

## ПРЕДТЕРМИННО РАЖДАНЕ

Настоящите препоръки представляват най-обща рамка, отнасяща се до диагнозата, лечението и превенцията на предтерминното раждане. Те следва да се прилагат индивидуализирано, съобразено със спецификата на конкретните случаи. По преценка на медицинските специалисти и в интерес на бременната и/или плода е възможно да се прилагат и други средства и методи, неупоменати в този документ.

Изготвили:

- доц. Виолета Димитрова, дм; д-р Весела Карамешева, дм - СБАЛАГ „Майчин дом” ЕАД, София, Катедра по акушерство и гинекология, МУ - София;
- д-р Виолета Стратиева, дм, I САГБАЛ „Св. София”, София.

Източници: Диагностично-лечебният алгоритъм е изработен на базата на действащите у нас нормативни документи - Стандарт по акушерство и гинекология, Стандарт по неонатология, НРД, клинични пътеки на НЗОК, препоръките на Кралския колеж на акушер-гинеколозите, Великобритания (RCOG), на Американския колеж на акушер-гинеколозите (ACOG) и на български научни публикации (дисертации, статии).

Основна специалност: Акушерство и гинекология.

Допълнителни специалности: Неонатология, анестезиология.

Ключови думи: предтерминно (преждевременно) раждане, ППОМ, токолиза, кортикостероидна превенция, антибиотична профилактика, родоразрешение.

**Забележка.** В чуждоезичната литература се използва терминът „*предтерминно раждане*” (*preterm labor*), който в настоящия текст се използва вместо или като синоним на „*преждевременно раждане*”.

### ИЗПОЛЗВАНИ В ТЕКСТА СЪКРАЩЕНИЯ

АРТ - асистиран репродуктивни технологии;  
ДМШ - дължина на мат. шийка;  
ДЦП - детска церебрална парализа; г.с. - гестационна седмица;  
ЗОМ - запазен околоплоден мехур;  
ИВК - интравентрикуларен кръвоизлив;  
ИНПР - изоставане в нервно-психическото развитие;  
ИОТ - индекс на околоплодна течност;  
ИТМ - индекс на телесна маса;  
ИУРП - интраутеринна ретардация на плода;  
КС - кортикостероиди;  
КСП - кортикостероидна профилактика;  
МБ - многоплодна бременност;  
МБИ - микробиологично изследване;  
МК - маточни контракции;  
МС - магнезиев сулфат;  
МШ - маточна шийка;  
НЕК - некротизиращ ентероколит;  
ННС - неонатална смърт/смъртност.

НСПВС - нестероидни противовъзпалителни средства;  
НСТ - нон-стрес тест;

ОЕСС - външен отвор на цервикалния канал;  
ОИСС - вътрешен отвор на цервикалния канал;  
ОТ - околоплодна течност;  
ПАМГ-1 - плацентарен алфа микроглобулин - 1;  
ППОМ - преждевременно пукнат околоплоден мехур;  
ПР - предтерминно раждане;  
ПТР - предтерминно родоразрешение;  
РДС - респираторин дистрес синдром;  
РФ - рисков фактор/рискови фактори;  
СА - спонтанен аборт;  
САВТ - спонтанен аборт във втори триместър;  
СЗО - световна здравна организация;  
СППОМ - спонтанно предтерминно пукнат околоплоден мехур;  
ТА УЗИ - трансабдоминално ултразвуково изследване;  
ТВ УЗИ - трансвагинално ултразвуково изследване УЗИ -  
ултразвуково изследване;  
ФФН - фетален фибронектин;  
ЦН - цервикална недостатъчност;  
ЦС - цезарово сечение;  
ACOG - American College до Obstetricians and Gynecologists (Американски колеж на акушер-гинеколозите);  
GBS - стрептококи от група В;  
ISUOG (International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology - Международно общество за ултразвук в акушерството и гинекологията)  
RCOG - Royal College до Obstetricians and Gynecologists (Кралски колеж на акушер-гинеколозите).

## I. ВЪВЕДЕНИЕ

Като предтерминно (преждевременно) се дефинира раждане преди завършени 37 г.с. (СЗО). Значимостта му е голяма както в индивидуален, така и в обществен план - медицински, финансов и социален. В световен мащаб 80 - 90 % от неонаталната заболяемост и смъртност се дължат на недоносеност, а за България тази цифра е около 60-70% (Health.Bg, бр.5, 2013). Предтерминното раждане е втора причина за смъртност (след пневмонията) при деца до 5 год. възраст. То се асоциира и с късни последствия - развитие на ДЦП, ИНПР, неврологични и поведенчески нарушения, хронична белодробна патология.

Честотата на предтерминните раждания в света остава висока - 11.1% за 2010 г. Тя варира значително - от 5% в някои страни на Европа до 18% - в някои части на Африка. В света годишно предтерминно се раждат 15 млн. деца. 84% от ПР се случват между 32 и 36 г.с., 10% - между 28 и 32 г.с., 5% - преди 28 г.с. Честотата на новородените с екстремно ниско тегло (под 1500 г.) остава стабилна от 2008 год. до сега - 1.4 %.

## II. КЛАСИФИКАЦИЯ НА ПРЕДТЕРМИННОТО РАЖДАНЕ

Преждевременното раждане може да бъде **спонтанно или предизвикано (ятрогенно)**. В последния случай то се предизвиква поради състояния на бременната, които застрашават здравето и живота и (тежка прееклампсия, диабет, други

неакушерски заболявания) или по причини от страна на плода (ИУРП, фетално страдание).

- **Според срока, в който настъпва**, предтерминното раждане се дели на:
  - о екстремно ранно - преди 28 завършени г.с. (т.е. преди 28+6 г.с.); о ранно - между 28 и 32+6 г.с.; о умерено ранно - между 32 и 34+6 г.с.; о късно - между 34 и 36+6 г.с.
- **Според теглото при раждането** новородените се разделят на такива с:
  - о ниско тегло - под 2500 г.;
  - о много ниско тегло - под 1500 г.; о екстремно ниско тегло - под 1000 г.

Предтерминно родените могат да бъдат с ниско, много ниско или екстремно ниско тегло, което, обаче е съответно за гестационната възраст. В други случаи ниското тегло може да е по-малко от очакваното, т.е. да има и интраутеринна ретардация на плода (ИУРП).

### III. РИСКОВИ ФАКТОРИ ЗА ПРЕДТЕРМИННО РАЖДАНЕ

За предтерминното раждане е характерна многофакторната обусловеност, свързана с причини от страна на майката, плода, плацентата, околоплодната течност, околната среда или комбинация от тях. Не винаги конкретната причина за ПР при дадена пациентка може да бъде идентифицирана.

#### III. 1. Общи майчини рискови фактори

- **анамнестични:**

- о предшестващи спонтанни и изкуствени аборти;
- о предшестващо ПР или спонтанен аборт във втори триместър (САВТ); о фамилна анамнеза за предтерминно раждане при майката на бременната.

