

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ОСОБЕННОСТЯХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

Новикова В.А., Черепяхин Е.П., Томашевский Д.В.

Перинатальный центр детской краевой клинической больницы, Краснодар, e-mail: vladislavan@mail.ru

Преждевременные роды, несмотря на введенные и в России с апреля 2012 года новые критерии живорождения, представляют значительные трудности для здравоохранения. ПР являются основной причиной перинатальной смертности, требуют широкого внедрения мероприятий по выхаживанию недоношенных детей. Клиницистов и ученых всего мира беспокоит неизменная частота ПР за последние 50 лет, независимо от внедряемых новых технологий по профилактике ПР, токолиза. ПР, как и невынашивание беременности в целом, представляет глобальные негативные перспективы для будущего поколения. ПР являются причиной не только ранней неонатальной смертности 60–70 % недоношенных детей, но и серьезной неврологической патологии у 50 %. До настоящего времени продолжается клинический поиск путей решения минимизации частоты ПР и улучшения исходов родов для недоношенных детей. Но до настоящего времени остается множество вопросов касательно ПР, которые сохраняют актуальность и требуют проведения дальнейшего изучения. В настоящем литературном обзоре представлены современные дискуссионные вопросы преждевременных родов.

Ключевые слова: преждевременные роды, недоношенность, перинатальные исходы, токолиз.

MODERN UNDERSTANDING OF THE CHARACTERISTICS OF PRETERM BIRTH

Novikova V.A., Cherepakhin E.P., Tomaszewski D.V.

Perinatal Center of Children's Territorial Clinical Hospital, Krasnodar, e-mail: vladislavan@mail.ru

Preterm labor (PL) represent significant challenges for health care are a major cause of perinatal mortality, require extensive implementation of measures for nursing preterm infants. There remains a high incidence of PL for the past 50 years, regardless of the introduced new technologies for the prevention of PL, tocolysis. PL, as well as miscarriage as a whole is negative global perspectives for future generations. Regions are not only the cause of early neonatal mortality rate of 60–70 % of premature infants, but also a serious neurological disease in 50%. To date, clinical continuing search for solutions to minimize the frequency of PL and improving birth outcomes for preterm infants. But so far there are still many questions about PR that remain relevant and require further study. This literature review presents current controversial issues of preterm birth.

Keywords: preterm labor, premature birth, perinatal outcomes, tocolysis.

Преждевременные роды (ПР) представляют значительные трудности для здравоохранения, являются основной причиной перинатальной смертности, требуют широкого внедрения мероприятий по выхаживанию недоношенных детей. Недоношенность, как следствие ПР, обуславливает заболеваемость новорожденного, увеличивает риск интеллектуального и эмоционального дефицита ребенка в дальнейшем [1].

Наибольшую частоту представляют ПР в сроке беременности 34–37 недель – 60–70 %. Однако ПР в более ранние сроки беременности, особенно до 28 недель, требуют высокотехнологичной помощи новорожденному в кратчайшие сроки после родов [4].

Согласно систематическому анализу, проведенному за период 1990–2010 гг. определились определенные тренды в распространенности ПР в мире [16]. Была проведена оценка Национальных регистров 51 стран (563 базы данных), исследований репродуктивного здоровья 8 стран (13 баз данных), систематических исследований и неопубликованных данных 40 стран (162 баз данных). В 2010 году во всем мире преждевременно родилось 14,9

миллионов детей, что составило 11,1 % от всех новорожденных. Частота ПР составила 5 % в некоторых Европейских и 18 % в некоторых Африканских странах. Более чем 60 % ПР произошли в Южной Азии и в странах Африки к югу от Сахары, где происходят 52 % всех родов. В странах с низким уровнем дохода 12 % новорожденных появляются на свет слишком рано, в странах с более высоким уровнем дохода – 9 %.

