп родоразрешенных кесаревым сечением преобладали: тазовое предлежание плода – 25,7 % и сочетанные показания – 29,5 %, а также рубец на матке после операции кесарева сечения – 20,8 %.

Анализ внутригрупповой структуры показаний к операции кесарева сечения показал, что среди пациенток 1 группы нельзя выделить одного преобладающего показания. Пациентки 2 группы чаще всего родоразрешались кесаревым сечением по причине тазового предлежания плода – 31 %; в 3 группе преобладающим показанием явилось также тазовое предлежание – 25,6 % и сочетанные показания – 31,1 %. Пациентки 4 группы родоразрешались кесаревым сечением с одинаковой частотой – 30,0 % в связи с наличием рубца на матке после предыдущей операции

кесарева сечения и по сочетанным показаниям. Данные о показаниях к операции кесарева сечения представлены в Таблице 11.

Таблица 11 – Структура показаний к операции кесарева сечения у пациенток исследуемых групп

Показание	Общее		22–24 недель (группа 1)		25–27 недель (группа 2)		28–31 недель (группа 3)		32–33 недель (группа 4)		р
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	
Рубец на матке	38	20,8	0	0	4	13,8	16	17,8	18	30,0	*
Тазовое предлежание	47	25,7	1	25,0	9	31,0	23	25,6	14	23,3	*
О. гипоксия плода	19	10,4	0	0	3	10,3	11	12,2	5	8,3	*
Неправильное положение	16	8,7	1	25,0	4	13,8	9	10,0	2	3,3	*
Кровотечение	9	4,9	1	25,0	2	6,9	3	3,3	3	5,0	*
Сочетанные показания	54	29,5	1	25,0	7	24,1	28	31,1	18	30,0	*
Примечание: * – статистически значимых межгрупповых различий нет.											

Представляет собой интерес частота и структура осложнений развившихся в процессе родов.

Так, среди всех пациенток исследуемых групп, почти 1/2 (48,0 %) в процессе родов имели те или иные осложнения. При этом, по мере увеличения гестационного срока к моменту родоразрешения частота осложнений уменьшалась. Наиболее высокая частота осложнений отмечалась в 1 группе, где она составляла 83,3 % и была статистически значимо выше по сравнению с пациентками всех других исследуемых групп. Статистически значимых различий не удалось выявить только между пациентками 3 и 4 групп, где она составляла 43,4 % и 37,1 % соответственно ($p = 0,2$).

Анализируя структуру осложнений родов установлено, что преобладали гнойно-септические осложнения в виде развития хориоамнионита – 23,3 %, а также быстрых и стремительных родов – 11,2 %. Также стоит отметить высокую частоту встречаемости патологии прикрепления плаценты, составляющую 6,8 %.

Кроме того, в 7,6 % случаев в процессе родов наступала интранатальная гибель плода.

При анализе межгрупповой структуры и различий в частоте встречаемости осложнений родов установлено, что аномалии родовой деятельности (в частности, слабость родовой деятельности) чаще всего встречалась в 4 группе, где данный показатель составлял 7,2 %. В то же время, статистически значимых различий между группами установить не удалось.

Быстрые и стремительные роды чаще встречались у пациенток 3 группы – 12,8 %, что вероятно можно объяснить сочетанием двух факторов: очень низкой массой плода и высокой рецепторной насыщенностью и чувствительностью миометрия к окситоцину формирующихся в гестационном сроке более 28 недель.

Хориоамнионит, как осложнение родов с высокой частотой диагностировался у пациенток 1 и 2 групп, где он развивался в 50,0 % и 37,5 % соответственно. И по мере увеличения гестационного срока к моменту родоразрешения его частота снижалась до 13,2 % у пациенток 4 группы. Данную закономерность можно объяснить длительным безводным периодом предшествующим родам, связанным с лечебными мероприятиями по пролонгированию беременности, а также вероятным инфицированием амниотической полости, имеющим место еще до родов.

Гестационный срок на момент родов оказывает определяющее влияние на перинатальные исходы и наши данные это подтверждают. Так в 1 группе частота интранатальной гибели плода составила 56,3 % и была более чем в 6 и 25 раз выше данного показателя у пациенток 2 и 3 групп – 9,1 % и 2,2 % соответственно. Среди пациенток 4 группы случаев интранатальной гибели плода выявлено не было.

Отдельно хотелось бы отметить высокую частоту встречаемости патологии прикрепления плаценты (плотного прикрепления). В 1 группе частота данного осложнения достигала 16,7 % и была статистически значимо выше показателей 3 и 4 групп – 4,9 % и 5,4 % соответственно.

Статистически значимых межгрупповых различий в частоте встречаемости гипотонических кровотечений, острой гипоксии плода и материнского родового травматизма выявлено не было. Данные об осложнениях родов у пациенток исследуемых групп представлены в Таблице 12.

Таблица 12 – Структура осложнений родов в исследуемых группах

Осложнение	Общее		22–24 недель (группа 1)		25–27 недель (группа 2)		28–31 недель (группа 3)		32–33 недель (группа 4)		p
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	
Осложнения родов											
ПОНРП	4	0,8	0	0	0	0	3	1,3	1	0,6	*
Слабость родовой деятельности	31	5,9	3	6,3	3	3,4	13	5,8	12	7,2	*
Быстрые/ стремительные роды	59	11,2	5	10,4	11	12,5	29	12,8	14	8,4	*
Острая гипоксия плода	13	2,5	0	0	5	5,7	5	2,2	3	1,8	*
Хориоамнионит	123	23,3	24	50,0	33	37,5	44	19,5	22	13,2	p ₁ -p ₃ < 0,001 p ₁ -p ₄ < 0,001 p ₂ -p ₃ = 0,001 p ₂ - p ₄ < 0,001
Гипотоническое кровотечение	8	1,5	0	0	2	2,3	4	1,8	2	1,2	*
Патология прикрепления плаценты	36	6,8	8	16,7	8	9,1	114	4,9	9	5,4	p ₁ -p ₃ = 0,003 p ₁ -p ₄ = 0,011
Материнский родовой травматизм	7	1,3	0	0	1	1,1	2	0,9	4	2,4	*

Продолжение Таблицы 12

Осложнение	Общее		22–24 недель (группа 1)		25–27 недель (группа 2)		28–31 недель (группа 3)		32–33 недель (группа 4)		p
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	
Интранатальная гибель плода	40	7,6	27	56,3	8	9,1	5	2,2	0	0	$p_1-p_2 < 0,001$ $p_1-p_3 < 0,001$ $p_1-p_4 < 0,001$ $p_2-p_3 = 0,01$ $p_2-p_4 < 0,001$
Частота и доля всех осложнений в группах			40	83,3	51	61,4	98	43,4	62	37,1	$p_1-p_2 = 0,011$ $p_1-p_3 < 0,001$ $p_1-p_4 < 0,001$ $p_2-p_3 = 0,004$ $p_2-p_4 < 0,001$
Примечание: * – статистически значимых межгрупповых различий нет.											

3.6 Перинатальные исходы преждевременных родов

Гестационный срок наступления родов оказывает прямое влияние на перинатальные исходы (структуру и частоту перинатальной заболеваемости и смертности).

Данные проведенного исследования указывают, что неблагоприятный перинатальный исход (интранатальная или неонатальная смертность) среди всех пациенток, вошедших в исследование в сроках 22⁰–34⁰ недель беременности, имел место в 14,7 % случаев. При этом интранатальная смерть плода, отмеченная в 7,6 % случаев, доминировала над ранней и поздней неонатальной смертностью, доля которых составляла 4,5 % и 2,6 % соответственно (Рисунок 24).

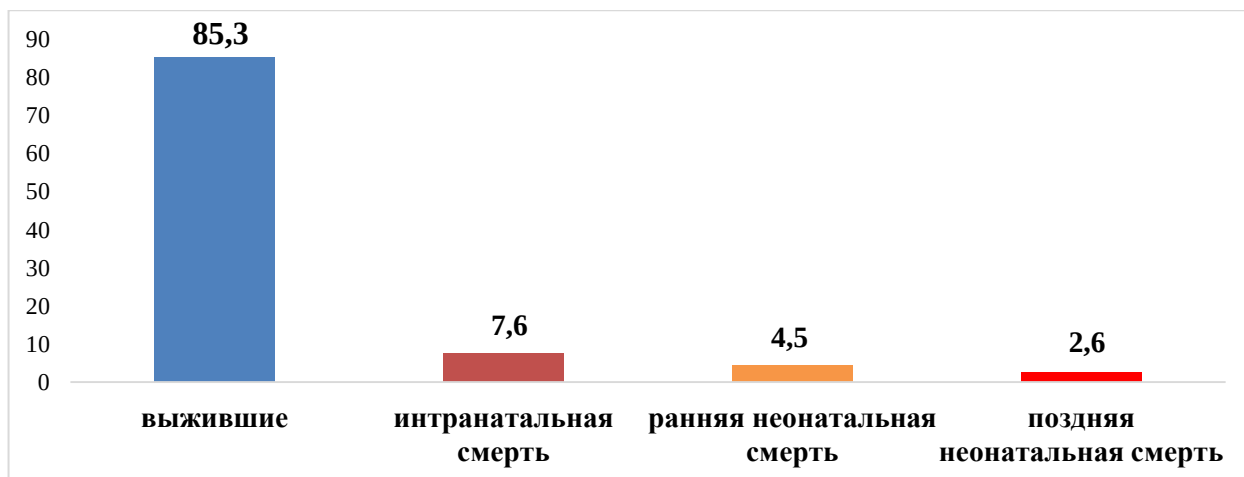


Рисунок 24 – Перинатальные исходы у пациенток с ПР (в %)

Анализируя структуру перинатальных потерь среди мертворожденных и умерших в неонатальном периоде, мы выявили, что преобладала интранатальная гибель плода – 51,3 %; на долю ранней неонатальной смертности приходилось 30,8 %; поздняя неонатальная смертность произошла в 17,9 % случаев (Рисунок 25).

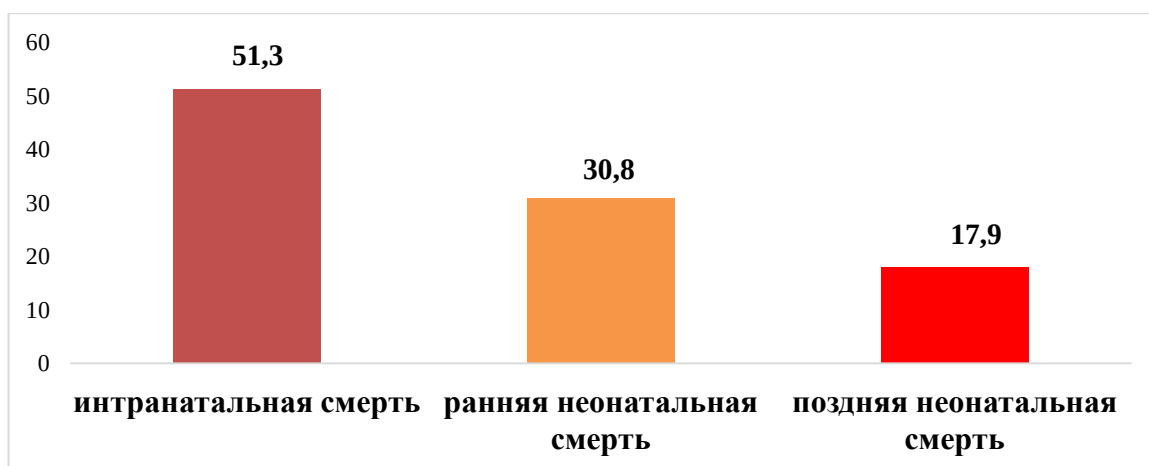


Рисунок 25 – Структура перинатальной смертности (в %)

При анализе межгрупповых различий установлено, что самый высокий показатель перинатальной смертности был в 1 группе, где он составил 75,1 % и по мере увеличения гестационного срока снижался более чем в 15 раз, до 4,9 %

в 3 группе. В 4 группе случаев перинатальной смертности зарегистрировано не было.

Межгрупповой анализ структуры перинатальной смертности (среди всех пациенток) показал, что интранатальная гибель плода статистически значимо чаще встречалась в 1 группе – 56,3 %, по сравнению с 2 и 3 группами, где она составила 9,1 % и 2,2 % соответственно ($p < 0,001$). Также необходимо отметить, что во 2-й группе интранатальная гибель плода более чем в 4 раза превышала показатель 3-й группы (9,1 % против 2,2 % соответственно) ($p = 0,01$).

Частота ранней неонатальной смертности варьировала от 18,8 % в 1 группе до 2,7 % в 3 группе. При этом статистически значимо частота данного осложнения отличалась между 1 и 3 группами ($p < 0,001$); 2 и 3 группами ($p = 0,014$). Таким образом, с учетом полученных данных можно сделать вывод, что очень ранние преждевременные роды повышают частоту неблагоприятного исхода в раннем неонатальном периоде в 7 раз, по сравнению с ранними преждевременными родами.

При анализе частоты поздней неонатальной смертности установлено, что самый низкий показатель данного осложнения отмечен в 3 группе, где он составил 1,8 %, в то время как, в 1 и 2 группах – 8,3 % и 6,8 % соответственно. Статистически значимой разницы в частоте данного осложнения между пациентками 1 и 2 групп выявлено не было. Перинатальные исходы в зависимости от гестационного срока наступления родов представлены в Таблице 13.

Таблица 13 – Перинатальные исходы в исследуемых группах

Перинатальный исход	22–24 недель (группа 1)		25–27 недель (группа 2)		28–31 недель (группа 3)		32–33 недель (группа 4)		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Интранатальная смерть	27	56,3	8	9,1	5	2,2	0	0	$p_1-p_2 < 0,001$ $p_1-p_3 < 0,001$ $p_1-p_4 < 0,001$ $p_2-p_3 = 0,01$ $p_2-p_4 < 0,001$
Ранняя неонатальная смерть	9	18,8	9	10,2	6	2,7	0	0	$p_1-p_3 < 0,001$ $p_1-p_4 < 0,001$ $p_2-p_3 = 0,014$ $p_2-p_4 < 0,001$ $p_3-p_4 = 0,041$
Поздняя неонатальная смерть	4	8,3	6	6,8	4	1,8	0	0	$p_1-p_3 = 0,034$ $p_1-p_4 = 0,002$ $p_2-p_3 = 0,032$ $p_2-p_4 = 0,002$
Выжившие	8	16,7	65	73,9	211	93,4	167	100	$p_1-p_2 < 0,001$ $p_1-p_3 < 0,001$ $p_1-p_4 < 0,001$ $p_2-p_3 < 0,001$ $p_2-p_4 < 0,001$ $p_3-p_4 < 0,001$

Выживаемость новорожденных статистически значимо отличалась между всеми исследуемыми группами. В 3 и 4 группах показатель выживаемости составлял 93,4 % и 100 % соответственно и резко снижался по мере уменьшения гестационного срока – до 16,7 % в 1 группе. Также нужно отметить, что в структуре очень ранних преждевременных родов между 1 и 2 группами выживаемость различалась в 4 раза – 16,7 % и 73,9 % соответственно (Рисунок 26).

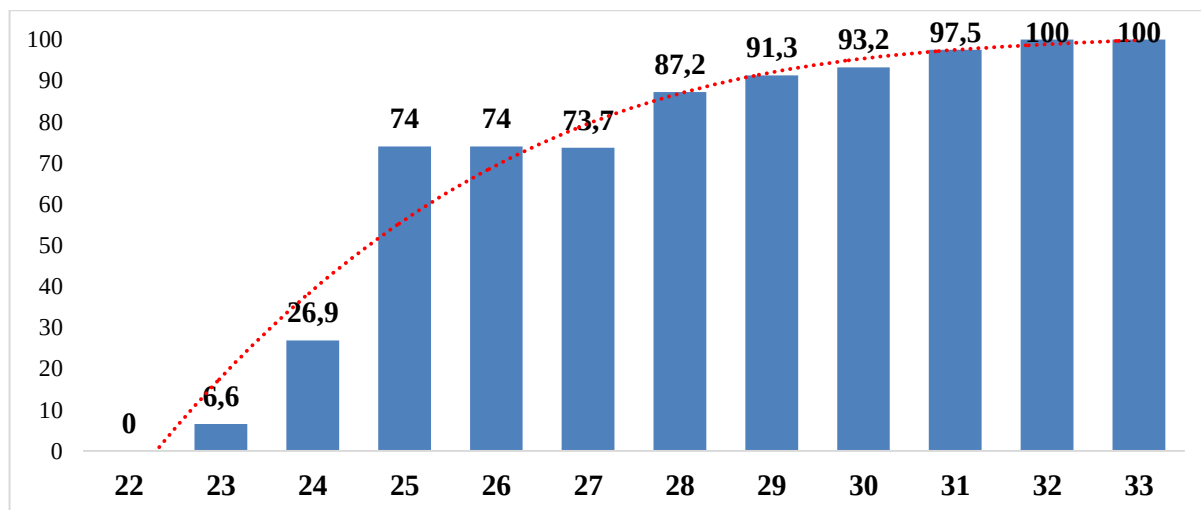


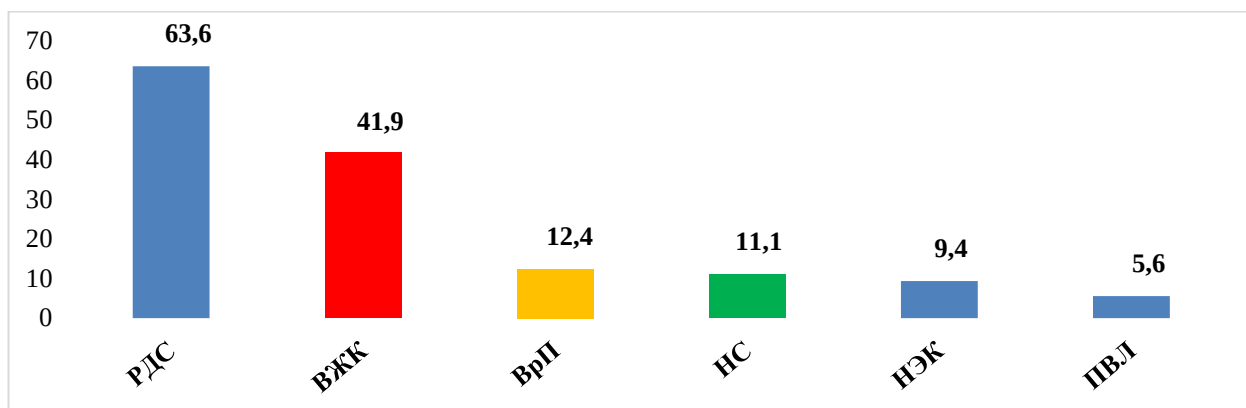
Рисунок 26 – Частота выживаемости недоношенных новорожденных в зависимости от гестационного срока (в %)

Анализ оценки по шкале Апгар (на 1-й и 5-й минутах) представлен в Таблице 14. Полученные данные демонстрируют закономерный рост показателя балльной оценки состояния новорожденных с увеличением гестационного срока.

Таблица 14 – Оценка новорожденных по шкале Апгар в баллах (Me Q1; Q3)

Оценка по шкале Апгар	22–24 недель (группа 1)	25–27 недель (группа 2)	28–31 недель (группа 3)	32–33 недель (группа 4)	p
1-я минута	1,0 (1,0; 4,0)	3,0 (2,0; 5,0)	6,0 (5,0; 7,0)	7,0 (7,0; 8,0)	$p_1-p_2 < 0,001$ $p_1-p_3 < 0,001$ $p_1-p_4 < 0,001$ $p_2-p_3 < 0,001$ $p_2-p_4 < 0,001$ $p_3-p_4 < 0,001$
5-я минута	5,0 (3,5; 6,0)	6,0 (5,0; 7,0)	7,0 (7,0; 8,0)	8,0 (8,0; 8,0)	$p_1-p_2 = 0,028$ $p_1-p_3 < 0,001$ $p_1-p_4 < 0,001$ $p_2-p_3 < 0,001$ $p_2-p_4 < 0,001$ $p_3-p_4 < 0,001$

Нами проанализированы структура и частота перинатальной заболеваемости среди живорожденных (Рисунок 27).



Примечание: РДС – респираторный дистресс синдром; ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние; ВрП – врожденная пневмония; НС – неонатальный сепсис; НЭК – некротизирующий энтероколит; ПВЛ – перивентрикулярная лейкомаляция.

Рисунок 27 – Структура заболеваемости новорожденных (в %)

Так в общей структуре перинатальной заболеваемости доминировали РДС новорожденного – 63,6 % и ВЖК – 41,9 %, что соответствует данным литературы по структуре перинатальной заболеваемости у недоношенных детей.

Для выявления доминирующей патологии у недоношенных новорожденных рожденных в различных гестационных сроках проведен сравнительный анализ перинатальной заболеваемости между исследуемыми группами. Результаты приведены в Таблице 15.

Частота встречаемости РДС новорожденных варьировала от 46,7 % до 75,0 %. При этом между 1 и 2 группами статистически значимых различий выявлено не было, что вероятно связано с тем, что дети, рожденные в сроках с 22⁰ до 27⁶ недель, имеют чаще всего экстремально низкую массу тела и единые анатомо-физиологические особенности, обуславливающие частоту развития данной патологии. Также частота развития РДС новорожденных не имела различий между 2 и 3 группами ($p = 0,709$). И лишь между 2 и 4 группами различия были выявлены ($p < 0,001$).

Вызывают интерес данные, указывающие на отсутствие статистически значимых различий в частоте РДС между 1 и 4 группами – 57,1 % и 46,7 % соответственно ($p = 0,48$). Это можно объяснить длительным периодом пролонгирования беременности (среди выживших) в 1 группе и возможностью провести полный курс профилактики РДС плода глюкокортикоидами, в то время как новорожденные из 4 группы, с учетом гестационного срока 32–33 недели, имеют высокую степень морфофункциональной зрелости легких.

Согласно литературным данным основными факторами развития неонатальной смертности являются колонизация родовых путей матери стрептококком группы В, длительный безводный период (более 18 часов), экстремально низкая масса тела новорожденного, инвазивные процедуры (использование внутривенных и мочевых катетеров), продолжительность искусственной вентиляции легких и т. д. [199].

В нашем исследовании частота развития неонатального сепсиса у новорожденных, рожденных пациентками 1 группы, была 54,2 % и резко снижалась с увеличением гестационного срока, составляя в 4 группе 1,2 %, что в 34 раза ниже совокупного показателя в 1 и 2 группах – 41,2 %.