- **възраст** - под 18 и над 37 години.
- **тегло и промените му през бременността** - поднормено, наднормено/затлъстяване, недохранване, недостатъчно наддаване на тегло.
- **придружаващи хронични заболявания** - анемии, бъбречни, ендокринни, хипертония;
- **остри общи инфекциозни заболявания и хронични инфекции:**
  - вирусни и бактериални инфекции (HIV, хепатит В и С, от група TORCH и др.);
  - периодонтит и нелекувани зъбни инфекции.
- **психични състояния и заболявания** - антенатални депресивни синдроми, тревожни състояния и безпокойство, стресови житейски събития (развод, раздяла, смърт), липса на подкрепа от партньор или близките;
- **стерилитет и АРТ.** Те са значими рискови фактори за ПР, като не всички причини за това са изяснени. Предполага се, че имат значение самите ин-витро процедури, фактори от страна на майката, високите дози хормонални препарати за стимулация на овулацията, повишената честота на многоплодната бременност, по-високата възраст на пациентките, по-ранното родоразрешение поради страх от усложнение на бременността;
- **Генетични и имунологични фактори.**

#### III. 2. Акушерски/гинекологични фактори

- **инфекциозни процеси с локален характер** — **цервико-вагинална инфекция и хориоамнионит.** Инфекцията често е смесена. Сред микробните причинители на цервико-вагинални инфекции и хориоамнионит са:

- о **аероби:** Грам-отрицателни - E. coli, други Грам-отрицателни бацили; Грам-положителни - Str. agalactiae (стрептококи от група В - GBS), Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus, Strept. spp.;
- о **анаероби:** Грам-отрицателни - Bacteroides fragilis, Fusobacterium spp.,

Gardnerella vaginalis; Грам-положителни - Peptostreptococcus spp., Peptococcus spp., Clostridium spp.

о други - Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum.

- **преразтягане на матката:**

- о **многоплодна бременост**, като рискът за ПР се увеличава допълнително с увеличаване на броя на плодовете;

- о **хидрамнион**;

- **миоми на матката;**

- **аномалии на матката** (еднорога, двурога, септирана, хипопластична);

- **фактори от страна на маточната шийка:**

- о **цервикална недостатъчност**. Дефинира като невъзможност на маточната шийка да задържи бременост във втори триместър при липса на маточни контракции (ACOG). Изявява се клинично чрез САВТ, протекли по типичен мехавизъм (безболково разширение на МШ и СПОМ), преждевременни раждания и/или преципитирани раждания на термин).

- о **прекарани оперативни интервенции** върху маточна шийка (конизация, ампутация).

### III. 3. Фактори от страна на плода, плацентата и околоплодната течност

- ниско прикрепена или предлежача плацента;
- генитално кървене в ранните срокове на бременността;
- абрупцио на плацентата;
- неправилни предлежания на плода;
- аномалии в развитието на плода;

### III. 4. Фактори на околната среда и начина на живот

- употреба на алкохол и наркотични средства;
- тютюнопушене;
- стресова физически и психически работа, продължително (над 4 часа) изправено положение, ежедневно пътуване до работното място (над 30 км).

## IV. ДИАГНОЗА НА ПРЕДТЕРМИННОТО РАЖДАНЕ

Диагнозата на ПР се базира класически на анамнезата за наличие на регулярни, болезнени маточни контракции, съпроводени с промяна на цервикалния статус. В 30-40% от случаите ПР дебютира със спонтанно предтерминно пукване на околоплодния мехур с или без промяна на МШ. Различават се няколко типа преждевременно раждане: **заплашващо ПР** - характеризира се с единични или нерегулярни маточни контракции и липса на промяна в цервикалния статус;

**декларирано ПР** - повече от една маточна контракция на 10 минути и промяна в цервикалния статус.

при ППОМ процесът е необратим и преждевременното раждане се определя като **прогресиентно**.

### IV. 1. ДИАГНОЗА НА ПРЕДТЕРМИННО РАЖДАНЕ СЪС ЗАПАЗЕН ОКОЛОПЛОДЕН МЕХУР

- о **Анамнеза** — наличие на регулярна маточни контракции с честота >1 за 10 минути и

липса на анамнеза за СППОМ;

- о **Гинекологичен преглед с оценка на цервикалния статус.** Оценяват се дължината на МШ, консистенцията и, разширението на цервикалния канал, дали околоплодният мехур е запазен или не, вид на подлежащата част на плода и разположението и спрямо входа на таза.
- о **Ултразвуково измерване на маточната шийка.** Методът има не само диагностична стойност, но служи и за прогнозиране на риска от предтерминно раждане. Основният оценяван параметър е дължината на МШ (разстоянието от ЮСС до ОЕСС), чиито нормални размери в зависимост от г.в. са показани на Табл. 1.

Табл. 1. Нормална дължина на маточната шийка в зависимост от гестационната възраст.

Гестационна възраст	Дължина на маточната шийка
< 28 г.с.	> 25 мм
28-32+6 г.с.	> 20 мм
> 32 г.с.	> 15 мм

о Дължина на маточната шийка > 30 мм, изключва диагнозата предтерминно раждане; о При пациентки с контракции и дължина на маточната шийка < 25 мм съществува риск от предтерминно раждане и при тях се предприемат съответните мерки (кортикостероидна профилактика, токолиза, хоспитализация); о **Биохимични тестове.** При пациентки с дължина на шийката между 20 и 29 мм изследването на фетален фибронектин във влагалищното съдържимо може да помогне за отдиференцирането на пациентки с висок риск от предтерминно раждане в следващите няколко дни. При отрицателен тест с много висока степен на достоверност (99%) може да се отхвърли предстоящо ПР. Методът е бърз и високочувствителен, но за нашите условия е скъп, поради което не се финансира от публичното здравеопазване и не може да бъде препоръчан като рутинен.

#### IV. 2. ДИАГНОЗА НА ПРЕДТЕРМИННО РАЖДАНЕ СЪС СПОНТАННО ПРЕДТЕРМИННО ПУКНАТ ОКОЛОПЛОДЕН МЕХУР

- о **Анамнеза** - изтичане на околоплодна течност (ОТ) или на воднисто съдържимо от влагалището;
- о **Оглед на влагалището и маточната шийка със спекulum.** Вижда се изтичане на околоплодна течност от цервикален канал или наличие на ОТ в задния влагалищен свод;
- о **Проба с бром-тимол** (0.2% спиртен разтвор). Тестът е ниско специфичен - възможни са фалшиво-положителни резултати, напр. при инфекция или кървене;
- о **Ултразвукова оценка на количеството на околоплодната течност.** Измерва се максималният по размер вертикален джоб, който не съдържа фетални части и бримки пъпна връв, или се измерва на индекса на околоплодна течност.
- о **Биохимичен тест за доказване на ОТ във влагалището.** Установява наличието на ПАМГ-1, съдържащ се във високи концентрации в ОТ и липсващ в цервико- вагиналните секрети. Методът е бърз и високочувствителен, но за нашите условия е скъп, поради което не се финансира от публичното здравеопазване и не може да бъде препоръчан като рутинен.

