

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Асоціація акушерів-гінекологів України
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**ПЕРЕДЧАСНІ ПОЛОГИ:
ПРОГНОЗУВАННЯ, ПРОФІЛАКТИКА
ТА ШЛЯХИ ПОКРАЩЕННЯ ПЕРИНАТАЛЬНИХ
НАСЛІДКІВ**

Методичні рекомендації

ОДЕСА – 2023

УДК: 618.396(076)

M545

Установа - розробник:

ДУ «Одеський національний медичний університет»

*Друкуються за рішенням Вченої ради
Одеського національного медичного університету
(Протокол № 5 від 30 березня 2023 р.)*

Укладачі:

Ніточко Катерина Олександрівна – к.мед.н., доцент кафедри акушерства та гінекології

Манасова Гультим Серікбайвна – д.мед.н., професор кафедри акушерства та гінекології, Заслужений лікар України

Шпак Ігор Вікторович – директор КНП «Пологовий будинок №5» Одеської міської ради, д.мед.н., професор кафедри акушерства та гінекології, Заслужений лікар України

Железов Дмитро Миколайович – медичний директор КНП «Пологовий будинок №5» Одеської міської ради, д.мед.н., Заслужений лікар України

Рецензенти:

Камінський В.В. – в.о. ректора Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, академік Національної академії медичних наук України, д.мед.н., професор, Заслужений лікар України

Грищенко О.В. – д.мед.н., професор, завідувачка кафедрою акушерства та гінекології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна

Методичні рекомендації «Передчасні пологи: прогнозування, профілактика та шляхи покращення перинатальних наслідків» пропонують єдині, засновані на міжнародній та національній доказовій базі підходи до прогнозування, діагностики передчасних пологів; видаються вперше. Розглянуто ефективні профілактичні заходи, скеровані на покращення перинатальних наслідків при передчасних пологах з позиції персоналізованої медицини, раціональне ведення передчасних пологів, особливості догляду за недоношеною дитиною.

Рекомендовані до використання в практичній діяльності лікарів акушерів-гінекологів, лікарів-інтернів акушерів-гінекологів, лікарів загальної практики та сімейних лікарів.

ЗМІСТ

I. Список скорочень	4
II. ВСТУП. Науково-методичне обґрунтування теми	5
III. Навчально-виховні цілі	7
IV. Зміст навчального матеріалу	8
4.1. Визначення поняття «передчасні пологи»	8
4.2. Класифікація передчасних пологів	8
4.3. Перинатальні наслідки передчасних пологів	9
4.4. Етіопатогенез передчасних пологів	12
4.5. Фактори ризику передчасних пологів	14
4.6. Прогнозування передчасних пологів	14
4.7. Попередження передчасних пологів	17
4.7.1. «Первинна» профілактика передчасних пологів	18
4.7.2. «Вторинна» профілактика передчасних пологів	21
4.8. Заходи з профілактики ускладнень при передчасних пологах	23
4.8.1. Токоліз при передчасних пологах	23
4.8.2. Профілактика респіраторного дистрес-синдрому	38
4.8.3. Профілактика інфікування стрептококами групи В	40
4.8.4. Нейропротекція при передчасних пологах	41
4.8.5. Антибактеріальна терапія при передчасних пологах	42
4.8.6. Транспортування на III рівень надання допомоги	45
4.9. Діагностика та підтвердження передчасних пологів	45
4.10. Принципи ведення передчасних пологів	47
4.11. Особливості догляду за недоношеною дитиною	50
V. Алгоритм ведення вагітної з підозрою на передчасні пологи	55
VI. Висновки	56
VII. Перелік рекомендованої літератури	57

I. СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
ВШК – внутрішньошлуночковий крововилив
ДЦП – дитячий церебральний параліч
ЗАК – загальний аналіз крові
ЗПСШ – захворювання, що передаються статевим шляхом
ІТ – інтенсивна терапія
ІЦН – істміко-цервікальна недостатність
МО – міжнародна одиниця
НЕК – некротичний ентероколіт
ПГ – простагландини
ПП – передчасні пологи
ППТ – постійний позитивний тиск
ПРПО – передчасний розрив плодових оболонок
РДС – респіраторний дистрес-синдром
С/Б – серцебиття
СРБ – С-реактивний білок
ТВС – трансвагінальне сканування
УЗД – ультразвукове дослідження
ACOG – Американський коледж акушерів-гінекологів
CPAP – Constant Positive Airway Pressure – постійний позитивний тиск в дихальних шляхах
fFN – фетальний фібрoneктин
NICE – Національний інститут удосконалення медичної допомоги та охорони здоров'я Великобританії
RCOG – Королівський коледж акушерів-гінекологів
SGB – Streptococcus group B
TV УЗД – трансвагінальне УЗД
WHO – Всесвітня організація охорони здоров'я

Ключові слова:

- передчасні пологи,
- перинатальна захворюваність,
- перинатальна смертність,
- недоношений новонароджений,
- респіраторний дистрес-синдром,
- «коротка» шийка матки.

II. ВСТУП

Науково-методичне обґрунтування теми

За даними ВООЗ частота передчасних пологів в світі за останні роки складає 5 – 18 % та не має тенденції до зниження. Навпаки, у розвинених країнах вона збільшується, передусім, за рахунок застосування нових репродуктивних технологій.

Недоношеність є основною причиною ранньої неонатальної смертності і займає 2 місце серед смертності дітей до 5 років від пневмонії. Щонайменше 15 мільйонів немовлят в усьому світі народжуються достроково щороку. Більше 1 мільйону з них помирають через недоношеність та ускладнення передчасних пологів. Понад 80% недоношених дітей народжуються в термінах від 32 до 36,6 тижнів вагітності. Трьом чвертям цих смертей можна було б запобігти за допомогою наявних ефективних та доступних за вартістю втручань, навіть за відсутності відділень інтенсивної терапії новонароджених.

Мертвонародження при передчасних пологах спостерігається у 8 – 13 разів частіше, ніж при своєчасних. З передчасними пологами пов'язані 35% випадків ранньої і пізньої неонатальної смерті новонароджених, 50% неврологічних захворювань, в тому числі ДЦП, порушення зору, слуху, важкі хронічні захворювання легень. Виходжування недоношених новонароджених є значним навантаженням на систему охорони здоров'я та соціальну сферу (*див. рис. 1*). Попередження та менеджмент передчасних пологів вимагає тісної співпраці між усіма ланками і суб'єктами надання медичної допомоги жінкам.

Світовим співтовариством акушерів-гінекологів, неонатологів ідентифіковані та науково обґрунтовані заходи, які можуть зменшити частоту передчасних народжень, смертність та інвалідність серед недоношених новонароджених.

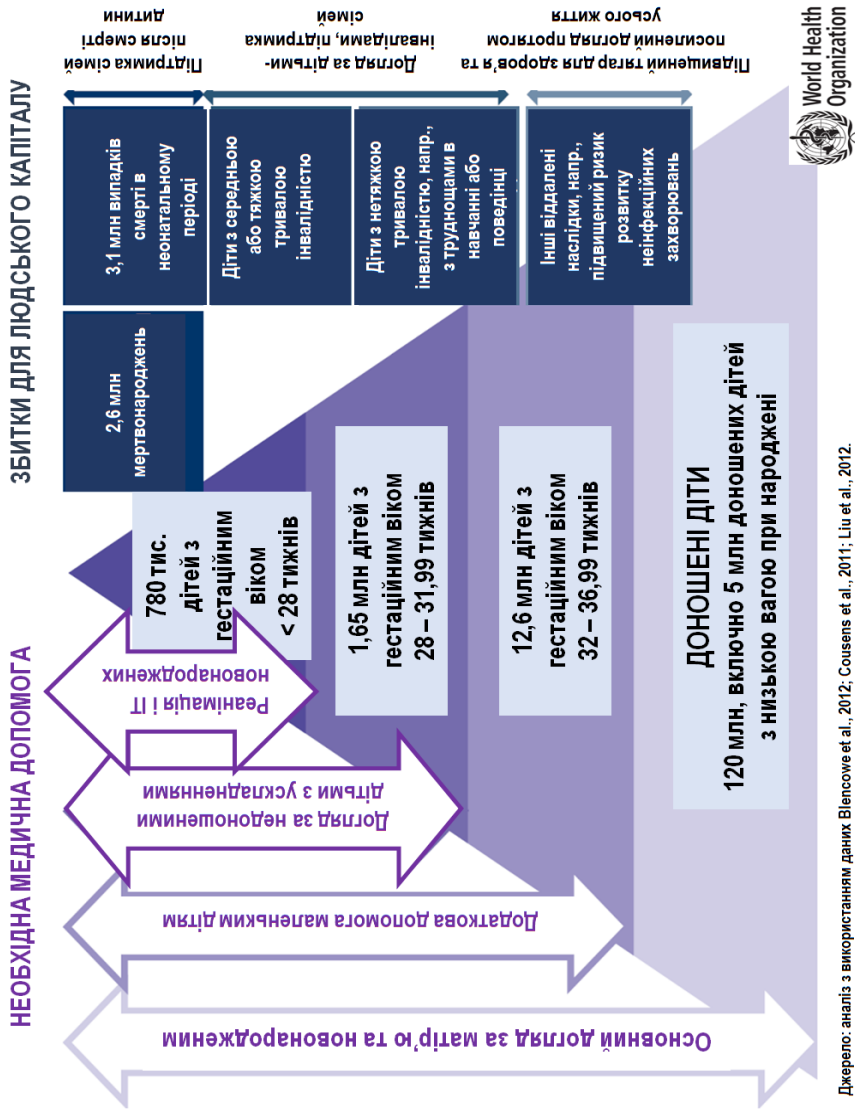


Рис.1. 135 мільйонів новонароджених та 15 млн передчасно народжених: потреби системи охорони здоров'я та втрати в області людського капіталу

III. НАВЧАЛЬНО-ВИХОВНІ ЦІЛІ

Загальні цілі:

- Вміти організувати медико-соціальну допомогу жінкам з передчасними пологами (ПП) на підставі сучасних досягнень світової медичної науки та доказової медицини відповідно до вимог нормативних документів МОЗ України та міжнародних стандартів.
- Вміти аналізувати демографічні та статистичні показники роботи установ та відділень, які надають медичну допомогу жінкам з ПП та недоношеним новонародженим.

Конкретні цілі:

- Вміти визначати обсяг медичної допомоги жінкам з передчасною пологовою діяльністю.
- Покращити якість антенатального догляду за жінками з передчасним народженням дитини в анамнезі та симптомами передчасних пологів при поточній вагітності.
- Знизити материнську та перинатальну захворюваність і смертність при передчасних пологах.
- Забезпечити отримання пацієнткою та її сім'єю позитивного досвіду вагітності.

Теоретичні питання до теми:

- Принципи надання акушерсько-гінекологічної допомоги жінкам з симптомами передчасних пологів на амбулаторному та стаціонарному етапах в умовах реформування системи охорони здоров'я в Україні.
- Клінічні протоколи в практиці лікаря: вміння обрати відповідну тактику ведення згідно з вимогами нормативних документів, міжнародних стандартів надання медичної допомоги та індивідуалізація цих вимог конкретно до кожного клінічного випадку.

IV. ЗМІСТ НАВЧАЛЬНОГО МАТЕРІАЛУ

4.1. Визначення поняття «передчасні пологи»

Шифр МКХ-10: O60

Згідно з визначенням ВООЗ, *передчасними називають пологи, що настали у терміни вагітності від 22 до 36 тижнів та 6 днів (154 - 259 днів)*, починаючи з першого дня останньої нормальної менструації при регулярному менструальному циклі, при цьому маса тіла плода становить від 500 до 2500 г.

