

Современная токолитическая терапия в комплексном лечении угрожающих преждевременных родов (обзор литературы)

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

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова
Минздрава России, Москва

Резюме

В статье затронута важнейшая проблема акушерства и неонатологии – преждевременные роды. Приведен анализ данных литературы о патогенезе, этиологии угрожающих преждевременных родов, о роли современной медикаментозной токолитической терапии, применяемой в лечении угрозы преждевременных родов, а также ее эффективности и безопасности для матери и плода. Проанализированы разные режимы токолитической терапии, использующиеся в настоящее время в современном акушерстве. Представлены данные зарубежных исследований.

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

Modern tocolytic therapy in treatment of threatening preterm birth (literature review)

AVVan, ASKulikova, SAZallesskaya, YuE.Dobrobotova

Summary

This article touches upon the most important problem of obstetrics and neonatology – preterm birth. This article provides an analysis of the literature on the pathogenesis, etiology preterm birth, the role of modern therapy used in the treatment of preterm birth. Efficacy and safety this therapy for the mother and fetus. We analyzed various modes of tocolytic therapy, which used in modern obstetrics now. We provided data of foreign studies on the subject.

Key words: preterm birth, premature rupture of membranes, tocolytic therapy.

Сведения об авторах

Ван Анна Викторовна – аспирант каф. акушерства и гинекологии №2 лечебного фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова.

E-mail: Doctor_Van@mail.ru

Куликова Арина Сергеевна – аспирант каф. акушерства и гинекологии №2 лечебного фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова.

E-mail: arinok_mgmsu@mail.ru

Залеская Софья Алексеевна – ассистент каф. акушерства и гинекологии №2 лечебного фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова.

E-mail: sofa.zallesskaya@mail.ru

Доброхотова Юлия Эдуардовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии №2 лечебного фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Актуальность проблемы преждевременных родов (ПР) на протяжении многих лет является очень высокой. Частота данной патологии, несмотря на усовершенствование методов диагностики и лечения, остается на прежнем уровне [1]. ПР являются важной медико-социальной и демографической проблемой в силу высокой частоты осложнений и перинатальной смертности. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения ежегодно в мире происходит 5–6% ПР, а по данным некоторых исследователей, частота этого осложнения составляет 15–20% наблюдений [2–4].

Недоношенные дети требуют оказания высококвалифицированной и дорогостоящей медицинской помощи. При этом перинатальная смертность, а также частота разных осложнений среди них остаются высокими [5]. ПР – важная проблема не только акушерства, но и неонатологии, поскольку именно недоношенные дети определяют уровень перинатальной смертности и младенческой заболеваемости. В России частота ПР составляет 5–12%, но недоношенные новорожденные определяют 70% ранней неонатальной и 75% детской смертности [6, 7]. Несмотря на все усилия научного и практического акушерства, частота ПР за последнее десятилетие не снижается. При этом следует учитывать тот факт, что в последние годы увеличилось число женщин, входящих в группу риска по развитию ПР, к которым относятся пациентки с рубцом на матке, экстрагенитальными заболеваниями [8]. Значительная роль в отсутствии тенденции к снижению количества ПР принадлежит широкому внедрению вспомогательных репродуктивных технологий, таких как экстракорпоральное оплодотворение, интрацитоплазматическая (или внутриклеточная)

инъекция сперматозоида, в связи с чем возросло количество многоплодных беременностей, являющихся фактором риска преждевременного прерывания и ПР [8–10].

Значимость диагностических методик

Необходимо уделять особое внимание современным методам диагностики истинной угрозы преждевременного прерывания беременности. В исследованиях, выполненных R.Goldenberg, V.Mercer и соавт. в 1996 г., было показано, что только 20% женщин с подозрением на угрозу ПР действительно рожали преждевременно, а у 80% роды происходили в срок. То есть имела место гипердиагностика [16]. При постановке диагноза угрозы ПР следует полагаться на объективные факторы. К ним относятся: периодические кровяные выделения из половых путей, подтекание околоплодных вод, показатели тензометрии (4 и более сокращений матки в 1 ч), оценка состояния шейки матки 4 и более баллов по шкале Бишоп, укорочение шейки матки менее 3 см и расширение цервикального канала более 2 мм по данным ультразвукового исследования, положительный результат теста на определение фосфорилированной формы протеина-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста, и фетального фибронектина в слизи цервикального канала [16, 17].