#### V. ПОВЕДЕНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ НА ПРЕДТЕРМИННОТО РАЖДАНЕ

Бременните с декларирано преждевременно раждане и тези с ППОМ се хоспитализират в здравно заведение, в което има неонатологично звено с капацитет

(апаратура, кадри) да осъществява адекватни грижи за недоносено новородено.

**Такива пациентки задължително трябва да бъдат консултирани не само от акушер-гинекалог, но и от неонатолог. Акушер-гинекологот** дава информация относно прилаганата терапия, начина на проследяване на бременната и плода, начина на раждане. **Неонатологот** дава информация относно неонаталните грижи, непосредствените и по-далечни рискове за недоносеното новородено и възможните късни последици. Особено внимателно трябва да бъде консултирането в случаите с плод на границите на жизнеспособността.

## V. 1. ИЗСЛЕДВАНИЯ ПРИ ХОСПИТАЛИЗИРАНИ ЗАРАДИ ПРЕДТЕРМИННО РАЖДАНЕ БРЕМЕННИ

o Още при първоначалния акушерски преглед за оценка на цервикалния статус се взема влагалищна **проба за микробиологично изследване. o лабораторни изследвания** - ПКК, хемостаза, С-реактивен протеин (CRP), урина; o **ултразвуково изследване**. Оценяват се наличието на сърдечна дейност, предлежанието, количеството на околоплодната течност, локализацията на плацентата. Извършва се биометрия и измерване на дължината на маточната шийка. При необходимост (напр. ИУРП, прееклампсия) се извършва и Доплерово изследване на маточните и пъпните артерии. o **НСТ на плода след 26 г.с.** Честотата на мониториране се определя индивидуално, като при неусложнени случаи е веднъж дневно.

## V. 2. МЕДИКАМЕНТОЗНО ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ПРЕДТЕРМИННО РАЖДАНЕ

Лечението на предтерминното раждане има за цел да потисне маточните контракции, за да се приложат кортикостероиди (КС), а при необходимост - да се осъществи in utero трансфер към здравно заведение от по-високо ниво.

**За отбелязване е, че почти всички токолитичи (без окситоциновите антагонисти) се използват за тази цел off label — извън основното им предназначение. Същото се отнася и за кортикостероидите.**

### V.2.1. ТОКОЛИЗА

#### V.2. 1. 1. Цели на токолизата

Основна цел на токолизата е отлагане на раждането с 48 часа, за да се приложат кортикостероиди, да се осъществи in utero транспорт на плода до здравно звено със съответно ниво на компетентност за неонатални грижи и да се осъществи невропротекция с магнезиев сулфат. Допълнителна, не винаги постижима цел, е удължаване на бременността чрез третиране на подлежащата причина, ако има известна такава (напр. лечение на възпалително бъбречно заболяване).

#### V.2. 1. 2. Противопоказания за токолиза

- **Напреднало разширение** на маточната шийка над 4 см;
- **Хориоамнионит**;
- **Усложнения на бременността**, при които продължаването и носи по-големи рискове, отколкото предтерминното раждане - тежка прееклампсия или еклампсия, HELLP синдром, кръвотечения, водещи до нарушена хемодинамика на бременната (напр. плацента превия или абрупция).
- Заболявания на бременната, при което приложението на токолитичи би довело до очаквани тежки нежелани лекарствени реакции.

- **Интраутеринна смърт** или **летални аномалии** на плода;
- Мониторни данни за **фетално страдание**.

### **V.2. 1. 3. Видове токолитичи**

#### **Инхибитори на простагландиновата синтеза (нестероидни противовъзпалителни средства - НСПВС)**

Инхибират синтеза на простагландини с резултат потискане на маточния контрактилитет. Най-често използван препарат от групата на НСПВС е **индометацинът**.

- **Дозирание и начин на приложение.** 2x 100 мг ректално за не повече от 5 дни.
- **Майчини странични ефекти** - редки. Включват главоболие, виене на свят, гадене и повръщане, усилване на съществуващо вагинално кървене или появата на такова от храносмилателния тракт.
- **Страничните ефекти по отношение на плода** включват развитие на обратим олигохидрамнион и преждевременно затваряне на ductus arteriosus ако препаратът се прилага след 32 г.с. При продължително лечение може да се развие персистиращи фетална анурия, бъбречни лезии и да настъпи фетална смърт.
- **Противопоказанията** за този вид лечение са общите такива за приложение на НСПВС.

#### **Калциеви антагонисти**

Намаляват вътреклетъчното съдържание на калций в миоцитните клетки, което води до потискане на маточната активност. Най-често цитиран в литературата препарат от тази група е **нифедипинът**. В момента той не фигурира в търговската мрежа у нас и като заместител може да се използва Коринфар 20 ретард, който съдържа 20 мг нифедипин с удължено освобождаване.

- Съществуват **няколко схеми на лечение с Нифедипин без ясен консенсус относно дозироването му**. Следва да се използва най-ниската възможна доза за постигане на ефект.
  - o АСОГ препоръчва първоначална доза 30 мг пер ос, последвана от 10 мг през 4-6 ч.
  - o Белгийски протокол препоръчва първоначална доза 20 мг пер ос на първия час, последвана от 20 мг от препарат с модифицирано забавено освобождаване на 6 часа (през следващите 47 часа).
  - o Протоколът на RCOG предвижда по-високи дози нифедипин. Първоначалната е 20 мг пер ос, а ако контракциите продължават - повторение на същата доза след интервали от 30 мин. (още 2 пъти). Поддържащата терапия се осъществява в доза 20 мг на 8 часа (нифедипин с модифицирано освобождаване).
- Максималната дневна доза на нифедипина е 120 мг.
- **Сред най-честите майчини странични ефекти** са тахикардия, хипотония, палпитации, зачервяване, главоболие, замаяване, гадене, повръщане. Много рядко може да се наблюдават сърдечна недостатъчност и белодробен оток. Поради това е необходимо стриктно следене на клиничното състояние на бременната (пулс, кръвно налягане, аускултация на бял дроб).
- **Страничните ефекти по отношение на плода са минимални**. При НСТ може да се регистрира фетална тахикардия.

#### **Бета миметици**



В нашата страна е регистриран препаратът хексопреналин (търговско име Gynipral). Той е селективен Р-2 адренергичен агонист с минимален ефект върху Р-1 рецепторите. Тази група токолитици са *с най-много нежелани странични ефекти както по отношение на бременната, така и по отношение на плода*. По тази причина се допуска *само болничното им приложение*, като в много страни е *таблетната форма е изведена от употреба*.

