

ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ — НЕРЕШЕННАЯ ПРОБЛЕМА XXI ВЕКА

В. Е. Радзинский, А. А. Оразмурадов*, И. В. Савенкова, К. Ф. Дамирова,
Х. Хаддад

*Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский университет дружбы народов»,
ул. Миклухо-Маклая, д. 6, г. Москва, 117198, Россия*

Аннотация

Преждевременные роды (ПР) — одна из значимых проблем в охране здоровья матери и ребенка, в настоящее время не имеющая тенденции к снижению. Риск смерти недоношенных детей в 25–35 раз выше, чем доношенных. А мертворождаемость при ПР регистрируется в 8–13 раз чаще, чем при своевременных. Тяжесть осложнений, связанных с недоношенностью, обратно пропорциональна гестационному сроку. В целом ПР обуславливают до 70% перинатальной смертности. ПР обозначены на последнем Конгрессе FIGO (2018) как не решенная и не решаемая современными методами проблема. Отсутствие научных основ не только этиологии, но и патогенеза ПР не позволяет достичь практических результатов ни в профилактике, ни в лечении этого осложнения беременности. Итог: за последние 60 лет в мире не произошло снижения частоты ПР, она составляет 9,5% всех родов (с небольшими различиями между экономически более и менее состоятельными странами), ежегодно рождается 15 000 000 недоношенных детей. В настоящее время для улучшения перинатальных исходов ПР необходимо решить две задачи: первое — понять механизм ПР, второе — отработать тактику, которая позволит на всех этапах оказания медицинской помощи проводить мероприятия, которые могут отсрочить, предупредить дистресс-синдром, улучшить внеутробное состояние плода. В статье рассмотрены ключевые моменты диагностики, лечения, профилактики преждевременных родов, их влияние на неонатальную заболеваемость и смертность.

Ключевые слова: преждевременные роды, токолиз, неонатальная смертность, ретинопатия недоношенных, истмико-цервикальная недостаточность, родовое излитие околоплодных вод, извлечение плода в целом плодном пузыре

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А., Савенкова И.В., Дамирова К.Ф., Хаддад Х. Преждевременные роды — нерешенная проблема XXI века. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(4): 27–37. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-4-27-37>

Поступила 10.06.2020

Принята после доработки 02.07.2020

Опубликована 27.08.2020

PRETERM LABOUR: AN OPEN PROBLEM IN XXI CENTURY

Viktor E. Radzinsky, Agamurad A. Orazmuradov*, Irina V. Savenkova,
Kemer F. Damirova, Halil Haddad

RUDN University,
Miklukho-Maklaya str., 6, Moscow, 117198, Russia

Abstract

Preterm labour (PL) is a relevant problem in maternal and child healthcare displaying a persistent trend. The risk of death is 25–35 times higher in premature infants than in normal children, whilst PL-associated stillbirth is 8–13 times more frequent over term labours. Severity of complications with prematurity is inversely proportional to the term of gestation. In general, PLs account for up to 70% of perinatal mortality. At the last FIGO Congress in 2018, PL was identified as an unsolved problem with no current treatment. Lack of scientific grounds for the PL aetiology and pathogenesis precludes practical success alike in prevention and treatment of this complication of pregnancy. In the bottom line, the past 60 years have not witnessed a global decline in the PL rate, it reaches to 9.5% of total births (with a slight variation depending on national commonwealth), and 15m premature infants are born annually. Two challenges currently face improvement of the PL perinatal outcomes: understanding the mechanism of PL and developing a strategy to render support at each stage of medical care to postpone, prevent the distress syndrome and sustain the foetus. The article tackles major issues in the diagnosis, treatment and prevention of preterm labour, aside with its impact on neonatal morbidity and mortality.

Keywords: preterm labour, tocolysis, neonatal mortality, retinopathy in prematurity, cervical insufficiency, prenatal amniotic fluid, foetal extraction in whole foetal bladder

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Radzinsky V.E., Orazmuradov A.A., Savenkova I.V., Damirova K.F., Haddad H. Preterm labour: an open problem in XXI century. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(4): 27–37. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-4-27-37>

Submitted 10.06.2020

Revised 02.07.2020

Published 27.08.2020

Преждевременные роды (ПР) — одна из значимых проблем в охране здоровья матери и ребенка, в настоящее время не имеющая тенденции к снижению [1]. Ежегодно 15 млн детей рождаются преждевременно [2]. В последние десятилетия отмечается тенденция к росту ПР во всем мире, отчасти обусловленная увеличением числа многоплодных беременностей, наступивших в результате экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [2, 3].

Согласно определению ВОЗ, преждевременными называют роды, наступившие в сроки беременности от 22 до 36 недель и 6 дней (154–259 дней) начиная с первого дня последней нормальной менструации при регулярном менструальном цикле, при этом масса тела плода составляет от 500 до 2500 г. [3].