Терапевтические возможности

Применяемые в настоящее время медикаментозные средства для лечения угрозы прерывания беременности не оказывают желаемого эффекта, так как на протяжении многих лет 15–25% желанных беременностей на фоне медикаментозного лечения заканчивается досрочным ее пре-

рыванием. Кроме того, медикаментозные препараты могут негативно влиять на некоторые функции организма женщины, на внутриутробное состояние плода и здоровье новорожденных [2, 6, 18, 19].

Медикаментозная терапия, направленная на сохранение беременности, заключается в проведении токолиза. Для осуществления токолиза используют β -адреномиметики (фенотерол, гексопреналин, ритодрин), блокаторы рецепторов окситоцина (атосибан), блокаторы кальциевых каналов – БКК (нифедипин), микронизированный прогестерон, ингибиторы простагландинсинтеазы (индометацин), сульфат магния [12, 18].

В исследованиях, посвященных терапии при угрозе ПР, некоторые авторы рекомендуют в качестве препарата выбора гексопреналин – селективный β_2 -симпатомиметик, расслабляющий мускулатуру матки. Под его воздействием уменьшаются частота и интенсивность сокращений матки. Препарат угнетает самопроизвольные, а также вызванные окситоцином родовые схватки, во время родов нормализует чрезмерно сильные или нерегулярные схватки. Под действием гексопреналина в большинстве случаев преждевременные схватки прекращаются [19, 20]. Однако в литературе встречаются данные, что при применении данного препарата отмечались такие побочные эффекты, как головокружение, тахикардия, головная боль, повышение активности печеночных ферментов, возможно снижение артериального давления. В ряде случаев развиваются тошнота и рвота. В редких случаях – желудочковая экстрасистолия, боль в области сердца (кардиалгия). Эти симптомы быстро исчезали после прекращения применения препарата. Уровень сахара в крови повышался за счет гликогенолитического действия препарата (особенно при диабете). Диурез в начале лечения снижался. У пациенток со склонностью к задержке жидкости в тканях возникали отеки [20, 21]. В любом случае данный препарат возможно применять только для проведения острого токолиза, т.е. не более 48 ч. Применение данной группы препаратов на протяжении более длительного времени не только бесполезно, но и чревато развитием тяжелых побочных явлений.

В руководствах по лечению в Испании, Бельгии, Дании и Норвегии в качестве предпочтительного токолитика при самопроизвольной преждевременной сократительной деятельности матки рекомендуют атосибан. В Италии, Франции и Германии он рекомендуется в качестве препарата 1-й линии наряду с включением антагонистов кальция или β_2 -агонистов. Атосибан – селективный антагонист окситоцин-вазопрессиновых рецепторов (Simhan, 2007), теоретически более эффективен при применении в более поздние сроки беременности, когда плотность и чувствительность рецепторов к окситоцину в миометрии значительно повышены [22, 23]. В двух плацебо-контролируемых исследованиях (613 женщин) установлено, что с атосибаном ассоциируются более низкая масса тела новорожденных и большее число благоприятных побочных реакций у матерей по сравнению с группой рожениц, получавших плацебо [24]. В сравнительных испытаниях атосибана с β_2 -адреномиметиками (при участии 575 женщин) было выявлено увеличение числа детей с массой тела менее 1500 г при рождении у матерей, которые получали этот препарат [25]. Абсолютных противопоказаний к применению атосибана нет, тем не менее некоторые авторы рекомендуют воздержаться от его применения до 28 нед беременности [22–26].

В доступной литературе имеется много разных сравнительных исследований эффективности БКК в терапии угрозы ПР. Метаанализ 12 таких рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, охвативших более 1 тыс. женщин, был представлен в 2009 г. В качестве средства для острого токолиза БКК не оказались более эффективными, чем β -миметики и магниевая терапия, однако при длительной терапии в течение 7 дней оказывали более выраженный эффект. Кроме того, показано, что применение БКК снижает риск развития респираторного дистресс-синдрома (РДС), некротизирующего энтероколита, внутрижелудочковых кровоизлияний и неонатальной желтухи. Побочными эффектами применения препаратов на организм матери чаще всего являются снижение артериального

ГЕМАПАКСАН

ЭНОКСАПАРИН НАТРИЯ

ЭФФЕКТИВНЫЙ И БЕЗОПАСНЫЙ
НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЙ ГЕПАРИН
ЕВРОПЕЙСКОГО ПРОИЗВОДСТВА



**ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
ТРОМБОФИЛИЙ
В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ**

