

Рекомендации по ведению самопроизвольных преждевременных родов Европейской Ассоциации перинатальной медицины (The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine)

GIAN CARLO DI RENZO¹, LLUIS CABERO ROURA², FABIO FACCHINETTI³ AND THE EUROPEAN ASSOCIATION OF PERINATAL

MEDICINE-STUDY GROUP ON «PRETERM BIRTH»: A. ANTSAKLIS⁴ (ГРЕЦИЯ), G. BREBOROWICZ⁵ (ПОЛЬША), E. GRATACOS⁶ (ИСПАНИЯ), P. HUSSLEIN⁷ (АВСТРИЯ), R. LAMONT⁸ (АНГЛИЯ), A. MIKHAILOV⁹ (РОССИЯ), N. MONTENEGRO¹⁰ (ПОРТУГАЛИЯ), N. RADUNOVIC¹¹ (СЕРБИЯ), M. ROBSON¹² (ИРЛАНДИЯ), S. ROBSON¹³ (АНГЛИЯ), C. SEN¹⁴ (ТУРЦИЯ), A. SHENNAN¹⁵ (АНГЛИЯ), F. STAMATIAN¹⁶ (РУМЫНИЯ), Y. VILLE¹⁷ (ФРАНЦИЯ)

¹Department of Obstetrics and Gynecology, University of Perugia, Perugia, Italy; ²Department of Obstetrics and Gynecology, Hospital Vall D'Hebron, Barcelona, Spain; ³School of Midwifery, Mother-Infant Department, University of Modena and Reggio Emilia, Italy; ⁴Department of Obstetrics and Gynecology, University of Athens, Greece; ⁵Department of Perinatology and Gynecology, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland; ⁶Hospital Clínic-IDIBAPS, University of Barcelona, and CIBER-ER, Barcelona, Spain; ⁷Department of Obstetrics and Gynecology, University of Vienna, Austria; ⁸Perinatology Research Branch/NICHD/NIH/DHHS, Division of Maternal-Fetal Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Wayne State University, Detroit, USA / Northwick Park Institute of Medical Research, Harrow, London and Division of Surgery, University College, London; ⁹Department of Obstetrics and Gynecology, 1st Maternity Hospital, State University of St. Petersburg, Russia; ¹⁰Department of Obstetrics & Gynecology, University Hospital S. João, Porto, Portugal; ¹¹Institute of Obstetrics and Gynecology, University of Belgrade, Serbia; ¹²The National Maternity Hospital, Dublin, Ireland; ¹³Institute of Cellular Medicine, University of Newcastle, UK; ¹⁴Department of Perinatal Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkey; ¹⁵St. Thomas Hospital, Kings College London, UK; ¹⁶Department of Obstetrics & Gynecology, University of Cluj-Napoca, Romania; ¹⁷Department of Obstetrics & Gynecology, University René Descartes, Paris, France

Ключевые слова: преждевременные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек, превентивные мероприятия.

Введение

Рекомендации основаны на последних обновленных данных, они адаптированы экспертами в данной области к европейской проблематике. Эти рекомендации не являются мета-анализом или систематическим обзором. Они продолжают предыдущие рекомендации, опубликованные в 2006 г. (G.C. Di Renzo, L. Cabero Roura and the European Association of Perinatal Medicine — Study Group on «Preterm Birth»: Guidelines for the management of spontaneous preterm labor. J Perinat Med 2006;34:5:359—366).

Определение преждевременных родов

Несколько биохимических и биофизических маркеров были предложены для выявления пациенток с риском спонтанных преждевременных родов (независимо от того, имелась или угроза начала сократительной активности матки или нет) с расчетом на то, что вмешательство может предотвратить преждевременные роды [1—3]. В настоящее время существуют убедительные доказательства того, что обследование у пациенток шейки матки с ультразвуком эффективнее бимануального влагалищного исследования [4], и у пациенток с сократительной активностью матки может помочь в определении риска преждевременных родов на сроке до 34 нед. Обычно, чем ко-

роче шейка матки, тем выше риск преждевременных родов, и наоборот [1, 5]. Трансвагинальное ультразвуковое исследование шейки матки является хорошим методом для оценки риска преждевременных родов у пациенток, поступивших с преждевременной сократительной активностью матки, у бессимптомных пациенток, а также пациенток с высоким риском преждевременных родов [6, 7]. Кроме того, у пациенток с длинной шейкой матки (> 3,0 см) вероятность преждевременных родов низкая и, следовательно, избегание агрессивного вмешательства в процесс протекания преждевременных схваток может быть оправдан [1, 8, 9]. И, наоборот, у пациенток с короткой шейкой матки вероятность преждевременных родов выше и направленное вмешательство может быть полезным (например, гормональная терапия и госпитализация в родовспомогательное учреждение с отделением интенсивной терапии новорожденных) [10].

При длине шейки матки 25 мм или менее чувствительность, специфичность, положительная прогностическая ценность и отрицательная прогности-

06132 San Sisto — Perugia — Italy

tel. +39 075 5783231

fax +39 075 5783829

¹direnzo@unipg.it

ческая ценность составили 76, 68, 20 и 96% соответственно в выявлении преждевременных родов при одноплодной беременности со сроком менее 34 нед [7]. Следует также отметить, что эндовагинальное ультразвуковое исследование шейки матки у женщин с преждевременной сократительной активностью матки идентифицирует пациенток с повышенным риском внутриутробной инфекции [11]. Доказательства, представленные в нескольких исследованиях, показывают, что при оценке риска преждевременных родов у пациенток с преждевременными родами или выкидышем на II триместре беременности в анамнезе необходима большая длина шейки матки, чем без таких показателей [5].

Оценка частоты сокращений матки была предложена для выявления женщин, подверженных риску преждевременных родов, как при бессимптомной, так и при симптоматической беременности. За основу было взято предположение о том, что увеличение частоты сокращений матки приводит к преждевременным родам. Однако результаты рандомизированных клинических исследований [12] показали, что амбулаторный мониторинг матки не снижает частоту преждевременных родов. Все больше доказательств того, что положительный тест на фетальный фибронектин в шейных и/или влагалищных выделениях связан с преждевременными родами как у пациенток с угрозой преждевременных родов, так и у пациенток, имеющих соответствующую симптоматику. Отрицательный тест на фетальный фибронектин идентифицирует пациенток с очень низким риском [3, 5, 13]. Положительный тест на фетальный фибронектин и/или повышение концентрации цитокинов во влагалищном отделяемом увеличивает прогностическая ценность УЗИ шейки матки в выявлении пациенток с риском преждевременных родов [1, 14, 15].