Риск смерти недоношенных детей в 25–35 раз выше, чем доношенных. А мертворождаемость

при ПР регистрируется в 8–13 раз чаще, чем при своевременных [4, 5]. В течение последних 30 лет были достигнуты значительные успехи в выживании недоношенных новорожденных (применение препаратов сурфактанта, профилактики респираторного дистресс-синдрома глюкокортикоидами, оптимизация методик ИВЛ), однако ПР в цивилизованных странах до сих пор обуславливают 70% всей перинатальной смертности [1, 6, 7].

Тяжесть осложнений, связанных с недоношенностью, обратно пропорциональна гестационному сроку ПР [3]. Среди новорожденных с экстремально низкой массой тела (500–1000 г) доля выживших составляет около 50%, но здоровы среди них всего лишь 10–25%. Качество жизни таких детей ухудшают бронхолегочная дисплазия, ретинопатия недоношенных (РН), нейросенсорная тугоухость [1].

При переходе в 2012 г. здравоохранения РФ на международные стандарты выхаживания и регистрации новорожденных (масса тела при рождении от 500 г и срок гестации от 22 недель) ситуация усугубляется тем, что у данного контингента младенцев ретинопатия возникает не только чаще, но и протекает тяжелее [8].

Ретинопатия — тяжелое вазопротрофиеративное заболевание, в основе патогенеза которого лежит незрелость структуры сетчатки и незавершенность ее васкуляризации на момент преждевременных родов.

В зависимости от гестационного возраста (ГВ) при рождении частота развития РН составляет: среди детей, родившихся до 28-й недели беременности — 77,4%, до 30-й недели — 48,5%, до 32-й недели — 31,2%. В зависимости от веса при рождении частота РН: до 1000 г — 55,8%, до 1250 г — 52,7%, до 1500 г — 40,3%, до 1750 г — 30,9%, до 2000 г — 24,1% [9].

Отмечена зависимость высокой частоты РН у младенцев, рожденных путем кесарева сечения [10–12].

Наиболее значимым интранатальным фактором риска РН у глубоко недоношенных детей можно считать тяжелую асфиксию в родах. Снижение первой оценки по шкале Апгар до 4 баллов и менее у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела не только повышает частоту развития тяжелых форм перинатального поражения центральной нервной системы, но и ассоциируется с РН [9].

Широкое внедрение вспомогательных репродуктивных технологий в Российской Федерации способствует неуклонному увеличению числа детей с экстремально низкой массой тела, рожденных от многоплодной беременности. Недоношенные близнецы — группа высокого риска по развитию РН [13].

При многоплодной беременности одним из существенных аспектов, определяющих ее течение и исход, является тип плацентации. Наиболее неблагоприятным является монохориальный тип, который чаще всего не обеспечивает должного фетоплацентарного кровообращения и физического развития плодов. Поэтому у монохориальных близнецов частота развития РН выше, чем у бихориальных двоен. Очередность рождения не оказывает существенного влияния на частоту развития РН, однако у младенцев, родившихся вторыми, чаще встречаются «пороговые» стадии заболевания. [13].

Частота встречаемости РН в России составляет:

- 0,2–0,3 на 1000 детского населения;

- 24,7 на 100 тыс. выживших новорожденных;
- частота тяжелых форм РН — 4–10% (каждый 10-й ребенок с РН теряет зрение) [14].

Значимость РН определяется не только ее частотой (заболевание может спонтанно регрессировать на ранних стадиях развития), но и ее прогрессирующим течением, приводящим в 40% к терминальной стадии заболевания. Благодаря внедрению в практическую деятельность скрининга РН в группах риска и профилактического лечения частота тяжелых форм существенно снизилась.

Скрининг РН в России, согласно клиническим протоколам, рекомендуется проводить на 30–31-й неделе младенческого возраста рожденным на 22–26-й неделе; с 4-й недели жизни — рожденным на 27–31-й неделе; с 3-й недели — на 32-й и более. Завершать скрининговые осмотры необходимо на основании возраста ребенка и состояния сетчатки: при завершении васкуляризации сетчатки на периферии и достижении ребенком постконцептуального возраста 42–44 недель [8].

Немаловажной является правильная постановка диагноза «угроза преждевременных родов». Опираясь лишь на субъективные болевые ощущения нельзя — это приводит к массовой гипердиагностике и, как следствие, полипрагматии, неправильному применению токолитиков, необоснованному родовозбуждению и стимуляции родовой деятельности без показаний. Диагностическая ценность биохимических маркеров — фетального фибронектина, плацентарного α 1-микроглобулина, инсулиноподобного фактора роста — невысока, ограничена лишь отрицательным прогностическим значением. Новый импульс в диагностике ПР произошел с появлением цервикометрии. С 2012 г. принято считать угрозой развития ПР длину сомкнутых внутренних поверхностей цервикального канала меньше 2,5 см. Наиболее достоверной диагностикой угрозы преждевременных родов в настоящее время остается комбинация цервикометрии (основной критерий) и биохимических маркеров [1].

