

Ефективність комбінованого застосування сублінгвальної та вагінальної форм мікронізованого прогестерону в терапії загрози передчасних пологів

О.В. Голяновський, А.М. Рубінштейн, М.А. Бачинська

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

У статті представлено сучасні дані щодо особливостей етіології та патогенезу, клініки та терапії загрози передчасних пологів. Наведено результати клінічного дослідження ефективності комбінованої терапії сублінгвальною та вагінальною формами мікронізованого прогестерону загрози передчасних пологів в терміні 22–30 тиж.

Ключові слова: загроза передчасних пологів, сублінгвальна форма мікронізованого прогестерону (Лютеїна), вагінальна форма мікронізованого прогестерону, масляний прогестерон.

Передчасні пологи – одна з найгостріших проблем сучасного акушерства. Попри всі напрацювання світової та вітчизняної медичної спільноти частота цієї патології не знижується і становить 6–12% в розвинених країнах, в цілому по Україні цей показник сягає 12%, а за даними деяких спеціалізованих перинатальних центрів показник частоти передчасних пологів наближається до 31% [2, 8]. Щорічно в світі народжується 12–15 млн недоношених дітей, а частота ante-, intra- та перинатальної смертності серед недоношених новонароджених у 15–30 разів перевищує цей показник для дітей, народжених вчасно. Приблизно 50% недоношених новонароджених залишаються глибокими інвалідами (прояви респіраторного дистрес-синдрому, внутрішньоплункових крововиливів, тяжкої ретинопатії та ін.) [10, 11].

Передчасними вважають пологи зі спонтанним початком, прогресуванням пологової діяльності та народженням плода масою більше 500,0 г у термінах вагітності від 22 тиж до 36 тиж + 6 дб [4]. У перебігу передчасних пологів виділяють 2 етапи: загроза передчасних пологів та власне передчасні пологи, що почалися. Приділяючи увагу попередженню та терапії передчасних пологів, акушери-гінекологи, насамперед, намагаються вчасно профілакувати та лікувати загрозу передчасних пологів.

Передчасні пологи розглядають як «великий акушерський синдром», у реалізації якого бере участь низка факторів: інфекційно-запальний процес, плацентарна дисфункція, істміко-цервікальна недостатність, тромбофілії, імунні реакції, екстрагенітальна патологія, нейроендокринні порушення, більшість з яких супроводжуються прогестероновою недостатністю. Багатофакторність цієї патології певним чином пояснює відсутність єдиного вискоєфективного алгоритму профілактики та лікування передчасних пологів [5].

На сьогоднішній день план лікування вагітних із загрозою передчасних пологів включає такі пункти [4, 7]:

1. Токोलітична та спазмолітична терапія.
2. Профілактика респіраторного дистрес-синдрому плода.
3. Гормонотерапія препаратами прогестерону.
4. Метаболічна та дезагрегантна терапія.
5. Фонова терапія залежно від соматичної патології вагітної.

Згідно з останніми даними прогестерон пригнічує експресію генів, що відповідають за скоротливу активність

міометрія, і активує гени, що беруть участь у синтезі оксиду азоту – потужного ендогенного міорелаксанту. Крім того, прогестерон перешкоджає передчасному скороченню шийки матки та блокує утворення в міометрії міжклітинних контактів, необхідних для забезпечення повноцінних скоординованих скорочень. Прогестерону властива потужна нейропротективна дія, що проявляється системною протизапальною активністю; він є антагоністом простагландину F_{2α}.

Токोलітична властивість здебільшого притаманна природним метаболітам натурального прогестерону (5b-прегнанолону, 5b-прегнандіолу, 5b-прегнандіону), які утворюються під час взаємодії прогестерону з ферментом 5b-редуктазою та створюють максимально сильний і повний токолітичний ефект. Взаємодія з ферментами можлива тільки за повної ідентичності ендогенному прогестерону, тому синтетичні аналоги прогестерону не мають таких властивостей [3, 6].

