



УДК 618.396:612.63.031.3

Л.И. МАЛЬЦЕВА¹, Д.М. НИКОГОСЯН²¹Казанская государственная медицинская академия, 420012, г. Казань, ул. Муштары, д. 11²Республиканская клиническая больница № 2 МЗ РТ, 420012, г. Казань, ул. Чехова, д. 2

Современный взгляд на применение прогестерона для снижения риска преждевременных родов

Мальцева Лариса Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 1, тел. (843) 236-46-41, e-mail: laramalc@mail.ru¹

Никогосян Диана Меликовна — врач родильного отделения, тел. +7-905-311-29-14, e-mail: diananiko@mail.ru²

Представлены современные данные об эффективности использования прогестерона для снижения риска преждевременных родов и перинатальных осложнений. Освещены доказательные данные особенностей влияния микронизированного прогестерона и 17-прогестерон капроата на снижение частоты преждевременных родов и перинатальные исходы у женщин с бессимптомной и выраженной клиникой преждевременного прерывания беременности. На основании оценки результатов рандомизированных клинических, плацебо-контролируемых исследований убедительно показано преимущество натурального прогестерона, прежде всего его микронизированной формы, для эффективного снижения риска преждевременных родов.

Ключевые слова: преждевременные роды, прогестерон, исходы, снижение риска.

L.I. MALTSEVA¹, D.M. NIKOGOSYAN²¹Kazan State Medical Academy, 51 Bolshaya Krasnaya St., Kazan, Russian Federation 420015²Republican Clinical Hospital № 2, 1a Chekhova St., Kazan, Russian Federation 420012

Modern view on the use of progesterone to reduce the risk of premature delivery

Maltseva L.I. — D. Med. Sc., Head of the Department of Obstetrics and Gynecology № 1, tel. (843) 236-46-41, e-mail: laramalc@mail.ru¹

Nikogosyan D.M. — physician of maternity ward, tel. +7-905-311-29-14, e-mail: diananiko@mail.ru²

The updated data on utilization efficiency of progesterone for risk reduction of premature delivery and perinatal complications are given. Meaningful data on features of the influence of micronized progesterone and progesterone caproate-17 on reduction of the incidence of premature delivery and perinatal outcomes in women with asymptomatic severe and premature abortion clinic are discussed. Based on the evaluation of the results of randomized clinical, placebo-controlled studies was clearly demonstrated the benefit of natural progesterone, primarily its micronized form, for an effective reduction of the risk of premature delivery.

Key words: premature delivery, progesterone, outcomes, risk reduction.

Преждевременные роды — основная причина перинатальной заболеваемости и смертности, и их профилактика является важной задачей для здравоохранения [1]. Наблюдаемый в последние годы рост частоты преждевременных родов в развитых странах во многом объясняется тем, что акушеры все чаще прибегают к досрочному родоразрешению по медицинским показаниям [2], а также широким внедрением вспомогательных репродуктивных технологий, сопряженных с повышенным риском невынашивания беременности, особенно многоплодной [3].

В настоящее время преждевременные роды принято рассматривать как синдром, в реализации которого участвуют такие механизмы, как инфекция или воспаление, снижение маточного и плацентар-

ного кровотока или плацентарные кровоизлияния, перерастяжение матки, стресс и различные процессы, опосредованные иммунной системой [4]. Зачастую точно установить механизм не удается.

Прогестерон — основной гормон репродуктивной системы, играющий важную роль в менструальном цикле, имплантации плодного яйца и поддержании беременности [5]. Хотя фармакокинетика и фармакодинамика прогестерона хорошо изучены с 1935 года, когда он был синтезирован и стал доступным с коммерческой точки зрения, патофизиологическое обоснование его использования при беременности остается противоречивым. Наиболее спорными вопросами применения прогестерона являются эффективность, оптимальная дозировка и путь введения при тех или иных осложнениях гестации.