 **ITALFARMACO**

Представительство АО «Италфармако»,
119002, Москва, Глазовский пер., д. 7, офис 12.
Тел./факс: +7 (495) 933 14 58 / +7 (495) 626 56 58,
www.italfarmaco.ru
Информация для специалистов здравоохранения

давления за счет периферической вазодилатации, тошнота, чувство жара, головная боль и головокружение, а на организм плода – снижение маточного, пуповинного кровотока и сатурации O_2 в плодовой крови [26, 27]. Антагонисты кальция, такие как нифедипин, используются как незаъявленные – они не были объектом полной оценки дозировки. Следовательно, соотношение между эффективностью и побочным действием для этих лекарственных препаратов является неустановленным. В недавних сообщениях подчеркивается связь с антагонистами кальция нежелательных явлений у матери, таких как отек легких, инфаркт миокарда, тяжелая гипотензия и гипоксия.

Механизм токолитического действия сернокислородной магнезии связан с конкурированием с кальцием за мембранные транспортные каналы клетки. В базе данных Cochrane представлено 3 больших исследования эффективности применения магнезиальной терапии в случае угрозы ПР. По сравнению с плацебо магнезия значительно не снижала риск родов через 48 ч от начала терапии или развитие РДС. Однако в сравнительном исследовании эффективности магнезиальной терапии по сравнению с другими препаратами оказалось, что данная терапия эффективна не более и не менее, чем все остальные, по сравнению с β -миметиками, БКК, с использованием ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ), с плацебо [28, 29]. С применением сульфата магния связан рост случаев гибели плода при высоких дозах, что привело к преждевременному прекращению исследования [33]. На основании изложенного необходимы дополнительный поиск и изучение токолитической терапии, направленной на пролонгирование беременности при угрозе ПР.

Механизм действия ингибиторов ЦОГ заключается в блоке синтеза простагландинов из арахидоновой кислоты. Индометацин является неспецифическим ингибитором ЦОГ, который применяется наиболее часто. В базе данных Cochrane имеются сообщения о более эффективном использовании индометацина в терапии угрозы ПР по сравнению с плацебо в течение 48 ч. Со стороны перинатальных исходов различий выявлено не было [27, 28, 30–32]. С применением нестероидных противовоспалительных препаратов связывают серьезные смертельные нежелательные явления, такие как синдром острой дыхательной недостаточности, и в исследованиях Royal College of Obstetricians and Gynaecologists не рекомендуется применять данные препараты при сроке беременности менее 32 нед.

В настоящее время хорошо известно, что прогестерон блокирует генерализованное сокращение матки, что объясняется его антагонистическим действием на стимуляцию миометрия простагландином $F_{2\alpha}$. Это свойство натурального прогестерона расслабляет миометрий присуще не только самому прогестерону, но и его естественным метаболитам, которые образуются благодаря взаимодействию прогестерона с ферментом 5β -редуктазы. В результате этого образуются β -метаболиты (5β -прегнанолюн, 5β -прегнандиол, 5β -прегнандион). Образование β -метаболитов начинается уже в кишечнике. Эти метаболиты имеются только у натурального прогестерона, так как взаимодействие с 5β -редуктазой возможно только при полной идентичности эндогенному прогестерону и копированию структуры его колец. Даже при незначительном изменении формулы прогестерона эта связь сразу теряется, и β -метаболиты не образуются. Именно поэтому ни один гестаген не обладает способностью расслаблять матку в той степени, в которой это осуществляет натуральный прогестерон [34]. Осуществляется расслабление матки главным образом за счет ингибции связывания эндогенного окситоцина с рецепторами в матке, конкуренции с активаторами сокращения (окситоцин, серотонин, ацетилхолин, простагландин E_2), а также в результате повышения β -адренергического ответа. Прогестерон полностью безопасен для матери и плода и обладает необходимыми защитными регулирующими свойствами – это прежде всего контроль за уровнем андрогенов, антиальдостероновое действие, регуляция тонуса сосудистой стенки, регуляция выработки нейростероидов в центральной нервной системе, мягкое седативное действие. Именно поэтому использование натурального прогестерона расши-

ряет возможности в лечении ряда осложнений у беременных женщин, одним из которых является угроза ПР.

