

# Допіхвовий прогестерон зменшує частоту передчасних пологів у жінок із ехографічно вкороченою шийкою матки: багаточентрове, випадковісне, подвійно приховане, плацебо-перевірене дослідження

**Sonia S. Hassan, MD<sup>1,2</sup>; Roberto Romero, MD<sup>1,3</sup>; Dommeti Vidyadhari, MD, DGO, MBBS<sup>4</sup>; Shalini Fusey, MD, DGO, MBBS<sup>5</sup>; Jason Baxter, MD, MSCP<sup>6</sup>; Meena Khandelwal, MD<sup>7</sup>; Jaya Vijayaraghavan, MD, DGO, MBBS<sup>8</sup>; Yamini Trivedi, MD, DGO, MBBS<sup>9</sup>; Priya Soma-Pillay, MBChB, FCOG<sup>10</sup>; Pradip Sambarey, PhD, MD, MBBS<sup>11</sup>; Ashlesha Dayal, MD<sup>12</sup>; Valentin Potapov, MD, PhD<sup>13</sup>; John O'Brien, MD<sup>14</sup>; Vladimir Astakhov, MD, PhD<sup>15</sup>; Oleksandr Yuzko, MD, PhD<sup>16</sup>; Wendy Kinzler, MD<sup>17</sup>; Bonnie Dattel, MD<sup>18</sup>; Harish Sehdev, MD<sup>19</sup>; Liudmila Mazheika, MD, PhD<sup>20</sup>; Dmitriy Manchulenko, MD<sup>21</sup>; Maria Teresa Gervasi, MD<sup>22</sup>; Lisa Sullivan, PhD<sup>23</sup>; Agustin Conde-Agudelo, MD, MPH<sup>1</sup>; James A. Phillips, DrPH<sup>24</sup>; and George W. Creasy, MD<sup>25</sup>, дослідження PREGNANT.**

<sup>1</sup>Perinatology Research Branch, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development/National Institutes of Health/Department of Health and Human Services, Bethesda, MD and Detroit, MI, USA;

<sup>2</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Wayne State University/Detroit Medical Center, Hutzel Women's Hospital, Detroit, MI, USA;

<sup>3</sup>Center for Molecular Medicine and Genetics, Wayne State University, Detroit, MI, USA;

<sup>4</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, MediCiti Institute of Medical Services, Andhra Pradesh, India;

<sup>5</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Government Medical College and Hospital, Maharashtra, India;

<sup>6</sup>Thomas Jefferson University, Department of Obstetrics and Gynecology / Maternal Fetal Medicine, Philadelphia, PA, USA;

<sup>7</sup>Cooper University Hospital, Camden, NJ, USA;

<sup>8</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Shri Ramchandra Medical College and Hospital, Tamil Nadu, India;

<sup>9</sup>Department of Gynecology, Sheth L.G. Hospital, Gujarat, India;

<sup>10</sup>Department of Obstetrics and Gynaecology, Steve Biko Academic Hospital, Pretoria, South Africa;

<sup>11</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, B.J. Medical College and Sassoon General Hospital, Maharashtra, India;

<sup>12</sup>Albert Einstein Hospital, Bronx, NY, USA;

<sup>13</sup>Катедра акушерства та гінекології Дніпропетровської Державної медичної академії, Дніпропетровський міський пологовий будинок № 1, Україна;

<sup>14</sup>Perinatal Diagnostic Center, Central Baptist Hospital, Lexington, KY, USA;

<sup>15</sup>Катедра акушерства та гінекології Донецького Національного медичного університету імені М.Горького, Донецька міська клінічна лікарня № 6, Україна;

<sup>16</sup>Катедра акушерства та гінекології № 1 Українського Державного інституту Репродукції Людини НМАПО імені П.Л. Шупика, ЖК №1 Печерського р-ну Києва, Україна;

<sup>17</sup>Winthrop University Hospital, Clinical Trials Center, Mineola, NY, USA;

<sup>18</sup>Eastern Virginia Medical School, Norfolk, VA USA;

<sup>19</sup>University of Pennsylvania Health System, Pennsylvania Hospital, Philadelphia, PA, USA;

<sup>20</sup>Катедра Організації Охорони Здоров'я, Мінська міська клінічна лікарня № 1, Мінськ, Беларусь;

<sup>21</sup>Черновицький пологовий будинок №1, Україна;

<sup>22</sup>U.O. Ostetricia / Ginecologia, Azienda Ospedaliera di Padova, Padova, Italy;

<sup>23</sup>Boston University, School of Public Health, Boston, MA, USA;

<sup>24</sup>Sage Statistical Solutions, Inc. Elfand, NC, USA; 25 Columbia Laboratories, Inc., Livingston, NJ, USA.

Для зворотного зв'язку: Dr. Roberto Romero, Chief, Perinatology Research Branch, Program Director for Perinatal Research and Obstetrics Intramural Division, NICHD, NIH, DHHS; Professor of Molecular Obstetrics and Genetics Center for Molecular Medicine and Genetics, Wayne State University; Professor of Epidemiology Michigan State University, 3990 John R, Detroit, MI 48201, romeror@mail.nih.gov

**Ключові слова:** вагітність, передчасні пологи, шийка матки, прогестерон, прогестини, вагінальне введення, респіраторний дистрес-синдром, піхвовий ультразвук.

**Переклад українською:** Олексій Соловйов, Яна Гончарова, клініка «Надія», Київ / для зворотного зв'язку: [o.solovyov@ivf.com.ua](mailto:o.solovyov@ivf.com.ua)

*Ця стаття прийнята для публікації у журналі Ultrasound in Obstetrics & Gynecology і знаходиться тепер у роботі. Читачі мають знати, що ця стаття була цілком переглянута, але ще не підлягала технічній правці, затвердженню копій та виправленню пробного друку. Видавництво Wiley-Blackwell та Міжнародне Товариство Ультразвуку в Акушерстві та Гінекології (the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology) не несуть відповідальності за можливі помилки та висновки внаслідок ознайомлення з даними цієї статті, також за висловлені погляди та думки, які можуть не збігатися з такими самого видання Wiley-Blackwell або Міжнародного Товариства Ультразвуку в Акушерстві та Гінекології*

**Підґрунтя:** жінки з ехографічно вкороченою шийкою матки у середині другого триместру вагітності мають підвищений ризик передчасних пологів. Це дослідження було присвячене визначенню дієвості та безпеки мікронізованого допіхвового прогестеронового гелю з метою зменшення ризику передчасних пологів та пов'язаних із ними неонатальних ускладнень у жінок із ехографічно вкороченою шийкою матки.

**Методи:** це було багатоцентрове випадковісне плацебо-контрольоване дослідження, що вивчало жінок із одноплодовими вагітностями за наявності ехографічно вкороченої шийки матки (від 10 до 20 мм) та за відсутності якихось скарг у терміні вагітності від початку 19-го до кінця 24-го тижня. Жінок шляхом випадковісної вибірки розподіляли на тих, кому призначали щоденне допіхвове введення прогестеронового гелю або плацебо, починаючи від 20–24 тижнів і до кінця 36-го тижня або до часу розриву плодових оболонок чи пологів, що б не трапилося першим. Наслідки випадковісного підходу розцінювалися із врахуванням центру дослідження та наявності попередніх передчасних пологів в анамнезі. Передчасні пологи до 33 тижнів вагітності вважалися закінченим дослідженням.

**Результати:** були випадковісно розподілені 465 жінок, дані 7 з яких не одержано, 458 (235 одержували прогестероновий гель, 223 – плацебо) включено до розгляду. У жінок, що допіхвово одержували прогестерон, частота передчасних пологів до 33 тижнів була меншою порівняно з тими жінками, що одержували плацебо (8,9% [n=21] проти 16,1% [n=36]; відносний ризик [RR] 0,55; 95% довірчий інтервал [CI] 0,33–0,92; p=0,02). Після виправлення одержаних даних щодо поєднаних змінних величин (RR 0,52; 95% CI 0,31–0,91; p=0,02) ефект залишився значущим. Допіхвове одержання прогестерону також відбилося на значущому зменшенні частоти передчасних пологів до 28 тижнів (5,1% проти 10,3%; RR 0,50; 95% CI 0,25–0,97; p=0,04) та до 35 тижнів (14,5% проти 23,3% RR 0,62; 95% CI 0,42–0,92; p=0,02), проявів респіраторного дистрес-синдрому (3,0% проти 7,6%; RR 0,39; 95% CI 0,17–0,92; p=0,03), випадків неонатальної захворюваності та смертності (7,7% проти 13,5%; RR 0,57; 95% CI 0,33–0,99; p=0,04), випадків маси новонароджених <1500 г (6,4% [15/234] проти 13,6% [30/220]; RR 0,47; 95% CI 0,26–0,85, p=0,01). У кількості випадків ускладнень, пов'язаних із лікуванням, різниці між досліджуваними групами не визначено.

**Тлумачення:** допіхвове вживання прогестеронового гелю жінками з ехографічно короткою у другому триместрі вагітності шийкою матки призводить до зменшення частоти передчасних пологів до 33 тижнів вагітності на 45% і покращує неонатальні наслідки.

**Фінансова підтримка дослідження:** Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development/National Institutes of Health and Columbia Laboratories, Inc.

## Вступ

Передчасні пологи є основною причиною перинатальної захворюваності та смертності, тому їх запобігання має бути важливим першочерговим завданням охорони здоров'я [1].

У 2005 р. у світі відбулося 12,9 млн передчасних пологів [2]. Ехографічно коротка шийка матки є надійним провісником передчасних пологів [3–21], і запровадження провісних обстежень вагітних жінок вимагає відповідних клінічних дій, здатних запобігти передчасним пологам та поліпшити неонатальні наслідки [22]. До таких дій належать призначення прогестерону [23], обвідний шов на шийку матки [24–30], використання песаріїв [31].

Випадковісне клінічне дослідження піхвових капсул прогестерону для запобігання передчасним пологам (<34 тижнів вагітності) у жінок із короткою шийкою матки (що дорівнювала 15 мм чи була коротшою) повідомило про зниження частоти передчасних пологів на 44% (19,2% проти 34,4%; відносний ризик [RR] 0,56; довірчий інтервал [CI] 95% 0,36–0,86), проте це не було пов'язано зі значним поліпшенням неонатальних наслідків [23]. Крім того, вторинний аналіз випадковісного клінічного дослідження [32] уживання піхвового прогестерону в пацієнок з попередніми передчасними пологами показав, що призначення прогестерону було пов'язано з відтермінованим вкороченням шийки матки [33] при перебігу вагітності, з нижчою частотою передчасних пологів, з нижчою частотою госпіталізації та меншою тривалістю перебування новонароджених у палаті інтенсивної терапії [34].

Це дослідження було проведено з метою визначення ефективності й безпеки застосування піхвового прогестеронового гелю для зниження частоти передчасних пологів до 33 тижнів у безсимптомних жінок із ехографічно вкороченою шийкою матки в другому триместрі.

## Методи

### Дизайн дослідження та учасники

Це було проспективне випадковісне плацебо-контрольоване подвійне приховане, багатоцентрове міжнародне дослідження з паралельними групами, фаза III. Дослідження здійснювалося від березня 2008 року до листопада 2010 року і було схвалено комісією з розгляду досліджень кожного центру-учасника. Учасники надавали письмову поінформовану згоду координаторам дослідження або дослідникам перед початком участі в дослідженні. Для провісного дослідження були обрані жінки між 19 0/7 і 23 6/7 тижнями вагітності. Під час обстежень визначалися довжина шийки матки та термін вагітності. Жінки обирались для участі в дослідженні за умов їх відповідності наступним вимогам: 1) одноплодова вагітність; 2) термін вагітності між 19 0/7 та 23 6/7 тижнями; 3) довжина шийки матки при піхвовому ультразвуковому дослідженні від 10 та 20 мм; 4) жінки були безсимптомні – без ознак передчасних пологів. Відібрані жінки були випадковісно розподілені для одержання прогестеронового гелю або плацебо допіхвово, починаючи від 20–23 6/7 тижнів. Розрахунок терміну вагітності був заснований на відомій даті останніх місячних учасниці та біометрії плода [35].

