

# АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2013 • Том 7 • № 4

**Результаты  
компьютерной морфометрии  
при гиперплазии эндометрия**

# ПЕРСПЕКТИВЫ СОВРЕМЕННОЙ ТОКОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ УГРОЖАЮЩИХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ (обзор литературы)

Доброхотова Ю.Э., Ван А.В., Куликова А.С.

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва

*Резюме: в настоящей статье приведен анализ данных литературы, посвященный актуальной проблеме современного акушерства – угрожающим преждевременным родам. Также подробно освещены данные литературы о различных видах и классах медикаментозной терапии, направленной на пролонгирование беременности, их эффективности и безопасности.*

*Ключевые слова: преждевременные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек, токолитическая терапия, микронизированный прогестерон.*

**П**реждевременные роды – это роды в сроки от 22 до 37 недель беременности, являются важной медико-социальной и демографической проблемой в силу высокой частоты осложнений и перинатальной смертности. Согласно данным ВОЗ (2003) ежегодно в мире происходят 5-6% преждевременных родов, а по данным некоторых исследователей, частота этого осложнения составляет 15-20% случаев [9,18,28]. Родается около 11000 недоношенных детей, требующих оказания высококвалифицированной и дорогостоящей медицинской помощи. При этом перинатальная смертность, а также частота различных осложнений среди недоношенных детей остается высокой [21,27].

Преждевременные роды – важнейшая проблема акушерства и неонатологии, поскольку именно недоношенные дети определяют уровень перинатальной смертности и младенческой заболеваемости.

В России частота преждевременных родов составляет 5-12%, но недоношенные новорожденные определяют 70% ранней неонатальной и 75% детской смертности [4,17].

Преждевременные роды являются не только медицинской, но и социальной проблемой, что в первую

очередь связано с последствиями для детей: перинатальная заболеваемость и смертность у недоношенных новорожденных в 40 раз выше, чем у доношенных [4,10].

Несмотря на все усилия научного и практического акушерства, частота преждевременных родов за последнее десятилетие не снижается. При этом следует учитывать тот факт, что в последние годы увеличилось количество женщин, входящих в группу риска по развитию преждевременных родов, к которым относятся пациентки с рубцом на матке, экстрагенитальной патологией [5]. Значительная роль в отсутствии тенденции к снижению количества преждевременных родов принадлежит широкому внедрению вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), таких как экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), интрацитоплазматическая (или внутриклеточная) инъекция сперматозоида (ИКСИ), в связи с чем выросло количество многоплодных беременностей, являющихся фактором риска преждевременного прерывания беременности и преждевременных родов.

К факторам риска преждевременных родов относится низкий социально-экономический уровень жизни, возраст женщины младше 18 и старше 35 лет, неблагоприятные условия труда, курение, употребление наркотиков (риск до 5%), наличие преждевременных родов в анамнезе (30%) [1,7].

При этом существенную роль в угрозе преждевременных родов играют осложнения беременности: невынашивание беременности различной этиологии в анамнезе (риск до 30%), интраамниотическая инфекция (50%), многоплодная беременность (37-40%), поздний токсикоз (40%), преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) (35-56%), истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН), преждевременная отслойка плаценты (40%) [8,19,30].

В то же время к причинам, вызывающим преждевременные роды, относят перерастяжение матки, обусловленное многоводием или многоплодием (риск до 40%), а также макросомией плода при эндокринной фетопатии (25%).

Немаловажную роль в этиологии данной патологии играют тромботические осложнения во время данной беременности вкупе с внутрипеченочным холестазом и гепатозом беременных. Травмы, заболевания легких, сердца, в том числе и пороки его развития, наличие гипертензии, бронхиальной астмы или гипертиреоза и анемии являются также важнейшими факторами, приводящими к преждевременным родам (10%) [4,14].

Самой частой причиной этой патологии считают наличие у беременной инфекции в различных проявлениях: пиелонефрит, хориоамнионит (ХА), бактериурия. Причем интересно, что хориоамнионит гистологически верифицируется в 80% случаев до 30 недель беременности [12,20,38,45].

