



DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-3-0-12

УДК 618.396

Преждевременные роды, современные реалии

А.С. Фомина 

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 394036, Российская Федерация
Автор для переписки: А.С. Фомина (asfomina@mail.ru)

Резюме

Актуальность: Преждевременные роды являются главной причиной неонатальной и младенческой смертности, детской заболеваемости и инвалидности. Частота преждевременных родов, невзирая на наши знания о факторах риска, патогенетических механизмах формирования и современные диагностические возможности, не имеет тенденции к снижению, занимая в нашей стране 6% от общего количества родов. **Цель исследования:** Изучить современное состояние проблемы преждевременных родов на основе имеющихся литературных данных. **Материалы и методы:** Проведен анализ имеющихся отечественных и зарубежных литературных данных, касающихся проблемы преждевременных родов за последние пять лет. Были использованы компьютерные базы данных: PubMed, Elibrary, Scopus. **Результаты:** Причин, ведущих к преждевременным родам – великое множество. Однако достоверно известно, что основным этиологическим фактором, приводящим к возникновению преждевременных родов, является воспалительный процесс, в подавляющем большинстве случаев вызванный условно – патогенной микрофлорой. В нашем арсенале имеются клинико – лабораторные и инструментальные методы, позволяющие установить наличие инфицирования и вовремя предпринять необходимые меры. Сложным для диагностики и лечения является «стерильное» интраамниотическое воспаление, обусловленное отсутствием своевременной терапии бактериального вагиноза и, в меньшей степени, вульвовагинального кандидоза, а также бессимптомной бактериурии. **Заключение:** Преждевременные роды являются ведущей медико-социальной проблемой, приводящей к высокой детской заболеваемости, инвалидности, смертности, негативно сказывающейся на психоэмоциональном здоровье не только отдельно взятой семьи, но и на генофонде нации. Современный подход к ведению беременности, основанный на доказательной медицине с четким выполнением клинических рекомендаций, позволяет исключить влияние управляемых факторов риска на этапе прегравидарной подготовки и в первом триместре, осуществить своевременные диагностические и лечебные мероприятия, улучшить перинатальные исходы.

Ключевые слова: преждевременные роды; преждевременный разрыв плодных оболочек; инфекционный фактор; хориоамнионит

Для цитирования: Фомина АС. Преждевременные роды, современные реалии. Научные результаты биомедицинских исследований. 2020;6(3):434-446. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-3-0-12

Premature birth, modern realities

Anna S. Fomina 

Burdenko Voronezh State Medical University,
10 Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia
Corresponding author: Anna S. Fomina (asfomina@mail.ru)

Abstract

Background: Preterm birth is the main cause of neonatal and infant mortality, child morbidity and disability. The rate of premature birth, despite our knowledge of risk factors, pathogenetic mechanisms of formation and modern diagnostic capabilities, does not tend to decrease, occupying 6% of the total number of births in our country. **The aim of the study:** The purpose of the research was to study the state of the problem of preterm birth on the basis of available literature data. **Materials and methods:** The analysis of available national and foreign literature data concerning the problem of preterm birth over the past five years was carried out. PubMed, Elibrary, Scopus computer databases were used. **Results:** There are many reasons leading to premature birth. However it is known for certain, that the main etiological factor leading to premature birth is the inflammatory process, in the vast majority of cases caused by opportunistic microflora. Our arsenal includes clinical, laboratory and instrumental methods that allow us to determine the presence of infection and take the necessary measures in time. It is difficult to diagnose and treat "sterile" intraamniotic inflammation, which is formed because of the lack of timely treatment of bacterial vaginosis and, to a lesser extent, vulvovaginal candidiasis, as well as asymptomatic bacteriuria. **Conclusion:** Preterm birth is a leading medical and social problem that leads to high child morbidity, disability, and mortality, which negatively affects the psychoemotional health of not only a single family, but also the gene pool of the nation. The modern approach to pregnancy management is based on evidence-based medicine with clear implementation of clinical recommendations that allow to exclude the influence of controlled risk factors at the pregravidar stage and in the first trimester, to carry out timely diagnostic and therapeutic measures, and improve perinatal outcomes.

Keywords: premature birth; premature rupture of fetal membranes; infectious factor; chorioamnionitis

For citation: Fomina AS. Premature birth, modern realities. Research Results in Biomedicine. 2020;6(3):434-446. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-3-0-12

Введение. Преждевременные роды (ПР) – большой акушерский синдром, реализующийся в системе мать – плацента – плод, длительно протекающий субклинически и влекущий за собой перинатальные, а также отдаленные осложнения [1]. Акту-

альность проблемы обусловлена высокой частотой распространенности ПР как в РФ (по данным за 2018 год – 6%), так и в мире (среднестатистический показатель – 9,6%: от 6,2% в Европе до 11,9% в Африке), не имеющей тенденции к снижению. Послед-

ствия ПР для плода часто бывают фатальными: на долю ПР приходится 70% неонатальной смертности и 36% – младенческой. Особенно высок процент летальности среди новорожденных, появившихся на свет между 22 и 23⁶ неделями гестации: 98% при одноплодной беременности и 100% – при многоплодной. И только один из десяти выживших не имеет неврологических нарушений [1-4]. Смертность в когорте рожденных с 24 по 24⁶ составляет 45%, но тяжелый неврологический дефицит (детский церебральный паралич, внутрижелудочковые кровоизлияния III-IV степени, ретинопатия, слепота, потеря слуха, эпилепсия, задержка нервно - психического и моторного развития вплоть до умственной отсталости) присутствует у 68% выживших детей [1, 5]. Кроме того, дети, рожденные преждевременно, имеют более высокий риск гнойно-септических заболеваний, страдают некротизирующим энтероколитом («болезнью выживших недоношенных»: 90% пациентов с некротизирующим энтероколитом – недоношенные), бронхолегочной дисплазией и респираторно-вирусными заболеваниями (дистресс-синдром и аталектические пневмонии), анемией недоношенных. Метаболические последствия недоношенности, согласно эпигенетической теории фетального программирования, в дальнейшем формируют предпосылки для развития таких заболеваний, как метаболический синдром, ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-ого типа, причем первые проявления метаболических нарушений регистрируются уже спустя 12-18 месяцев после появления на свет. Неблагоприятны и последствия ПР для матери: психоэмоциональное потрясение, высокая частота гнойно-септических осложнений, худший прогноз для последующих беременностей [6].