Тест Actim Partus (фосфорилированный белок 1, связывающий инсулиноподобный фактор роста — rIGFBP-1) может быть использован для оценки риска преждевременных родов. Тест определяет наличие rIGFBP-1 во влагалищном отделяемом. Аналогично тесту на Ffn, тест Actim Partus показал свою эффективность в определении риска преждевременных или наступающих родов. Преимуществом по сравнению с тестом на Ffn является то, что на результаты теста Actim Partus не оказывает влияние наличие спермы, и в связи с этим он может применяться у пациенток с предшествующим половым актом [16]. Однако взаимосвязь результатов теста с длиной шейки матки не всегда существует и по-прежнему не хватает научных данных, сравнивающих этот тест с тестом на определение фетального фибронектина.

Согласно данным последнего систематического обзора, было установлено, что точность диагностики спонтанных преждевременных родов у пациенток

как с бессимптомной, так и с симптоматической многоплодной беременностью путем определения содержания фетального фибронектина во влагалищном отделяемом ограничена, поскольку прогностическое значение положительных и отрицательных результатов оказывалось незначительным или средним при сравнении с истинной вероятностью наступления преждевременных родов. Тест оказался более точным в определении спонтанных преждевременных родов на сроке беременности до 32 нед у бессимптомных женщин с многоплодной или двухплодной беременностью, и спонтанных преждевременных родов в течение 7 дней после тестирования у женщин с двойней, находящихся под угрозой преждевременных родов [13].

Этот мета-анализ показал, что только у 1,6% женщин с беременностью двойней и угрозой преждевременных родов, имеющих отрицательный результат теста на фетальный фибронектин, роды произошли на следующей неделе. Этот факт может иметь клиническое значение, потому что этим женщинам может быть оказана медицинская помощь в родовспомогательном учреждении первого, а не третьего уровня.

Отсутствие эффективности лечебных мероприятий может быть связано: 1. Ограничениями существующих методов диагностики; 2. Несоответствующими мероприятиями; 3. Несвоевременностью мероприятий; 4. Неправильной концептуальностью мероприятий. Преждевременные роды являются одним из опасных акушерских синдромов и могут сопровождаться малой массой плода (SGA), преэклампсией, РПО при недоношенной беременности и гибелью плода [10]. Таким образом, преждевременные роды имеют несколько причин, носящих хронический характер и часто связанных с эмбриональными заболеваниями. Клинические проявления заболеваний у матери и плода по своей природе могут быть адаптивными. Кроме того, эти проявления могут зависеть от взаимодействия генов и окружающей среды у матери и плода.

Основные пункты

Биофизические и биохимические маркеры, а также комбинация их обоих могут помочь в выявлении пациенток с риском преждевременных родов. Ультразвуковое исследование для определения длины шейки матки, тест на fFN или использование обоих методов являются наиболее полезными инструментами в определении женщин с высоким риском преждевременных родов. Однако из-за отсутствия доказанных методов лечения и предотвращения спонтанных преждевременных родов клиническую ценность в основном имеет их отрицательная прогностическая значимость. Принимая во внимание отличную отрицательную прогностическую значимость таких методов исследования (при отрицательном результате теста на фибронектин и длине

шейки матки по УЗИ > 2,5 см), мы рекомендуем отказаться от токолитической терапии и кортикостероидной профилактики.

Диагностика преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности

В 8—10% беременностей происходит спонтанный преждевременный разрыв плодных оболочек (РПО) до начала сократительной активности матки. Преждевременный РПО при недоношенной беременности (относится к случаям преждевременного РПО на сроке беременности до 37 нед) развивается в 2—4% одноплодных и 7—20% двухплодных беременностей [17—20].

Были выявлены факторы риска для спонтанного преждевременного РПО при недоношенной беременности. Интраамниотическая инфекция и децидуальное кровотечение (отслойка плаценты), встречающиеся на ранних сроках беременности, могут являться причиной освобождения протеаз в хориодецидуальной ткани и амниотической жидкости, что приводит к разрыву плодных оболочек. Фактически отслойка плаценты наблюдается в 4—12% беременностей, осложненных преждевременным РПО при недоношенной беременности (РПО-НБ), и еще чаще при беременностях, осложненных преждевременным РПО-НБ, на сроке менее 28 нед. Однако является ли это причиной преждевременного РПО или следствием острой декомпрессии матки, неизвестно [20]. Инвазивные маточные процедуры, выполняемые во время беременности (такие, как амниоцентез, биопсия хориона, эндоскопия плода и цервикальный серкляж), могут привести к повреждению плодных оболочек, вызывая подтекание амниотической жидкости, но это редко способствует возникновению преждевременного РПО-НБ [20, 21].

Разрыв плодных оболочек обычно представляет собой обильный поток прозрачной жидкости из влагалища или устойчивую струйку.

Дифференциальная диагностика включаетдержание мочи; обильные выделения из влагалища, такие как физиологические выделения или бактериальный вагиноз и цервикальная слизь (выделения), являющиеся признаком надвигающихся родов [21, 22]. Латентный период означает временной интервал между разрывом плодных оболочек и началом родовой деятельности. Существует ряд факторов, которые влияют на латентный период, а именно: срок беременности, степень маловодия, толщина миометрия, определенные методом УЗИ, количество эмбрионов, осложнения во время беременности, такие как интраамниотическая инфекция, отслойка плаценты или наличие активной родовой деятельности [21, 22].