Для диагностики начавшихся преждевременных родов важны два показателя: регулярные схватки (не менее 4 за 20 мин наблюдения) и динамические изменения шейки матки (укорочение и сглаживание). Изменения шейки матки являются более объективным показателем, чем оценка родовой деятельности. При длине шейки матки более 3 см вероятность начала родов в течение ближайшей недели составляет 1%. Степень раскрытия шейки матки является индикатором прогноза эффективности токолиза. При раскрытии маточного зева более 3 см токолиз, скорее всего, будет неэффективен [3].

Следующий актуальный вопрос: когда и как лечить? Применение токолитиков в течение 50 лет не привело к снижению частоты ПР. Вероятнее всего, причины кроются не только в повышенной активности миометрия. Однако токолиз дает время для профилактики респираторного дистресс-синдрома (РДС) и транспортировки беременной в стационар III уровня [1]. В России существуют два лицензированных токолитика: β -адреномиметики и ингибитор окситоциновых рецепторов — атозибан, являющийся препаратом выбора [3, 15, 16]. Основным механизмом действия атозибана заключается в блокировке окситоциновых рецепторов, что приводит к снижению тонуса и сократимости миометрия. При необходимости повторного применения введение можно начинать в любое время после первого применения препарата, повторять можно до 3 циклов. Безопасность применения и хорошая переносимость позволяют использовать его в учреждениях I и II уровня с целью своевременной транспортировки в стационар III уровня [17].

Гексопреналина сульфат — препарат группы β -адреномиметиков. При его использовании релаксация миометрия наступает путем связывания с β_2 -адренергическими рецепторами и повышением уровней внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата, что снижает сократительную активность миометрия. Однако наличие побочных эффектов ограничивает его применение [17]. Гораздо чаще в мире используются не лицензированными в России препаратами: блокаторами кальциевых каналов (нифедипин), ингибиторами циклооксигеназы — нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС) [18]. Преимущества нифедипина заключаются в меньшей выраженности побочных эффектов со стороны беременной, увеличении срока пролонгирования беременности, снижении неонатальных осложнений: некротизирующего энтероколита, неонатальной желтухи. В России нифедипин не зарегистрирован в качестве токолитического средства, и поэтому перед началом приема требуется письменное информированное согласие пациентки на его использование [3].

Нифедипин и атозибан имеют сопоставимую эффективность в пролонгировании беременности до 7 дней. По сравнению с селективными β_2 -адреномиметиками при применении нифедипина отмечается улучшение неонатальных исходов, хотя отдаленные результаты пока до конца не изучены. По данным систематического обзора с использованием уточненных косвенных сравнений отмечается тенденция к большей задержке родов, чем на 48 часов, при применении нифедипина [18].

Сульфат магния следует применять для профилактики церебральных нарушений с 26-й до 32-й недели беременности. Токолитической способностью он не обладает [1]. Наши исследования острого токолиза показали необходимость не только антенатального, но и интранатального токолиза: при развившейся родовой деятельности не отключать токолитик, а продолжать его инфузию до завершения 2-го периода родов. Это достоверно снижает частоту стремительных и быстрых родов, практически нивелируя их у повторнородящих. Это может быть фактором, уменьшающим частоту ишемических поражений мозга, сокращению длительности ИВЛ и пребывания в отделениях реанимации новорожденных [19]. Необходимость профилактики РДС до 34 недель не вызывает сомнений. Однако результаты исследований в регионах России показали, что в половине случаев профилактику РДС не проводят или выполняют не полностью. Антенатальная кортикостероидная терапия (АКТ) для ускорения созревания легких плода используется с 1972 г. Она эффективно снижает риск развития РДС и неонатальной смертности недоношенных новорожденных при сроке беременности 24–34 полные недели [2]. Препараты, используемые в качестве АКТ: бетаметазон, дексаметазон. Курсовая доза составляет 24 мг. Однако следует отметить, что профилактика РДС проводится однократно, повторные курсы могут быть нужны только спустя 2 недели после предыдущего. Токолитическая терапия и профилактика РДС показаны только при длине шейки матки менее 2,5 см [1].

Отдельный вопрос — попытка преодолеть раскрытые шейки матки механическими способами для профилактики преждевременных родов. До 2012 г. трактовка истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН) была, мягко говоря, некорректной во всем мире, диагноз ставился по анамнезу (преждевременные роды, поздние выкидыши). Имела место типичная гипердиагностика и ненужная установка пессария и наложение циркулярных швов без измерения длины шейки матки. Зато результаты были хорошими: эффективность достигала 80%, и никого не волновали те 20%, которые рожали преждевременно, практически в 2 раза превосходя мировой и в 4 раза — российский (28 недель — 1000 г) показатель ПР.