В 2014 в журнале *The Lancet* сформулированы 15 приоритетных тем по изучению преждевременных родов в Великобритании [20]: 1) какие меры наиболее эффективны для прогнозирования и профилактики преждевременных родов; 2) как наилучшим образом предотвратить инфекцию у недоношенных новорожденных; 3) какие меры наиболее эффективны для профилактики некротического энтероколита у недоношенных новорожденных; 4) какое лечение наилучшее при повреждении легких у недоношенных новорожденных; 5) чем должны быть обеспечены для поддержки родители и/или лица, осуществляющие уход, когда недоношенный ребенок выписан из больницы; 6) какова оптимальная стратегия кормления молоком, разработка руководств (количество и скорость кормления, использование донора и молочных смесей) для достижения наилучших долгосрочных результатов недоношенных детей; 7) каков наилучший способ оценки чувства боли недоношенным ребенком (например, по их лицу, поведению, или деятельности мозга); 8) какие методы лечения наиболее эффективны для предотвращения раннего начала преэклампсии; 9) какая эмоциональная и практическая поддержка членов семей улучшает связь с недоношенным ребенком, улучшая исход; 10) какие методы лечения являются наиболее эффективными при преждевременном разрыве плодных оболочек; 11) какое время наиболее оптимально для пережатия в пуповину при преждевременных родах; 12) какой тип поддержки наиболее эффективен для улучшения грудного вскармливания недоношенных детей; 13) какие меры являются наиболее эффективными для лечения некротизирующего энтероколита у недоношенных детей; 14) может ли специалист по дородовой помощи женщинам с риском преждевременных родов улучшить результаты для матери и ребенка; 15) каковы наиболее эффективные способы улучшения окружающей среды (например, свет и шум) для того, чтобы улучшить исходы для недоношенных детей.

Клиницистов и ученых всего мира беспокоит неизменная частота ПР за последние 50 лет, независимо от внедряемых новых технологий по профилактике ПР, токолиза [12]. В 2015 году опубликованы результаты анализа очень ранних преждевременных родов, произошедших на 22–27 неделе беременности в Дальневосточном федеральном округе, частота которых в 2014 году составила от ПР 9,5 %, от общего числа родов – 0,54 % [11]. В 80 % причиной ПР в сроке беременности 22–27 недель явилась патология плаценты (плацентарная недостаточность, преждевременная отслойка нормально расположенной

плаценты, предлежание плаценты, хориоамнионит и др.) и амниотической жидкости воспалительного генеза. В 64,3 % случаев причиной ПР предполагались угроза прерывания беременности в I–II триместрах, истмико-цервикальная недостаточность. Экстрагенитальная патология явилась фактором риска ПР в 33,2 %, вагинальная инфекция в 30,9 %, преэклампсии в 7,4 %. Через естественные родовые пути в сроке беременности 22–27 недель были родоразрешены 61,6 % женщин. Несмотря на то, что 38,4 % женщинам было произведено кесарево сечение, на результаты выживаемости младенцев это не повлияло.

ПР, как и невынашивание беременности в целом, представляет глобальные негативные перспективы для будущего поколения. ПР являются причиной не только ранней неонатальной смертности 60–70 % недоношенных детей, но и серьезной неврологической патологии у 50 % [5]. Учитывая сохраняющуюся высокую частоту ПР, неонатологами и педиатрами в содружестве с акушерами – гинекологами разрабатывается стратегия целевой профилактики заболеваемости новорожденных при ПР на основании изучения их эпидемиологии, анализа этиологии, особенностей перинатальных осложнений [7].

ПР могут обусловить негативное воздействие на плод в антенатальном и интранатальном периодах, в дальнейшем – дезадаптацию новорожденных [13]. При оценке нервно-психического развития 164 недоношенных новорожденных со среднетяжелым и тяжелым гипоксическим поражением центральной нервной системы выявлено изменение сывороточного содержания нейроспецифической енолазы, васкулоэндотелиального ростового фактора и нейротрофического фактора роста нервов головного мозга в неонатальном периоде [9]. Также установлены клинко-функциональные особенности травм шейного отдела позвоночника у новорожденных [8].

На основании оценки течения раннего неонатального периода и исходов выхаживания 110 детей с экстремально низкой массой тела при рождении получены данные о том, что привычное невынашивание у матери в анамнезе ассоциировано с тяжелыми формами бронхолегочной дисплазии, генерализованными гнойно-септическими заболеваниями, поражением ЦНС в форме внутрижелудочкового кровоизлияния [15]. У недоношенных девочек увеличен риск снижения овариального резерва, что может повлиять на течение подросткового периода, пубертата и репродуктивное здоровье в целом [14].