Проте, мікронізований прогестерон (МП), синтезований з рослинної сировини – екзогенний аналог гормону жовтого тіла, повністю ідентичний натуральному та має всі його властивості. У процесі мікронізації невеликі кристали синтезованого прогестерону додають до довгих ланцюгів жирних кислот, що покращує абсорбцію і біодоступність прогестерону за рахунок збільшення площі поверхні та контакту зі слизовими оболонками.

Фармакокінетика і фармакодинаміка прогестерону, а отже і вивчені ефекти залежать від способу введення препарату. За внутрішньом'язового шляху введення спостерігаються надфізіологічні плазмові концентрації прогестерону. *Пероральне застосування виявляє швидке підвищення плазмових концентрацій з подальшим поступовим їх зниженням.* Крім того, за цих способів введення має місце ефект першого проходження гормону через печінку з утворенням декількох біологічно активних метаболітів. За вагінального введення досягають стабільних плазмових концентрацій і постійних концентрацій у тканинах – так званий ефект першого проходження через матку зі спрямованим впливом на ендометрій, крім того, спостерігають мінімальний ризик виникнення системних ефектів. **Сублінгвальна форма** дає можливість досягти найшвидшого ефекту, відсутній первинний метаболізм гормону в печінці, а отже не втрачається його концентрація і, таким чином, ця форма введення має найменш тривалий період напіввиведення [1, 3]. Хоча слід зазначити, що фундаментальних досліджень застосування сублінгвальної форми МП в разі загрози передчасних пологів, не проводили.

На сьогодні, за нашими даними, оптимальною є така комбінація різних форм введення прогестерону: лікування в гострий період доцільно починати із сублінгвальної форми, а після регресу клінічної симптоматики та досягнення відповідної для даного терміну вагітності концентрації гормону в плазмі крові, за відсутності проявів кольпиту, слід перейти пацієнтку на застосування вагінальної форми.

У рекомендаціях Європейського товариства акушерів-гінекологів за 2011 р. у разі високого ризику передчасних пологів рекомендовано призначення вагінальної форми прогестерону з початку II і протягом III триместрів вагітності. Society for Maternal-Fetal Medicine в своїх рекомендаціях за 2012 р. також рекомендує застосування вагінального прогестерону з моменту встановлення діагнозу загрози передчасних пологів і до 36-го тижня гестації за довжини шийки матки ≤ 20 мм (навіть у безсимптомних жінок без передчасних пологів в анамнезі).

У ході дослідження R. Romero і співавторів (2012) встановлено, що на тлі застосування вагінального МП ризик передчасних пологів у терміні до 33 тиж знизився на 42%, крім того, достовірно знизилися показники частоти захворюваності/смертності новонароджених, розвитку респіраторного дистрес-синдрому, потреби в штучній вентиляції легень та ін. [9]. Подібні результати отримали в своїх дослідженнях фахівці Американської асоціації акушерів-гінекологів – застосування натурального прогестерону вагінально зменшує частоту респіраторного дистрес-синдрому новонароджених на 52–61% [12]. Цікавими також є підсумки багаточислового міжнародного дослідження PREGNANT, які свідчать, що використання МП знижує частоту передчасних пологів і респіраторного дистрес-синдрому новонароджених [13].

Проте, незважаючи на доведену в низці клінічних досліджень високу ефективність терапії препаратами прогестерону загрози передчасних пологів, питання про призначення препаратів МП, про найбільш оптимальну форму введення препарату та тривалість лікування залишається дискусійним.

Мета дослідження: вивчити ефективність застосування сублінгвальної та вагінальної форм препарату МП (Лютеїна, Адамед, Польща) в комплексній терапії загрози передчасних пологів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні брали участь 60 вагітних із загрозою передчасних пологів у терміні вагітності 22–30 тиж, які були госпіталізовані та отримали терапію на клінічних базах кафедри акушерства та гінекології № 1 НМАПО імені П.Л. Шупика.

Відбір пацієнток для дослідження проводили за такими критеріями:

1. УЗ-ознаки:

- підвищення тону м'язів міометрія;
- довжина шийки матки менше 20 мм;
- відсутність попередньо діагностованої істміко-цервікальної недостатності (ІЦН).