4.2. Класифікація передчасних пологів

I. Класифікація передчасних пологів за терміном вагітності (заснована на особливостях акушерської тактики та виходжування дітей, які народились при різних термінах гестації):

- 22-27⁺⁶ тижнів – «екстремально передчасні» пологи;
- 28-31⁺⁶ тижнів – «дуже передчасні» пологи;
- 32-33⁺⁶ тижнів – «помірно передчасні» пологи;
- 34-36⁺⁶ тижнів – «пізні передчасні» пологи.

II. Класифікація залежно від клінічного фенотипу:

- **Спонтанні** (80%):
 - ✓ регулярна пологова діяльність при цілому плодовому міхурі (40-50%);
 - ✓ вилиття навколоплідних вод за відсутності регулярної пологової діяльності (20-30%).
 - ✓ на тлі ІЦН (рідко).
- **Індуковані** (20-30%):
 - ✓ показання з боку матері: важкі екстрагенітальні захворювання з декомпенсацією, що загрожують життю;

ускладнення вагітності (важка прееклампсія/еклампсія, патологія плацентації, HELLP-синдром, внутрішньопечінковий холестаза вагітних та ін.);

✓ показання з боку плода: прогресуюче погіршення стану, антенатальна загибель плода тощо.

4.3. Перинатальні наслідки передчасних пологів

Наслідки ПП для новонароджених різних термінів гестації:

▪ **до 28 тижнів (27 тижнів 6 днів включно)** – «екстремально передчасні» пологи, 5% всіх ПП. Новонароджені є глибоко недоношеними, мають екстремально низьку масу тіла (< 1000 г), виражену незрілість легень (хоча у деяких випадках профілактика РДС ефективна). Прогноз для них вкрай несприятливий. Показники захворюваності та смертності в цій категорії новонароджених вкрай високі, найчастіше мають місце наступні віддалені наслідки:

✓ патологія центральної нервової системи (наприклад, церебральний параліч);

✓ затримка нервово-психічного розвитку;

✓ патологія респіраторного тракту (бронхопульмональна дисплазія);

✓ сліпота та глухота.

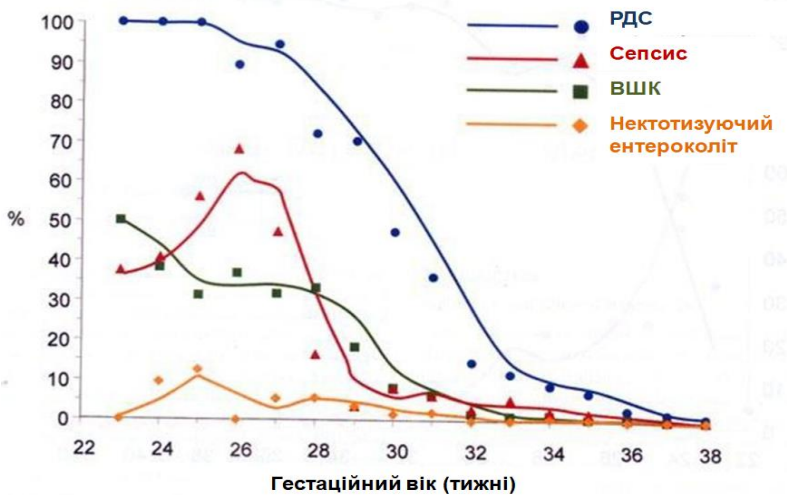
▪ **28-31 тижнів 6 днів** – «дуже передчасні» пологи, близько 15% всіх ПП. Для новонароджених (важка недоношеність) характерна дуже низька маса тіла (< 1500 г), легені плода незрілі, за допомогою кортикостероїдів вдається досягти їх прискореного дозрівання. Результат пологів та постнатальний прогноз для плода більш сприятливий.

▪ **32-33 тижнів 6 днів** – «помірно передчасні» пологи, близько 20% всіх ПП. У новонароджених має місце недоношеність середнього ступеня.

▪ **34-36 тижнів 6 днів** – «пізні передчасні» пологи, 70% всіх ПП. Легені плода практично зрілі та не потрібно введення засобів для стимуляції дозрівання або сурфактанту. Інфекційна захворюваність новонароджених значно нижча, ніж народжених у більш ранні терміни. Пролонгування вагітності в цих термінах суттєво не впливає на показники захворюваності та смертності новонароджених.

До важких наслідків передчасних пологів належать:

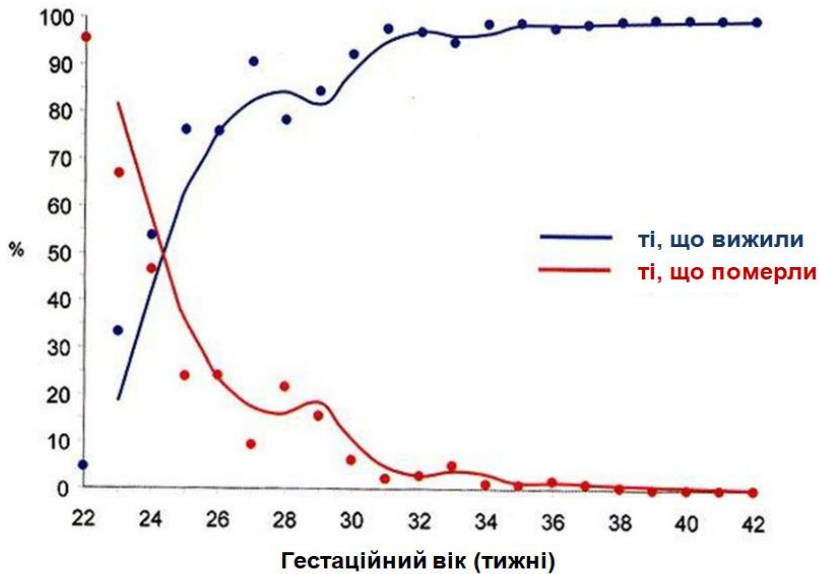
- ✓ Респіраторний дистрес-синдром
- ✓ Некротизуючий ентероколіт
- ✓ Неонатальний сепсис
- ✓ ВШК, ДЦП та неонатальна смерть



Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol.* 2003 Jan;101(1):178-93.

Рис. 2. Показники захворюваності новонароджених, які вижили, залежно від гестаційного віку

Високі показники передчасних пологів та дитячої смертності зберігаються як у країнах з високим, так і з низьким рівнем ресурсів.



Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes. Obstet Gynecol. 2003 Jan;101(1):178-93.

Рис. 3. Вживання новонароджених залежно від гестаційного віку

← Запам'ятайте!

Клінічно важливими є передчасні пологи, при яких пролонгування вагітності призвело б до зниження неонатальної захворюваності та смертності. Це, в основному, стосується терміну пологів до 32 тижнів гестації (рис. 2, 3)

4.4. Етіопатогенез передчасних пологів

Вивчені причини передчасних пологів (рис. 4):

1. *Інфекція* – гостра, хронічна, системна, висхідна, бактеріальна та/або вірусна – є тригером передчасних пологів.

2. *Стрес матері та/або плода*, зумовлений екстрагенітальною патологією, ускладненнями вагітності та плацентарною дисфункцією; наслідком є підвищення рівня плодового та/або плацентарного кортикотропін-релізінг-гормону і спонтанні ПП або елективне передчасне завершення вагітності.

3. *Тромбофілічні порушення*, що ведуть до тромбозів у плаценті, відшарування плаценти: підвищення коагуляційного потенціалу може провокувати збільшення продукції простагландинів, активацію протеаз.

4. *Перерозтягування матки* при багатоплідній вагітності, багатоводді, вадах розвитку матки, інфантилізмі супроводжується активацією рецепторів окситоцину, викидом інтегринів та розвитком ПП.

→ Запам'ятайте!

Передчасні пологи в термінах 22 – 27⁺⁶ тижнів вагітності найчастіше зумовлені висхідним інфікуванням нижнього полюсу плодового міхура та його передчасним розривом, істміко-цервікальною недостатністю!

Причини передчасних пологів в термінах гестації 28 – 33⁺⁶ тижнів:

▪ акушерські причини (неправильне положення плода, передлежання плаценти, багатопліддя, багатоводдя,

імунологічні конфлікти при вагітності, преєклампсія, плацентарна дисфункція тощо);

- інфантилізм, вади розвитку матки;
- екстрагенітальна патологія;
- інфекційні захворювання матері;
- негативний вплив наколишнього середовища;
- шкідливі звички;
- стрес.

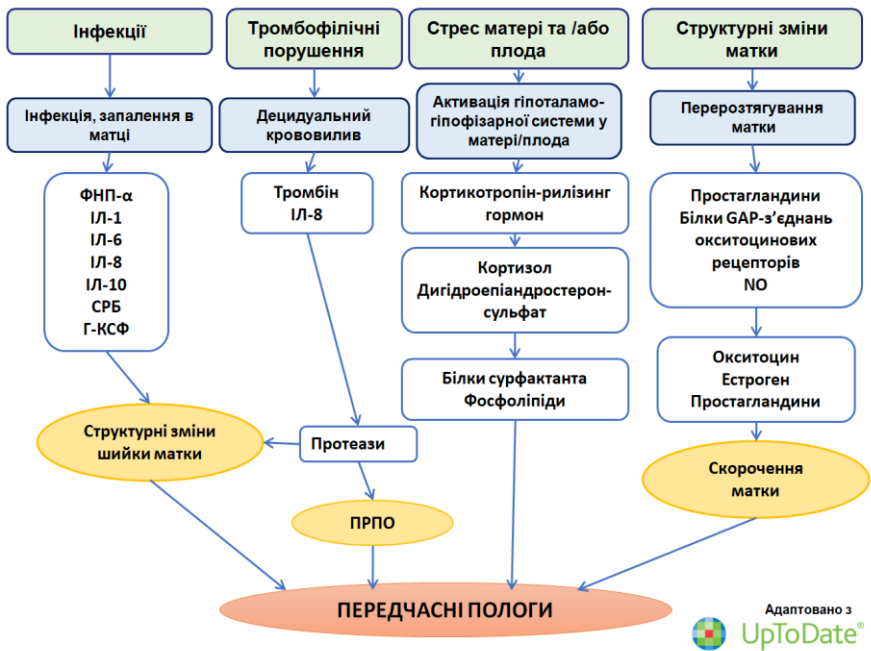


Рис. 4. Етіопатогенез передчасних пологів

Примітки: ФНП-α – фактор некрозу пухлини; ІЛ – інтерлейкіни 1,6,8,10; СРБ-С-реактивний білок; Г- КСФ – гранулоцитарно-макрофагальний колоніестимулюючий фактор; NO – оксид азоту; білки GAP – білки-активатори ГТФ-азної активності.

4.5. Фактори ризику передчасних пологів

До факторів ризику передчасних пологів належать:

- передчасні пологи в анамнезі;
- перенесені втручання на шийці матки (*біопсія, конізація*);
- синдром оперованої матки (*будь-які оперативні втручання на матці, багаторазові дилатація, кюретаж тощо*);
- аномалії розвитку матки;
- вік вагітної < 17 або > 35 років;
- низький соціально-економічний статус;
- індекс маси тіла (ІМТ) < 18,5 кг/м² або маса тіла до вагітності < 50 кг;
- тривала робота (*> 80 годин на тиждень*);
- важка фізична праця (*робота позмінно, робота стоячи більше 8 годин на добу*);
- багатоплідна вагітність;
- аномалії розвитку плода;
- внутрішньоутробна інфекція;
- багатоводдя або маловоддя;
- використання допоміжних репродуктивних технологій;
- екстрагенітальні захворювання матері (*артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, апендицит, пієлонефрит, пневмонія*);
- істміко-цервікальна недостатність (*ІЦН*);
- кровотеча в I та/або II триместрі вагітності;
- вживання матір'ю наркотиків (*кокаїн, героїн*), зловживання алкоголем та паління.