Вторым значительным осложнением, сопровождающим преждевременный РПО при недоношенной беременности, является инфекция матери и плода, хориоамнионитом осложнено 10—36% пре-

ждевременных РПО при недоношенной беременности. Своевременная и точная диагностика необходима для оказания надлежащей медицинской помощи пациенткам с преждевременным РПО при доношенной и недоношенной беременности и ограничению ненужных вмешательств у пациенток без преждевременного РПО [19]. Своевременная и точная диагностика преждевременного РПО-НБ позволит проводить акушерские вмешательства, направленные на улучшение исхода беременности в зависимости от срока беременности, и свести к минимуму такие серьезные осложнения, как выпадение пуповины и инфекционные заболевания (хориоамнионит, сепсис новорожденных) [22—25]. И, наоборот, ошибочный диагноз разрыва плодных оболочек может привести к ненужным вмешательствам, например госпитализации, применению антибиотиков и кортикостероидов, и даже к возбуждению родовой деятельности.

Поставить клинический диагноз легко в том случае, когда пациентка поступает с обильными выделениями из влагалища или когда можно видеть утечку прозрачной жидкости из шейки матки. Однако последние данные [26] показывают, что в 47% случаев врачи не уверены в отношении диагноза преждевременного РПО при недоношенной беременности, поставленного только на основе осмотра в зеркалах и истории болезни. Поставить диагноз действительно сложно, когда утечка жидкости небольшая и/или прерывистая и/или ультразвуковое исследование показывает нормальный или низкий индекс амниотической жидкости. В этих случаях в диагностике преждевременного РПО при недоношенной беременности может помочь неинвазивный биохимический тест.

Стандартными методами диагностики являются тест, основанный на определении pH влагалищного отделяемого с помощью тест-полоски, цвет которой должен измениться с желтого на синий (нитразивный тест) и/или микроскопия сухого мазка (феномен папоротника). Свидетельство уменьшения индекса амниотической жидкости не может использоваться как самостоятельный метод для постановки диагноза, но может помочь в его подтверждении в соответствующих клинических условиях [21, 27, 28].

Исследовательская деятельность, вызванная необходимостью постановки диагноза разрыва плодных оболочек при ничтожно малом подтекании околоплодных вод, в последнее время привела к возникновению впитывающей прокладки (AmnioSense). Эта прокладка размером 12×14 см имеет центральную полосу, которая при наличии жидкости с pH > 5,2 меняет цвет [29, 30]. При контакте с мочой полоса принимает свой первоначальный цвет после высыхания. Это происходит в результате расщепления сопряженного основания нитразина ионами аммония

мочи (находящимися в моче) [29]. AmnioSense является цитотоксичным тестированием, вызывающим раздражение кожи и аллергизацию. В настоящее время проведено два исследования впитывающей прокладки [29, 30], которые показывают, что отрицательный результат AmnioSense свидетельствует о целостности плодных оболочек при доношенной и недоношенной беременности в 99% случаев. Остается неизученным, оказывает ли влияние на результат впитывающей прокладки AmnioSense наличие таких примесей, как сперма, кровь или меконий [31]. Неоднократно подтверждено, что влияние цервицита, вагинита (бактериальный вагиноз), примесей крови, мочи, спермы и антисептических средств на результат традиционных тестирований, основанных на нитразине или рН, приводит к большому числу ложноположительных результатов [19, 32—34].

Микроскопия представляет собой микроскопическую кристаллизацию амниотической жидкости в форме листа папоротника при высушивании на стекле образца влажностного отделяемого. Было доказано, что ложноположительные результаты могут быть получены при прикосновении пальцами к предметному стеклу или из-за примесей спермы и даже цервикальной слизи, а также вследствие использования сухого тампона для забора образца или при наличии примесей крови [34—36]. Согласно исследованиям Н. де Наан и др. [34], ложноположительные и ложноотрицательные результаты составляют соответственно 11,8 и 2,0% у женщин, находящихся в состоянии родовой активности, при отсутствии родовой деятельности число ложных показателей увеличивается до 21,2 и 40,6% соответственно.

Все перечисленные методы диагностики имеют свои ограничения с точки зрения точности диагностики, стоимости и технической доступности. Кроме того, такие тесты становятся все более неточными, если после разрыва оболочек прошло более 1 ч. Например, чувствительность и специфичность теста на определение рН в диагностике преждевременного РПО составляют 90—97% и 16—70% соответственно, а чувствительность и специфичность теста кристаллизации в диагностике преждевременного РПО составляют 51—98% и 70—88% соответственно. Из-за большого количества недостатков в существующем «золотом стандарте» диагностики РПО-НБ (в частности, в обнаружении амниотической жидкости в заднем своде влагалища, нитразивном тесте и/или феномене папоротника), исследователи долго искали альтернативные, более объективные виды тестов. Такие тесты основаны главным образом на выявлении во влажностном отделяемом одного или нескольких биохимических маркеров, которые присутствуют у женщин, имеющих разрыв плодных оболочек, но отсутствуют у женщин с целыми оболочками. Несколько таких маркеров были изучены с целью выявления РПО, в том числе альфа-фетопротеин

(АФП), фетальный фибронектин (ФФН), белок-1, связывающий инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-1), пролактин, бета-субъединица хорионического гонадотропина человека (β -ХХГ), креатинин, мочевины, лактат, и плацентарный альфа-микроглобулин-1 (ПАМГ-1) [37—42]. Однако результаты проведенных исследований оказались непостоянными (см. таблицу). Тест диамин/оксидаза является одним из наиболее эффективных, его чувствительность 87,3—100% и специфичность 98—100%, но необходимость использования радиоиммунологических тестов требует дополнительной оценки степени лечебного воздействия и затрат [22].

Для снижения числа ложноположительных результатов тест должен основываться на белке, который в большом количестве содержится в амниотической жидкости и при этом не содержится в других физиологических жидкостях, таких как кровь, влагалищное отделяемое, сперма. Инсулиноподобный фактор роста, связывающий белок-1 (IGFBP-1) и плацентарный альфа-микроглобулин-1 (ПАМГ-1) выполняют оба этих условия и могут быть обнаружены соответственно при помощи теста ActimProm и последним разработанным тестом AmniSure ROM [39, 40, 43, 44].