Доклад Роберта Ромеро Конгресс FIGO в сентябре 2012 г. взорвал ситуацию! Впервые продемонстрировал цифры неэффективных серкляжа и постановок пессариев при доказанных цервикометрией угрожающих ПР и бессмысленность этих манипуляций в отсутствие ИЦН. Мир

откликнулся активно, цервикометрия была включена в Клинические протоколы всех европейских стран, а после — и в Европейский протокол (Маастрихт, 2015); процесс удалось взять под контроль: без укорочения шейки матки и расширения цервикального канала применять эти методы прекратили, хотя и не повсеместно. Уже через 2 года стало возможно проанализировать эффективность применения циркулярного шва и пессария, наложенных по показаниям. Оказалось, что эффективность шва, как и пессария, невысока и практически одинакова (22–27%) [1].

Особенно серьезна проблема родоразрешения: растет количество операций кесарева сечения в интересах плода при ПР. Как показало российское многоцентровое исследование, нуждающихся в ИВЛ новорожденных, родившихся через естественные родовые пути, было в 3,5 раза больше, чем извлеченных абдоминально [2, 20]. В собственном исследовании 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. Мы разделяем позицию Уральского НИИ охраны материнства и младенчества (г. Екатеринбург, проф. Н. В. Башмакова, 2016), подтвержденную в стране и в Европе: 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 [1].

В большинстве перинатальных центров мира менее 40% ПР начинаются и завершаются само-

произвольно, в остальных случаях происходит абдоминальное родоразрешение [1]. Различия после 26 недель достоверны: заболеваемость новорожденных при оперативном завершении беременности существенно лучше, чем при самопроизвольных преждевременных родах; мертворождаемость при самопроизвольных ПР составляет 40%, при кесаревом сечении — 1,9%. Ранняя неонатальная смертность составляет, соответственно 30 и 7,9% [4]. Перинатальную смертность при ПР можно снизить, проводя родоразрешение путем кесарева сечения, но повлиять на заболеваемость детей, особенно с низкой и экстремально низкой массой тела, весьма проблематично [1, 21].

Особенностью кесарева сечения при ПР мы считаем использование технологии извлечения плода в целом плодном пузыре. Много лет используемая нами и нашими последователями, широко освещенная в научных исследованиях, в том числе диссертационных, в стране и за рубежом, эта операция позволяет снизить травматизацию ребенка при соприкосновении с руками хирурга [1, 2, 4] (рис.).

После такой «гидрозащиты» недоношенные, как и все маловесные, дети меньше нуждаются в реанимационных мероприятиях и в их длительности, минимизируется заболеваемость церебральным параличом, ускоряется выписка из стационаров 1-го и 2-го этапов. При ПР через естественные родовые пути ключевым моментом является обезболивание. Так как физиологическая денервация матки и перестройка симпат-адреналовой системы наступает к доношенному сроку беременности, каждая схватка



Рис. Извлечение плодов в целом плодном пузыре при недоношенной двойне (кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН).

Fig. Foetal extraction of premature twins in whole foetal bladder (Department of Obstetrics and Gynaecology with perinatology training at RUDN University).

при ПР — это «стресс для матери и шок для плода». Методом выбора при обезболивании ПР признана эпидуральная анестезия, обеспечивающая регионарный симпатический блок [2].

Дородовое излитие околоплодных вод (ДИВ) предшествует 30% ПР. Три основные причины неонатальной смертности связаны с ДИВ при недоношенной беременности: недоношенность, сепсис, гипоплазия легких. Риск для матери связан прежде всего с хориоамнионитом. В пределах первых суток после излития вод спонтанные роды в 26% начинаются при массе плода 500–1000 г, в 51% — при массе плода 1000–2500 г, в 81% — при массе плода более 2500 г [2, 3].

Пролонгирование беременности при сроке до 22 недель нецелесообразно из-за неблагоприятного прогноза для плода и высокой частоты гнойно-септических осложнений у матери [3].

При сроке беременности до 34 недель при отсутствии противопоказаний целесообразна выжидательная тактика: токолиз и профилактика дистресс-синдрома плода. Если необходимо родоразрешение путем операции кесарева сечения, желательнее его проводить не ранее третьих суток пребывания в стационаре (дождаться эффекта АКТ, если позволяет ситуация, пролонгировать беременность до максимально возможного) [1].

Антибиотикопрофилактику следует начинать сразу после постановки диагноза ДИВ и продолжать до рождения ребенка (в случае задержки родов она может быть ограничена 7–10 сутками) [3].

Хориоамнионит — абсолютное показание к быстрому родоразрешению. В случае отсутствия активной родовой деятельности — кесарево сечение [3].

После рождения недоношенного ребенка отсрочка пережатия пуповины на 30–120 секунд имеет ряд преимуществ по сравнению с ранним пережатием: снижается риск внутрижелудочковых кровоизлияний и анемий, требующих гемотрансфузии. Имеются убедительные данные о более благоприятном течении неонатального периода при применении методики «доения» (сцеживания) пуповины [3].