Преждевременными принято считать роды, наступившие в сроке беременности от 22 до 36⁶ недель, при этом выделяют экстремально ранние ПР (22-27⁶ недель), ранние ПР (28 - 31⁶ недель), собственно ПР (32-33⁶ недель) и поздние ПР (34-36⁶ недель). В зависимости от причины воз-

никновения, ПР подразделяют на спонтанные (70-80%) и индуцированные ПР (20-30%), обусловленные медицинскими показаниями со стороны матери или плода [1].

Существует большое количество факторов, способных привести к ПР. Большое значение придается наличию отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза: указание пациенткой на ранее свершившиеся преждевременные роды или поздний выкидыш, повторные внутриматочные вмешательства, сопровождающиеся механической дилатацией цервикального канала (аборты, выскабливания), лечение цервикальной интраэпителиальной неоплазии высокой степени и рака шейки матки (глубокая эксцизия, конизация, ампутация шейки матки), травматичные роды с невосстановленными разрывами шейки матки. Высокий паритет (наличие более 4 родов в анамнезе) также является возможной причиной ПР. В последние годы исследователи отмечают наследственную предрасположенность к возникновению ПР (у каждой третьей пациентки), что может быть связано с полиморфизмом генов, ответственных за формирование соединительной ткани или выработку медиаторов воспаления [7-9]. Возраст матери менее 18 и более 34 лет ассоциируется с увеличением частоты ПР [10]. Неблагоприятным фактором является наличие у матери тяжелой соматической патологии: сахарного диабета, железодефицитной анемии, коллагенозов и системных васкулитов (системная красная волчанка, склеродермия, ревматоидный артрит), ожирения, присутствие не санированных очагов инфекции (пародонтит). Литературными данными подтверждено неблагоприятное влияние на вынашивание беременности стрессовых ситуаций на работе или в семейной жизни (и даже факта отсутствия замужества и совместного проживания партнеров), низкого социально-экономического уровня жизни, нерационального образа жизни матери (курение, употребление алкоголя несоблюдение режима труда и отдыха). К факторам риска настоящей беременности относятся: использование вспомогатель-

ных репродуктивных технологий, многоплодная беременность или многоводие, угроза прерывания беременности на ранних сроках, предлежание плаценты, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, травмы и оперативные вмешательства. Также существует гипотеза, согласно которой ПР происходят вследствие истощения компенсаторно-приспособительных реакций плода и активации его гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси.

Весомый вклад в формирование ПР вносит инфекционный фактор, что отражено как в обновленных рекомендациях Европейской ассоциации перинатальной медицины, так и в Российских клинических рекомендациях [11]. Интересно отметить, что в генезе ранних спорадических потерь беременности и привычного невынашивания, равно как и на поздних сроках гестации, значение инфекционного фактора не столь существенно [12-14], тогда как в генезе ПР он занимает ведущее место [11, 15]. Причем чем меньше срок ПР, тем значимее их связь с внутриматочным инфицированием: так частота хориоамнионита при родоразрешении в 21-24 недели беременности составляет 94,4%, в 25-28 – 39,6%, 29-32 – 35,4%, 33-36 – 10,7%, а при доношенной беременности – не превышает 3,8% [11].

Достоверно установлены следующие пути инфицирования во время беременности: восходящий – через цервикальный канал, ассоциированный с нарушениями микробиоценоза влагалища, особенно легко реализующийся при нарушении эндцервикального барьера (деформация шейки матки, состояние после оперативного лечения) и гематогенный – трансплацентарно, обусловленный бактериемией [16].

Снижение антиинфекционной резистентности нижних отделов репродуктивного тракта, ассоциированное с беременностью, в последующем становится одной из причин внутриутробного инфицирования и преждевременных родов. Уровень лактобактерий в микробном пейзаже вагинального отделяемого у пациенток со

спонтанными ПР в несколько раз ниже, чем у женщин со своевременными родами, а коэффициент дисбиоза влагалища значимо выше. При этом у большинства определяются условно-патогенные микроорганизмы [17].

Взаимосвязь бактериального вагиноза с риском развития поздних выкидышей и ПР продемонстрирована в ряде исследований, причем риск тем выше, чем ранее произошла манифестация БВ [11, 18].

Также серьезный вклад в развитие ПР вносят инфекции мочевых путей: бессимптомная бактериурия, отсутствие лечения которой в 30-40% приводит к развитию пиелонефрита, длительная бактериурия, в особенности ассоциированная со стрептококком группы В, может приводить к бактериальной колонизации нижних отделов генитального тракта [1, 11, 19].