История применения прогестерона при преждевременных родах началась в 1956 году, когда А. Сапо показал, что высокие концентрации прогестерона предотвращают маточные сокращения, а низкие уровни способствуют маточным сокращениям. В 1970г Papiernik-Berkhauer с соавт. первыми описали применение прогестерона для предотвращения преждевременных родов у человека, в 1975 году Johnson с соавт. установили эффективность 17-ОН прогестерона капроата для предотвращения преждевременных родов. В 1985 году проведен первый метаанализ, показавший снижение частоты преждевременных родов при применении прогестерона по сравнению с плацебо (цит.по [6]).

Хорошо известны различные и очень важные для нормального течения беременности эффекты натурального прогестерона: токолитический, связанный с изменением β -адренергического ответа, расслаблением мышцы матки без расслабления шейки, уменьшением синтеза простагландинов, снижением аффинности окситоцина к рецепторам, способность стимулировать рост и васкуляризацию миометрия, снижая его тонус и возбудимость, нейропротекторный эффект (5 α -прегненолон взаимодействует с α -ГАМК рецепторами ЦНС, стимулирует их и обеспечивает центральное торможение), а также прогестагенный и иммунокорригирующий эффекты. Такими свойствами не обладают синтетические аналоги прогестерона, и их применение при беременности не рекомендуется.

По данным R. Romero, главы программы исследований в области перинатальной медицины в Перинатальном центре исследовательской медицины (Perinatology Research Branch, Detroit), вагинальный прогестерон действительно снижает вероятность преждевременных родов, будучи жизненно важным для поддержания беременности и короткая шейка матки связана с низким уровнем этого гормона [7, 8]. Короткая шейка матки (длиной от 10 до 20 мм) признана как наиболее надежный прогностический фактор в отношении спонтанных преждевременных родов. Она диагностируется в ходе обычного ультразвукового исследования [9], после чего может быть назначено лечение с применением прогестерона.

В 2003 г. Meis et al. [10] опубликовали результаты двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования, проведенного 19 центрами в рамках сети MFMU (Центров материнской и фетальной медицины) с сентября 1999 года до февраля 2002 года. Женщины с преждевременными родами в анамнезе (463) были включены в исследование в сроки 15-20 недель гестации, из них 310 получали 17 гидроксипрогестерон капроат — 250 мг внутримышечно 1 раз в неделю, 153 — инъекции плацебо до момента родов или до 36 недель гестации. У всех, получавших прогестерон, по сравнению с плацебо наблюдалось достоверное снижение частоты преждевременных родов: на сроках до 37 нед. — на 18,6; до 35 нед. — на 10,1; до 32 нед. — на 8,2%. В это же время были представлены результаты другого исследования [11], где использовался микронизированный прогестерон вагинально. В процессе микронизации небольшие кристаллы прогестерона добавляются к длинноцепочным жирным кислотам, что улучшает его абсорбцию и биодоступность, вследствие увеличения площади поверхности, контактирующей со слизистыми оболочками. Препарат, вводимый вагинально, абсорбируется преимущественно в матку, при этом концентрация в плазме

не отражает эффект воздействия на матку [12]. Микронизированный прогестерон используется в виде вагинальных капсул или вагинального биоадгезивного геля.

Профилактическое применение микронизированного прогестерона в виде вагинальных суппозиториях с целью снижения частоты спонтанных преждевременных родов проведено у 157 женщин с одноплодной беременностью [11]. В исследование включались женщины, имевшие в анамнезе как минимум одни спонтанные преждевременные роды, швы на шейке матки или аномалии развития матки. Женщины получали прогестерон по 100 мг вагинально в виде суппозиториях с 24-й по 34-ю неделю гестации или плацебо. Подсчитанная средняя частота маточных сокращений в неделю в различные сроки гестации в группе плацебо была значительно выше, чем в группе прогестерона. По полученным данным, в группе плацебо женщины чаще рожали до 34 недель (18,6%), чем в группе прогестерона (2,8%).