4.6. Прогнозування передчасних пологів

З метою оцінювання потенційного ризику виникнення ПП у «асимптомних» вагітних, а також за наявності клінічних симптомів, виконуються наступні діагностичні тести:

1. Виявлення у вагінальних виділеннях біохімічних маркерів:

- Наявність фетального фібронектину (fFN) у цервіко-вагінальному секреті вагітної жінки. Концентрація fFN у вагінальному секреті понад 50 нг/мл у терміні вагітності від 22 до 37 тижнів пов'язана з підвищеним ризиком ПП протягом найближчих 7 діб (якісний тест). Також використовується кількісний експрес-тест на fFN.

- Тест на визначення фосфорильованого протеїна-1, зв'язуючого інсуліноподібний фактор росту (ПЗІФР-1), в цервікальному секреті для оцінки зрілості шийки матки (тест *Актим ПАРТУС*). Негативний результат вказує на низький ризик ПП протягом 7 днів після проведення тесту.

- Тест на визначення плацентарного альфа-1 мікроглобуліну (PAMG-1) у вагінальному секреті (тест *PartoSure*).

Методика проведення тестів представлена на рис. 5.

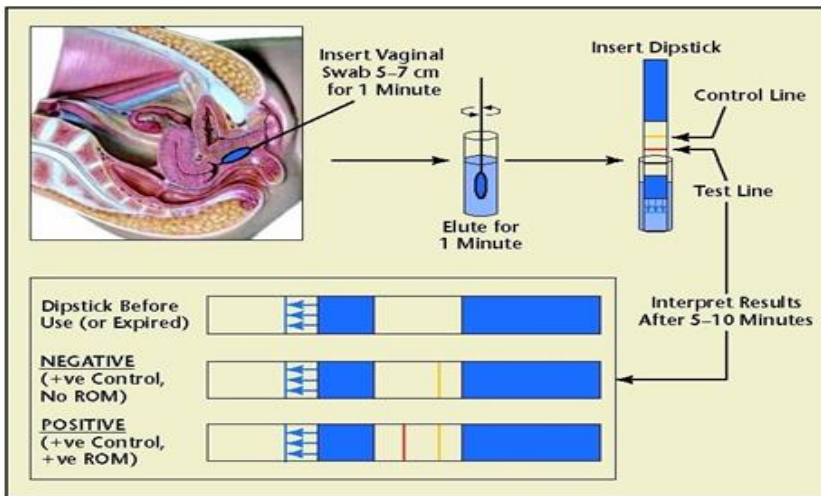


Рис. 5. Методика проведення тесту на амніотичні аміни

Порівняння специфічності, чутливості та ефективності біохімічних тестів у прогнозуванні ПП протягом 7 днів у жінок із симптомами представлено в таблиці 1.

Таблиця 1

Біомаркер	Назва тесту	Граничні показники	Абс.	SN (%)	SP (%)	Позитивне прогностичне значення, %	Негативне прогностичне значення, %
Якісне виявлення fFN	Тест_система fFN/QuikCheck	50 нг/мл	4285	76	83	25	98
Кількісне визначення fFN	Тест_система fFN 10Q Analyser	10 нг/мл	350	96	42	29	98
		50 нг/мл	350	91	65	39	97
		200 нг/мл	350	71	84	52	92
		500 нг/мл	350	42	96	71	87
phlGFBP-1	Actim Partus	10 нг/мл	2159	67	79	35	93
PAMG-1	PartoSure	1 нг/мл	353	84	95	77	97

Примітки: fFN – фетальний фібронектин; phlGFBP-1 – фосфорильований протеїн-1, що зв’язує інсуліноподібний фактор росту; PAMG-1 – плацентарний альфа-мікроглобулін-1; SN – чутливість; SP – специфічність.

← Запам’ятайте!

Тести проводять до бімануального огляду!

Для більш точного прогнозування передчасних пологів необхідно використовувати комплексну оцінку: клінічні симптоми, дані цервікометрії та результати біохімічних тестів !

2. Цервікометрія при трансвагінальному УЗД (засновано на залежності довжини шийки матки від терміну гестації):

- вимірюється по проекції шийкового каналу як відстань від внутрішнього до зовнішнього вічка шийки матки у терміні 16 – 24 тижнів вагітності. Середня довжина шийки матки у терміні 24 тижні становить 34 – 36 мм. Ймовірність ПП збільшується, якщо довжина шийки матки становить менше 25

мм; при довжині шийки матки менше або рівною 15 мм ризик ПП складає 50%.

Алгоритм проведення цервікометрії у вагітних жінок представлено на рис. 6.

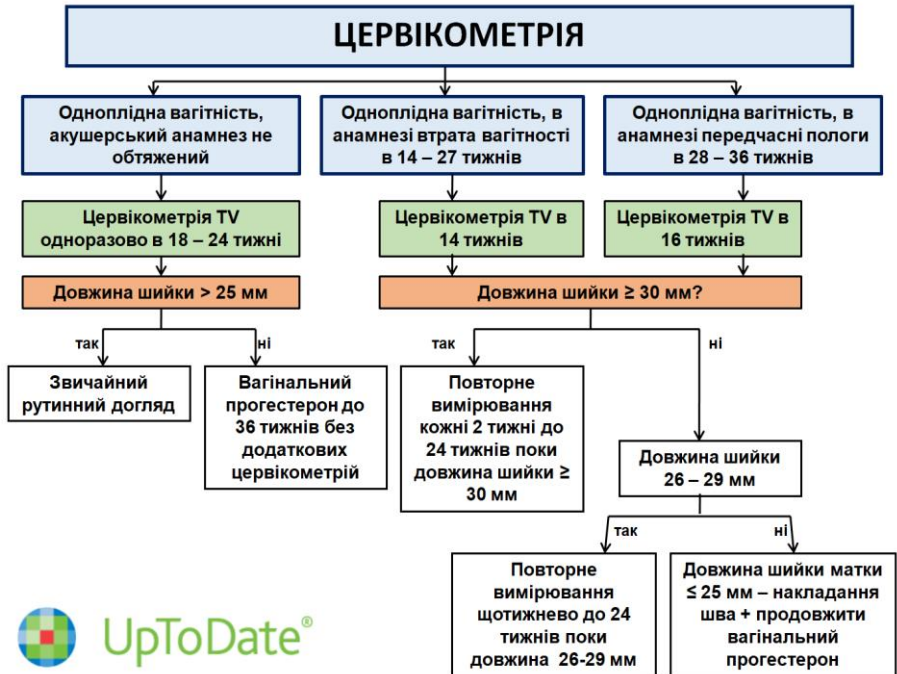


Рис. 6. Алгоритм цервікометрії та менеджменту «короткої» шийки матки у жінок з одноплідною вагітністю

4.7. Попередження передчасних пологів

Акушерська тактика з попередження ПП та покращення перинатальних наслідків включає в себе наступні заходи:

- прогнозування та запобігання ПП: прекоцепційна «первинна» профілактика, «вторинна» таргетна профілактика під час вагітності;

- акушерські втручання, спрямовані на зниження ускладнень ПП – «третинна» профілактика: токоліз, введення глюкокортикоїдів, нейропротекція, рішення про вибір безпечнішого та менш травматичного методу розродження, профілактика та лікування інфекційних ускладнень, у тому числі при передчасному розриві плодових оболонок.

Загальні профілактичні заходи з попередження ПП представлено на рис. 7.



Рис. 7. Заходи профілактики передчасних пологів (WHO)

4.7.1. «Первинна» профілактика передчасних пологів

До «первинної» профілактики ПП належать медико-соціальні заходи:

❖ **Соціальний захист та адаптація вагітних жінок:** ризик ПП на 33% вищий у вагітних, які працюють більше 42 годин на тиждень, а також на 26% вищий у жінок, які працюють

стоячи більше 6 годин протягом робочого дня. Робота вагітної жінки в позиції «стоячи» підвищує ризик ПП на 56% у порівнянні з роботою в сидячому положенні.

❖ **Відмова від куріння:** серед жінок, які палять, ризик ПП на 25% вищий, малюкова смертність – на 5% вища.

❖ **Інформування громадськості щодо підвищеного ризику передчасного народження дітей, зачатих із застосуванням допоміжних репродуктивних технологій.**

❖ **Зниження ризиків багатоплідної вагітності:** обмеження кількості ембріонів, що переносяться, врахування віку, анамнезу, загально соматичного статусу пацієнтки.

❖ **Дотримання оптимального інтервалу між вагітностями.**

❖ **Зниження частоти вагітності у підлітків.**

❖ **Лікування захворювань пародонту, санація ротової порожнини.**

❖ **Виявлення та лікування бактеріального вагінозу (БВ) у жінок, у яких в анамнезі були ПП, знижує ризик народження плодів з низькою масою (співвідношення шансів [OR], 0.31; 95% довірчий інтервал [95%CI], 0.13–0.75) та передчасного допологового розриву плодових оболонок (OR, 0.14; 95% CI, 0.05–0.38) (Cochrane Library, Issue 2, 2003).**

Оптимальний термін для лікування – 12 – 16 тижнів вагітності.

↪ **Запам'ятайте!**

БВ на 13-16 тижнях вагітності у 5-7 разів підвищує ризик пізнього викидня та ранніх ПП!

Сучасні рекомендації щодо лікування бактеріального вагінозу представлено на рис. 8.



<p>Европейські рекомендації</p>  <p>IUSTI INTERNATIONAL UNION AGAINST SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS</p>	<p>Метронідазол (гель 0,75%) 5 г інтравагінально протягом 5 днів, або кліндаміцин (крем 2%) 5 г інтравагінально перед сном протягом 7 днів, або кліндаміцин per os 300 мг 2 р/добу протягом 7 днів <i>Metronidazole (0.75% gel) 5 g intravaginally for 5 days, or clindamycin (2% cream) 5 g intravaginally at bedtime for 7 days, or clindamycin per os 300 mg bis in day for 7 days</i></p>
<p>Рекомендації у США</p>  <p>CDC CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION</p>	<p>Метронідазол 500 мг перорально 2 р. / Добу протягом 7 днів, або метронідазол (гель 0,75%) 5 г вагінально на ніч протягом 5 днів, або кліндаміцин (2% крем) 5 г вагінально на ніч протягом 7 днів <i>Metronidazole 500 mg per os bis in day for 7 days, or metronidazole (0.75% gel) 5 g vaginally at bedtime for 5 days, or clindamycin (2% cream) 5 g vaginally at bedtime for 7 days</i></p>

Рис. 8. Рекомендації щодо лікування бактеріального вагінозу

❖ *Скринінг та лікування БВ, трихомоніазу та кандидозу, включаючи безсимптомних жінок, знижує частоту передчасних пологів на 45%, частоту народження дітей з малою масою тіла: менше 2500 г – на 52%, менше 1500 г – на 66% (Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 2, достовірність рекомендацій А).*

❖ *Лікування жінок з безсимптомною бактеріурією знижує кількість ПП та народження плодів з низькою масою (OR – 0.60, 95% CI – 0.45–0.80): показано проведення антибактеріальної терапії протягом 5 – 7 днів згідно з результатами бак. посіву сечі!*

Безсимптомна бактеріурія (ББУ) –

стан, при якому у середній порції сечі кількість наявних бактерій варіює в надмірних межах ($\geq 10^5$ КУО/мл) за повної відсутності клінічних проявів (можлива наявність лейкоцитурії)

Модифіковані фактори поліпшення якості глобальної перинатальної допомоги з метою зниження частоти ПП («первинна» профілактика):

- ❖ боротьба з ожирінням (рекомендації щодо зниження ваги до вагітності);
- ❖ отримання контролю над гіпертензією у преконцепційному періоді та I триместрі вагітності;
- ❖ ранні маркери можливого розвитку ранньої важкої преєклампсії (PIGF/VEGF, sFIT-1/VEGF, sFIT-1/PIGF, доплерометрія маткових судин) у терміні 10-11 тижнів;
- ❖ оптимізація тактики ведення вагітних з екстрагенітальною патологією;
- ❖ застосування аспірину у жінок групи ризику з розвитку преєклампсії.