Підставами для виключення були: 1) заплановане накладання шва на шийку матки; 2) швидке розкриття шийки матки; 3) алергічна реакція на прогестерон; 4) поточне або недавнє лікування прогестагеном упродовж попередніх чотирьох тижнів; 5) хронічні захворювання, що могли б перешкодити участі в дослідженні або оцінці лікування (наприклад,

судоми, психічні розлади, неконтрольована хронічна артеріальна гіпертензія, застійна серцева недостатність, хронічна ниркова недостатність, неконтрольований цукровий діабет з кінцевим порушенням функції органів, гострий тромбоемболіт або тромбоемболічні розлади, тромбоемболіт, пов'язаний із гормонами, або тромбоемболічні порушення в минулому, активне захворювання або порушення функції печінки, відомі чи підозрювані злоякісні новоутворення молочних залоз чи статевих органів); 6) вади розвитку плода або відомі хромосомні аномалії; 7) аномалії матки (дворога матка, перетинка матки); 8) піхвові кровотечі або 9) відомий чи підозрюваний клінічний хоріоамніоніт. Усі сонографісти, задіяні в ультразвуковому вимірюванні довжини шийки матки, повинні були стати учасниками навчальної програми та одержати відповідне свідоцтво перед обстеженням пацієнток. Понад те, ультразвукові зображення пацієнток, включених у дослідження, розглядалися провідним фахівцем (Central Sonologist) для перевірки якості досліджень. Незалежний центр узгодження даних відповідав за випадковісне розподілення та роботу з даними. Дорадники з проведення клінічних досліджень (Venn Life Sciences [Canada] і PharmOlam International [Texas]) здійснювали регулярні планові відвідування кожного задіяного осередку, починаючи зі вступного відвідування і до завершення досліджень для незалежної оцінки відповідності протоколу дослідження, своєчасного збирання даних, контролю якості, повноти даних і точності даних відповідно до порад з Належної клінічної практики (GCP) Міжнародного Комітету Гармонізації (ICH) та Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів (FDA) [36, 37]. Це дослідження охоплювало 44 центри в 10 країнах.

#### Випадковісність та приховування

Випадковий розподіл був 1:1 (прогестероновий гель чи плацебо допіхвово) і здійснювався за допомогою централізованої системи діалогової голосової відповіді (IVR).

Випадковісність була здійснена відповідно до: а) центру та б) ризику (попередні передчасні пологи в 20–35 тижнів або відсутність попередніх передчасних пологів) з використанням стратегії переставлених блоків з чотирьох складових (тобто два плацебо і два – прогестероновий гель).

Контакт із системою IVR потребував введення характеристики суб'єкта й номера центру, після чого IVR-система призначала лікування для конкретного суб'єкта на підставі шарів, до яких належав суб'єкт, і наступного призначення у блоці випадковісності.

Приховування розподілу виконувалося у три способи. По-перше, комплекти препарату суб'єктів у кожному центрі дослідження були пронумеровані незалежно від призначення лікування в блоках випадковісності з метою уникнути розпізнавання зразків розподілення.

По-друге, IVR-система (створюючи призначення лікування для нового суб'єкта) вказувала, який номер комплекту мав бути наданий суб'єкту. По-третє, упакування досліджуваного препарату, аплікатори та їх вміст (піхвовий прогестерон та плацебо) мали однаковий вигляд.

#### Процедури

Уся кількість препарату, потрібна впродовж цілого проміжку лікування випадковісно обраної жінки, була упакована в набори препарату для призначення кожній пацієнтці під час кожного відвідування для запобігання помилкам видачі. Перед наданням призначеного лікування збирались демографічні, медичні, акушерські дані та дані фізичного обстеження кожної учасниці. Лікування мало розпочинатися між 20 0/7 та 23 6/7 тижнями вагітності. Жінки самостійно вводили досліджуваний препарат один раз на день уранці.

Учасники дослідження отримували вказівку звертатися до центру дослідження що два тижні. Під час кожного відвідування пацієнток опитували для визначення можливих побічних проявів дії препарату, використання супутніх препаратів, а також дотримання правил прийому досліджуваного препарату. Жінок просили повернути невикористаний за два попередні тижні досліджуваний препарат, а визначення дотримання правилам прийому було засноване на кількості невикористаного досліджуваного препарату.

Прийом досліджуваного препарату тривав до 36 6/7 тижнів вагітності, до розриву плодових оболонок або пологів, що б із цього не виникло першим. Як піхвовий гель прогестерону (Prochieve® 8%, також відомий як Crinone® 8%), так і плацебо були надані Columbia Laboratories, Inc. (Livingston, New Jersey, USA) у вигляді м'якого, білого або майже білого гелю в одноразових, однодозових білих поліетиленових піхвових аплікаторах із верхівкою, що відкручується. Прогестероновий гель та плацебо гель мали однаковий вигляд. Кожен аплікатор доставляв 1,125 г гелю, що містив 90 мг прогестерону або плацебо, і був загорнутий і запечатаний у неопозначену обгортку з фольги. Як активний препарат, так і плацебо поставлялись у коробках по 14 аплікаторів і мали унікальний номер набору. Пацієнтки отримували двотижневий запас препарату при випадковісному обранні і під час кожного наступного відвідування. Суб'єкти також отримували один тижневий запасний набір при випадковісному обранні, поповнення якого відбувалось впродовж часу лікування, якщо були необхідні додаткові аплікатори до наступного візиту. Пацієнтки, в яких починались передчасні пологи під час дослідження, лікувались відповідно до стандартів практики закладів-учасників, наприклад, перебування у стаціонарі, ліжковий режим, внутрішньовенні розчини, токолітичне лікування, призначення стероїдів тощо відповідно до клінічних показань. Прийом досліджуваного препарату мав продовжуватись під час лікування з приводу передчасних пологів аж до самих пологів (за відсутності передчасного розриву плодових оболонок). Материнські та неонатальні наслідки реєструвались під час дослідження, після пологів і виписки з використанням стандартизованих електронних зразків звіту.

Невідкладне накладання шва на шийку матки дозволялося після випадковісного обрання за умов збігу наступних критеріїв: 1) 21–26 тижнів вагітності; 2) розкриття шийки матки > 2 см; 3) видимі оболонки; 4) цілі оболонки і 5) відсутність переймів, клінічного хоріоамніоніту або значної піхвової кровотечі.

Тож, первинним наслідком цього дослідження були передчасні пологи до 33 тижнів вагітності. Вторинними ключовими наслідками були перинатальна смертність (загибель плода або новонародженого) та неонатальна захворюваність, включно з: СДР, бронхолегеневою дисплазією, внутрішньоплуночковими крововиливами III чи IV ступенів, перивентрикулярною лейкомаляцією, доведеним сепсисом, некротизуючим ентероколітом. Чотири зведених оцінки результатів були також використані для оцінки перинатальної смертності та неонатальної захворюваності (будь-яка подія, дві шкали – 0–4 бали та 0–6 балів). Визначення окремих результатів і зведених оцінок наведені в Додатковому матеріалі (S1). Оцінки (0–4; 0–6) визначали порядкові значення, засновані на кількості хворобливих подій з 0–3 або 0–5; найбільше число – 4 або 6 – визначало смертельну подію. Для шкали 0–4 бали при визначенні порядкового значення також використовувалась кількість днів у відділі інтенсивної терапії.

Інші заздалегідь визначені вторинні наслідки включали: передчасні пологи до 28, 35 та 37 тижнів вагітності, довжину, масу тіла, обвід голівки при народженні та частоту вад розвитку. Також оцінювалась частота побічних проявів лікуван-

ня (див. Додатковий матеріал S2 для визначення побічних проявів). Усі наслідки були визначені, а база даних була закрита до розпечатування кодів випадкового вибору.

**Статистичний аналіз**

За нашою оцінкою, обсяг вибірки у 450 жінок (225 з групи лікування) матиме >90% даних (двосторонній рівень альфа 0,05) для виявлення 55% зниження частоти передчасних пологів до 33 тижнів вагітності, при 22% у групі плацебо та 9,9% у групі прогестерону.

Аналіз дослідження було проведено в трьох різних сукупностях для розгляду:

1. Сукупність з наміром лікування (ІТТ): всі пацієнтки випадково розподілені на групи допіхвового вживання прогестерону чи плацебо. Суб'єкти без даних про пологи були виключені з цього набору аналізу.

2. Сукупність пацієнток, що лікувались: пацієнтки, які зужили принаймні одну дозу плацебо чи прогестерону. Жінки, які були розподілені отримувати плацебо, без задокументованих даних про пологи вважалися такими, що народили вчасно (37 тижнів вагітності). Для суб'єктів, що одержували прогестероновий гель і не мали задокументованих даних про пологи, дата останнього контакту була використана як дата пологів.

3. Сукупність відповідності: пацієнти, які використали не менше 80% досліджуваного препарату, не підлягали накладанню обвідного шва на шийку матки і не були втрачені для спостереження.

Первинна кінцева точка дослідження (передчасні пологи до 33 тижнів) була проаналізована за допомогою тесту

Cochran-Mantel-Haenszel (СМН). Р-значення оцінювалося при 2-бічному рівні значущості 5%. Аналіз первинної кінцевої точки ефективності було також виконано з використанням багатовимірної логістичної регресії, до якої було включено такі змінні: група лікування, розподілена за осередками дослідження та ризиком, терміном вагітності на час уживання першої дози, віком матері, довжиною шийки матки, показником маси тіла (ІМТ) та расою. Відносний ризик (ВР) з 95% довірчим інтервалом (ДІ) використовували як міру впливу. СМН-тест також було використано для аналізу порядкових складених оцінок, описаних в S1. Для цього аналізу використано видозмінену процедуру ранжування (змінних даних) для розрахунку суми очікуваних результатів для кожної з порядкових категорій кожної з груп лікування. Ця процедура ранжування еквівалентна непараметричним балам van Elteren. ВР для первинної кінцевої точки було розраховано без корекції, з частковою корекцією (для розподілених за осередками дослідження та ризиками), з повною корекцією за допомогою багатовимірної логістичної регресивного аналізу. Ми також підраховували кількість, яку необхідно пролікувати (NNT), 38 з 95% ДІ для первинної кінцевої точки і найчастіше ускладнення у недоношених дітей, СДР. Усі аналізи були виконані з SAS® 9.2 на операційній системі Windows 2003.

Незалежна рада спостереження даних і безпеки (DSMB) розглянула неприховані дані, що мають стосунок до безпеки (не до ефективності), після того, як у близько 50% пацієнток відбулися пологи.

Виявлена частота побічних явищ не перевищувала очікуваного й зазначеного в інформованій згоді рівня. DSMB рада продовжити дослідження без зміни протоколу чи зраз-