Крупное многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование в Лондоне [13] охватывало 26420 беременных женщин, которым проводили скрининг длины шейки матки на сроках 20-25 недель беременности. У 412 женщин длина шейки была ≤ 15 мм, им было предложено принять участие в исследовании, 250 пациенток рандомизировано для получения натурального микронизированного прогестерона вагинально в виде капсул по 200 мг ежедневно на ночь или идентичного плацебо с 24-й по 33-ю неделю гестации. Каждые 2 недели до 34 недель гестации проводили ультразвуковую оценку роста плода и длины шейки матки. Было установлено снижение частоты преждевременных родов в группе прогестерона до 19,2% по сравнению с плацебо 34,4%. Franco E.B. [14] наряду с первичными результатами рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, показавшего снижение риска преждевременных родов при вагинальном введении прогестерона на ранних сроках, продемонстрировал результаты вторичного анализа — улучшение состояния новорожденных у этих женщин. Частота госпитализации новорожденных в отделение интенсивной терапии (ОИТ) составила 15,8% среди получавших прогестерон против 51,9% из группы плацебо, количество дней в ОИТ — 1,1 и 16,5 соответственно.

В 2010 году были представлены результаты исследования [15], проведенного с целью определения эффективности и безопасности вагинального применения прогестерона у беременных с субклиническими признаками интраамниальной инфекции и укорочением шейки матки в II триместре беременности для снижения частоты преждевременных родов до 33 нед. Беременные с шейкой матки длиной 10 мм и менее имели более высокую частоту внутриамниотического инфицирования/воспаления и с меньшей вероятностью получали пользу от прогестерона, чем пациентки с более длинной шейкой матки. Главный вывод исследования для клинической практики состоял в том, что проведение общего скрининга женщин с трансвагинальным УЗИ длины шейки матки в II триместре беременности как фактора риска преждевременных родов целесообразно и назначение вагинального прогестерона перспективно. Авторы обращают внимание на то, что измерение длины шейки матки не представляет большой сложности, УЗИ — рутинная методика, применяемая в акушерстве даже в развивающихся

странах, а трансвагинальное исследование у беременных не вызывает дискомфорта в подавляющем большинстве случаев. Заключение этого исследования позволяет использовать микронизированный прогестерон вагинально в дозе 200 мг ежедневно при длине шейки, менее или равной 15 мм, с 20-24 недель (снижение частоты преждевременных родов до 33 нед. и улучшение неонатальных исходов).

В Кокрановском обзоре [16], обновленном в 2009 году, проанализированы польза и вред назначения прогестерона для предупреждения преждевременных родов среди женщин, угрожаемых по преждевременным родам. Основываясь на предопределенных критериях отбора в Кокрановский обзор, в метаанализ были включены 11 рандомизированных контролируемых испытаний пренатального назначения прогестерона для профилактики преждевременных родов среди женщин, считающихся угрожаемыми по преждевременным родам. В метаанализ вошли 2714 женщин и 3452 новорожденных. Анализ был проведен среди ранних (1970-1975) и недавних (2003-2007) исследований. Риск преждевременных родов был высоким при наличии в анамнезе спонтанных преждевременных родов, укорочении шейки матки (выявленной при ультразвуковом исследовании), многоплодной беременности, угрозе преждевременных родов и других факторах риска. Рассматривали следующие первичные исходы: перинатальную смертность, преждевременные роды (в сроке менее 34 недель) и тяжелое отставание в нейромоторном развитии у детей. Вторичные исходы были разделены на осложнения со стороны матери, новорожденного и осложнения периода детства. Использование прогестерона среди женщин со спонтанными преждевременными родами в анамнезе оценивали по анализу 4 исследований из 1329 женщин, применявших прогестерон или плацебо. Два исследования сравнили еженедельное внутримышечное введение 250 мг 17-альфа-гидроксипрогестерона капроата, начиная ранее 20 недели и продолжающееся до 24-37 недель, 2 других — внутривагинальное введение геля прогестерона на ночь 90-100 мг на сроках от 24 до 28 недель. Применение прогестерона ассоциировалось со значительным снижением преждевременных родов на сроке менее 34 недель гестации, менее 37 недель и рождением маловесных детей менее 2500 грамм, независимо от вида препарата.