Не знижують частоту передчасних пологів (дані РКД):

- рутинне застосування полівітамінів до зачаття та протягом перших двох місяців вагітності;
- рутинний прийом харчових добавок протягом вагітності;
- додатковий прийом кальцію під час вагітності;
- додатковий прийом антиоксидантів – вітамінів С та Е;
- постільний режим (bed-rest).

4.7.2. «Вторинна» профілактика передчасних пологів

«Вторинна» профілактика передчасних пологів є таргетною і проводиться в групах ризику, до яких належать:

- ❖ жінки зі спонтанними ПП або втратами вагітності в II триместрі в анамнезі (між 16 та 34 тижнями вагітності);
- ❖ жінки з короткою шийкою матки (менше 25 мм) при трансвагінальній цервікометрії, проведеній між 16 та 24 тижнями вагітності.

Профілактичні заходи:

➤ **Вагінальний прогестерон** (200 мг вагінальних м'яких капсул або 90 мг вагінального гелю) має бути запропонований жінкам з ПП в анамнезі (на тлі ПРПО або інтактних мембран) або клінічно здоровим жінкам із сонографічно короткою шийкою матки ≤ 25 мм (методом трансвагінальної цервікометрії до 24 тижня вагітності) незалежно від їхнього акушерського анамнезу.

➤ **Профілактичний серкляж (шов)** може бути розглянутий у жінок з короткою шийкою матки (≤ 25 мм) та:

- одноплідною вагітністю,
- ПРПО та/або ПП при попередній вагітності або
- травмою шийки матки в анамнезі.

➤ В якості альтернативи цервікальному шву може використовуватись **акушерський пессарій**, але на сьогодні триває збір даних щодо його ефективності у жінок із групи ризику по передчасним пологам.

➤ **Важливо обговорити переваги та ризики заходу (серкляж, прогестерон, пессарій) з жінкою, взяти до уваги її уподобання!**

➤ У певних клінічних ситуаціях можливе поєднання профілактичних заходів.

↔ Запам'ятайте!

Н.В.! За даними мета-аналізу рандомізованих досліджень серкляж на коротку шийку матки при багатоплідній вагітності збільшує ризик ПП у 2,15 рази [A]!

4.8. Заходи з профілактики ускладнень при передчасних пологах

Акушерські втручання, спрямовані на зниження ускладнень ПП («третинна» профілактика, стаціонарній етап надання допомоги вагітним жінкам) представлено на рис. 9.

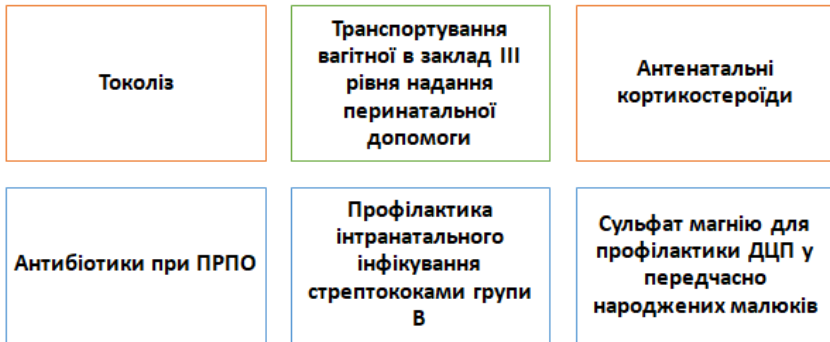


Рис. 9. «Третинна» профілактика при передчасних пологах.

4.8.1. Токоліз при передчасних пологах

Токоліз – це спроба запобігти або відтермінувати передчасні пологи. Ефективність застосування токолітиків доведена у плані можливості пролонгування вагітності на 24, 48 годин та 7 днів.

Зверніть увагу!

Терапія токолітиками рекомендована жінкам з ризиком передчасних пологів з метою поліпшення неонатальних наслідків (ВООЗ, 2022)

Мета токолізу при ПП:

- ❖ подовження часу для ефективної профілактики респіраторного дистрес-синдрому (РДС) плода – застосування антенатальних кортикостероїдів;
- ❖ подовження часу для транспортування вагітної до пологового стаціонару з відділенням реанімації та інтенсивної терапії новонароджених;
- ❖ подовження часу для обрання оптимальної тактики ведення пологів та післяпологового періоду.

N.B.! Тривалість токолізу зазвичай складає 48 годин!

Показання до проведення токолізу при ПП:

- початок пологів: регулярні перейми (не менше 4 за 20 хв) при гестаційному віці від 22 до 33 тижнів + 6 днів гестації;
- динамічні зміни в шийці матки (скорочення та збільшення швидкості дилатації).

Умови для початку токолізу при ПП:

- плюс ✓ скорочення матки (≥ 4 кожні 20 хв або ≥ 8 за 1 год)
- або ✓ дилатація шийки матки ≥ 3 см
- або ✓ довжина шийки матки < 20 мм під час виконання трансвагінального ультразвукового дослідження (УЗД)
- або ✓ довжина шийки матки від 20 до 30 мм під час виконання трансвагінального УЗД та позитивний тест на фетальний фібрoneктин

Протипоказання до токолізу:

- ❖ будь-які протипоказання до пролонгування вагітності (пreekлампсія, еклампсія, серйозні екстрагенітальні захворювання матері та інші медичні показання);
- ❖ передчасний розрив плодових оболонок після 32 тижнів;
- ❖ хоріонамніоніт або підозра на внутрішньоутробну інфекцію;
- ❖ відшарування плаценти;
- ❖ кардіальна патологія матері;
- ❖ підозра на неспроможність рубця на матці;
- ❖ вагітність до 22 або понад 34 повні тижні (*зрілий плід*);
- ❖ неминучі пологи (розкриття шийки матки > 4 см);
- ❖ внутрішньоутробна загибель плода або несумісні з життям вади розвитку плода;
- ❖ внутрішньоутробна затримка росту плода III ст.;
- ❖ протипоказання до окремих токолітичних агентів.

Умови для проведення токолізу:

- вибір установи для проведення токолізу;
- наявність локального клінічного протоколу;
- клінічна оцінка ситуації;
- встановлення точного гестаційного віку;
- облік протипоказань;
- обґрунтування та вибір токолітичного препарату;
- наявність кваліфікованої мультидисциплінарної команди, яка має досвід роботи з передчасними пологами (неонатологи-реаніматологи, анестезіологи, акушерки тощо);
- інформована згода жінки та членів сім'ї (розмова, письмова згода).

Для токолітичної терапії можуть застосовуватися:

- антагоністи окситоцину;
- бета-міметики;
- блокатори кальцієвих каналів;
- інгібітори циклооксигенази;
- донатори оксиду азоту.

Механізм дії токолітиків представлено в таблиці 2.

Таблиця 2

Токолітик	Механізм дії
Антагоністи окситоцину	Конкурентне інгібування окситоцинових рецепторів і зменшення транспорту кальцію, необхідного для маткових скорочень
Бета-міметики	Вплив на β_2 -адренорецептори матки
Блокатори кальцієвих каналів	Інгібування проникнення кальцію шляхом блокування трансмембранних кальцієвих каналів
Інгібітори циклооксигенази	Блокування синтезу простагландинів
Донатори оксиду азоту	Зниження рівня внутрішньоклітинного кальцію через протеїнкіназу C, активацію кальцієвих насосів та ін.

✦ **Запам'ятайте!**

- *Токолітичні препарати призначають в режимі монотерапії!*
- *Препарати для токолізу обираються індивідуально!*
- *Слід застосовувати сучасні високотехнологічні токолітики з доведеною ефективністю!*
 - *У термінах 23 – 26 тижнів гестації кожен день пролонгування вагітності підвищує шанси на виживання новонароджених на 3%!*

I. Антагоністи окситоцину
(трактоцил/атосибан/миросибан) – ліцензований в Україні
токолітичний препарат, має низку переваг:

- відсутність системного впливу на матір та плід, відсутність небезпечних побічних реакцій у матері та передчасно народженої дитини – препарат першої лінії, особливо у пацієнток із супутньою серцево-судинною патологією;

- безпека для матері/плода дає змогу використовувати цей токолітичний препарат на амбулаторній стадії та під час переведення до акушерського стаціонару;

- з високою ймовірністю сприяє пролонгуванню вагітності для досягнення зрілості плодом і, таким чином, для зниження рівня інвалідності в подальшому.

Схема застосування складається з 3 послідовних етапів:

1. Внутрішньовенне болюсне введення 1 флакону (0,9 мл) препарату без розведення (початкова доза — 6,75 мг протягом 1 хв).

2. Навантажувальна інфузія атосибану у високій дозі, 300 мкг/хв протягом 3 год (швидкість введення — 24 мл/год, доза атосибану — 18 мг/год, 54 мг).

3. Інфузія у дозі 100 мкг/хв (швидкість введення — 8 мл/год, доза атосибану – 6 мг/год, до 270 мг) протягом до 45 годин.

- *Загальна тривалість лікування антагоністами окситоцину не має перевищувати 48 годин.*
- *Максимальна доза на весь курс не має перевищувати 330,75 мг.*
- *Визначена добова доза: парентерально - 165 мг.*

II. Селективні β_2 -адреноміметики (гексопреналін/гініпрал) – ліцензований в Україні токолітичний препарат.

Схеми застосування.

➤ Починають із струменевого в/в введення дози 10 мкг (1 амп. по 2 мл) з подальшою інфузією зі швидкістю 0,3 мкг/хв;

➤ Можливе застосування тільки в/в інфузії препарату зі швидкістю 0,3 мкг/хв без попереднього струменевого введення; вводити в/в крапл. (при розрахунку швидкості введення з використанням звичайних інфузійних систем враховувати, що 20 крапл. = 1 мл), необхідну кількість амп. концентрату для інфузій розчинити в 500 мл 0,9 % р-ну натрію хлориду.

Моніторинг стану матері та плода під час токолізу β_2 -адреноміметиками:

- контроль ЧСС матері кожні 15 хвилин;
- контроль АТ матері кожні 15 хвилин;
- контроль рівня глюкози крові кожні 4 години;
- контроль обсягу рідини, що вводиться, та діурезу;
- аускультация легень кожні 4 години;
- контроль стану плода та скорочувальної активності

матки.

➔ Запам'ятайте!

➤ *Внутрішньовенний токоліз проводять у положенні жінки на лівому боці з кардіомоніторним контролем!*

➤ *Використовувати орально таблетовані форми для підтримуючої терапії після успішного лікування передчасних пологів не рекомендується!*

Побічні реакції β_2 -адреноміметиків представлено на рис. 10.