Доказана взаимосвязь между ПР и бессимптомной бактериурией, бактериальным вагинозом, не пролеченным до 20 недель беременности. В собственных исследованиях была обнаружена взаимосвязь между повышенным титром условно-патогенных микроорганизмов (*Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*) в цервикальном канале и высокой частотой преждевременных

родов [22, 23]. Однако почти 30% ПР происходит без видимой причины. Единственным доказанным фактором риска ПР являются преждевременные роды или поздние выкидыши в анамнезе [1–4].

В настоящее время основными путями улучшения исходов ПР являются регионализация и маршрутизация [4]. Преждевременные роды должны происходить в стационарах III уровня, в перинатальных центрах. В последние годы именно там получены убедительные результаты, куда из учреждений I, II уровней доставляли беременных с начатой профилактикой РДС, токолизом β -адреномиметиками или атозибаном, первую дозу которого начали вводить еще на I уровне. Однако в некоторых регионах от 8,6% до 15,6% ПР до сих пор приходится на стационары I, II уровня, не готовых к оказанию эффективной помощи недоношенным новорожденным [4]. Поэтому важно настроить логистику, исключая попадание женщин с ПР или с высокой степенью риска в учреждения I, II уровня.

Актуален также вопрос достоверной диагностики преждевременных родов. Ориентироваться лишь на субъективные болевые ощущения нельзя — это приводит к массовой гипердиагностике. Однако нередко укорочение и сглаживание шейки матки происходит бессимптомно [1].

В настоящее время в качестве пускового механизма ПР предложено рассматривать «австралийский белок» (сумма цитокинов) и гены, его кодирующие, он запускает деколлагенизацию и структурные изменения шейки матки [1]. Возможно, определение этого маркера позволит в будущем прогнозировать наступление ПР и своевременно направить беременную в учреждение соответствующего уровня [4]. Однако в настоящее время достоверным методом диагностики ПР является определение длины шейки матки с помощью трансвагинального ультразвукового исследования на 19–23-й неделе гестации [3]. Пограничное значение длины сомкнутой части шейки матки — 25 мм. В качестве вспомогательных методов диагностики можно использовать биохимические тесты [3, 4].

Согласно клиническим рекомендациям, беременным с укорочением шейки матки по данным УЗИ (менее 25 мм) при отсутствии сократительной деятельности матки с целью профилактики ПР следует назначать терапию вагинальным прогестероном [3]. Доказано, что при длине шейки матки менее 15 мм при дополнительном интравагинальном введении прогестерона частота преждевременных родов уменьшается. Беременным с преждевременными родами или позд-

ним выкидышем в анамнезе следует назначать микронизированный прогестерон до установления факта беременности [3].

Женщинам с предшествующими самопроизвольными преждевременными родами, одноплодной беременностью и длиной шейки матки менее 25 мм сроком до 24 недель беременности следует предлагать наложение кругового или П-образного шва на шейку матки для профилактики преждевременных родов [1, 3].

Что касается наложения акушерских пессариев в качестве альтернативы швов, то, по имеющимся данным, они могут быть эффективны для профилактики ПР у пациенток высокого риска, особенно у нерожавших и у беременных с короткой шейкой матки, вынашивающих двойню [3].

Несмотря на существующее в настоящее время количество доказательных исследований, панацеи от преждевременных родов нет.

Они являются комплексной медико-социальной проблемой. Продолжающиеся по сегодня исследования направлены на разработку новых эффективных методов достоверной диагностики, а главное — прогноза ПР. Однако до сих пор не найден ответ на вопрос: почему за последние 60 лет число ПР в мире не снизилось? Задачей акушеров в настоящее время является обеспечение адекватного мониторинга беременных с ПР в анамнезе, прогнозирование, маршрутизация и безопасное родоразрешение с использованием современных технологий по снижению неонатальной заболеваемости и смертности.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

Funding

The authors declare that no financial support was received for the research.