Эффективность прогестерона среди женщин с бессимптомным укорочением шейки изучалось по результатам исследования, насчитывающего 250 беременных женщин с длиной шейки менее 15 мм. Назначение прогестерона в дозе 200 мг на ночь внутривагинально сравнивалось с плацебо, начиная с 24-33 недель гестации. Прогестерон ассоциировался со значительным снижением риска преждевременных родов в сроке менее 34 недель гестации и неонатального сепсиса. Другой вариант назначения прогестерона среди женщин с угрозой преждевременных родов включал два исследования, в которых принимали участие 130 беременных женщин. Гестационный срок на момент включения в исследование составил 24-35 недель. Прогестерон назначался в дозировке 400 мг ежедневно в виде интравагинального pessaria по сравнению с плацебо, или 341 мг каждые 4 дня до 36 недели или до родов. Применение прогестерона ассоциировалось со значительным снижением преждевременных родов в сроке менее 37 недель гестации (ОР 0,29; 95% ДИ 0,12-0,69), частоты рождения ребенка с весом

менее 2500 грамм (ОР 0,52; 95% ДИ 0,28-0,98) и респираторного дистресс-синдрома (ОР 0,30; 95% ДИ 0,11-0,83). В исследовании Northen A [17], включавшем детей, рожденных у матерей, которым назначался 17-альфа-гидроксипрогестерона капроат во втором или третьем триместрах беременности, при долгосрочном наблюдении (средний срок 48 месяцев), не была обнаружена разница в состоянии здоровья среди детей, подвергшихся или не подвергшихся воздействию препарата. Не было информации по натуральному прогестерону (микронизированный прогестерон) — ни при приеме внутрь, ни вагинально.

При использовании прогестерона среди женщин, угрожаемых по преждевременным родам вследствие других причин, например статуса активной военной службы, был проведен анализ двух ранних исследований, насчитывающих 267 пациенток. Риск преждевременных родов оценивали в баллах. Авторы сравнили назначение 17-альфа-гидроксипрогестерона три раза в неделю или один раз в неделю внутримышечно в дозе 250 или 1000 мг с плацебо, начиная с 16-20-й или с 28-й по 32-36-ю недели. По результатам исследования прогестерон не ассоциировался со значительными различиями по исходам.

Данные последних испытаний не вошли в обзор: три новых рандомизированных контролируемых испытания, опубликованные в 2009 году, предоставили дополнительную информацию по эффективности прогестерона [18-20]. В одном испытании [18] было изучено влияние 100 мг микронизированного прогестерона внутрь на 18-24 неделях гестации среди женщин с преждевременными родами в анамнезе. Всего 150 женщин было выбрано для получения внутрь прогестерона или плацебо. В прогестероновой группе частота преждевременных родов до 28-31 недели была значительно ниже (ОР — 0,20; ДИ 0,05-0,73). Значительная разница была обнаружена в неонатальном возрасте на момент родов (34 по сравнению с 32 неделями; $p < 0,001$), весом при рождении (2400 г по сравнению с 1890 г; $p < 0,001$) и более низкой неонатальной смертностью (3 по сравнению с 7; $p < 0,190$).

Caritis et al. [18] изучали влияние еженедельного назначения 250 мг прогестерона или плацебо в популяции 134 женщин, беременных тройней. Авторы не нашли позитивного влияния препарата на исход преждевременных родов и перинатальных потерь.

Данные мультицентрового рандомизированного испытания по предупреждению преждевременных родов среди беременных двойней были опубликованы также в 2009 году [19]. Изучено влияние еженедельного назначения 90 мг прогестеронового геля внутривагинально или плацебо в популяции 500 женщин, беременных двойней. Не было значительной разницы между женщинами, получившими и не получившими прогестерон относительно преждевременных родов до 34-й недели или перинатальных потерь.

