



Научные обзоры / Scientific reviews

© КОНОВАЛОВ В.Н., ЦХАЙ В.Б., ЯМЕТОВА Н.М.

УДК 618.39-084

DOI: 10.20333/2500136-2020-5-5-11

Профилактика преждевременных родов. Современное состояние проблемы (обзор литературы)

В.Н. Коновалов, В.Б. Цхай, Н.М. Яметова

Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск 660022, Российская Федерация

Резюме. В настоящее время, несмотря на успехи и достижения в медицине, частота преждевременных родов (ПР) в мире не уменьшается, а в индустриально развитых странах даже наблюдается их рост. Современный подход к профилактике ПР базируется на неполном понимании механизмов их возникновения, а также последовательности и сроков проведения профилактических мероприятий. Внимание акушеров-гинекологов в первую очередь сосредоточено на выявление факторов риска ПР и укорочения шейки матки, а профилактика заключается в назначении медикаментозных препаратов из группы прогестагенов и/или методов механического воздействия на запирающую функцию шейки матки. В обзоре представлен анализ эффективности ныне существующих методов профилактики ПР.

Ключевые слова: преждевременные роды, перинатальная смертность, прогестагены, серкляж, акушерский пессарий.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Коновалов ВН, Цхай ВБ, Яметова НМ. Профилактика преждевременных родов. Современное состояние проблемы (обзор литературы). *Сибирское медицинское обозрение.* 2020;(5):5-11. DOI: 10.20333/2500136-2020-5-5-11

Prevention of preterm birth. Current state of the problem (literature review)

V.N. Konovalov, V. B. Tskhay, N. M. Yametova

Prof. V. F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

Abstract. Currently, despite the successes and progress in medicine, incidence of preterm births (PB) does not decrease in the world. Moreover, there is an increasing tendency in industrialized countries. Modern approach for PB prevention is based on incomplete understanding of its occurrence mechanisms, as well as sequence and timing of preventive measures. Primarily obstetricians and gynecologists focus their attention on identifying PB risk factors, as well as on cervical shortening, while prevention includes prescribing medications of progestogen group and / or methods of mechanical action on obturator cervical function. Effectiveness of the currently existing methods of PR prevention are analyzed in the review.

Key words: preterm birth, perinatal mortality, progestogens, cerclage, obstetric pessary.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Konovalov VN, Tskhay VB, Yametova NM. Prevention of preterm birth. Current state of the problem (literature review). *Siberian Medical Review.* 2020; (5):5-11. DOI: 10.20333/2500136-2020-5-5-11

Преждевременные роды (ПР) остаются одной из наиболее актуальных проблем в современном акушерстве [1]. Это связано не только с медицинской, но и с социальной значимостью проблемы ПР, которые обуславливают значительную неонатальную заболеваемость и смертность новорожденных. На долю недоношенных детей приходится 60–70 % случаев ранней неонатальной смертности, до 50 % неврологических заболеваний [2-4]. ВОЗ и ООН рассматривают профилактику ПР в качестве основного средства улучшения медицинского обслуживания беременных женщин и новорожденных [5]. Современные профилактические и лечебные мероприятия демонстрируют различную эффективность в различных группах беременных женщин, не удовлетворяющие пациенток и врачей. Прежде всего, это связано с отсутствием полного понимания основных механизмов, которые приводят к ПР.

В стратегии профилактики ПР выделяют три последовательных этапа: выявление факторов риска ПР у беременной; проведение диагностических тестов

для прогнозирования ПР и проведение мероприятий для профилактики спонтанных ПР [6,7].

Проведение прегравидарной подготовки, а также выявление и коррекция факторов, определяющих процессы иммунологической, сосудистой и гемостазиологической дезадаптации при формировании маточно-плацентарной системы у пациенток с ПР в анамнезе, имеет важное значение в профилактике ПР и улучшении перинатальных исходов [8,9]. Терапевтические мероприятия, проводимые во второй половине беременности в связи с развитием поздних осложнений, в том числе ПР, не всегда успешны. В связи с этим, экспертами было сформулировано одно из ведущих направлений современного акушерства: усилия по преодолению поздних осложнений беременности должны быть переориентированы на ранние сроки беременности и даже на прегравидарный период [10].