Инсулиноподобный фактор роста, связывающий белок-1 (IGFBP-1) — это протеин с молекулярной массой 28 кДа, вырабатываемый печенью плода и децидуальной оболочкой. Белок IGFBP-1 в большой концентрации находится в амниотической жидкости, но отсутствует в сперме, моче и крови [43]. Концентрация в амниотической жидкости увеличивается от 27 нг/мл на ранних сроках беременности до 145 000 нг/мл при доношенной беременности, в то время как концентрация его в крови матери варьируется от 58 до 600 нг/мл. Тест Actim Prom («Medix Biochemica», Кауниайнен, Финляндия) имеет более низкий порог чувствительности 25 нг/мл. Положительный (IGFBP-1 присутствует, порог превышает 30 нг/мл) или отрицательный (содержание IGFBP-1 меньше, чем 30 нг/мл) результат может быть получен в течение 10—15 мин с момента постановки теста. Его чувствительность колеблется от 74 до 100%, специфичность от 77 до 98,2% [39, 43, 45—47]. Таким образом, тест специфичен к амниотической жидкости и достаточно чувствителен, чтобы диагностировать микроразрывы. Этот тест широко применяется в клинической практике уже более 10 лет.

Плацентарный альфа-микроглобулин-1 (ПАМГ-1) является гликопротеином с молекулярной массой 34 кДа, вырабатываемым децидуальной оболочкой. Его концентрация в амниотической жидкости 2000—25 000 нг/мл, а в крови матери 0,5—2 нг/мл.

Тест AmniSure ROM (AmniSure International LLC, Бостон, Массачусетс) имеет более низкий порог чувствительности 5 нг/мл, его чувствительность состав-

Эффективность неинвазивных тестов в диагностике разрыва плодных оболочек

Метод диагностики	Марка теста	Результат	Чувствительность, %	Специфичность, %	ППЗ, %	ОПЗ, %
Нитразивный тест (pH)	—	Отрицательный/ положительный	90—97	16—70	63—75	80—93
Феномен папоротника и/или пулинг	—	Отрицательный/ положительный	51—98	70—88	84—93	87—97
АФП	ROM Check® (Adeza Biomedical Corp., Саннивейл, Кали- форния)	<30 мг/л	90—94	95—100	94—100	91—94
Фетальный фибронектин	—	>50 нг/мл	97—98	70—97	74—93	98—100
IGFBP-1	PROM-TEST® (Medix Biochimica, Каунианен, Фин- ляндия), AMNI Check MAST Diagnostica, (Рейн- филд, Германия)	>3 мг/л	74—97	74—98	73—97	56—95
Пролактин	—	>30—50 мМЕ/мл	70—95	76—78	72—84	75—93
Диамин оксидазы	—	>25 мМЕ/тест	83	90—100	100	89
β-чХГ	—	>40—65 мМЕ/мл	68—95	70—95	73—91	78—97
Мочевина и креатинин	—	>0,12—0,6 ммоль/л	90—100	87—100	94—100	91—100
AmnioSense абсорбирую- щая прокладка	—	pH>5,2	98,3	70	65—70	98
Лактат	Lac test	≥4,5 ммоль/л	79—86	88—92	88—92	78—87
ПАМГ-1	AmniSure ROM тест (AmniSure International LLC, Кембридж, Массачусетс)	>5,0 нг/мл	98—99	88—100	98—100	91—99

Примечание. ППЗ — положительная прогностическая значимость, ОПЗ — отрицательная прогностическая значимость, АФП — альфа-фетопротеин; IGFBP-1 белок-1, связывающий инсулиноподобный фактор роста, ПАМГ-1 — плацентарный альфа-микроглобулин-1. (изменено по источникам литературы 22 и 31)

ляет около 99%, специфичность 87,5—100% [40, 44, 48]. Некоторые исследователи предположили, что концентрация ПАМГ-1 во влагалищном отделяемом у пациенток без клинических доказательств РПО может являться доказательством микроподтекания околоплодных вод. Тест AmniSure ROM был применен у пациенток без клинических признаков преждевременного РПО. Пациентки в состоянии родовой активности без клинических признаков РПО, но с положительным тестом AmniSure, имели более короткий временной промежуток до родоразрешения, чем пациентки в состоянии родовой активности без клинических признаков РПО с отрицательным тестом AmniSure ROM [48, 49]. Исследования доктора Ли и др. показали, что диагностическая точность теста AmniSure превосходит как комбинированный метод, включающий использование нитразинового теста, теста кристаллизации и осмотра в зеркалах, так и отдельно взятого нитразинового теста.

В связи с тем, что образец амниотической жидкости, собранный из влагища, систематически загрязняется влагалищным отделяемым, порог чувствительности является параметром при выборе теста. Порог обнаружения ПАМГ-1 в тесте AmniSure ROM (5 нг/мл) ниже, чем порог обнаружения IGFBP-1 в тесте ActimPROM (25 нг/мл) [22, 39, 50]. Последние исследования воздействия обильных примесей крови пациенток на материал для проведения ПАМГ-1 теста показали, что примеси крови до 50% не оказывают влияния на тест, определяющий ПАМГ-1 [51]. Сперма и моча также не оказывают влияния в связи с тем, что оба вещества не содержат белок ПАМГ-1. Отсутствие неинвазивного «золотого» стандарта для диагностики является серьезным ограничением в исследованиях новых методов диагностики. В идеале «золотым» стандартом является введение красящего вещества (индигокармина) в амниотическую полость с помощью амниоцентеза и последующее наблюдение протекания синеокра-

шенной жидкости во влагалище в течение 20—30 мин [52]. Существенными недостатками данного метода являются инвазивность, риск преждевременного РПО и инфекционных осложнений. Только тест ПАМГ-1 сравнивался с введением индигокармина в клинических исследованиях. Предварительные результаты этого исследования [52] были недавно опубликованы и показывают, что тест ПАМГ-1 является таким же надежным методом, как и введение красителя в диагностике преждевременного РПО.