- Дозировка: 100 мкг (10 амп. по 10 мкг) в 500 мл физиологичен серум. Начална натоварваща доза - 4-6 капки/мин, при контрол на сърдечната честота на бременната.
- **Сред най-честите майчини странични ефекти са** тахикардия, аритмия, функционална коронарна недостатъчност, главоболие, диспнея, повръщане, тремор, повишаване на кръвната захар, хипокалиемия. Наблюдава се значително увеличение на страничните ефекти при лечение с тези препарати над 7 дни.
- **Страничните ефекти по отношение на плода** включват тахикардия, хипергликемия, хиперинсулинемия. При новородените също може да има тахикардия, хипогликемия, хипокалциемия, хипербилирубинемия, хипотония, ИВК.
- **Индикации за прекратяване на този вид терапия са:** майчина тахикардия над 120 уд./мин., палпитации и болка зад гръдната кост, белодробен оток, хориоамнионит, хипокалиемия, вагинално кървене. фетална тахикардия над 160 уд./мин.
- **Бета миметични препарати са противопоказани при** симптоматични сърдечно-съдови заболявания, ритъмни нарушения, хипертиреозидизъм, диабет, хориоамнионит, прееклампсия, остра анемия, глаукома.
- **Приложението им при многоплодна бременност е свързано с повишен риск от белодробен оток и следва да се избягва.**

#### **Магнезиев сулфат**

Въпреки, че доскоро магнезиевият сулфат (МС) се прилагаше широко с цел токолиза, ефективността му в последните години сериозно се оспорва. Четири големи рандомизирани проучвания, сравняващи МС с плацебо, не откриват той да има клинично значим ефект по отношение на маточните контракции при предтерминно раждане.

Освен това през 2013 FDA излиза с препоръки против продължителната употреба на магнезиев сулфат повече от 5-7 дни при бременни поради риск от хипокалциемия и риск от развитие на остеопения при плода.

Приложението на МС, обаче, се препоръчва с цел навропротекция на плода при очаквано ПР преди 32 г.с. (вж. Т. V.2. 3).

#### **Окситоцинови антагонисти**

Препарат от тази група е atosiban (търговско наименование Tractocil или Antocin). Той е синтетичен пептид, който е блокира окситоциновите рецептори в матката (децидуа, амнион). Води до бърза релаксация на маточната мускулатура до 10 мин след първоначалната апликация. **В нашата страна няма регистрирани за употреба препарати от тази група.**

- **Показания:** над 4 контракции за 30 мин с продължителност >30 сек., разширение на маточната шийка <3 см или скъсяване < 50%, гестационна възраст между 24 и 34 г.с., нормална фетална сърдечна честота.
- **Противопоказания:** няма абсолютни такива. Препаратът не се препоръчва при бременни под 18 години.
- **Странични ефекти:** повишен риск от интраутеринна смърт на плода при приложение преди 26 г.с.
- **Дозировка:** начална доза от 6.75 мг струйно венозно, последвана от бавно въвеждана натоварваща доза 300 мкг/мин. в продължение на 3 часа и последваща поддържаща

инфузия на 100 мкг/мин. за 45 часа.

- Продължителността на лечението не трябва да надвишава 48 часа. Общата доза по време на лечението не трябва да надвишава 330 мг.

#### ***Други медикаменти, потискащи маточните контракции***

Маточните контракции при ПР могат да се повлияят благоприятно от холинолитици и от спазмолитици с директно миотропно действие (Papaverinum hydrochloricum, Но-шпа). **Те, обаче, имат и релаксиращ ефект върху маточната шийка.** Същото се отнася за аналгетиците с морфоноподобно действие (напр. лидол, 3 по 50 мг за 24 часа).

#### ***Допълнителни съображения при токолиза Не се препоръчва:***

- приложение на токолиза повече от 48 ч. - поради увеличение на страничните ефекти и липса на доказана ефективност;
- едновременната употреба на повече от един токолитик - поради:
  - о липса на доказателства за по-добър ефект в сравнение с монотерапията; о
  - увеличен риск от сериозни странични ефекти.

Особено предпазлива трябва да е токолизата при многоплодна бременност .

#### **V.2.2. КОРТИКОСТЕРОИДНА ПРОФИЛАКТИКА**

Аntenatalно приложените кортикостероиди (дексаметазон, бетаметазон) стимулират белодробната зрелост на плода, като намалява честотата на РДС. Намалява и риска от интравентрикуларни кръвоизливи (ИВК) и от некротизиращ ентероколит (НЕК).

#### ***Индикации за кортикостероидна профилактика (КСП):***

- заплашващо предтерминно раждане;
- ППОМ;
- състояния на бременната и/или плода, които изискват предтерминно родоразрешение в следващите 7 дни.

#### ***Известни са следните терапевтични схеми:***

- Betamethasone 12 mg на 24 ч. (общо 2 дози) ИЛИ
- Dexamethasone - 6 mg на 12 ч. (общо 4 дози).

#### ***Срокове, в които се провежда КСП***

Според препоръките на RCOG и ACOG кортикостероидната профилактика се прилага между 24 и 34+6 г.с. Според RCOG тя може да се приложи и по-късно - при планово ЦС преди 38+6 т.с., а при ИУРП - до 35+6 г.с.

- ***За нашите условия КСП се препоръчва между 25 и 34+6 г.с.***
- ***При гестационен срок 23+0 - 24+5 г.с. решението за КСП е индивидуализирано,*** като се вземат предвид и други акушерски фактори освен гестационната възраст. Решението се взема от най-старшия специалист в екипа, най-добре - след обсъждане с неонатолог.

#### ***Други съображение при провеждане на КСП***

- Кортикостероидите са максимално ефективни за профилактиката на РДС ако раждането настъпи между 24 часа и 7 денонощия след прилагането на последната доза.
- Дори когато се очаква раждането да стане преди завършването на пълния профилактичен курс с кортикостероиди, те трябва да се прилагат поради това, че намаляват неонаталната смъртност в първите 24 часа след раждането.
- Диабетът не е контраиндикация за провеждане на КСП при ПР или ППОМ. Необходимо е оптимизиране/увеличение на инсулиновите дози съобразно

- стойностите на кръвната захар.
- КСП трябва да се провежда много внимателно при бременни със системни инфекции, вкл. сепсис и туберкулоза.

Повторните курсове КСП имат някои близки предимства (намаляват честотата и тежестта на РДС), но водят до по ниско тегло и намалена главична обиколка при раждането. **Допустим е единствен повторен „спасителен ” курс с кортикостероиди (rescue course) само ако първият е проведен преди 26+0 г.с.**

### V.2.3. МАГНЕЗИЕВ СУЛФАТ С ЦЕЛ НЕВРОПРОТЕКЦИЯ

Редица проучвания през последното десетилетие показват, че при предтерминно раждане преди 32 г.с. приложението на магнезиев сулфат значително намалява честотата и тежестта на ДЦП при родените деца. Това се отнася както за случаите със спонтанно, така и за тези с предизвикано ПР.