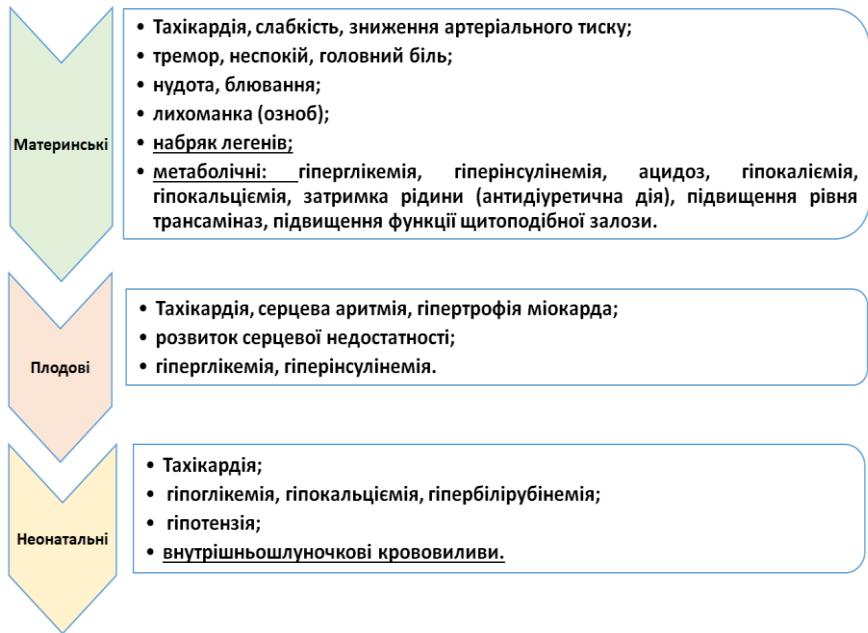


Рис. 10. Побічні ефекти β_2 -адреноміметиків

Протипоказання для використання β_2 -адреноміметиків:

- серцево-судинні захворювання матері (*ішемічна хвороба серця, аритмії у матері, міокардит, вади мітрального клапану, тяжкі захворювання печінки та нирок, легенева гіпертензія, гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія, аортальний стеноз, вроджені та набуті вади серця*);
 - тиреотоксикоз;
 - глаукома;
 - цукровий діабет;
 - багатоводдя;
 - підозра на внутрішньоматкову інфекцію;
 - кровотеча;

- підозра на неспроможність рубця на матці;
- порушення серцевого ритму у плода, аномалії розвитку плода.

Група ризику розвитку набряку легень на фоні прийому β_2 – міметиків:

- багатоплідна вагітність;
- пульс більше 130 ударів за хвилину;
- тривале лікування внутрішньовенним введенням великих обсягів рідини;
- нерозпізнані захворювання серця;
- амніоніт;
- гіпертензія.

Зверніть увагу!

Згідно рекомендацій експертів RCOG (2015), ACOG (2021), BOOZ (2022), від використання β_2 -адреноміметиків слід відмовитися, зважаючи на високу частоту побічних ефектів, які можуть бути небезпечними для життя матері та дитини!

- **Перевагу слід надати трактоцилу або ніфедипіну!**

III. Блокатори кальцієвих каналів (ніфедипін) – не ліцензований в Україні препарат для токолізу, дозволений до використання.

Переваги ніфедипіну (дані останнього мета-аналізу):

❖ **більш висока ефективність** (зниження частоти некротизуючого ентероколіту, ВШК та неонатальної жовтяниці) з меншими побічними реакціями матері та плода, **порівняно з β_2 - міметиками;**

❖ зменшення кількості жінок, які народили раніше, ніж через 48 годин (відносний ризик [ОР], 0.73; 95% СІ, 0.54–0.98)

❖ **побічні ефекти переважно тільки з боку матері:**

- гіпотензія (вкрай рідко проявляється у пацієток з нормотонією);
- тахікардія;
- головний біль;
- запаморочення;
- нудота.

Ніфедипін рекомендований для гострого токолізу та підтримуючої токолітичної терапії у жінок з високою ймовірністю передчасних пологів з метою покращення результатів у недоношених новонароджених (ВООЗ, 2022)

Рекомендовані дози та режими прийому ніфедипіну:

❖ 10 – 30 мг – початкова доза, надалі 10-20 мг кожні 4 – 8 годин до припинення перейм або до 48 годин;

❖ 20 мг – початкова доза, надалі 10-20 мг кожні 4 – 8 годин до 2-х діб або до закінчення транспортування на III рівень (RCOG 2016).

❖ 20 мг per os; далі – якщо скорочення матки зберігаються – через 30 хв 20 мг повторно, потім по 20 мг кожні 3 – 8 годин протягом 48 годин за показаннями;

❖ 10 мг сублінгвально, потім, при необхідності, кожні 20 хв по 10 мг (максимальна доза протягом першої години 40 мг), потім кожні 4 год по 20 мг до 48 годин;

❖ *ніфедипін* 20 мг per os – початкова доза, з подальшою пероральною дозою по 10 мг кожні 6 годин протягом 3 – 7 днів або до завершення транспортування вагітної на вищий рівень надання допомоги (ВООЗ, 2022).

Максимальна доза ніфедипіну 160 мг на добу!

Рекомендований моніторинг при токолізі ніфедипіном:

- безперервний моніторинг скорочень матки та частоти серцевих скорочень плода;
- вимірювання пульсу, АТ кожні 30 хвилин протягом першої години, потім кожен годину протягом перших 24 годин, потім кожні 4 години.

Протипоказання до застосування ніфедипіну:

❖ з боку матері:

- гіпотонія;
- хвороби серця (наприклад, недостатність аортального клапану);

❖ з боку плода:

- порушення матково-плацентарного кровотоку;
- дистрес плода (тахікардія).

IV. Інгібітори синтезу простагландинів (індометацин, диклофенак) – не ліцензовані в Україні для токолізу, дозволені до використання.

❖ У невеликих дослідженнях доведено ефективність індометацину порівняно з плацебо для пролонгування вагітності більше, ніж на 48 годин.

❖ Слід розглядати застосування у контексті побічних ефектів для плода (внутрішньоутробне закриття артеріальної протоки, олігурія, маловоддя тощо).

❖ Слід проконсультуватися із закладом III рівня надання допомоги щодо існуючих стандартів.

❖ Не слід використовувати після 32 тижнів вагітності.

❖ Не слід застосовувати більше 48 годин без оцінки амніотичної рідини та стану артеріальної протоки.

Зверніть увагу!

Частота побічних ефектів значно менша при використанні не більше 48 годин та у терміні вагітності менше 32 тижнів!

Вплив індометацину та інших лікарських засобів цього класу на плід у III триместрі вагітності:

- передчасне закриття артеріальної протоки;
- легенева гіпертензія;
- уповільнення росту;
- порушення серцево-легеневої адаптації;
- стійкість до медикаментозної корекції;
- дегенеративні зміни міокарда;
- порушення функції тромбоцитів, що викликають кровотечу;
- внутрішньочерепний крововилив;
- порушення функції нирок; ниркова недостатність/вади розвитку; маловоддя (олігогідрамніон);
- шлунково-кишкові кровотечі або перфорація;
- підвищений ризик некротичного ентероколіту.

Схема гострого токолізу індометацином/диклофенаком:

Індометацин або диклофенак використовують у вигляді 50/100 мг ректальних супозиторіїв:

✓ починаючи з 50-100 мг ректально, потім по 25 мг кожні 6 годин (не > 48 годин);

або

✓ 100 мг ректально, таку ж дозу повторюють за 1 годину, потім – 50 мг кожні 4 – 6 годин протягом 48 годин.

Рекомендований моніторинг при токолізі індометацином (диклофенаком):

- *індометацин* або *диклофенак* призначають у разі нормального індексу амніотичної рідини;
- перед початком токолізу обсяг амніотичної рідини вимірюють і контролюють через 48–72 години;
- при маловодді (олігогіDRAMніон) терапію припиняють, а в деяких випадках дозу зменшують;
- за необхідності лікування повторюють після 5-денної перерви;
- у разі неефективності терапію відмінюють;
- під час терапії *індометацином* оцінюють кровотік у стовбурі легеневої артерії та тяжкість клапанної регургітації, у разі зменшення регургітації терапію припиняють;
- обсяг амніотичної рідини вимірюють 2 рази на тиждень.

Протипоказання з боку матері та/або плода до застосування індометацину з метою токолізу представлено в таблиці 3.

Таблиця 3

Протипоказання до застосування індометацину	
Протипоказання з боку матері	Протипоказання з боку плода
<ul style="list-style-type: none">▪ порушення згортання крові (<i>коагулопатії</i>)▪ порушення функції печінки▪ ниркова патологія▪ виразкова хвороба шлунку та ДПК▪ тяжка гіпертензія▪ астма▪ гіперчутливість до аспірину	<ul style="list-style-type: none">▪ внутрішньоутробна затримка росту▪ аномалії нирок▪ хоріонамніоніт▪ маловоддя (олігогіDRAMніон)▪ вади серця: вроджена недостатність клапана легеневої артерії▪ синдром фетофетальної трансфузії

← Запам'ятайте!

- *Загальна доза — не вище 500 мг!*
- *Тривалість лікування — не довше 5 днів!*
- *Рекомендують жінкам тільки у термінах 22 – 32 тижні вагітності!*

До токолітичних агентів непідтвердженої ефективності належать сульфат магнію ($MgSO_4$) та донатори оксиду азоту (нітрогліцерин/гліцерил тринітрат).

❖ *Сульфат магнію ($MgSO_4$) не зареєстрований як токолітичний агент, оскільки його ефективність не доведена. Препарат призначають для зниження ризику церебрального паралічу у немовлят в якості нейропротекторної терапії після госпіталізації пацієнтки до лікарні.*

❖ *Мета-аналіз рандомізованих клінічних досліджень 2014 року, які порівнювали сульфат магнію з плацебо, засвідчив, що він не знижує ризику передчасних пологів протягом 48 год після початку його введення (ВР 0,56; 95% ДІ: 0,27–1,14; три дослідження, 182 жінки).*

❖ *У нещодавно проведеному Кокранівському огляді пов'язали застосування $MgSO_4$ в якості токолітика з підвищеним ризиком загальної смертності плодів, новонароджених та малюків.*

Зверніть увагу!

- *$MgSO_4$ не використовують як токолітик у жодній країні Євросоюзу!*
- *$MgSO_4$ з 2013 р. видалений у США з дозволених до вибору клініцистами токолітиків!*

❖ *Мета-аналіз рандомізованих клінічних досліджень 2014 року, що порівнював нітрогліцерин з плацебо (3 дослідження), агоністами бета-адренорецепторів (9 досліджень) і*

ніфедипіном (1 дослідження), продемонстрував: використання нітрогліцерину суттєво не збільшило тривалість вагітності (> 48 годин від початку виникнення пологової активності).

Неефективні заходи для зупинки передчасної пологової діяльності:

- *ліжковий режим;*
- *підвищена гідратація;*
- *седативні препарати;*
- *спазмолітики;*
- *застосування прогестерону!*

Використання токолітиків у різних країнах Євросоюзу представлено в таблиці 4.