2. Клінічні ознаки:

- біль ниючого, давлючого, переймоподібного характеру внизу живота, попереку;
- мажучі кров'яні виділення зі статевих шляхів;
- підвищений тонус матки.

3. Зниження рівня прогестерону в плазмі крові.

4. Відсутність супутніх акушерсько-гінекологічних (рубця на матці, вада розвитку матки, попередньо діагностована ІЦН) та екстрагенітальних патологій.

Усі пацієнтки були розподілені на 2 групи:

I група – 30 вагітних, які протягом першої доби отримували магnezіальну токолітичну терапію: $MgSO_4$ 25% 20 мл + Sol. NaCl 0,9% 200 мл; гормональну терапію – сублінгвальна форма МП (Лютеїна) 100 мг ч/з 6 год, тричі, разом з третім прийомом сублінгвальної форми вагітні вводили вагінальну форму МП – 100 мг; системну протизапальну терапію – ректальні свічки з диклофенаком 50 мг два рази на добу. На другу добу вагітні отримували магnezіальну токолітичну терапію: $MgSO_4$ 25% 20 мл + Sol. NaCl 0,9% 200 мл; гормональну терапію – вагінальну форму МП – 150 мг два рази на до-

бу; системну протизапальну терапію – ректальні свічки з диклофенаком 50 мг два рази на добу. На третю добу вагітні отримували гормональну терапію – вагінальну форму МП – 150 мг два рази на добу; комбінований препарат магnezію лактату дигідрату (470 мг) та піридоксину гідрохлориду (5 мг) по 2 таблетки три рази на добу; системну протизапальну терапію – ректальні свічки з диклофенаком 50 мг два рази на добу. На 4–7-у добу вагітні отримували гормональну терапію – вагінальну форму МП – 100 мг два рази на добу; комбінований препарат магnezію лактату дигідрату (470 мг) та піридоксину гідрохлориду (5 мг) по 2 таблетки три рази на добу; системну протизапальну терапію – ректальні свічки з диклофенаком 50 мг за наявності болювих відчуттів.

II група – 30 вагітних, які протягом перших двох діб отримували магnezіальну токолітичну терапію: $MgSO_4$ 25% 20 мл + Sol. NaCl 0,9% 200 мл; гормональну терапію – 2,5% розчин масляного прогестерону 2 мл з внутрішньом'язовим шляхом введення один раз на добу; системну протизапальну терапію – ректальні свічки з диклофенаком 50 мг три рази на добу. На третю добу вагітні отримували гормональну терапію – 2,5% розчин масляного прогестерону 2 мл з внутрішньом'язовим шляхом введення один раз на добу; комбінований препарат магnezію лактату дигідрату (470 мг) та піридоксину гідрохлориду (5 мг) по 2 таблетки три рази на добу; системну протизапальну терапію – ректальні свічки з диклофенаком 50 мг два рази на добу. На 4–7-у добу вагітні отримували гормональну терапію – 2,5% розчин масляного прогестерону 1 мл з внутрішньом'язовим шляхом введення один раз на добу; комбінований препарат магnezію лактату дигідрату (470 мг) та піридоксину гідрохлориду (5 мг) по 2 таблетки три рази на добу; системну протизапальну терапію – ректальні свічки з диклофенаком 50 мг за наявності болювих відчуттів.

Усі пацієнтки обох груп отримали профілактику РДС плода 24 мг дексаметазону внутрішньом'язово (6 мг ч/з 12 год 4 рази).

Відміну гормональних препаратів прогестерону проводили з 8-го дня поступово, під контролем УЗД, відповідно до клінічного стану вагітної. У разі виявлення вкорочення шийки матки до 20 мм та більше ми рекомендували вагітним продовжити застосування вагінальної форми МП (50–100 мг два рази на добу) до 34 тиж вагітності з подальшим поступовим зниженням дози та відміною препарату.