В последние годы появились исследования, направленные на изучение действия натурального прогестерона на миометрий в сроки беременности более 22–37 нед, а также исследования, связанные с отработкой схем терапии применения прогестерона при угрозе ПР. Перспективными и интересными в данном аспекте представляются препараты микронизированного прогестерона, позволяющие как усиливать местное влияние самого прогестерона на матку (вагинальный путь введения), так и добиваться действия его метаболитов (пероральный путь введения). Хорошо известно, что при лечении бесплодия или при поддержке беременности в I триместре предпочтительнее использовать вагинальный или комбинированный путь введения микронизированного прогестерона. Однако во второй половине беременности, в тех ситуациях, когда необходимо использовать уникальное свойство натурального прогестерона расслаблять матку, в большей степени оправдано его пероральное введение, хотя не исключаются и вагинальный, и комбинированный пути введения. Необходимо отметить, что в России разрешен только вагинальный путь введения микронизированного прогестерона. А.Т.Егорова, М.И.Базина рекомендуют терапию прогестероном во II и III триместрах беременности, так как она является основанной при угрожающих ПР, сопровождающихся структурными изменениями шейки матки [34]. Л.Г.Сичинава и Б.И.Баисова в исследовании применения натурального микронизированного прогестерона в форме вагинальных капсул подтверждают его высокую эффективность в лечении угрожающего и начавшегося абортa. Как показало данное исследование, микронизированный прогестерон может также использоваться и с профилактической целью у пациенток с привычным невынашиванием беременности эндокринного генеза. Побочных реакций при применении препарата не наблюдалось [1, 35–37].

В 2007 г. E.Fonseca руководил исследованием, посвященным применению прогестерона для профилактики ПР у пациенток с короткой шейкой матки ($n=250$). В основной группе беременные получали микронизированный прогестерон в дозировке 200 мг, пациентки из группы контроля – плацебо. В группе прогестерона частота ПР снизилась на 44% по сравнению с группой, получавшей плацебо. Единственный фактор риска ПР, на который прогестерон не оказывает влияния, – многоплодная беременность. Рандомизированное исследование и метаанализ показали, что при двуплодной беременности прогестерон не предотвращает развитие ПР на сроке до 34 нед [38–40]. Однако для оценки целесообразности использования прогестерона на фоне токолитической терапии были проведены дополнительные исследования. Они показали достаточно высокую эффективность прогестерона как препарата для поддерживающей токолитической терапии после угрозы ПР. Кроме того, на фоне профилактического приема прогестерона улучшались и другие показатели: снижались риск развития РДС, уменьшалась доля новорожденных с низкой массой тела [41].

Вагинальный прогестерон как средство для предотвращения ПР включен в клинические рекомендации европейских, канадских и американских профессиональных ассоциаций, что также свидетельствует о хорошей изученности и целесообразности применения данного средства у беременных с риском ПР. Так, в рекомендациях Американского конгресса акушеров и гинекологов (2008 г.) отмечено, что для профилактики повторных ПР прогестерон следует назначать женщинам с одноплодной беременностью, а также с самопроизвольными ПР из-за преждевременных родовых схваток или преждевременного разрыва плодных оболочек. Следует рассмотреть возможность назначения вагинального прогестерона женщинам без симптомов ПР со случайно обнаруженной очень короткой шейкой матки (менее 15 мм) [42].

Микронизированный прогестерон вагинально (100–300 мг) 1–2 раза в день (на 16–36-й неделях беременности) рекомендован женщинам, входящим в группу риска ПР [39, 40, 44]. S.Hassan и соавт. в 2011 г. доложили результаты круп-

нейшего к настоящему моменту клинического исследования, которые свидетельствуют, что применение вагинального прогестерона у женщин с длиной шейки матки 10–20 мм снижает частоту ПР до 35, 33 и 28 нед и сопровождается существенным снижением частоты РДС [45]. Итогом более чем 30-летнего изучения профилактики и лечения ПР стал метаанализ Роберто Ромеро, опубликованный в феврале 2012 г. в «Американском журнале акушерства и гинекологии». У 755 пациенток при бессимптомном укорочении шейки матки (менее 2,5 см) на фоне интравагинального применения микронизированного прогестерона отмечено существенное (1,8 раза) статистически достоверное снижение количества ПР в сроке до 33 нед. Среди дополнительных клинически значимых положительных следствий для плода в метаанализе отмечены достоверное сокращение РДС и выраженное (43%) снижение неонатальной заболеваемости и смертности [46].