Таблиця 4

Країна	Атосибан	Блокатори кальцієвих каналів	β_2 -міметики	Сульфат магнію
Велика Британія	Дозволено, ліцензовано	Дозволено, не ліцензовано	Не дозволено	Не дозволено
Німеччина	Дозволено Має менше побічних реакцій	Дозволено	—	Не дозволено
Бельгія	I лінія препаратів (48 год +3 повторні введення)	—	—	—
Франція	Дозволено I лінія при багатоплідній вагітності	Дозволено	Дозволено	—
Італія	I лінія в пацієнтку групи ризику	Еквівалент ритодрину	Еквівалент ніфедипіну	—
Швеція	80% госпіталів — I лінія вибору	—	—	—
Іспанія	I лінія вибору	—	—	—
Португалія	I лінія в пацієнтку із цукровим діабетом, серцево-судинною патологією, групи високого ризику	Має переваги	—	—
Данія	I лінія терапії	—	—	—
Норвегія	I лінія терапії	II лінія терапії	—	—

Ключові положення щодо токолітичної терапії при ПП:

- приблизно 75% ліків, що використовуються в акушерстві, та 90% ліків, що використовуються у новонароджених, є неліцензійними (off label), оскільки фармацевтичні компанії не проводили досліджень з безпеки та ефективності певних препаратів в окремих когортах (вагітні та новонароджені);
- більшість препаратів (*блокатори кальцієвих каналів, блокатори простагландинсинтетази, β 2-агоністи, сульфат магнію та донатори оксиду азоту*) були розроблені для лікування інших захворювань, поряд з чим у них виявлені **певні токолітичні ефекти**;
- ці препарати не є утероспецифічними та мають низку побічних реакцій;
- безпечну токолітичну терапію призначають згідно з показаннями до застосування та короткостроково;
- через 2 години після початку токолізу оцінюють акушерську ситуацію, **якщо передчасні пологи прогресують – токоліз відмінюють**.
- призначення токолітиків має обговорюватися з жінкою та її партнером, враховуючи потенційні ризики та нестачу інформації щодо віддалених наслідків застосування токолітичних препаратів у дітей;
- на всіх етапах надання допомоги необхідна повна інформованість пацієнтки про її стан, стан плода, прогноз результату передчасних пологів для новонародженого, обраної акушерської тактики та можливих ускладнень.

← Запам'ятайте!

Відсутність відповіді на токолітичну терапію може означати наявність інфекції/запалення (хоріоамніоніт та/або фетальний запальний синдром)!

4.8.2. Профілактика респіраторного дистрес-синдрому

Профілактику респіраторного дистрес-синдрому плода проводять з 24 до 34 тижнів вагітності при загрозі передчасних пологів за однією із наступних схем:

❖ 2 дози бетаметазону в/м по 12 мг з інтервалом 24 години, на курс 24 мг; *(схема, яка найчастіше використовувалась в РКД, що увійшли в систематичний огляд);*

❖ 4 дози дексаметазону внутрішньом'язово по 6 мг з інтервалом 12 годин, на курс 24 мг;

❖ 2 дози дексаметазону внутрішньом'язово по 12 мг з інтервалом 24 години, на курс 24 мг.

N.B.! *Профілактика РДС кортикостероїдами може врятувати 400000 новонароджених щороку, якщо проводиться у 95% жінок з передчасними пологами (FIGO, 2021)*

Бетаметазон або дексаметазон, проникаючи через плаценту, стимулює ферменти, що прискорюють дозрівання легеневої тканини плода. Для досягнення повноцінного результату необхідно 48 годин. Дія зберігається протягом 10 – 14 днів. Але навіть незавершений курс стероїдної терапії може мати відчутний позитивний ефект.

Використання бетаметазону, у порівнянні з дексаметазоном, супроводжується достовірним зниженням рівня перинатальної смертності.

← Запам'ятайте!

Не слід використовувати кортикостероїди за наявності клінічних проявів важкої інфекції матері, хоріонамніоніті!

Якщо показано екстрене розродження, то не очікують ефекту від стероїдів!

Одноразове повторення курсу кортикостероїдів рекомендовано, якщо ПП не відбулися протягом 7 днів після початкової дози, а високий ризик передчасних пологів за клінічною оцінкою зберігається протягом наступних 7 днів (ВООЗ, 2022).

Не слід **рутинно** призначати повторний курс кортикостероїдів, приймати до уваги:

- час, що минув з моменту закінчення останнього курсу;
- термін гестації;
- ймовірність пологів протягом 48 годин.

У термінах 22 – 28 тижнів вагітності застосування кортикостероїдів не впливає значно на частоту РДС у новонароджених, але супроводжується достовірним зниженням частоти тяжких інтравентрикулярних крововиливів, некротизуючого ентероколіту, відкритого артеріального протоку, а також покращує результати терапії сурфактантом та дозволяє зменшити його дозу.

У термінах 28 – 34 тижнів вагітності застосування кортикостероїдів супроводжується достовірним зниженням рівня респіраторного дистрес-синдрому новонароджених, тяжких інтравентрикулярних крововиливів, некротизуючого ентероколіту, системних інфекцій протягом перших 48 годин після народження, а також рівня неонатальної смертності.

При певних клінічних ситуаціях слід розглянути призначення кортикостероїдів з 34 по 36 тижні вагітності, оскільки останні дослідження вказують, що призначення бетаметазону при пізніх передчасних пологах між 34 0/7 та 36 0/6 тижнями знижує респіраторну захворюваність у недоношених новонароджених.

↔ Запам'ятайте!

- Антенатальна терапія кортикостероїдами рекомендована жінкам з гіпертензивними розладами під час вагітності, які мають високу ймовірність передчасних пологів!
- Стероїдна терапія призводить до підвищення лейкоцитів та глюкози в крові, тому її варто проводити у вагітних з діабетом під ретельним контролем рівня цукру в крові!

4.8.3. Профілактика інфікування стрептококами групи B

Рекомендовано проводити інтранатальну антибіотикопрофілактику неонатальної інфекції, спричиненої стрептококами групи B (Streptococcus group B, SGB), в наступних ситуаціях:

- ❖ статус носійства *SGB* підтверджений при бактеріологічному дослідженні матеріалу з промежини або прямої кишки;
- ❖ в анамнезі є народження дитини з ранньою інфекцією, спричиненою *SGB*;
- ❖ мала місце бактеріурія *SGB* у будь-якій кількості протягом даної вагітності;
- ❖ статус носійства *SGB* невідомий, але позитивний будь-який з наступних критеріїв:
 - почались передчасні пологи (термін гестації < 37+0 тижнів);
 - температура тіла матері $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$;
 - минуло 18 годин з моменту порушення цілісності плодових оболонок.

Схеми антибіотикопрофілактики (одна з наступних):

- пеницилін G – 5 млн МО внутрішньовенно, потім 2,5–3 млн МО кожні 4 години до народження дитини;
- ампіцилін – 2 г внутрішньовенно (навантажувальна доза), потім г кожні 4 години до народження дитини (підтримуюча доза).

☛ **Запам'ятайте!**

Ефективність антибіотикопрофілактики найвища, коли до народження дитини залишається мінімум 4 години!



Зверніть увагу!

При негативних результатах культурального дослідження на SGB немає необхідності проводити антибіотикопрофілактику лише протягом наступних 5 тижнів, оскільки бактеріологічні дослідження не мають предиктивної цінності більше цього терміну!

4.8.4. Нейропротекція при передчасних пологах

Призначення магnezії сульфату рекомендовано жінкам з ризиком передчасних пологів з 24 по 32 тижні вагітності з метою попередження у новонароджених та дітей церебрального паралічу:

- якщо передчасне народження дитини очікується протягом 24 годин (може бути призначений як безпосередньо перед пологами, так і за 24 години до очікуваних пологів);

- сульфат магнію зменшує ризик дитячого церебрального паралічу на 32% (РКД – 6145 дітей) [А], достовірно знижує тяжку моторну дисфункцію на 39% [А];
- нейропротекторний ефект доведений для низьких доз сульфату магнію (4 г/16 мл та 10,5 г/42 мл);
- для високих доз препарату (більше 30г/120 мл) був продемонстрований токсичний ефект, який супроводжувався підвищенням малякової смертності.

Рекомендовані режими використання сульфату магнію як нейропротектора:

- в/в 4 г протягом 15 - 20 хвилин, потім 1 г на годину до пологів або до 24 годин;

або

- в/в 4 г протягом 30 хвилин або в/в болюсно 4 г (єдина доза).

→ Запам'ятайте!

- *Поєднання ніфедипіну з сульфатом магнію збільшує тяжкість побічних дій аж до блокади скорочення скелетних м'язів!*
- *Контроль діурезу, сухожильних рефлексів, ЧД, АТ, пульсу кожні 4 години є обов'язковим!*

4.8.5. Антибактеріальна терапія при передчасних пологах

➤ ***Рутинне призначення антибіотиків не рекомендовано жінкам з передчасними пологами та інтактним амніоном за відсутності клінічних ознак інфекції.***

Однак, при певних клінічних ситуаціях (*рецидивуюча вагінальна кровотеча у другому триместрі до 20 тижнів вагітності, ІЦН, амніотичний «sludge» за даними трансвагінального УЗД тощо*) слід проконсультувати жінку

щодо ризиків ПРПО та ПП, розглянути потенційну шкоду та користь від призначення емпіричної антибактеріальної терапії.

➤ **Призначення антибіотиків рекомендовано жінкам із передчасним розривом плодових оболонок та недоношеною вагітністю при очікувальній тактиці ведення вагітності.**

↔ Запам'ятайте!

Використання комбінації амоксициліну та квавулонової кислоти (ко-амоксиклав) не рекомендовано жінкам із ПРПО через зростання ризику НЕК у недоношених новонароджених!

Схеми антибіотикопрофілактики, рекомендовані при ПРПО (за даними національних та міжнародних рекомендацій), представлені в таблиці 5.

Таблиця 5

Джерело інформації	Рекомендовані підходи до антибіотикопрофілактики при ПРПО	Рівень доказовості
RCOG – Королівський коледж акушерів та гінекологів Великобританії. Настанова №73. Червень 2019 року	<i>Еритроміцин 250 мг 4 рази на добу</i> протягом 10 днів або до початку пологів (якщо вони розпочнуться до закінчення терміну лікування)	A
ACOG - Американський коледж акушерів та гінекологів. Практичний бюлетень № 217. Лютий 2020 року. Obstet Gynecol 2020; 135: e80–97.	<i>Внутрішньовенний ампіцилін</i> (2 г кожні 6 годин) та <i>еритроміцин</i> (250 мг кожні 6 годин) протягом 48 годин з наступним переходом на <i>прийом амоксициліну per os</i> (250 мг кожні 8 годин) та <i>еритроміцину per os</i> (333 мг кожні 8 годин) 5 днів*	A
WHO – Всесвітня організація охорони здоров'я. Рекомендації, сформульовані на покращення наслідків при передчасних пологах, 2015.	Призначення антибіотиків рекомендовано жінкам з розривом оболонок та передчасними пологами Рекомендований оральний прийом <i>еритроміцину 250 мг 4 рази на день протягом максимум 10 днів (або до пологів)</i>	<i>Сильна рекомендація, заснована на фактичних даних середньої якості</i> <i>Умовна рекомендація, заснована на фактичних даних середньої якості</i>

*Примітка**: Деякі центри замінили еритроміцин на азитроміцин (наприклад, одноразову пероральну дозу азитроміцину 1 г) у ситуаціях, коли еритроміцин недоступний або не переноситься, і ця заміна є підходящою альтернативою. Не виявлено різниці в тривалості латентного періоду/вторинних наслідках (неонатальна захворюваність та смертність, сепсис або респіраторний дистрес) між двома препаратами.

В Україні антибіотикопрфілактика при ПРПО традиційно проводиться цефалоспоринами II генерації або напівсинтетичними пеніцилінами в середньотерапевтичних дозах протягом 7-10 днів (або до розродження). Також є позитивний досвід використання комбінації азитроміцину та амоксициліну протягом 7 днів (або до розродження).

Переважає більшість країн Європейського Союзу використовують антибіотики для подовження латентного проміжку та профілактики інфекційних ускладнень у матері та плода при ПРПО та недоношеній вагітності. Схеми призначення антибактеріальних препаратів або їх комбінацій в країнах Європейського Союзу представлено в таблиці 6.