Согласно Письма Минздрава России от 17 декабря 2013 г. №15-4\10\2-9480 Министерством здравоохранения Российской Федерации были направлены клинические рекомендации (протокол лечения) «Преждевременные роды» [6]. Профилактические мероприятия подразделяются на проводимые вне и во время беременности. К профилактическим мерам вне беременности относят: ограничение повторных внутриматочных манипуляций; информирование общественности о повышенном риске ПР в

случае беременности после ВРТ, индивидуальный лимит количества переносимых эмбрионов; во время беременности – внедрение антитабачных программ для беременных женщин; назначение вагинального прогестерона в капсулах беременным с короткой шейкой матки (10–25 мм) или с ПР в анамнезе. Имеются также современные представления о том, что профилактика ПР должна начинаться с I триместра беременности [10].

Достаточно широкий спектр препаратов с токолитическими свойствами позволяют уменьшить, приостановить или прекратить полностью сократительную активность матки. В мире за последние 10 лет происходили постоянные изменения, модификации клинических подходов к ведению ПР. Так, в 2006 году в «Руководстве по ведению спонтанных преждевременных родов» с целью токолитической терапии в первую очередь указаны бета-агонисты, а также блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы простагландин синтетазы, доноры оксида азота и антагонисты окситоциновых рецепторов [18].

В протоколе «Токолиз для женщин с преждевременными родами» Королевского общества акушеров-гинекологов (2011) отмечено, что токолиз может проводиться вплоть до 7 дней, и дальнейшее применение не сопряжено с улучшением исходов родов для плода в том числе [21]. В клинических рекомендациях Квинсленда по преждевременным родам (2014) [24] токолиз предусмотрен для: 1) пролонгирования беременности до 48 часов с целью проведения антенатальной кортикостероидной терапии; 2) назначения магнезии для нейропротекции плода; 3) транспортировки плода in-utero в стационар необходимого уровня. Основным препаратом для токолиза принят нифедипин, назначаемый в дозе 20 mg per os, далее – 20 mg, если сокращения матки продолжают в течение 30 минут (20 mg каждые 6 часов в течение 48 часов, максимум 160 мг/день). Рассматривается возможность применения с токолитической целью индометацина и сальбутамола.

В 2011 году в нашей стране был принят клинический протокол «Преждевременные роды», разработанный ФГУ «НЦ АГиП им. В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития России и Институтом Здоровья Семьи, последний пересмотр которого был в 2013 году. В Российских клинических рекомендациях (протоколе лечения) «Организация медицинской эвакуации при преждевременных родах» (2015) при угрожающих ПР рекомендован токолиз в течение 48 часов с четким определением показаний и противопоказаний к нему, выбор токолитика [2]. Более того, указывается, что только у 25 % женщин со схватками в течение последующих 24 часов произойдут ПР. Токолиз – это вмешательство, способствующее отсрочке ПР до 48 часов с целью транспортировки в стационар III уровня и профилактики РДС плода. Согласно Российским рекомендациям, токолиз не может проводиться более 48 часов.

В «Рекомендациях ВОЗ по мероприятиям, направленным на улучшение исходов преждевременных родов» (2015) [28] токолиз, как немедленная или поддерживающая

терапия, не рекомендован для улучшения исходов для новорожденного женщинам с высоким риском неизбежно скорого родоразрешения. Пролонгирование беременности на 2–7 дней, что достижимо при использовании нескольких токолитиков, не улучшает критические неонатальные исходы. Назначение токолитиков рассматривается как мера пролонгирования беременности на срок до 48 часов с целью антенатального назначения кортикостероидов и транспортировки плода *in utero* в соответствующий стационар. Наиболее предпочтительным препаратом для токолиза в рекомендациях ВОЗ называют нифедипин, который назначают чаще всего при остром токолизе 10–30 мг в начальной дозе, затем 10–20 мг каждые 4–8 часов до полного прекращения маточных сокращений в течение 48 часов либо до транспортировки женщин в соответствующий стационар. В отличие от рекомендаций Квинсленда, бета-миметики, токолитическая эффективность которых высока, не должны использоваться в связи с высоким потенциалом побочных эффектов, иногда угрожающих жизни. Подчеркивается, что отсутствует доказательная база о необходимости комбинации различных токолитиков [28].

В рекомендациях Национального института здоровья и клинического мастерства (2015) [27] также основным препаратом для токолиза является нифедипин, который рекомендован в сроке беременности 26–36 (6 дней) недель. Его назначение в сроках 24–25 (6 дней) недель может быть рассмотрено. При наличии противопоказаний к нифедипину рекомендован антагонист окситоциновых рецепторов – атосибан. Использование бета-миметиков с целью токолиза не рекомендовано.