Данные литературы о применении прогестерона достаточно обширны, некоторые авторы считают целесообразным назначение его при угрозе прерывания в основном в I триместре беременности [35, 38], другие рекомендуют использовать его и в более поздние сроки [45]. Одним из результатов двойного слепого плацебо-контролируемого эксперимента, проведенного R. Erny и соавт. в 2004 г., была демонстрация того, что прием внутрь 400 мг микронизированного прогестерона во всех случаях угрозы прерывания беременности на 30–36-й неделе инициировал увеличение через 1 ч на 50% концентрации прогестерона в миометрии, что привело к уменьшению патологической сократительной активности матки у 80% беременных [44, 45]. Применение препаратов прогестерона во второй половине беременности признается не всеми специалистами, не все разделяют точку зрения о том, что угроза прерывания беременности в более поздние сроки может быть обусловлена недостаточным синтезом прогестерона в плаценте, хотя токолитический эффект естественного прогестерона хорошо известен [1, 32–36]. Меняющиеся в последнее время взгляды в акушерско-гинекологической среде на возможность использования тех или иных гестагенов в разные сроки беременности при угрозе ее прерывания обуславливают научный поиск в этом направлении, в том числе патогенетического обоснования.

Проблема прерывания беременности и ПР, а также причин, вызывающих их, принципы ведения и лечения в настоящее время чрезвычайно актуальны. Необходимы дальнейшие исследования, способствующие появлению новых знаний, которые дадут возможность усовершенствовать диагностику, лечение и профилактику, а также снизить частоту прерывания беременности и ПР.

Литература

1. Доброхотова Ю.Э., Джобавва Э.М., Моисеева Н.Б. Угроза преждевременных родов. Новые аспекты и возможности комплексной терапии. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2005; 3: 60–1.
2. Кулаков В.И., Мурашко Л.Е. Преждевременные роды. М.: Медицина, 2002.
3. Сидельникова В.М. Эндокринология беременности в норме и при патологии. М.: МЕДпресс-информ, 2007.
4. Dionis Ch, Giudice L. Natural killer cells in pregnancy and recurrent pregnancy loss: *Endocrine and Immunology perspectives*. *Endocr Rev* 2004; 26 (1): 44–62.
5. Cooper MA, Feiniger TA, Caligiuri MA. The biology of human natural killer-cell subsets. *Trends Immunol* 2001; 22: 633–40.
6. Дворянский С.А., Арасланова С.Н. Преждевременные роды. М.: Медицинская книга, Н. Новгород: НГМА, 2002.
7. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М.: Трида-Х, 2000.
8. Выхристов Ю.В. Преждевременные роды с экстремально низкой и низкой массой плода. Ближайшие и отдаленные результаты. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005.
9. Lackman F, Capewell V, Richardson B et al. The risks of spontaneous preterm delivery and perinatal mortality in relation to size at birth according to fetal versus neonatal growth standards. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184 (5): 946–53.
10. Кулаков В.И., Чернуха Е.А., Комиссарова Л.М. Кесарево сечение. Изд. 2-е, перераб., исправ. и доп. М.: Трида-Х, 2004.
11. Релнева О.В., Нестеров Ю.Н. Клинико-морфологические критерии плацентарной недостаточности при неблагоприятных перинатальных исходах. Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. Медицина в Кузбассе. Кемерово, 2006; 2: 62–5.
12. Радзинский В.Е. и др. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности. М.: Мед. информ. агентство, 2004.