Микробное инфицирование амниотической полости активирует Toll - подобные рецепторы амниотических мезенхимальных клеток и запускает воспалительную реакцию эпителия плодных оболочек, пуповины, кожных покровов плода и слизистой его дыхательных путей [20]. Происходит выброс провоспалительных цитокинов (ФНО - α , ИЛ - 1, - 6, - 8), активация арахидонового каскада, повышение синтеза простагландинов и матриксных металлопротеиназ (МПП - 1, - 2, - 3, - 9) на фоне снижения концентрации их ингибиторов [21]. Высвобождение вышеперечисленных биологических веществ приводит к деградации экстрацеллюлярного матрикса, апоптозу амниоцитов, ремоделированию коллагеновых волокон плодных оболочек и их истончению, а также повышению сократительной активности миометрия и укорочению шейки матки [22]. Так повышение уровней ИЛ – 6, ИЛ – 1 β , ФНО в амниотической жидкости и шейном секрете достоверно ассоциированы с ПР [23]. В отличие от нормальной реорганизации шейки матки, происходящей при доношенной беременности, заключающейся в размягчении шейки матки вследствие ремоделирования коллагеновых и эластиновых волокон, постепенном укорочении

шейки матки и, уже затем – сглаживанием, патологическая перестройка начинается с формирования функциональной слабости внутреннего зева, его открытия и пролабирования плодного пузыря. Запирательная функция шейки матки оказывается несостоятельной, происходит инфицирование плодных оболочек, что ведет к еще более быстрому укорочению шейки [22].

Чем выше степень бактериальной обсемененности, тем более выражена воспалительная реакция [24]. В ряде случаев, а по данным ряда авторов, даже чаще, чем классическая микробно-обусловленная реакция, при ПР встречается «стерильное» интраамниотическое воспаление, не сопровождающееся миграцией полиморфно-ядерных лейкоцитов в очаг [25, 26]. Подобного рода воспалительный процесс способны вызвать бактериальные пленки, локализующиеся на поверхности эпителиальной выстилки амниотической оболочки. Биопленки маскируют микроорганизмы от иммунной системы организма – хозяина, обеспечивают их резистентность к антибактериальным препаратам и затрудняют лабораторную диагностику [27]. Бактериальные пленки доступны визуализации при трансвагинальном УЗИ: в виде сладжа, локализующегося в околоплодных водах ближе к внутреннему зеву шейки матки. Данный ультразвуковой феномен достоверно коррелирует с риском ПР и ПРПО: частота ПР у женщин группы риска при наличии сладжа достигает 66,7%, тогда как при отсутствии – не превышает 27% [28]. Присутствие бактериальных пленок в околоплодных водах в общей популяции ассоциировано с повышением риска ПР до 46,2% [29]. В 100% случаев наличие микробных биопленок сопровождается бактериальным вагинозом (БВ), в 53,9% - вульвовагинальным кандидозом, что подтверждает роль условно – патогенной микрофлоры в их формировании, а следовательно, – в генезе ПР [30, 31].

Достоверным диагностическим маркером увеличения риска ПР является преждевременное укорочение шейки матки: ее длина ≤ 25 мм, установленная при

проведении второго скринингового исследования, ассоциирована с увеличением риска ПР до 20% (риск возрастает 6-кратно), а ≤ 15 мм – до 50% [32, 33]. Чувствительность изолированного определения длины шейки матки в сроке беременности менее 34 недель составляет 76%, специфичность – 68%, прогностическая значимость положительного результата – 20%, а отрицательного – 96%, что диктует необходимость использования данного маркера в совокупности с другими предикторами для повышения диагностической точности прогнозирования. Сочетание «короткой» шейки матки со сладжем вдвойне неблагоприятно в отношении скорого развития ПР [34].

Долгое время для прогнозирования ПР использовали определение в цервикальном секрете фетального фибронектина (FFN) – высокомолекулярного белка, синтезируемого плодными оболочками и появляющегося в цервикальной жидкости при их механическом отторжении от децидуальной оболочки, в основном при досрочных маточных сокращениях. Чувствительность теста по самым оптимистичным результатам не превышала 81%, специфичность – 84%, прогностическая значимость положительного результата – 79%, отрицательного – 85%. В исследовании Espin M. S. et al. установили, что у нерожавших женщин с одноплодной беременностью качественное определение фетального фибронектина обладает низкой точностью и не рекомендовано для использования в рутинной практике [35].

К современным высокочувствительным и специфичным иммунохроматографическим методам диагностики ПРПО относятся определение фосфорилированной формы протеина-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста (ПСИФР-1, IGFBP-1) – белка, продуцируемого децидуальными клетками (появляется в цервикальном секрете при отделении плодной оболочки от децидуальной) и плацентарного альфа-микроглобулина-1 (ПАМГ-1, PAMG-1) – белка, преимущественно находящегося в околоплодных водах (в церви-

кальной слизи идентифицируется при повреждении плодных оболочек) [36]. Чувствительность тест-системы, основанной на определении IGFBP-I (Actim Partus) составляет 92,1%, а специфичность – 90,5%, для экспресс-теста, определяющего PAMG-1 (AmniSure ROM Test, PartoSure) – 96,8% и 98,3% соответственно. Прогностическая ценность положительного результата для первого – 87,9%, отрицательного – 93,9%, для второго – 98,4% и 96,7%, что свидетельствует о большей диагностической ценности тест-системы, определяющей PAMG-1. В 2015 году австралийские ученые доложили о результатах когортного ретроспективного исследования, где был определен белковый спектр цервикальной жидкости при ПР. По итогам работы была установлена роль двух специфичных протеинов в патологическом ремоделировании шейки матки – альбумина и витамин-D связывающего белка. Ценность определения «австралийского белка» – двойного биомаркера, заключается в 100% специфичности для прогнозирования ПР при 77% чувствительности, прогностическая ценность положительного результата – 100%, отрицательного – 96,7% [37].