В литературной базе данных – Кокрановской библиотеке – представлено множество исследований с рекомендациями, противоречащими общепринятым руководствам. Представлены результаты исследований о роли бета-миметиков для улучшения терапии начавшихся ПР [19]. Neilson J.P. et al (2014) настаивают на применении бета-миметиков для подавления (ингибиции) ПР [26]. Авторами была проведена оценка 20 исследований. В 12 исследованиях (1367 женщин) сравнивалась эффективность бета-миметиков и плацебо. Применение бета-миметиков приводило к снижению ПР в течение ближайших 48 часов (отношение рисков (RR) 0.68, 95 % CI 0.53- 0.88, 10 исследований, 1209 женщин), в течение 7 дней (RR 0.80; 95 % CI 0.65-0.98, 5 исследований, 911 женщина), однако отсутствовали доказательства снижения частоты ПР до 37 недель беременности (RR 0.95; 95 % CI 0.88-1.03, 10 исследований, 1212 женщин). Flenady V. Etal. (2014) [22] представил обзор 14 исследований (2485 женщин), который не продемонстрировал превосходство антагонистов окситоциновых рецепторов (в основном, атосибана) в качестве токолитика по сравнению с плацебо, бета-миметиками или блокаторами кальциевых каналов (в основном нифедипина) с точки зрения пролонгирования беременности или неонатальных исходов. Однако

применение антагонистов окситоциновых рецепторов было связано с меньшим количеством побочных эффектов со стороны матери, чем лечение с блокаторами кальциевых каналов или бетаимиметиками. Отмечено увеличение младенческой смертности в сроке беременности до 28 недель в одном плацебо-контролируемом исследовании, что настораживает. Так, в 4 исследованиях (854 женщины) сравнивалось применение ингибиторов окситоциновых рецепторов (в 3 исследованиях atosибана (atosiban), в 1 – барусибана с плацебо). Не выявлено отличий в частоте родов в течение ближайших 48 часов (RR 1.05, 95 % CI 0.15-7.43 (2 исследования, 152 женщины), перинатальной смертности (RR 2.25, 95 % CI 0.79-6.38; 2 исследования, 729 новорожденных) или неонатальной смертности. Применение ингибитора окситоциновых рецепторов (атосибана) было связано с незначительным снижением веса при рождении (средняя разница (MD) -138.86 грамм, 95 % CI -250.53-27.18; 2 исследования, 676 новорожденных). В одном исследовании применение atosибана было сопряжено с увеличением очень ранних ПР (до 28 недель беременности) (RR 3.11, 95 % CI 1.02- 9.51; количество, необходимое пролечить с успехом (NNTN – number needed to treat for benefit) 31, 95 % CI 8-3188) и младенческой смертностью (до 12 месяцев жизни) (RR 6.13, 95% CI 1.38 - 27.13; NNTN 28, 95 % CI 6 – 377). Однако этот вывод может быть скомпрометирован рандомизацией большинства женщин со сроком беременности менее 26 недель в группе с atosибаном.

Дискуссионность возможности профилактики ПР сохраняет остроту до настоящих дней. В 2014 году S. Meher и Z. Alfirevica [25] опубликовали систематический анализ рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), посвященных ПР. Количество рандомизированных исследований о возможности профилактики преждевременных родов, опубликованных за период с января 1997 года по январь 2011 составило 170, из них токолитикам посвящено 84 исследования, антибиотикам – 34, прогестерону – 16, серкляжу – 11, мониторингу сократительной активности матки – 4, оценке фетального фибронектина – 4, амниоинфузии – 4, ультразвуковому исследованию длины шейки матки – 3, релаксационной терапии – 2, инфекционному скринингу – 2, антиоксидантам – 2, ограничению активности (постельному режиму) – 2, поддержке медсестры – 1, магнию как добавке – 1. Авторы данного анализа подчеркивают, что одни исследования были посвящены сроку беременности, другие перинатальной заболеваемости или смертности, или их сочетаниям. Однако было отмечено отсутствие согласованности в выборе и определении первичного результата в клинических исследованиях, связанных с профилактикой преждевременных родов. Непоследовательность и отсутствие стандартизации в выборе первичных исходов преобладает как в РКИ, так и в систематических обзорах. Отмечается рассогласование в выборе первичных исходов. Систематические обзоры, по всей видимости, прицеливаются на

более редкие, но клинически более значимые конечные результаты. Первичные результаты РКИ, подкрепленные расчетами, исходя из размера выборки, чаще сопровождаются суррогатными исходами. S. Meher и Z. Alfirevica рекомендуют экспертам различных специальностей вырабатывать консенсус, который должен составлять основу клинических протоколов, стандартизации клинически значимых результатов во всех областях здравоохранения [25].