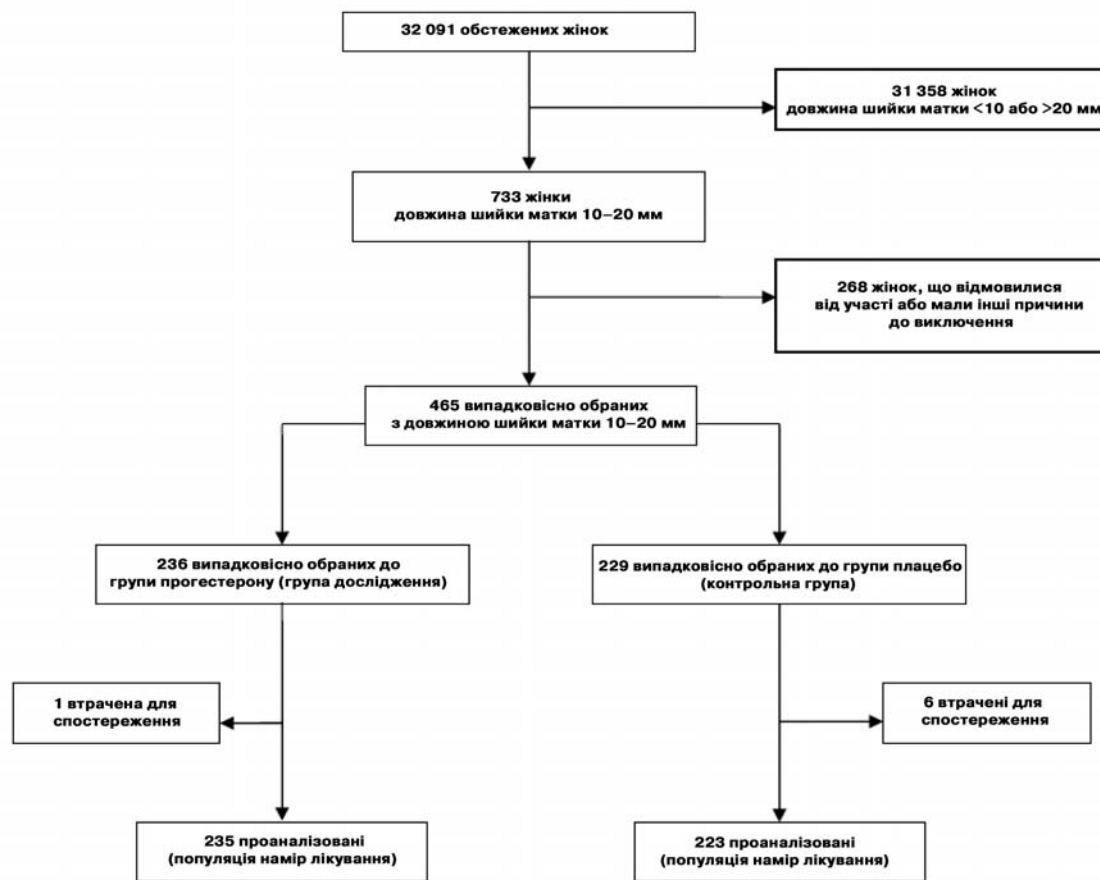


Рис. 1. Діаграма потоку учасників



Основні й лікувальні характеристики

	Піхвовий прогестерон (n=235)	Плацебо (n=223)
<b>Вік (роки)</b>		
Медіана	25.3	25.6
Діапазон коливань	(18-44)	(18-41)
Міжквартильний діапазон коливань	(21.8-30.3)	(21.9-29.4)
Середнє (стандартне відхилення)	26.5 (5.8)	26.2 (5.1)
<b>Раса (n, %)</b>		
Афро-американська	76 (32%)	67 (30%)
Азійська	76 (32%)	74 (33%)
Європейська	73 (31%)	70 (31%)
Інше	10 (4%)	12 (5%)
<b>Показник маси тіла (кг/м<sup>2</sup>)</b>		
Медіана	24.5	23.6
Діапазон коливань	(14-47)	(14-50)
Міжквартильний діапазон коливань	(20.4-30.0)	(20.5-29.2)
Середнє (стандартне відхилення)	25.6 (6.3)	25.3 (6.8)
<b>Положничі історія (n, %)</b>		
Не народжували	125 (53%)	126 (57%)
Не було попередніх передчасних пологів (>20 тижнів, <32 тижнів)	204 (87%)	195 (87%)
≥ 1 попередні передчасні пологи	31 (13%)	28 (13%)
<b>Довжина шийки матки (мм)</b>		
Медіана	18	18
Діапазон коливань	(10-21)	(10-20)
Міжквартильний діапазон коливань	(16-19)	(15-19)
Середнє (стандартне відхилення)	17 (2.5)	17 (2.8)
<b>Термін вагітності на час першої дози Прогестерону (тижні)</b>		
Медіана	21.7	21.7
Діапазон коливань	(19-25)	(17-25)
Міжквартильний діапазон коливань	(20.7-23.0)	(20.4-22.9)
Середнє (стандартне відхилення)	21.9 (1.4)	21.7 (1.4)
<b>Тривалість лікування (тижні)</b>		
Медіана	14.3	13.9
Діапазон коливань	(0-18)	(0-18)
Міжквартильний діапазон коливань	(12.6-15.7)	(10.9-15.7)
Середнє (стандартне відхилення)	13.0 (4.2)	12.5 (4.7)
<b>*Дотримання (%)</b>		
Медіана	99.2	100
Діапазон коливань	6-100	0-100
Міжквартильний діапазон коливань	(92.7-100)	(93.0-100)
Середнє (стандартне відхилення)	93.3 (13.1)	94.0 (12.7)

\*Дотримання розраховувалось за допомогою наступної формули:

Кількість піхвових аплікаторів, використаних з часу останнього відвідування  $\times 100$

Кількість піхвових аплікаторів, що мали бути використані з часу останнього відвідування

Кожні два тижня розраховувався відсоток дотримання та дотримання прийому для певного пацієнта, що ґрунтувалося на середньому значенні всіх відвідувань.

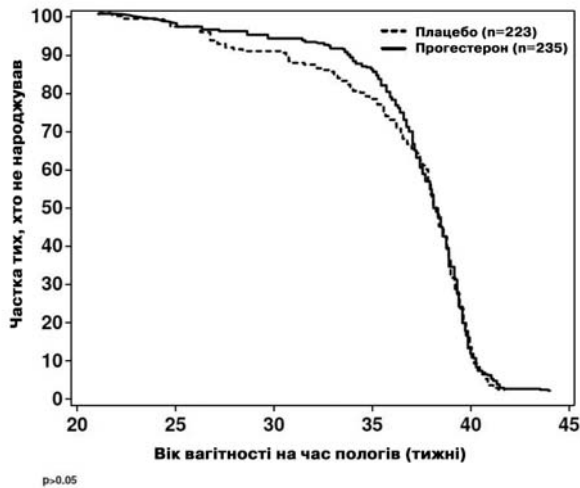
Визначення дотримання засновано на формулі та відсотку, вказаних вище. Пацієнтка вважалася такою, що дотримується лікування, при середньому рівні дотримання >80%.

ка інформованої згоди. Це дослідження зареєстровано в ClinicalTrials.gov, номер NCT00615550.

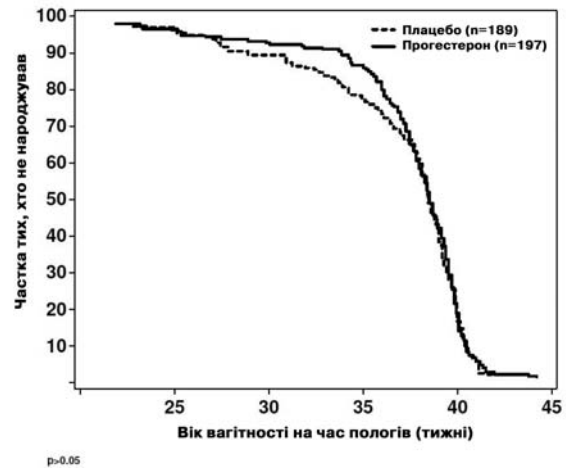
### Наслідки

З 32 091 жінок, яким здійснювалося ультразвукове вимірювання довжини шийки матки від 19 0/7 до 23 6/7 тижнів вагітності, 2,3% (733/32091) мали довжину шийки матки 10–20 мм. З них 465 жінок погодилися брати участь у дослідженні і були випадковійно розподілені; 7

пацієнток прослідити не вдалось (прогестерон n=1, плацебо n=6); 458 жінок було включено до сукупності ІТТ аналізу (піхвовий прогестерон, n=235; плацебо, n=223). На рис. 1 показана схема потоку учасників (див. Додатковий матеріал S3 для докладнішої інформації щодо розподілу пацієнток). Дослідження закінчилося в день пологів останньої учасниці. Шістнадцять відсотків (72/458) жінок попередньо мали передчасні пологи між 20 та 35 тижнями вагітності.



**Рис. 2А.** Аналіз виживання сукупності аналізу «намір лікування» – частка пацієнток, що не народжували згідно з розподілом лікування (прогестерон проти плацебо) Цей рисунок включає всю популяцію (пацієнти з та без попередніх передчасних пологів)



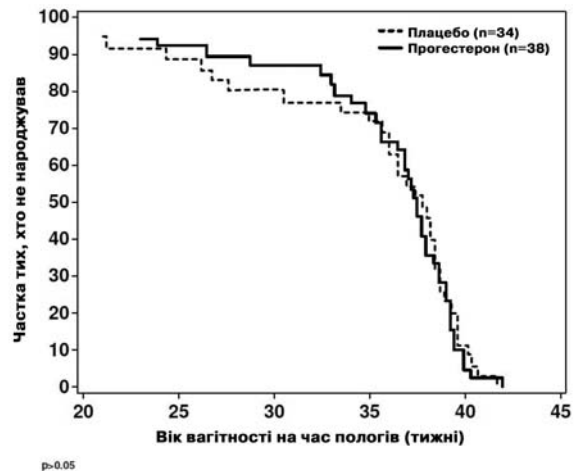
**Рис. 2В.** Аналіз виживання сукупності аналізу «намір лікування» – частка пацієнток, що не народжували згідно з розподілом лікування (прогестерон проти плацебо) Цей рисунок включає пацієнтів без попередніх передчасних пологів

Основні характеристики матерів були подібними в групах плацебо і прогестерону (табл. 1). Не було жодних відмінностей у середній тривалості лікування (14,3 тижня у групі прогестерону та 13,9 тижня у групі плацебо) або середньому дотриманні прийому досліджуваного препарату, повідомленому дослідниками (93,3% стандартне відхилення [SD]  $\pm 13,1$  у групі прогестерону і 94,0% SD  $\pm 12,7$  у групі плацебо) між двома групами.

Хірургічні втручання на шийці матки були проведені у 9,4% (22/235) жінок, розподілених приймати прогестерон, і у 12,6% (28/223) з розподілених до групи плацебо ( $p=0,20$ ).

Шістнадцятьом жінкам після випадковистого обрання (10 у групі прогестерону та 6 у групі плацебо;  $p=0,46$ ) було проведено невідкладне накладання шва на шийку матки.

Пацієнтки, що вживали допіхвово прогестероновий гель, мали значно нижчу частоту передчасних пологів до 33 тижнів вагітності порівняно з тими, кому було призначено плацебо (8,9% [n=21] проти 16,1% [n=36]; ВР 0,55; 95% ДІ 0,33–0,92;  $p=0,02$ ; додатково виправлені [відповідно до розподілу за осередками дослідження та ризиком] ВР 0,54; 95% ДІ 0,33–0,89;  $p=0,01$ ). Тобто 14 жінок із довжиною шийки матки від 10 до 20 мм треба лікувати піхвовим прогестероном для запобігання одному випадку передчасних пологів до 33 тижнів вагітності (95% ДІ 8–87). Навіть після поправки на розподіл за осередками дослідження та ризиком, групами лікування, терміном вагітності на час прийому першої дози препарату, віком матері, довжиною шийки матки, ІМТ та расовою приналежністю з використанням багатовимірної логістичного регресійного аналізу для первинного кінцевого результату вплив піхвового прогестерону залишався значним (виправлені ВР 0,52; 95% ДІ 0,31–0,91;  $p=0,02$ ). Значущого впливу розподілу за осередками дослідження та лікуванням виявлено не було ( $p=0,2$ ). У жінок без попередніх передчасних пологів (84% популяції) введення піхвового прогестерону було пов'язано зі значним зниженням частоти передчасних пологів до 33 тижнів (7,6% [15/197] проти 15,3% [29/189]; ВР 0,50 при 95% ДІ 0,27–0,90;  $p=0,02$ ). Проте зниження частоти передчасних пологів у жінок із попередніми передчасними пологами між 20 та 35 тижнями вагітності не досягло статистичної значущості (15,8% [6/38] проти 20,6% [7/34]; ВР 0,77; 95% ДІ 0,29–2,06;  $p=0,60$ ).



**Рис. 2С.** Аналіз виживання сукупності аналізу «намір лікування» – частка пацієнток, що не народжували згідно з розподілом лікування (прогестерон проти плацебо) Цей рисунок включає пацієнтів з попередніми передчасними пологами

Допіхвове застосування прогестерону також було пов'язане із суттєвим зниженням частоти передчасних пологів до 35 тижнів (14,5% [n=34] проти 23,3% [n=52]; ВР=0,62 при 95% ДІ 0,42–0,92;  $p=0,02$ ) і до 28 тижнів вагітності (5,1% [n=12] проти 10,3% [n=23]; ВР=0,50, 95% ДІ 0,25–0,97;  $p=0,04$ ). На рис. 2 показано аналіз для пацієнток із цілої сукупності ІТТ аналізу (рис. 2А), пацієнток без попередніх передчасних пологів (рис. 2В) та пацієнток із попередніми передчасними пологами (рис. 2С). Криві показують розподіл між пацієнтками, які використовували прогестерон, та пацієнтками групи плацебо. Проте немає різниці у співвідношенні пацієнток, що народили до 37 тижнів. Це тому, що криві сходяться і перекриваються у цій точці. Одним із пояснень цього є те, що призначення піхвового прогесте-

Термін вагітності на час пологів та неонатальні наслідки у жінок, що приймали прогестерон, порівняно до тих, що вживали плацебо, – сукупність аналізу «намір лікування»