В связи с высокой частотой острого хориоамнионита при экстремально ранних ПР (94,4%), рекомендовано проведение диагностического трансабдоминального амниоцентеза под ультразвуковым контролем (по решению врачебного консилиума) с целью обоснования целесообразности проведения серкляжа [38]. Даже в случае отрицательного бактериологического посева, повышение количества лейкоцитов и ИЛ-6 в амниотической жидкости при низкой концентрации глюкозы – прогностически неблагоприятные признаки [1]. Амниоцентез также информативен при определении степени зрелости легких плода.

С позиции доказательной медицины при угрожающих и начавшихся ПР показана токолитическая терапия по схеме острого токолиза, необходимая для проведения профилактики респираторного дистресс-синдрома, нейропротекции плода и перевода беременной в стационар

3-й группы, ее проведение уменьшает частоту и силу маточных сокращений и позволяет отсрочить наступление ПР на 48 часов, а в некоторых случаях – и до 7 дней [39]. Однако, к сожалению, введение токолитиков не позволяет пролонгировать беременность до доношенного срока. К проведению токолитической терапии имеются противопоказания: внутриутробная гибель или нежизнеспособность плода (наличие врожденных пороков развития или заболеваний, несовместимых с жизнью), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, хориоамнионит, эклампсия или тяжелая преэклампсия, кровотечение у матери с нестабильной гемодинамикой, тяжелая материнская экстрагенитальная патология в состоянии декомпенсации, преждевременный разрыв плодных оболочек при сроке гестации более 32 недель. В случае угрожающих или начавшихся ПР в сроке гестации до 24 недель вопрос о целесообразности проведения острого токолиза решается индивидуально, женщина должна быть предупреждена о высоком риске неблагоприятного исхода для плода.

К препаратам первой линии относятся блокаторы кальциевых каналов и рецепторов окситоцина, к лекарственным средствам второй линии – селективные β_2 -адреномиметики и нестероидные противовоспалительные препараты. Нифедипин – препарат из группы блокаторов кальциевых каналов, на территории РФ не имеет регистрации в качестве токолитического средства, назначается off-label, а следовательно, требует проведения врачебной комиссии и может быть использован только с письменного информированного добровольного согласия пациентки. Кроме того, препарат обладает рядом побочных эффектов для матери: тахикардия, снижение артериального давления, головокружение, тошнота, головные боли. Атосибан – высокоселективный блокатор рецепторов окситоцина, обладает меньшим количеством побочных эффектов при сопоставимой с нифедипином эффективностью, имеет регистрацию в качестве токолитика. Стоимость

препарата выше. Гексопреналина сульфат – селективный β_2 -адреномиметик – обладает высокой эффективностью, однако имеет большое количество побочных эффектов как со стороны матери, так и со стороны плода. Его назначение требует непрерывного КТГ-мониторинга, измерения артериального давления и пульса матери каждые 15 минут, аускультации легких и измерения уровня глюкозы крови каждые 4 часа, а также контроля за объемом вводимой жидкости и диурезом. Индометацин – нестероидное противовоспалительное средство, также не лишен побочных эффектов. После 31 недели гестации использование препарата может привести к таким нежелательным явлениям со стороны плода, как олигурия, маловодие, преждевременное закрытие Боталлова протока, в связи с чем применение препарата ограничено сроком беременности [1].

С целью нейропротекции плода доказала свою эффективность магниальная терапия: начатая за 24 часа до родоразрешения (особенно при сроке беременности до 30⁶ недель), она достоверно снижает вероятность возникновения детского церебрального паралича и двигательных нарушений. Противопоказанием для внутривенного введения магния сульфата является миастения, ввиду опасности возникновения миастенического криза. Крайне взвешенно необходимо подходить к назначению препарата при наличии у пациентки нарушений сердечной проводимости или заболевания почек, сопровождающегося нарушением экскреторной функции.

Преждевременный разрыв плодных оболочек – грозное осложнение беременности, характеризующееся разрывом плодных оболочек и излитием околоплодных вод до начала родовой деятельности. Попытки амниоинфузий при ПР в сроке до 32 недель не показали улучшения перинатальных исходов вследствие чего не рекомендованы к использованию в клинической практике [40]. В работе Quist-Nelson J. et al. не выявлено разницы между выжидательной тактикой при преждевременном излитии околоплодных вод в сроке 34-36⁶ недель и не-

медленным родоразрешением [41]. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании не было установлено пользы от терапии прогестероном (17 Alpha-hydroxyprogesterone Caproate) при преждевременном излитии околоплодных вод [42].

Достоверно доказана необходимость проведения антибактериальной терапии в течение 10 дней или до родов, в случае если они происходят раньше, в связи с тем, что назначение антибиотиков снижает частоту хориоамнионита, неонатальной инфекции, перинатальной заболеваемости и смертности. К препаратам выбора относятся ампициллин, амоксициллин и эритромицин [43]. Применение ингибитор-защищенных антибиотиков пенициллинового ряда (комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой) не рекомендовано к использованию в настоящее время ввиду высокой частоты развития некротизирующего энтероколита у новорожденных. В исследовании Navathe R. et al. также было рассмотрено применение азитромицина однократно и в течение 5 дней. Однодневное назначение препарата является сопоставимым по эффективности с терапией эритромицином и может быть рекомендовано в качестве альтернативы. Назначение азитромицина в течение 5 дней нерационально в связи с более высокой частотой развития респираторного дистресс-синдрома новорожденных [44].

Рядом авторитетных литературных источников подтверждена положительная роль интравагинального применения микронизированного прогестерона с профилактической и лечебной целью, описано его потенцирующее действие в отношении токолитической терапии [45, 46]. Назначение препаратов прогестерона необходимо пациенткам группы высокого риска по ПР вплоть до 34 недели гестации, особенно женщинам со свершившимися ПР в анамнезе. Подобный подход позволяет снизить риска повторных ПР на 35%.