Международное исследование PREGNAN [20] объединило 44 центра во всем мире (37 университетских центров). Критерии включения: одноплодная беременность, срок 19-23 недели, длина шейки матки по данным трансвагинального УЗИ 10-20 мм. Использовали гель с прогестероном интравагинально (90 мг) либо плацебо ежедневно. Скрининг прошли 32091 женщина, в исследование были включены — 465. Установлено снижение частоты преждевременных родов до 28 нед. на 50%, до 33 нед. — на 45%,

до 35 нед. — на 38% с достоверным повышением массы детей при рождении, снижением в 2 раза частоты респираторного дистресс-синдрома у новорожденных и в 1,9 раза любого случая заболеваемости или смертности детей у женщин, леченных прогестероном, по сравнению с плацебо. Заключение в результате исследования было однозначным — интравагинальное введение прогестерона женщинам с бессимптомным укорочением шейки матки, по данным УЗИ во втором триместре, способствует снижению показателей преждевременных родов и неонатальной заболеваемости.

В 2012 году опубликованы результаты мета-анализа индивидуальных данных по пациентам с интравагинальным введением прогестерона при бессимптомном укорочении шейки матки и риске прерывания беременности [21]. Пять рандомизированных клинических исследований с высоким качеством методики проведения включено в мета-анализ. Обследованы 775 беременных женщин, из них 723 — с одноплодной и 52 — с многоплодной беременностью, 827 плодов/детей (723 от одноплодной, 104 — от многоплодной беременности). Основной задачей явилась оценка эффективности прогестерона интравагинально в сравнении с плацебо у женщин с укороченной шейкой матки (<25 мм) при одноплодной или многоплодной беременности. При одноплодной беременности первичный результат показал снижение частоты преждевременных родов в сроках до 33 нед. на 42%. Было получено достоверное улучшение перинатальных исходов: на 25% снижена частота госпитализации в ОИТ, на 52% — частота развития РДС, на 43% — комплексная неонатальная заболеваемость, на 45% — частота рождения детей с массой менее 1500 г. У женщин с многоплодной беременностью отмечено снижение частоты преждевременных родов до 33 нед. с 44,8% при лечении плацебо, до 30,4% при использовании прогестерона. Комплексная неонатальная заболеваемость при этом снизилась с 33,6 до 23,6%. В отличие от этих данных W. Grobman [22], изучая эффективность еженедельного введения 17-ОНР-с в/м у 327 женщин по сравнению с плацебо, у 330 сделал вывод, что этот препарат не снижает частоту преждевременных родов у женщин с укороченной маткой <30 мм, и не рекомендует его применение. Изучение влияния интравагинального введения прогестерона на первичный результат, в зависимости от наличия в анамнезе у матери предыдущих преждевременных родов, также показало снижение относительного риска при использовании прогестерона вагинально.

Наши исследования показали высокую эффективность микронизированного прогестерона в капсулах вагинально для снижения риска преждевременных родов у женщин с одноплодной беременностью. Наблюдения проводились за 200 беременными в 22-34 нед., относящимися к группе риска преждевременных родов, 170 из которых получали различные дозы прогестерона в зависимости от его содержания в крови. У большинства женщин (140) уровень прогестерона был аналогичен здоровым, и они получали 200 мг прогестерона при выявлении длины шейки менее 2 см до 34-36 нед. беременности. У 40 беременных показатель прогестерона оказался ниже нормы в 1,7-2 раза. Беременные имели резко выраженный провоспалительный статус, признаки внутриматочной инфекции и длину шейки матки менее 10-15 мм. Назначение 200 мг прогестерона вагинально в составе комплексной тера-