В 2015 году было выпущено в печать второе издание книги под главной редакцией проф. Г. Карпа «Привычная потеря беременности. Причины. Контраверсии. Лечение» [17]. Уникальностью данного издания является представление противоположных точек зрения по вопросам привычной потери беременности с убедительной доказательной базой по каждой версии. Например, согласно мнению Jerome H. Check в дебатах, должна ли применяться прогестероновая поддержка в данном случае, аргументированно отвечает «да», а в следующем разделе главы Aisha Hameed, Shazia Malik и Lesley Regan на этот же вопрос отвечают «нет» и предлагают объективные аргументы. Также представляются две диаметрально противоположные точки зрения на такие вопросы, как: должен ли использоваться хорионический гонадотропин, проводиться тромбопрофилактика при наследственной тромбофилии и привычной потере беременности, иммунотерапия, иммунизация лимфоцитами, применение колониестимулирующего фактора и т.д. Прочтение данной книги очевидно демонстрирует отсутствие единой общепринятой точки зрения на крайне актуальные вопросы по данному вопросу в частности.

В 2016 году Khalid Khan [23] на правах главного редактора опубликовал с согласия Королевского колледжа акушеров-гинекологов (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists) и Японского общества акушеров-гинекологов (Japan Society of Obstetrics and Gynecology) инициативу – «Основополагающие результаты в охране здоровья женщин» (CROWN – The Core Outcomes in Women's Health). Цели инициативы CROWN: (1) сформировать консорциум среди всех акушерско-гинекологических организаций и связанными с ними журналами для продвижения основных конечных результатов исследований во всех областях нашей специальности; (2) поощрять исследователей к разработке основных конечных результатов с использованием надежной методологии консенсуса с участием широкого круга заинтересованных сторон, в том числе пациентов; (3) решительно поощрять отчет по основным результатам; (4) организовывать надежные экспертные проверки и эффективное распространение материалов, содержащие основные результаты; (5) содействовать внедрению основных результатов в исследовательскую практику, тесно сотрудничая с исследователями, рецензентами, спонсорами и руководством организаций.

Современные достижения в организации и повышении качества перинатальной помощи в Российской Федерации отразились и на профилактике, лечении и улучшении исходов ПР в том числе [3]. До настоящего времени продолжается клинический поиск путей решения минимизации частоты ПР и улучшения исходов родов для недоношенных детей. Недоношенность может иметь как краткосрочные, так и долговременные негативные последствия для ребенка, что требует максимального внедрения мер по стратегии глобальной профилактики ПР, доклинической диагностики и своевременного начала терапии в оптимальном объёме. Но до настоящего времени остается множество вопросов касательно ПР, которые сохраняют актуальность и требуют проведения дальнейшего изучения, что и послужило основой для выполнения этого диссертационного исследования.

Список литературы

1. Айламазян Э.К., Кузьминых Т.У. Дискуссионные вопросы преждевременных родов// Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – № 4. – С.97-105.
2. Артымук Н.В., Белокриницина Т.Е., Зеленина Е.М., Протопопова Н.В., Филиппов О.С. Письмо Министерства здравоохранения РФ от 2 октября 2015 г. № 15-4/10/2-5803 О клинических рекомендациях (протоколе лечения) «Организация медицинской эвакуации при преждевременных родах»; URL: ГАРАНТ.РУ: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71137478/#ixzz4ctvkOICI>.
3. Байбарина Е.Н. Организационные аспекты повышения качества и доступности перинатальной помощи в Российской Федерации // Справочник фельдшера и акушерки. – 2013. – № 12. – С.8-13.
4. Баранов И.И., Скрипниченко Ю.П., Токова З.З., Кузьмич И.Н. Медицинские и социальные аспекты преждевременных родов // Гинекология. – 2014. – № 5. – С.90-93.
5. Керчелаева С.Б., Кузнецова О.В., Тягунова А.В., Попова Л.В., Бурденко М.В., Аристов Г.Ю. Анализ перинатальных исходов при преждевременных родах // Лечащий врач. – 2015. – № 7. – С.56-60.
6. О направлении клинических рекомендаций (протокола лечения) «Преждевременные роды» (письмо Министерства здравоохранения РФ от 17.12.2013 г. № 15–4/10/2–9480); URL: <http://docs.cntd.ru/document/456011385>.
7. Козлов П.В., Иванников Н.Ю., Кузнецов П.А, Богаева И.И. Профилактика перинатальной заболеваемости при поздних преждевременных родах // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – № 6. – С.80-85.
8. Копцева А.В., Виноградов А.Ф., Мурга В.В., Рассказов Л.В., Костюкова Т.Л. Клинико-функциональные особенности травматического поражения мягких тканей шейного

отдела позвоночника у новорожденных // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – № 6. – С.17-21.