Заключение. ПР являются ведущей медико-социальной проблемой, приводящей к высокой детской заболеваемости,

инвалидности, смертности, негативно сказывающейся на психоэмоциональном здоровье не только отдельно взятой семьи, но и на генофонде нации. Учитывая ведущую роль инфекционного фактора, необходима адекватная прегравидарная подготовка, основанная на тщательном сборе анамнеза и стратификации пациентки в отношении риска ПР, ранняя диагностика и лечение БВ, вульвовагинального кандидоза, инфекций, передающихся половым путем, бессимптомной бактериурии, цервикометрия с оценкой состояния околоплодных вод, использование современных диагностических тестов, своевременная хирургическая коррекция и профилактическое интравагинальное применение препаратов микронизированного прогестерона у беременных группы высокого риска. Современный подход к ведению беременности, основанный на доказательной медицине с четким выполнением клинических рекомендаций и соблюдением маршрутизации при угрожающих и начавшихся ПР – основа медицинской помощи сегодня, позволяющая исключить влияние управляемых факторов риска на этапе прегравидарной подготовки и в первом триместре, осуществить своевременные диагностические и лечебные мероприятия, свести к минимуму неблагоприятные перинатальные исходы.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The author has no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Ходжаева ЗС, Шамаков РГ, Адамян ЛВ, и др. редакторы. Клинические рекомендации: Преждевременные роды. Москва; 2020.

2. Ozalkaya E, Karatekin G, Topcuoğlu S, et al. Morbidity in preterm infants with fetal inflammatory response syndrome. *Pediatrics International*. 2016;58(9):850-864. DOI: <https://doi.org/10.1111/ped.12895>

3. Dolgun ZN, Inan C, Altintas AS, et al. Preterm birth in twin pregnancies: Clinical outcomes and predictive parameters. *Pakistan Journal of Medical Sciences*. 2016;32(4):922-926. DOI: <https://doi.org/10.12669/pjms.324.10409>

4. Di Renzo DC, Cabero Roura L, Facchinetti F, et al. Preterm labor and birth management: recommendations from the European Association of Perinatal Medicine. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2017;30(17):2011-2030. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1323860>

5. Younge N, Goldstein RF, Bann CM, et al. Survival and Neurodevelopmental Outcomes among Periviable Infants. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(7):617-628. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1605566>

6. Goisis A, Remes H, Martikainen P, et al. Medically assisted reproduction and birth outcomes: a within-family analysis using Finnish population registers. *The Lancet*. 2019;393(10177):1225-1232. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31863-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31863-4)

7. Strauss JF, Romero R, Gomez-Lopez N, et al. Spontaneous preterm birth: advances toward the discovery of genetic predisposition. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2018;218(3):294-314. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2017.12.009>

8. Saccone G, Perriera L, Berghella V. Prior uterine evacuation of pregnancy as independent risk factor for preterm birth: a systematic review and metaanalysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016;214(5):572-91. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.12.044>

9. Boivin A, Luo ZC, Audibert F, et al. Risk for preterm and very preterm delivery in women who were born preterm. *Obstetrics and Gynecology*. 2015;125(5):1177-1184. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000000813>

10. Fuchs F, Monet B, Ducruet T, et al. Effect of maternal age on the risk of preterm birth: A large cohort study. *PLoS One*. 2018;13(1):e0191002. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191002>

11. Пустотина ОА, Остроменский ВВ. Инфекционный фактор в генезе невынашивания беременности. Эффективная фармакотерапия. 2019;15(13):26-33. DOI: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-13-26-33>
12. Енькова ЕВ, Хоперская ОВ. Ценность определения концентраций кальцидиола и сосудисто-эндотелиального фактора роста для прогнозирования неразвивающейся беременности. Научные результаты биомедицинских исследований. 2018;4(4):69-78. DOI: <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-4-0-8>
13. Хоперская О.В. Клиниколабораторные и патоморфологические особенности неразвивающейся беременности [диссертация]. Воронеж; 2018.
14. Contini C, Rotondo JC, Magagnoli F, et al. Investigation on silent bacterial infections in specimens from pregnant women affected by spontaneous miscarriage. *Journal of Cellular Physiology*. 2019;234(1):100-107. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcp.26952>
15. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science*. 2014;345(6198):760-765. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1251816>
16. Kim CJ, Romero R, Chaemsaihong P, et al. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2015;213(4):29-52. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.08.040>
17. Vinturache AE, Gyamfi-Bannerman C, Hwang J, et al. Maternal microbiome – A pathway to preterm birth. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2016;21(2):94-99. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2016.02.004>
18. Gomez-Lopez N, Romero R, Panaitescu B, et al. Inflammasome activation during spontaneous preterm labor with intra-amniotic infection or sterile intra-amniotic inflammation. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2018;80(5):e13049. DOI: <https://doi.org/10.1111/aji.13049>
19. Keelan JA. Intrauterine inflammatory activation, functional progesterone withdrawal, and the timing of term and preterm birth. *Journal of Reproductive Immunology*. 2018;125:89-99. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jri.2017.12.004>
20. Стрижаков АН, Белоусова ВС, Сви-тич ОА. Клиническое значение Toll-подобных рецепторов в патогенезе преждевременных родов. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2016;15(1):35-40. DOI: <http://dx.doi.org/10.20953/1726-1678-2016-1-35-40>
21. Ashford KB, Chavan NR, Wiggins AT, et al. Comparison of Serum and Cervical Cytokine Levels throughout Pregnancy between Preterm and Term Births. *AJP Reports*. 2018;8(2):e113-e120. DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0038-1656534>
22. Myers KM, Fetlovich H, Mazza E, et al. The mechanical role of the cervix in pregnancy. *Journal of Biomechanics*. 2015;48(9):1511-1523. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2015.02.065>
23. Белоусова ВС, Стрижаков АН, Сви-тич ОА, и др. Преждевременные роды: причины, патогенез, тактика. Акушерство и гинекология. 2020;2:82-87. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.2.82-87>
24. Romero R, Miranda J, Kusanovic JP, et al. Clinical chorioamnionitis at term I: microbiology of the amniotic cavity using cultivation and molecular techniques. *Journal of Perinatal Medicine*. 2015;43(1):19-36. DOI: <https://doi.org/10.1515/jpm-2014-0249>
25. Gomez-Lopez N, Romero R, Xu Y, et al. Neutrophil extracellular traps in the amniotic cavity of women with intra-amniotic infection: a new mechanism of host defense. *Reproductive Sciences*. 2017;24(8):1139-1153. DOI: <https://doi.org/10.1177/1933719116678690>
26. Romero R, Miranda J, Chaiworapongsa T, et al. Sterile intra-amniotic inflammation in asymptomatic patients with a sonographic short cervix: prevalence and clinical significance. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2015;28(11):1343-1359. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/14767058.2014.954243>
27. Oh KJ, Kim SM, Hong JS et al. Twenty-four percent of patients with clinical chorioamnionitis in preterm gestations have no evidence of either culture-proven intraamniotic infection or intraamniotic inflammation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2017;216(6):604.e1-604.e11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.02.035>
28. Kusanovic JP, Romero R, Martinovic C, et al. Transabdominal collection of amniotic fluid “sludge” and identification of *Candida albicans* intraamniotic infection. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2018;31(10):1279-1284. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1315095>