Недоношенность сопряжена с высокой частотой развития внутрижелудочковых кровоизлияний и наши данные это подтверждают. Частота данного осложнения в 1 и 2 группах составляла 52,4 % и 42,6 % соответственно и статистически значимо отличалась от 3 и 4 групп – 27,3 % и 23,4 % соответственно. Различий между 3 и 4 группами выявлено не было.

Несомненна роль внутриутробного инфицирования (ВУИ) в патогенезе развития преждевременных родов и вклад данного фактора в частоту развития врожденной пневмонии новорожденных.

По нашим данным врожденная пневмония новорожденных у пациенток со сверхранними преждевременными родами встречалась с частотой от 33,8 % до 38,1 % – 2 и 1 группы соответственно. В то время, как в 3 и 4 группах составляла 7,2 % и 1,8 % соответственно. Это свидетельствует о роли ВУИ как в патогенезе развития преждевременных родов, так и в сроке их наступления.

Перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ), являющаяся следствием гипоксической ишемии, выступает одной из основных форм повреждения головного мозга у недоношенных детей.

По нашим данным ПВЛ во 2 группе встречалась с частотой 13,8 % и статистически значимо отличалась от аналогичного показателя в 3 и 4 группах – 5,4 % и 1,8 % соответственно. Данную тенденцию можно объяснить прямой зависимостью частоты развития данного осложнения со степенью недоношенности (как один из ключевых факторов развития ПВЛ), которая во 2 группе была более выраженная в сравнении с 3 и 4 группами.

В 1 группе случаев ПВЛ выявлено не было, что с нашей точки зрения связано с высокими показателями интранатальной гибели плода (56,3 %) и ранней неонатальной смертности новорожденного (9,1 %), когда патогенетические механизмы развития данной патологии еще не успевают реализоваться.

Одним из важных факторов, влияющих на неонатальную заболеваемость и смертность, является развитие некротизирующего энтероколита (НЭК), который является приобретенным заболеванием ЖКТ новорожденного и характеризуется поражением (трансмуральным некрозом) кишечника, системным воспалением и мультисистемной органной недостаточностью. В патогенезе данного заболевания ключевую роль имеет структурная и функциональная незрелость кишечника, его гипоксически-ишемическое поражение.

Доказано, что низкая масса тела при рождении и недоношенность являются наиболее важными факторами риска развития НЭК.

По нашим данным во 2 группе частота развития НЭК составила 22,5 % и снижалась по мере увеличения гестационного возраста к моменту рождения детей – 9,5 % и 0,6 % в 3 и 4 группах соответственно.

В 1 группе частота развития НЭК составила 9,5 % и статистически отличалась только от аналогичного показателя в 4 группе – 0,6 % ($p = 0,033$). При этом 4 группа имела статистически значимые отличия от всех других исследуемых групп по отдельности.

Таблица 15 – Структура заболеваемости новорожденных в исследуемых группах (абс./%)

Нозологическая форма заболевания	Общее		22–24 недель (группа 1)		25–27 недель (группа 2)		28–31 недель (группа 3)		32–33 недель (группа 4)		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
РДС	311	63,6	12	57,1	60	75,0	161	72,9	78	46,7	$p_2-p_4 < 0,001$ $p_3-p_4 < 0,001$
ВЖК	144	41,9	11	52,4	34	42,6	60	27,1	39	23,4	$p_1-p_3 = 0,015$ $p_1-p_4 = 0,005$ $p_2-p_3 = 0,011$ $p_2-p_4 = 0,002$
ВрП	54	12,4	8	38,1	27	33,8	16	7,2	3	1,8	$p_1-p_3 < 0,001$ $p_1-p_4 < 0,001$ $p_2-p_3 < 0,001$ $p_2-p_4 < 0,001$ $p_3-p_4 = 0,016$
НС	49	11,1	11	52,4	24	28,8	12	5,4	2	1,2	$p_1-p_2 = 0,041$ $p_1-p_3 < 0,001$ $p_1-p_4 < 0,001$ $p_2-p_3 < 0,001$ $p_2-p_4 < 0,001$ $p_3-p_4 = 0,029$
НЭК	42	9,4	2	9,5	18	22,5	21	9,5	1	0,6	$p_1-p_4 = 0,033$ $p_2-p_3 = 0,003$ $p_2-p_4 < 0,001$ $p_3-p_4 < 0,001$
ПВЛ	26	5,6	0	0	11	13,8	12	5,4	3	1,8	$p_2-p_3 = 0,016$ $p_2-p_4 < 0,001$
Примечание: РДС – респираторный дистресс синдром; ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние; ВрП – врожденная пневмония; НС – неонатальный сепсис; НЭК – некротизирующий энтероколит; ПВЛ – перивентрикулярная лейкомаляция.											

Не вызывает сомнения, что инфекционный фактор (микробная

контаминация родовых путей) имеет важное значение в развитии гнойно-септических осложнений со стороны новорожденного и в дальнейшем влияет на перинатальные исходы.

Нами проанализированы видовой состав и частота выявления условно-патогенной микрофлоры полученные при бактериологическом посеве в поверхности плаценты (Рисунок 28).

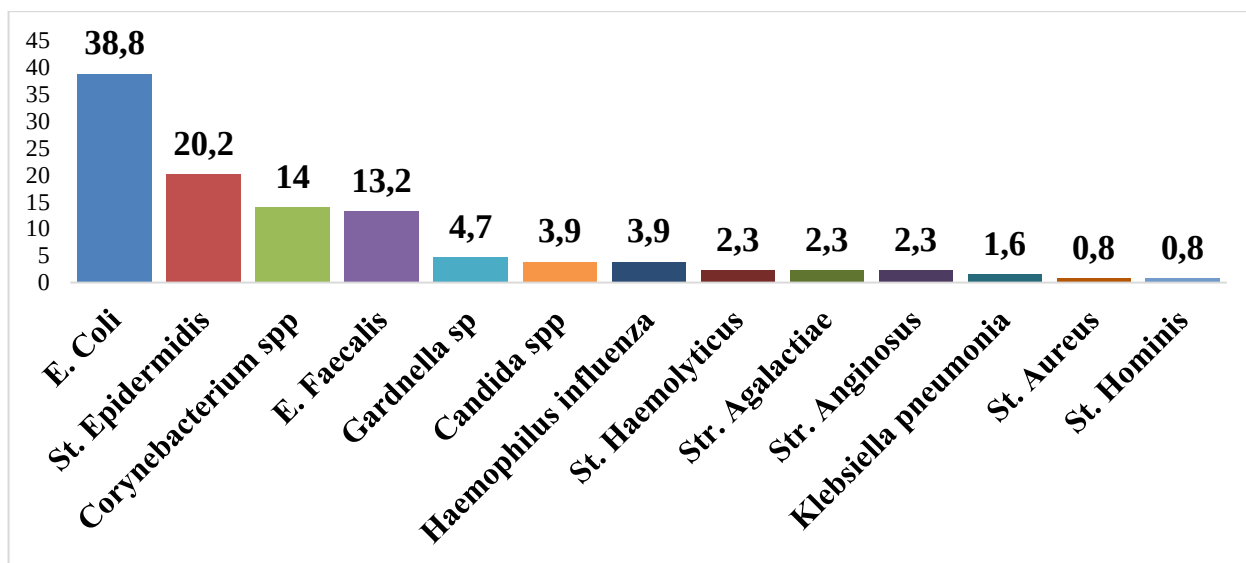


Рисунок 28 – Состав условно-патогенной микрофлоры с поверхности плаценты (в %)

Можно выделить 4 ведущих возбудителя, выявленных при бактериологическом исследовании последа (плаценты): *Escherichia coli* – 38,8 %; *Staphylococcus epidermidis* – 20,2 %; *Corynebacterium spp.* – 14,0 %; *Enterococcus faecalis* – 13,2 %. Индивидуальная частота выявления других возбудителей не превышала 5 %. Межгрупповое сравнение частоты выделения условно-патогенной микрофлоры не показало статистически значимых различий, в связи с чем, мы не приводим эти данные. При этом нельзя исключить, что фактическое выявление указанных доминирующих возбудителей связано с контаминацией последа кишечным содержимым и не отражает истинный вклад данных возбудителей в структуру и частоту гнойно-септических осложнений со стороны новорожденных.

3.7 Перинатальные исходы преждевременных родов в зависимости от длительности безводного периода при преждевременном разрыве плодных оболочек

В соответствии с задачами исследования нами было проанализировано влияние длительности безводного периода у пациенток с ПРПО на перинатальные исходы и заболеваемость новорожденных.

Так, среди пациенток, родивших в 22⁰–24⁶ недель беременности в структуре перинатальных исходов, преобладала интранатальная гибель плодов с частотой встречаемости 64,5 %. В зависимости от длительности безводного периода этот показатель варьировал от 54,5 % до 75,0 % в исследуемых подгруппах.

На долю ранней и поздней неонатальной смертности приходилось 9,7 % и 3,2 % соответственно. Доля выживших новорожденных составила 22,6 %. При этом стоит отметить, снижение частоты интранатальной гибели плодов по мере увеличения длительности безводного периода и увеличение доли выживших детей до 100 % при достижении безводного периода более 7 суток. Однако статистически значимых различий между исследуемыми подгруппами выявить не удалось. Таким образом, заключить о влиянии длительности периода на перинатальные исходы для плодов, родившихся в 22⁰–24⁶ недель не представляется возможным и требует дальнейшего изучения.

Перинатальные исходы у пациенток с ПРПО в 22⁰–24⁶ недель представлены в Таблице 16.

Таблица 16 – Перинатальные исходы у пациенток с ПРПО в зависимости от длительности безводного периода (в 22⁰–24⁶ нед.)

Исход (абс.)	Подгруппа IA (БП до 24 ч) (n = 16)		Подгруппа IB (БП 24–48 ч) (n = 3)		Подгруппа IB (БП 2–7 сут) (n = 11)		Подгруппа IG (БП более 7 сут) (n = 1)		P
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Интранатальная гибель (n = 20)	12	75	2	66,7	6	54,5	0	0	*
Ранняя неонатальная гибель (n = 3)	2	12,5	0	0	1	9,1	0	0	*
Поздняя неонатальная гибель (n = 1)	0	0	1	33,3	0	0	0	0	*
Выжившие (n = 7)	2	12,5	0	0	4	36,4	1	100	*
Примечание: * – статистически значимых различий между подгруппами нет.									

В структуре перинатальных исходов в 25⁰–27⁶ недель отмечается высокая доля выживших детей, достигая 75,4 % от всех рожденных, в то время как неблагоприятные перинатальные исходы имели место в 24,6 %. В структуре перинатальной смертности преобладала ранняя неонатальная смерть – 58,3 %. При этом 6 из 7 случаев ранней неонатальной смертности пришлось на новорожденных, рожденных пациентками, у которых длительность безводного периода составляла от 2 до 7 суток.

Среди выживших наибольшая доля приходилась на детей, рожденных пациентками с длительностью безводного периода более 7 суток, и составила 100 %. В то же время статистически значимых различий по данному показателю между подгруппами мы не выявили.

При анализе показателя поздней неонатальной смерти детей в этой подгруппе мы установили, что все случаи с данным исходом приходились на детей, рожденных при длительности безводного периода до 24 часов. Также мы выявили статистически значимые различия по данному показателю между подгруппами IIA и IIB, где частота неблагоприятного исхода составляла 18,8 % и 0 % соответственно ($p = 0,035$).

Перинатальные исходы у пациенток с ПРПО в 25⁰–27⁶ недель представлены в Таблице 17.

Таблица 17 – Перинатальные исходы у пациенток с ПРПО в зависимости от длительности безводного периода (в 25⁰–27⁶ нед.)

Исход (абс.)	Подгруппа ПА (БП до 24 ч) (n = 16)		Подгруппа ПБ (БП 24–48 ч) (n = 9)		Подгруппа ПВ (БП 2–7 сут) (n = 31)		Подгруппа ПГ (БП более 7 сут) (n = 5)		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Интранатальная гибель (n = 5)	1	6,3	1	11,1	3	9,7	0	0	*
Ранняя неонатальная гибель (n = 7)	1	6,3	0	0	6	19,4	0	0	*
Поздняя неонатальная гибель (n = 3)	3	18,8	0	0	0	0	0	0	ПА-ПВ = 0,035
Выжившие (n = 46)	11	68,8	8	88,9	22	71,0	5	100	*
Примечание: * – статистически значимых различий между подгруппами нет.									

Среди детей, рожденных пациентками с ПРПО в 28⁰–31⁶ недель беременности, доминировала доля выживших – 94,6 %. При этом мы выявили статистически значимые различия между показателями ранней неонатальной смертности в исследуемых подгруппах. Так, у новорожденных, рожденных пациентками с длительностью безводного периода 24–48 часов, частота развития данного исхода составила 11,8 %, в то время как при пролонгации беременности более 2 суток от момента ПРПО, случаев ранней неонатальной смертности выявлено не было.

Анализируя структуру выживаемости новорожденных в данной группе установлено, что при длительности безводного периода более 48 часов выживают 100 % новорожденных и этот показатель статистически значимо выше, чем у

Таблица 18 – Перинатальные исходы у пациенток с ПРПО в зависимости от длительности безводного периода (в 28⁰–31⁶ нед.)

[illegible]

В группе детей, родившихся в 32⁰–33⁶ недель беременности, все новорожденные в 100 % выжили вне зависимости от длительности безводного периода. Это связано как с более высокой степенью морфофункциональной зрелости новорожденных, так и с эффективностью лечебных мероприятий в данном гестационном сроке. Таким образом, сравнить перинатальные исходы в подгруппах не представляется возможным.

Также мы проанализировали структуру перинатальной заболеваемости в зависимости от длительности безводного периода.

Среди живорожденных в группе 22⁰–24⁶ недель беременности с равной частотой 45,5 % выявляли РДС плода и врожденную пневмонию. У 36,4 % новорожденных развился неонатальный сепсис. В 27,3 % случаев у новорожденных этой группы отмечены ВЖК различной степени тяжести. Однако в связи с малым количеством живорожденных в данной группе, установить статистически значимые различия не представляется возможным.

Перинатальная заболеваемость новорожденных у пациенток с ПРПО в 22⁰–24⁶ недель представлены в Таблице 19.

Таблица 19 – Перинатальная заболеваемость новорожденных у пациенток с ПРПО в зависимости от длительности безводного периода (в 22⁰–24⁶ нед.)

Заболевание (абс.)		Подгруппа IA (БП до 24 ч) (n = 4)		Подгруппа IB (БП 24–48 ч) (n = 1)		Подгруппа IB (БП 2–7 сут) (n = 5)		Подгруппа IG (БП более 7 сут) (n = 1)		P
		n	%	n	%	n	%	n	%	
РДС плода (n = 5)		3	75,0	0	0	2	40,0	0	0	*
Неонатальный сепсис (n = 4)		2	50,0	1	100	1	20,0	0	0	*
ВЖК (n = 3)	все	2	50,0	0	0	1	20,0	0	0	*
	1 ст	0	0	0	0	0	0	0	0	*
	2 ст	2	50,0	0	0	0	0	0	0	*
	3 ст	0	0	0	0	1	20,0	0	0	*

Продолжение Таблицы 19

Заболевание (абс.)	Подгруппа IA (БП до 24 ч) (n = 4)		Подгруппа IB (БП 24–48 ч) (n = 1)		Подгруппа IB (БП 2–7 сут) (n = 5)		Подгруппа IG (БП более 7 сут) (n = 1)		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Врожденная пневмония (n = 5)	2	50,0	0	0	2	40,0	1	100	*
ПВЛ (n = 0)	0	0	0	0	0	0	0	0	*
НЭК (n = 0)	0	0	0	0	0	0	0	0	*
Примечания: * – статистически значимых различий между подгруппами нет. ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние; ПВЛ – перивентрикулярная лейкомаляция; НЭК – некротизирующий энтероколит.									

У детей, родившихся в 25⁰–27⁶ недель беременности, доминирующей патологией являлся РДС плода – 69,6 %, с равной частотой выявляли врожденную пневмонию и ВЖК – 35,7 %. Неонатальный сепсис развивался у каждого четвертого новорожденного, и его доля составила 26,8 %. При этом необходимо отметить, что у детей, родившихся при длительности безводного периода более 7 суток внутрижелудочковые кровоизлияния не развивались, по сравнению с детьми рожденными пациентками с меньшей длительностью безводного периода ($p = 0,038$), что вероятно связано с возможностью проведения более длительного курса нейропротективной терапии на фоне пролонгирования беременности.

Перивентрикулярную лейкомаляцию и некротизирующий энтероколит диагностировали реже в сравнении с другими заболеваниями перинатального периода – в 16,1 % и 19,6 % случаях соответственно. Статистически значимых различий в частоте развития данных заболеваний в исследуемых подгруппах выявлено не было.

Перинатальная заболеваемость новорожденных у пациенток с ПРПО в 25⁰–27⁶ недель представлена в Таблице 20.

Таблица 20 – Перинатальная заболеваемость новорожденных у пациенток с ПРПО в зависимости от длительности безводного периода (в 25⁰–27⁶ нед.)

Заболевание (абс.)		Подгруппа ПА (БП до 24 ч) (n = 15)		Подгруппа ПБ (БП 24–48 ч) (n = 8)		Подгруппа ПВ (БП 2–7 сут) (n = 28)		Подгруппа ПГ (БП более 7 сут) (n = 5)		Р
		п	%	п	%	п	%	п	%	
РДС плода (n = 39)		10	66,7	6	75,0	19	67,9	4	80,0	*
Неонатальный сепсис (n = 15)		5	33,3	0	0	9	32,1	1	20,0	*
ВЖК (n = 20)	все	9	60,0	3	37,5	8	28,6	0	0	ПА-ПГ = 0,038
	1 ст	3	20,0	1	12,5	1	3,6	0	0	*
	2 ст	4	26,7	1	12,5	5	17,9	0	0	*
	3 ст	2	13,3	1	12,5	2	7,1	0	0	*
Врожденная пневмония (n = 20)		7	46,7	2	25,0	9	32,1	2	40,0	*
ПВЛ (n = 9)		3	20,0	1	12,5	4	14,3	1	20,0	*
НЭК (n = 11)		5	33,5	1	12,5	4	14,3	1	20,0	*
Примечания: * – статистически значимых различий между подгруппами нет. ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние; ПВЛ – перивентрикулярная лейкомаляция; НЭК – некротизирующий энтероколит.										

Среди детей, рожденных в 28⁰–31⁶ недель беременности, в структуре заболеваемости преобладал РДС плода с частотой выявления 73,8 %, что превышает частоту данной патологии в более ранние гестационные сроки и требует дальнейшего изучения. При этом статистически значимых различий по данному осложнению в зависимости от длительности безводного периода в подгруппах выявлено не было.

ВЖК в данной группе встречались у 23,2 % детей. При этом статистически значимо чаще данная патология встречалась у пациенток с длительностью безводного периода более 7 суток – 57,1 % по сравнению с пациентками,

Перинатальная заболеваемость новорожденных у пациенток с ПРПО в 28⁰–31⁶ недель представлены в Таблице 21.

Таблица 21 – Перинатальная заболеваемость новорожденных у пациенток с ПРПО в зависимости от длительности безводного периода (в 28⁰–31⁶ нед.)

[illegible]

Продолжение Таблицы 21

Заболевание (абс.)	Подгруппа IIIА (БП до 24 ч) (n = 49)		Подгруппа IIIБ (БП 24–48 ч) (n = 34)		Подгруппа IIIВ (БП 2–7 сут) (n = 74)		Подгруппа IIIГ (БП более 7 сут) (n = 7)		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
НЭК (n = 13)	5	10,2	5	14,7	2	2,7	1	4,3	IIIБ-IIIВ = 0,031
Примечания: * – статистически значимых различий между подгруппами нет. ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние; ПВЛ – перивентрикулярная лейкомаляция; НЭК – некротизирующий энтероколит.									

В группе детей, родившихся в 32⁰–33⁶ недель беременности, по частоте встречаемости преобладали РДС плода и ВЖК – в 50,0 % и 26,7 % случаев соответственно. Индивидуальная частота встречаемости других патологических состояний перинатального периода не превышала 2 %.

Перинатальная заболеваемость новорожденных у пациенток с ПРПО в 32⁰–33⁶ недель представлены в Таблице 22.

Таблица 22 – Перинатальная заболеваемость новорожденных у пациенток с ПРПО в зависимости от длительности безводного периода (в 32⁰–33⁶ нед.)

Заболевание (абс.)		Подгруппа IVА (БП до 24 ч) (n = 37)		Подгруппа IVБ (БП 24–48 ч) (n = 19)		Подгруппа IVВ (БП 2–7 сут) (n = 34)		Подгруппа IVГ (БП более 7 сут) (n = 0)		p
		n	%	n	%	n	%	n	%	
РДС плода (n = 45)		21	56,8	11	57,9	13	38,2	0	0	*
Неонатальный сепсис (n = 2)		0	0	2	10,5	0	0	0	0	*
ВЖК (n = 24)	все	9	24,3	5	26,3	10	29,4	0	0	*
	1 ст	2	5,4	0	0	3	8,8	0	0	*
	2 ст	7	18,9	4	21,1	5	14,7	0	0	*
	3 ст	0	0	1	5,3	2	5,9	0	0	*

Продолжение Таблицы 22

Заболевание (абс.)	Подгруппа IVA (БП до 24 ч) (n = 37)		Подгруппа IVБ (БП 24–48 ч) (n = 19)		Подгруппа IVВ (БП 2–7 сут) (n = 34)		Подгруппа IVГ (БП более 7 сут) (n = 0)		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Врожденная пневмония (n = 2)	1	2,7	0	0	1	2,9	0	0	*
ПВЛ (n = 1)	0	0	0	0	1	2,9	0	0	*
НЭК (n = 1)	1	2,7	0	0	0	0	0	0	*
Примечания: * – статистически значимых различий между подгруппами нет. ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние; ПВЛ – перивентрикулярная лейкомаляция; НЭК – некротизирующий энтероколит.									

3.8. Перинатальные исходы преждевременных родов в зависимости от метода родоразрешения

Мы проанализированы перинатальные исходы и перинатальная заболеваемость в зависимости от метода родоразрешения.

В группе 22⁰–24⁶ недель отмечались самые низкие показатели выживаемости новорожденных – 16,7 %. При этом регистрировалась выраженная диспропорция в частоте используемых методов родоразрешения, так как в 91,7 % случаев беременные были родоразрешены через естественные родовые пути. Необходимо отметить, что это вполне закономерно и соответствует общепринятой практике родоразрешения в данном гестационном сроке.