В 34,9-56% случаев преждевременным родам предшествует преждевременное излитие околоплодных вод [4,16,20]. Несмотря на то, что ведущим фактором преждевременного разрыва плодных оболочек считают инфицирование, вопросы этиологии и патогенеза дородового излития околоплодных вод остаются недостаточно изученными [19,25,42]. В научной литературе нет единой точки зрения на взаимосвязь сократительной деятельности матки и преждевременного излития вод. В ряде исследований было показано, что преждевременный разрыв плодных оболочек сопровождается увеличением концентрации простагландинов, с которым и связывали начало родовой деятельности, и другие авторы не обнаружили достоверного повышения уровня простагландинов при родах с несвоевременным излитием околоплодных вод [11,13,23,44].

Необходимо уделять особое внимание современным методам диагностики истинной угрозы преждевременного прерывания беременности. В исследованиях, выполненных R.L. Goldenberg, B.M. Mercer et al. (1996) было показано, что только 20% женщин с подозрением на угрозу преждевременных родов действительно рожали преждевременно, а у 80% роды происходили в срок, то есть имела место гипердиагностика. В связи с этим возникает вопрос о целесообразности госпитализации, назначения токолитической и стероидной терапии большинству беременных с жалобами на тянущие боли внизу живота и сомнительными данными объективного исследования [32,40].

При постановке диагноза угрозы преждевременных родов следует полагаться на следующие объективные факторы: периодические кровяные выделения из половых путей; подтекание околоплодных вод; показатели тензометрии (4 и более сокращений матки в час); оценка состояния шейки матки 4 и более баллов по шкале Бишопа; укорочение шейки матки менее 3 см

и расширение цервикального канала более 2 мм по данным УЗИ; положительный результат теста на определение фосфорилированной формы протеина-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста (ФПСИФР-1) и фетальный фибронектин в слизи цервикального канала.

Применяемые в настоящее время медикаментозные средства для лечения угрозы прерывания беременности не оказывают желаемого эффекта, так как на протяжении многих лет 15-25% желанных беременностей на фоне медикаментозного лечения заканчивается досрочным ее прерыванием [4,16,39]. Кроме того, медикаментозные препараты могут негативно влиять на некоторые функции организма женщины, на внутриутробное состояние плода и здоровье новорожденных [16,29,46].

Транскраниальная электростимуляция (ТЭС-терапия) – это неинвазивная избирательная транскраниальная электростимуляция защитных механизмов головного мозга. К настоящему времени имеются данные об участии гипоталамуса и других структур лимбической системы в формировании корригирующих посылок от мозга к иммунной системе. В литературе также встречаются данные о применении ТЭС-терапии при невынашивании беременности, однако новые исследования по данной проблеме сохраняют свою актуальность, потому что нынешние представления еще не позволяют приблизиться к практической реализации тех возможностей направленного влияния на процессы нейроиммунно-гуморальной регуляции [15,36].

Одним из эффективных, официально признанных в «Отраслевых стандартах объемов обследования и лечения в акушерстве, гинекологии и неонатологии» (2001) методов лечения угрозы прерывания беременности является иглорефлексотерапия. А.Ф. Жаркин и соавт. в своих исследованиях рекомендуют рефлекторную терапию, так как она предусматривает нормализацию процессов регуляции в нервной системе и опосредованно через нее – восстановление гомеостаза всего организма. Р.А. Гамаева, Е.Б. Гудзь и соавт. считают, что традиционные исследования по иглорефлексотерапии не учитывали парного доминантно-асимметричного принципа организации женской репродуктивной системы, опосредующего формирование механизмов адаптивности и резистентности женского организма и влияющего на характер течения беременности [35].

А.З. Хасин предлагает терапию воздействием переменным током на нервно-мышечный аппарат матки через электроды, расположенные на передней брюшной стенке и в крестцово-поясничной области. Используют переменный синусоидальный ток в диапазоне частот 50-500 Гц, силой до 10 мА по амплитудному значению на аппарате «Амплипульс-4». Уже после первого сеанса прекращаются болевые ощущения, а после второго закрепляется терапевтический эффект. При угрозе прерывания беременности с 15-16 недель

электрорелаксация является методом выбора перед другими методами терапии угрозы прерывания, так как нет ятрогенного действия медикаментов, а эффект наступает в процессе процедуры. Электрорелаксация матки дает эффект быстрее, чем электрофорез магния СМТ, и может быть использована для оказания экстренной помощи при угрозе прерывания беременности [11].