Ограниченное число качественных исследований, а также невысокое число случаев преждевременных родов в исследованиях ставит под сомнение выводы о надежности различных методов в диагностике преждевременного РПО. Поскольку спонтанные преждевременные роды имеют еще более низкую распространенность, особенно важны результаты тех случаев, когда роды наступают до 34 нед беременности или родоразрешение наступает в течение 48 ч, небольшое абсолютное число случаев имеет расхожие результаты с большим отклонением. Единственное, что можно сказать относительно характеристики диагностических тестов, используемых в различных исследованиях, не принимая во внимание тот «золотой» стандарт, с которым они сравнивались, тест, основанный на обнаружении ПАМГ-1, является наиболее надежным и неинвазивным по сравнению с другими методами [26, 39, 40, 44, 53].

Ключевые моменты

1. Преждевременный разрыв плодных оболочек при недоношенной беременности (РПО-НБ) осложняет от 2 до 20% всех родов, он является причиной 18—20% случаев перинатальной смертности. Тактика ведения беременной включает госпитализацию и пренатальное назначение кортикостероидов по показаниям. Дополнительными методами являются амниоцентез, позволяющий исключить риск возникновения интраамниотической инфекции и/или антибиотика широкого спектра действия.

2. Клиническим признаком РПО при недоношенной беременности при осмотре в зеркалах является визуальное определение скопления жидкости в заднем своде влагалища или обильные выделения

жидкости из шейки матки. Другими способами диагностики РПО являются определение pH влагалищного отделяемого и/или микроскопия сухого мазка (феномен папоротника).

3. Клинические тесты становятся все более неточными, если после разрыва оболочек прошло более одного часа. Оценка эффективности теста кристаллизации, нитразинового теста и/или УЗИ показала, что они дают информации не больше, чем обычный осмотр в зеркалах и что ни один из них не является таким же точным, как тест, основанный на биохимических маркерах. В связи с чем, нет смысла использовать их в современной практике.

4. Альтернативные способы диагностики основаны главным образом на выявлении во влагалищном отделяемом одного или нескольких биохимических маркеров, которые присутствуют у женщин, имеющих разрыв плодных оболочек, но отсутствуют у женщин с целыми плодными оболочками. Биохимические маркеры лучше традиционных методов в связи с тем, что они специфичны к белкам, находящимся в амниотической жидкости. Таким образом, на результат теста не оказывает влияния наличие примесей, что позволяет поставить быстрый и точный диагноз.

5. Тест, основанный на определении ПАМГ-1, является наиболее полезным инструментом в диагностике пациенток с высоким риском преждевременного разрыва плодных оболочек. Быстрый стрип-тест, основанный на определении ПАМГ-1, является наиболее точным тестом по сравнению со всеми существующими [26, 39, 50, 52, 53].

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что в отношении данного исследования конфликты интересов отсутствуют.

Одобрено Европейской Ассоциацией перинатальной медицины (ЕАРМ) на Генеральной Ассамблее в Гранаде, Испания, 28 мая 2010 г.

Ответственный автор:

Gian Carlo Di Renzo, MD, PhD

Dept. of Obstetrics and Gynecology

Centre for Perinatal and Reproductive Medicine

Santa Maria della Misericordia

University Hospital

ЛИТЕРАТУРА

1. *Honest H., Forbes C.A., Durée N.G et al.* Screening to prevent spontaneous preterm birth: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modeling. *Health Technol Ass* 2009;13:43:1—627.
2. *Lamont R.F.* Setting up a preterm prevention clinic: a practical guide. *BJOG* 2006;113:Suppl 3:86—92.
3. *Lockwood C.J., Senyei A.E., Discie M.R. et al.* Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions defines a patient population at high risk for preterm delivery. *N Engl J Med* 1991;325:669—674.
4. *Gomez R., Galasso M., Romero R. et al.* Ultrasonographic examination of the uterine cervix is better than cervical digital examination as a predictor of the likelihood of premature delivery in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:4:956—964.
5. *Berghella V., Hayes E., Visintine J., Baxter J.K.* Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;Issue 4.