- **Дозировка:** 4 г. първоначална доза бавно венозно, последвана от инфузия с разчет 1 г./час за 24 часа.
- **Противопоказания за приложение на МС са** миастения гравис и ритъмно-проводни нарушения на бременната, както и нарушена бъбречна функция.
- **При прилагане на МС се следят** диурезата, дълбоките сухожилни рефлекс и дихателна честота (следва да бъде над 12/мин).

### V.2.4. АНТИБИОТИЦИ ПРИ ЗАПЛАШВАЩО ПРЕДТЕРМИННО РАЖДАНЕ СЪС ЗАПАЗЕН ОКОЛОПЛОДЕН МЕХУР

Рутинното приложение на антибиотици при ЗОМ не се препоръчва поради това, че не подобрява перинаталния изход. С оглед, обаче, на профилактиката на неонаталната инфекция, причинена от стрептококи от група В, при бременните, за които няма информация за носителство е уместно започване на профилактика според общите правила (с пеницилин, цефазолин, клиндамицин, еритромицин или ванкомицин), след като е взета проба от влагалището за микробиологичен анализ. При отрицателен резултат и липса на клинични данни за хориоамнионит профилактиката се прекратява.

**Антибиотично лечение с широкоспектърен антибиотик, активен и срещу GBS, се прилага задължително при пирексия на бременната > 38° C и при ППОМ.**

### V.3. МОНИТОРИРАНЕ НА ПЛОДА ПРИ ПРЕДТЕРМИННО РАЖДАНЕ

Провежда се чрез НСТ (ежедневно) и УЗИ (според клиничните индикации).

### V. 4. ПРАКТИКИ С НЕДОКАЗАНА ЕФЕКТИВНОСТ ПРИ ПРЕДТЕРМИННО РАЖДАНЕ

- постелен режим (bed rest);
- хидратиране;
- т. нар. “поддържаща токолиза” (maintenance tocolysis) - извън 48 часовия прозорец за приложение на КСП;
- рутинно приложение на антибиотици при ЗОМ. То не подобрява перинаталния изход. Антибиотици при ПР се препоръчват само за профилактика на инфекцията на новороденото със стрептококи от група В (според общите правила), при хориоамнионит и при ППОМ (в последния случай те може да намалят риска от

раждане в рамките на 48 ч.).

## VI. ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ПРЕДТЕРМИННО ПУКНАТ ОКОЛПОЛОДЕН МЕХУР

Предтерминното пукване на околоплодния мехур (ППОМ) усложнява до 3% от бременностите, като по този начин започват 30 - 40% от предтерминните раждания. ППОМ може да доведе до значим неонатален морбидитет и морталитет във връзка с недоносеност/незрелост, сепсис, пролапс на пъпна връв, белодробна хипоплазия. Допълнително, съществуват рискове във връзка с по-честите хориоамнионит и абрупцио на плацентата.

Средният интервал (латентен период) между ППОМ и раждането е 7 дни. Съществува тенденция той да е по-къс при по-напреднал гестационен срок.

- При ППОМ се порвежда профилактика на инфекцията с **широкоспектърен антибиотик** - за 10 дни или до начало на раждането. Може да се използва всеки широкоспектърен препарат, активен и срещу GBS.
- **При ППОМ и липса на родилна дейност токолизата не е индицирана.** При наличие на контракции тя се прилага само до завършване на КСП (за 48 часа).
- При всички бременни с ППОМ между 25 и 33+6 г.с. се провежда **КСП**. В зависимост от конкретния случай, по индивидуална преценка, КСП може да бъде приложена и до 35+6 г.с. (при ИУРП).
- **Контрол за развитие на инфекция/хориоамнионит.**
  - о Следят се: **клинични маркери** - субективни симптоми, пулс, кръвно налягане, дишателна честота, наличие на вагинален флуор с неприятна миризма, наличие на фетална тахикардия (чрез НСТ).
  - о **кръвни тестове - левкоцити и С-реактивен протеин в динамика два или три пъти седмично.** Следва да се има предвид, че левкоцитите се повишават след приложението на КСП, като се нормализират 3 дни след спирането и.
- Контрол на състоянието на плода - НСТ веднъж дневно, а при наличие на допълнителни акушерски индикации освен ППОМ - индивидуализирано; проследяване на движенията на плода от самата бременна.
- **Ултразвуково проследяване:**
  - о на околоплодната течност (ев. Доплеровите показатели) - веднъж седмично;
  - о на феталния растеж (биометрия) - веднъж на 2 седмици.
- При ППОМ след 25 г.с. и липса на противопоказания за продължаване на бременността очаквателното поведение може да продължи до 37 г.с. След този срок се предприема родоразрешение по начин, съобразен с конкретните акушерски обстоятелства.
- При ПОМ и гестационен срок над 37+0 г.с. раждането се индуцира без отлагане.
- При ППОМ и раждане в ход или планирано раждане преди 32 г.с. се провежда **невропротекция с магнезиев сулфат** (вж. по-горе).
- Бременните с ППОМ следва **да бъдат информирани за повишения риск от повторение на същото усложнение при следваща бременност.** Те трябва да бъдат посъветвани да избягват кратък интервал между настоящата и следващата бременност, както и да елиминират известните рискови фактори за ПР/ППОМ (пушене, зъбни и общи инфекции).
- **При следваща бременност** се препоръчва активно проследяване чрез:
  - о **микробиологичен контрол** на влагалищното съдържимо и адекватно лечение при необходимост;

о *ехографско измерване на ДМШ*, респ. терапевтични мерки при установено скъсяване (серклагж, вагинален прогестерон) - вж. по-долу.

### ***Амбулаторно или болнично проследяване при ППОМ?***

В някои страни с добре развита инфраструктура на майчиното здравеопазване, поради финансови причини и с цел минимизиране на стреса за бременната, съществува възможност и за амбулаторно проследяване при ППОМ. То е обезпечено със съответно наблюдение в „дневни стационари“ или в системата на доболничната помощ. Литературните данни относно усложненията и изхода на бременността при извънболнично проследяване при ППОМ са недостатъчни, за да се препоръча такова поведение за момента за условията на нашата страна.

## **VII. НАЧИН НА РОДОРАЗРЕШЕНИЕ ПРИ ПРЕДТЕРМИННО РАЖДАНЕ**

Начинът на родоразрешение се определя индивидуално в зависимост от акушерски индикации и след обсъждане с родителите и неонатолог. Не се препоръчва рутинно извършване на цезарово сечение. Преди 34 г.с. не следва да се прилага вакуум-екстракция.