При угрозе преждевременных родов неотъемлемой частью терапии должна быть профилактика респираторного дистресс-синдрома у новорожденных путем назначения беременной глюкокортикоидных препаратов. Многочисленные экспериментальные работы показали, что респираторный дистресс-синдром у недоношенных новорожденных развивается из-за недостатка сурфактанта в незрелых легких. Сурфактант-гетерогенная смесь липидов и белков, синтезируемая в больших альвеолах, покрывает альвеолы, способствует их открытию и препятствует их коллапсу при вдохе. Усилия, направленные на повышение жизнеспособности плода при преждевременных родах, заключаются в антенатальной профилактике РДС кортикостероидными препаратами. Антенатальная кортикостероидная терапия (АКТ) для ускорения созревания легких плода используется с 1972 г. [37].

В исследованиях F.C. Brownfoot et. al. (2008) [26] говорится, что эффективность препаратов одинакова, однако следует учитывать, что при назначении дексаметазона отмечается более высокая частота госпитализации в палату интенсивной терапии (ПИТ), но более низкая частота внутрижелудочковых кровотечений (ВЖК), чем у бетаметазона.

Медикаментозная терапия, направленная на сохранение беременности, заключается в проведении токолиза. Для осуществления токолиза используют  $\beta$ -адреномиметики (партусистен, гексопреналин, ритодрин), блокаторы рецепторов окситоцина (атосибан), кальциевых каналов (нифедипин), микронизированный прогестерон (утрожестан), ингибиторы простагландинсинтазы (индометацин), сульфат магния [12,16,20].

Некоторые отечественные авторы в своих исследованиях, посвященных терапии при угрозе преждевременных родов, препаратом выбора рекомендуют гексопреналин. Это селективный  $\beta$ -2-симпатомиметик, расслабляющий мускулатуру матки. Под его воздействием уменьшается частота и интенсивность сокращений матки. Препарат угнетает самопроизвольные, а также вызванные окситоцином родовые схватки; во время родов нормализует чрезмерно сильные или нерегулярные схватки. Под действием гексопреналина в большинстве случаев преждевременные схватки прекращаются, что, как правило, позволяет пролонгировать беременность до доношенного срока. Авторы считают, что, несмотря на все возрастающий арсенал токолитических средств, на сегодняшний день нет более эффективных средств для подавления сократительной деятельности матки, т.е. угрозы

преждевременных родов, чем В-миметики, и, в частности, гексопреналин [21].

Также в литературе встречаются данные, что при применении данного препарата отмечались такие побочные эффекты, как головокружение, тахикардия, головная боль, повышение активности печеночных ферментов, возможно снижение артериального давления. В ряде случаев развивается тошнота и рвота. В редких случаях — желудочковая экстрасистолия, боль в области сердца (кардиалгия). Эти симптомы быстро исчезали после прекращения применения препарата. Уровень сахара в крови повышался за счет гликогенолитического действия препарата (особенно при диабете). Диурез в начале лечения снижался. У пациенток со склонностью к задержке жидкости в тканях возникали отеки [26].

В руководствах по лечению невынашивания беременности в Испании, Бельгии, Дании и Норвегии рекомендуют атосибан в качестве предпочтительного токолитика при самопроизвольной преждевременной сократительной деятельности матки, также рекомендуется в качестве препарата по выбору в терапии первой линии наряду с включением антагонистов кальция или  $\beta$ 2-агонистов в Италии, Франции, Германии. Эти препараты недоступны для применения в России, однако широко используются в Европе. Атосибан — селективный антагонист окситоцин-вазопрессиновых рецепторов и теоретически более эффективен при применении в более поздние сроки беременности, когда плотность и чувствительность рецепторов к окситоцину в миометрии значительно повышены [28, 33].

В базе данных Cochrane имеется сообщение о шести рандомизированных исследованиях, охвативших 1695 пациенток с целью терапии угрозы преждевременных родов, которым вводился атосибан или плацебо. На фоне терапии препаратом повышался риск преждевременных родов в первые 48 ч терапии и в сроки до 28 недель. Специфических побочных эффектов со стороны матери выявлено не было. Со стороны плода показано, что препарат проникает через плаценту, также имелось несколько сообщений о внутриутробной гибели плода на сроке 26 недель беременности. Наиболее распространенным побочным эффектом является поражение сердечно-сосудистой системы. Кроме того, известно, что атосибан блокирует и плодовые рецепторы, что может нарушать развитие почек и легких плода. Абсолютных противопоказаний к применению препарата нет. Некоторые авторы рекомендуют воздержаться от применения атосибана до 28 недель беременности. Препарат вводится в/в болюсно в дозе 6,75 мг, далее со скоростью 300 мкг/мин. инфузозоматом, по достижении клинического эффекта доза уменьшается до 100 мкг/мин. и терапия продолжается в течение 45 ч [38,42].