13. Сидельникова В.М. Акушерская тактика ведения преждевременных родов. *Акуше. и гинекол.* 2000; 5: 2–3.
14. Серов В.Н., Сидельникова В.М., Жаров Е.В. Преждевременные роды. Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России. М.: ФГУ, 2008.
15. Мальцева Л.И., Железова М.Е. Особенности инфицирования околоплодных вод и плаценты с хронической специфической урогенитальной инфекцией. *Материалы 6-го Российского научного форума «Мать и дитя»*. М., 2004; с. 124–5.
16. Шалина Р.И., Плеханова Е.Р. Комплексная терапия беременных с угрозой преждевременных родов. *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2007; 6 (1): 33–41.
17. Шалина Р.И., Плеханова Е.Р., Лукашина М.В., Магнитская Н.А. Тест АстимPARTUS в диагностике угрозы преждевременных родов. *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2007; 6 (2): 14–8.
18. Савельева Г.М. и др. Акушерство. М.: Медицина, 2000.
19. Серов В.Н., Тютюник В.Л. Тактика лечения угрожающих преждевременных родов. *Рус. мед. журн.* 2008; 16 (19): 1252–5.
20. Михайлова О.И., Зайдишева З.С., Лукьянова Е.В. Факторы риска и основные принципы терапии угрожающих преждевременных родов. *Рус. мед. журн.* 2009; 16: 1013–7.
21. Балухина А.А., Михайлова О.И., Тютюник В.Л. Токотические препараты в лечении угрожающих преждевременных родов. *Рус. мед. журн.* 2009; 17 (1): 11–6.
22. Husslein P, Roura L, Dudenhausen J et al. Atosiban versus usual care for the management of preterm labor. *J Perinat Med* 2007; 35: 305–13.
23. Romero R, Sibai BM, Sanchez-Ramos L et al. An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with tocolytic rescue. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1173–83.
24. Moutquin JM, Sherman D, Cohen H et al. Double-blind, randomized, controlled trial of atosiban and ritodrine in the treatment of preterm labor: a multicenter effectiveness and safety study. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1191–9.
25. Papatsonis D, Flenady V, Cole S, Liley H. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 3CD004452.
26. Stika CS, Gross GA, Leguizamon G et al. A prospective randomized safety trial of celecoxib for treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 653.
27. Van Veen AJ, Pelinck MJ, van Pampus MG, Erwich JJ. Severe hypotension and fetal death due to tocolysis with nifedipine. *BJOG* 2005; 112: 509.
28. Thornton J. The quality of randomised trials of tocolysis. *BJOG* 2006; 113 (Suppl. 3): 93.
29. Макаров И.О., Боровикова Е.И., Шейцкова Н.А. Современные возможности терапии угрозы преждевременных родов. *Гинекология*. 2010; 4: 32–5.
30. Herschel M, Mittendorf RJ. Tocolytic magnesium sulfate toxicity and unexpected neonatal death. *Perinatol* 2001; 21 (4): 261–2.
31. Simban HN, Caritis SN. Prevention of preterm delivery. *N Engl J Med* 2007; 357: 477.
32. The Magpie Trial: a randomised trial comparing magnesium sulphate with placebo for pre-eclampsia. Outcome for children at 18 months. *BJOG* 2007; 114: 289.
33. Yost NP, Bloom SL, McIntire DD, Leveno KJ. Hospitalization for women with arrested preterm labor. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 14.
34. Егорова Т.А., Базина М.И. Опыт применения утрожестана при угрожающих преждевременных родах. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2004; 4 (4): 58–60.
35. Доброхотова Ю.Э. Утрожестан в лечении невынашивания беременности. М., 2005; с. 16.
36. Сичинава Л.Г., Башова Б.И. Применение утрожестана при лечении угрозы прерывания беременности. *Гинекология*. 2001; 3 (1): 27.
37. Дашкевич В.Е., Хоминская З.Б., Кирильчук М.Е., Силина Л.П. Клинический опыт применения микронизированного прогестерона при угрозе абортa и преждевременных родов у больных с экстрагенитальной патологией. *Проблемы репродукции*. 2006; 5: 83–6.
38. Norman JE, Mackenzie F, Owen P et al. Progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancy (STOPPIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled study and meta-analysis. *Lancet* 2009; 373 (9680): 2034–40.
39. Fonseca EB, Celik E, Parra M et al. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med* 2007; 357 (5): 462–9.
40. Chanrachakul B, Broughton Pipkin F, Warren AY et al. Progesterone enhances the tocolytic effect of ritodrine in isolated pregnant human myometrium. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192 (2): 350–9.
41. Borna S, Sababi N. Progesterone for maintenance tocolytic therapy after threatened preterm labour: a randomised controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008; 48 (1): 58–63.
42. Use of progesterone to reduce preterm birth/American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 963–5.
43. Di Renzo GC, Roura LC, Facchinetti F et al. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor: identification of spontaneous preterm labor, diagnosis of preterm premature rupture of membranes, and preventive tools for preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24 (5): 659–67.
44. Progesterone and preterm birth prevention: translating clinical trials data into clinical practice/Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee, with assistance of V. Bergbella. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206 (5): 376–86.
45. Hassan SS, Romero R, Vidyadhar D, Fousey S. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38 (1): 18–31.
46. Romero R, Hassan S. 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.