Наслідки	Прогестерон (n=235)	Плацебо (n=223)	ВР (95% CI)	p значення
<b>Первинні наслідки</b>				
Передчасні пологи <33+0 тижнів	21/235 (8.9)	36/223 (16.1)	0.55 (0.33-0.92)	0.020
<b>Вторинні наслідки</b>				
Передчасні пологи <28 <sup>+0</sup> тижнів	12/235 (5.1)	23/223 (10.3)	0.50 (0.25-0.97)	0.036
Передчасні пологи <35 <sup>+0</sup> тижнів	34/235 (14.5)	52/223 (23.3)	0.62 (0.42-0.92)	0.016
Передчасні пологи <37 <sup>+0</sup> тижнів	71/235 (30.2)	76/223 (34.1)	0.89 (0.68-1.16)	0.376
Синдром дихальних розладів	7/235 (3.0)	17/223 (7.6)	0.39 (0.17-0.92)	0.026
Бронхолегенева дисплазія	4/235 (1.7)	5/223 (2.2)	0.76 (0.21-2.79)	0.678
Підтверджений сепсис	7/235 (3.0)	6/223 (2.7)	1.11 (0.38-3.24)	0.853
Некротизуючий ентероколіт	5/235 (2.1)	4/223 (1.8)	1.19 (0.32-4.36)	0.797
Внутрішньошлунковий крововилив III/IV ступеня	0/235 (0.0)	1/223 (0.5)	0.32 (0.01-7.73)*	0.305
Перивентрикулярна лейкомаляція	0/235 (0.0)	0/223 (0.0)	Не оцінено	NA
Перинатальна смерть	8/235 (3.4)	11/223 (4.9)	0.69 (0.28-1.68)	0.413
Антенатальна смерть	5/235 (2.1)	6 /223 (2.7)	0.79 (0.25-2.57)	0.700
Неонатальна смерть	3/235 (1.3)	5/223 (2.2)	0.57 (0.14-2.35)	0.431
Будь-яка подія захворюваності/смертності	18/235 (7.7)	30/223 (13.5)	0.57 (0.33-0.99)	0.043
0-4 без ПІТН <sup>†</sup>				0.048
0-4 з ПІТН <sup>†</sup>				0.068
0-6 без ПІТН <sup>†</sup>				0.048
Маса тіла при народженні < 2500 г	60/234 (25.6)	68/220 (30.9)	0.83 (0.62-1.11)	0.213
Маса тіла при народженні < 1500 г	15/234 (6.4)	30/220 (13.6)	0.47 (0.26-0.85)	0.010

\* На основі оцінки Logit з поправкою на безперервність. Дані - це число (%), якщо не вказано інше NA = не застосовується. Невиправлені ВР і ДІ розраховані за допомогою тесту Cochran-Mantel-Haenszel (CMH).

<sup>†</sup> Частота зведених оцінок смертності/захворюваності наведена в додаткових матеріалах, S4.

рону зсунуло частку пацієнтів, які мали б народити дуже передчасно, до пізнішого терміну вагітності. До того ж, прогестерон був пов'язаний зі значним зниженням частоти меншої за 1500 г маси тіла новонароджених (6,4% [15/234] проти 13,6% [30/220]; ВР 0,47; 95% ДІ 0,26–0,85; p=0,01; табл. 2).

Стосовно наслідків для дітей, то новонароджені жінок, що приймали прогестерон, мали значно нижчу частоту СДР, ніж діти, народжені жінками з групи плацебо (3% [n=7] проти 7,6% [n=17]; ВР 0,39; 95% ДІ 0,17–0,92; p=0,03); NNT на користь 22,95% ДІ 12–186. Цей ефект залишався значущим і після поправки на розподіл за осередками дослідження та ризиком (ВР 0,40; 95% ДІ від 0,17 до 0,94; p=0,03). Інші неонатальні наслідки наведено в табл. 2. Були розраховані попередньо визначені зведені оцінки перинатальної смертності та неонатальної захворюваності. Частота будь-якої захворюваності або смертності була значно нижчою у новонароджених матерями, визначеними для вживання прогестерону, порівняно до тих, що приймали плацебо (7,7% [n=18] проти 13,5% [n=30]; ВР 0,57; 95% ДІ 0,33–0,99; p=0,04). Зведені оцінки «шкали 0–4 без відділу інтенсивної терапії новонароджених» і «шкали 0–6 без відділу інтенсивної терапії новонароджених» також були значно нижчими в групі прогестерону порівняно до плацебо (p<0,05 для обох порівнянь). Після поправки на розподіл за осередками дослідження та ризиком ефект піхвового прогестерону на зведені оцінки перинатальної смертності/захворюваності новонароджених

«будь-яка подія захворюваності/смертності», «шкала 0–4 без відділу інтенсивної терапії новонароджених» і «шкала 0–6 без відділу інтенсивної терапії новонароджених» продовжував показувати спрямованість до поліпшення (P=0,054, 0,065 і 0,065 відповідно). Частота розподілу зведених оцінок перинатальної смертності та неонатальної захворюваності представлена в додатковому матеріалі (S4).

Побічні явища у пацієнток, що приймали прогестероновий гель допіхвово або плацебо, були подібними. Частота побічних проявів досліджуваного лікування суттєво не відрізнялася в жінок, що одержували прогестероновий гель, та жінок, що отримували плацебо (12,8% [n=30] проти 10,8% [n=24]; ВР 1,19; 95% ДІ 0,72–1,96; p=0,51); найчастіші побічні прояви досліджуваного лікування спостерігались у 2% жінок і включали піхвовий свербіж, піхвові виділення, піхвовий кандидоз і нудоту. Крім того, не було виявлено якихось ознак небезпеки прогестеронового гелю для плодів чи новонароджених. Щодо даних про пологи і народження, значущих відмінностей у способах народження не було визначено. Спостерігався 1 випадок вади розвитку плода в групі прогестерону і 3 – у групі плацебо (ВР 0,32; 95% ДІ 0,03–3,02; p=0,29). Середні оцінки за шкалою Арга на 1-й та 5-й хвилині були порівняльними між групами дослідження.

**Результати аналізу «сукупності пацієнток, що лікувались»**

Чотириста шістьдесят п'ять жінок були розподілені випадковій; 459 жінок, що отримали хоча б одну дозу

Термін вагітності на час пологів і неонатальні наслідки у жінок, що приймали прогестерон, порівняно до тих, що жували плацебо, – сукупність аналізу «пацієнти, що лікувались»

	Прогестерон (n=235)	Плацебо (n=224)	Невиправлений ВР (СМН) †	р-значення‡	Виправлений ВР (СМН)†	р-значення‡
<b>Термін вагітності на час пологів</b>						
<i>Первинні наслідки</i>						
<33 <sup>+0</sup> тижнів	21 (8,9)	34 (15,2)	0,59 (0.35-0.98)	0,040	0,56 (0,33-0,93)	0,022
<i>Вторинні наслідки</i>						
<28 <sup>+0</sup> тижнів	12 (5,1)	21 (9,4)	0,54 (0.27-1.08)	0,077	0,55 (0,28-1,08)	0,075
<35 <sup>+0</sup> тижнів	34 (14,5)	50 (22,3)	0,65 (0.44-0.96)	0,030	0,61 (0,41-0,90)	0,012
<37 <sup>+0</sup> тижнів	71 (30,2)	74 (33,0)	0,91 (0.70-1.20)	0,516	0,89 (0,68-1,15)	0,377
<b>Неонатальні наслідки</b>						
СДР	7 (3,0)	16 (7,1)	0,42 (0.17-0.99)	0,041	0,42 (0,18-0,97)	0,036
БЛД	4 (1,7)	5 (2,2)	0,77 (0.21-2.80)	0,683	0,78 (0,21-2,83)	0,701
Доведений сепсис	7 (3,0)	5 (2,2)	1,33 (0.43-4.14)	0,617	1,37 (0,45-4,17)	0,577
НЕК	5 (2,1)	4 (1,8)	1,19 (0.32-4.38)	0,792	1,21 (0,34-4,30)	0,769
ВШК III / IV ступеня	0	1 (0,5)	0,32 (0.01-7.76) †	0,306	0,32 (0.01-7.48)†	0,307
ПВЛ	0	0	не врахований	NA	не врахований	NA
Перинатальна смерть	8 (3,4)	10 (4,5)	0,76 (0.31-1.90)	0,559	0,78 (0,31-1,97)	0,596
Неонатальна смерть	3 (1,3)	5 (2,2)	0,57 (0.14-2.37)	0,435	0,57 (0,14-2,36)	0,436
Будь-яка подія захворюваності/смертності	18 (7,7)	28 (12,5)	0,61 (0,35-1,08)	0,085	0,62 (0,36-1,08)	0,088
Маса тіла при народженні <2500 г	60/234 (25,6)	67/218 (30,7)	0,83 (0.62-1.12)	0,229	0,83 (0,62-1,11)	0,204
<1500 г	15/234 (6,4)	29/218 (13,3)	0,48 (0.27-0.87)	0,014	0,49 (0,27-0,88)	0,014

\* Невиправлені ВР і ДІ розраховані за допомогою методу Cochran-Mantel-Haenszel (СМН); р - значення, засноване на СМН тесті

† ВР і ДІ розраховані з використанням СМН методу з поправкою на розподіл за медичними осередками та ризиком; Р-значення, засноване на СМН тесті з поправкою на розподіл за медичними осередками та ризиком на основі оцінки Logit з поправкою на безперервність

Дані - це число (%); NA = не застосовується.

досліджуваного препарату, були включені до аналізу (піхвовий гель прогестерону, n=235; плацебо, n=224) і представляли «сукупність пацієнок, що лікувались». Шістнадцять відсотків (71/459) жінок попередньо мали передчасні пологи між 20 та 35 тижнями вагітності.

Не знайдено якихось відмінностей в основних характеристиках пацієнок, у середній тривалості лікування (14,3 тижня в групі піхвового прогестерону і 13,9 тижня в групі плацебо) або в середньому дотриманні прийому досліджуваного препарату, повідомленому дослідниками (93,3% стандартне відхилення [SD] +/-13,1 у групі прогестерону і 94,5% SD +/-10,9 у групі плацебо), між двома групами.

Дивись результати первинних і вторинних наслідків у табл. 3.

Після поправки на розподіл за осередками дослідження та ризиком (передчасні пологи в анамнезі) вплив піхвового прогестерону залишився значним для зменшення первинної кінцевої точки частоти передчасних пологів до 33 тижнів вагітності (8,9% [21/235] проти 15,2% [34/224]; ВР 0,56; 95% ДІ 0,33–0,93; р=0,02), а також частоти СДР (3,0% [7/235] проти 7,1% [16/224]; ВР 0,42; 95% ДІ 0,18–0,97; р=0,04). Попередньо визначена шкала для оцінки перинатальної смертності та неонатальної захворюваності була розрахована, як описано вище: “0–4 шкала без ПІТН”, “0–4 шкала з ПІТН” і “0–6 шкала без ПІТН” (р=0,113; 0,103 і 0,113, відповідно, для прогестерону проти плацебо).

Побічні явища були порівняльними для пацієнок, які отримували піхвовий гель прогестерону, і тими, хто отримував плацебо. Частота побічних проявів, пов'язаних із досліджуваним лікуванням, суттєво не відрізнялась у жінок, які отримували піхвовий гель прогестерону, та тими, хто отримував пла-

цебо (13% [30/235] проти 11% [24/224]; ВР 1,14; 95% ДІ 0,72–1,80; р=0,59); найбільш часті побічні ефекти, пов'язані з досліджуваним лікуванням, що спостерігались у 2% жінок, включали піхвовий свербіж, піхвові виділення, піхвовий кандидоз і нудоту. Крім того, не було виявлено ознак небезпеки допіхвового живання прогестеронового гелю для плода чи новонародженого. Що стосується даних про пологи та народження, якихось відмінностей у способах розродження не було виявлено. Спостерігався 1 випадок вади розвитку в групі прогестерону і 3 – в групі плацебо. Середня оцінка за шкалою Аpgar на 1-й і 5-й хвилині між досліджуваними групами була подібною. Жінки, розподілені приймати прогестероновий гель, мали нижчу частоту народження дітей з масою тіла <1500 г порівняно з групою плацебо (6,4% [15/234] проти 13,3% [29/218]; ВР 0,49; 95% ДІ 0,27–0,88; р=0,01).

#### Результати аналізу «сукупності відповідності»:

У підгрупі «сукупності пацієнтів, що лікувались» було здійснено попередній аналіз (n=387) з виключенням тих жінок, що дотримувались визначеного режиму лікування <80% (n=53), тих, у кого не було задокументованих даних про пологи (n=4), та тих, кому накладався обвідний шов на шийку матки (n=17).

До того ж, одна жінка мала одночасно <80% відповідності режиму лікування та обвідний шов, ще одна не надала даних про пологи і мала обвідний шов.