## **VIII. ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ПАЦИЕНТКИ С ПРЕДТЕРМИННО РАЖДАНЕ МЕЖДУ 23-25 г.с. (НА ГРАНИЦАТА НА ЖИЗНЕСПОСОБНОСТТА)**

Границата на жизнеспособност се дефинира различно в отделните държави по света. В Япония тя е 22-24 г.с., във Великобритания е 24 г.с., а в други Европейски страни 25 или дори 26 г.с. Различията в разбиранията са свързани не само с шанса за оцеляване на новороденото, но и с риска за трайни увреждания при ниска гестационна възраст.

Поведението при предтерминно раждане в този срок има някои специфични особености. Те произтичат от несигурната прогноза относно оцеляването и качеството на живот на оцелелите. В литературата липсват достатъчно данни в подкрепа на конкретни акушерски практики в тези случаи.

### ***В съображение идват:***

- In utero трансфер в здравно заведение, което разполага с възможности за грижи за екстремно недоносени. Трансферът е противопоказан при раждане в ход с напреднало разкритие.
- Токолиза по общите провила се предприема единствено с цел in utero трансфер или за да се приложи КСП. Няма предпочитан токолитик за тази група случаи.
- При промени в МШ без декларирана родова дейност, ЗОМ и липса на инфекция може да се обсъди поставяне на т.нар. спасителен серклагж.
- Препоръчва се антибиотична профилактика с насоченост към група Б стрептококи, които са често срещани причинители на инфекция в неонаталния период.
- Родоразрешение се предприема в случаи на риск за майката (хориоамнионит, тежка прееклампсия).
- Няма достатъчно литературни данни какъв начин на раждане е за предпочитане при екстремна недоносеност - както при главично, така и при седалищно предлежание. При седалищно предлежание поведението трябва да бъде индивидуализирано, като се вземат предвид и други акушерски фактори.
- Не се препоръчва рутинно извършване на цезарово сечение.

о ЦС влиза в съображение в случаи с масивна антепартална хеморагия и тежка преклампсия. Макар че се счита, че то е по-щадящо и нетравматично за плода, липсват убедителни данни за подобрена прогноза за новороденото. Американско проучване доказва намаление на неонаталната смъртност, но само в първия ден от раждането. Според данни от израелско проучване ЦС има положителен ефект само върху преживяемостта в подгрупата с хориоамнионит.

о В немалка част от случаите ЦС е класическо. Това е свързано с почести постоперативни усложнения и с неблагоприятни далечни последици (руптура на матката при следваща бременност, субфертилитет).

- **Фетално мониториране при раждане в ход.** Липсват убедителни данни за необходимостта от непрекъснато мониториране на плода при раждане в ход. Методът влиза в съображение само ако при промени в монитория запис би се предприело ЦС в интерес на плода. В останалите случаи ФСЧ се аускултира интермитентно.
- **Обезболяването на раждането се извършва по общите правила.** То е безусловно препоръчително при протрахирано и силно болезнено раждане. Няма данни за повлияване на състоянието на новороденото от типа обезболяване. В някои случаи раждането може да прогресира с минимално болезнени контракции и без необходимост от обезболяване.
- **Уместно е в хода на раждането околоплодните мембрани да се запазят интактни максимално дълго.** Това е превантивна мярка по отношение на травма на плода, а също - и на пролапс на пъпна връв, който е по-чест в този гестационен срок.
- Използването на окситоцин не е противопоказано.

При срок на бременността на границите на жизнеспособността **е задължително бременната да бъде консултирана и от неонатолог.** Той следва да и даде максимално изчерпателна информация относно прилаганите по отношение на новороденото терапевтични мерки, очакваните близки и далечни усложнения и възможната далечна прогноза.

## IX. ОЦЕНКА НА РИСКА ЗА ПРЕДТЕРМИННО РАЖДАНЕ

Доскоро при оценката на риска за ПР се използваша **традиционни клинични методи** - подробна акушерска и обща медицинска анамнеза и клинично изследване. Те не са изгубили своето значение, но са с ниска чувствителност и специфичност. Значителна част от преждевременните раждания стават при първа бременност, без анамнеза за спонтанни аборти във втори триместър или преждевременни раждания. В последните десетилетия бяха проучени, а в някои страни - и препоръчани за практиката **допълнителни скринингови методи**, включващи ултразвуково измерване на дължината на маточната шийка и изследване на биохимични маркери във влагалищните секрети.

### **Ултразвуково измерване на дължината на маточната шийка**

Рискът от предтерминно раждане нараства с намаляване на дължината на маточната шийка (ДМШ). Той е най-висок, когато се установи скъсяване на маточната шийка преди 24 г.с. Това е причината в някои страни да се препоръчва рутинното измерване на ДМШ във втори триместър (Великобритания - RCOG). Други авторитетни организации, обаче, като ISUOG (International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology) не подкрепят тази практика.

ДМШ се оценява чрез измерване на разстоянието между вътрешния и външен отвор

на цервикалния канал. Измерването може да се извърши както трансабдоминално, така и трансвагинално. При ТА УЗИ образът трябва да включва долната част на празния пикочен мехур. Ако при ТА УЗИ визуализацията е добра и дължината на МШ е  $> 35$  мм, не се налага извършване на ТВИ УЗИ. В противен случай ДМШ се измерва трансвагинално.

**Уместно е измерване на ДМШ при всички бременни, независимо от анамнезата им, в периода 18-23 г.с.** - като част от УЗИ за оценка на феталната морфология.

- При ДМШ под 25 мм при бременни без анамнеза за САВТ/ПР, се предлага лечение с вагинален прогесторон (вж. Гл Х).
- При ДМШ под 25 мм и анамнеза за САВТ/ПР, се предлага серкляж (при отказ от него - вагинален прогестерон).

### **Биохимични маркери за преждевременно раждане**

**Фетален фибронектин (ФФН).** Синтезира се в ендотелните клетки, хепатоцитите и фибробластите. ФФН се установява нормално във влагалището до 22 г.с., а след този срок липсва.

- Отрицателният тест за ФФН дава 99% сигурност, че в следващите 10 - 14 дни няма да започне ПР. Само 1% от жените с отрицателен резултат в 22-24 г.с. раждат преди 28 г.с.
- При признаци за заплашващо предтерминно раждане и положителен тест за ФФН съществува 40% риск за преждевременно раждане.

Информацията от теста за ФФН дава възможност да се избегнат ненужни хоспитализации и лечение (при отрицателен резултат).

**Плацентарен алфа микроглобулин (ПAMГ-1).** Това е протеин, присъстващ във високи концентрации в околоплодната течност, но в много ниски - в цервико - вагиналния секрет. Положителен резултат от теста потвърждава изтичането на околоплодна течност.

И двата упоменати теста са много скъпи и неприложими в системата на публично финансираното здравеопазване у нас, поради което не се препоръчват рутинно.