6. *Da Fonseca E.B., Celik E., Parra M. et al.* Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med* 2007;357:462—469.
7. *Mella M.T., Berghella V.* Prediction of preterm birth: cervical sonography. *Semin Perinatol* 2009;33:5:317—324.
8. *Espinoza J., Romero R., Goncalvez L.F. et al.* Assessment of risk for preterm birth in asymptomatic patients and those with preterm labor. In: *Textbook for the Perinatal Medicine*: Eds. A. Kurjak, F. Chervenak. Taylor and Francis 2006;133:1417—1430.
9. *Di Renzo G.C., Cabero R.L.* and the European Association of Perinatal Medicine — Study Group on «Preterm Birth»: Guidelines for the management of spontaneous preterm labor. *J Perinat Med* 2006;34:5:359—366.
10. *Di Renzo G.C.* The great obstetrical syndromes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009;22:8:633—635.
11. *Gomez R., Romero R., Nien J.K. et al.* A short cervix in women with preterm labor and intact membranes: a risk factor for microbial invasion of the amniotic cavity. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:3:678—689.
12. *Reichmann J.P.* Home uterine activity monitoring: the role of medical evidence. *Obstet Gynecol* 2008;112:2:Pt 1:325—327.
13. *Conde-Agudelo A., Romero R.* Cervicovaginal fetal fibronectin for the prediction of spontaneous preterm birth in multiple pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *J Matern Fet Neonat Med* 2010.
14. *Ness A.* Prevention of preterm birth based on short cervix: symptomatic women with preterm labor or premature prelabor rupture of membranes. *Semin Perinatol* 2009;33:5:343—351.
15. *Smith V.* A systematic review and quality assessment of systematic reviews of fetal fibronectin and transvaginal length for predicting preterm birth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;133:2:134—142.
16. *Rahkonen L., Unkila-Kallio L., Rutanen E.M., Paavonen J.* Factors affecting decidual IGFBP-1 levels in the vagina and cervix in the first and mid-second trimester of pregnancy. *BJOG* 2009;116:1:45—54.
17. *Mercer B.M.* Preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 2003;101:178—193.
18. *Alexander J.M., Cox S.M.* Clinical course of premature rupture of membranes. *Semin Perinatol* 1996;20:369—374.
19. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin n°80: Premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol* 2007;109:1007—1019.
20. *Duff P.* Premature rupture of the membranes in term patients. *Semin Perinatol* 1996;20:401—408.
21. *Mercer B.M.* Preterm premature rupture of the membranes: current approaches to evaluation and management. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005;32:411—428.
22. *Caughey A.B., Robinson J.N., Norwitz E.R.* Contemporary diagnosis and management of preterm premature rupture of membranes. *Rev Obstet Gynecol* 2008;1:1:11—22.
23. *Maymon E., Chaim W., Sheiner E., Mazor M.* A review of randomized clinical trials of antibiotic therapy in preterm premature rupture of the membranes. *Arch Gynecol Obstet* 1998;261:173—181.
24. *Pasquier J.C., Rabilloud M., Picaud J.C. ET A.L.* and Dominos Group. A prospective population-based study of 598 cases of PPROM between 24 and 34 weeks' gestation: description, management and mortality (DOMINOS cohort). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;121:164—170.
25. *Ramsey P.S., Lieman J.M., Brumfield C.G., Carlo W.* Chorioamnionitis increases neonatal morbidity in pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1162—1166.
26. *Neil P.R.L., Wallace E.M.* Is AmniSure® useful in the management of women with prelabor rupture of the membranes? *Australian and New Zealand J Obstet Gynaecol* 2010.
27. *Reece E.A., Chervenak F.A., Moya F.R., Hobbins J.C.* Amniotic fluid arborization: effect of blood, meconium, and pH alterations. *Obstet Gynecol* 1984;64:248—250.
28. *Ladfors L., Mattson L.A., Eriksson M., Fall O.* Is a speculum examination sufficient for excluding the diagnosis of ruptured fetal membranes? *Acta Obstet Gyn Scand* 1997;76:739—742.
29. *Bornstein J., Geva A., Solt I. et al.* Noninvasive diagnosis of premature ruptured amniotic membranes using a novel polymer. *Am J Perinatol* 2006;23:6:351—354.
30. *Mulhair L., Carter J., Poston L. et al.* Prospective cohort study investigating the reliability of the AmnioSense method for detection of spontaneous rupture of membranes. *BJOG* 2009;116:2:313—318.
31. *El-Messidi A., Cameron A.* Diagnosis of premature rupture of membranes: inspiration from the past and insights for the future. *J Obstet Gynaecol Can* 2010;32:6:561—569.
32. *Gorodeski I.G., Haimovitz L., Bahari C.M.* Reevaluation of the pH, ferning and Nile blue sulphate staining methods in pregnant women with premature rupture of the fetal membranes. *J Perinat Med* 1982;10:286—292.
33. *Friedman M.L., McElin T.W.* Diagnosis of ruptured fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1969;104:544—550.
34. *de Haan H.H., Offermans P.M., Smits F. et al.* Value of the fern test to confirm or reject the diagnosis of ruptured membranes in modest in nonlaboring women presenting with nonspecific vaginal fluid loss. *Am J Perinatol* 1994;11:46—50.
35. *Reece E.A., Chervenak F.A., Moya F.R., Hobbins J.C.* Amniotic fluid arborization: effect of blood, meconium, and pH alterations. *Obstet Gynecol* 1984;64:248—250.
36. *Rosemond R.L., Lombardi S.J., Boehm F.H.* Ferning of amniotic fluid contaminated with blood. *Obstet Gynecol* 1990;75:338—340.
37. *Shahin M., Raslan H.* Comparative study of three amniotic fluid markers in premature rupture of membranes: prolactin, beta subunit of human chorionic gonadotropin, and alpha-fetoprotein. *Gynecol Obstet Invest* 2006;63:195—199.
38. *Bon C., Bon V., Vaudoyer F. et al.* Rapid detection of insulin-like growth factor binding protein-1 in cervico-vaginal secretions: comparison with the diamine-oxidase test to diagnose premature membrane rupture. *Immuno-analyse et Biologie specialisee* 2002;17:387—394.
39. *Chen Franck C.K., Dudenhausen J.W.* Comparison of two rapid strip tests based on IGFBP-1 and PAMG-1 for the detection of amniotic fluid. *Am J Perinatol* 2008;25:243—246.
40. *Cousins L.M., Smok D.P., Lovett S.M., Poeltler D.M.* AmniSure placental alpha microglobulin-1 rapid immunoassay versus standard diagnostic methods for detection of rupture of membranes. *Am J Perinatol* 2005;22:317—320.
41. *Gravett M.G., Thomas A., Schneider K.A. et al.* Proteomic analysis of cervical-vaginal fluid: identification of novel biomarkers for detection of intra-amniotic infection. *J Proteome Res* 2007;6:89—96.
42. *Gaucherand P., Salle B., Sergeant P. et al.* Comparative study of three vaginal markers of the premature rupture of membranes. Insulin like growth factor binding protein 1 diamine-oxidase pH. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:6:536—540.
43. *Rutanen E.M. et al.* Evaluation of a rapid strip test for insulin-like growth factor-binding protein-1 in the diagnosis of ruptured of fetal membrane. *Clin Chim Acta* 1996;253:91—101.
44. *Lee S.E., Park J.S., Norwitz E.R. et al.* Measurement of placental alphamicroglobulin-1 in cervicovaginal discharge to diagnose rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 2007;109:3:634—640.