У ході дослідження вивчали такі параметри:

I. Особливості гінекологічного та акушерського анамнезів.

II. Скарги.

III. Лабораторні показники:

- 1) загальний аналіз крові з лейкоцитарною формулою;
- 2) загальний аналіз сечі;
- 3) рівень прогестерону в плазмі крові;
- 4) рівні електролітів Mg^{++} і Ca^{++} в сироватці крові;
- 5) АЛТ, АСТ, ЛФ, загальний білірубін, непрямий білірубін, загальний білок, альбуміни;
- 6) коагулограма: кількість тромбоцитів, АЧТЧ, фібриноген, фібрин, тромбіновий час;
- 7) вагінальний мазок на мікрофлору.

IV. УЗ-показники:

- 1) довжина шийки матки;
 - 2) стан внутрішнього вічка (діаметр, мм);
 - 3) тонус міометрія.
- V. Особливості перебігу пологів та післяпологового періоду:
- 1) спосіб розродження;
 - 2) термін розродження;
 - 3) ускладнення в пологах;
 - 4) оцінка новонародженого на 1-й та 5-й хвилині за шкалою Апгар;
 - 5) ускладнення з боку новонародженого.

Характеристика груп дослідження

Характеристика	I група, n ₁ =30	II група, n ₂ =30
Вік, років	29,5±9,5	29±7,5
Мешканки міста, %	60,0	56,7
Мешканки села, %	40,0	43,3
Працюючі, %	36,7	33,3
Домогосподарки, %	63,3	66,7
Курці, %	3,3	6,7
Першородиллі, %	43,3	50,0
Повторнородиллі, %	56,7	50,0
Передчасні пологи в анамнезі, %	26,7	20,0

Статистичне оброблення отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері за допомогою офісних програм «Microsoft Excel» із використанням основних статистичних методів розрахунку. Достовірність різниці середніх значень визначали з обчисленням t-критерію Стьюдента, порівняння вибірок, що містили якісні ознаки, проводили за коефіцієнтом Фішера.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Групи жінок були репрезентативними за віком, місцем проживання, соціальним статусом, станом соматичного здоров'я та паритетом (табл. 1).

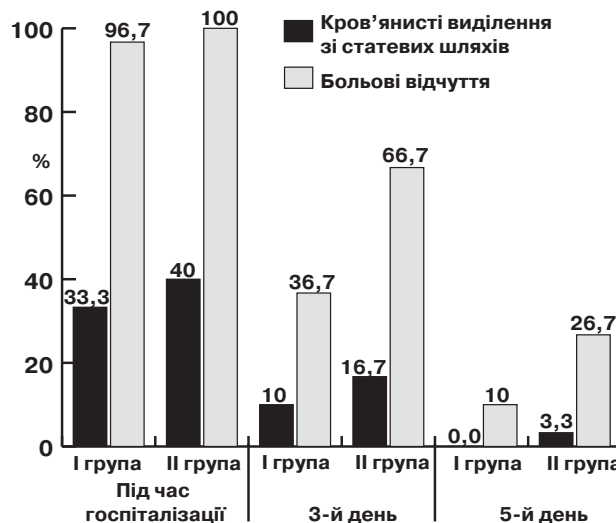
Достовірної різниці частоти передчасних пологів в анамнезі в обох групах дослідження не спостерігали.

Під час госпіталізації практично всі вагітні в обох групах дослідження скаржилися на ниючий та/чи переймоподібний біль внизу живота та/чи попереку, в I групі мажучі кров'яністі виділення зі статевих шляхів спостерігали 33,3% вагітних, цей показник достовірно не відрізнявся в II групі дослідження і становив 40,0% (мал. 1).

У процесі лікування ми спостерігали швидший регрес клінічної симптоматики в I групі дослідження, так на 3-ю добу лікування больові відчуття відзначали 40% жінок, в той самий час в II групі цей показник був достовірно вище (p<0,01) і становив 66,7%. Отримані результати ми пов'язуємо зі швидкою дією сублінгвальної, а потім підтримувальною дією вагінальної форм МП, порівняно з помірними темпами всмоктуванням масляного прогестерону із сідничного м'яза. На 5-у добу клінічна симптоматика зберігалася у 10,0% вагітних I групи та 26,7% пацієнток II групи. На 7-у добу скарги у пацієнток обох груп були відсутні.