## **X. ПРЕВЕНЦИЯ НА ПРЕДТЕРМИННИТЕ РАЖДАНЯ**

Проблемът с превенцията на ПР е нерешен в световен мащаб. Причината е разнообразната етиология и значението на многобройни рискови фактори. Въпреки това съществуват някои превантивни мерки, приложими при всички бременни (с или без анамнеза за САВТ/ПР). Не всички мерки, обаче, са с доказана ефективност.

### **XI. 1. ПОТЕНЦИАЛНО ЕФЕКТИВНИ ИНТЕРВЕНЦИИ ЗА ПРЕВЕНЦИЯ НА ПРЕЖДЕВРЕМЕННО РАЖДАНЕ**

**Идентифициране и елиминиране на рискови фактори за преждевременно раждане.**

- **адекватен хранителен режим и наддаване на тегло;**
- диагноза и лечение на **несигнификантната бактериурия.** Уместно е при **всички** бременни в първи триместър да се извършва микробиологично изследване на урината. При високоршсковш бременни (с анемия, повтарящи се уринарни инфекции, захарен диабет, подлежащо бъбречно заболяване) са уместни повторни изследвания;
- **Спиране на тютюнопушенето;**

- **Намаляване честотата на многоплодните бременности от АРТ** - чрез прецизна диагностика на причината за стерилитет, ограничаване броя на трансферираните ембриони и извършване на ембриоредукция при повече от 2 ембриона;
- **Избягване на къси интервали между бременностите;**
- **Прогестеронова поддръжка.** При ДМШ под 25 мм и липса на анамнеза за САВТ/ПР се препоръчва вагинален прогестерон - микронизиран (200 мг вечер) или вагинален гел (90 мг) до 34 г.с.
- **Своевременна диагноза и лечение на гениталните инфекции.** Препоръчва се микробиологично изследване на влагалищен секрет при регистрация на бременността, в 34-35 г.с. и във всички случаи с наличие на оплаквания. Липсват достатъчно данни, за да се препоръча рутинно изследване за бактериална вагиноза при пациентки с анамнеза за САВТ/ПР.
- **Лечение на пародонталните заболявания.**

## XI.2. СЕРКЛАЖ НА МАТОЧНАТА ШИЙКА

Литературните данни, вкл. от мета-анализи, относно ефекта от серкляжа при различни индикации, групи пациентки и техники са противоречиви, респ. наличните в чуждата литература препоръки. Липсват достатъчно данни относно възможните усложнения при тази хирургична процедура.

### XI.2.1. Видове серкляж

- **Според състоянието на маточната шийка при извършването на интервенцията:**
  - **Профилактичен/елективен серкляж** - отсъстват промени в маточната шийка, но има анамнестични фактори, предполагащи цервикална недостатъчност (ЦН).
  - **Терапевтичен серкляж** - налице са промени в маточната шийка (скъсяване), но няма разширение на ОЕСС.
  - **Спешен, „спасителен“ серкляж („на горецо“)** - има значителни промени в МШ, вкл. наличие на разкритие на ОЕСС (emergency, urgent, rescue cerclage).
- **Според показанията:**
  - **Серкляж по индикации от анамнеза (history-indicated cerclage)** - при наличие в акушерската и/или гинекологичната анамнеза на фактори, които предполагат повишен риск за СА във II триместър или ПР. Той е профилактична мярка при безсимптомни пациентки и се извършва към 12-14 г.с.
  - **Серкляж по ултразвукови индикации (14-24 г.с.).** Прилага се при установено скъсяване на МШ чрез ТВ УЗИ при асимптоматични бременни, при които няма разкритие и околоплодният мехур не пролабира извън ОЕСС.
  - **„Спасителен“ серкляж** - при значително изглаждане на МШ и разкритие с видим/пролабирал извън ОЕСС околоплоден мехур.
- **Според хирургичните техники .**
  - **Трансвагинален по McDonald** - поставя се кесиен шев на цервико-вагиналната граница без мобилизация на пикочния мехур;
  - **Висок трансвагинален по Shirodkar** - обшиването на МШ е високо, над нивото на кардиналните лигаменти, след мобилизация на пикочния мехур;



- **Трансабдоминален** - чрез отворен достъп (лапаротомия) или лапароскопски се поставя циркулярен шев в цервико-истмичната зона на матката. Няма доказани предимства на лапароскопския достъп по отношение на изхода на бременността. За предпочитане е да се постави извън бременност, въпреки, че интервенцията е възможна и при вече настъпила такава. Раждането е чрез ЦС, а серклагът може да бъде оставен на място ако се планира следваща бременност;
- **Оклузивен** - обшиване на МШ и затваряне на ОЕСС с неабсорбиращ се шевен материал (непрекъснат шев) за да се съхрани цервикалната слузеста запушалка и да се намали рискът от инфекция.

#### XI.2.2. Индикации за серклаг

- **Анамнеза** за предшестващи спонтанни аборти след 14 г.с., протекли по механизма на ЦН, или предтерминни раждания преди 36 г.с. и едноплодна бременност (след изключване на други рискови фактори за САВТ/ПР). Необходим е комплексен индивидуализиран подход във всеки отделен случай, за да се прецени необходимостта от серклаг.
  - Следва да се отбележи, че според някои чужди препоръки (напр. RCOG) критериите за поставяне на серклаг са твърде стриктни - 2 и повече последователни САВТ или 3 и повече ПР. При пациентки с предшестващи ПР, които не покриват тези критерии, се препоръчва ултразвуково проследяване в динамика на ДМТТТ. При скъсяване под 25 мм преди 24 г.с. се препоръчва серклаг. Алтернатива е вагиналното приложение на прогестерон.
- **Други значими рискови фактори за цервикална недостатъчност** - прекарана коницазия/ампутация на МШ, травма/лацерация след раждане или механична дилатация, синдром на Ehlers-Danlos.
- Едноплодна бременност с **установено чрез УЗИ скъсяване на МШ под 25 мм и наличие на анамнеза за САВТ/ПР.**
- При анамнеза за неуспешен вагинален серклаг в съображение идва трансабдоминален серклаг, за предпочитане поставен преди планирана следваща бременност.

#### XI.2.3. Състояния, при които серклагът е без доказан ефект

- многоплодна бременност (МБ) - с или без анамнеза за САВТ/ПР или ехографски установено скъсяване на МШ. Съществуват дори данни, че при МБ серклагът може да има неблагоприятен ефект и да увеличи риска от ПР и загуба на бременността.
- аномалии на матката без анамнеза за САВТ/ПР.
- случайно установено скъсяване на маточната шийка чрез УЗИ във втори триместър (< 25 мм преди 24 г.с.) при липса на анамнеза за САВТ/ПР. В тези случаи е уместно приложението на прогестеронов препарат вагинално вечер (вж. по-горе).
- случайно установена «фунелизация» на ОЕСС при ДМШ>25 мм и липса на анамнеза за САВТ/ПР.
- прекарана LEEP/ LETZ.
- при предтерминно разширение на МШ и пролабиране на околоплодния мехур във влагалището. Този „спасителен” серкалаг има спорен ефект и не би трябвало да се препоръчва като метод на избор.