45. Kishida T., Yamada H., Negishi H. et al. Diagnosis of premature rupture of the membranes in preterm patients, using an improved AFP kit: comparison with ROM-check and/or Nitrazine test. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;69:77–82.
46. Erdemoglu E., Mungan T. Significance of detecting insulin-like growth factor binding protein-1 in cervicovaginal secretions: comparison with nitrazine test and amniotic fluid volume assessment. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:622–626.
47. Jeurgens-Borst A.J., Bekkers R.L., Sporken J.M., van der Berg P.P. Use of insulin like growth factor binding protein-1 in the diagnosis of ruptured fetal membranes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;102:11–14.
48. Mittal P., Romero R., Soto E. et al. A role for placental alpha-microglobulin-1 in the identification of women with a sonographic short cervix at risk for spontaneous rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2009.
49. Lee S.M., Lee J., Seong H.S. et al. The clinical significance of a positive Amnisure test™ in women with term labor with intact membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009;22:4:305–310.
50. Lee S.M. Comment and reply on: The clinical significance of a positive Amnisure test in women with term labor with intact membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010.
51. Wilfong L. Effects of Maternal Blood on the Readability and Reliability of the AmniSure Rapid Immunoassay. *Medical Education Foundation of American College of Osteopathic Obstetricians & Gynecologists. Winter Newsletter* 2009;30:9:11–12.
52. Silva E., Martinez J.C. Diagnosing ROM: a comparison of the gold standard, indigo carmine amnioinfusion, to the rapid immunoassay, the AmniSure ROM test. *J Perinat Med* 2009;37:Issues 1:956.
53. Tagore S., Kwek K. Comparative analysis of insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1), placental alpha-microglobulin-1 (PAMG-1) and nitrazine test to diagnose premature rupture of membranes in pregnancy. *J Perinat Med* 2010.
54. Romero R., Espinoza J., Erez O., Hassan S. The role of cervical cerclage in obstetric practice: can the patient who could benefit from this procedure be identified? *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:1:1–9.
55. To M.S., Alfirevic Z., Heath V.C. et al. Medicine Foundation Second Trimester Screening Group Cervical cerclage for prevention of preterm delivery in women with short cervix: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:9424:1849–1853.
56. Berghella V., Odibo A.O., To M.S. et al. Cerclage for short cervix on ultrasonography: meta-analysis of trials using individual patient-level data. *Obstet Gynecol* 2005;106:1:181–189.
57. Hassan S.S., Romero R., Maymon E. et al. Does cervical cerclage prevent preterm delivery in patients with a short cervix? *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:7:1325–9;Discussion 1329–1331.
58. Rush R.W., Isaacs S., McPherson K. et al. A randomized controlled trial of cervical cerclage in women at high risk of spontaneous preterm delivery. *Br J Obstet Gynaecol* 1984;91:724.
59. Lazar P., Gueguen S., Dreyfus J. et al. Multicentre controlled trial of cervical cerclage in women at moderate risk of preterm delivery. *Br J Obstet Gynaecol* 1984;91:8:731–735.
60. MRC/RCOG Working Party on Cervical Cerclage. Final report of the Medical Research Council/Royal College of Obstetricians and Gynaecologists multicentre randomized trial of cervical cerclage. *Br J Obstet Gynecol* 1993;100:516–523.
61. Berghella V., Odibo A.O., Tolosa J.E. 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;191:4:1311–1317.
62. Daskalakis G.J. Prematurity prevention: the role of cerclage. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009;21:2:148–152.
63. Mancuso M.S., Owen J. Prevention of preterm birth based on a short cervix: cerclage. *Semin Perinatol* 2009;33:5:325–333.
64. Dor J., Shalev J., Mashiach S. et al. Elective cervical suture of twin pregnancies diagnosed ultrasonically in the first trimester following induced ovulation. *Gynecol Obstet Invest* 1982;13:1:55–60.
65. Simcox R., Shennan A. Cervical cerclage: a review. *Int J Surg* 2007;5:3:205–209.
66. Althuisius S.M., Dekker G.A., Hummel P., Van Geijn H.P. Cervical incompetence prevention randomized cerclage trial Cervical incompetence prevention randomized cerclage trial: emergency cerclage with bed rest versus bed rest alone. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:4:907–910.
67. Cockwell H.A., Smith G.N. Cervical incompetence and the role of emergency cerclage *J Obstet Gynaecol Can* 2005;27:2:123–129.
68. Rust O.A., Roberts W.E. Does cerclage prevent preterm birth? *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005;32:3:441–456.
69. Odibo A.O., Berghella V., To M.S. et al. Shirodkar versus McDonald cerclage for the prevention of preterm birth in women with short cervical length. *Am J Perinatol* 2007;24:1:55–60.
70. Cabero L., Saldivar D. Incompetencia cervical. *Operatoria Obstétrica. Pag 33. Cabero Ed Editorial Medica Panamericana. Madrid* 2009.
71. Walsh J., Allen V.M., Colford D., Allen A.C. Preterm prelabor rupture of membranes with cervical cerclage: a review of perinatal outcomes with cerclage retention. *J Obstet Gynaecol Can* 2010;32:5:448–452.
72. Iams J.D., Johnson F.F., Sonek J. et al. Cervical incompetence as a continuum: a study of ultrasonographic cervical length and obstetric performance. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1097–1106.
73. Dijkstra K., Funai E.F., O'Neill L. et al. Change in cervical length after cerclage as a predictor of preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2000;96:3:46–350.
74. Oster S., Javer J.C. Treatment of the incompetent cervix with the Hodge pessary. *Obstet Gynecol* 1966;28:206–8.
75. Arabin B., Halbesma J.R., Vork F. et al. Is treatment with vaginal pessaries an option in patients with a sonographically detected short cervix? *J Perinat Med* 2003;31:2:122–133.
76. Acharya G., Eschler B., Grønberg M. et al. Non invasive cerclage for the management of cervical incompetence: a prospective study. *Arch Gynecol Obstet* 2006;273:5:283–287.
77. Goya M., Pratcorona L., Rodo C. et al. RCT on prevention of preterm birth with cervical pessary. *Comunicacion Rodas* 2010.
78. Dharan V.B., Ludmir J. Alternative treatment for a short cervix: the cervical pessary. *Semin Perinatol* 2009;33:5:338–342.
79. Zondek B. *Die Hormone Des Ovariums Und Des Hypophysenvorderlappens. Berlin: Springer Verlag* 1931.
80. Smith R. Parturition. *N Eng J Med* 2007;356:271–283.
81. Csapo A.I., Pohanca O., Kaihola H.L. Progesterone deficiency and premature labor. *Br Med J* 1974;1:137–140.
82. Keirse M.J. Progestogen administration in pregnancy may prevent preterm delivery. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:149–154.
83. Cunningham G., Leveno K.J., Bloom S.L. et al. *Williams Obstetrics* 21st Edition. Mac Graw-Hill 2001.
84. Meis P.J., Klebanoff M., Thom E. et al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *N Engl J Med* 2003;348:2379–2385.
85. Di Renzo G.C., Rosati A., Mattei A. et al. The changing role of progesterone in preterm labor. *Br J Obst Gynaecol* 2005;112:1:57–60.
86. Ruddock N.K., Shi S.-Q., Jain S. et al. Progesterone, but not 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate, inhibits human myometrial contractions. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:4:391:e1–e7.
87. Facchinetti F., Vaccaro V. Pharmacological use of Progesterone and 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate in the prevention of preterm delivery. *Minerva Med* 2009;61:401–409.