Список литературы

1. Радзинский В.Е. *Акушерская агрессия*. М.: Status Praesens; 2017. 872 с.
2. Радзинский В.Е., Костин И.Н., Оленев А.С., Гагев Ч.Г., Парыгина А.Н., Гаврилова А.А. и др. Преждевременные роды — нерешенная мировая проблема. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*, 2018; 6(S3): 55–64. DOI: 10.24411/2303-9698-2018-13909
3. *Преждевременные роды*. Клинические рекомендации (утверждены Минздравом России). Законы, кодексы и нормативно-правовые акты Российской Федерации; 2016. [обновлено 24.06.2020]. URL: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-prezhdevremennyye-rody-utv-minzdravom-rossii/>
4. Костин И.Н., Князев С.А. Откровенный разговор. *Status praesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак*. 2018; 6(53): 20–27.
5. Hamilton B.E., Martin J.A., Osterman M.J., Curtin S.C., Matthews T.J. Births: Final Data for 2014. *Natl. Vital. Stat. Rep.* 2015; 64(12): 1-64.
6. Kibel M. Outcomes of pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes between 20 and 24 weeks of gestation. *Obstetrics and Gynecology*. 2016; 128(2): 313–320. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001530
7. Wagner Ph., Sonek J., Mayr S., Abele H., Goelz R., Hoopmann M., Kagan K.O. Outcome of pregnancies with spontaneous PPRM before 24+0 weeks' gestation. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2016; 203: 121–126. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.05.018
8. *Ретинопатия недоношенных, активная фаза*. Клинические рекомендации. Российская офтальмология онлайн; 2017. URL: <https://eyepress.ru/section.aspx?4242>
9. Красногорская В.Н., Гусев А.Н., Сыромукова А.С. Факторы риска ретинопатии недоношенных на различных сроках гестации. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2019; 2(76): 11–14. DOI: 10.17238/RmJ1609-1175.2019.2.11-14
10. Александрова Г.А., Голубев Н.А., Тюрина Е.М., Огрызко Е.В., Шелепова Е.А., Шелепова Е.А. *Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации*. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава Российской Федерации. 2019. 169 с. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2019 [обновлено 31.07.2019]. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatzionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2018-god>
11. Батырева Н.В., Синицына С.С., Кравченко Е.Н., Куклина Л.В., Бойко И.А. Факторы риска очень ранних преждевременных родов. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2018; 1(72): 57–61.
12. Федеральные клинические рекомендации «Диагностика, мониторинг и лечение активной фазы ретинопатии недоношенных» (национальный протокол). *Российская педиатрическая офтальмология*. 2015; 10(1): 54–60.
13. Панова И.Е., Червоняк И.А., Тагиева Е.П. Факторы риска развития ретинопатии недоношенных у де-

- тей, рожденных от многоплодной беременности. *Офтальмохирургия*. 2017; 2: 22–27.
14. Кан И.Г., Асташева И.Б., Гусева М.Р., Дегтярева А.В., Ионов О.В. Медицинские факторы риска и пути снижения частоты и тяжести ретинопатии недоношенных в условиях современного перинатального центра. Опыт научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2016; 4(14): 76–82.
 15. Kim S.J., Port A.D., Swan R., Campbell J.P., Chan R.V.P., Chiang M.F. Retinopathy of prematurity: a review of risk factors and their clinical significance. *Surv. Ophthalmol.* 2018; 63(5): 618–637. DOI: 10.1016/j.survophthal.2018.04.002
 16. Sen P., Wu W.-C., Vinekar A., Manchegowda P.T., Bhende P. Retinopathy of Prematurity Treatment: Asian Perspectives. *Eye (Lond)*. 2020; 34(4): 632–642. DOI: 10.1038/s41433-019-0643-4
 17. Баев О.Р., Васильченко О.Н., Карапетян А.О., Баева М.О. Сравнение токолиза атозибаном и гексопреналином при преждевременных родах до 32 и после 32 недель беременности. *Медицинский совет*. 2017; 13: 80–85.
 18. Hanley M., Sayres L., Reiff E.S., Wood A., Grotegut Ch. A., Kuller J.A. Tocolysis: a review of the literature. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2019; 74(1): 50–55. DOI: 10.1097/OGX.0000000000000635
 19. Костин И.Н. *Резервы снижения репродуктивных потерь в Российской Федерации*: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2012. 49 с.
 20. Сайдашева Э.И., Горелик Ю.В., Буяновская С.В., Ковшов Ф.В. Ретинопатия недоношенных: особенности течения и результаты лечения у детей со сроком гестации менее 27 недель. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2015; 10(2): 28–32.
 21. Садовникова Н.Н., Присич Н.В., Бржеский В.В., Олина О.С., Ли А.Г., Мурашева О.А., Арынова А.Т. Распространенность ретинопатии недоношенных в условиях Перинатального центра детского многопрофильного стационара. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2017; 112(2): 97–101. DOI: 10.18821/1993-1859-2017-12-2-97-101
 22. Orazmuradov A.A., Kostin I.N., Apresyan S.V., Parygina S.V., Gavrilova A.A., Arakelyan G.A., et al. The results of microbiological investigations into preterm labor. *International Journal of Biomedicine*. 2019; 9(2): 144–149. DOI: 10.21103/Article9(2)_OA13
 23. Orazmuradov A.A., Kostin I.N., Khamoshina M.B., Apresyan S.V., Konnon S.R.D., Gavrilova A.A., et al. The relationship between morphological and functional features of preterm placentas and the results of bacteriological examination of the discharge from the cervical canal of women with preterm birth. *International Journal of Biomedicine*. 2019; 9(4): 313–319. DOI: 10.21103/Article9(4)_OA8