След поставен серклаг не е необходимо ехографско проследяване на ДМШ и приложение на прогестеронов препарат. Препоръките относно режима (необходимост от bed rest) и сексуалните контакти следва да бъдат индивидуализирани.

#### XI.2.4. *Противопоказания за серкляж*

- предтерминно раждане в ход;
- клинични данни за хориоамнионит;
- продължително вагинално кървене;
- ППОМ;
- от страна на плода - фетално страдание, летални аномалии, фетална смърт.

## XII. ЛИТЕРАТУРА

1. Иванов С., Предтерминно раждане и недоносен плод- предизвикателства пред акушеро-гинекологичната практика. Health. Bg, 2013(5): 12-15.
2. Камбурова М., Христова И. Фактори от семейно-битовата среда на майката, свързани с раждането на недоносено дете (под печат).
3. Ковачев С. Има ли зависимост между вагиналната колонизация със стрептококи група В и преждевременните раждания? „Акушерство и Гинекология“. 2003;42 (2):3-5.
4. Колев Н., Е. Ковачев, С. Иванов, Я. Корновски, К. Цветков, М. Ангелова, А. Цонев, Е. Исмаил. Съвременни методи за диагностика на преждевременното раждане. „Акушерство и Гинекология“, 2013;52( 2):5-11.
5. Карамешева В., Оценка на риска и поведение при предтерминно раждане, 2016, Докторска дисертация. МУ-МФ, София.
6. Николов А., Марков Д., Димитров А., Иванов Ст., Дяволов В. Лечение на преждевременното раждане с калциеви антагонисти - Нифедипин. . Сп. „Акушерство и Гинекология. 2007;46(9):18-22.
7. Arisoy R., Transvaginal sonographic evaluation of the cervix in asymptomatic singleton pregnancy and management options in short cervix. 2012;10.1155.
8. Bickerstaff M, Beckmann M, Gibbons K et al (2012) Recent cessation of smoking and its effect on pregnancy outcomes. Aust N Z J Obstet Gynaecol 52(1): 54-58.
9. Caritis S. “Adverse effects of tocolytic therapy,” British Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2005;12( 1). 74-78.
10. Chan RL., Biochemical Markers of Spontaneous Preterm Birth in Asymptomatic Women. Biomed Res Int. 2014;164081.
11. Conde-Agudelo A & Romero R (2015) Predictive accuracy of changes in transvaginal sonographic cervical length over time for preterm birth: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol 213(6): 789-801.
12. Conner SN, Frey HA, Cahill AG et al (2014) Loop electrosurgical excision procedure and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. Obstet Gynecol 123(4): 752-61.
13. Drassinower D., J. Vink , C. Pessel, K. Vani , S.G. Brubaker , N. Zork , C.V. Ananth The effect of cervical cerclage on the rate of cervical shortening. Ultrasound Obstet Gynecol. 2015;46(6):718-2.
14. Fox NS., D.H. Saltzman , A. Fishman , C.K. Klausner, S. Gupta , A. Rebarber Gestational age at cervical length and fetal fibronectin assessment and the incidence of spontaneous preterm birth in twins. J Ultrasound Med. 2015;34(6):977-84.
15. Health. Bg, бр.5, 2013
16. Jain V., V. Das , A. Agarwal , A. Pandey . Asymptomatic bacteriuria and obstetric outcome following treatment in early versus late pregnancy in north Indian women. Indian J Med Res. 2013;137(4):753-8.
17. Miyazaki C., R.G. Moreno, E. Ota , T. Swa , O.T. Oladapo , R. Mori . Tocolysis for

- inhibiting preterm birth in extremely preterm birth, multiple gestations and in growth-restricted fetuses: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Health*. 2016;13(1):4.
18. Managing the birth of extremely premature babies is complex and requires shared decision making. <https://www.rcog.org.uk/en/news/managing-the-birth-of-extremely-premature-babies-is-complex-and-requires-shared-decision-making/>
  19. Nanetti L., F. Raffaelli , A. Giulietti , G. Sforza , S. Raffaele Giannubilo , A. Ciavattini , A.L. Tranquilli , L. Mazzanti , Vignini Oxytocin, its antagonist Atosiban, and preterm labor: a role for placental nitric oxide. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015 ;28(5):611-6.
  20. Neilson JP., H.M. West, T. Dowswell Betamimetics for inhibiting preterm labour *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 . (5) 2:CD004352
  21. National Institute of Health and Clinical Excellence. Antibiotics for early-onset neonatal infection: antibiotics for the prevention and treatment of early-onset neonatal infection. CG149. London;NICE:2012.
  22. O'Brien JM., D.F. Lewis . Prevention of preterm birth with vaginal progesterone or 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate: a critical examination of efficacy and safety. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 ;214(1):45-56.
  23. Perinatal Management of Pregnant Women at the Threshold of Infant Viability- the Obstetric Perspective (Scientific Impact Paper No. 41), 2014. <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/sip41/>
  24. Richard G., Calcium channel blockers are effective as first line for tocolysis in the management of preterm labour. *Evid Based Med* 2014;19:214.
  25. Romero R, Nicolaides KH, Conde-Agudelo A, O'Brien JM, Cetingoz E, Da Fonseca E, Creasy GW, Hassan SS. Vaginal progesterone decreases preterm birth <34 weeks of gestation in women with a singleton pregnancy and a short cervix: an updated meta-analysis including data from the OPPTIMUM study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016 Sep;48(3):308-17.
  26. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Cervical Cerclage. Green-top Guideline, No. 60. London;RCOG:2011.
  27. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Tocolysis for Women in Preterm Labour., Green-top Guideline No. 1b. London;RCOG:2011. RCOG. Cervical Cerclage. Green-top Guideline No. 60, May 2011. <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg60/>
  28. Salomon L.J., Alfirevic Z., Berghella V. et al. Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan (ISOUg). *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2010, Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/uog.8831, <https://www.isuog.org/uploads/assets/uploaded/fdae60c8-4825-46d3-924df9b8d39d5582.pdf>
  29. SOGC (2011) Clinical Practice Guideline, Magnesium Sulphate for Fetal Neuroprotection, JOGC, No 258, 44. Stoll B ,N.I. Hansen , E.F.Bell, S. Shankaran, A. Laptook et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010;126:443-456.
  30. Thomson AJ, on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Care of Women Presenting with Suspected Preterm Prelabour Rupture of Membranes from 24+0 Weeks of Gestation. *BJOG*, 2019;126:e152-166.
  31. Tocolysis for Women in Preterm Labour, Green-top Guideline No. 1b, February 2011, <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg1b/>