Таблиця 6

Країна	Приклад антибактеріальної терапії
Бельгія	<i>Азитроміцин+амоксицилін або еритроміцин</i>
Фінляндія	<i>Цефуроксим (+ азитроміцин в термінах вагітності менше 35 тижнів)</i>
Данія	<i>Цефуроксим+метронідазол+півмецилінам</i>
Італія	<i>Ампіцилін+азитроміцин або ампіцилін+азитроміцин+амоксицилін</i>
Іспанія	<i>Ампіцилін+цефтриаксон+кларитроміцин або ампіцилін+еритроміцин або ампіцилін+гентаміцин або ампіцилін+ гентаміцин+азитроміцин</i>

Різні стратегії вибору оптимальної антибіотикопротекції при ПРПО та недоношеній вагітності наразі є загальною практикою в європейських країнах. Препарати можуть відрізнятися навіть у межах однієї країни. Причиною, швидше за все, є нестача надійних доказів, що відображається у відсутності уніфікованості міжнародних рекомендацій.

4.8.6. Транспортування на III рівень надання допомоги

Рішення про транспортування вагітної/роділлі з симптомами ПП приймається спільно з фахівцем установи, до якої скеровується жінка.

Слід врахувати:

- доступність акушерської та неонатальної допомоги;
- доступність транспорту та досвідченого персоналу для супроводу;
- час транспортування;
- стабільність жінки та плода;
- ризик пологів у дорозі (*паритет, тривалість попередніх пологів*);
- стан шийки матки;
- пологову діяльність;
- реакцію на токолітики.

4.9. Діагностика та підтвердження передчасних пологів

Під час госпіталізації вагітної/роділлі в акушерський стаціонар з симптомами передчасних пологів лікар акушер-гінеколог виконує алгоритм дій:

- з'ясовує скарги;

➤ ретельно ознайомлюється з даними обмінної карти вагітної, звернувши увагу на перебіг даної вагітності, загальний, інфекційний та акушерсько-гінекологічний анамнез, клініко-лабораторні обстеження, дані гравідограми;

➤ встановлює термін вагітності, акушерський діагноз, визначає тактику ведення вагітної (роділлі);

➤ отримує поінформовану згоду жінки на проведення маніпуляцій та призначення лікування.

Диференціальну діагностику при загрозі ПП, коли основним симптомом є біль внизу живота/попереку, слід проводити:

- з патологією органів черевної порожнини – *спастичним колітом, гострим апендицитом тощо*;

- захворюваннями нирок та сечовивідних шляхів – *пієлонефритом, сечокам'яною хворобою, циститом*.

↔ **Запам'ятайте!**

При виникненні болю в області матки слід виключити некроз вузла міоми, неспроможність рубця на матці, передчасне відшарування плаценти!

Рекомендоване обстеження:

- загальний огляд, вимірювання температури тіла, пульсу, артеріального тиску, частоти дихання, обстеження внутрішніх органів;

- вимірювання висоти стояння дна матки, окружності живота та розмірів тазу;

- визначення терміну вагітності та очікуваної маси плода;

- контроль відчуття рухів плода власне вагітною/роділлею;

- аускультация серцебиття плода;

- зовнішнє акушерське обстеження (положення, вид та позиція плода, характер пологової діяльності);

▪ за відсутності ПРПО – внутрішнє акушерське дослідження (розкриття шийки матки та період пологів, знаходження голівки плода відносно площин малого тазу).

Критерії підтвердження передчасних пологів:

- у вагітної після 22 тижнів з'являються переймоподібні болі внизу живота та крижах з появою слизово-кров'яних або водянистих (у разі відходження навколоплідних вод) виділень з піхви;
- наявність ≥ 4 скорочень матки кожні 20 хв. або ≥ 8 за 1 годину, що продовжуються 15-20 секунд;
- зміна форми та розташування шийки матки – прогресивне вкорочення шийки матки та її згладжування; розкриття шийки матки – збільшення діаметру просвіту шийки матки - вимірюється в сантиметрах;
- поступове опускання передлеглої частини плода (голівка, сідниці) до малого тазу відносно площини входу в малий таз (за даними зовнішнього акушерського обстеження) або відносно *lin.interspinalis* (при внутрішньому акушерському дослідженні).

4.10. Принципи ведення передчасних пологів

➤ Оцінка ступеня прогнозованого ризику материнської та перинатальної патології з метою визначення рівня стаціонарної допомоги.

На сучасному етапі організації акушерської допомоги в Україні оптимальним є проведення передчасних пологів у термінах до 34 тижнів у медичних закладах III рівня акредитації, де є умови для інтенсивної терапії та реанімації недоношених немовлят!

- Забезпечення права роділлі на присутність близьких при пологах.
- Визначення плану ведення пологів та інформована згода жінки.
- Контроль стану матері та плода з веденням партограми.
- Профілактика аномалій скорочувальної активності матки.
- Зниження гіперактивної пологової діяльності.
- Стійка релаксація тазового дна.
- Після 30 тижнів вагітності за наявності відповідного обладнання та навченого медичного персоналу контроль за станом плода рекомендовано здійснювати шляхом постійного фетального моніторингу (*кардіотокографії*).
- Знеболення ППІ за показаннями з урахуванням фармакологічних та фармакокінетичних особливостей препаратів, що використовувалися для токолізу.

← Запам'ятайте!

***Перевагу слід надавати епідуральній аналгезії!
Наркотичні анальгетики не використовуються!***

- Обов'язковою є присутність лікаря педіатра-неонатолога з відповідним досвідом та наявністю підготовленого обладнання для надання медичної допомоги новонародженому.
- Оптимальною температурою навколишнього середовища для жінки та дитини вважається $t 26 - 28^{\circ}\text{C}$.
- Слід надавати перевагу техніці «некерованих фізіологічних потуг», коли жінка робить декілька коротких спонтанних потужних зусиль без затримки дихання.
- Рутинну епізіо-перинеотомію та пудендальну анестезію не проводять.

➤ Дотримання принципу «шкіра до шкіри» (*залежить від стану новонародженого*).

➤ Рекомендовано відтерміноване на 60 – 180 секунд перетискання пуповини (*delaying cord clamping* – за відсутності особливих показань до раннього перетискання), що дозволяє значно знизити ризики важких ускладнень недоношеності, небезпечних для життя.

➤ Оперативні вагінальні пологи не рекомендовані у термінах до 34 тижнів вагітності.

➤ За необхідності, у термінах до 34 тижнів вагітності, перевага надається накладанню вихідних щипців, а не вакуумній екстракції.

Зверніть увагу!

Рутинне виконання кесаревого розтину з метою покращення наслідків у недоношених новонароджених не рекомендовано! (незалежно від передлежання – головного чи тазового)

ВООЗ

Особливості перебігу передчасних пологів:

➤ У 28 – 33 тижнів вагітності ПП за перебігом схожі на термінові пологи; нерідко за акушерськими показаннями застосовуються допоміжні операції та кесарів розтин.

➤ У 22 – 27 тижнів вагітності ПП зазвичай відбуваються швидко, при неповному розкритті шийки матки, на тлі аномалій пологової діяльності, без акушерських операцій (вкрай передчасні пологи ~ 5,2%). Після припинення токолізу та кількох сильних перейм відкриття шийки матки досягає 5 – 6 см; 7 – 8 см відкриття можуть бути аналогічними 10 см при термінових пологах.

Жінкам із ризиком ПП необхідно надати наступну інформацію в письмовому та усному вигляді:

- описати симптоми та ознаки ПП;

- мати на увазі, що жінки та члени їхніх сімей часто налаштовані тривожно;
- пояснити жінкам суть заходів, які їм запропонують;
- інформувати про ймовірність виживання недоношеної дитини та інші результати, включаючи віддалені ризики для дитини, надаючи цифри та частоту (наприклад, 1:100 і т. д.);
- пояснити принципи неонатального догляду за недоношеною дитиною;
- пояснити найближчі труднощі та проблеми, якщо дитина народиться недоношеною;
- пояснити можливі віддалені наслідки недоношеності для дітей (як недоношені діти ростуть та розвиваються);
- обговорити побажання батьків щодо реанімації новонароджених;
- по можливості відвідати відділення реанімації та ІТ новонароджених.

4.11. Особливості догляду за недоношеною дитиною

- ❖ Оцінка стану недоношеного новонародженого та забезпечення належного догляду:
 - підтримка теплового ланцюжка;
 - проведення первинного туалету новонародженого;
 - спільне перебування матері та дитини з перших годин після народження;
 - широке використання методу «кенгуру» у дітей з низькою вагою.

Метод «кенгуру» передбачає якомога триваліший шкірний контакт дитини у спеціальній переносці або пелюшці з найближчим до нього дорослим (як правило, матір'ю) у

поєднанні з виключно грудним вигодовуванням. Основні складові методу представлено на рис. 11.

← Запам'ятайте!

Метод «кенгуру» рекомендований як рутинний догляд за недоношеними новонародженими вагою 2500 г або менше і може бути розпочатий відразу після народження!

- ❖ Забезпечення необхідного лікування новонародженого за показаннями:
 - своєчасна та адекватна первинна реанімація у пологовому залі;
 - за необхідності швидке транспортування у відділення реанімації новонароджених з дотриманням принципів теплового ланцюжка;
 - респіраторна підтримка та використання сурфактанту;
 - раціональне використання антибіотиків.



Рис. 11. Базові елементи методу «кенгуру»

Підтримуючий догляд за недоношеними новонародженими (ВООЗ):

❖ Новонароджені вагою 2500 г або менше при народженні мають бути якнайдовше та якнайшвидше забезпечені методом «кенгуру».

❖ Переривчастий метод «кенгуру» кращий, ніж звичайний догляд, і рекомендований для новонароджених вагою 2500 г або менше при народженні, якщо постійне застосування даного методу неможливе *(обов'язкові рекомендації, помірні докази)*.

❖ Клінічно нестабільні недоношені новонароджені вагою 2500 г і менше при народженні або стабільні недоношені новонароджені вагою менше, ніж 2500 г, які не можуть бути забезпечені методом «кенгуру», повинні перебувати в термонейтральному навколишньому середовищі під променистим теплом або в інкубаторах *(обов'язкова рекомендація, дуже низька якість доказів)*.

❖ Недостатньо доказів ефективності використання пластикових сумок/обгортань за умови забезпечення температурного режиму для недоношених дітей відразу після народження. Однак, протягом стабілізації стану та транспортування недоношених новонароджених у спеціалізовані відділення, обгортання та пластикові сумки можуть використовуватись як альтернативний метод попередження гіпотермії *(умовна рекомендація, дуже низька якість доказів)*.

Догляд при ускладненнях у недоношених новонароджених (респіраторна підтримка, ВООЗ):

❖ Терапія постійним позитивним тиском (ППТ) в дихальних шляхах (*CPAP-терапія*) рекомендована як лікування РДС у недоношених новонароджених.

❖ Новонароджені мають бути забезпечені *CPAP-терапією* відразу після встановлення діагнозу РДС (*обов'язкові рекомендації, низька та дуже низька якість доказів*).

❖ Замісна терапія сурфактантом рекомендована новонародженим з РДС, які знаходяться на інвазивній ШВЛ.

❖ В якості замісної сурфактантної терапії у недоношених новонароджених з РДС можуть бути використані як сурфактанти тваринного походження, так і протеїновмісні синтетичні сурфактанти (*умовні рекомендації, помірنا якість доказів*).

❖ Профілактичне призначення сурфактанту (до розвитку симптомів РДС) не рекомендовано у недоношених новонароджених (*обов'язкова рекомендація, низька якість доказів*).

❖ У недоношених новонароджених з РДС, що знаходяться на ШВЛ, кращим є раннє призначення сурфактанту (протягом перших 2 годин після народження), ніж очікування погіршення симптомів і потім призначення терапії (*умовна рекомендація, низька якість доказів*).