Статистически значимых различий между подгруппами мы не получили, за исключением частоты интранатальной гибели плода: в группе вагинальных родов она была существенно выше и составляла 61,4 %, против 0 % при кесаревом сечении (p = 0,031).

Перинатальные исходы в 22⁰–24⁶ недель в зависимости от метода родоразрешения представлены в Таблице 23.

Таблица 23 – Перинатальные исходы в зависимости от метода родоразрешения (в 22⁰–24⁶ нед.)

Исход	Подгруппа Ивр (n = 44)		Подгруппа Икс (n = 4)		p
	n	%	n	%	
Интранатальная гибель	27	61,4	0	0	0,031
Ранняя неонатальная гибель	7	15,9	2	50,0	0,155
Поздняя неонатальная гибель	4	9,1	0	0	1,000
Выжившие	6	13,6	2	50,0	0,124

В группе детей, рожденных в 25⁰–27⁶ недель беременности, частота выживаемости новорожденных превышала показатели более ранних гестационных сроков. В данной группе 67,0 % пациенток родоразрешены через естественные родовые пути. Однако мы не смогли установить влияние метода родоразрешения на выживаемость новорожденных, так как статистически значимых различий выявлено не было.

Перинатальные исходы в 25⁰–27⁶ недель в зависимости от метода родоразрешения представлены в Таблице 24.

Таблица 24 – Перинатальные исходы в зависимости от метода родоразрешения (в 25⁰–27⁶ нед.)

Исход (n)	Подгруппа Пвр (n = 59)		Подгруппа Пкс (n = 29)		p
	n	%	n	%	
Интранатальная гибель	6	10,2	2	6,9	1,000
Ранняя неонатальная гибель	5	8,5	4	13,8	0,469
Поздняя неонатальная гибель	5	8,5	1	3,4	0,659
Выжившие	43	72,9	22	75,9	1,000

Анализируя перинатальные исходы в 28⁰–31⁶ недели, мы установили, что общая частота выживаемости составляет 93,4 %, а в структуре перинатальной смертности преобладает ранняя неонатальная смертность – с частотой 54,5 %.

Установить статистически значимые различия во влиянии метода родоразрешения на перинатальные исходы в этой подгруппе нам также не удалось.

Перинатальные исходы в 28⁰–31⁶ недель в зависимости от метода родоразрешения представлены в Таблице 25.

Таблица 25 – Перинатальные исходы в зависимости от метода родоразрешения (в 28⁰–31⁶ нед.)

Исход (n)	Подгруппа Швр (n = 136)		Подгруппа Шкс (n = 90)		p
	n	%	n	%	
Интранатальная гибель	5	3,7	0	0	0,160
Ранняя неонатальная гибель	3	2,2	3	3,3	0,685
Поздняя неонатальная гибель	4	2,9	0	0	0,153
Выжившие	124	91,2	87	96,7	0,110

В группе 32⁰–33⁶ недели все новорожденные вне зависимости от способа родоразрешения выжили, в связи с чем оценить влияние метода родоразрешения на перинатальные исходы невозможно. Таким образом, на основании полученных данных можно заключиться о том, что метод родоразрешения не оказывает влияния на выживаемость новорожденных в сроках 22⁰–33⁶ недель.

Анализируя структуру перинатальной заболеваемости у живорожденных рожденных в 22⁰–24⁶ недель, мы выявили преобладание таких заболеваний, как РДС плода – 57,1 %; неонатальный сепсис – 52,4 %; ВЖК – 52,4 %. Статистически значимого влияния метода родоразрешения на частоту развития заболеваний перинатального периода в ходе исследования установлено не было.

Перинатальная заболеваемость новорожденных в 22⁰–24⁶ недель в зависимости от метода родоразрешения представлена в Таблице 26.

Таблица 26 – Перинатальная заболеваемость новорожденных в зависимости от метода родоразрешения (в 22⁰–24⁶ нед.)

Нозологическая форма заболевания		Подгруппа Iвр (n = 17)		Подгруппа Iкс (n = 4)		p
		n	%	n	%	
РДС плода		10	58,8	2	50,0	1,000
Неонатальный сепсис		9	52,9	2	50,0	1,000
ВЖК	все	10	58,8	1	25,0	0,311
	1 ст	1	5,9	0	0	1,000
	2 ст	3	17,6	1	25,0	1,000
	3 ст	6	35,3	0	0	0,281
Врожденная пневмония		6	35,3	2	50,0	0,618
ПВЛ		0	0	0	0	–/–
НЭК		2	11,8	0	0	1,000
Примечания: ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние; ПВЛ – перивентрикулярная лейкомаляция; НЭК – некротизирующий энтероколит.						

В 25⁰–27⁶ недель 2/3 пациенток были родоразрешены через естественные родовые пути. При этом среди заболеваний неонатального периода преобладали РДС плода – 75 %; ВЖК – 42,5 %; врожденная пневмония – 33,8 %. Влияние метода родоразрешения на частоту развития заболеваний перинатального периода нами также не установлено.

Перинатальная заболеваемость новорожденных в 25⁰–27⁶ недель в зависимости от метода родоразрешения представлена в Таблице 27.

Таблица 27 – Перинатальная заболеваемость новорожденных в зависимости от метода родоразрешения (в 25⁰–27⁶ нед.)

Нозологическая форма заболевания		Подгруппа Пвр (n = 53)		Подгруппа Пкс (n = 27)		p
		n	%	n	%	
РДС плода		41	77,4	19	70,4	0,495
Неонатальный сепсис		14	26,4	9	33,3	0,604
ВЖК	все	27	50,9	7	25,9	0,055
	1 ст	3	5,7	2	7,4	1,000
	2 ст	14	26,4	4	14,8	0,274
	3 ст	10	18,9	1	3,7	0,088
Врожденная пневмония		20	37,7	7	25,9	0,328
ПВЛ		6	11,3	5	18,5	0,494
НЭК		12	22,6	6	22,2	1,000
Примечания: ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние; ПВЛ – перивентрикулярная лейкомаляция; НЭК – некротизирующий энтероколит.						

В группе 28⁰–31⁶ недель среди новорожденных более половины (59,3 %) детей были рождены путем вагинальных родов. Как и в более ранние гестационные сроки в структуре перинатальной заболеваемости преобладал РДС плода с частотой 72,9 %, второй по частоте встречаемости патологией явились ВЖК с частотой 27,6 %. При этом отмечалась более высокая частота встречаемости данной патологии у новорожденных при вагинальных родах – 34,4 % в сравнении с детьми, рожденными путем операции кесарева сечения – 17,8 % (p = 0,009), и прежде всего за счет ВЖК 2 степени, частота которых при вагинальных родах достигала 25,2 % по сравнению с 7,8 % при кесаревом сечении (p = 0,001). В тоже время различий в частоте встречаемости других заболеваний перинатального периода в исследуемых подгруппах нами выявлено не было.

Перинатальная заболеваемость новорожденных в 28⁰–31⁶ недель в зависимости от метода родоразрешения представлена в Таблице 28.

Таблица 28 – Перинатальная заболеваемость живорожденных в зависимости от метода родоразрешения (в 28⁰–31⁶ нед.)

Нозологическая форма заболевания		Подгруппа Швр (n = 131)		Подгруппа Шкс (n = 90)		p
		n	%	n	%	
РДС плода		97	74,0	64	71,1	0,647
Неонатальный сепсис		7	5,3	5	6,6	1,000
ВЖК	все	45	34,4	16	17,8	0,009
	1 ст	9	6,9	5	5,6	0,784
	2 ст	33	25,2	7	7,8	0,001
	3 ст	3	2,3	3	3,3	0,689
Врожденная пневмония		9	6,9	7	7,8	0,798
ПВЛ		7	5,3	5	5,6	1,000
НЭК		13	9,9	8	8,9	1,000
Примечания: ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние; ПВЛ – перивентрикулярная лейкомаляция; НЭК – некротизирующий энтероколит.						

В группе детей, родившихся в 32⁰–33⁶ недель беременности, доминирующей патологией так же являлся РДС плода, встречающийся в 46,7 % случаев. При этом установлено, что у детей, родившихся путем операции кесарева сечения, частота встречаемости данной патологии выше по сравнению с детьми, родившимися через естественные родовые пути – 58,3 % и 40,2 % соответственно ($p = 0,024$). В тоже время ВЖК почти в 3 раза чаще отмечены у новорожденных, рожденных вследствие вагинальных родов, по сравнению с кесаревым сечением – 29,9 % и 11,7 % соответственно ($p = 0,008$).

Перинатальная заболеваемость новорожденных в 32⁰–33⁶ недель в зависимости от метода родоразрешения представлена в Таблице 29.

Таблица 29 – Перинатальная заболеваемость живорожденных в зависимости от метода родоразрешения (в 32⁰–33⁶ нед.)

Нозологическая форма заболевания		Подгруппа IV _{вр} (n = 107)		Подгруппа IV _{кс} (n = 60)		p
		n	%	n	%	
РДС плода		43	40,2	35	58,3	0,024
Неонатальный сепсис		1	0,9	1	1,7	1,000
ВЖК	все	32	29,9	7	11,7	0,008
	1 ст	8	7,5	2	3,3	0,334
	2 ст	21	19,6	5	8,3	0,074
	3 ст	3	2,8	0	0	0,554
Врожденная пневмония		3	2,8	0	0	0,554
ПВЛ		3	2,8	0	0	0,554
НЭК		1	0,9	0	0	1,000
Примечания: ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние; ПВЛ – перивентрикулярная лейкомаляция; НЭК – некротизирующий энтероколит.						

Полученные данные свидетельствуют об отсутствии влияния метода родоразрешения при сверхранных преждевременных родах (до 28 недель) на частоту встречаемости заболеваний перинатального периода. В то время, как при ранних преждевременных родах, родоразрешение путем операции кесарева сечения позволяет снизить вероятность развития ВЖК у новорожденных, тем самым улучшив перинатальные исходы.

ГЛАВА 4 ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ СВЕРХРАННИХ И РАННИХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

4.1 Программная автоматизированная система для прогнозирования наступления преждевременных родов

Для расчета индивидуального риска развития сверхранных и ранних преждевременных родов были использованы алгоритмы машинного обучения:

- 1) логистическая регрессия;
- 2) алгоритм случайного леса (Random Forest);
- 3) градиентный бустинг над деревьями решений с использованием библиотеки XGBoost (Extreme Gradient Boosting);
- 4) метод опорных векторов SVM (Support Vector Machine);
- 5) многослойный перцептрон MLP (Multilayer Perceptron);
- 6) классический градиентный бустинг Gradient Boosting;
- 7) градиентный бустинг LightGBM (Light Gradient Boosting Machine).

После проведения анализа значимости 134 признаков, использованных для разработки модели, было отобрано 22 признака обладающих наиболее высокими показателями прогностической значимости для предсказания риска развития ранних или сверхранных преждевременных родов. Показатели значимости признаков представлены в Таблице 30.

Таблица 30 – Значимые признаки для моделей прогнозирования ранних или сверхранных преждевременных родов

Признак	Количество признаков	SHAP XGBoost	Mutual Information	p-value (χ^2 -тест)
Прием гестагенов	4	1,9412	0,2617	0,2003
УЗИ II триместр	6	0,9454	0,0899	0,0000
Осложнения беременности	12	0,7615	0,0299	0,0008
Угроза прерывания беременности	4	0,6845	0,0419	0,0001
Преждевременные роды в анамнезе	4	0,6424	0,0052	0,9300

Продолжение Таблицы 30

Признак	Количество признаков	SHAP XGBoost	Mutual Information	p-value (χ^2 -тест)
Возраст	5	0,4927	0,0226	0,0006
Соматические заболевания	12	0,4757	0,0272	0,2061
Исход предыдущих беременностей	7	0,3911	0,0089	0,9602
Серкляж в предыдущей беременности	2	0,3166	0,0101	0,5710
ИМТ	6	0,2757	0,0150	0,0149
Предстоящие роды	4	0,2358	0,0024	0,5747
Цервикометрия	5	0,2284	0,0166	0,0125
Количество беременностей	4	0,2194	0,0008	0,9129
Коррекция ИЦН во время беременности	3	0,1941	0,0151	0,0036
ИППП в анамнезе	7	0,1712	0,0362	0,0645
Возраст начала половой жизни	4	0,1678	0,0041	0,3469
Гинекологические операции	5	0,1651	0,0009	0,7591
ГДН II триместр	2	0,1530	0,0048	0,1374
ИЦН в анамнезе	2	0,1278	0,0101	0,0031
Кесарево сечение в анамнезе	2	0,1162	0,0008	1,0000
УЗИ I триместр	4	0,0926	0,0008	0,8847
Гинекологические заболевания	11	0,0252	0,0158	0,2605

Как видно из Таблицы 30, для моделей прогнозирования были отобраны признаки, относящиеся к категориям социального статуса пациентки, анамнестическим данным, включающим перенесенные соматические и гинекологические заболевания, результатам инструментальных методов исследования, особенностям течения предшествующих и настоящей беременности, медикаментозной терапии во время беременности, методам коррекции ИЦН.

Для решения вопроса о выборе приоритетной модели для работы с данными проведено сравнение следующих показателей (метрик):

1) ассигасу (диагностическая точность) – отражает количество верно указанных меток класса (истинно положительных и истинно отрицательных) от

общего количества представленных данных;

2) precision (прогностичность) – отражает долю действительно положительных объектов, среди выделенных как положительные;

3) sensitivity (чувствительность) – показывает способность модели выявлять все действительно положительные случаи;

4) F1-score – является средне гармоничным показателем между precision и sensitivity. В отличие от простого среднего, гармоническое среднее более чувствительно к экстремальным значениям, поэтому высокое значение F1-score в полученной модели свидетельствует о высокой результативности по точности и полноте.

5) AUC ROC – это мера суммирующая производительность модели одним числом. AUC колеблется от 0 до 1 и более высокое значение AUC указывает высокую производительность модели.

Сравнение используемых моделей представлено в Таблице 31.

Таблица 31 – Сравнение показателей метрик моделей машинного обучения

Метод	Accuracy	AUC ROC	Precision	Sensitivity	F1-score
Логистическая регрессия	0,897	0,977	0,925	0,942	0,933
XGBoost	0,970	0,998	0,963	1,000	0,981
Gradient Boosting	0,911	0,978	0,900	1,000	0,947
LightGBM	0,911	0,944	0,944	0,944	0,944
SVM	0,978	0,990	0,973	1,000	0,986
MLP	0,911	0,985	0,900	1,000	0,947
Random Forest	0,977	0,987	1,000	0,970	0,824

При анализе представленных метрик метод логистической регрессии не показал высокую результативность. Модели SVM и XGBoost, показали высокий совокупный результат по параметрам Accuracy, Precision, Sensitivity, F1-score, AUC ROC, и их можно считать лучшими методами для задачи прогнозирования сверхранних и ранних преждевременных родов. Однако в контексте обработки

медицинских данных XGBoost более устойчив к выбросам и пропущенным значениям (Рисунок 29).

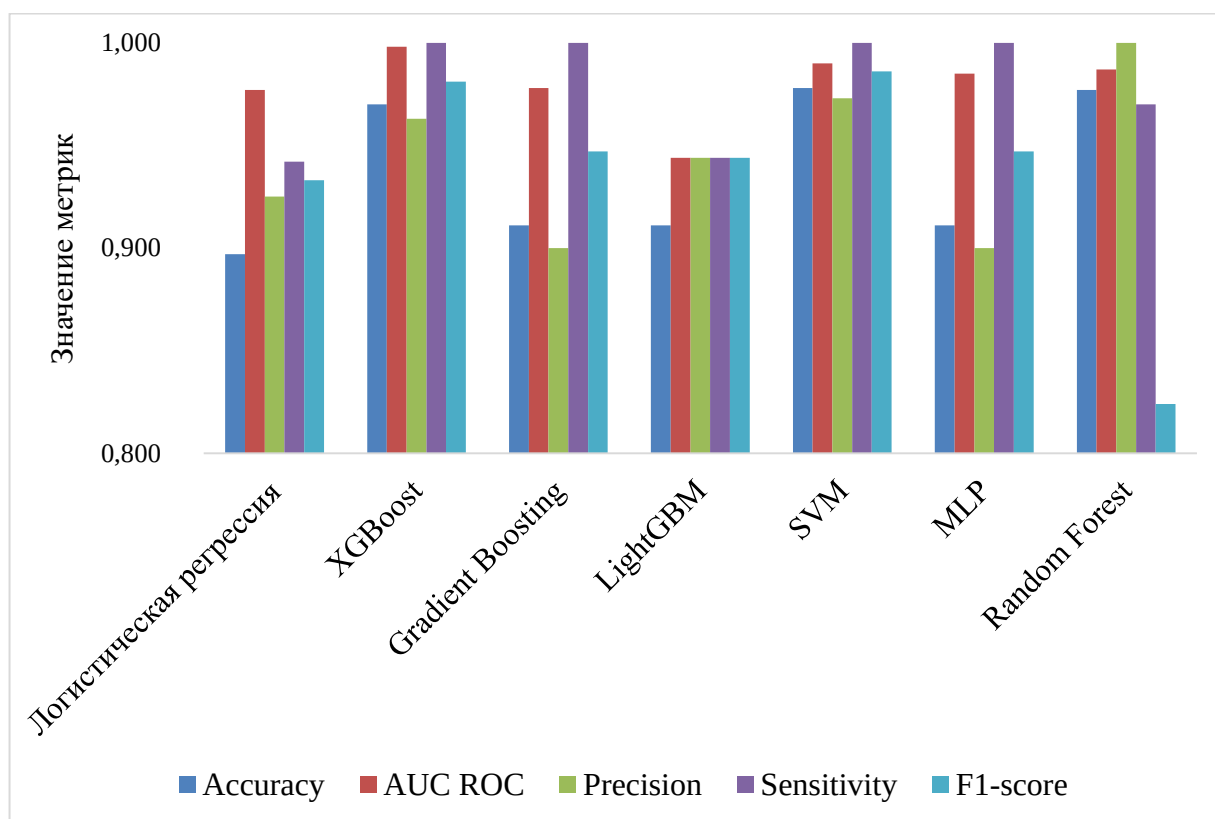


Рисунок 29 – Сравнение моделей машинного обучения по метрикам (обобщенные данные)

В то же время выбор, основанный на определенной метрике (например, чувствительности), особенно когда результаты близки к друг другу, а модель построена на ограниченном количестве данных – не совсем корректен, так как модель в дальнейшем будет использовать иной набор данных. В связи с этим была применена кросс-валидация на 5 фолдах.

Кросс-валидация, или перекрёстная проверка, – это метод, используемый для оценки качества модели машинного обучения. Ее основная цель – оценить способность модели обобщать данные, и получить более точный прогноз поведения модели на новых, ранее не встречающихся данных. Процесс кросс-валидации состоит в разбиении исходного набора данных на k частей,

называемых фолдами. Затем модель обучается k раз, при этом в каждом цикле используются $k-1$ фолдов для обучения и оставшийся 1 фолд для проверки. После завершения всех итераций результаты, полученные на каждом проверочном фолде, усредняются, что позволяет получить более надежную и стабильную оценку качества модели. Результаты кросс-валидации представлены в Таблице 32.

Таблица 32 – Сравнение результатов кросс-валидации моделей машинного обучения

Метод	Accuracy	Precision	Sensitivity	F1-score	AUC ROC
Logistic Regression	$0,941 \pm 0,040$	$0,981 \pm 0,026$	$0,900 \pm 0,076$	$0,937 \pm 0,044$	$0,977 \pm 0,025$
Random Forest	$0,979 \pm 0,018$	$0,989 \pm 0,023$	$0,971 \pm 0,026$	$0,979 \pm 0,018$	$0,998 \pm 0,003$
XGBoost	$0,982 \pm 0,017$	$0,994 \pm 0,012$	$0,971 \pm 0,026$	$0,982 \pm 0,017$	$0,996 \pm 0,006$
SVM	$0,950 \pm 0,035$	$0,975 \pm 0,022$	$0,923 \pm 0,066$	$0,947 \pm 0,040$	$0,991 \pm 0,008$
MLP	$0,926 \pm 0,044$	$0,967 \pm 0,035$	$0,882 \pm 0,064$	$0,922 \pm 0,048$	$0,985 \pm 0,015$
Gradient Boosting	$0,979 \pm 0,018$	$0,994 \pm 0,012$	$0,965 \pm 0,034$	$0,979 \pm 0,018$	$0,998 \pm 0,003$
LightGBM	$0,988 \pm 0,014$	$0,994 \pm 0,012$	$0,982 \pm 0,024$	$0,988 \pm 0,015$	$0,999 \pm 0,002$

Результаты проведенного анализа производительности различных моделей машинного обучения по 5 метрикам выявили следующее закономерности:

1) метрика precision (прогностичность): все модели, за исключением mlr, демонстрируют высокую прогностичность, то есть минимальное количество ложных положительных срабатываний. lightgbm, xgboost и gradient boosting показывают наилучшие результаты в этом аспекте;

2) метрика sensitivity (чувствительность): lightgbm обладает наилучшей способностью обнаруживать все положительные случаи среди анализируемых данных (потери менее 2 %), логистическая регрессия и mlr испытывают трудности с полнотой выявления необходимых случаев (потери 10–12 %), что делает их непригодными для решения данной задачи;

3) метрика f1-score: lightgbm и xgboost демонстрируют наилучший баланс между прогностичностью и чувствительностью. mlr показывает худший баланс между этими двумя показателями;

4) критерий «auc roc»: все модели демонстрируют высокие показатели roc auc, однако lightgbm приближается к идеальному значению. svm и логистическая регрессия немного уступают в этом аспекте;

5) метрика accuracy (диагностическая точность): lightgbm и xgboost отличаются минимальным разбросом результатов, что свидетельствует об их устойчивости, логистическая регрессия демонстрирует высокую зависимость качества от способа разбиения данных, особенно в отношении чувствительности.

Проведенный анализ показателей метрик используемых моделей машинного обучения показал, что lightgbm и xgboost демонстрируют практически идеальную точность прогнозирования. Другие модели, такие как svm и логистическая регрессия, показывают заметно более низкие результаты, а многослойный перцептрон (mlp) оказывается наименее эффективным.

Проанализировав недостатки и достоинства представленных моделей и с учетом всех полученных результатов, и фактической большей устойчивости к выбросам и пропущенным значениям, модель xgboost была выбрана, как обладающая наилучшими прогностическими параметрами.