В доступной литературе имеется много различных сравнительных исследований эффективности блокаторов кальциевых каналов в терапии угрозы преждевременных родов. Метаанализ 12 таких рандомизиро-

ванных плацебо-контролируемых исследований, охвативших более 1000 женщин, был представлен в 2009 г. В качестве средства для острого токолиза блокаторы кальциевых каналов не оказались более эффективными, чем *b*-миметики и магниальная терапия, однако при длительной терапии в течение 7 дней оказывали более выраженный эффект. Кроме того, показано, что применение блокаторов кальциевых каналов снижает риск развития респираторного дистресс-синдрома, некротизирующего энтероколита, внутрижелудочковых кровоизлияний и неонатальной желтухи. Побочными эффектами от применения препаратов со стороны матери чаще всего являются снижение АД за счет периферической вазодилатации, тошнота, чувство жара, головная боль и головокружение, со стороны плода – снижение маточного, пуповинного кровотока и сатурации  $O_2$  в плодовой крови [35,41]. Применение блокаторов кальциевых каналов противопоказано пациенткам с гиперчувствительностью к препаратам этой группы и имеющим дисфункцию левых отделов миокарда. Кроме того, сочетанное применение блокаторов кальциевых каналов и магниальной терапии оказывает синергический эффект и приводит к остановке дыхания [33].

Механизм токолитического действия серно-кислой магнесии связан с конкурированием с кальцием за мембранные транспортные каналы клетки. В базе данных Cochrane представлено три больших исследования эффективности применения магниальной терапии в случае угрозы преждевременных родов [41]. По сравнению с плацебо магнесия значительно не снижала риск родов через 48 ч от начала терапии или развитие респираторного дистресс-синдрома. Однако в сравнительном исследовании эффективности магниальной терапии по сравнению с другими препаратами оказалось, что данная терапия эффективна не более и не менее, чем все остальные, по сравнению с *b*-миметиками, блокаторами кальциевых каналов, с использованием ингибиторов циклооксигеназы, с плацебо [37,43].

Механизм действия ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ) заключается в блоке синтеза простагландинов из арахидоновой кислоты. Индометацин является неспецифическим ингибитором циклооксигеназы, который применяется наиболее часто. В базе данных Cochrane имеются сообщения о более эффективном использовании индометацина в терапии угрозы преждевременных родов по сравнению с плацебо в течение 48 ч. Со стороны перинатальных исходов различий выявлено не было [31,40].

С применением 2-агонистов, таких как ритодрин, связана высокая частота нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы у матери, включая серьезные нежелательные явления, такие как отек легких, которые являются потенциально смертельными и требуют лечения в палате интенсивной терапии (ПИТ) [43]. По этой причине в некоторых клинических руководствах Королевского колледжа

акушеров и гинекологов (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists – RCOG, Великобритания) не рекомендуется их использование. Антагонисты кальция, такие как нифедипин, используются как незааявленные, они не были объектом полной оценки дозировки. Следовательно, соотношение между эффективностью и побочным действием для этих лекарственных препаратов является неустановленным. В недавних сообщениях подчеркивается связь с антагонистами кальция нежелательных явлений у матери, таких как отек легких, инфаркт миокарда, тяжелая гипотензия и гипоксия. В литературе описан один случай летального исхода. С применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС) связывают смертельные явления, такие как синдром острой дыхательной недостаточности, и в исследованиях RCOG не рекомендуется применять данные препараты при сроке беременности меньше 32 недель [44]. В других исследованиях сообщается, что с применением сульфата магния связан рост случаев гибели плода при применении высоких доз, что привело к преждевременному прекращению исследования [33]. И совсем недавно с приемом этого препарата некоторые исследователи связали развитие у матери остеопороза [31]. На основании вышеизложенного является необходимым дополнительный поиск и изучение токолитической терапии, направленной на пролонгирование беременности при угрозе преждевременных родов [36,41].