Цей аналіз «сукупності відповідності» (84% [387/459] «сукупності пацієнок, що лікувались») показав при попередньому аналізі, що пацієнти, розподілені приймати прогестероновий гель, мали значно нижчу частоту передчасних пологів <28 тижнів вагітності, ніж ті, що приймали плацебо (3,1% [6/194] проти 7,8% [15/193]; ВР 0,40; ДІ 0,16–1,00;



Термін вагітності на час пологів і неонатальні наслідки у жінок, що приймали прогестерон, порівняно до тих, що вживали плацебо, – сукупність аналізу «сукупність відповідності»

	Прогестерон (n=235)	Плацебо (n=224)	Невправлений ВР (СМН) †	p-значення†	Виправлений ВР (СМН)†	p-значення†
<b>Термін вагітності на час пологів</b>						
<b>Первинні наслідки</b>						
<33 <sup>го</sup> тижнів	11 (5,7%)	25 (13,0%)	0,44 (0.22-0.86)	0,014	0,42 (0.22-0.82)	0,009
<b>Вторинні наслідки</b>						
<28 <sup>го</sup> тижнів	6 (3,1)	15 (7,8)	0,40 (0.16-1.00)	0,043	0,40 (0.16-1.03)	0,048
<35 <sup>го</sup> тижнів	20 (10,3)	39 (20,2)	0,51 (0.31-0.84)	0,007	0,50 (0.31-0.82)	0,005
<37 <sup>го</sup> тижнів	52 (26,8)	59 (30,6)	0,88 (0.64-1.20)	0,413	0,85 (0.62-1.17)	0,326
<b>Неонатальні наслідки</b>						
СДР	7 (3,6)	14 (7,3)	0,50 (0.21-1.21)	0,114	0,48 (0.19-1.17)	0,098
БЛД	3 (1,6)	4 (2,1)	0,75 (0.17-3.29)	0,698	0,85 (0.18-3.90)	0,832
Доведений сепсис	6 (3,1)	5 (2,6)	1,19 (0.37-3.85)	0,767	1,18 (0.35-3.92)	0,789
НЕК	4 (2,1)	3 (1,6)	1,33 (0.30-5.85)	0,708	1,41 (0.34-5.80)	0,634
ВШК III / IV ступеня	0	1 (0,5)	0,33 (0.01-8.09) ‡	0,316	0,39 (0.02-8.93) ‡	0,355
ПВЛ	0	0	не врахований	NA	не врахований	NA
Перинатальна смерть	3 (1,6)	6 (3,1)	0,50 (0.13-1.96)	0,309	0,43 (0.10-1.90)	0,248
Неонатальна смерть	2 (1,0)	3 (1,6)	0,66 (0.11-3.93)	0,649	0,70 (0.12-4.18)	0,697
Будь-яка подія захворюваності/ смертності	11 (5,7)	21 (10,9)	0,52 (0.26-1.05)	0,063	0,50 (0.24-1.03)	0,053
Маса тіла при народженні <2500 г	45 (23,2)	54/192(28,1)	0,82 (0.59-1.16)	0,268	0,80 (0.57-1.13)	0,210
<1500 г	8 (4,1)	22/192 (11,5)	0,36 (0.16-0.79)	0,007	0,37 (0.17-0.80)	0,008

p=0,04), <33 тижнів вагітності (5,7% [11/194] проти 13,0% [25/193]; ВР 0,44; ДІ 0,22–0,86; p=0,01) і <35 тижнів вагітності (10,3% [20/194] проти 20,2% [39/193]; ВР 0,51; ДІ 0,31–0,84; p<0,01). Істотних відмінностей у частоті передчасних пологів до 37 тижнів вагітності не виявлено (26,8% [52/194] проти 30,6% [59/193]; ВР 0,88; ДІ 0,64–1,20; p=0,41). Первинні і вторинні наслідки, СДР і будь-які події захворюваності і смертності наведені в табл. 4. Після поправки на розподіл за осередками дослідження та ризиком вплив допіхвового прийому прогестеронового гелю залишався значущим для скорочення первинної кінцевої точки – частоти передчасних пологів до 33 тижнів вагітності (ВР 0,42; 95% ДІ 0,22–0,82; p<0,01) і <35 тижнів (ВР 0,50; 95% ДІ 0,31–0,82; p<0,01). Попередньо визначена шкала для оцінки перинатальної смертності та неонатальної захворюваності була розрахована, як описано вище: “0–4 шкала без ПІТН”, “0–4 шкала з ПІТН” і “0–6 шкала без ПІТН” і показала тенденцію до значущості (p=0,058; 0,049 і 0,058 відповідно).

Отже, не одержано даних про небезпеку застосування прогестеронового гелю допіхвово, а докази ефективності його вживання показані для обох додаткових сукупностей аналізу.

### Обговорення

**Основні висновки дослідження.** Призначення жінкам із вкороченою шийкою матки (10–20 мм) прогестеронового гелю допіхвово мало такі наслідки: 1) істотне зниження частоти передчасних пологів <33 (первинна кінцева точка), <35 та <28 тижнів вагітності; 2) значне зниження частоти СДР; 3) подібна для пацієнток, що приймали прогестероновий гелю чи плацебо, частота пов’язаних із лікуванням побічних проявів; 4) відсутність ознак небезпеки.

**Клінічне значення дослідження.** Запобігання передчасним пологам є одним з основних медичних пріоритетів. Кінцевою метою заходів, спрямованих на зменшення частоти

ти передчасних пологів, є покращання наслідків у немовлят. На сьогоднішній день жодний захід у безсимптомних пацієнтів із чинником підвищеного ризику не показав одночасного зниження частоти передчасних пологів і поліпшення наслідків у немовлят за відсутності ознак небезпеки. Результати ж цього дослідження показують, що поєднаний підхід, при якому піхвова ультразвукове вимірювання довжини шийки матки використовувалось для визначення пацієнток із підвищеним ризиком передчасних пологів, коли призначався прогестероновий гелю допіхвово від середніх термінів вагітності до терміну пологів, зменшив частоту як передчасних пологів до 33 тижнів вагітності, так і синдрому дихальних розладів – найчастішого ускладнення у недоношених новонароджених. На додаток до первинної і вторинної кінцевих точок, пов’язаних із терміном вагітності, призначення прогестеронового гелю було пов’язано зі значним скороченням частки дітей з будь-якими явищами захворюваності/смертності і продемонструвало значне поліпшення неонатальних наслідків через дві додаткові зведені оцінки, а також значне зменшення кількості дітей із масою тіла при народженні <1500 г. Слід зазначити, що піхвовий прогестероновий гелю добре переносився жінками, і дотримання правил його прийому було високим (>90%).

**Результати в контексті інших досліджень.** Основний результат цього дослідження є аналогічним повідомленому Fonseca за співавторами, який показав, що прогестерон допіхвово (піхвові капсули по 200 мг), призначений жінкам із довжиною шийки матки <15 мм в середньому терміні вагітності 23 тижні, знижував частоту мимовільних передчасних (<34 тижнів) пологів на 44%. У нашому дослідженні набуто зниження частоти передчасних пологів до 33 тижнів у 45%. Цей висновок є беззаперечним тому, що він був підтриманий значним (38%) зниженням частоти передчас-

них пологів <35 тижнів, 50% зниженням <28 тижнів і 53% зменшенням частоти маси тіла при народженні <1500 г. Крім того, зниження частоти передчасних пологів, що спостерігалось у цьому дослідженні, перетворювалось на поліпшення клінічно значущих неонатальних наслідків, таких як синдром дихальних розладів і три зведені оцінки перинатальної смертності/неонатальної захворюваності.

Як у дослідженні Fonseca зі співавторами, так і в нашому, використовувався подібний підхід до визначення пацієнток групи підвищеного ризику, а саме: просівне піхвове ультразвукове дослідження для діагностики вкороченої шийки матки. Відмінності між дослідженнями наступні: 1) з нашого дослідження виключено багатоплодові вагітності, для яких не було підтверджено переваг запобіжного призначення прогестерону [41] чи 17-альфа-гідроксипрогестерону капроату [42, 43]; 2) довжина шийки матки для включення в наше дослідження мала бути 10–20 мм. Пацієнтки з довжиною шийки матки менше 10 мм мають більшу частоту внутрішньоплідної інфекції/запалення [44] і мають менше шансів отримати користь від призначення прогестерону, ніж пацієнтки з довшою шийкою матки. Ми також розширили верхню межу довжини шийки матки до 20 мм, щоб з'ясувати, чи може прогестероновий гель при допіхвовому вживанні мати корисний вплив за межами 15 мм, отже, розширити свій терапевтичний діапазон; 3) протокол лікування в нашому дослідженні починався вже у 20 тижнів вагітності і тривав до 36 6/7 тижнів, натомість Fonseca зі співавторами [23] починали у 24 тижні і припиняли в 34 тижні. Цілком можливо, що раннє лікування може мати корисніші наслідки; 4) форма введення піхвового прогестерону була іншою. Fonseca зі співавторами [23] використовували масло в капсулах, що містили 200 мг прогестерону, ми ж використали біодгезивний гель із 90 мг прогестерону. Було показано біологічну активність допіхвового вживання цього препарату у підтримці вагітності впродовж першого триместру після допоміжних репродуктивних технологій, і результати нашого дослідження показують, що доза була достатньою для зниження частоти передчасних пологів, незважаючи на використання нижчої дози прогестерону. Ми вважаємо, що це пов'язано з біодгезивним характером препарату, що може посилювати біодоступність.

**Сильні сторони та обмеження дослідження.** Сильними сторонами цього дослідження є те, що це було багатоцентрове, плацебо-перевірене, подвійно приховане, випадковісне дослідження з чіткими стандартами для розподілу лікування та приховування справжності лікування. Препарати плацебо і піхвовий гель прогестерону мали однаковий вигляд, було здійснено процедури для зменшення ризику додаткових упереджень. Крім того, ми провели додатковий аналіз чутливості в сукупності аналізу ІТТ для забезпечення сценарію «найгіршого випадку», коли жінки, втрачені для спостереження з тих, які одержували піхвовий прогестерон, вважалися такими, що мали передчасні пологи до 33 тижнів вагітності; жінки, втрачені для спостереження з тих, які отримували плацебо, вважалися такими, що народили вчасно (37 тижнів вагітності).

Навіть при цьому сценарії «найгіршого випадку» в сукупності аналізу ІТТ корисний вплив піхвового прогестерону на частоту передчасних пологів до 33 тижнів вагітності залишався значним (9,3% [22/236] проти 15,7% [36/229];  $VP$  0,59; 95% ДІ 0,36–0,98;  $p=0,04$ ).

Іншою сильною стороною цього дослідження є його позитивна зовнішня вагомість, підтримана наступним: 1) наші основні результати узгоджуються з результатами подібного дослідження [23], в якому перевірявся вплив прогестерону в капсулах на жінок із короткою шийкою матки і одержаний

подібний ефект; 2) частота передчасних пологів у групі плацебо була подібною тій, що повідомлялася у літературі щодо попередніх досліджень [8, 13, 45]; 3) не було взаємодії з приводу лікування різних медичних закладів, задіяних у нашому дослідженні, хоча й була необхідність об'єднати ці заклади для дослідження; 4) багатонаціональний характер дослідження з істотним представленням (близько 30%) кожної з наступних етнічних груп: афро-американська, азійська та європейська. Обмеження цього дослідження полягали в тому, що первинна кінцева точка є замінною щодо неонатальних наслідків. Використання замінних кінцевих точок є притаманним для клінічних досліджень через прагматичні завдання у виконанні дослідження, де неонатальні наслідки є основним результатом інтересу. Наше дослідження не було уповноваженим виявити відмінності результатів відповідно до розподілу за ризиком (наявність чи відсутність попередніх передчасних пологів).

**Ультразвукова довжина шийки матки для виявлення пацієнток із підвищеним ризиком передчасних пологів.**

Наразі добре відомо: чим меншою є довжина шийки матки в середніх термінах вагітності, тим вищим є ризик передчасних пологів [8, 10–19, 21]. Насправді, можна визначити особистий ризик [46] передчасних пологів через використання виміряної ультразвуком довжини шийки матки та інших материнських чинників ризику, як вік матері, етнічна приналежність, показник маси тіла та попередні хірургічні втручання на шийці матки. Серед цих чинників довжина шийки матки, виміряна ультразвуковим дослідженням, є найпотужнішим провісником передчасних пологів і є інформативнішою за дані про наявність попередніх передчасних пологів [10, 13]. Вибір пацієнток для запобіжного призначення гестагенів, заснований лише на даних про наявність попередніх передчасних пологів [32, 47, 48], матиме вплив щодо запобігання передчасним пологам по цілому світові, але обмежений, оскільки більшість жінок, що народжують недоношених дітей, не мають такого анамнезу. Більше того, таку стратегію не можна задіяти для жінок, що не народжували; отже, універсальна оцінка ризику (включно з першовагітними жінками та жінками, що народжували) можлива через використання піхвового ультразвукового дослідження шийки матки. Грунтуючись на спостереженнях нашого дослідження, триває також фармакологічно-економічне дослідження для вирішення проблеми економічної ефективності.