4.2 Алгоритмы работы программной автоматизированной системы для оценки индивидуального риска развития сверхранных и ранних преждевременных родов

Работа программной автоматизированной системы для стратификации риска развития сверхранных и ранних преждевременных родов основана на принципе машинного обучения с использованием библиотеки модели градиентного бустинга xgboost и содержит 5 разделов, включающих вопросы по анамнестическим данным (включая информацию об экстрагенитальных и гинекологических заболеваниях), течению текущей беременности и ее осложнениям, схематично принцип работы можно представить следующим образом (Рисунок 30), содержание вопросов входящих в каждый из 5 разделов представлены в Таблице 33.



Рисунок 30 – Схема работы автоматизированной системы определения группы риска по развитию ПР

Таблица 33 – Содержание разделов автоматизированной системы для стратификации риска развития ПР

Название раздела	Наименования вопросов	Количество признаков
Общие сведения	Возраст	5
	Индекс массы тела	6
	Возраст начала половой жизни	4
	Предстоящие роды	4
	Количество беременностей	4
Текущая беременность	Осложнения беременности	12
	Прием гестагенов (время начала и окончания)	4
	Угроза прерывания беременности	4
	Цервикометрия	5
	Данные УЗИ I триместр	4
	Данные УЗИ II триместр	6
	Допплерометрия II триместр	2

Продолжение Таблицы 33

	ИЦН в анамнезе	2
	Серкляж в предыдущей беременности	2
	Коррекция ИЦН	3
	Исход предыдущих беременностей	7
Гинекология	Гинекологические заболевания	11
	Гинекологические операции	5
	ИППП в анамнезе	7
Соматические заболевания		12
Анамнез и исходы	Преждевременные роды в анамнезе	4
	Кесарево сечение в анамнезе	2

Стратификация индивидуального риска происходит путем программного включения пациентки в одну из двух групп: группа 1 – риск преждевременных родов в 22⁰–27⁶ недель; группа 2 – риск преждевременных родов в 28⁰–33⁶ недель. При этом степень риска развития ПР рассчитывается в процентах для каждой из групп, путем распределения вероятности принадлежности пациентки к группе 1 или группе 2.

На основе автоматизированной системы расчета индивидуального риска развития ранних и сверхранних преждевременных родов в среде «Visual studio code» создана программа для ЭВМ «PBpredicting» (Свидетельство Федеральной службы по интеллектуальной собственности № 2026618447 от 25.03.2026).

Интерфейс стартового окна программы представлен на Рисунке 31.

Классификатор срока родов

Файл Справка

Результат

ПРЕДСКАЗАТЬ ОЧИСТИТЬ

Общие сведения Текущая беременность Гинекология Соматические заболевания Анамнез и исходы

Возраст: до 25 лет

ИМТ: < 18,5

Половая жизнь: до 16 лет

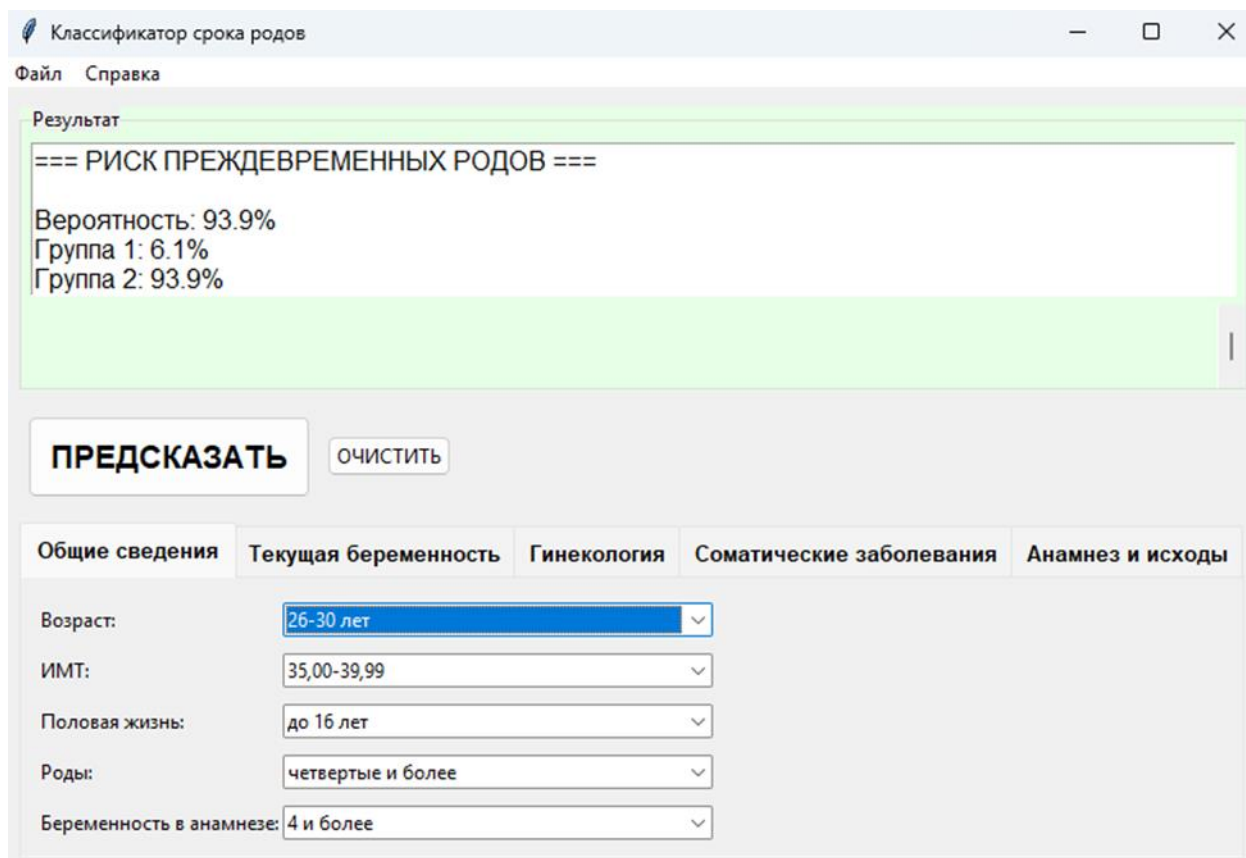
Роды: первые

Беременность в анамнезе: первая

Рисунок 31 – Стартовое окно программы для ЭВМ «PBpredicting»

После ввода необходимых данных по пациентке и нажатия окна «ПРЕДСКАЗАТЬ», программа определяет индивидуальный риск развития сверхранных и ранних преждевременных родов.

Пример определения риска представлен на Рисунке 32. Данные о пациентке из базы данных – анкета № 144.



Классификатор срока родов

Файл Справка

Результат

=== РИСК ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ ===

Вероятность: 93.9%

Группа 1: 6.1%

Группа 2: 93.9%

ПРЕДСКАЗАТЬ ОЧИСТИТЬ

Общие сведения Текущая беременность Гинекология Соматические заболевания Анамнез и исходы

Возраст: 26-30 лет

ИМТ: 35,00-39,99

Половая жизнь: до 16 лет

Роды: четвертые и более

Беременность в анамнезе: 4 и более

Рисунок 32 – Пример расчета индивидуального риска
(пациентка из базы данных № 144)

Для объективного расчета фактических показателей, характеризующих качество прогностической модели, проведена апробация компьютерной программы «PBpredicting» на независимой выборке из 120 пациенток, не вошедших в исследование. Данные по фактическому и прогнозируемому исходу представлены в Таблице 34.

Таблица 34 – Сравнение фактического и прогнозируемого исхода беременности с помощью программы «PBpredicting»

Фактический исход (n)	Прогнозируемый исход (n)	
	группа 1	группа 2
Роды в 22 ⁰ –27 ⁶ недель беременности (n = 60)	54	6
Роды в 28 ⁰ –33 ⁶ недель беременности (n = 60)	0	60
Примечания: группа 1 – роды в 22 ⁰ –27 ⁶ недель беременности; группа 2 – роды в 28 ⁰ –33 ⁶ недель беременности.		

При проведении расчета (в процентах) чувствительности, специфичности и точности компьютерной программы «PBpredicting» учитывались такие переменные, как:

- TP – истинно положительный исход;
- FN – ложноотрицательный исход;
- FP – ложноположительный исход;
- TN – истинно отрицательный исход.

Произведен расчет показателей характеризующих качество прогностической модели:

- 1) чувствительность (Se): $Se = TP / (TP + FN) \times 100 = 54 / (54 + 6) \times 100 = 90,0 \%$;
- 2) специфичность (Sp): $Sp = TN / (TN + FP) \times 100 = 60 / (60 + 0) \times 100 = 100 \%$;
- 3) точность (Ac): $Ac = (TP + TN) / (TP + TN + FP + FN) \times 100 = (54 + 60) / (54 + 60 + 0 + 6) \times 100 = 95,0 \%$.

Таким образом, разработанная программа для ЭВМ «PBpredicting» обладающая чувствительностью 90 %, специфичностью 100 % и точностью 95 % может быть использована для прогнозирования вероятности развития сверхранных и ранних преждевременных родов. Это позволит врачу на амбулаторном этапе выделить группу высокого риска по невынашиванию беременности с учетом клинико-анамнестических данных и проведенных инструментальных методов исследования, и добиться наиболее благоприятных перинатальных исходов.

ГЛАВА 5 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Демографическая ситуация в Российской Федерации за последнее десятилетие характеризуется отрицательным показателем прироста населения на фоне низкого уровня рождаемости. Федеральная служба государственной статистики (Росстат) зафиксировала незначительное снижение численности населения России в 2024 году – на 0,08 % в сравнении с 2023-м, до 146 028 325 человек (данные представлены в конце января 2025 года). По данным Росстата, количество рождений в стране снижается третий год подряд и остаётся на минимальных значениях за постсоветский период [60]. В Красноярском крае также отмечаются неблагоприятные демографические тенденции, обусловленные снижением рождаемости и за последние десять лет количество родов снизилось на 37,9 % [69].

Несмотря на общее снижение количества родов показатель распространенности ПР в Красноярском крае за последние годы находится на уровне 6 – 7 %, что несколько выше общероссийского показателя за данный период – 4,5–4,8 %.

Ранние и особенно сверхранние ПР (с 22⁰ до 27⁶ недель) представляют наиболее высокую группу риска по перинатальным потерям. Смертность детей с ЭНМТ оказывает существенное влияние на показатели медико-демографической ситуации в регионе. По мнению экспертов при достижении стопроцентной выживаемости детей с ЭНМТ показатель младенческой смертности может быть снижен на 35,4 % [22].

Согласно положениям российских клинических рекомендаций при ПР, включая ПРПО, при сроке беременности менее 34 недель и отсутствии противопоказаний для транспортировки, осуществляется госпитализация пациентки в медицинскую организацию 3а группы, а при отсутствии такой возможности, в акушерский стационар 2-й группы (имеющий отделение (палаты) реанимации и интенсивной терапии для новорожденных) [27]. Одним из индикаторов эффективности маршрутизации беременных с угрожающими ПР

могла бы служить доля родов в сроке 22–27 недель от числа всех родов в данном сроке в учреждениях III уровня конкретного региона [22].

Как показали результаты нашего исследования за период с 2018 до 2023 года подавляющее большинство сверхранных ПР произошло в учреждениях 3 группы (от 63,0 до 75,6 %), меньшая доля таких родов была зарегистрирована в учреждениях второй группы (от 20,2 до 32,8 %) и совсем небольшая доля в учреждениях первой группы (от 3,2 до 6,9 %). При этом следует отметить, что за последние три года доля родов в сроке 22–28 недель не превышает 3 % от общего числа преждевременных родов. Основными причинами рождения детей с ЭНМТ в учреждениях 1-й и 2-й группы являлись: наличие противопоказаний для транспортировки женщин в период беременности; активная фаза родов (свыше 3 см); акушерское кровотечение: ПОНРП, полное предлежание плаценты; антенатальная гибель плода; декомпенсация экстрагенитального заболевания; тяжелая преэклампсия, эклампсия, требующая родоразрешения; единичные случаи нарушения маршрутизации.

Следует отметить, что выживаемость детей с ЭНМТ за последние десятилетия существенно улучшилась и, по многочисленным данным литературы, в настоящее время составляет около 70–80 % [100, 164]. По данным А. Ravelli с соавт. (2020), представивших результаты общенационального когортного исследования в Нидерландах, было показано, что наибольшее снижение перинатальной смертности на 32 % наблюдалось на сроке 24–27 недель беременности, когда она снизилась с 497‰ до 339‰. В тоже время при доношенном сроке беременности снижение составило 23 % – с 2,2‰ до 1,7‰ [103].

В нашем исследовании показатель перинатальной смертности в группе новорожденных с массой тела до 1 000 грамм в среднем был равен 432,3‰, что более чем в 5 раз выше аналогичного показателя среди всех детей, рожденных в результате ПР, где данный показатель составляет 78,6‰. При этом важно отметить, что новорожденные с массой тела при рождении менее 1 000 г были

подвержены в перинатальном периоде целому ряду тяжелых состояний, приводящих в дальнейшем к развитию инвалидизирующих заболеваний.

На сегодняшний день проведено множество клинических исследований, по оценке влияния различных факторов на вероятность развития преждевременных родов. Так на информационном ресурсе Medscape имеется указание на 7 основных факторов риска развития ПР [110], согласно информации, размещенной на сайте национального института здоровья США, выделяют 27 основных факторов риска [111].

Следует отметить, что, как правило, в рекомендациях и руководствах приводятся факторы риска всех видов ПР. Это означает, что часть этих факторов связана с другими видами патологии беременности (например, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, тяжелой преэклампсией и пр.). При этом исследования, в которых подробно изучаются факторы риска спонтанных ПР крайне малочисленны.

Факторы риска ПР могут варьировать в зависимости от социально-экономических и демографических показателей. Так в исследовании Zhang с соавт. (2022) было установлено, что возраст матери является отдельным фактором риска развития ПР [195].

В нашем исследовании мы установили, что во всех исследуемых группах преобладали пациентки в возрасте 26–35 лет, то есть наиболее активного репродуктивного возраста. Также стоит отметить, что в группах 1 и 2 суммарная доля женщин в возрасте 36–45 лет была статистически значимо выше, аналогичного показателя в группах 3 и 4, и составила 35,3 % и 18,8 % соответственно ($p < 0,001$).

Таким образом, полученные нами результаты подтверждает литературные данные, что пациентки более позднего репродуктивного возраста имеют повышенный риск несвоевременного завершения беременности по сравнению с женщинами более молодого возраста.

Состояние здоровья беременных женщин, и в частности, соматическая патология оказывают негативное влияние на течение и исход беременности. При

этом по мнению многих исследователей хронические соматические заболевания оказывают непосредственное влияние на преждевременное завершение беременности. Так в ряде международных и российских исследований было показано, что у женщин, беременность которых заканчивалась преждевременными родами была выше частота встречаемости артериальной гипертензии, сахарного диабета и других соматических заболеваний по сравнению с женщинами, у которых беременность завершилась в срок [72, 195]. В нашем исследовании доля беременных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы в группе 1 достигала 16,7 %, заболевания мочевыделительной системы встречались с частотой 13,2 %, заболевания желудочно-кишечного тракта до 18,0 %.

Существует тесная связь между высоким ИМТ до беременности и неблагоприятными исходами для матери и ребенка [63]. В исследовании Н. Vats с соавт. было показано, что у матерей с избыточным весом и ожирением повышается вероятность преждевременного разрыва плодных оболочек и сверххранних ПР по сравнению с матерями со стандартным индексом массы тела [127]. Полученные нами результаты также подтверждают эти данные. В проведенном исследовании ожирение встречалось у 27,8 % пациенток исследуемых групп. При этом в 1-й группе, включающей пациенток с гестационным сроком 22–24 недели, частота данного заболевания составляла 37,5 %. Также необходимо отметить, что среди пациенток всех исследуемых групп преобладала частота выявления ожирения 1-й степени, которая составила 18,3 %. В то же время, статистически значимые различия отмечались среди беременных с ИМТ 40 и более, где в группе 2 на их долю приходилось 8,0 %, в отличии от групп 3 и 4, в которых данный показатель составлял всего 2,2 % и 1,2 % соответственно.

Среди факторов риска ПР, гинекологические заболевания занимают особое место. Так многие исследователи у пациенток с ПР выделяют наличие миомы матки, эндометриоза, указания на воспалительные заболевания органов малого таза, в том числе и специфической природы [112, 194, 156, 113].

В нашем исследовании 39,9 % пациенток имели в анамнезе гинекологические заболевания. При этом в группах 1, 3 и 4 в структуре гинекологической патологии преобладали миома матки с частотой встречаемости 16,7 %; 11,1 % и 8,4 % соответственно.

Необходимо отметить, что выявлен статистически значимо более высокий показатель встречаемости эндометриоза в группе 1 – 6,3 %; по сравнению с группами 3 и 4, где общая частота данного заболевания составляла 1 %.

По нашему мнению, это может свидетельствовать о существенной роли данного заболевания, как фактора риска невынашивания беременности, и, в частности, сверхранных преждевременных родов.

В нашем исследовании у каждой десятой пациентки имелись указания на перенесенные ИППП. При этом в 3-й и 4-й группах с ранними ПР данный показатель составлял 15,9 % и 18,0 % соответственно и был статистически значимо выше по сравнению с группами 1 и 2, где он составил 4,2 % и 4,5 % соответственно. Это в очередной раз подтверждает вклад возбудителей ИППП в неблагоприятный исход беременности, и в частности, в формирование механизмов, приводящих к преждевременным родам.

Известно, что исход предыдущих беременностей во многом влияет на течение последующих, определяя риск и долю материнской и перинатальной заболеваемости, а также вероятность развития осложнений беременности. Наличие ПР при предыдущей беременности является существенным и доказанным многочисленными исследованиями фактором риска при последующей беременности [79, 116]. Так, по данным Ё. Defilipo с соавт., наибольшие шансы на развитие ПР были связаны с наличием у матерей преждевременных родов в анамнезе (ОШ 3,98; 95 % ДИ 2,04–7,79; $p < 0,001$) [116].

В нашем исследовании большинство беременных (46,1 %) в исследуемых группах имели 4 и более беременности в анамнезе. Также стоит отметить, что высокий паритет не был ассоциирован с более ранними сроками ПР, так как в группе 1 доля пациенток с 4 и более родами составляла 2,1 % и была

статистически значимо ниже в сравнении с пациентками группы 2, где данный показатель в среднем составлял 15,9 %.

Отдельно хочется отметить, что 18,0 % беременных исследуемых групп имели в анамнезе ПР. При этом 15,1 % беременных имели одни ПР, а у 2,6 % беременных отмечалось двое ПР. Отличные от ранее указанных показатели мы получили при анализе беременных, имеющих в анамнезе одни и более роды (вне зависимости от гестационного срока). Так, общая частота ПР составила 23,8 %. Из них у 20,3 % беременных были одни ПР, а 3,5 % беременных имели двое и более ПР в анамнезе. Полученные нами данные подтверждают, что наличие ПР в анамнезе является фактором риска их повторного развития.

Одним из ключевых факторов риска развития ПР является наличие ИЦН. Мы изучили частоту встречаемости данной патологии во время предыдущих беременностей среди пациенток, вошедших в исследование. Доля беременных имеющих ИЦН в анамнезе составила 3,2 % от всех пациенток, вошедших в исследуемые группы. Выявлены статистически значимые различия в частоте встречаемости данной патологии среди беременных исследуемых групп. У пациенток 1-й и 2-й группы частота ИЦН в предыдущую беременность выявлялась в 6,3 % и 8,0 % случаев, соответственно. В то время как в 3-й и 4-й группах доля данного осложнения была статистически значимо ниже и составляла 2,7 % и 0,6 %, соответственно. Таким образом, наши данные совпадают с данными других исследований и подтверждают тот факт, что беременность у пациенток с ИЦН чаще заканчивается ранними и сверхранними ПР во втором или начале третьего триместра беременности [67, 125, 166].

По результатам проведенного анализа частоты встречаемости осложнений беременности выявленных при проведении УЗИ и доплерометрического исследования среди пациенток исследуемых групп, было установлено, что в I триместре беременности наиболее часто выявляемой патологией у пациенток, вошедших в исследование, были ретрохориальная гематома – 5,3 %, и миома матки – в 4,2 %.

Необходимо отметить, что частота выявления миомы матки была достаточно низкой и отсутствовали статистически значимые различия в исследуемых группах по частоте встречаемости данной патологии при ПР в зависимости от гестационного срока. Полученные нами результаты не согласуются с данными ряда исследований [193, 196, 202]. A. Landman (2022) приводит данные о том, что в сравнительном исследовании у женщин с миомой матки чаще случались ПР (11,6 % против 9,0 %; ОШ 1,66, 95 % ДИ 1,29–2,14). Миома также была связана с ПР на сроке менее 34 недель (ОШ 1,88, 95 % ДИ 1,34–2,65), менее 32 недель (ОШ 2,03, 95 % ДИ 1,40–2,95) и менее 28 недель (ОШ 2,24, 95 % ДИ 1,45–3,47) [196].

По данным УЗИ, проведенном во втором триместре беременности среди пациенток исследуемых групп, наиболее часто диагностировались ИЦН – 29,3 %, маловодие – 11,7 % и предлежание плаценты – 11,0 %. При этом ИЦН статистически значимо чаще диагностировалась в группах 1 и 2 – 54,2 % и 42,0 % по сравнению с пациентками 3-й и 4-й групп – 26,1 % и 19,8 % соответственно, что закономерно было сопряжено с развитием родов в данном гестационном сроке.

По нашим данным анализ результатов доплерометрического исследования показал, что во II триместре беременности частота выявления гемодинамических нарушений была выше в группе 2, где она составила 20,4 %, в то время как среди пациенток остальных исследуемых групп не превышала 14,6 %. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что гемодинамические нарушения маточно-плацентарного кровообращения, являющиеся одним из основных компонентов и проявлений плацентарной дисфункции, что имеет важное значение в реализации больших акушерских синдромов, к которым относятся и преждевременные роды. Полученные нами результаты, частично согласуются с данными других исследователей. Так Y. Tian с соавт. (2022) сообщили, что выявление дикротической выемки при доплерометрии маточных артерий у женщин на 12–16-й неделе беременности повышает риск ПР, а также рождения детей с низкой массой тела [197]. Другое исследование, в котором приняли

участие 1 536 беременных женщин на сроке от 16 до 23 недель, показало, что коэффициенты положительной вероятности для среднего индекса глубины зубца (mNDI) и среднего индекса пульсации (mPI) при прогнозировании ПР на ранних сроках имеют средний прогностический эффект [105].