До настоящего времени в практике акушеров-гинекологов использовались различные гестагенсодержащие препараты с целью регуляции менструального цикла, образования нормального секреторного эндометрия для последующей полноценной имплантации яйцеклетки и обеспечения и поддержки развития плодного яйца. Расширение области применения гестагенных препаратов в условиях высоких технологий в акушерстве и гинекологии, увеличение доли амбулаторного звена в наблюдении и ведении пациентов с различными формами акушерской и гинекологической патологии диктовали необходимость создания препарата прогестеронового ряда с минимальными побочными реакциями, удобного для применения самими пациентами.

Утрожестан – микронизированный прогестерон для перорального и вагинального применения (мягкие капсулы, содержащие 100 мг прогестерона в арахисовом масле) – впервые был разработан и появился во Франции в 1980 г. Зарегистрирован в 35 странах под коммерческими названиями: Утрожестан, Прожестан, Прометриум, Лугестерон. По химической структуре идентичен прогестерону, продуцируемому яичниками.

А.Т. Егорова, М.И. Базина рекомендуют терапию прогестероном во II и III триместрах беременности, так как она является обоснованной при угрожающих преждевременных родах, сопровождающихся структурными изменениями шейки матки. Лечение целесообразно проводить на стадии подготовки беременных

к хирургической коррекции истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН). Вопрос об отмене препарата после коррекции ИЦН следует решать индивидуально, с учетом клинических и анамнестических данных [6]. Использование натурального прогестерона более обосновано у беременных, имеющих осложнения от применения  $\beta$ -миметиков и антипростагландинов или противопоказания к их назначению. В этих случаях при сочетанном применении  $\beta$ -миметиков и антипростагландинов с утрожестаном дозы и длительность приема препаратов значительно снижаются, или проводится монотерапия прогестероном.

Некоторые российские авторы в исследовании применения натурального микронизированного прогестерона в форме вагинальных капсул подтверждают его высокую эффективность в лечении угрожающего и начавшегося аборта. Как показало данное исследование, утрожестан может также использоваться и с профилактической целью у пациенток с привычным невынашиванием беременности эндокринного генеза. Побочных реакций при применении препарата не наблюдалось [21].

Также некоторые отечественные авторы представили результаты успешного клинического применения микронизированного прогестерона (Утрожестана) у 51 беременной с кардиоваскулярной патологией. Клинические наблюдения и эндокринологические исследования подтвердили данные о высокой эффективности препарата, отсутствии побочных реакций, о выраженной способности подавлять сократительную деятельность матки, безопасности для матери и плода. Препарат рекомендован для лечения угрозы прерывания беременности и преждевременных родов у больных с экстрагенитальной патологией [21].

В 2007 г. от имени Фонда фетальной медицины Соединенного Королевства поступило сообщение, что вагинальное применение прогестерона у женщин с длиной шейки матки  $\leq 15$  мм приводило к существенному снижению частоты спонтанных преждевременных родов до 34 недель беременности. Аналогичные результаты были получены при вторичном анализе рандомизированных клинических исследований вагинального применения прогестерона, в которых измеряли длину шейки матки у женщин, имеющих преждевременные роды в анамнезе [45]. В 2011 г. некоторые авторы доложили результаты крупнейшего клинического исследования, которые свидетельствуют, что применение вагинального прогестерона у женщин с длиной шейки матки 10-20 мм снижает частоту преждевременных родов до 33 недель, до 28 недель и до 35 недель и сопровождается существенным снижением частоты респираторного дистресс-синдрома (РДС) [46].

Данные литературы о применении прогестерона достаточно обширны, некоторые авторы считают целесообразным назначение его при угрозе прерывания в основном в 1-м триместре беременности [2,3,15,18], другие же рекомендуют использовать его и в более поздние сроки [11,22]. Одним из результатов двойного слепого плацебо-контролируемого эксперимента, проведенного R. Erny и соавт. (2004) [24] была демонстрация того, что пероральный прием 400 мг Утрожестана во всех случаях угрозы прерывания беременности на 30-36-й неделе инициировал увеличение через час на 50% концентрации прогестерона в миометрии, что привело к уменьшению патологической сократительной активности матки у 80% беременных. Хотя лечебный эффект манифестирует не настолько сильно и быстро, как при внутривенном введении только бета-миметиков, M.J. El-Zibdeh et al. и G.C. Liggins et al. [32,34] показали, что положительного длительного результата можно добиться при совместном использовании утрожестана и  $\beta$ -миметиков, так как их действие дополняет друг друга. Эта комбинация позволяет снизить дозу и длительность введения  $\beta$ -миметиков, уменьшая опасность сердечно-сосудистых осложнений и сокращая срок госпитализации [3,6].