**Вплив прогестерону на шийку матки.** Незважаючи на те, що початково дослідники зосереджувались на впливові прогестерону на міометрій щодо підтримки вагітності [49–58], тепер стало зрозумілим, що цей гормон має біологічний вплив на торочкову й плодову оболонку [59–62] та шийку матки [63–84]. Насправді, прогестерон вважається важливим у впливі на дозрівання шийки матки. Точний механізм запобігання передчасним пологам через дію прогестерону на жінок із короткою шийкою матки не встановлено. Місцевий вплив радше зумовлений високим рівнем прогестерону в крові вагітних жінок [85, 86].

**Відмінності між прогестогенами.** Терміни «прогестоген» та «прогестин» включають у себе як «природний прогестерон», так і синтетичні сполуки з прогестероноподібною дією. Сполука, що використовувалась у цьому дослідженні, є подібною до природного прогестерону, як і в дослідженні Fonseca зі співавторами [23]. У наш час у США, Європі [87] та інших країнах прогестерон є схваленим для підтримки вагітності першого триместру в пацієнток після допоміжних репродуктивних технологій. Профіль безпеки цього препарату добре відомий. На противагу цьому, 17-альфа-гідроксипрогестерону капроат – синтетичний прогестоген – сьогодні не має жодних даних щодо підтримки його викорис-

тання для запобігання передчасним пологам у жінок із короткою шийкою матки.

**Майбутні дослідження.** Потрібні додаткові дослідження для того, щоб визначити, чи може лікування жінок із короткою шийкою матки на початку другого триместру ще більше знизити частоту передчасних пологів [88]. Крім того, важливо визначити, чи жінки з близнюковими вагітностями, що мають коротку шийку матки, також можуть отримати користь від піхвового прогестерону. Попередні негативні результати випадкового клінічного дослідження при близнюкових вагітностях можуть бути пов'язані з включенням пацієнток із довгою шийкою матки, тобто тих, хто не може отримати користі від піхвового прогестерону. Найкращий спосіб лікування пацієнток із довжиною шийки матки <10 мм також залишається невизначеним. Так само, ще належить визначити, чи може піхвовий прогестерон змінити вплив обвідного шва на шийку матки.

**Важливість висновків.** Потенційний вплив вивченого лікування на клінічну практику можна припустити з таких розрахунків, що слід пролікувати 14 пацієнток для запобігання одних передчасних пологів до 33 тижнів вагітності. Понад те, 22 жінок необхідно пролікувати для запобігання одному випадку СДР. Ці цифри добре порівнюються з подібними для двох заходів, що широко застосовуються в акушерстві, при яких слід пролікувати сульфатом магнію 100 пацієнток із прееклампсією для запобігання одного випадку еклампсії [89] і 13 жінок з високим ризиком передчасних пологів мають отримати допологово кортикостероїди для запобігання одного випадку СДР [90].

**Наслідки для клінічної практики.** Головний висновок цього дослідження для клінічної практики: загальні просвінні ультразвукові дослідження жінок з піхвовим вимірюванням довжини шийки матки в середньому терміні вагітності для виявлення пацієнток із високим ризиком тепер можуть бути поєднані із запобіжним заходом – призначенням прогестеронового гелю допіхвово з метою зниження частоти передчасних пологів та поліпшення неонатальних наслідків. Це можна робити безпечно та зручно.

#### Автори

SSH, RR, DV, SF, JB, MK, JV, YT, PSP, PS, AD, VP, JO, VA, OY, WK, BD, HS, LM, DM, MTG, GWC сприяли задуму, плануванню, керуванню та тлумаченню даних, складанню й критичному перегляду рукописів щодо важливого інтелектуального змісту та затвердженню остаточної версії для друку. JAP, LS, ACA сприяли аналізу та тлумаченню даних, а також розробці й критичному перегляду рукописів щодо важливого інтелектуального змісту та затвердженню остаточної версії для друку. Усі автори бачили і затвердили остаточний проект.

#### Дослідники, що брали участь у дослідженні

Автори хотіли б висловити подяку дослідникам, що брали участь у цьому дослідженні: **Belarus**, Republic of, L. Mazheika, S. Zanko; **Chile**, J. Ortiz Castro, E. Oyarzun; **Czech Republic**, P. Calda; **India**, S. Fusey, P. Sambarey, Y. Trivedi, D. Vidyadhari, J. Vijayaraghavan; **Israel**, A. Bashiri, Y. Hazan, I. Hendler; **Italy**, M.T. Gervasi; **Russia**, A. Mikhailov; **South Africa**, P. Soma-Pillay; **Ukraine**, V. Astakhov, D. Manchulenko, V. Potapov, A. Senchuk, O. Yuzko; **United States**, R. Artal, J. Balducci, J. Baxter, M. Beall, L. Bracero, B. Dattel, G.W. Creasy, A. Dayal, S.S. Hassan, B. Howard, J. Hwang, G. Kazzi, M. Khandelwal, W. Kinzler, J. Kipikasa, J. O'Brien, A. Odibo, K. Porter, R. Quintero, R. Romero, H. Sehdev, A. Sheikh, C. Weiner, D. Wing, Y.C. Yang. **Дослідники хотіли б подякувати наступним координаторам дослідження:** J. Bieda, S. Krafft, J.R. Parella, K. Zubovskiy.

#### Роль джерела фінансування

Дослідники, перераховані як автори, відповідали за планування дослідження, збір даних та тлумачення результатів аналізу даних. The Perinatology Research Branch of the National Institute of Child Health and Human Development (NICHD)/National Institutes of Health (NIH) відповідав за написання звіту та прийняття рішення про подання статті до друку. Джерела фінансування (NICHD/NIH and Columbia Laboratories, Inc.) не були залучені до написання звіту або прийняття рішення щодо подання статті до друку.

#### Конфлікт інтересів

SSH, RR, MTG, ACA, WK, and LS не мають конфлікту інтересів. Автори-дослідники DV, SF, JB, MK, JV, YT, PS-P, PS, AD, VP, JO'B, VA, OY, BD, HS, LM and DM провели це дослідження за підтримки грантів від Columbia Laboratories, Inc. для конкретної мети проведення цього дослідження. Строки та умови одержання грантів відповідали звичайним для такого виду досліджень, підтриманих промисловістю, і всі оплати не залежали від результатів дослідження. Крім того, JB and JO'B також отримали оплату дорадчих послуг та подорожей, пов'язаних із нарадами Preterm Birth Advisory Committee щодо цього проекту. JO'В є винахідником патенту на використання прогестерону для запобігання передчасним пологам. JAP отримав компенсацію як консультант Columbia Laboratories, Inc. зі статистики. GWC є співробітником Columbia Laboratories, Inc.

#### Подяки

Це клінічне дослідження було проведено відповідно до Clinical Trials Agreement між Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) of the National Institutes of Health (NIH), Department of Health and Human Services (DHHS) of the United States, and Columbia Laboratories, Inc., Livingston, New Jersey, USA. Робота виконана за підтримки, зокрема, Intramural Program of NICHD.

Ми хотіли б подякувати пацієнткам, які брали участь у цьому дослідженні, а також координаторам, лікарям, медсестрам, фахівцям з ультразвукової діагностики та керівним працівникам, які допомагали в проведенні нашого дослідження.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Preterm Birth Causes, Consequences, and Prevention, Committee on Understanding Premature Birth and Assuring Healthy Outcomes, Board on Health Sciences Policy; Washington, D.C.: Institute of Medicine of the Academies, The National Academies press, Washington D.C. 2007.
2. Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Meriardi M, Requejo JH, Rubens C, Menon R, Van Look PF. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. Bull World Health Organ 2010;88:31-38.
3. Andersen HF, Nugent CE, Wanty SD, Hayashi RH. Prediction of risk for preterm delivery by ultrasonographic measurement of cervical length. Am J Obstet Gynecol 1990;163:859-867.
4. Kushnir O, Vigil DA, Izquierdo L, Schiff M, Curet LB. Vaginal ultrasonographic assessment of cervical length changes during normal pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1990;162:991-993.
5. Okitsu O, Mimura T, Nakayama T, Aono T. Early prediction of preterm delivery by transvaginal ultrasonography. Ultrasound Obstet Gynecol 1992;2:402-409.
6. Tongsong T, Kampranath P, Srisomboon J, Wanapirak C, Piyamongkol W, Sirichotiyakul S. Single transvaginal sonographic measurement of cervical length early in the third trimester as a predictor of preterm delivery. Obstet Gynecol 1995;86:184-187.
7. Hasegawa I, Tanaka K, Takahashi K, Tanaka T, Aoki K, Torii Y, Okai T, Saji F, Takahashi T, Sato K, Fujimura M, Ogawa Y. Transvaginal ultrasonographic cervical assessment for the prediction of preterm delivery. J Matern Fetal Med 1996;5:305-309.
8. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad A, Das A, Thom E,