По результатам доплерометрического исследования, проведенного в III триместре беременности, гемодинамические нарушения несколько чаще встречались среди пациенток 4-й группы, где они были выявлены у 15,6 % беременных по сравнению с 12,8 % у пациенток 3-й группы. При этом различия были статистически не значимы. Следует отметить, что эти нарушения не носили критический характер и существенно не влияли на состояние плода и перинатальный исход.

Доказано, что риск неблагоприятных перинатальных исходов возрастает с увеличением числа хронических заболеваний у матери [21]. Мультиморбидность определяется как сосуществование двух или более хронических физических или психологических состояний у человека. Выявлена прямая связь между мультиморбидностью у матери и неблагоприятными перинатальными исходами, такими как ПР, задержка роста плода и низкий вес ребенка при рождении [86]. В нашем исследовании при анализе структуры и частоты встречаемости осложнений беременности мы установили, что из экстрагенитальных заболеваний наиболее часто встречалась анемия, частота которой составляла 50,5 %. При этом чаще данное осложнение встречалось у пациенток 3 и 4 групп – 54,0 % и 51,5 % соответственно, по сравнению с пациентками 1 и 2 групп – 39,4 % и 45,5 % соответственно. Это с нашей точки зрения можно объяснить более длительным течением гестационного периода у пациенток 3 и 4 групп и продолжающимся воздействием факторов, вызывающих развитие анемии (к которым в том числе относится беременность).

Истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) достаточно часто является причиной ранних ПР и выявляется у женщин с анамнестическими данными, указывающими на периодические потери беременности во втором триместре [7, 31, 33]. В нашем исследовании среди клинически диагностируемых акушерских

осложнений беременности самой частой патологией являлась ИЦН, которая выявлялась у 45,4 % пациенток исследуемых групп. Наиболее высокая частота развития ИЦН нами установлена у беременных с гестационным сроком 22⁰–24⁶ недель – 70,8 %. И по мере увеличения гестационного срока частота данного осложнения снижалась до 38,4 % (у пациенток 4 группы). Пролабирование плодного пузыря сопровождало ИЦН у 11,2 % пациенток исследуемых групп. И опять же, у пациенток 1 и 2 групп показатели данного осложнения отмечались с наиболее высокой частотой – 43,8 % и 19,3 % соответственно. С учетом полученных данных, мы считаем, что ИЦН является одной из ключевых причин, приводящих к развитию преждевременных родов, наряду с пролабированием плодного пузыря, являющегося следствием данной патологии.

Наличие объективных признаков ИЦН при проведении трансвагинальной ультразвукографии (ТВУЗИ) зачастую служит основанием для хирургического серкляжа. В ряде исследований было показано, что скрининговое измерение длины шейки матки, является высокоинформативным тестом позволяющим спрогнозировать риск спонтанных ПР [83, 94, 167]. В нашем исследовании хирургический серкляж был проведен у 18,7 % пациенток. Коррекция путем введения акушерского pessaria проведена у 13,2 % пациенток. Самые высокие показатели частоты применения хирургического серкляжа, как метода коррекции ИЦН мы выявили в 1-й группе, где они достигали 33,6 %. Частота использования акушерского pessaria, как метода коррекции ИЦН между группами статистических различий не имела и в среднем составляла 16,1 %.

Сроки проведения коррекции ИЦН в нашем исследовании не различались у пациенток, которым проводился хирургический серкляж и составляли 20 (18; 22) недель. В то время как акушерский pessary вводился в среднем в 25 (20,75; 28) недель. Полученные данные подтверждают, что в рутинной клинической практике приверженность к применению хирургического серкляжа, как метода выбора коррекции ИЦН более высока по сравнению с использованием акушерского pessaria.

Применение препаратов прогестеронового ряда с целью профилактики ПР является общепризнанной акушерской стратегией. Согласно данным Romero, препараты прогестерона (в частности, прогестерон натуральный микронизированный) обладают высокой эффективностью в отношении профилактики преждевременных родов. Особенно это актуально для пациенток, входящих в группу риска по преждевременным родам [99, 204, 205].

В нашем исследовании 44,8 % пациенток принимали препараты прогестерона во время беременности. При этом мы установили четкую связь между временем начала приема препаратов прогестерона и гестационным сроком, в котором наступали преждевременные роды. Так в 1-й группе, где роды происходили в 22–24 недели, прием гестагенов осуществлялся лишь с 19 (11,0; 20,0) недель беременности. В то время, как в 4-й группе, где срок наступления родов составлял 32–33 недели, гестагены назначались значительно раньше – с 12 (8,0; 20,0) недель. Выявленные закономерности подчеркивают важность раннего назначения медикаментозной профилактики преждевременных родов в группе риска и эффективность проводимой терапии, что отражается в более поздней манифестации родового процесса.

Одним из триггерных механизмов инициирующих развитие ПР является преждевременный разрыв плодных оболочек, который происходит с частотой до 40 % [50, 25, 143]. ПРПО при недоношенной беременности обусловлено воздействием целого ряда факторов риска, характеризуется полиэтиологичностью и сложным патогенезом. В нашем исследовании у пациенток исследуемых групп преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) предшествовал началу родовой деятельности в 70,3 % случаев, что выше показателей, представленных в литературных данных. Вероятно, это можно объяснить тем, что в наше исследование были включены пациентки в гестационном сроке от 22 до 33 недель, в то время как, пациенток от 34 до 37 недель, где могли быть иные показатели, мы не включали.

Гестационный срок наступления родов оказывает прямое влияние на перинатальные исходы (структуру и частоту перинатальной заболеваемости и смертности) [19, 20, 130, 134].

Данные проведенного исследования указывают, что неблагоприятный перинатальный исход (интранатальная или неонатальная смертность) среди всех детей, рожденных пациентками, вошедшими в исследование в сроках 22⁰–34⁰ недель беременности, имел место в 14,7 % случаев. Анализируя структуру перинатальных потерь среди всех мертворожденных и умерших в неонатальном периоде, мы установили, что преобладала интранатальная гибель плода – 51,3 %; на долю ранней неонатальной смертности приходилось 30,8 %; доля поздней неонатальной смертности составила 17,9 %.

Межгрупповой анализ структуры перинатальной смертности (среди всех пациенток) показал, что интранатальная гибель плода статистически значимо чаще встречалась в 1 группе – 56,3 %, по сравнению с 2 и 3 группами, где она составила 9,1 % и 2,2 % соответственно. Также необходимо отметить, что во 2 группе интранатальная гибель плода более чем в 4 раза превышала данный показатель в 3 группе (9,1 % против 2,2 % соответственно).

Частота ранней неонатальной смертности варьировала от 18,8 % в 1-й группе до 2,7 % в 3-й группе. При этом статистически значимо частота данного осложнения отличалась между 1-й и 3-й группами; 2-й и 3-й группами. Таким образом, мы можем сделать вывод, что сверххранение ПР повышают частоту неблагоприятного исхода в раннем неонатальном периоде в 7 раз, по сравнению с ранними преждевременными родами.

При анализе частоты поздней неонатальной смертности установлено, что самый низкий показатель данного осложнения отмечен в 3-й группе, где он составил 1,8 %, в то время как в 1 и 2 группах – 8,3 % и 6,8 % соответственно. Статистически значимой разницы в частоте данного осложнения между пациентками 1 и 2 групп выявлено не было.

Выживаемость новорожденных статистически значимо отличалась между всеми исследуемыми группами. В 3-й и 4-й группах показатель выживаемости

составлял 93,4 % и 100 % соответственно и резко снижался по мере уменьшения гестационного срока – до 16,7 % в 1 группе. Также нужно отметить, что в структуре очень ранних преждевременных родов между 1 и 2 группами выживаемость отличалась в 4 раза – 16,7 % и 73,9 % соответственно.

При анализе структуры и частоты перинатальной заболеваемости среди всех живорожденных мы установили, что доминировали РДС новорожденного – 63,6 % и ВЖК – 41,9 %, что соответствует данным литературы по структуре перинатальной заболеваемости у недоношенных детей [82, 71, 78]. При этом с наименьшей и отличной от других групп частотой – 46,7 %, РДС диагностировали у новорожденных 4-й группы. Однако вызывает интерес отсутствие статистически значимых различий в частоте РДС между 1-й и 4-й группами – 57,1 % и 46,7 % соответственно. С нашей точки зрения это можно объяснить длительным периодом пролонгирования беременности (среди выживших) в 1-й группе и возможностью провести полный курс профилактики РДС плода глюкокортикоидами, в то время как новорожденные из 4 группы, с учетом гестационного срока 32–33 недели, имеют высокую степень морфофункциональной зрелости легких и соответственно более низкую вероятность развития данного осложнения.

Что касается встречаемости ВЖК у новорожденных, то частота данного осложнения статистически значимо снижалась с 52,4 % до 23,4 % по мере увеличения гестационного срока к моменту родов.

На перинатальный исход при ПР, помимо гестационного срока и проведенных лечебно-профилактических мероприятий (токолитическая терапия, профилактика РДС плода, нейропротекция) оказывает влияние длительность безводного периода [40, 137, 185]. Безусловно, это актуально для пациенток с преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО), когда активная фаза родов неминуемо наступит, но при этом существует временной интервал, во время которого можно успеть провести выше обозначенные лечебные мероприятия, тем самым снизив частоту развития тяжелых осложнений перинатального периода.

В Кохрейновском систематическом обзоре включающем 12 клинических исследований (3 617 женщин и 3 628 младенцев) было показано отсутствие клинически значимых различий в частоте развития неонатального сепсиса при ПР на фоне ПРПО у пациенток которым применялась выжидательная тактика в сравнении с пациентками родившими в течении нескольких часов после поступления в стационар [162].

В связи с тем, что на настоящий момент не существует однозначных выводов о влиянии ПРПО и длительности безводного периода при ПР на перинатальные показатели, мы изучили влияние длительности безводного периода у пациенток с ПРПО на перинатальные исходы и заболеваемость новорожденных.

Среди пациенток, родивших в 22⁰–24⁶ недель беременности (группа 1), в структуре перинатальных исходов, преобладала интранатальная гибель плодов с частотой 64,5 %. В зависимости от длительности безводного периода этот показатель варьировал от 54,5 % до 75,0 % в исследуемых подгруппах. С нашей точки зрения это вполне закономерно в связи с выраженной морфофункциональной незрелостью и низким уровнем адаптационных возможностей глубоко недоношенных плодов к внеутробной жизни.

На долю ранней и поздней неонатальной смертности приходилось 9,6 % и 3,2 % соответственно. Доля выживших новорожденных составила 22,6 %. При этом стоит отметить, снижение частоты интранатальной гибели плодов по мере увеличения длительности безводного периода и увеличение доли выживших детей до 100 % при достижении безводного периода более 7 суток. Однако статистически значимых различий между исследуемыми подгруппами выявить не удалось, что, по нашему мнению, связано с малым количеством детей в исследуемых подгруппах с длительностью безводного периода 24–48 часов и более 7 суток. Таким образом, заключиться о влиянии длительности безводного периода на перинатальные исходы для плодов, родившихся в 22⁰–24⁶ недель, не представляется возможным и требует дальнейшего изучения.

В сроке 25^0-27^6 недель (группа 2) мы выявили высокую долю выживших детей – 75,4 % от всех рожденных. Наибольшая доля выживших – 100 % приходилась на детей, рожденных пациентками с длительностью безводного периода более 7 суток. Однако статистически значимых различий по данному показателю между подгруппами мы не установили. В структуре перинатальной смертности преобладала ранняя неонатальная смерть – 58,3 %. При этом 6 из 7 случаев ранней неонатальной смертности пришлось на новорожденных, рожденных пациентками с длительностью безводного периода от 2 до 7 суток. При анализе показателя поздней неонатальной смерти детей в этой подгруппе мы установили, что все случаи с данным исходом приходились на детей, рожденных при длительности безводного периода до 24 часов. Однако клиническая интерпретация полученных данных с нашей точки зрения не корректна, ввиду малой выборки по количеству новорожденных в подгруппах ($n = 3$). Таким образом, мы не установили влияния длительности безводного периода на перинатальные исходы у детей, рожденных в 25^0-27^6 недель беременности.

При анализе перинатальных исходов среди детей, рожденных пациентками с ПРПО в 28^0-31^6 недель беременности (группа 3), мы выявили преобладание доли выживших новорожденных, которая составила 94,6 %. При этом пролонгирование беременности более чем на 48 часов статистически значимо увеличивало долю выживших детей до 100 %. Таким образом, мы пришли к выводу, что в сроке 28^0-31^6 недель пролонгация беременности более чем на 48 часов на фоне длительного безводного периода значительно повышает показатели выживаемости новорожденных.

В группе детей, родившихся в 32^0-33^6 недель беременности, все новорожденные в 100 % выжили вне зависимости от длительности безводного периода. По нашему мнению, это связано с высокой степенью морфофункциональной зрелости новорожденных и эффективностью проводимых лечебных мероприятий в данном гестационном сроке.

По данным литературы в структуре заболеваемости глубоко недоношенных новорождённых лидирующие позиции занимают РДС новорожденного (до

54,0 %), поражение головного мозга гипоксического генеза (в виде внутрижелудочкового кровоизлияния и перивентрикулярной лейкомаляции) (до 30,2 %), а также генерализованная инфекция [2, 89, 144, 160]. В тоже время, для недоношенных детей характерен высокий уровень развития некротизирующего энтероколита (НЭК).

Анализируя структуру и частоту развития заболеваний перинатального периода в зависимости от длительности безводного периода, мы установили, что в сроке 22⁰–24⁶ недель беременности (группа 1) с равной частотой 45,4 % выявляли РДС плода и врожденную пневмонию. У 36,4 % детей развился неонатальный сепсис. 27,3 % детей имели ВЖК различной степени тяжести. Однако наши данные показали, что никакого влияния на перинатальную заболеваемость продолжительность безводного периода в данном гестационном сроке не оказывает. В целом высокая частота развития осложнений в данном сроке, по нашему мнению, обусловлена глубокой морфофункциональной незрелостью новорожденного.

Дети, родившиеся в 25⁰–27⁶ недель беременности (группа 2), в качестве доминирующей патологии имели РДС плода – 69,6 %, и с равной частотой диагностировалась врожденная пневмония и ВЖК – 35,7 %. При этом пролонгация беременности на фоне безводного периода статистически значимо снижала частоту развития ВЖК, сводя ее к нулевому показателю через 8 и более дней от момента излития околоплодных вод. Таким образом, мы считаем, что с учетом высокого показателя выживаемости детей данного гестационного возраста (по нашим данным достигает 74 %), целесообразно стремиться к пролонгации беременности. Это позволит снизить частоту развития инвалидизирующих поражений головного мозга, к которым в полной мере можно отнести ВЖК, а также улучшить качество жизни ребенка в дальнейшем.

В группе детей, рожденных в 28⁰–31⁶ недель беременности, мы установили существенное преобладание РДС плода над другими заболеваниями перинатального периода – 73,8 %. Данный показатель превысил аналогичный в более ранние гестационные сроки, несмотря на высокую частоту проведения

медикаментозной профилактики РДС плода, которая составила 85,8 %. В тоже время продолжительность безводного периода не оказывала влияния на частоту развития данной патологии. ВЖК в данной группе встречались у 23,2 % детей. При этом мы установили противоположную тенденцию в сравнении с детьми, рожденными в более ранние гестационные сроки: пролонгирование беременности статистически значимо повышало частоту развития ВЖК до 57,1 % (прежде всего за счет ВЖК 1 степени). Это в 3 раза превышало аналогичный показатель при длительности безводного периода до 24 часов, где он составил 18,4 %. Кроме того, нужно отметить, что пролонгирование беременности более 2 суток статистически значимо снижало частоту развития ПВЛ и НЭК до 0 % и 2,7 % соответственно.

Подводя итог по данной группе новорожденных, мы считаем, что с одной стороны, продолжительная выжидательная тактика (более 2-х суток) снижает вероятность развития ПВЛ и НЭК, но с другой стороны, не оказывает влияния на частоту развития данной патологии при превышении длительности безводного периода более 7 суток. В тоже время, пролонгирование беременности на фоне ПРПО более 7 суток повышает вероятность развития ВЖК. Таким образом, мы пришли к выводу, что в сроке 28⁰–31⁶ недель беременности при ПРПО и отсутствии родовой деятельности стоит придерживаться дифференцированного подхода. В основе данной тактики должен быть отказ от рутинного пролонгирования беременности более 7 суток с учетом вероятного увеличения риска развития ВЖК у новорожденных, а также повышения вероятности гнойно-септических осложнений со стороны матери.

Анализируя перинатальную заболеваемость новорожденных у пациенток с ПРПО в сроке 32⁰–33⁶ недель беременности, мы выявили преобладание таких патологических состояний, как РДС плода и ВЖК – 41,3 % и 22 % случаев соответственно. При этом влияния длительности безводного периода на перинатальную заболеваемость нам установить не удалось. Таким образом, пролонгирование беременности у данной группы пациенток не влияет на перинатальный исход. Выбор тактики ведения беременности (при условии

своевременно и в полном объеме проведенных лечебно-профилактических мероприятий по предупреждению осложнений со стороны плода и новорожденного) должен быть определен исходя из интересов беременной.

Зависимость перинатальных исходов недоношенных новорожденных от метода родоразрешения до настоящего времени остаются предметом для дискуссии. На сегодняшний день вопрос о способе родоразрешения беременных с ПР, выполняемого в интересах плода не имеет однозначного ответа. В исследовании В.Е. Радзинского, посвященного выявлению зависимости между перинатальной смертностью и способом родоразрешения, было установлено, что более 2/3 умерших недоношенных были рождены через естественные родовые пути. Все различия исходов, как и всегда при ПР, определяются гестационным сроком [42, 43]. Эту же позицию разделяют специалисты Уральского НИИ охраны материнства и младенчества: в сроке 22–26 недель абдоминальное родоразрешение исход не улучшает, а после 27–28 недель – реально повышает и выживаемость, и состояние здоровья новорожденных и младенцев [5].

В проведенном нами исследовании, среди детей, рожденных в сроке 22⁰–24⁶ недель, отмечалась самая низкая выживаемость новорожденных – 16,8 %. При этом мы установили, что в 91,7 % случаев методом родоразрешения были выбраны вагинальные роды. Однако стоит отметить, что при этом повышалась частота интранатальной гибели плодов до 61,4 % в отличие от родоразрешения путем операции кесарева сечения, где случаев смерти плодов зарегистрировано не было. Это можно объяснить тем, что кесарево сечение выполняется на живом плоде и при этом длительность операции значительно меньше продолжительности вагинальных родов, которые являются мощным травмирующим фактором для глубоко недоношенного плода. Также стоит отметить, что нами не получено статистически значимых различий, свидетельствующих о влиянии метода родоразрешения на выживаемость новорожденных.

С нашей точки зрения выбор вагинальных родов, как метода родоразрешения в сроках 22⁰–24⁶ недель беременности, полностью соответствует

общепринятой практике ввиду глубокой морфофункциональной незрелости плода в сочетании с высокими рисками осложнений со стороны матери при выборе оперативного родоразрешения.

В группе детей, родившихся в 25⁰–27⁶ недель беременности, мы получили более высокие показатели выживаемости новорожденных в сравнении с более ранними гестационными сроками – 73,9 %. При этом 67,0 % пациенток данной группы были родоразрешены через естественные родовые пути. Однако нам не удалось установить влияния метода родоразрешения на перинатальный исход. Тем самым мы подтвердили данные Gluck O., который установил, что перинатальный исход не зависит от выбранного способа родоразрешения и показатели перинатальной смертности сопоставимы между исследуемыми группами [192].

Анализируя перинатальные исходы в 28⁰–31⁶ недели, где доля вагинальных родов составляла 60,2 %, мы установили, что общая частота выживаемости равна 92,9 %. При этом мы не установили влияния метода родоразрешения как на частоту перинатальной смертности, так и показатели поздней неонатальной смерти новорожденных. В нашем исследовании все дети, рожденные в сроке 32⁰–33⁶ недель беременности, выжили. В связи с этим нам не удалось выявить влияние метода родоразрешения на перинатальные исходы.

Подводя итог проведенному исследованию о влиянии метода родоразрешения на перинатальные исходы, мы пришли к выводу, что частота выживаемости детей не зависит от выбранного метода родоразрешения вне зависимости от гестационного срока.

Несмотря на имеющиеся успехи в выхаживании глубоко недоношенных детей регистрируемые в течение последних 10–15 лет, сохраняется высокая частота развития жизнеугрожающих заболеваний характерных для данной категории новорожденных. Имеются исследования, где авторы связывают характер развившихся заболеваний у недоношенных детей не только с фактическим гестационным сроком, в котором произошли роды, но и выбранным методом родоразрешения [108, 152, 153, 192]. Однако единого мнения о влиянии

метода родоразрешения на показатели перинатальной заболеваемости в научной литературе нет.

В проведенном нами исследовании, при анализе структуры перинатальной заболеваемости детей, рожденных в 22⁰–24⁶ недель беременности, мы выявили преобладание таких заболеваний, как РДС плода – 70,6 %; неонатальный сепсис – 64,7 %; ВЖК – 64,7 %. При этом частота как указанных состояний, так и других заболеваний перинатального периода, изучаемых нами, не имела статистически значимых различий в зависимости от метода родоразрешения. Наши данные совпадают с выводами Zahedi-Spung L. с соавт., в части того, что на перинатальный исход при сверхранных преждевременных родах в первую очередь влияет морфофункциональная незрелость плода, а не выбранный способ родоразрешения [152].

К аналогичному заключению мы пришли и при изучении заболеваемости детей, рожденных в 25⁰–27⁶ недель беременности, где 2/3 пациенток родоразрешились путем вагинальных родов, а в структуре заболеваний раннего неонатального периода преобладали РДС плода – 75 %; ВЖК – 42,5 %; врожденная пневмония – 33,7 %. Здесь мы также не выявили влияния метода родоразрешения на частоту развития заболеваний перинатального периода.

Анализируя структуру заболеваемости детей, рожденных в 28⁰–31⁶ недели беременности, нам удалось установить влияние метода родоразрешения только на частоту развития ВЖК. Так в группе детей, рожденных путем вагинальных родов, частота развития ВЖК в 2 раза превышала аналогичный показатель при оперативном родоразрешении – 34,4 % и 17,8 % соответственно. При этом данные различия были обусловлены прежде всего за счет ВЖК 2 степени, частота которых при вагинальных родах составляла 25,2 %, в то время как при родоразрешении кесаревым сечением аналогичное осложнение встречалось с частотой 7,8 %. Полученные нами результаты соответствуют литературным данным, согласно которым вагинальные роды в некоторых случаях могут повышать частоту ВЖК по сравнению с плановой операцией кесарева сечения в группе недоношенных детей [174].