88. *Dodd J.M., Flenady V.J., Cincotta R., Crowther C.A.* Progesterone for the prevention of preterm birth: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2008;112:127—134.
89. *Di Renzo G.C., Mattei A., Gojnic M., Gerli S.* Progesterone and Pregnancy. *Current Opin Obstet Gynecol* 2005;17:6:598—600.
90. *Berghella V., Figueroa D., Szychowski J.M. et al.* For the Vaginal Ultrasound Trial Consortium. 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate for the prevention of preterm birth in women with prior preterm birth and short cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:351:e1—e6.
91. *Borna S., Sahabi N.* Progesterone for maintenance tocolytic therapy after threatened preterm labor: a randomized controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008;48:58—63.
92. *Christian M.S., Brent R.L., Calda P.* Embryo-fetal toxicity signals for 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate in high-risk pregnancies: a review of the non-clinical literature for embryo-fetal toxicity with progestins. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007;20:2:89—112.
93. *Rebarber A., Fox N.S., Klausner C.K. et al.* Using 17 α -hydroxyprogesterone caproate to impact rates of recurrent preterm delivery in clinical practice. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23:10:1139—1142.
94. *Johnstone E.E., Franklin R.R.* Assay for fetal virilising properties using the mouse. *Obstet Gynecol* 1964;23:359—362.
95. *Courtney K.D., Valerio D.A.* Teratology in the Macaca mulatta. *Teratology* 1968;1:2:163—172.
96. *Carbone J.P., Brent R.L.* Genital and nongenital teratogenesis of prenatal progestogen therapy: the effects of 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate on embryonic and fetal development and endochondral ossification in the C57B1/6J mouse. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:5:1292—1298.
97. *Seegmiller R.E., Nelson G.W., Johnson C.K.* Evaluation of the teratogenic potential of delalutin (17-alpha-hydroxyprogesterone caproate) in mice. *Teratology* 1983;28:2:201—208.
98. *Calda P.* Safety signals of 17-OHP-C use in pregnancy and efficacy in the prevention of preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009;22:6:540—542.
99. *da Fonseca E.B., Bittar R.E., Carvalho M.H., 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;188:2:419—424.
100. *Sexton D.J., O'Reilly M.W., Friel A.M., Morrison J.J.* Functional effects of 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate (17P) on human myometrial contractility in vitro. *Reprod Biol Endocrinol* 2004;2:80.
101. *Csapo A.I.* The «see-saw» theory of parturition. *Ciba Found Symp* 1977;47:159—210.
102. Crinone package insert, http://www.crinoneusa.com/professionals/Prescribing_Information.pdf, revised 2006.
103. *O'Brien J.M., Adair C.D., Lewis D.F. et al.* Progesterone vaginal gel for the reduction of recurrent preterm birth: primary results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:5:687—696.
104. *Hendrickx A.G., Korte R., Leuschner F. et al.* Embryotoxicity of sex steroidal hormones in nonhuman primates: II. Hydroxyprogesterone caproate, estradiol valerate. *Teratology* 1987;35:1:129—136.
105. *Rebarber A., Istwan N.B., Russo-Stieglitz K. et al.* Increased incidence of gestational diabetes in women receiving prophylactic 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate for prevention of recurrent preterm delivery. *Diabet Care* 2007;30:9:2277—2280.
106. *Johnson J.W., Austin K.L., Jones G.S. et al.* Efficacy of 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate in the prevention of premature labor. *N Engl J Med* 1975;293:695—680.
107. *Papiernik-Berkhauer E.* Etude en double aveugle d'un médicament prevenant la survenue prematuree de l'accouchement chez les femmes a risque eleve d'accouchement premature. Edition Schering 1970;3:4:65—68.
108. *Yemini M., Borenstein R., Drazan E. et al.* Prevention of premature labor by 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:574—109.
109. *Hauth J.C., Gilstrap L.C. 3rd, Brekken A.L., Hauth J.M.* The effect of 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate on pregnancy outcome in an active-duty military population. *Am J Obstet Gynecol* 1983;15:146:187—190.
110. *DeFranco E.A., O'Brien J.M., Adair C.D. et al.* Vaginal progesterone is associated with a decrease in risk for early preterm birth and improved neonatal outcome in women with a short cervix: a secondary analysis from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:697—705.
111. *Facchinetti F., Paganelli S., Comitini G. et al.* Cervical length changes during preterm cervical ripening: effects of 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:453.e1—e4.
112. *Combs C.A., Garite T., Maurel K. et al.* Obstetrix Collaborative Research Network. Failure of 17-hydroxyprogesterone to reduce neonatal morbidity or prolong triplet pregnancy: a doubleblind, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:3:248:e1—e9.
113. *Hartikainen-Sorri A.L., Kauppila A., Tuimala R.* Inefficacy of 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate in the prevention of prematurity in twin pregnancy. *Obstet Gynecol* 1980;56:692—695.
114. *Rouse D.J., Caritis S.N., Peaceman A.M. et al.* A trial of 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate to prevent prematurity in twins. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *N Engl J Med* 2007;357:454—461.
115. *Norman J.E., MacKenzie F., Owen P. et al.* Progesterone for the prevention of preterm in twin pregnancy (STOPPIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled study and meta-analysis. *Lancet* 2009;373:2034—2040.
116. ACOG Committee Opinion. Use of progesterone to reduce preterm birth. *Obstet Gynecol* 2008;112:4.
117. *Northern A.T., Norman G.S., Anderson K. et al.* Follow-up of children exposed in utero to 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate compared with placebo. National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network. *Obstet Gynecol* 2007;110:865—872.