29. Paules C, Moreno E, Gonzales A, et al. Amniotic fluid sludge as a marker of intra-amniotic infection and histological chorioamnionitis in cervical insufficiency: a report of four cases and literature review. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2016;29(16):2681-2684. DOI: <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1101445>
30. Hatanaka AR, Mattar R, Kawanami TE, et al. Amniotic fluid “sludge” is an independent risk factor for preterm delivery. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2016;29(1):120-125. DOI: <https://doi.org/10.3109/14767058.2014.989202>
31. Пустотина ОА. «Сладж» в околоплодных водах. *Медицинский Совет*. 2018;(7):64-73. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-7-64-73>
32. Boyle AK, Rinaldi SF, Norman JE, et al. Preterm birth: Inflammation, fetal injury and treatment strategies. *Journal of Reproductive Immunology*. 2017;119:62-66. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2016.11.008>
33. Whitworth M, Bricker L, Mullan C. Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy. *Cochrane database of systematic reviews*. 2015;(7):CD007058. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007058.pub3>
34. Adanir I, Ozyuncu O, Gokmen Karasu AF, et al. Amniotic fluid “sludge”; prevalence and clinical significance of it in asymptomatic patients at high risk for spontaneous preterm delivery. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2018;31(2):135-140. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1277700>
35. Espin MS, Elovitz MA, Iams JD, et al. Predictive Accuracy of Serial Transvaginal Cervical Lengths and Quantitative Vaginal Fetal Fibronectin Levels for Spontaneous Preterm Birth Among Nulliparous Women. *JAMA – Journal of the American Medical Association*. 2017;317(10):1047-1056. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.1373>
36. Ravi M, Beljorie M, El Masry K. Evaluation of the quantitative fetal fibronectin test and PAMG-1 test for the prediction of spontaneous preterm birth in patients with signs and symptoms suggestive of preterm labor. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2019;32(23):3909-3914. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1476485>
37. Liong S, Di Quinzio MKW, Fleming G, et al. New biomarkers for the prediction of spontaneous preterm labour in symptomatic pregnant women: a comparison with fetal fibronectin. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2015;122(3):370-379. DOI: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12993>
38. Горина КА, Ходжаева ЗС, Белоусов ДМ, и др. Преждевременные роды: прошлые ограничения и новые возможности. *Акушерство и гинекология*. 2020;1:12-19. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.1.12-119>
39. Norman M, Piedvache A, Børch K, et al. Association of Short Antenatal Corticosteroid Administration-to-Birth Intervals With Survival and Morbidity Among Very Preterm Infants: Results From the EPICE Cohort. *JAMA Pediatrics*. 2017;171(7):678-686. DOI: <https://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.0602>
40. Kempen LM, Teeffelen AS, de Ruigh AA, et al. Amnioinfusion Compared With No Intervention in Women With Second-Trimester Rupture of Membranes: A Randomized Controlled Trial. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;133(1):129-136. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000003003>
41. Quist-Nelson J, de Ruigh AA, Seidler AL, et al. Immediate Delivery Compared With Expectant Management in Late Preterm Prelabor Rupture of Membranes: An Individual Participant Data Meta-analysis. *Obstetrics and Gynecology*. 2018;131(2):269-279. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000002447>
42. Langen ES, Sit A, Sherwin K, et al. A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of 17 Alpha-hydroxyprogesterone Caproate in the Management of Preterm Premature Rupture of Membranes. *American Journal of Perinatology*. 2018;35(8):779-784. DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0037-1617428>
43. Lee JH, Romero R, Kim SM, et al. A new antibiotic regimen treats and prevents intra-amniotic infection/inflammation in patients with preterm PROM. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2016;29(17):2727-2737. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.10.508>
44. Navathe R, Schoen CN, Heidari P, et al. Azithromycin vs erythromycin for the management of preterm premature rupture of membranes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019;221(2):141-148. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.03.009>
45. Romero R, Conde-Agudelo A, Da Fonseca E, et al. Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix:

a meta-analysis of individual patient data. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2018;218(2):161-180. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.11.576>