Запальні зміни за результатами загального аналізу крові з підрахунком лейкоцитарної формули та визначенням ШОЕ були відсутні у всіх вагітних в обох групах дослідження, значення абсолютної кількості лейкоцитів $12,0 \times 10^9/\text{л}$ вважали верхньою межею норми для II–III триместрів вагітності. Також у жодної з пацієнток ми не спостерігали проявів запалення сечової системи за даними загальних аналізів сечі. У 16,7% пацієнток I групи та 20,0% пацієнток II групи було діагностовано кандидозний кольпіт, цим пацієнткам відповідно була призначена місцева інтравагінальна антимікотична терапія, яка не співпадала в часі з основним лікуванням.

Середні рівні концентрації прогестерону на момент госпіталізації в обох групах дослідження не мали достовірних відмінностей. Під час лікування спостерігалася цікава тенденція: рівні прогестерону в II групі на 3-ю добу мали менший приріст, ніж у I групі, проте на 5-у та 7-у добу саме в II групі ми фіксували вищі рівні концентрації прогестерону в плазмі крові (мал. 2). Отримані результати можна пояснити більш тривалим всмоктуванням масляного прогес-

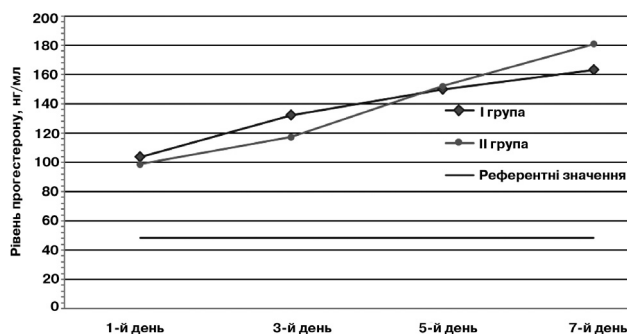


Мал. 1. Динаміка проявів основних скарг в групах дослідження

терону саме за внутрішньом'язового введення з подальшим створенням пікової концентрації в плазмі крові, в той час як вагінальна форма МП забезпечує первинне проходження та пікову концентрацію гормону в матці.

Рівні електролітів Mg^{++} и Ca^{++} в сироватці крові вагітних обох груп не мали достовірних відмінностей та суттєво не змінювалися протягом усієї терапії.

Під час проведення біохімічного дослідження крові рівні показників печінкових проб (АЛТ, АСТ, загальний білірубін, непрямий білірубін, загальний білок) та коагулограми (АЧТТ, фібриноген, фібрин, тромбінновий час) в обох групах дослідження знаходилися у рамках референтних значень, а отже можна стверджувати, що порушення функції печінки були відсутні у всіх жінок обох груп.



Мал. 2. Концентрація прогестерону в плазмі крові

Результати УЗ-діагностики в групах дослідження

УЗ-ознака	Частота прояву УЗ-ознаки в групах дослідження, %							
	I група, n ₁ =30				II група, n ₂ =30			
	На момент госпіталізації	3-я доба	5-а доба	7-а доба	На момент госпіталізації	3-я доба	5-а доба	7-а доба
<i>Довжина шийки матки</i>								
>25 мм	56,7	50,0	50,0	50,0	46,7	33,3	26,7	26,7
20-25 мм	23,3	30,0	30,0	30,0	30,0	33,3	30,0	30,0
15-20 мм	20,0	20,0	20,0	20,0	23,3	33,3	43,3	43,3
<i>Стан внутрішнього вічка</i>								
Закрите, d<3 мм	83,3	80,0	80,0	80,0	90,0	80,0	73,3	73,3
d>3 мм	16,7	20,0	20,0	20,0	10,0	20,0	26,7	26,7
Тонус міометрія								
N	0	46,7	73,3	100,0	0	30,0	50,0	100,0
↑	100,0	53,3	26,7	0	100,0	70,0	50,0	0