9. Михаленко И.В., Михалев Е.В. Оценка нервно-психического развития недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2013. – № 11. – С.49-53.

10. Падруль М.М., Олина А.А., Кляусова Е.Г. Возможные подходы в лечении угрожающих преждевременных родов // Уральский медицинский журнал. – 2013. – № 3. – С.80-84.

11. Пестрикова Т.Ю. Результаты анализа преждевременных родов на 22–27 неделе в 2015 году // Вестник общественного здоровья и здравоохранения Дальнего Востока России. – 2015. – № 3. – С.1-1.

12. Скрипниченко Ю.П., Баранов И.И., Токова З.З. Статистика преждевременных родов// Проблемы репродукции. – 2014. – № 4. – С.11-14.

13. Тумаева Т.С., Балыкова Л.А., Пиксайкина О.А. Роль негативных факторов антенатального и интранатального периодов в формировании дезадаптации новорожденных из группы высокого риска // Лечащий врач. – 2014. – № 9. – С.44-48.

14. Фомина М.М., Богатова И.К., Киселева О.Ю. Методы оценки состояния овариального резерва в пубертатном периоде у девочек, рожденных недоношенными (аналитический обзор) // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2015. – № 5. – С. 56-65.

15. Якорнова Г.В., Краева О.А., Чарипова Б.Т., Занина Е.В. Оценка особенностей перинатального периода у детей с экстремально низкой массой тела при рождении у женщин с преодоленным невынашиванием // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – № 6. – С.52-56.

16. Blencowe H., Cousens S., Oestergaard M., Chou D., Moller A.B., Narwal R., Adler A., Garcia C.V., Rohde S., Say L., Lawn J.E. National, regional and worldwide estimates of preterm birth. The Lancet, June 2012. 9; 379(9832):2162-72. Estimates from 2010.

17. Carp Howard J.A. (Ed.). Recurrent Pregnancy Loss Causes, Controversies, and Treatment (eBook). International Standard Book Number-13: 978-1-4822-1615-8 (eBook – PDF).

18. Di Renzo G.C., Roura L.C. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor J. Perinat. Med. 34 (2006) 359–366.

19. Dodd Jodie M., Crowther Caroline A., Middleton P. Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012. Issue 12. Art. No.: CD003927. DOI: 10.1002/14651858. CD003927.pub3.

20. Duley L., Uhm S., Oliver S. Top 15 UK research priorities for preterm birth, on behalf of the Preterm Birth Priority Setting Partnership Steering Group. Lancet 2014; 383: 2041–42.

21. Duley L., Bennett P. Tocolysis for Women in Preterm Labour. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. – RCOG, Green-top Guideline. No. 1b, Великобритания, 2011. 13 p.
22. Flenady V., Reinebrant H.E., Liley H.G., Tambimuttu E.G., Papatsonis D.N.M. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014, Issue 6. Art. No.: CD004452. DOI: 10.1002/14651858.CD004452.pub3.
23. Kh. Khan. The CROWN initiative: Journal editors invite researchers to develop core outcomes in women's health. J. Obstet. Gynaecol. Res. Vol. 42, no. 6: 599–601, June 2016.
24. Kimble R. Queensland Clinical Guideline: Preterm labour and birth. – 2014. – 26 p.
25. Meher S., Alfirevic Z. Choice of primary outcomes in randomised trials and systematic reviews evaluating interventions for preterm birth prevention: a systematic review. BJOG 2014;121:1188–1196.
26. Neilson J.P., West H.M., Dowswell T. Betamimetics for inhibiting preterm labour. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014. Issue 2. Art. No.: CD004352. DOI: 10.1002/14651858.CD004352.pub3.
27. Preterm labour and birth. NICE guideline, 2015. – 24 p.
28. WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes. Geneva, Switzerland. – 2015. – 108 p.