46. Romero R, Nicolaides KH, Conde-Agudelo A, et al. Vaginal progesterone decreases preterm birth \leq 34 weeks of gestation in women with a singleton pregnancy and a short cervix: an updated meta-analysis including data from the OPPTIMUM study. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2016;48(3):308-317. DOI: <https://doi.org/10.1002/uog.15953>

References

1. Khodzhaeva ZS, Shmakov RG, Adamyan LV, et al., editors. *Clinical recommendations: Premature birth*. Moscow; 2020. Russian.
2. Ozalkaya E, Karatekin G, Topcuoğlu S, et al. Morbidity in preterm infants with fetal inflammatory response syndrome. *Pediatrics International*. 2016;58(9):850-864. DOI: <https://doi.org/10.1111/ped.12895>
3. Dolgun ZN, Inan C, Altintas AS, et al. Preterm birth in twin pregnancies: Clinical outcomes and predictive parameters. *Pakistan Journal of Medical Sciences*. 2016;32(4):922-926. DOI: <https://doi.org/10.12669/pjms.324.10409>
4. Di Renzo DC, Cabero Roura L, Facchinetti F, et al. Preterm labor and birth management: recommendations from the European Association of Perinatal Medicine. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2017;30(17):2011-2030. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1323860>
5. Younge N, Goldstein RF, Bann CM, et al. Survival and Neurodevelopmental Outcomes among Periviable Infants. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(7):617-628. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1605566>
6. Goisis A, Remes H, Martikainen P, et al. Medically assisted reproduction and birth outcomes: a within-family analysis using Finnish population registers. *The Lancet*. 2019;393(10177):1225-1232. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31863-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31863-4)
7. Strauss JF, Romero R, Gomez-Lopez N, et al. Spontaneous preterm birth: advances toward the discovery of genetic predisposition. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2018;218(3):294-314. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2017.12.009>
8. Saccone G, Perriera L, Berghella V. Prior uterine evacuation of pregnancy as independent risk factor for preterm birth: a systematic review and metaanalysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016;214(5):572-91. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.12.044>
9. Boivin A, Luo ZC, Audibert F, et al. Risk for preterm and very preterm delivery in women who were born preterm. *Obstetrics and Gynecology*. 2015;125(5):1177-1184. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000000813>
10. Fuchs F, Monet B, Ducruet T, et al. Effect of maternal age on the risk of preterm birth: A large cohort study. *PLoS One*. 2018;13(1):e0191002. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191002>
11. Pustotina OA, Ostromensky VV. Infectious factors in the genesis of miscarriage. *Effective pharmacotherapy*. 2019;15(13):26-33. Russian. DOI: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-13-26-33>
12. Enkova EV, Khoperskaya OV. The value of determining concentrations of calcidiol and vascular endothelial growth factor to predict non-developing pregnancy. *Research Results in Biomedicine*. 2018;4(4): 69-78. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-4-0-8>
13. Khoperskaya O. *Clinical, laboratory, and pathologic features of non-developing pregnancy [dissertation]*. Voronezh; 2018. Russian.
14. Contini C, Rotondo JC, Magagnoli F, et al. Investigation on silent bacterial infections in specimens from pregnant women affected by spontaneous miscarriage. *Journal of Cellular Physiology*. 2019;234(1):100-107. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcp.26952>
15. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science*. 2014;345(6198):760-765. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1251816>
16. Kim CJ, Romero R, Chaemsaihong P, et al. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2015;213(4):29-52. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.08.040>
17. Vinturache AE, Gyamfi-Bannerman C, Hwang J, et al. Maternal microbiome – A pathway to preterm birth. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2016;21(2):94-99. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2016.02.004>
18. Gomez-Lopez N, Romero R, Panaitescu B, et al. Inflammasome activation dur-

- ing spontaneous preterm labor with intra-amniotic infection or sterile intra-amniotic inflammation. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2018;80(5):e13049. DOI: <https://doi.org/10.1111/aji.13049>
19. Keelan JA. Intrauterine inflammatory activation, functional progesterone withdrawal, and the timing of term and preterm birth. *Journal of Reproductive Immunology*. 2018;125:89-99. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jri.2017.12.004>
20. Strizhakov AN, Belousova VS, Svitich OA. Clinical significance of Toll-like receptors in the pathogenesis of preterm birth. *Gynecology, obstetrics and perinatology*. 2016;15(1):35-40. Russian. DOI: <http://dx.doi.org/10.20953/1726-1678-2016-1-35-40>
21. Ashford KB, Chavan NR, Wiggins AT, et al. Comparison of Serum and Cervical Cytokine Levels throughout Pregnancy between Preterm and Term Births. *AJP Reports*. 2018;8(2):e113-e120. DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0038-1656534>
22. Myers KM, Fetlovich H, Mazza E, et al. The mechanical role of the cervix in pregnancy. *Journal of Biomechanics*. 2015;48(9):1511-1523. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2015.02.065>
23. Belousova VS, Strizhakov AN, Svitich OA, et al. Preterm birth: causes, pathogenesis, tactics. *Obstetrics and gynecology*. 2020;2:82-87. Russian. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.2.82-87>
24. Romero R, Miranda J, Kusanovic JP, et al. Clinical chorioamnionitis at term I: microbiology of the amniotic cavity using cultivation and molecular techniques. *Journal of Perinatal Medicine*. 2015;43(1):19-36. DOI: <https://doi.org/10.1515/jpm-2014-0249>
25. Gomez-Lopez N, Romero R, Xu Y, et al. Neutrophil extracellular traps in the amniotic cavity of women with intra-amniotic infection: a new mechanism of host defense. *Reproductive Sciences*. 2017;24(8):1139-1153. DOI: <https://doi.org/10.1177/1933719116678690>
26. Romero R, Miranda J, Chaiworapongsa T, et al. Sterile intra-amniotic inflammation in asymptomatic patients with a sonographic short cervix: prevalence and clinical significance. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2015;28(11):1343-1359. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/14767058.2014.954243>
27. Oh KJ, Kim SM, Hong JS et al. Twenty-four percent of patients with clinical chorioamnionitis in preterm gestations have no evidence of either culture-proven intraamniotic infection or intraamniotic inflammation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2017;216(6):604.e1-604.e11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.02.035>
28. Kusanovic JP, Romero R, Martinovic C, et al. Transabdominal collection of amniotic fluid “sludge” and identification of *Candida albicans* intraamniotic infection. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2018;31(10):1279-1284. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1315095>
29. Paules C, Moreno E, Gonzales A, et al. Amniotic fluid sludge as a marker of intra-amniotic infection and histological chorioamnionitis in cervical insufficiency: a report of four cases and literature review. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2016;29(16):2681-2684. DOI: <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1101445>
30. Hatanaka AR, Mattar R, Kawanami TE, et al. Amniotic fluid “sludge” is an independent risk factor for preterm delivery. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2016;29(1):120-125. DOI: <https://doi.org/10.3109/14767058.2014.989202>
31. Pustotina OA. Amniotic fluid sludge. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(7):64-73. Russian. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-7-64-73>
32. Boyle AK, Rinaldi SF, Norman JE, et al. Preterm birth: Inflammation, fetal injury and treatment strategies. *Journal of Reproductive Immunology*. 2017;119:62-66. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2016.11.008>
33. Whitworth M, Bricker L, Mullan C. Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy. *Cochrane database of systematic reviews*. 2015;(7):CD007058. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007058.pub3>
34. Adanir I, Ozyuncu O, Gokmen Karasu AF, et al. Amniotic fluid “sludge”; prevalence and clinical significance of it in asymptomatic patients at high risk for spontaneous preterm delivery. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2018;31(2):135-140. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1277700>
35. Espin MS, Elovitz MA, Iams JD, et al. Predictive Accuracy of Serial Transvaginal Cervical Lengths and Quantitative Vaginal Fetal Fibronectin Levels for Spontaneous Preterm Birth