Під час госпіталізації всім вагітним було проведено ультразвукове дослідження за вагінальною методикою з проведенням цервікометрії. Відповідно до результатів цервікометрії було сформовано три умовні діапазони; довжина шийки матки більше 25 мм та закрите внутрішнє вічко свідчили про відсутність органічних змін з боку шийки матки. У I групі у 56,7% пацієнок спостерігали довжину шийки матки менше 25 мм, у 83,3% пацієнок – закрите зовнішнє вічко або діаметр зовнішнього вічка менше 3 мм. Ці показники в II групі не мали достовірних відмінностей та становили 46,7% та 90,0% відповідно. Підвищений тонус матки за даними ехоскопічного дослідження мали 100% пацієнок обох груп (табл. 2).

Результати зовнішнього акушерського та вагінального досліджень у пацієнок обох груп під час госпіталізації повністю співпадали з результатами УЗД та характером скарг вагітних.

Основними УЗ-ознаками ефективності проведеної терапії вважали відсутність прогресування вкорочення шийки матки, збільшення діаметра внутрішнього вічка та зникнення гіпертонусу матки. У I групі на 3-ю добу у 6,7% довжина шийки матки зменшилася до 20–25 мм, а у 3,3% діаметр внутрішнього вічка збільшився >3 мм. У II групі ці показники були дещо гіршими, так, у 13,4% довжина шийки матки становила менше 25 мм, а у 10,0% шийка матки стала коротша 20 мм. На 5-у та 7-у добу ми не спостерігали прогресування клінічної симптоматики у I групі пацієнок, проте в II групі кількість жінок з довжиною шийки матки 15–20 мм збільшилася ще на 10,0%. Вищу ефективність та швидший ефект лікування у I групі можна пояснити унікальною властивістю саме вагінальної форми МП накопичуватися безпосередньо в тканинах, протидіяти скороченням матки та зберігати структуру шийки матки.

Темпи відновлення нормального тону міометрія в I групі також були швидші, ніж у II.

Під час подальшого спостереження було встановлено, що у жінок I групи пологи в терміні 37 тиж та більше відбулися в 83,3%, зокрема в терміні 40–42 тиж у 16,7%. З них 16,7% вагітних були розроджені шляхом кесарева розтину в зв'язку з дистресом плода в пологах – 10%, передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти – 3,35%, дистоцією шийки матки в пологах – 3,35%. Передчасний розрив плодових оболонок (ПРПО) спостерігали в 20,0% випадків.

У II групі пологи в терміні доношеної вагітності відбулися у 53,3%, розродження шляхом кесарева розтину відбулося

в 10% у зв'язку з дистресом плода в пологах. ПРПО спостерігали в 23,3%.

За шкалою Апгар на першій хвилині новонароджені I групи мали оцінку 6,4±1,6, II групи – 6,1±1,9; на п'ятій хвилині новонароджені I групи мали оцінку – 7,5±1,5 бала, II групи – 7,0±1,8 бала.

Передчасні пологи в I групі спостерігали у 16,7% жінок у термінах 32–37 тиж, пологи перебігали консервативно, новонароджені були оцінені на 1-й хвилині в 5,0±1,0 бала та на 5-й хвилині – в 6,0±1,0 бала за шкалою Апгар. У II групі передчасні пологи спостерігали достовірно частіше (p<0,05), у 46,7% пацієнок, у термінах 30–37 тиж, у 26,7% жінок були проведені консервативно, оперативне розродження проведено в зв'язку з передчасним відшаруванням плаценти в 2 випадках. Новонароджені були оцінені на 1-й хвилині в 4,0±1,0 бала та на 5-й хвилині – в 6,0±1,0 бала за шкалою Апгар.

Отримані результати свідчать про кращі перинатальні перспективи у пацієнок, які отримували комбіновану терапію загрози передчасних пологів сублінгвальною та вагінальною формами МП порівняно з вагітними, які отримували внутрішньом'язові ін'єкції 2,5% масляного розчину прогестерону.

Під час дослідження, завдячуючи висококваліфікованій роботі медичного персоналу, ми не спостерігали побічні ефекти та ускладнення терапії в обох групах дослідження.