References

1. Radzinskii V.E. *Obstetric aggression*. Moscow: Status Praesens; 2017. 872 p. (In Russ.).
2. Radzinskii V.E., Kostin I.N., Olenev A.S., Gagev Ch.G., Parygina A.N., et al. Preterm delivery is an unsettled world problem. *Akusherstvo i Ginekologiya: Novosti, Mneniya, Obuchenie*, 2018; 6(S3): 55–64 (In Russ., English abstract). DOI: 10.24411/2303-9698-2018-13909
3. *Preterm birth*. Clinical recommendations (approved by the Ministry of Health of Russia). Laws, codes and normative legal acts of the Russian Federation; 2016. [updated 24.06.2020]. URL: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-prezhdevremennyye-rody-utv-minzdravom-rossii/> (In Russ.).
4. Kostin I.N., Knyazev S.A. Straight Talk. *Status Praesens. Ginekologiya, Akusherstvo, Besplodnyi Brak*. 2018; 6(53): 20–27 (In Russ.).
5. Hamilton B.E., Martin J.A., Osterman M.J., Curtin S.C., Matthews T.J. Births: Final Data for 2014. *Natl. Vital. Stat. Rep.* 2015; 64(12): 1–64.
6. Kibel M. Outcomes of pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes between 20 and 24 weeks of gestation. *Obstetrics and Gynecology*. 2016; 128(2): 313–320. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001530
7. Wagner Ph., Sonek J., Mayr S., Abele H., Goelz R., Hoopmann M., Kagan K.O. Outcome of pregnancies with spontaneous PPRM before 24+0 weeks' gestation. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2016; 203: 121–126. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.05.018
8. *Premature Retinopathy, active phas*. Clinical recommendations. Rossiiskaya oftal'mologiya onlain; 2017. URL: <https://eyepress.ru/section.aspx?4242> (In Russ.).
9. Krasnogorskaya V.N., Gusev A.N., Syromukova A.S. Risk factors for retinopathy of prematurity at different stages of gestation. *Tikhookeanskii Meditsinskii Zhurnal*. 2019; 2(76): 11–14 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.2.11-14
10. Aleksandrova G.A., Golubev N.A., Tyurina E.M., Ogryzko E.V., Shelepova E.A., Shelepova E.A. *Key indicators of maternal and child health, activity of the child welfare and obstetric care service in the Russian Federation*. Moscow: Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii, Departament monitoringa, analiza i strategicheskogo razvitiya zdravookhraneniya, FGBU «Tsentral'nyi nauchno-issledovatel'skii institute organizatsii i informatizatsii zdravookhraneniya» Minzdrava Rossiiskoi Federatsii. 2019. 169 p. Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii; 2019 [updated 31.07.2019]. URL: <https://www.>

- rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskoy-sbornik-2018-god/ (In Russ.).
11. Batyreva N.V., Sinitsyna S.S., Kravchenko E.N., Kukulina L.V., Boiko I.A. Risk factors for very preterm delivery. *Mat' i Ditya v Kuzbasse*. 2018; 1(72): 57–61 (In Russ., English abstract).
 12. Federal clinical guidelines “Diagnosis, monitoring and treatment of the active phase of retinopathy of premature infants” (national protocol). *Rossiiskaya Pediatricheskaya Oftal'mologiya*. 2015; 10(1): 54–60 (In Russ.).
 13. Panova I.E., Chervonyak I.A., Tagieva E.P. Risk factors of retinopathy of prematurity in children born from multiple pregnancies. *Oftal'mokhirurgiya*. 2017; 2: 22–27 (In Russ., English abstract).
 14. Kan I.G., Astasheva I.B., Guseva M.R., Degtyareva A.V., Ionov O.V. Medical risk factors and ways to reduce frequency and severity of retinopathy of prematurity in perinatal center modern conditions. Experience of the V.I. Kulakov Obstetrics, Gynecology and Perinatology Research Center of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. *Neonatologiya: Novosti, Mneniya, Obucheniye*. 2016; 4(14): 76–82 (In Russ., English abstract).
 15. Kim S.J., Port A.D., Swan R., Campbell J.P., Chan R.V.P., Chiang M.F. Retinopathy of prematurity: a review of risk factors and their clinical significance. *Surv. Ophthalmol.* 2018; 63(5): 618–637. DOI: 10.1016/j.survophthal.2018.04.002
 16. Sen P., Wu W.-C., Vinekar A., Manchegowda P.T., Bhende P. Retinopathy of Prematurity Treatment: Asian Perspectives. *Eye (Lond)*. 2020; 34(4): 632–642. DOI: 10.1038/s41433-019-0643-4
 17. Baev O.R., Vasil'chenko O.N., Karapetyan A.O., Baeva M.O. Comparison of tocolysis with atosiban and hexoprenaline in preterm delivery before 32 and after 32 weeks of gestation. *Meditinskii Sovet*. 2017; 13: 80–85 (In Russ.).
 18. Hanley M., Sayres L., Reiff E.S., Wood A., Grotegut Ch.A., Kuller J.A. Tocolysis: a review of the literature. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2019; 74(1): 50–55. DOI: 10.1097/OGX.0000000000000635
 19. Kostin I.N. *Reserves for reducing reproductive losses in the Russian Federation: Extended abstract of Doct. Med. Sci. dissertation*. Moscow, 2012. 49 p. (In Russ.).
 20. Saidasheva E.I., Gorelik Yu.V., Buyanovskaya S.V., Kovshov F.V. Retinopathy of prematurity: the course and results of treatment in children with gestational age less than 27 weeks. *Rossiiskaya Pediatricheskaya Oftal'mologiya*. 2015; 10(2): 28–32 (In Russ., English abstract).
 21. Sadovnikova N.N., Prisich N.V., Brzheskii V.V., Oliina O.S., Li A.G., Murasheva O.A., Arynova A.T. The prevalence of retinopathy of prematurity under the conditions of the Perinatal center based at the children's multi-disciplinary hospital. *Rossiiskaya Pediatricheskaya Oftal'mologiya*. 2017; 112(2): 97–101 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18821/1993-1859-2017-12-2-97-101
 22. Orazmuradov A.A., Kostin I.N., Apresyan S.V., Parygina S.V., Gavrilova A.A., Arakelyan G.A., et al. The results of microbiological investigations into preterm labor. *International Journal of Biomedicine*. 2019; 9(2): 144–149. DOI: 10.21103/Article9(2)_OA13
 23. Orazmuradov A.A., Kostin I.N., Khamoshina M.B., Apresyan S.V., Konnon S.R.D., Gavrilova A.A., et al. The relationship between morphological and functional features of preterm placentas and the results of bacteriological examination of the discharge from the cervical canal of women with preterm birth. *International Journal of Biomedicine*. 2019; 9(4): 313–319. DOI: 10.21103/Article9(4)_OA8