Among Nulliparous Women. *JAMA – Journal of the American Medical Association*. 2017;317(10):1047-1056. DOI:

<https://doi.org/10.1001/jama.2017.1373>

36. Ravi M, Beljorie M, El Masry K. Evaluation of the quantitative fetal fibronectin test and PAMG-1 test for the prediction of spontaneous preterm birth in patients with signs and symptoms suggestive of preterm labor. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2019;32(23):3909-3914. DOI:

<https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1476485>

37. Liong S, Di Quinzio MKW, Fleming G, et al. New biomarkers for the prediction of spontaneous preterm labour in symptomatic pregnant women: a comparison with fetal fibronectin. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2015;122(3):370-379. DOI:

<https://doi.org/10.1111/1471-0528.12993>

38. Gorina KA, Khodzhaeva ZS, Belousov DM, et al. Premature birth: past restrictions and new opportunities. *Obstetrics and gynecology*. 2020;1:12-19. Russian. DOI:

<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.1.12-119>

39. Norman M, Piedvache A, Børch K, et al. Association of Short Antenatal Corticosteroid Administration-to-Birth Intervals With Survival and Morbidity Among Very Preterm Infants: Results From the EPICE Cohort. *JAMA Pediatrics*. 2017;171(7):678-686. DOI:

<https://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.0602>

40. Kempen LM, Teeffelen AS, de Ruigh AA, et al. Amnioinfusion Compared With No Intervention in Women With Second-Trimester Rupture of Membranes: A Randomized Controlled Trial. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;133(1):129-136. DOI:

<http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000003003>

41. Quist-Nelson J, de Ruigh AA, Seidler AL, et al. Immediate Delivery Compared With Expectant Management in Late Preterm Prelabor Rupture of Membranes: An Individual Participant Data Meta-analysis. *Obstetrics and Gynecology*. 2018;131(2):269-279. DOI:

<http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000002447>

42. Langen ES, Sit A, Sherwin K, et al. A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of 17 Alpha-hydroxyprogesterone Caproate in the Management of Preterm Premature Rupture of Membranes. *American Journal of Perinatology*. 2018;35(8):779-784. DOI:

<http://dx.doi.org/10.1055/s-0037-1617428>

43. Lee JH, Romero R, Kim SM, et al. A new antibiotic regimen treats and prevents intra-amniotic infection/inflammation in patients with preterm PROM. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2016;29(17):2727-2737. DOI:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2013.10.508>

44. Navathe R, Schoen CN, Heidari P, et al. Azithromycin vs erythromycin for the management of preterm premature rupture of membranes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019;221(2):141-148. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.03.009>

45. Romero R, Conde-Agudelo A, Da Fonseca E, et al. Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2018;218(2):161-180. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.11.576>

46. Romero R, Nicolaides KH, Conde-Agudelo A, et al. Vaginal progesterone decreases preterm birth ≤ 34 weeks of gestation in women with a singleton pregnancy and a short cervix: an updated meta-analysis including data from the OPPTIMUM study. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2016;48(3):308-317. DOI:

<https://doi.org/10.1002/uog.15953>

Статья поступила в редакцию 22.04.2020 г.

Поступила после доработки 17.06.2020 г

Принята к печати 04.07.2020 г.

Received 22 April 2020

Revised 17 June 2020

Accepted 4 July 2020

Информация об авторе

Анна Сергеевна Фомина, аспирант по научной специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко», E-mail: asfomina@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2617-7723.

Information about the author

Anna S. Fomina, Post-graduate Student in Scientific Specialty 14.01.01 – Obstetrics and Gynecology, Burdenko Voronezh State Medical University, E-mail: asfomina@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2617-7723.