В группе детей, родившихся в 32⁰–33⁶ недель беременности, доминирующей патологией так же являлся РДС плода, встречающийся в 46,7 % случаев. При этом, у детей, рожденных путем операции кесарева сечения, данная патология диагностировалась статистически значимо чаще, чем при вагинальных родах – 58,3 % и 40,2 % соответственно. Также, как и в более ранние гестационные сроки, мы смогли установить почти трехкратное увеличение частоты ВЖК новорожденных при вагинальных родах по сравнению с детьми, рожденными путем операции кесарева сечения – 29,9 % и 11,7 % соответственно.

Резюмируя полученные нами данные по влиянию метода родоразрешения на частоту развития и тяжесть заболеваний перинатального периода, мы пришли к следующим выводам. При сверхранних преждевременных родах (22⁰–27⁶ недель) доминирующую роль играет грубая морфофункциональная незрелость органов и систем новорожденного. Она в конечном счете и определяет частоту и степень тяжести заболеваний перинатального периода. В то время как метод родоразрешения играет второстепенную роль и не может улучшить и без того сомнительный перинатальный исход. Дети, рожденные при ранних преждевременных родах (28⁰–33⁶ недель), имеют уже более высокий уровень морфофункциональной зрелости и адаптационных возможностей. При этом в прогнозе риска развития заболеваний перинатального периода повышается роль дополнительных (внешних) факторов, к которым как раз и можно отнести применяемый метод родоразрешения.

Возможность прогнозирования преждевременных родов является ключевой задачей современного акушерства. С каждым годом понятия «искусственный интеллект», «машинное обучение» и «глубокое обучение» получают все более широкое распространение и вызывают все больший интерес [1, 142]. В этой связи перспективным направлением развития прогнозной аналитики ПР может стать использование технологий искусственного интеллекта, включая машинное обучение [15].

В нашем исследовании в качестве метода прогнозирования развития ПР мы использовали ансамблевый метод машинного обучения на основе библиотеки XGBoost (Extreme Gradient Boosting).

Исходный набор данных включал 529 наблюдений, каждое из которых соответствовало одной пациентке, и содержал 134 признака. После проведения анализа значимости признаков использованных для разработки модели, было отобрано 22 признака обладающих наиболее высокими показателями прогностической значимости.

В качестве целевой переменной использовался категориальный признак «Группа по сроку родов», отражающий классификацию пациенток в зависимости от срока наступления родов.

Стратификация индивидуального риска происходила путем программного включения пациентки в одну из двух групп: группа 1 – риск преждевременных родов в 22⁰–27⁶ недель; группа 2 – риск преждевременных родов в 28⁰–33⁶ недель. При этом степень риска развития ПР рассчитывается в процентах для каждой из групп, путем распределения вероятности принадлежности пациентки к группе 1 или группе 2.

Программа была апробирована на независимой выборке из 120 пациенток не вошедших в исследование. Специфичность работы модели в программной автоматизированной системе составила 100,0 %; чувствительность – 90,0 %; точность – 95,0 %.

Компьютерная система для определения риска развития ПР реализована в виде программы для ЭВМ «PBpredicting» разработанной в среде Visual studio code (язык программирования Python).

Использование программы для ЭВМ «PBpredicting» для определения риска развития сверхранных и ранних преждевременных родов, позволит врачу на амбулаторном этапе выделить группу высокого риска по невынашиванию беременности с учетом клинико-анамнестических данных и проведенных инструментальных методов исследования, и добиться наиболее благоприятных перинатальных исходов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённое исследование позволило оптимизировать тактику ведения беременных, входящих в группу высокого риска по развитию ранних и сверхранних преждевременных родов, для снижения показателей перинатальной заболеваемости и смертности.

В ходе исследования установлено, что частота преждевременных родов в Красноярском крае (6,6–8,5 %) превышает общероссийские показатели (4,5–4,8 %), что свидетельствует о наличии региональных особенностей и требует разработки организационных мероприятий, направленных на снижение частоты данного осложнения. Наибольшая доля сверхранних и ранних преждевременных родов происходит в учреждениях 3-й группы, что подтверждает эффективность действующего алгоритма маршрутизации пациенток на территории Красноярского края.

Помимо общепризнанных предикторов развития преждевременных родов, доказана значимость таких дополнительных факторов риска сверхранних преждевременных родов, как поздний репродуктивный возраст, ожирение 3-й степени и эндометриоз в анамнезе, а среди ультразвуковых маркеров – наличие истмико-цервикальной недостаточности и маловодия во 2-м триместре беременности.

Совокупность данных факторов, наряду с другими клинико-анамнестическими данными, была использована при создании модели прогнозирования сверхранних и ранних преждевременных родов, реализованной в виде программы для ЭВМ «PBpredicting». Прогностическая модель показала высокую чувствительность – 90 %, специфичность – 100 % и точность – 95,0 %.

Установлено, что продолжительность выжидательной тактики у пациенток с преждевременным разрывом плодных оболочек при сверхранних и ранних преждевременных родах должна выбираться исходя из гестационного срока на момент развития данного осложнения. В гестационном сроке 25–27 недель пролонгирование беременности на срок более 7 суток снижает риск развития

внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных. В гестационном сроке 28–31 неделя оптимальным является пролонгирование беременности на 2–7 суток, так как это увеличивает выживаемость новорожденных. Однако увеличение длительности безводного периода на срок более 7 суток нивелирует указанные преимущества и повышает частоту церебральной патологии у новорожденных.

Ни один из методов родоразрешения (вагинальные роды или операция кесарева сечения) у пациенток со сверххранними преждевременными родами не продемонстрировал преимуществ в контексте улучшения перинатальных исходов. Однако при ранних преждевременных родах родоразрешение путем операции кесарева сечения продемонстрировало преимущества перед вагинальными родами в части снижения частоты церебральной патологии у новорожденных.

ВЫВОДЫ

1. Частота преждевременных родов на территории Красноярского края за период 2018–2023 годы варьировала от 6,6 % до 8,5 %, что превышает общероссийские показатели за данный период времени – 4,5–4,8 %. Согласно порядку маршрутизации в учреждениях 3-й группы доля преждевременных родов составила – от 63 % до 76,6 %; в учреждениях 2-й группы – от 20,2 % до 39,2 %, в учреждениях 1-й группы – 4–5 %. Доля сверхранных и ранних преждевременных родов в учреждениях 3-й группы составила – от 63,0 до 75,6 %, в учреждениях 2-й группы – от 20,2 до 32,8 %, в учреждениях 1-й группы – от 3,2 до 6,9 %. В общей структуре преждевременных родов на долю сверхранных и ранних преждевременных родов приходилось в среднем 7,4 % и 19,8 % соответственно.

2. У пациенток позднего репродуктивного возраста (36–45 лет) статистически значимо чаще происходили сверхранные преждевременные роды, по сравнению с женщинами, имеющими к моменту родов более молодой возраст ($p < 0,001$). В структуре экстрагенитальных заболеваний у пациенток со сверхранными преждевременными родами статистически значимо чаще (по сравнению с пациентками, у которых роды произошли в более поздние сроки) диагностировалось ожирение 3 степени – 6,6 % ($p = 0,005$), а среди гинекологических заболеваний – эндометриоз – 6,3 % ($p = 0,031$).

3. По данным ультразвукового исследования во 2-м триместре беременности в группе пациенток со сверхранными преждевременными родами статистически значимо чаще диагностировали истмико-цервикальную недостаточность (46,3 %) и маловодие (23,4 %), по сравнению с женщинами, у которых роды произошли после 28 недель – 25,7 % и 6,9 % соответственно ($p < 0,05$). По данным доплерометрического исследования во 2-м триместре беременности частота выявления гемодинамических нарушений была выше у беременных со сверхранными преждевременными родами – 18,4 %, по сравнению с беременными, роды у которых произошли после 28 недель – 12,2 % ($p < 0,001$).

4. Длительность пролонгирования беременности на фоне преждевременного разрыва плодных оболочек у пациенток со сверхранными и ранними преждевременными родами оказывает влияние на перинатальные исходы: в сроке 25^0 – 27^6 недель беременности пролонгация беременности более чем на 7 суток снижает общую частоту внутрижелудочковых кровоизлияний до 0 % ($p = 0,038$). В сроке 28^0 – 31^6 недель пролонгирование беременности более 2 суток снижает риск перивентрикулярной лейкомаляции до 0 % ($p = 0,003$), некротизирующего энтероколита до 2,7 % ($p = 0,031$), а выживаемость детей увеличивается до 100 % ($p = 0,026$). Однако при длительности безводного периода более 7 суток риск развития внутрижелудочковых кровоизлияний увеличивается в 3 раза – до 57,1 % ($p = 0,043$).

5. Метод родоразрешения (вагинальные роды или операция кесарева сечения) у пациенток со сверхранными и ранними преждевременными родами оказывает влияние на перинатальные исходы: в сроке 22^0 – 24^6 недель беременности вагинальные роды резко повышают частоту интранатальной гибели плода до 61,4 % ($p = 0,031$). В сроке 28^0 – 31^6 недели беременности вагинальные роды сопряжены с 2-кратным (до 34,4 %) увеличением общей частоты внутрижелудочковых кровоизлияний ($p = 0,009$). При этом риск внутрижелудочковых кровоизлияний 2 степени повышается в 3 раза – до 25,2 % ($p = 0,001$). В сроке 32^0 – 33^6 недель вагинальные роды снижают частоту развития респираторного дистресс синдрома новорожденного до 40,2 % ($p = 0,024$), но в 2,5 раза (до 29,9 %) увеличивают риск развития внутрижелудочковых кровоизлияний ($p = 0,008$).

6. Разработанная прогностическая модель, реализованная в виде программы для ЭВМ «PBpredicting», позволяет прогнозировать вероятность развития сверхранных и ранних преждевременных родов у пациенток, входящих в группу высокого риска по невынашиванию беременности. Чувствительность модели – 90 %, специфичность – 100 %, точность – 95,0 %.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Наряду с общепринятыми факторами риска преждевременных родов (преждевременные роды в анамнезе, короткая шейка матки по результатам ультразвуковой цервикометрии) следует учитывать дополнительные факторы риска сверххранних преждевременных родов, такие как маловодие, ожирение и эндометриоз.

2. При сверххранних преждевременных родах (в сроке 22^0 – 24^6 недель беременности) метод родоразрешения путем операции кесарева сечения не улучшает показатели выживаемости новорожденных.

3. При ранних преждевременных родах (в сроке 25^0 – 27^6 недель беременности) вопрос о методе родоразрешения должен решаться коллегиально в индивидуальном порядке, с учетом того, что не один из методов родоразрешения не имеет преимуществ в отношении перинатальных исходов.

4. При ранних преждевременных родах (в сроке 28^0 – 31^6 недели беременности) оптимальным методом родоразрешения является операция кесарева сечения, потому что это приводит к снижению частоты развития внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных, по сравнению с вагинальными родами.

5. Целесообразно пролонгирование беременности при преждевременном разрыве плодных оболочек в сроке 25^0 – 27^6 недель беременности более чем на 7 суток, потому что это снижает частоту внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных.

6. Целесообразно пролонгирование беременности при преждевременном разрыве плодных оболочек в сроке 28^0 – 31^6 недели беременности на 2 суток и более, потому что это увеличивает вероятность выживания новорожденных и снижает частоту развития перивентрикулярной лейкомаляции и некротизирующего энтероколита.

7. Рекомендовано с целью прогнозирования риска развития сверххранних и ранних преждевременных родов у пациенток, входящих в группу высокого

риска по невынашиванию беременности, использование программы для ЭВМ «PBpredicting».

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективным направлением развития исследований по проблеме, изложенной в диссертации, следует считать поиск и выявление новых, ранее неизвестных, корригируемых факторов риска развития преждевременных родов. Также требуется апробация разработанной программы для ЭВМ «PBpredicting» для прогнозирования наступления сверхранных и ранних преждевременных родов на большей выборке пациенток, для понимания истинных чувствительности и точности прогностической модели.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БП	безводный период
ВЖК	внутрижелудочковое кровоизлияние
ВЗОМТ	воспалительные заболевания органов малого таза
ВрП	врожденная пневмония
ВУИ	внутриутробное инфицирование
ЖК	женская консультация
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ЖПО	женские половые органы
ЗРП	задержка роста плода
ИМТ	индекс массы тела
ИППП	инфекции, передающиеся половым путем
ИЦН	истмико-цервикальная недостаточность
МВС	мочевыделительная система
ММП-9	матриксная металлопротеиназа-9
МР	мертворождаемость
НС	неонатальный сепсис
НЭК	некротизирующий энтероколит
ОРИТ	отделение реанимации и интенсивной терапии
ПАМГ-1	плацентарный альфа-микроглобулин-1
ПВЛ	перивентрикулярная лейкомаляция
ПН	плацентарная недостаточность
ПОНРП	преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
ПП	предлежание плаценты
ПР	преждевременные роды
ПРПО	преждевременный разрыв плодных оболочек
ПС	перинатальная смертность
ПЭ	преэклампсия
РДС	респираторный дистресс синдром

PHC	ранняя неонатальная смертность
ССС	сердечно-сосудистая система
ТВУЗИ	трансвагинальная ультрасонография
УЗИ	ультразвуковое исследование
ЭВМ	электронно-вычислительная машина
ЭНМТ	экстремально низкая масса тела
ADRB2	ген бета-2-адренергического рецептора
EONS	ранний неонатальный сепсис (Early-Onset Neonatal Sepsis)
FDA	управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration)
FIGO	международная федерация гинекологии и акушерства
FII	ген фактора свертываемости крови FII
FVII	ген проконвертина F7
FXIII	ген альфа-субъединицы фактора XIII свёртывания крови
GBS	колонизация стрептококк группы В
IL-10	интерлейкин-10
IL-6	интерлейкин-6
IL-8	интерлейкин-8
PaO ₂	парциальное давление кислорода
PGE ₂	простагландин E2
PGF _{2α}	простагландин F2 альфа
PIBF	прогестерон-индуцированный блокирующий фактор
PS	вспомогательная вентиляция (pressure support)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамян, Л. В. Использование искусственного интеллекта в репродуктивной медицине / Л. В. Адамян // Проблемы репродукции. – 2021. – Т. 27, № 3. – С. 6–13.
2. Анализ клинических исходов у недоношенных детей, рожденных малыми и маловесными к гестационному возрасту / А. Д. Юдицкий, Д. Н. Дегтярев, Т. В. Коваленко, И. Н. Петрова // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. – 2025. – Том 13, вып. 1 (47). – С. 8–17.
3. Анализ риск-факторов и прогностических признаков потери беременности и стратегии управления цервикальной недостаточностью у женщин высокого риска преждевременных родов / S. V. Barinov, N. V. Artymuk, O. N. Novikova [et al.] // Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. – 2021. – Vol. 34, № 13. – P. 2071–2079.
4. Баисова, А. Р. Персонафицированная медицина в действии: липидомные маркеры для прогнозирования преждевременного разрыва плодных оболочек / А. Р. Баисова, Э. Ю. Амирасланов, В. Е. Франкевич [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2025. – №1. – С. 55–65.
5. Башмакова, Н. В. Стратегия родоразрешения женщин в сроке сверххранних преждевременных родов / Н. В. Башмакова, Г. Б. Мальгина, К. А. Шафиева // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2014. – №4. – С. 42–45.
6. Беглов, Д. Е. Возможности прогнозирования преждевременных родов / Д. Е. Беглов, О. Н. Новикова, Н. В. Артымук // Мать и дитя в Кузбассе. – 2024. – Т. 96, № 1. – С. 4–9.
7. Беженарь, В. Ф. Профилактика и лечение преждевременных родов у беременных с истмико-цервикальной недостаточностью / В. Ф. Беженарь, Ф. Р. Кучукова, З. Х. Узденова // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2024. – Т. 18, № 2. – С. 246–253.

8. Белокриницкая, Т. Е. Полиморфизм генов-кандидатов нарушений гемостаза у пациенток с преждевременными родами / Т. Е. Белокриницкая, Л. И. Анохова, Н. Н. Страмбовская // *Мать и Дитя в Кузбассе*. – 2015. – № 3(62). – С. 14–17.
9. Белоусова, В. С. Преждевременные роды: причины, патогенез, тактика / В. С. Белоусова, А. Н. Стрижаков, О. А. Свитич [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2020. – № 2. – С. 82–87.
10. Биомаркеры воспаления и неоангиогенеза при преждевременном излитии околоплодных вод / М. А. Морозова, В. Ф. Беженарь, И. В. Холопова [и др.] // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2024. – Т. 73, № 2. – С. 43–50.
11. Влияние дисбиотических нарушений и локальной воспалительной реакции репродуктивного тракта на развитие преждевременных родов / М. К. Меджидова, В. Л. Тютюнник, Н. Е. Кан [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2024. – №5. – С. 74–81.
12. Влияние состава цервико-вагинальной микробиоты в ранние сроки беременности на исходы гестации / П. А. Шадрова, К. Р. Бондаренко, А. Е. Гуцин [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2024. – № 8. – С. 70–78.
13. Демографический ежегодник России. 2023: статистический сборник / Росстат. – Москва, 2023. – 256 с. – URL: <https://eng.rosstat.gov.ru/storage/mediabank/DEM23.pdf> (дата обращения 05.04.2024).
14. Значение исследования биохимических маркеров для диагностики и прогнозирования преждевременных родов у женщин с укороченной шейкой матки / Л. А. Дальниковская, С. В. Новикова, Т. С. Будыкина [и др.] // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2021. – Т. 21, № 4. – С. 14–19.
15. Ивашин, А. А. Роль искусственного интеллекта в прогнозировании преждевременных родов / А. А. Ивашин, Ю. С. Болдина, А. В. Гусев // *Проблемы репродукции*. – 2021. – Т. 27, № 5. – С. 121–129.
16. Клинико-анамнестические факторы риска развития спонтанных преждевременных родов у жительниц Сибири славянской и тувинской

этнических групп / О. В. Ремнева, Н. М. Ховалыг, К. В. Дмитриенко, О. В. Колядо // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2024. – Т. 24, № 4. – С. 42–47.

17. Клинические особенности истмико-цервикальной недостаточности, ассоциированной с цервиковагинальными инфекциями / В. Ф. Долгушина, Е. С. Алиханова, И. В. Курносенко, Е. Д. Графова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2024. – Т. 24, № 1. – С. 54–60.

18. Косякова, О. В. Многофакторное прогнозирование реализации преждевременных родов при многоплодии / О. В. Косякова, О. Н. Беспалова, О. А. Клиценко // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 43–49.

19. Кузнецова, Н. Б. Родоразрешение при преждевременном разрыве плодных оболочек в сроке от 22 до 28 недель: тактика ведения, перинатальные исходы / Н. Б. Кузнецова, В. С. Дыбова // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 11. – С. 67–74.

20. Кузьмин, В. Н. Перинатальные исходы при преждевременном разрыве плодных оболочек / В. Н. Кузьмин // Лечащий врач. – 2018. – № 3. – С. 34–38.

21. Леваков, С. А. Гиперандрогения как фактор риска истмико-цервикальной недостаточности / С. А. Леваков, А. В. Мох // Акушерство и гинекология. – 2023. – № 6. – С. 69–79.

22. Малышкина, А. И. Организация перинатальной помощи при очень ранних преждевременных родах в Центральном федеральном округе Российской Федерации / А. И. Малышкина, О. Н. Песикин, М. В. Кулигина // Акушерство и гинекология. – 2014. – Вып. 6. – С. 74–78.

23. Материнские факторы риска преждевременных родов / И. В. Медяникова, И. В. Савельева, Е. А. Гачкайло [и др.] // Проблемы репродукции. – 2023. – Т. 29, № 5. – С. 85–91.

24. Матриксная металлопротеиназа-9 как потенциальный маркер преждевременных родов / О. В. Скоробогатова, В. С. Белоусова, И. В. Игнатко [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2024. – № 7. – С. 74–80.

25. Микробиом влагалища у беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек в сроке от 22 до 28 недель беременности / Н. Б. Кузнецова, И. О. Буштырева, В. С. Дыбова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 1. – С. 94–102.
26. Министерство здравоохранения Российской Федерации Клинические рекомендации «Преждевременные роды». – Москва, 2020. – 42 с.
27. Министерство здравоохранения Российской Федерации Клинические рекомендации «Преждевременные роды». – Москва, 2024. – 66 с.
28. Назарова, А. О. Факторы риска спонтанных преждевременных родов: результаты клинико-эпидемиологического исследования / А. О. Назарова, А. И. Малышкина, С. Б. Назаров // Акушерство и гинекология. – 2019. – Вып. 9. – С. 82–86.
29. Некоторые аспекты проблемы предупреждения развития и прогрессирования преждевременных родов / С. П. Синчихин, О. Б. Мамиев, О. Г. Черникина [и др.] // Женское здоровье и репродукция. – 2024. – № 4(65).
30. Новая методика хирургической коррекции истмико-цервикальной недостаточности / А. И. Ищенко, Н. И. Борисова, Н. С. Землина [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2022. – Т. 21, № 6. – С. 120–124.
31. Новое в лечении беременных с истмико-цервикальной недостаточностью / С. П. Синчихин, Л. В. Степанян, А. Х. Кимаева, Е. С. Синчихина // Гинекология. – 2022. – Т. 24, № 5. – С. 421–426.
32. Опыт использования иммунохроматографического теста определения протеина-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста, в диагностике преждевременного разрыва плодных оболочек / С. В. Баринов, Т. В. Кадцына, Ю. И. Тирская [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2024. – Т. 24, № 1. – С. 6–11.
33. Опыт трансабдоминального лапароскопического серкляжа для коррекции истмико-цервикальной недостаточности / Т. Ю. Льдинина, О. О. Погодин, А. А. Ившин, Е. Ю. Шакурова // Акушерство и гинекология. – 2024. – № 5. – С. 152–156.

34. Особенности воспалительного ответа у беременных при преждевременном разрыве плодных оболочек в сверхранние сроки / Н. Б. Кузнецова, М. П. Грищук (Дмитриева), Н. Г. Павлова, Е. В. Машкина // Журнал акушерства и женских болезней. – 2023. – Т. 72, № 5. – С. 29–38.

35. Особенности гормонального статуса беременных с истмико-цервикальной недостаточностью в зависимости от пола плода и их клиническое значение / Т. Л. Боташева, О. В. Келлер, Е. Ю. Лебеденко [и др.] // Женское здоровье и репродукция. – 2024. – № 4 (65). – С. 12–17.

36. Оценка состава и стабильности микробиоты влагалища у беременных в процессе динамического наблюдения / З. С. Ходжаева, Т. В. Припутневич, В. В. Муравьева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – №7. – С. 30–38.