Применение препаратов прогестерона во второй половине беременности признается не всеми специалистами, не все разделяют точку зрения о том, что угроза прерывания беременности в более поздние сроки может быть обусловлена недостаточным синтезом прогестерона в плаценте, хотя токолитический эффект естественного прогестерона хорошо известен [11,15]. Меняющиеся в последнее время взгляды в акушерско-гинекологической среде на возможность использования тех или иных гестагенов в различные сроки беременности при угрозе ее прерывания обуславливают научный поиск в этом направлении, в т.ч. патогенетического обоснования [31,33].

На основании вышеизложенного мы предположили, что использование микронизированного прогестерона при угрожающих преждевременных родах не достаточно изучено. В литературе мало данных об эффективности и безопасности данного препарата, его влияния на беременную и плод. Проблема прерывания беременности и преждевременных родов, а также причин, вызывающих их, принципов ведения и лечения в настоящее время чрезвычайно актуальна. В связи с этим очень важны исследования, способствующие появлению новых знаний, которые дадут возможность усовершенствовать диагностику, лечение и профилактику, а также снизить частоту прерывания беременности и преждевременных родов.

## Литература:

- Белюсова Н.А. Роль пренатальных факторов риска в развитии синдрома дыхательных расстройств у новорожденных. *Акушерство и гинекология*. 1984; 10: 52-54.
- Воеводин Д.А. Цитокиногормональные взаимодействия: положение о иммуноэндокринной регуляторной системе. *Педиатрия*. 2006; 1: 95-102.
- Доброхотова Ю.Э. Утрожестан в лечении невынашивания беременности. *М*. 2005; С. 16.
- Дворянский С.А. Преждевременные роды / С.А. Дворянский, С.Н. Арасланова. *М*. 2002; 93 с.
- Дуда И.В. Клиническое акушерство / И.В. Дуда, В.И. Дуда. Минск. 1997; 483-492.
- Егорова Т.А., Базина М.И. Опыт применения утрожестана при угрожающих преждевременных родах. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2004; 4 (4): 58-60.
- Интенсивный родовой блок / Л. Лампэ и др. Будапешт, 1979. 377 с.
- Кулаков В.И. Кесарево сечение / В.И. Кулаков, Е.А. Чернуха, Л.М. Комисарова. 2-е изд. *М*. 2004; 320 с.
- Кулаков В.И. Преждевременные роды / В.И. Кулаков, Л.Е. Мурашко. *М*. 2002; 176 с.
- Озерова Р.И., Доброхотова Ю.Э. Неразвивающаяся беременность. Актуальные вопросы невынашивания беременности: сб. клинических лекций. *М*. 2007; 50.
- Пустотина О.А. Обоснование к применению утрожестана во второй половине беременности. *Трудный пациент*. 2005; 3 (9): 14-7.
- Радзинский В. Е. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности: коллективная монография / В.Е. Радзинский и др. *М*. 2004; 393 с.
- Рева Н.И., Дворянский С.А. Физиологические свойства фибробластов плодных оболочек человека. *Акушерство и гинекология*. 2001; 1: 16-19.
- Ремнева О.В., Нестеров Ю.Н. Клинико-морфологические критерии плацентарной недостаточности при неблагоприятных перинатальных исходах. *Медицина в Кузбассе: Актуальные вопросы акушерства и гинекологии Кемерово*. 2006; 2: 62-65.
- Репина М.А., Корнилов В.Н. Препараты натурального прогестерона для заместительного гормонального лечения в репродуктологии. *Журн. акушерства и женских болезней*. 2000; XLIX (1): 9-45.
- Савельева Г.М. Акушерство / Г.М. Савельева и др. *М*. 2000; 816 с.
- Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. *М*. 2000; 304 с.
- Сидельникова В.М. Эндокринология беременности в норме и при патологии. *М*. 2007; 352 с.
- Сидельникова В.М. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок / В.М. Сидельников, А.Г. Антонов. 2006; 448 с.
- Сидельникова В.М. Акушерская тактика ведения преждевременных родов. *Акушерство и гинекология*. 2000; 5: 8-12.
- Сидельникова В.М. Преждевременные роды. *М*. 2006.
- Талалаев В.Ю., Ломунова М.А., Заиченко И.Е. Действие клеток цитотрофобласта на созревание и функцию Т-лимфоцитов, продуцирующих цитокины. *Иммунология*. 2006; 27 (2): 68-73.