пии оказалось неэффективным, регистрировалась повышенная маточная активность, в крови нарастало содержание провоспалительных цитокинов. Улучшить эти показатели у 25 пациенток удалось увеличением дозы прогестерона до 1000-800 мг интравагинально в течение нескольких дней, а затем длительно продолжить в дозировке 600-400 мг до 36 нед. Роды у этих женщин произошли в 35-37 нед. беременности, тогда как при использовании 200 мг прогестерона или без него у аналогичных 15 беременных — в 29-32 нед. Дифференцированная терапия различными дозами прогестерона в зависимости от содержания гормона в крови позволила сохранить беременность у 83,7% женщин. Обращало внимание резкое отличие в перинатальных исходах при преждевременных родах у женщин с низкими значениями прогестерона в крови. При лечении увеличенными дозами прогестерона роды происходили на сроках 35-37 недель с перинатальными исходами в виде гипоксических повреждений ЦНС у 60,9%, СДР — у 34,5%, геморрагического синдрома — у 22,2%, асфиксии новорожденных — у 49,1%, ВУИ — у 34,8%, тогда как лечение стандартными дозами 200 мг или без них привело к преждевременным родам в 29-32 нед. с гипоксическим повреждением ЦНС — у 81,8%, СДР — у 72,7%, асфиксией новорожденных — у 100%, геморрагическим синдромом — у 45,5%, ВУИ плода — у 63,2. Таким образом, прогестерон имеет крайне важное значение для пролонгации беременности путем сохранения матки в расслабленном состоянии. Антенатальное назначение прогестерона способствует снижению риска родов до срока и рождения маловесного ребенка. Вместе с тем необходимо провести дополнительные исследования по оптимальной дозировке, времени и методу введения прогестерона с оценкой перинатальной и неонатальной смертности при преждевременных родах в сроке менее 34 недель гестации. Возможно использование различных доз прогестерона в зависимости от клинической ситуации и содержания прогестерона в крови, когда снижение уровня гормона отражает степень декомпенсации функции фетоплацентарной системы и степень наивысшего риска преждевременных родов, будет доказано в клинических исследованиях. Безусловно, приоритетным должно быть изучение отсроченных последствий антенатального назначения прогестерона детям, рожденным от матерей, получавших такое лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Behrman R.E., Butler A.S., editors // *Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention*. Institute of Medicine of the National Academies. — The National Academies Press; Washington D.C. — 2007. — 772 p.
2. Ananth C.V., Joseph K.S., Oyelese Y. et al. Trends in preterm birth and perinatal mortality among singletons: United States, 1989 through 2000 // *Obstet. Gynecol.* — 2005. — Vol. 105. — P. 1084-91.
3. Jackson R.A., Gibson K.A., Wu Y.W., Croughan M.S. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis // *Obstet. Gynecol.* — 2004. — Vol. 103. — P. 551-63.
4. Goldenberg R.L., Iams J.D., Mercer B.M. et al. The preterm prediction study: the value of new vs. standard risk factors in predicting early and all spontaneous preterm births // *Am. J. Public Health.* — 1998. — Vol. 88. — P. 233-238.
5. Макацария А.Д. Метаболический синдром и низкомолекулярные гепарины / А.Д. Макацария, Е.Б.Передеряева, Т.Б.Пшеничникова // *Consilium Medicum.* — 2006. — Т. 8, № 6.
6. Dan Farine Международная и европейская школа непрерывного образования в перинатологии, неонатологии и репродуктивной медицине. — Press School Флоренция, 2013.
7. Romero R., Espinoza J., Kusanovic J. et al. The preterm parturition syndrome // *BJOG.* — 2006. — Vol. 113. — P. 17-42.
8. Romero R., Nicolaides K., Conde-Agudelo A. et al. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: A systematic review and metaanalysis of individual patient



data. // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2012. — Vol. 206, № 2. — P. 124.e1-124.e19.