37. Патогенетическое обоснование прогнозирования преждевременных родов / Н. Р. Раджабова, И. Е. Таланова, Н. Ю. Борзова [и др.] // Женское здоровье и репродукция. – 2022. – №2 (53). – Режим доступа: <https://whfordoctors.ru/statyi/patogeneticheskoe-obosnovanie-prognozirovaniya-prezhdevremennyh-rodov/>. Дата обращения: 05.04.2024.

38. Перспективы прогнозирования преждевременных родов / А. В. Смирнова, Н. Ю. Борзова, А. И. Малышкина, И. Е. Таланова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2023. – Т. 23, № 6 (2). – С. 127–134.

39. Полиморфизм гена ADRB2 как предиктор преждевременных родов / Г. Ф. Проклова, Е. А. Сокова, Р. Е. Казаков [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 5–12.

40. Предикторы неблагоприятных перинатальных исходов при преждевременном разрыве плодных оболочек / А. Л. Карпова, А. В. Мостовой, М. А. Пониманская [и др.] // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2025. – Вып. 19, № 4. – С. 488–505.

41. Предикторы невынашивания при многоплодной беременности / С. В. Баринов, А. А. Белинина, О. В. Колядо [и др.] // Медицинский Совет. – 2020. – № 1. – С. 144–150.

42. Преждевременные роды – нерешённая мировая проблема / В. Е. Радзинский, И. Н. Костин, А. С. Оленев [и др.] // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2018. – № 6 (S3). – С. 55–64.
43. Преждевременные роды – нерешённая проблема XXI века / В. Е. Радзинский, А. А. Оразмурадов, И. В. Савенкова [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2020. – Т. 27, № 4. – С. 27–37.
44. Преждевременные роды при многоплодной беременности после ЭКО с использованием аутологичных и донорских ооцитов / Н. С. Трифонова, Л. С. Александров, Э. В. Жукова [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2023. – Т. 22, № 6. – С. 13–20.
45. Преждевременные роды: влияние факторов риска на исходы беременности / Р. Ш. Халитова, А. М. Зиганшин, И. Г. Мухаметдинова, В. А. Мудров // Журнал акушерства и женских болезней. – 2022. – Т. 71, №3. – С. 43–52.
46. Преждевременные роды: от понимания патогенеза к тактике ведения / В. С. Белоусова, А. Н. Стрижаков, Е. В. Тимохина [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2018. – Т. 12, № 4. – С. 47–51.
47. Преждевременный разрыв плодных оболочек при недоношенной беременности: прогнозирование перинатальных исходов / О. В. Колядо, О. В. Ремнева, Ю. В. Кореновский [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2022. – Т. 71, № 1. – С. 23–28.
48. Преждевременный разрыв плодных оболочек при недоношенной беременности: патогенетические механизмы и прогнозирование / И. Е. Таланова, А. И. Малышкина, Н. Ю. Борзова [и др.] // Проблемы репродукции. – 2022. – Т. 28, № 6. – С. 110–115.
49. Прием прогестагенов во время беременности и частота тяжелой преэклампсии: сравнительный анализ / В. Б. Цхай, В. Н. Коновалов, Н. С. Лысенко, А. М. Иптышев // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2023. – Т. 22, № 2. – С. 13–18.

50. Прогнозирование внутриутробной инфекции при несвоевременном излитии околоплодных вод и преждевременных родах / А. А. Ананкина, Р. И. Шалина, Е. В. Лебедев [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2023. – Т. 22, № 3. – С. 11–17.

51. Прогнозирование и профилактика преждевременных родов – современное состояние проблемы / И. Б. Манухин, С. В. Фириченко, Л. У. Микаилова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – Т. 16, № 3. – С. 9–15.

52. Прогнозирование поздних преждевременных родов / Л. С. Фаткуллина, И. Ф. Фаткуллин, С. А. Князев, М. А. Мулендеева // Астраханский медицинский журнал. – 2024. – Т. 19, № 2. – С. 37–42.

53. Прогнозирование преждевременных родов на основании клинико-анамнестических данных и состояния микробиоты влагалища / Л. В. Хаютин, Е. С. Ворошила, Е. В. Кудрявцева [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2023. – Т. 22, № 2. – С. 20–27.

54. Протеомные предикторы преждевременных родов / О. В. Пачулия, Е. С. Вашукова, Р. А. Илларионов [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2023. – Т. 72, № 5. – С. 89–104.

55. Профилактика преждевременных родов у пациенток с бактериальным вагинозом с помощью комплекса природных антимикробных пептидов и цитокинов / А. А. Суханов, Г. Б. Дикке, И. И. Кукарская, Н. В. Шилова // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2024. – Т. 18, № 3. – С. 300–315.

56. Репродуктивное здоровье женщин и искусственный интеллект / С. Ш. Исенова, А. М. Боран, А. Б. Смагулова, А. Рахимжанова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2024. – Т. 23, № 5. – С. 73–81.

57. Роль акушерского pessaria и микронизированного прогестерона в снижении частоты ранних преждевременных родов у беременных с многоплодием / А. А. Белинина, С. В. Баринов, Т. В. Кадцына [и др.] // Acta biomedica scientifica. – 2022. – Т. 7, № 3. – С. 22–29.

58. Роль иммунологических маркеров в прогнозировании течения и исходов беременности у пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью / Е. В. Тимохина, А. Н. Стрижаков, С. В. Песегова // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 10. – С. 50–57.

59. Роль митохондриальной дисфункции в патогенезе преждевременных родов / М. К. Меджидова, В. Л. Тютюнник, Н. Е. Кан, М. Ю. Высоких // Акушерство и гинекология. – 2023. – № 5. – С. 5–11.

60. Росстат. Демографический ежегодник России. / Федеральная служба государственной статистики. – Режим доступа: <https://showdata.rosstat.gov.ru/report/278928>. Дата обращения: 03.09.2025. – Текст : электронный.

61. Сагсян, Г. С. Оценка риска спонтанных преждевременных родов у беременных с акушерским пессарием / Г. С. Саргсян, О. Н. Беспалова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2022. – Т. 71, № 2. – С. 49–60.

62. Садыкова, Г. К. Оценка влияния микроэлементов на экспрессию факторов ангиогенеза при преждевременных родах / Г. К. Садыкова, А. А. Олина. – Текст : электронный // Женское здоровье и репродукция. – 2022. – № 2 (53). – Режим доступа: <https://whfordoctors.ru/statyi/ocenka-vlijaniya-mikrojelementov-na-jekspressiju-faktorov-angiogeneza-pri-prezhdevremennyh-rodah/>. Дата обращения: 05.04.2024.

63. Серов, В. Н. Особенности современного акушерства / В. Н. Серов, Л. А. Нестерова // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 3. – С. 5–11.

64. Современные представления об этиологии и патогенезе преждевременного разрыва плодных оболочек / А. Р. Баисова, Э. Ю. Амирасланов, В. Е. Франкевич [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2023. – № 3. – С. 21–27.

65. Содержание про- и антиоксидантов в капиллярной крови при преждевременных родах / Н. Е. Кан, З. Х. Салпагарова, В. Л. Тютюнник [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 1. – С. 56–61.

66. Сравнительный анализ эффективности хирургической и консервативной тактики у беременных с истмико-цервикальной недостаточностью при пролабировании плодного пузыря / В. Б. Цхай, А. Ю. Дудина, Е. А. Кочетова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 6. – С. 63–69.

67. Сравнительный анализ эффективности хирургической и консервативной тактики у беременных с истмико-цервикальной недостаточностью при пролабировании плодного пузыря / В. Б. Цхай, А. Ю. Дудина, Е. А. Кочетова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – Вып. 6. – С. 63–69.

68. Сыраева, О. П. Патоморфология плодных оболочек при их преждевременном разрыве / О. П. Сарыева, А. П. Вахромеев, В. В. Парейшвили // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2020. – Т. 8, № 1 : 27. – С. 105–106.

69. Управление Федеральной службы государственной статистики по Красноярскому краю, Республике Хакасия и Республике Тыва. Итоги демографической ситуации Красноярского края / Территориальный орган Федеральной службы государственной статистики. – Режим доступа: <https://24.rosstat.gov.ru/folder/32925>. Дата обращения: 03.09.2025. – Текст : электронный.

70. Успешный опыт наложения «экстренного серкляжа» при критической истмико-цервикальной недостаточности / З. С. Ходжаева, К. А. Горина, М. В. Юрова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 1. – С. 153–157.

71. Факторы риска и структура заболеваемости недоношенных новорожденных с летальным исходом / Г. Н. Чистякова, И. И. Ремизова, П. А. Кадочникова [и др.] // Мать и дитя в Кузбассе. – 2024. – № 2 (97). – С. 79–86.

72. Факторы риска преждевременных родов / Д. Е. Беглов, Н. В. Артымук, О. Н. Новикова [и др.] // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2022. – Вып. 4. – С. 8–17.

73. Фаткуллин, И. Ф. Преждевременные роды. Успехи и неудачи / И. Ф. Фаткуллин // Казанский медицинский журнал. – 2023. – № 5. – С. 645–652.
74. Фаткулина, Л. С. Нерешённые вопросы прогнозирования поздних преждевременных родов / Л. С. Фаткулина, И. Ф. Фаткуллин, С. А. Князев // Медицинский вестник Юга России. – 2024. – Т. 15, № 2. – С. 5–32.
75. Характеристика микробиоты влагалища у беременных с досрочным преждевременным разрывом плодных оболочек / З. С. Ходжаева, Г. Э. Гусейнова, В. В. Муравьева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 12. – С. 66–74.
76. Ходжаева, З. С. Преждевременные роды: актуальные вопросы акушерского менеджмента / З. С. Ходжаева, Г. Э. Гусейнова, К. А. Горина // Медицинский оппонент. – 2018. – Т. 1, № 2. – С. 70–76.
77. Чуканова, А. Н. Анализ перинатальных исходов сверххранних и ранних преждевременных родов / А. Н. Чуканова, Н. В. Башмакова, Г. В. Якорнова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2018. – Т. 17, № 6. – С. 57–62.
78. Юлдашева, Г. Г. Структура заболеваемости глубоко недоношенных детей / Г. Г. Юлдашева, Б. Б. Рустамов // Международный журнал научной педиатрии. – 2024. – Том 3, вып. 3. – С. 544–548.
79. A scoping review of preterm birth risk factors / I. D. Tang, D. Mallia, Q. Yan [et al.] // Perinatology. – 2024. – Vol. 41, Suppl. 1. – P. e2804–e2817.
80. Alfievic, Z. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy / Z. Alfievic, T. Stampalija, N. Medley. – DOI 10.1002/14651858.CD008991.pub3. – Текст : электронный // Cochrane Database Syst Rev. – 2017. – Issue 6. – Art. CD008991.
81. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin №142: Cerclage for the Management of Cervical Insufficiency / American College of Obstetricians and Gynecologists // Obstet Gynecol. – 2014. – Vol. 123, № 2 Pt 1. – P. 372–379.
82. Analysis of Risk Factors Related to Extremely and Very Preterm Birth: A Retrospective Study / X. Ji, C. Wu, M. Chen [et al.] – DOI 10.1186/s12884-022-05119-7. –

Текст : электронный // BMC Pregnancy and Childbirth. – 2022. – Vol. 22, № 1. – Art. 818.

83. Assessment of a Cervicometer Compared to Transvaginal Ultrasound in Identifying Women With a Short Cervical Length: A Multicenter Study / J. K. Baxter, C. D. Adair, M. J. Paidas [et al.] // American Journal of Obstetrics & Gynecology. – 2016. – Vol. 215, № 2. – P. 229.e1–229.e7.

84. Association Between Features of Spontaneous Late Preterm Labor and Late Preterm Birth / A. V. Glover, A. N. Battarbee, C. Gyamfi-Bannerman [et al.] // American Journal of Perinatology. – 2020. – Vol. 37, № 4. – P. 357–364.

85. Association Between Interleukin-6 and Preterm Birth: A Meta-Analysis / Y. Chang, W. Li, Y. Shen [et al.] // Annals of Medicine. – 2023. – Vol. 55, № 2. – Art. 2284384.

86. Association Between Maternal Multimorbidity and Preterm Birth, Low Birth Weight and Small for Gestational Age: A Prospective Birth Cohort Study From the Japan Environment and Children's Study / K. Nakanishi, Y. Saijo, E. Yoshioka [et al.] // BMJ Open. – 2023. – Vol. 13, № 3. – P. e069281.

87. Associations between cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy, previous excisional treatment, cone-length and preterm delivery: a register-based study from Western Sweden / J. Wiik, C. Kärrberg, S. Nilsson [et al.] // BMC Medicine. – 2022. – Vol. 20, № 1. – Article 61.

88. Ayele, T. B. Prevalence of preterm birth and associated factors among mothers who gave birth in public hospitals of East Gojjam Zone, Ethiopia / T. B. Ayele, Y. A. Moyehodie // BMC Pregnancy Childbirth. – 2023. – Vol. 23, № 1. – Art. 204.

89. Ballabh, P. White Matter Injury in Infants With Intraventricular Haemorrhage: Mechanisms and Therapies / P. Ballabh, L. S. de Vries // Nature Reviews Neurology. – 2021. – Vol. 17, № 4. – P. 199–214.

90. Berghella, V. Cervical Assessment by Ultrasound for Preventing Preterm Delivery / V. Berghella, G. Saccone // Cochrane Database Syst Rev. – 2019. – Issue 9. – Art. CD007235.

91. Cerclage Is Associated With an Increased Risk of Preterm Birth in Women Who Had Cervical Conization / G. J. Cho, Y. T. Ouh, L. Y. Kim [et al.] // *BMC Pregnancy & Childbirth*. – 2018. – Vol. 18, № 1. – Art. 277.

92. Cervical Cerclage for Prevention of Preterm Birth and Adverse Perinatal Outcome in Twin Pregnancies With Short Cervical Length or Cervical Dilatation: A Systematic Review and Meta-Analysis / F. D'Antonio, N. Eltaweel, S. Prasad [et al.] // *PLOS Medicine*. – 2023. – Vol. 20, № 8. – Art. e1004266.

93. Cervical Insufficiency: A Noteworthy Disease with Controversies / Y. Han, M. Li, H. Ma, H. Yang // *Journal of Perinatal Medicine*. – 2020. – Vol. 48, № 7. – P. 648–655.

94. Cervical Length Screening for Prevention of Preterm Birth in Singleton Pregnancy With Threatened Preterm Labor: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Using Individual Patient-Level Data / V. Berghella, M. Palacio, A. Ness [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2017. – Vol. 49, № 3. – P. 322–329.

95. Changes in Long-Term Prognosis With Increasing Postnatal Survival and Occurrence of Postnatal Morbidities in Extremely Preterm Infants Offered Intensive Care: A Prospective Observational Study / J. L. Y. Cheong, K. J. Lee, R. A. Boland [et al.] // *Lancet Child & Adolescent Health*. – 2018. – Vol. 2, № 12. – P. 872–879.

96. Clinical Efficacy of Pulmonary Surfactant Combined with Budesonide for Preventing Bronchopulmonary Dysplasia in Very Low Birth Weight Infants / J. Pan, M. W. Chen, W. Q. Ni [et al.] // *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*. – 2017. – Vol. 19, № 2. – P. 137–141.

97. Cobo, T. Risk Factors for Spontaneous Preterm Delivery / T. Cobo, M. Kacerovsky, B. Jacobsson // *International Journal of Gynaecology & Obstetrics*. – 2020. – Vol. 150, № 1. – P. 17–23.

98. Combined vaginal progesterone and cervical cerclage in the prevention of preterm birth: a systematic review and meta-analysis / A. M. Aubin, L. Mc. Auliffe, K. Williams [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology–Maternal–Fetal Medicine*. – 2023. – Vol. 5, № 8. – Article 101024.

99. Conde-Agudelo, A. Does Vaginal Progesterone Prevent Recurrent Preterm Birth in Women With a Singleton Gestation and History of Spontaneous Preterm Birth? Evidence From a Systematic Review and Meta-Analysis / A. Conde-Agudelo, R. Romero // *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. – 2022. – Vol. 227, № 3. – P. 440–461.e2.

100. Continued improvement in morbidity reduction in extremely premature infants / J. Kaempf, M. Morris, E. Steffen [et al.] // *Archives of Disease in Childhood—Fetal and Neonatal Edition*. – 2021. – Vol. 106. – P. 265–270.

101. da Fonseca, E. B. Birth Prevention / E. B. da Fonseca, R. Damião, D. A. Moreira // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. – 2020. – Vol. 69. – P. 40–49.

102. De Luca, D. Respiratory Distress Syndrome in Preterm Neonates in the Era of Precision Medicine: A Modern Critical Care-Based Approach / D. De Luca // *Pediatric Neonatology*. – 2021. – Vol. 62 Suppl 1. – P. S3–S9.

103. Decreasing trend in preterm birth and perinatal mortality, do disparities also decline? / A. C. J. Ravelli, M. Eskes, J. A. M. van der Post [et al.] // *BMC Public Health*. – 2020. – Vol. 20, № 1. – Article 783.

104. Dinsmoor, M. J. Obesity, Preterm Birth, and Neonatal Outcomes / M. J. Dinsmoor, L. G. Ugwu // *American Journal of Obstetrics & Gynecology: Maternal-Fetal Medicine*. – 2023. – Vol. 5, № 6. – Art. 100949.

105. Doppler sonography of uterine arteries at 20–23 weeks: risk assessment of adverse pregnancy outcome by quantification of impedance and notch / R. Becker, R. Vonk, W. Vollert, M. Entezami // *Journal of Perinatal Medicine*. – 2002. – Vol. 30. – P. 388–394.

106. Dydrogesterone and Pre-Term Birth / I. Hudic, A. E. Schindler, J. Szekeres-Bartho, B. Stray-Pedersen // *Hormones and Molecular Biology Clinical Investigation*. – 2016. – Vol. 27, № 3. – P. 81–83.

107. Early Vaginal Progesterone Versus Placebo in Twin Pregnancies for the Prevention of Spontaneous Preterm Birth: A Randomized Double-Blind Trial /

A. Rehal, Z. Benkő, C. De Paco Matallana [et al.] // American Journal of Obstetrics & Gynecology. – 2021. – Vol. 224, № 1. – P. 86.e1–86.e19.

108. Effect of mode of delivery on perinatal outcome in severe preterm birth: systematic review and meta-analysis / E. Demertzidou, C. Chatzakis, P. Cavolett [et al.] // Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. – 2023. – Vol. 62, № 4. – P. 471–485.

109. Efficacy of Laparoscopic and Trans-abdominal Cerclage (TAC) in Patients with Cervical Insufficiency: A Systematic Review and Meta-Analysis / G. Marchand, A. T. Masoud, A. Azadi [et al.] – Journal of Minimally Invasive Gynecology. – 2021. – Vol. 28 (Iss. 11). – P. S102.

110. Electronic resource (<https://emedicine.medscape.com/article/260998-overview?form=fpf>) // Date accessed: September 3, 2025.

111. Electronic resource (https://www.nichd.nih.gov/health/topics/preterm/conditioninfo/who_risk) // Дата обращения: 04.05.2023.

112. Endometriosis and obstetrics complications: a systematic review and meta-analysis / F. Zullo, E. Spagnolo, G. Saccone [et al.] // Fertility and Sterility. – 2017. – Vol. 108, № 4. – P. 667–72.e5.

113. Endometriosis and Risk of Adverse Pregnancy Outcomes / L. V. Farland, J. Prescott, N. Sasamoto [et al.] // Obstetrics & Gynecology. – 2019. – Vol. 134, № 3. – P. 527–536.

114. Endoscopic Transabdominal Cervical Cerclage Replacement After Recurrent Late Miscarriage / M. Hirsch, D. Reisel, E. Saridogan, A. L. David // BMJ Case Reports. – 2022. – Vol. 15, № 2. – Art. e247757.

115. Epidemiology of Preterm Birth in Ethiopia: Systematic Review and Meta-Analysis / K. F. Muchie, A. M. Lakew, D. F. Teshome [et al.] // BMC Pregnancy and Childbirth. – 2020. – Vol. 20, № 1. – Art. 1–12.

116. Factors associated with premature birth: a case-control study / E. C. Defilipo, P. S. C. Chagas, C. M. Drumond, L. C. Ribeiro // Revista Paulista de Pediatria. – 2022. – Vol. 40. – P. e2020486.

117. FIGO Good Practice Recommendations on Cervical Cerclage for Prevention of Preterm Birth / A. Shennan, L. Story, B. Jacobsson, W. A. Grobman // International Journal of Gynaecology and Obstetrics. – 2021. – Vol. 155, № 1. – P. 19–22.

118. Firichenko, S. V. The Impact of Cervical Conization Size with Subsequent Cervical Length Changes on Preterm Birth Rates in Asymptomatic Singleton Pregnancies / S. V. Firichenko, M. Stark, O. A. Mynbaev // Scientific Reports. – 2021. – Vol. 11, № 1. – Art. 19703.

119. Ganddell, D. L. FDA Approved vs. Pharmacy Compounded 17-OHPC—Current Issues for Obstetricians to Consider in Reducing Recurrent Preterm Birth / D. L. Ganddell, M. D. Randell, J. L. Gudeman // Current Medical Research and Opinion. – 2020. – Vol. 36, № 8. – P. 1393–1401.

120. Genetic studies of gestational duration and preterm birth / G. Zhang, A. Srivastava, J. Bacelis [et al.] // Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. – 2018. – P. S1521–6934(18)30110-X.

121. Genetics, Epigenetics, and Transcriptomics of Preterm Birth / V. G. Jain, N. Monangi, G. Zhang, L. J. Muglia // American Journal of Reproductive Immunology. – 2022. – Vol. 88, № 4. – Art. no. e13600.

122. Georges, H. M. Predictors of Preterm Birth / H. M. Georges, E. R. Norwitz, V. M. Abrahams // Physiology (Bethesda). – 2025. – Vol. 40, № 1. – P. 0.

123. Hall, D. R. Transabdominal Cerclage During Pregnancy: A Retrospective Single Operator Series Over a Quarter Century / D. R. Hall, M. Van de Vyver // International Journal of Gynaecology and Obstetrics. – 2023. – Vol. 160, № 3. – P. 926–932.

124. Haruna, Y. Prophylactic Cervical Cerclage in Cases Following Cervical Conization at a Japanese Perinatal Center / Y. Haruna, Y. Shibata, S. Suzuki // Cureus. – 2024. – Vol. 16, № 2. – Art. e54639.