ВИСНОВКИ

1. Використання сублінгвальної форми мікронізованого прогестерону та препаратів магнію в період вираженої клінічної симптоматики загрози передчасних пологів дозволяє отримати максимально швидкий терапевтичний ефект та запобігти подальшому прогресуванню структурних змін з боку шийки матки.

2. Комплексна терапія загрози передчасних пологів з використанням сублінгвальної та вагінальної форм мікронізованого прогестерону, препаратів магнію, нестероїдних протизапальних препаратів має високу ефективність терапевтичної дії та може бути рекомендована для широкого використання в родопомічних закладах.

3. Застосування вагінальної форми МП у терапії загрози передчасних пологів та в якості вторинної профілактики передчасних пологів у жінок з вкороченою шийкою матки (менше 20,0 мм) достовірно зменшує частку передчасних пологів та покращує перинатальні наслідки.

Эффективность комбинированного применения сублингвальной и вагинальной форм микронизированного прогестерона в терапии угрозы преждевременных родов
О.В. Голяновский, А.М. Рубинштейн, М.А. Бачинская

В статье представлены современные данные об особенностях этиологии и патогенеза, клиники и терапии угрозы преждевременных родов. Приведены результаты клинического исследования эффективности комбинированной терапии сублингвальной и вагинальной форм микронизированного прогестерона угрозы преждевременных родов в сроке 22–30 нед.

Ключевые слова: угроза преждевременных родов, сублингвальная форма микронизированного прогестерона (Лутеина), вагинальная форма микронизированного прогестерона, масляный прогестерон.

The effectiveness of micronized progesterone sublingual and vaginal forms combined use of in the treatment of preterm labor
O.V. Golyanovskyy, A.M. Rubinshtein, M.A. Bachinska

The article presents current data about the peculiarities of etiology and pathogenesis, clinics and treatment of preterm labor. The results of the clinical studies of the effectiveness of micronized progesterone sublingual and vaginal forms combined therapy of preterm labor threat at 22–30 weeks were described.

Key words: the threat preterm labor, a sublingual form of micronized progesterone (Luteina), vaginal form of micronized progesterone, oil progesterone.

Сведения об авторах

Голяновский Олег Владимирович – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04107, г. Киев, ул. Багговутовская, 1. E-mail: Golyanovskyy@bigmir.net

Рубинштейн Анна Моисеевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04107, г. Киев, ул. Багговутовская, 1; тел.: (044) 489-49-35

Бачинская Марина Анатольевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04107, г. Киев, ул. Багговутовская, 1; тел.: (044) 489-49-35

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Інструкція застосування препарату Лютейна.
2. Каминский В.В. Токолитическая терапия: новые возможности / В.В. Каминский, С.И. Жук // *Жіночий лікар*. – 2008. – № 6. – С. 3.
3. Майоров М.В. Гестагены в акушерско-гинекологической практике // *Провизор*. – 2004. – № 7. – С. 26–29.
4. Наказ МОЗ України від 31.12.2004 року № 676 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги» розділ «Передчасні пологи» та зміни до нього № 624 від 03.11.2008 р.
5. 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.
6. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth, *The Lancet*, 2008;371 (9606); 75–84.
7. Management of preterm labor. Practice Bulletin No. 127. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2012;119:1308–13.
8. Maternal mortality in 2005: estimates developed by WHO, UNICEF, UNFPA, and The World Bank. Geneva: World Health Organization; 2007.
9. 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.e1–19.
10. Saigal S, Hoult LA, Streiner DL et al. School difficulties at adolescence in a regional cohort of children who were extremely low birth weight // *Pediatrics*. – 2000. – Vol. 105, № 2. – P. 325–331.
11. Tyson JE, Prarikh NA, Langer J et al. Intensive care for extreme prematurity: moving beyond gestational age // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358, № 16. – P. 1672–1681.
12. Use of progesterone to reduce preterm birth/American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 963–5.
13. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. S.S. Hassan, R. Romero, D. Vidyadhari et al. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – July 2011. – Vol. 38, Is. 1. – P. 18–31.

Статья поступила в редакцию 08.10.2015