9. Leitich H., Brunbauer M., Kaidler A. et al. Cervical length and dilation of the internal os as detected by vaginal ultrasonography as markers for preterm delivery: a systematic review. // Am J Obstet Gynecol. — 1999. — Vol. 181. — P. 1465-1472.

10. Meis P., Klebanoff M. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate // New England Journal of Medicine. — 2003 Jun. — Vol. 348. — P. 2379-2385.

11. Fonseca E.B., Bittar R.E. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk // AJOG. — 2003 Feb. — Vol. 188. — P. 419-24.

12. Marc J.N.C. Keirse Progesteron administration in pregnancy may prevent preterm delivery // BJOG. — 1990. — Vol. 97. — P. 149-154.

13. Fonseca E.B., Celik E., Parra M. et al. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix // N Engl J Med. — 2007. — Vol. 357. — P. 462-469.

14 DeFranco E.A., O'Brien J.M., Adair C.D. et al. Vaginal progesterone is associated with a decrease in risk for early preterm birth and improved neonatal outcome in women with a short cervix: a secondary analysis from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Ultrasound Obstet Gynecol. — 2007. — Vol. 30. — P. 697-705.

15. Vaisbuch E., Hassan S.S., Mazaki-Tovi S. et al. Patients with an asymptomatic short cervix (≤ 15 mm) have a high rate of subclinical intraamniotic inflammation: implications for patient counseling // Am J Obstet Gynecol. — 2010. — Vol. 202, № 5. — P. 433.e1-433.e8.

16. Dodd J.M., Flenady V., Cincotta R., Crowther C.A. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2006; Issue 1. Art. No.: CD004947; (last updated on 31 December 2008).

17 Northen A., Norman G., Anderson K. Follow up of children exposed in utero to 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate compared with placebo // Obstetrics and Gynecology. — 2007. — Vol. 110. — P. 865-872.

18. Caritis S., Rouse D., Peaceman A et al. Prevention of preterm birth in triplets using 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate: a randomized controlled trial // Obstetrics and Gynecology. — 2009. — Vol. 113. — P. 285-292.

19. Norman J., Mackenzie F., Owen P. et al. Progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancy (STOPPIT): a randomized, double-blind, placebo-controlled study and meta-analysis // The Lancet. — 2009. — Vol. 373. — P. 2034-2040.

20. Hassan S.S., Romero R., Vidyadhari D. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix // Ultrasound Obstet Gynecol. — 2011. — Vol. 38. — P. 18-31.

21 Romero J., Rebarber A., Saltzman D.H., Schwartz R. et al The prediction of recurrent preterm birth in patients on 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate using serial fetal fibronectin and cervical length // Am J Obstet Gynecol. — 2012 Jul. — Vol. 207, № 1. — P. 51.e1-5.

22. Grobman W. Randomised controlled trial of progesterone treatment for preterm birth prevention in nulliparous women with cervical length less than 20 mm // American Journal Of Obstetrics and Gynecology. — 2012 Jan. — Vol. 206, Issue 1, Supplement. — S367.

УВАЖАЕМЫЕ АВТОРЫ!

Перед тем как отправить статью в редакцию журнала «Практическая медицина», проверьте:

■ Направляете ли Вы отсканированное рекомендательное письмо учреждения, заверенное ответственным лицом (проректор, зав. кафедрой, научный руководитель), отсканированный лицензионный договор.

■ Резюме не менее 6-8 строк на русском и английском языках должно отражать, что сделано и полученные результаты, но не актуальность проблемы.

■ Рисунки должны быть черно-белыми, цифры и текст на рисунках не менее 12-го кегля, в таблицах не должны дублироваться данные, приводимые в тексте статьи. Число таблиц не должно превышать пяти, таблицы должны содержать не более 5-6 столбцов.

■ Цитирование литературных источников в статье и оформление списка литературы должно соответствовать требованиям редакции: список литературы составляется **в порядке цитирования источников**, но не по алфавиту.

Журнал «Практическая медицина» включен Президиумом ВАК в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.