125. Identification of risk factors for incident cervical insufficiency in nulliparous and parous women: a population-based case-control study / L. Meng,

S. Öberg, A. Sandström [et al.] // BMC Medicine. – 2022. – Vol. 20, № 1. – Article 348.

126. Impact of Different Stages of Intrauterine Inflammation on Outcome of Preterm Neonates: Gestational Age-Dependent and Independent Effect / C. Pietrasanta, L. Pugni, D. Merlo [et al.] // PLOS ONE. – 2019. – Vol. 14, № 2. – Art. no. e0211484.

127. Impact of Maternal Pre-Pregnancy Body Mass Index on Maternal, Fetal and Neonatal Adverse Outcomes in Worldwide Populations: A Systematic Review and Meta-Analysis / H. Vats, R. Saxena, M. P. Sachdeva [et al.] // Obesity Research & Clinical Practice. – 2021. – Vol. 15, № 6. – P. 536–545.

128. Improved Survival of Periviable Infants after Alteration of the Threshold of Viability by the Neonatal Resuscitation Program 2015 / Y. J. Chen, W. H. Yu, L. W. Chen [et al.] – 2021. – Vol. 8, № 1. – Article 23.

129. Incidence and Predictors of Bronchopulmonary Dysplasia Development and Severity Among Preterm Infants Born at 32 Weeks of Gestation or Less / A. Abushahin, S. G. Hamad, A. Sabouni [et al.] // Cureus. – 2024. – Vol. 16, № 4. – Article e59425.

130. Incidence of Neonatal Necrotizing Enterocolitis in High-Income Countries: A Systematic Review / C. Battersby, T. Santhalingam, K. Costeloe, N. Modi // Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition. – 2018. – Vol. 103. – P. F182–F189.

131. Increasing Pre-pregnancy Body Mass Index and Pregnancy Outcomes in the United States / O. A. Akinyemi, R. Tanna, S. Adetokunbo [et al.] // Cureus. – 2022. – Vol. 14, № 9. – Art. e28695.

132. In-Hospital Morbidity, Care Practices, and 2-Year Outcomes for Extremely Preterm Infants in the US, 2013-2018 / E. F. Bell, S. R. Hintz, N. I. Hansen [et al.] // JAMA. – 2022. – Vol. 327, № 3. – P. 248–263.

133. Intelligent System Based on Data Mining Techniques for Prediction of Preterm Birth for Women With Cervical Cerclage / H. Rawashdeh, S. Awawdeh, F. Shannag [et al.] // Computational Biology and Chemistry. – 2020. – Vol. 85. – Art. no. 107233.

134. Interventions to Prevent Spontaneous Preterm Birth in Women With Singleton Pregnancy Who Are at High Risk: Systematic Review and Network Meta-Analysis / A. Care, S. J. Nevitt, N. Medley [et al.] // *British Medical Journal*. – 2022. – Vol. 376. – Art. e064547.

135. Intraventricular Hemorrhage in Premature Infants: A Historical Review / J. Deger, E. A. Goethe, M. A. LoPresti, S. Lam // *World Neurosurgery*. – 2021. – Vol. 153. – P. 21–25.

136. Jones, I. H. Contemporary Outcomes for Infants with Necrotizing Enterocolitis-A Systematic Review / I. H. Jones, N. J. Hall // *Journal of Pediatrics*. – 2020. – Vol. 220. – P. 86–92.

137. Kenyon, S. Antibiotics for preterm rupture of membranes / S. Kenyon, M. Boulvain, J. P. Neilson // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2013. – Iss. 2. – P. CD001058.

138. Khandre, V. Preterm Birth: An Overview / V. Khandre, J. Potdar, A. Keerti // *Cureus*. – 2022. – Vol. 14, № 12. – Art. e33006.

139. Koire, A. Family History Is a Predictor of Current Preterm Birth / A. Koire, D. M. Chu, K. Aagaard // *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*. – 2021. – Vol. 3, № 1. – Art. no. 100277.

140. Koivu, A. Predicting Risk of Stillbirth and Preterm Pregnancies with Machine Learning / A. Koivu, M. Sairanen // *Health Information Science and Systems*. – 2020. – Vol. 8, № 1. – Art. 14.

141. Kuo, M.-F. Surgical Management of Intraventricular Hemorrhage and Post-Hemorrhagic Hydrocephalus in Premature Infants / M.-F. Kuo // *Biomedical Journal*. – 2020. – Vol. 43, № 3. – P. 268–276.

142. Lee, K. S. Application of Artificial Intelligence in Early Diagnosis of Spontaneous Preterm Labor and Birth / K. S. Lee, K. H. Ahn // *Diagnostics*. – 2020. – Vol. 10, № 9. – Art. 733.

143. Lee, W. L. Risk Factors Associated with Preterm Premature Rupture of Membranes (PPROM) / W. L. Lee, W. H. Chang, P. H. Wang // *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2021. – Vol. 60, № 5. – P. 805–806.

144. Liu, L. Profound Effect of Pulmonary Surfactant on the Treatment of Preterm Infants with Respiratory Distress Syndrome / L. Liu, Q. Deng // *Contrast Media & Molecular Imaging*. – 2022. – Vol. 2022. – Art. 4166994.
145. Locke, A. Imaging of Premature Infants / A. Locke, S. Kanekar // *Clinical Perinatology*. – 2022. – Vol. 49, № 3. – P. 641–655.
146. Mohanty, T. Effect of Bacterial Vaginosis on Preterm Birth: A Meta-Analysis / T. Mohanty, P. P. Doke, S. R. Khuroo // *Archives of Gynecology and Obstetrics*. – 2023. – Vol. 308, № 4. – P. 1247–1255.
147. Mortality of Periviable and Extremely Premature Infants and Their Impact on the Overall Neonatal Mortality / H. S. Falciglia, R. C. Merkel, V. Glover [et al.] // *Scientific Reports*. – 2020. – Vol. 10, № 1. – Art. 2503.
148. Mortality, In-Hospital Morbidity, Care Practices, and 2-Year Outcomes for Extremely Preterm Infants in the US, 2013-2018 / E. F. Bell, S. R. Hintz, N. I. Hansen [et al.] // *JAMA*. – 2022. – Vol. 327, № 3. – P. 248–263.
149. Motor Trajectories From Birth to Five Years of Children Born at Less Than 30 Weeks' Gestation: Early Predictors and Functional Implications. Protocol for a Prospective Cohort Study / A. J. Spittle, J. L. McGinley, D. Thompson [et al.] // *Journal of Physiotherapy*. – 2016. – Vol. 62, № 4. – P. 222–223.
150. Necrotizing Enterocolitis: Current Understanding of the Prevention and Management / X. Hu, H. Liang, F. Li [et al.] // *Pediatric Surgery International*. – 2024. – Vol. 40, № 1. – P. 32.
151. Nelson, D. B. A Chronicle of the 17-Alpha Hydroxyprogesterone Caproate Story to Prevent Recurrent Preterm Birth / D. B. Nelson, D. D. McIntire, K. J. Leveno // *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. – 2021. – Vol. 224, № 2. – P. 175–186.
152. Neonatal morbidity and mortality by mode of delivery in very preterm neonates / L. D. Zahedi-Spung, N. Raghuraman, G. A. Macones [et al.] // *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. – 2022. – Vol. 226, № 1. – P. 114.e1–114.e7.
153. Neonatal outcomes between trial of labor and cesarean delivery for extreme preterm infants / I. Gilboa, D. Gabbai, Y. Yogev [et al.] // *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*. – 2025. – Vol. 169, № 2. – P. 671–678.

154. Norman, M. Progress, Problems, and Prospects in the Intensive Care of Extremely Preterm Infants / M. Norman // JAMA. – 2022. – Vol. 327, № 3. – P. 225–226.
155. O'Brien, J. M. Prevention of Preterm Birth with Vaginal Progesterone or 17-Alpha-Hydroxyprogesterone Caproate: A Critical Examination of Efficacy and Safety / J. M. O'Brien, D. F. Lewis // American Journal of Obstetrics & Gynecology. – 2016. – Vol. 214, № 1. – P. 45–56.
156. Obstetric outcomes in Chinese women with endometriosis: a retrospective cohort study / H. Lin, J. H. Leng, J. T. Liu, J. H. Lang // Chinese Medical Journal. – 2015. – Vol. 128, № 4. – P. 455–458.
157. Outcomes for Extremely Premature Infants / H. C. Glass, A. T. Costarino, S. A. Stayer [et al.] // Anesthesia & Analgesia. – 2015. – Vol. 120, № 6. – P. 1337–1351.
158. Overview of the global and US burden of preterm birth / V. C. Ward, A. C. Lee, S. Hawken [et al.] // Clinics in Perinatology. – 2024. – Vol. 51, № 2. – P. 301–311.
159. Perinatal Risk Factors for Mortality in Very Preterm Infants-A Nationwide, Population-Based Discriminant Analysis / M. Norman, D. Nilsson, J. Trygg, S. Håkansson // Acta Paediatrica. – 2022. – Vol. 111, № 8. – P. 1526–1535.
160. Perinatal Risk Factors for Neonatal Early-Onset Sepsis: A Meta-Analysis of Observational Studies / L. Guo, W. Han, Y. Su, N. Wang [et al.] // Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. – 2023. – Vol. 36, № 2. – P. 2259049.
161. Perlman, J. M. Periventricular-Intraventricular Hemorrhage in the Premature Infant-A Historical Perspective / J. M. Perlman // Seminars in Perinatology. – 2022. – Vol. 46, № 5. – Art. no. 151591.
162. Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome / D. M. Bond, P. Middleton, K. M. Levett [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2017. – Issue 3. – P. CD004735.
163. Polin, R. A. Surfactant Replacement Therapy for Preterm and Term Neonates With Respiratory Distress / R. A. Polin, W. A. Carlo // Pediatrics. – 2014. –

Vol. 133. – P. 156–163.

164. Predicting death and survival without major morbidity for extremely preterm infants using information on hospital admission: a multicenter cohort study / X. Cao, S. Li, X. Gu [et al.] // *Translational Pediatrics*. – 2025. – Vol. 14, № 5. – P. 927–938.

165. Predicting Preterm Birth Using Proteomics / I. Marić, D. K. Stevenson, N. Aghaeepour [et al.] // *Clinical Perinatology*. – 2024. – Vol. 51, № 2. – P. 391–409.

166. Prediction model for spontaneous preterm birth less than 32 weeks of gestation in low-risk women with mid-trimester short cervical length: a retrospective cohort study / X. Huang, Y. Zhou, B. Liu [et al.] // *BMC Pregnancy and Childbirth*. – 2024. – Vol. 24, № 1. – Article 621.

167. Prediction of Preterm Birth With Serial Measurements of Ultrasound Markers / I. V. Camen, M. M. Manolea, S. C. Vrabie [et al.] // *Current Health Sciences Journal*. – 2022. – Vol. 48, № 2. – P. 162–168.

168. Prediction of Preterm Delivery in Symptomatic Women Using PAMG-1, Fetal Fibronectin and pHIGFBP-1 Tests: Systematic Review and Meta-Analysis / J. C. Melchor, A. Khalil, D. Wing [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2018. – Vol. 52. – P. 442–451.

169. Presentation and Outcomes of Early and Late Onset Neonatal Sepsis in a Nigerian Hospital / E. Ogundare, A. Akintayo, T. Aladekomo [et al.] // *African Health Sciences*. – 2019. – Vol. 19, № 3. – P. 2390–2399.

170. Preterm Labor Is Characterized by High Abundance of Amniotic Fluid Prostaglandins in Patients With Intra-Amniotic Infection or Sterile Intra-Amniotic Inflammation / H. N. Peiris, R. Romero, K. Vaswani [et al.] // *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 2021. – Vol. 34, № 24. – P. 4009–4024.

171. Prevalence and Factors Associated With Preterm Birth in a Rural District Hospital, Rwanda / H. C. Nwankwo, M. Habtu, E. Rutayisire, R. Kalisa // *Pan African Medical Journal*. – 2022. – Vol. 43. – Art. no. 173.

172. Prevalence of preterm birth and risk factors associated with it at different gestational ages: a multicenter retrospective survey in China / Y. J. Zhang, Y. Zhu,

L. Zhu [et al.] // Saudi Medical Journal. – 2022. – Vol. 43, № 6. – P. 599–609.

173. Prevalence of Preterm Birth in Scandinavian Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis / S. Behboudi-Gandevani, R. Bidhendi-Yarandi, M. Hossein Panahi [et al.] // Journal of International Medical Research. – 2023. – Vol. 51, № 10. – Art. 3000605231203843.

174. PROGRESS Study Consortium and NGFN-Nationales Genomforschungsnetz Deutschland. Ante-, peri- and postnatal factors associated with intraventricular hemorrhage in very premature infants / M. Poryo, J. C. Boeckh, L. Gortner [et al.] // Early Human Development. – 2018. – Vol. 116. – P. 1–8.

175. Prospective, non-blinded, randomized controlled trial on early administration of pulmonary surfactant guided by lung ultrasound scores in very preterm infants: study protocol / J. Zhang, H. Liu, Y. Zhang [et al.] // Frontiers in Pediatrics. – 2024. – Vol. 12. – Article 1411068.

176. Prostaglandin and Prostamide Concentrations in Amniotic Fluid of Women With Spontaneous Labor at Term With and Without Clinical Chorioamnionitis / H. N. Peiris, R. Romero, K. Vaswani [et al.] // Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids. – 2020. – Vol. 163. – Art. no. 102195.

177. Protective Effect of EBF Transcription Factor 1 (EBF1) Polymorphism in Sporadic and Familial Spontaneous Preterm Birth: Insights from a Case-Control Study / T. Mladenović, J. Wagner, M. Kadivnik [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2024. – Vol. 25, № 20. – Art. 11192.

178. Review of Necrotizing Enterocolitis and Spontaneous Intestinal Perforation: Clinical Presentation, Treatment, and Outcomes / L. A. Rausch, D. N. Hanna, A. Patel, M. L. Blakely // Clinical Perinatology. – 2022. – Vol. 49, № 4. – P. 955–964.

179. Risk Factors for Preterm Birth: A Prospective Cohort Study / C. X. Ye, S. B. Chen, T. T. Wang [et al.] // Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. – 2021. – Vol. 23, № 12. – P. 1242–1249.

180. Risk Factors for Preterm Birth: An Umbrella Review of Meta-Analyses of Observational Studies / I. Mitrogiannis, E. Evangelou, A. Efthymiou [et al.] // BMC Medicine. – 2023. – Vol. 21, № 1. – Art. 494.

181. Risk of Early Birth Among Women With a Urinary Tract Infection: A Retrospective Cohort Study / R. J. Baer, N. Nidey, G. Bandoli [et al.] // AJP Rep. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. e5–e14.

182. Saridogan, E. Preconception Laparoscopic Transabdominal Cervical Cerclage for the Prevention of Midtrimester Pregnancy Loss and Preterm Birth: A Single Centre Experience / E. Saridogan, O. P. O'Donovan, A. L. David // Facts, Views & Vision in ObGyn. – 2019. – Vol. 11, № 1. – P. 43–48

183. Schindler, A. E. Present and Future Aspects of Dyrogesterone in Prevention or Treatment of Pregnancy Disorders: An Outlook / A. E. Schindler // Hormones and Molecular Biology and Clinical Investigation. – 2016. – Vol. 27, № 2. – P. 49–53.

184. Shynlova, O. Progesterone Control of Myometrial Contractility / O. Shynlova, L. Nadeem, S. Lye // Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. – 2023. – Vol. 234. – Art. no. 106397.

185. Sim, W. H. Maternal and neonatal outcomes following expectant management of preterm prelabor rupture of membranes before viability / W. H. Sim, H. Ng, P. Sheehan // Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. – 2020. – Vol. 33, № 4. – P. 533–541.

186. Spontaneous preterm birth: involvement of multiple feto-maternal tissues and organ systems, differing mechanisms, and pathways / MS. Jr. Vidal, R. C. V. Lintao, M. E. L. Severino [et al.] // Frontiers in Endocrinology. – 2022. – Vol. 13. – Article 1015622.

187. Swedish and American Studies Show That Initiatives to Decrease Maternal Obesity Could Play a Key Role in Reducing Preterm Birth / J. B. Gould, J. Mayo, G. M. Shaw, D. K. Stevenson // Acta Paediatr. – 2014. – Vol. 103, № 6. – P. 586–591.

188. Swidsinski, S. Bacterial Vaginosis–Vaginal Polymicrobial Biofilms and Dysbiosis / S. Swidsinski, W. M. Moll, A. Swidsinski // *Deutsche Ärzteblatt International*. – 2023. – Vol. 120, № 20. – P. 347–354.

189. Sykes, L. Efficacy of Progesterone for Prevention of Preterm Birth / L. Sykes, P. R. Bennett // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. – 2018. – Vol. 52. – P. 126–136.

190. The Effect of Gestational Age and Cervical Length Measurements in the Prediction of Spontaneous Preterm Birth in Twin Pregnancies: An Individual Patient Level Meta-Analysis / L. M. Kindinger, L. C. Poon, S. Cacciatore [et al.] // *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. – 2016. – Vol. 123. – P. 877–884.

191. The Female Vaginal Microbiome in Health and Bacterial Vaginosis / X. Chen, Y. Lu, T. Chen, R. Li // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2021. – Vol. 11. – Art. 631972.

192. The impact of mode of delivery on neonatal outcome in preterm births / O. Gluck, D. Tairy, J. Bar, G. Barda // *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. – 2021. – Vol. 34, № 8. – P. 1183–1189.

193. The influence of uterine fibroids on adverse outcomes in pregnant women: a meta-analysis / H. Li, Z. Hu, Y. Fan, Y. Hao // *BMC Pregnancy and Childbirth*. – 2024. – Vol. 24, № 1. – Article 345.

194. The ominous association between severe endometriosis, in vitro fertilization, and placenta previa: raising awareness, limiting risks, informing women / P. Vercellini, M. P. Frattaruolo, G. Barbara [et al.] // *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. – 2018. – Vol. 125, № 1. – P. 12–15.

195. The risk factors of preterm birth: a multicenter case-control survey in China in 2018 / Y. J. Zhang, J. Shen, S. B. Lin [et al.] // *Journal of Paediatrics and Child Health*. – 2022. – Vol. 58, № 8. – P. 1396–1406.

196. The risk of preterm birth in women with uterine fibroids: a systematic review and meta-analysis / A. J. EMC Landman, E. E. Don, G. Vissers [et al.] // *PLOS ONE*. – 2022. – Vol. 17, № 6. – e0269478.

197. Tian, Y. Review of Roles of Uterine Artery Doppler in Pregnancy Complications / Y. Tian, X. Yang // *Frontiers in Medicine*. – 2022. – Vol. 9. – Article 813343.

198. Transabdominal Cerclage (TAC) as a New Tool for the Treatment of Cervical Incompetence (CI) / S. Ishioka, T. Mariya, M. Someya, T. Saito // *Annals of Translational Medicine*. – 2020. – Vol. 8, № 9. – Art. 571.

199. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993–2012 / B. J. Stoll, N. I. Hansen, E. F. Bell [et al.] / Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network // *JAMA*. – 2015. – Vol. 314, № 10. – P. 1039–1051.

200. Umbilical Cord Prostaglandins in Term and Preterm Parturition / J. S. Hong, R. Romero, D. C. Lee [et al.] // *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 2016. – Vol. 29, № 4. – P. 523–531.

201. Use of Surfactant Beyond Respiratory Distress Syndrome, What Is the Evidence? / R. K. Desai, H. Yildiz Atar, S. Lakshminrusimha, R. M. Ryan // *Journal of Perinatology*. – 2024. – Vol. 44, № 4. – P. 478–487.

202. Uterine fibroids increase the risk of preterm birth and other adverse birth events: a systematic review and meta-analysis / X. Wang, G. Wang, R. Han [et al.] // *Translational Pediatrics*. – 2022. – Vol. 11, № 6. – P. 978–986.

203. Vaginal birth vs caesarean section for extremely preterm vertex infants: a systematic review and meta-analyses / A. Jarde, Y. Y. Feng, K. A. Viaje [et al.] // *Archives of Gynecology and Obstetrics*. – 2020. – Vol. 301, № 2. – P. 447–458.

204. Vaginal Progesterone Decreases Preterm Birth and Neonatal Morbidity and Mortality in Women With a Twin Gestation and Short Cervix: An Updated Meta-Analysis of Individual Patient Data / R. Romero, A. Conde-Agudelo, W. El-Refaie [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2017. – Vol. 49, № 3. – P. 303–314.

205. Vaginal Progesterone for Preventing Preterm Birth and Adverse Perinatal Outcomes in Singleton Gestations With a Short Cervix: A Meta-Analysis of Individual Patient Data / R. Romero, A. Conde-Agudelo, E. da Fonseca [et al.] // *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. – 2018. – Vol. 218, № 2. – P. 161–180.

206. Vaginal Progesterone for the Prevention of Recurrent Spontaneous Preterm Birth / V. Berghella, M. Guleren, A. Roman, R. C. Boelig // American Journal of Obstetrics & Gynecology: Maternal-Fetal Medicine. – 2023. – Vol. 5, № 10. – Art. 101116.
207. Vaginal Progesterone Versus Intramuscular 17-Hydroxyprogesterone Caproate for Prevention of Recurrent Preterm Birth: A Randomized Controlled Trial / R. C. Boelig, C. N. Schoen, H. Frey [et al.] // American Journal of Obstetrics & Gynecology. – 2022. – Vol. 226, № 5. – P. 722.e1–722.e12.
208. Variations in Very Preterm Birth Rates in 30 High-Income Countries: Are Valid International Comparisons Possible Using Routine Data? / M. Delnord, A. D. Hindori-Mohangoo, L. K. Smith [et al.] // BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. – 2017. – Vol. 124, № 5. – P. 785–794.
209. Walani, S. R. Global burden of preterm birth / S. R. Walani // International Journal of Gynaecology and Obstetrics. – 2020. – Vol. 150, № 1. – P. 31–33.
210. Wang, E. Urinary Tract Infections and Risk of Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-Analysis / E. Wang, P. Tang, C. Chen // Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo. – 2024. – Vol. 66. – Art. no. e54.
211. Wierzchowska-Opoka, M. Emergency Cervical Cerclage / M. Wierzchowska-Opoka, Ż. Kimber-Trojnar, B. Leszczyńska-Gorzelak // Journal of Clinical Medicine. – 2021. – Vol. 10, № 6. – Art. no. 1270.
212. Wood, E. M. Prostaglandins in biofluids in pregnancy and labour: a systematic review / E. M. Wood, K. K. Hornaday, D. M. Slater // PLOS ONE. – 2021. – Vol. 16, № 11. – P. e0260115.