Вклад авторов

Радзинский В.Е.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Оразмурадов А.А.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр

с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Визуализация.

Савенкова И.В.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор и анализ полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Дамирова К.Ф.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор и анализ полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Хаддад Х.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор и анализ полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Author contributions

Radzinsky V.E.

Conceptualisation – concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research – data analysis and interpretation.

Text preparation and editing – drafting of the manuscript, its critical revision with valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript – taking responsibility for all aspects of the work, integrity of its parts and the final version.

Orazmuradov A.A.

Conceptualisation – concept statement; statement and development of key goals and objectives.

Conducting research – collection, analysis and interpretation of data.

Text preparation and editing – drafting of the manuscript, its critical revision with valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript – taking responsibility for all aspects of the work, integrity of its parts and the final version.

Visualisation.

Savenkova I.V.

Conceptualisation – statement and development of key goals and objectives.

Conducting research – data collection and analysis.

Text preparation and editing – drafting of the manuscript, its critical revision with valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript – taking responsibility for all aspects of the work, integrity of its parts and the final version.

Damirova K.F.

Conceptualisation – statement and development of key goals and objectives.

Conducting research – data collection and analysis.

Text preparation and editing – drafting of the manuscript, its critical revision with valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript – taking responsibility for all aspects of the work, integrity of its parts and the final version.

Haddad H.

Conceptualisation – statement and development of key goals and objectives.

Conducting research – data collection and analysis.

Text preparation and editing – drafting of the manuscript, its critical revision with valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

Approval of the final manuscript – taking responsibility for all aspects of the work, integrity of its parts and the final version.

Сведения об авторах / Information about the authors

Радзинский Виктор Евсеевич — заслуженный деятель науки Российской Федерации, член-корреспондент Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор; заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов».

<https://orcid.org/0000-0003-4956-0466>

Оразмурадов Агамурад Акмамедович* — доктор медицинских наук, профессор; профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов».

<https://orcid.org/0000-0003-0145-6934>

Контактная информация: e-mail: leily_oraz@mail.ru; тел.: +7 (903) 164-54-34;

ул. Миклухо-Маклая, д. 6, г. Москва, 117198, Россия.

Савенкова Ирина Викторовна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов».

<https://orcid.org/0000-0003-2843-2246>

Дамирова Кемер Фирудин кызы — аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов».

<https://orcid.org/0000-0002-5406-0979>

Хаддад Халид — клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов».

Viktor E. Radzinsky — Honoured Worker of Science of the Russian Federation, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Obstetrics and Gynaecology with perinatology training at RUDN University.

<https://orcid.org/0000-0003-4956-0466>

Agamurad A. Orazmuradov* — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Obstetrics and Gynaecology with perinatology training at RUDN University.

<https://orcid.org/0000-0003-0145-6934>

Contact information: e-mail: leily_oraz@mail.ru; tel.: +7 (903) 164-54-34;

Miklukho-Maklaya str., 6, Moscow, 117198, Russia

Irina V. Savenkova — Postgraduate Student, Department of Obstetrics and Gynaecology with perinatology training at RUDN University.

<https://orcid.org/0000-0003-2843-2246>

Kemer F. Damirova — Postgraduate Student, Department of Obstetrics and Gynaecology with perinatology training at RUDN University.

<https://orcid.org/0000-0002-5406-0979>

Halid Haddad — Clinical Resident, Department of Obstetrics and Gynaecology with perinatology training at RUDN University.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author