- McNellis D, Copper RL, Johnson F, Roberts JM. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. *N Engl J Med* 1996;334:567-572.
9. Berghella V, Tolosa JE, Kuhlman K, Weiner S, Bolognese RJ, Wapner RJ. Cervical ultrasonography compared with manual examination as a predictor of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:723-730.
10. Heath VC, Southall TR, Souka AP, Elisseou A, Nicolaides KH. Cervical length at 23 weeks of gestation: prediction of spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:312-317.
11. Taipale P, Hiilesmaa V. Sonographic measurement of uterine cervix at 18-22 weeks' gestation and the risk of preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1998;92:902-907.
12. Watson WJ, Stevens D, Welter S, Day D. Observations on the sonographic measurement of cervical length and the risk of premature birth. *J Matern Fetal Med* 1999;8:17-19.
13. Hassan SS, Romero R, Berry SM, Dang K, Blackwell SC, Treadwell MC, Wolfe HM. Patients with an ultrasonographic cervical length  $\leq 15$  mm have nearly a 50% risk of early spontaneous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1458-1467.
14. Heath VC, Daskalakis G, Zagaliki A, Carvalho M, Nicolaides KH. Cervicovaginal fibronectin and cervical length at 23 weeks of gestation: relative risk of early preterm delivery. *BJOG* 2000;107:1276-1281.
15. Hibbard JU, Tart M, Moawad AH. Cervical length at 16-22 weeks' gestation and risk for preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2000;96:972-978.
16. Owen J, Yost N, Berghella V, Thom E, Swain M, Dildy GA, 3rd, Miodovnik M, Langer O, Sibai B, McNellis D. Mid-trimester endovaginal sonography in women at high risk for spontaneous preterm birth. *JAMA* 2001;286:1340-1348.
17. To MS, Skentou C, Liao AW, Cacho A, Nicolaides KH. Cervical length and funneling at 23 weeks of gestation in the prediction of spontaneous early preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:200-203.
18. Guzman ER, Walters C, Ananth CV, O'Reilly-Green C, Benito CW, Palermo A, Vintzileos AM. A comparison of sonographic cervical parameters in predicting spontaneous preterm birth in high-risk singleton gestations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:204-210.
19. Matijevic R, Grgic O, Vasilj O. Is sonographic assessment of cervical length better than digital examination in screening for preterm delivery in a low-risk population? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85:1342-1347.
20. Crane JM, Hutchens D. Transvaginal sonographic measurement of cervical length to predict preterm birth in asymptomatic women at increased risk: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:579-587.
21. Vaisbuch E, Romero R, Erez O, Kusanovic JP, Mazaki-Tovi S, Gotsch F, Romero V, Ward C, Chaiworapongsa T, Mittal P, Sorokin Y, Hassan SS. Clinical significance of early ( $< 20$  weeks) vs. late (20-24 weeks) detection of sonographic short cervix in asymptomatic women in the mid-trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36:471-481.
22. 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;30:675-686.
23. Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med* 2007;357:462-469.
24. Althuisius SM, Dekker GA, Hummel P, Bekedam DJ, van Geijn HP. Final results of the Cervical Incompetence Prevention Randomized Cerclage Trial (CIPRACT): therapeutic cerclage with bed rest versus bed rest alone. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:1106-1112.
25. Rust OA, Atlas RO, Reed J, van Gaalen J, Balducci J. Revisiting the short cervix detected by transvaginal ultrasound in the second trimester: why cerclage therapy may not help. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:1098-1105.
26. To MS, Alfirevic Z, Heath VC, Cicero S, Cacho AM, Williamson PR, Nicolaides KH. Cervical cerclage for prevention of preterm delivery in women with short cervix: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1849-1853.
27. Berghella V, Odibo AO, Tolosa JE. Cerclage for prevention of preterm birth in women with a short cervix found on transvaginal ultrasound examination: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1311-1317.
28. Alfirevic Z. Cerclage: we all know how to do it but can't agree when to do it. *Obstet Gynecol* 2006;107:219-220.
29. Owen J, Hankins G, Iams JD, Berghella V, Sheffield JS, Perez-Delboy A, Egerman RS, Wing DA, Tomlinson M, Silver R, Ramin SM, Guzman ER, Gordon M, How HY, Knudtson EJ, Szychowski JM, Cliver S, Hautz JC. Multicenter randomized trial of cerclage for preterm birth prevention in high-risk women with shortened midtrimester cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:375. e371-378.
30. Simcox R, Seed PT, Bennett P, Teoh TG, Poston L, Shennan AH. A randomized controlled trial of cervical scanning vs history to determine cerclage in women at high risk of preterm birth (CIRCLE trial). *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:623. e621-626.
31. Arabin B, Halbesma JR, Vork F, Hubener M, van Eyck J. Is treatment with vaginal pessaries an option in patients with a sonographically detected short cervix? *J Perinat Med* 2003;31:122-133.
32. O'Brien JM, Adair CD, Lewis DF, Hall DR, Defranco EA, Fusey S, Soma-Pillay P, Porter K, How H, Schackis R, Eller D, Trivedi Y, Vanburen G, Khandelwal M, Trofatter K, Vidyadhari D, Vijayaraghavan J, Weeks J, Dattel B, Newton E, Chazotte C, Valenzuela G, Calda P, Bsharat M, Creasy GW. Progesterone vaginal gel for the reduction of recurrent preterm birth: primary results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:687-696.
33. O'Brien JM, Defranco EA, Adair CD, Lewis DF, Hall DR, How H, Bsharat M, Creasy GW. Effect of progesterone on cervical shortening in women at risk for preterm birth: secondary analysis from a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34:653-659.
34. DeFranco EA, O'Brien JM, Adair CD, Lewis DF, Hall DR, Fusey S, Soma-Pillay P, Porter K, How H, Schackis R, Eller D, Trivedi Y, Vanburen G, Khandelwal M, Trofatter K, Vidyadhari D, Vijayaraghavan J, Weeks J, Dattel B, Newton E, Chazotte C, Valenzuela G, Calda P, Bsharat M, Creasy GW. 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;30:697-705.
35. ACOG Committee on Practice Bulletins - Obstetrics. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetricians-gynecologists. Number 55, September 2004 (replaces practice pattern number 6, October 1997). *Management of Postterm Pregnancy*. *Obstet Gynecol* 2004;104:639-646.
36. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) adopts Consolidated Guideline on Good Clinical Practice in the Conduct of Clinical Trials on Medicinal Products for Human Use. *Int Dig Health Legis* 1997;48:231-234.
37. Dixon JR, Jr. The International Conference on Harmonization Good Clinical Practice Guideline. *Qual Assur* 1998;6:65-74.
38. Altman DG. Confidence intervals for the number needed to treat. *BMJ* 1998;317:1309-1312.
39. Guidance for Industry: Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoeconomic Assessment; U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration; Center for Drug Evaluation and Research (CDER); Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). 2005 [cited; Available from: <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM126834.pdf>]
40. Review by the Division of Reproductive and Urologic Products Food and Drug Administration August 2, 2006 [cited; Available from: (<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4227B1-02-01-FDA-Background.pdf>)]
41. Norman JE, Mackenzie F, Owen P, Mactier H, Hanretty K, Cooper S, Calder A, Mires G, Danielian P, Sturgiss S, MacLennan G, Tydeman G, Thornton S, Martin B, Thornton JG, Neilson JP, Norrie J. Progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancy (STOPPIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled study and meta-analysis. *Lancet* 2009;373:2034-2040.
42. Rouse DJ, Caritis SN, Peaceman AM, Sciscione A, Thom EA, Spong CY, Varner M, Malone F, Iams JD, Mercer BM, Thorp J, Sorokin Y, Carpenter M, Lo J, Ramin S, Harper M, Anderson G. A trial of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate to prevent prematurity in twins. *N Engl J Med* 2007;357:454-461.
43. Combs CA, Garite T, Maurel K, Das A, Porto M. 17-hydroxyprogesterone caproate for twin pregnancy: a double-blind, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:221 e221-228.
44. Vaisbuch E, Hassan SS, Mazaki-Tovi S, Nhan-Chang CL, Kusanovic JP, Chaiworapongsa T, Dong Z, Yeo L, Mittal P, Yoon BH, Romero R. Patients with an asymptomatic short cervix ( $\leq 15$  mm) have a high rate of sub-clinical intraamniotic inflammation: implications for patient counseling. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:433 e431-438.
45. Berghella V, Roman A, Daskalakis C, Ness A, Baxter JK. Gestational age at cervical length measurement and incidence of preterm birth. *Obstet Gynecol* 2007;110:311-317.
46. Celik E, To M, Gajewska K, Smith GC, Nicolaides KH. Cervical length and obstetric history predict spontaneous preterm birth: development and validation of a model to provide individualized



- risk assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:549-554.
47. da Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MH, Zugaib M. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:419-424.
48. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, Dombrowski MP, Sibai B, Moawad AH, Spong CY, Hauth JC, Miodovnik M, Varner MW, Leveno KJ, Caritis SN, Iams JD, Wapner RJ, Conway D, O'Sullivan MJ, Carpenter M, Mercer B, Ramin SM, Thorp JM, Peaceman AM, Gabbe S. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Units Network. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med* 2003;348:2379-2385.
49. Word RA, Cornwell TL. Regulation of cGMP-induced relaxation and cGMP-dependent protein kinase in rat myometrium during pregnancy. *Am J Physiol* 1998;274:C748-756.
50. Fomin VP, Cox BE, Word RA. Effect of progesterone on intracellular Ca<sup>2+</sup> homeostasis in human myometrial smooth muscle cells. *Am J Physiol* 1999;276:C379385.
51. Pieber D, Allport VC, Hills F, Johnson M, Bennett PR. Interactions between progesterone receptor isoforms in myometrial cells in human labour. *Mol Hum Reprod* 2001;7:875-879.
52. Mesiano S, Chan EC, Fitter JT, Kwek K, Yeo G, Smith R. Progesterone withdrawal and estrogen activation in human parturition are coordinated by progesterone receptor A expression in the myometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2924-2930.
53. Condon JC, Jeyasuria P, Faust JM, Wilson JW, Mendelson CR. A decline in the levels of progesterone receptor coactivators in the pregnant uterus at term may antagonize progesterone receptor function and contribute to the initiation of parturition. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:9518-9523.
54. Madsen G, Zakar T, Ku CY, Sanborn BM, Smith R, Mesiano S. Prostaglandins differentially modulate progesterone receptor-A and -B expression in human myometrial cells: evidence for prostaglandin-induced functional progesterone withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1010-1013.
55. Condon JC, Hardy DB, Kovaric K, Mendelson CR. Up-regulation of the progesterone receptor (PR)-C isoform in laboring myometrium by activation of nuclear factor-kappaB may contribute to the onset of labor through inhibition of PR function. *Mol Endocrinol* 2006;20:764-775.
56. Hardy DB, Janowski BA, Corey DR, Mendelson CR. Progesterone receptor plays a major antiinflammatory role in human myometrial cells by antagonism of nuclear factor-kappaB activation of cyclooxygenase 2 expression. *Mol Endocrinol* 2006;20:2724-2733.
57. Merlino AA, Welsh TN, Tan H, Yi LJ, Cannon V, Mercer BM, Mesiano S. Nuclear progesterone receptors in the human pregnancy myometrium: evidence that parturition involves functional progesterone withdrawal mediated by increased expression of progesterone receptor-A. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1927-1933.
58. Renthal NE, Chen CC, Williams KC, Gerard RD, Prange-Kiel J, Mendelson CR. miR-200 family and targets, ZEB1 and ZEB2, modulate uterine quiescence and contractility during pregnancy and labor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:2082820833.
59. Pieber D, Allport VC, Bennett PR. Progesterone receptor isoform A inhibits isoform B-mediated transactivation in human amnion. *Eur J Pharmacol* 2001;427:7-11.
60. Oh SY, Kim CJ, Park I, Romero R, Sohn YK, Moon KC, Yoon BH. Progesterone receptor isoform (A/B) ratio of human fetal membranes increases during term parturition. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1156-1160.
61. Lee RH, Stanczyk FZ, Stolz A, Ji Q, Yang G, Goodwin TM. AKR1C1 and SRD5A1 messenger RNA expression at term in the human myometrium and chorioamniotic membranes. *Am J Perinatol* 2008;25:577-582.
62. Merlino A, Welsh T, Erdonmez T, Madsen G, Zakar T, Smith R, Mercer B, Mesiano S. Nuclear progesterone receptor expression in the human fetal membranes and decidua at term before and after labor. *Reprod Sci* 2009;16:357-363.
63. Csapo AI, Resch B, Csapo EF, Salau G. Effects of antiprogesterone on pregnancy. I. Midpregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1979;133:176-183.
64. Saito Y, Takahashi S, Maki M. Effects of some drugs on ripening of uterine cervix in nonpregnant castrated and pregnant rats. *Tohoku J Exp Med* 1981;133:205-220.
65. Zuidema LJ, Khan-Dawood F, Dawood MY, Work BA, Jr. Hormones and cervical ripening: dehydroepiandrosterone sulfate, estradiol, estrin, and progesterone. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:1252-1254.
66. Hegele-Hartung C, Chwalisz K, Beier HM, Elger W. Ripening of the uterine cervix of the guinea-pig after treatment with the progesterone antagonist onapristone (ZK 98.299): an electron microscopic study. *Hum Reprod* 1989;4:369-377.
67. Stiemer B, Elger W. Cervical ripening of the rat in dependence on endocrine milieu; effects of antigestagens. *J Perinat Med* 1990;18:419-429.
68. Norman J. Antiprogesterones. *Br J Hosp Med* 1991;45:372-375.
69. Ito A, Imada K, Sato T, Kubo T, Matsushima K, Mori Y. Suppression of interleukin 8 production by progesterone in rabbit uterine cervix. *Biochem J* 1994;301 (Pt 1):183-186.
70. Mahendroo MS, Cala KM, Russell DW. 5 alpha-reduced androgens play a key role in murine parturition. *Mol Endocrinol* 1996;10:380-392.
71. Chwalisz K, Garfield RE. Regulation of the uterus and cervix during pregnancy and labor. Role of progesterone and nitric oxide. *Ann N Y Acad Sci* 1997;828:238-253.
72. Elliott CL, Brennand JE, Calder AA. The effects of mifepristone on cervical ripening and labor induction in primigravidae. *Obstet Gynecol* 1998;92:804-809.
73. Mahendroo MS, Porter A, Russell DW, Word RA. The parturition defect in steroid 5alpha-reductase type 1 knockout mice is due to impaired cervical ripening. *Mol Endocrinol* 1999;13:981-992.
74. Stenlund PM, Ekman G, Aedo AR, Bygdeman M. Induction of labor with mifepristone—a randomized, double-blind study versus placebo. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:793-798.
75. Bennett P, Allport V, Loudon J, Elliott C. Prostaglandins, the fetal membranes and the cervix. *Front Horm Res* 2001;27:147-164.
76. Ekman-Ordeberg G, Stjernholm Y, Wang H, Stygar D, Sahlén L. Endocrine regulation of cervical ripening in humans—potential roles for gonadal steroids and insulin-like growth factor-I. *Steroids* 2003;68:837-847.
77. Stjernholm-Vladic Y, Wang H, Stygar D, Ekman G, Sahlén L. Differential regulation of the progesterone receptor A and B in the human uterine cervix at parturition. *Gynecol Endocrinol* 2004;18:41-46.
78. Tornblom SA, Patel FA, Bystrom B, Giannoulis D, Malmstrom A, Sennstrom M, Lye SJ, Challis JR, Ekman G. 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase and cyclooxygenase 2 messenger ribonucleic acid expression and immunohistochemical localization in human cervical tissue during term and preterm labor. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2909-2915.
79. Marx SG, Wentz MJ, Mackay LB, Schlembach D, Maul H, Fittkow C, Given R, Vedernikov Y, Saade GR, Garfield RE. Effects of progesterone on iNOS, COX-2, and collagen expression in the cervix. *J Histochem Cytochem* 2006;54:623-639.
80. Word RA, Li XH, Hnat M, Carrick K. Dynamics of cervical remodeling during pregnancy and parturition: mechanisms and current concepts. *Semin Reprod Med* 2007;25:69-79.
81. Andersson S, Minjarez D, Yost NP, Word RA. Estrogen and progesterone metabolism in the cervix during pregnancy and parturition. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2366-2374.
82. Elovitz MA, Gonzalez J. Medroxyprogesterone acetate modulates the immune response in the uterus, cervix and placenta in a mouse model of preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008;21:223-230.
83. Xu H, Gonzalez JM, Ofori E, Elovitz MA. Preventing cervical ripening: the primary mechanism by which progesterone agents prevent preterm birth? *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:314. e311-318.
84. Yellon SM, Ebner CA, Elovitz MA. Medroxyprogesterone acetate modulates remodeling, immune cell census, and nerve fibers in the cervix of a mouse model for inflammation-induced preterm birth. *Reprod Sci* 2009;16:257-264.
85. Csapo AI, Knobil E, van der Molen HJ, Wiest WG. Peripheral plasma progesterone levels during human pregnancy and labor. *Am J Obstet Gynecol* 1971;110:630-632.
86. Csapo AI, Puri CP, Tarro S. Relationship between timing of ovariectomy and maintenance of pregnancy in the guinea-pig. *Prostaglandins* 1981;22:131-140.
87. United States Food and Drug Administration. Drugs@FDA, Crinone [cited; Available from: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Overview&DrugName=CRINONE>
88. Beta J, Akolekar R, Ventura W, Syngelaki A, Nicolaides KH. Prediction of spontaneous preterm delivery from maternal factors, obstetric history and placental perfusion and function at 11-13 weeks. *Prenat Diagn* 2011;31:75-83.
89. Altman D, Carroli G, Duley L, Farrell B, Moodley J, Neilson J, Smith D. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;359:1877-1890.
90. Sinclair JC. Meta-analysis of randomized controlled trials of antenatal corticosteroid for the prevention of respiratory distress syndrome: discussion. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:335-344.