❖ При ШВЛ у народжених до 32 тижнів малюків рекомендовано старт терапії з концентрацією кисню 30% чи повітрям (якщо змішаний кисень недоступний). Цей метод кращий, ніж використання 100% кисню.

❖ Використання прогресивно зростаючих концентрацій кисню можливе тільки за умови, якщо серцевий ритм нижче, ніж 60 ударів за хвилину протягом 30 секунд при адекватній вентиляції 30% киснем або повітрям (*обов'язкові рекомендації, дуже низька якість доказів*).

Участь сім'ї та підтримка (ВООЗ, 2022):

❖ Необхідно забезпечити головну роль жінки та сім'ї у догляді за дитиною.

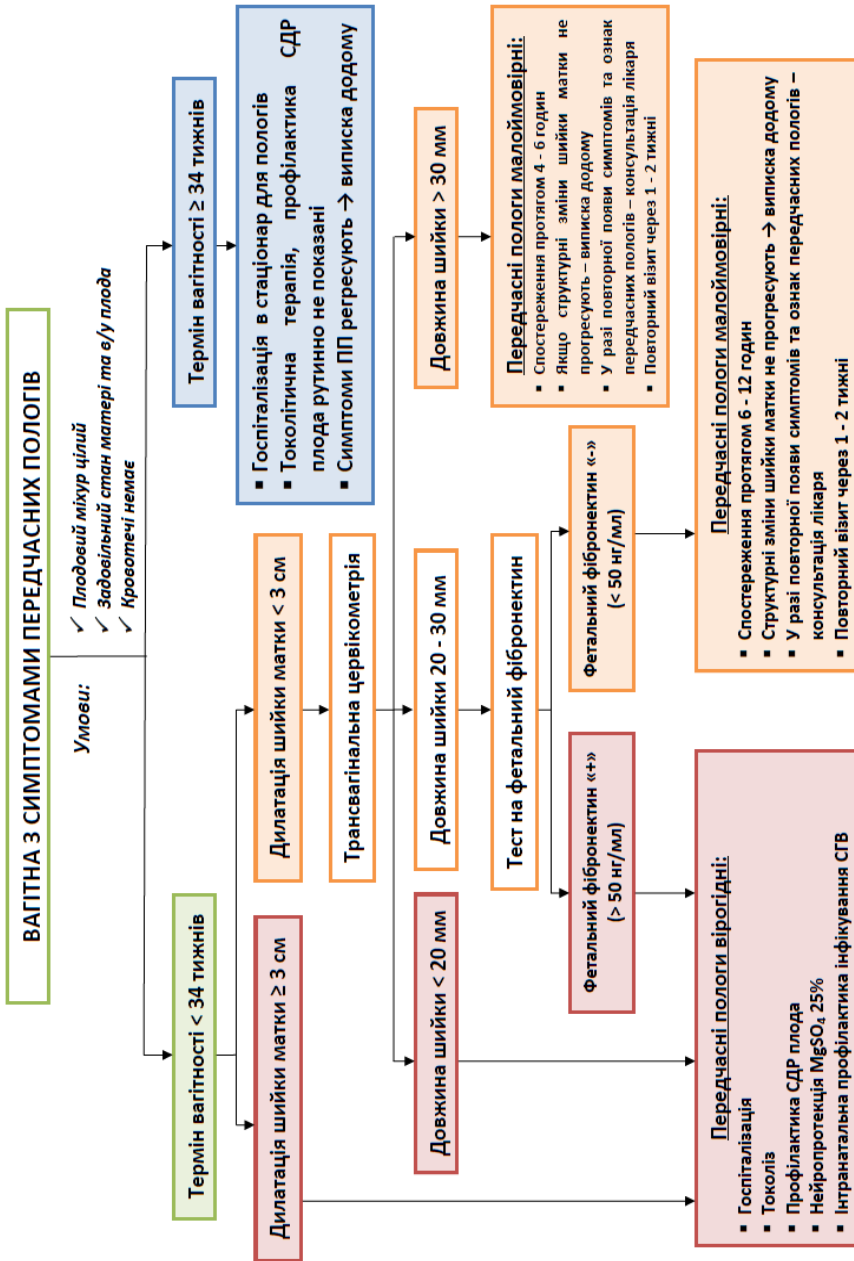
❖ Матері та новонароджені повинні залишатися разом з моменту народження та не розлучатись (за винятком випадків, коли дитина перебуває у критичному стані).

❖ Просвіта, консультування, колегіальна підтримка, візити додому навчених медичних працівників тощо – активні заходи залучення родини до догляду за недоношеною дитиною.

Повний обсяг рекомендацій ВООЗ по догляду за недоношеними новонародженими представлено на рис. 12.



Рис. 12. Обсяг рекомендацій ВООЗ щодо догляду за недоношеними або немовлятами з низькою вагою при народженні [18]



V. Алгоритм ведення вагітної з підозрою на передчасні пологи.

VI. Висновки

Ймовірність передчасних пологів існує практично у кожній жінки і, незважаючи на покращення перинатальної допомоги в цілому, частота їх у світі не має тенденції до зниження. Основною проблемою профілактики ПП є дефіцит знань як у пацієнтів, так і у медичного персоналу.

Питання генезу ПП є дискусійними, тому ідентифікація факторів ризику та проведення профілактичних заходів залишаються одним із пріоритетних напрямків медичної допомоги жінкам з невиношуванням.

Особливого значення набуває вміння медичного персоналу *прогнозувати* та діагностувати початок ПП, обрати оптимальну *персоналізовану* тактику обстеження, лікування та розродження жінок з передчасною пологовою діяльністю за умов інформованої *участі (партисипації)* жінки та членів її сім'ї. Запобігання перинатальним втратам і ускладненням ПП починається зі здорової вагітності, якісного допологового догляду, виявлення та контролю факторів ризику.

Надання жінкам з симптомами ПП перинатальної допомоги, заснованої на доказовій, персоналізованій медицині, сприяє зниженню негативних наслідків у неонатальному періоді та подальшому житті недоношених новонароджених, підвищенню задоволеності жінки отриманою медичною допомогою, набуттям позитивного досвіду вагітності, що має вагомий медико-соціальний, у т.ч. і економічний аспект.

До ефективних специфічних стратегій покращення перинатальних наслідків при ПП належать тренінги та навчання медичного персоналу, розробка єдиних підходів та клінічних протоколів, регулярний аудит та внесення необхідних змін до практичної діяльності медичних працівників.

VII. Перелік рекомендованої літератури:

1. Акушерство та гінекологія: у 4 томах./ В.М. Запорожан, В.К. Чайка, Л.Б. Маркін та ін.; за ред. В.М. Запорожана. – 2-е вид., випр. – К.: ВСВ «Медицина», 2017. – 1032 с.
2. Акушерство: підручник / Пирогова В.І., Булавенко О.В., Вдовиченко Ю.П. за ред. Пирогової В.І. – Вінниця: Нова книга, 2021. – 472 с.
3. Акушерство і гінекологія (у 2-х книгах): підручник (Венцківський Б.М., Грищенко В.І., Щербина М.О.)// К.: Медицина, 2020. – 376 с.
4. МОЗ України. Клінічна Настанова № 00560. Загроза передчасних пологів. (Настанови на засадах доказової медицини. Створені DUODECIM Medical Publications, Ltd).
5. Д 362 Державний формуляр лікарських засобів. Випуск 14. – К. 2022. Наказ МОЗ України від 13 червня 2022 року № 1011.
6. Міжнародний журнал акушерства та гінекології. RCOG – Королівський коледж акушерів і гінекологів Великобританії. Настанова №73. Червень 2019 року. Thomson AJ від імені Королівського коледжу акушерів та гінекологів. Ведення жінок, які надійшли у терміні після 24⁺⁰ тижня гестації з підозрою на передчасний розрив плодових оболонок. BJOG 2019; 126: e152-166. DOI: 10.1111/1471-0528.15803.
7. Клінічне акушерство та гінекологія: навч. посіб.: пер. 4-го англ. вид. / Браян А. Магован, Філіп Оуен, Ендіру Томсон; наук. ред.: пер. Микола Щербина. – К.: ВСВ «Медицина», 2021. – X, 454 с.
8. Клінічна оцінка ефективності комплексного підходу до профілактики внутрішньоматкової інфекції при передчасному розриві плодових оболонок та недоношеній вагітності / С. П. Посохова, К. О. Ніточко // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2019. – Т.9, №1(31). – С.51 – 55. DOI:10.24061/2413-4260.IX.1.31.2019.
9. Передчасні пологи: питання прогнозування, профілактики та ведення (Огляд літератури) / Є.В. Петренко, К.Р. Струбчевська // Репродуктивне здоров'я жінки. – 2021. – № 3 (48). – С. 57 – 64. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.3.2021.234245>.
10. Cervical insufficiency. Vincenzo Berghella, MD. Up To Date 2022.
11. Dominique E. Werter, Isabelle Dehaene, Leo Gurney, Mireia Vargas Bujan, Brenda M. Kazemier, from the International Spontaneous Preterm Birth Young Investigators I- SPY group. Differences in clinical practice regarding screening and treatment of infections associated with spontaneous preterm birth: An international survey. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, NOVEMBER 01, 2021. VOL.266, P83-88. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.09.009>.
12. FIGO good practice recommendations for reducing preterm birth and improving child outcomes. Jacobsson B., Simpson J.L., Jacobsson B., Simpson J.L., Norman J., Grobma W., Bianchi A., (...), the FIGO Working Group for Preterm Birth (2021). *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 155 (1), pp. 1-4.
13. G. C. Di Renzo, L. Cabero Roura, F. Facchinetti et al.

GUIDELINES. Preterm Labor and Birth Management: Recommendations from the European Association of Perinatal Medicine. THE JOURNAL OF MATERNAL-FETAL & NEONATAL MEDICINE, 2017.Vol. 30, no. 17, 2011–2030.

14. Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC, Tita AT, Reddy UM, Saade GR, et al. Antenatal betamethasone for women at risk for late preterm delivery. NICHD Maternal–Fetal Medicine Units Network. N Engl J Med 2016; 374:1311–20. (Level I).

15. Perin J, Mulick A, Yeung D, Villavicencio F, Lopez G, Strong KL, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–19: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. Lancet Child Adolesc Health. 2022;6(2):106–15. doi:10.1016/S2352-4642(21)00311-4.

16. Prelabor Rupture of Membranes. ACOG Practice Bulletin, Number 217. Obstetrics & Gynecology: March 2020 - Volume 135 - Issue 3 - p e80-e97. doi: 10.1097/AOG.0000000000003700

17. Surveillance report (exceptional review) 2017 – Preterm

labour and birth (2015) NICE guideline NG25.

18. WHO recommendations for care of the preterm or low birth weight infant. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/363697/9789240058262-eng.pdf>

19. WHO recommendations on antenatal corticosteroids for improving preterm birth outcomes. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240057296>

20. WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes. World Health Organization, 2015. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data (www.who.int).

21. WHO recommendation on tocolytic therapy for improving preterm birth outcomes. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240057227>

Методичні рекомендації

ПЕРЕДЧАСНІ ПОЛОГИ:
ПРОГНОЗУВАННЯ, ПРОФІЛАКТИКА
ТА ШЛЯХИ ПОКРАЩЕННЯ
ПЕРИНАТАЛЬНИХ
НАСЛІДКІВ

Підписано до друку 15.05.2023.
Формат 60*84/16. Папір офсетний.
Гарнітура Times New Roman. Ум. др. арк. 3,37
Наклад 100 прим. Замовл. №516.