- Тоноян Л.А. Тактика ведения родов при преждевременном излитии околоплодных вод: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. *М*. 2007; 23 с.
- Эрни Р., Пине Ф., Пруворст К., Тамер М., Мале К., Сермен Х., Барра Марсель Дж. Пероральный прием прогестерона при угрозе преждевременных родов. *Проблемы репродукции*. *М*; 2004; 10 (4): 65.
- Arias F., Victoria A. Placental histology and clinical characteristics of patients with preterm premature rupture of the membranes. *Obstet. Gynecol.* 1997; 2: 265-271.
- Brownfoot F.C., Crowther C.A., Middleton P. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008; 3.
- Crowley P., Chalmers I., Keirse M. The effects of corticosteroid administration before preterm delivery: an overview of the evidence from controlled trials. *BJOG*. 1990; 97: 11-25.
- Cooper M.A., Fehniger T.A., Caligiuri M.A. The biology of human natural killer-cell subsets. *Trends Immunol.* 2001; 22: 633-40.
- Dison Ch., Giudice L. Natural killer cells in pregnancy and recurrent pregnancy loss: Endocrine and Immunology perspectives. *Endocrine Reviews*. 2004; 26 (1): 44-62.
- Draper D., Hall J. Elevated proteolytic activities in human amniochorion correlate with preterm premature rupture of membranes. *Ketsugo soshiki*. 1995 Oct.; 10-11.
- El-Zibdeh M.J. Solvay Farmaceutical Sympos. *Synergy Med. Education*. 2002; 8-10.
- El-Zibdeh M.J. et al. *Fertil. Steril.* 1998; 70: 77-8.
- Genazzani A.R. Solvay Farmaceutical Sympos. *Synergy Med. Education* 2002; 11-13.
- Liggins G.C., Howie R.N. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics*. 1972; 50: 515-25.
- Lockwood C.J., Senyei A.E. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *N. Engl. J. Med.* 1991; 669-674.
- Neil A., Roberto R. Matrix metalloproteinases-9 in preterm and term human parturition. *J. Maternal Fetal Med.* 1999; 5: 213-219.
- Noblott G. Not use of micronized progesterone in the treatment of menace of preterm delivery. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1991; 40: 203-9.
- Spinnato J.A., Shaver D.C. Preterm premature rupture of the membranes with fetal pulmonary maturity present: A prospective study. *Obstet. Gynecol.* 1987; 2: 196-201.
- Stewart P. Spontaneous labour: When should the membranes be ruptured? *Br. J. Obstet. Gynecol.* 1982; 4: 39.
- Seceres-Barto J. Solvay Farmaceutical Sympos. *Synergy Med. Education* 2002; 4-7.
- Romero R. Prevention of spontaneous preterm birth: the role of sonographic cervical length in identifying patients who may benefit from progesterone treatment. *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* 2007; 471-481.
- Takahashi K. Preterm labor and bacterial intra-amniotic infection: Arachidonic acid liberation by the action of phospholipase A 2. *Arch. Gynecol.* 1988; 1: 1-6.
- Uldbjerg N., Helmig R. Biomechanical characterization of fetal membranes, physiology and pathology. *Ketsugo soshilci*. 1995 Oct.; 12.
- Vadillo-Ortega F., Ayala-Rulz A. Collagen metabolism in premature rupture of amniotic membranes. *Obstet. Gynecol.* 1990; 1: 84-88.
- Ville Y., Carroll S.G. Chlamydia trachomatis infection in prelabour amniorrhexis. *Brit. J. Obstet. and Gynecol.* 1997; 9: 1091-1093.
- Zeyher A. Relaxin linked to preterm rupture of fetal membranes. *N.C.R.R. Reporter*. 1999; 1: 10-11.

## FUTURE DIRECTIONS OF THE CURRENT TOCOLYTIC THERAPY AS A PART OF COMBINATION THERAPY FOR THREATENED PRETERM LABOR (LITERATURE SURVEY)

Dobrochotova Y.E., Van A.V., Culicova A.S.

The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

*Abstract: an analysis of literature data is given regarding the role of different types of therapy used for the treatment of threatened preterm labor including the efficacy and safety of such treatments.*

*Key words: preterm labor, premature rupture of fetal membranes, tocolytic therapy, micronized progesterone.*