## Додатковий матеріал

### S1. Визначення неонатальної захворюваності/смертності:

Внутрішньошлунковий крововилив<sup>1</sup> (за даними УЗД мозку або КТ)

I ступінь – субепендимальний крововилив

II ступінь – внутрішньошлунковий крововилив, неускладнений

III ступінь – внутрішньошлунковий крововилив з розширенням шлунків

IV ступінь – внутрішньошлунковий крововилив з розширенням шлунків і розтягненням паренхіми

Некротизуючий ентероколіт<sup>2</sup>

Хірургічний – III стадія – Поширений

- Лікування було хірургічним

Інші знахідки можуть включати:

- перинатальний стрес

- системні прояви, такі як нестабільність температури, летаргія, задишка, брадикардія, прихована або масивна шлунково-кишкова кровотеча, здуття живота, а також септичний шок

- рентгенограми показують: розширення кишки з наявністю ілеусу, відокремлення тонкого кишечника, нерухомі петлі кишечника, pneumatosis intestinalis, газ у ворітній вені, пневмоперитонеум

Клінічний – II стадія – Визначений

- Лікування було медичним

Інші знахідки можуть включати:

- перинатальний стрес

- системні прояви, такі як нестабільність температури, летаргія, задишка, брадикардія, прихована або масивна шлунково-кишкова кровотеча, здуття живота

- рентгенограми показують: розширення кишки з наявністю ілеусу, відокремлення тонкого кишечника, нерухомі петлі кишечника, pneumatosis intestinalis, газ у ворітній вені

Інше – I стадія – підозрюваний

- Спостереження

Інші знахідки можуть включати:

- перинатальний стрес

- системні прояви, як нестабільність температури, летаргія, задишка, брадикардія

- рентгенограми показують: розширення кишки з наявністю ілеусу

Синдром дихальних розладів (діагностика і киснева терапія)

Клінічний діагноз, принаймні, СДР I типу (одне або більше з наступного):

- тахіпное (частота дихання > 60 за хвилину)
- міжреберні, підреберні і груднинні заглиблення
- хрипи на видиху
- ціаноз
- зменшення дихальних шумів
- кисневе лікування (FiO<sub>2</sub> 0.40) до смерті дитини або 24 години

Ретинопатія<sup>3</sup>

I стадія (офтальмоскопічна розмежувальна лінія між звичайними та зміненими судинами)

II стадія (внутрішньосітківкова борозна – борозна, що виникає на сітківці в результаті росту змінених судин)

III стадія (борозна з позасітківковою фіброваскулярною проліферацією – борозна виростає з ділянки змінених судин і поширюється на склоподібне тіло)

Бронхолегенева дисплазія

- Лікування з > 21% O<sub>2</sub>, принаймні 28 днів, або

- O<sub>2</sub> залежність після 36 тижнів вагітності

Доведений сепсис

- Клінічно хвора дитина з підозрою на інфекцію плюс

- Позитивні кров, спинномозкова рідина або посів сечі (отримана катетером/надлобково) або серцево-судинний колапс чи однозначна рентгенівська знахідка

Визначення зведених оцінок неонатальних наслідків:

1) Зведена оцінка неонатальної захворюваності/смертності «шкала від 0 до 4 балів»: ця оцінка була отримана як порядкова шкала, заснована на тяжкості. Оцінка визначалась наступним чином:

0 = немає подій, 1 = одна подія (СДР, БЛД, ВЖК III або IV ступеня, ПВЛ, доведений сепсис або НЕК) без перинатальної смертності, 2 = дві події без перинатальної смертності, 3 = три або більше подій без перинатальної смертності і 4 = перинатальна смертність.

2) «шкала від 0 до 4 балів з днями у ПІТН»: Ця оцінка визначалась наступним чином:

0 = немає подій, 1 = одна подія (СДР, БЛД, ВЖК III або IV ступеня, ПВЛ, доведений сепсис або НЕК) або <5 днів у ПІТН без перинатальної смертності, 2 = дві події або від 5 до 20 днів у ПІТН без перинатальної смертності, 3 = три чи більше подій або > 20 днів у ПІТН без перинатальної смертності і 4 = перинатальна смертність.

3) «шкала від 0 до 6 балів»: Ця оцінка визначалась наступним чином: 0 = немає подій, 1 = одна подія (СДР, БЛД, ВЖК III або IV ступеня, доведений сепсис або НЕК) без перинатальної смертності, 2 = дві події без перинатальної смертності, 3 = три події без перинатальної смертності; 4 = чотири події без перинатальної смертності, 5 = п'ять подій без перинатальної смертності та 6 = перинатальна смертність.

4) Будь-яка подія захворюваності або смертності (так/ні)

### S2. Визначення побічних явищ

Медичний словник з питань регуляторної діяльності (MedDRA) (версія 11.0) був використаний для класифікації всіх побічних проявів, про які повідомлялося в ході дослідження за класом система–орган і переважним віком. Визначались також побічні явища, викликані лікуванням (TEAE). TEAE визначались як ті побічні явища, які або виникали з початком прийому досліджуваного препарату і не пізніше 30 днів після прийому останньої дози досліджуваного препарату, або були на момент початку прийому досліджуваного препарату, але тяжкість їх підвищилась, або стали ближче до досліджуваного препарату в період лікування.

**S3. Профіль дослідження**

У цьому розділі описані пацієнти, що були втрачені для спостереження, а також порушення протоколу.

Пацієнтки, втрачені для подальшого спостереження. Сім пацієнок було втрачено для подальшого спостереження, в яких дослідники не змогли одержати дані про пологи. Шість пацієнок було розподілено до групи плацебо і одна – до групи прогестерону.

Порушення протоколу: перелічено за категоріями:

а. Одна пацієнтка мала довжину шийки матки 21 мм, у той час як верхня межа довжини шийки матки для включення мала бути 20 мм. Ця пацієнтка була випадково розподілена приймати прогестерон.

б. Одна пацієнтка була включена, незважаючи на наявність профілактичного шва на шийці матки. Протокол вимагав, щоб пацієнтки зі швом на шийці матки були виключені з участі. Ця пацієнтка була розподілена до групи плацебо.

в. Одна пацієнтка мала позитивний тест на ВІЛ. У протоколі зазначено, що пацієнтки з позитивною реакцією на ВІЛ мають бути виключені. Вона була розподілена приймати прогестерон.

г. Двом пацієнткам було призначено прогестерон. У протоколі зазначено, що пацієнтки не повинні приймати прогестерон. Ці дві пацієнтки були розподілені приймати прогестерон у дослідженні.

г. На загал, 55 пацієнок почали прийом досліджуваного препарату до або після запланованого проміжку 20–23 6/7 тижнів, як це зазначено в протоколі, зважаючи на дату першої дози досліджуваного препарату і прийняту розраховану дату пологів. Особливі деталі цих пацієнок наступні:

I. 20 пацієнок, розподілених приймати плацебо, почали терапію до 20 тижнів, діапазон коливань 17–19 6/7 тижнів;

II. 9 пацієнок, розподілених приймати прогестерон, почали терапію до 20 тижнів, діапазон коливань 19–19 6/7 тижнів;

III. 7 пацієнок, розподілених приймати плацебо, почали терапію після 23 6/7 тижнів, діапазон коливань 24–25 тижнів;

IV. 19 пацієнок, розподілених приймати прогестерон, почали терапію після 23 6/7 тижнів, діапазон коливань 24–25 3/7 тижнів.

**S4. Розподіл частоти складених оцінок перинатальної смертності/неонатальної захворюваності – набір аналізу «намір лікування»**

0–4 шкала

Оцінка	Плацебо n	Prochieve n
0	192	217
1	11	5
2	8	2
3	0	3
4	11	8

0–4 шкала з ПІТН

Оцінка	Плацебо n	Prochieve n
0	168	194
1	11	6
2	17	19
3	15	8
4	11	8

0–6 шкала

Оцінка	Плацебо n	Prochieve n
0	192	217
1	11	5
2	8	2
3	0	0
4	0	3
5	0	0
6	11	8

**ПОСИЛАННЯ**

1. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. J Pediatr 1978;92:529–34.
2. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. Ann Surg 1978;187:1–7.
3. The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited. Arch Ophthalmol 2005;123:991–99.

# К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ ЖУРНАЛОВ «ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ», «ЗДОРОВЬЕ МУЖЧИНЫ», «СЕМЕЙНАЯ МЕДИЦИНА»

1. Статья должна быть напечатана на одной стороне страницы через 2 интервала (поля слева — 3,5 см, справа — 1 см, сверху и снизу — по 2,5 см).
2. Статья подается на русском языке в 2-х экземплярах, подписанных всеми авторами. Каждый автор должен указать свои данные (фамилию, имя, отчество, научное звание (должность), научную степень, отрасль специализации, место работы, служебный адрес, почтовый индекс, служебный и домашний телефоны, факс).
3. Фамилию автора необходимо указать на первой странице, далее должны следовать название статьи и название организации, на базе которой были проведены исследования, наблюдения и т.д.
4. Текст статьи и материалы к ней должны быть отредактированы и проверены автором. Содержание статьи должно иметь практическую направленность. К статье должны быть приложены все используемые в работе таблицы, иллюстрации, список литературы и акт экспертизы.
5. Ф.И.О. автора, название статьи, резюме и ключевые слова подаются на русском, украинском и английском языках.
6. Требования к иллюстративному материалу:
  - Иллюстрация может быть подана в виде: фотографии, слайда, рентгенограммы, электронного файла.
  - Иллюстрация должна быть подготовлена на высоком качественном уровне.
  - Поданные иллюстрации должны соответствовать основному смыслу статьи.
  - Иллюстрация должна быть максимально разгружена от надписей, которые следует перенести в подпись к ней.
- Подписи к иллюстрациям подаются на листе бумаги в конце статьи.
- Каждая иллюстрация должна иметь общее название.
- На обратной стороне иллюстрации необходимо указать порядковый номер, «верх» либо «низ».
- Иллюстрации следует передавать в отдельном конверте с указанием названия статьи и Ф.И.О. автора.
- В статье следует указать место, где, по мнению автора, желательно было бы поместить иллюстрацию.
- Иллюстрация, поданная в электронном виде, должна быть в формате EPS, TIF или JPEG и иметь разрешение не менее 300 dpi (масштаб 1:1).
7. Таблицы должны быть компактными. Название столбцов и строк должны соответствовать их содержанию, текст подается без сокращений.
8. Список цитированной литературы подается в соответствии с общепринятыми правилами оформления.
9. В статье не допускается сокращения слов, кроме общепринятых в научной литературе. Все измерения подаются в системе единиц СИ.
10. Статья должна содержать практические выводы и рекомендации для клиницистов.
11. Редакция оставляет за собой право редактировать статьи.
12. При несоблюдении указанных требований оформления статьи, редакция возвращает ее авторам без рассмотрения.
13. Статья должна быть записана в формате WORD-97, 98, 2000–2003; размер шрифта — 12 пунктов.
14. Материалы статей, принятых к печати (рукописи, иллюстрации, дискеты), не возвращаются.

## **Статьи просим присылать по адресу:**

Адрес: 03039, Киев, ул. Голосеевская, 13, офис 6.

Тел./факс: (044) 220-15-66, 220-15-67.

«Медицинский издательский дом «Профессионал», e-mail: office@zdr.kiev.ua