По мнению Г.М. Савельевой с соавт., восстановление физиологического кровообращения в маточных артериях является необходимым составляющим пре-

гравидарной подготовки с целью профилактики ПР. С этой целью авторы рекомендуют проводить коррекцию выявленных нарушений маточного кровотока при помощи гормональной поддержки, терапии дезагрегантами и/или антикоагулянтами [8].

В настоящее время прогестагены широко применяются для профилактики ПР. Прогестагены влияют на имплантацию, баланс цитокинов, естественную активность клеток-киллеров, высвобождение арахидоновой кислоты и сократительную способность миометрия. Таким образом, прогестагены используются на всех стадиях беременности, включая поддержку лютеиновой фазы до наступления беременности, угрозы выкидыша, повторного выкидыша и для предотвращения ПР [11,12].

В последние годы были опубликованы результаты многочисленных систематических обзоров и клинических исследований по использованию прогестагенов для профилактики ПР [13-15]. В тоже время, в результате различных критериев включения, использования различных прогестагенов, а также методов их введения очень трудно не только провести сравнение между этими исследованиями, но и судить об эффективности различных прогестагенов вследствие противоречивости имеющихся данных.

Микронизированный прогестерон. Со временем стало очевидным, что применение микронизированного прогестерона и дидрогестерона, с целью профилактики или лечения таких нарушений беременности, как угрожающий выкидыш, привычный выкидыш и ПР, по-видимому, оправдано [12]. Экспериментальные исследования показывают, что прогестерон ингибирует маточные сокращения, стабилизирует шейку матки и оказывает иммуномодулирующее действие [15].

В 2007 году E. Fonseca et al. продемонстрировали снижение частоты ПР на 44 % у беременных с бессимптомным укорочением шейки матки менее 15 мм, принимавших микронизированный прогестерон. Не было установлено достоверных различий между частотой рождений детей массой менее 1500 и 2500 грамм, частотой тяжелых осложнений периода новорожденности (некротический энтероколит, респираторный дистресс-синдром, ретинопатия недоношенных) в группах, принимавших микронизированный прогестерон и плацебо. При этом авторы рекомендовали проводить рутинное измерение длины шейки матки при пренатальном обследовании для профилактики ПР [16].

В 2011 году S. Hassan et al. сообщили о результатах мультицентрового двойного слепого рандомизированного исследования эффективности микронизированного прогестерона для профилактики ПР у пациенток с одноплодной беременностью и короткой шейкой матки (10 – 20 мм) и отметили снижение частоты ПР в сроки не только до 28 нед, но и до 33 нед. – на 45 %, а до 37 нед. – на 38 %. Кроме того, было продемонстрировано не только снижение частоты рождения детей массой менее 1500 г на 52,9 %, но и снижение частоты респираторного дистресс-синдрома [17].

R. Romero et al. провели метаанализ пяти рандомизированных исследований высокого качества по профилактическому применению прогестерона

у беременных с бессимптомным укорочением шейки матки (<25 мм). Было показано, что применение микронизированного прогестерона снижает частоту ПР в сроке менее 33 нед. на 42 %, частоту рождения детей массой менее 1500 г на 45 %, а частоту респираторного дистресс-синдрома – на 52 % [18]. По результатам более позднего плацебо контролируемого исследования R. Romero et al., опубликованного в 2018 году, было установлено, что вагинальный прогестерон снижает риск ПР <36, <35, <34, <32, <30, и <28 недель гестации и улучшает перинатальные исходы у беременных с одноплодной беременностью и короткой шейкой матки, без каких-либо явных вредных последствий для неврологического развития новорожденного [19].

J. Jarde et al. провели анализ всех рандомизированных исследований, по применению прогестагенов, серкляжа и/или пессария для предотвращения ПР у пациенток группы высокого риска с одноплодной беременностью. Всего было включено 40 исследований, опубликованных до 1 января 2018 года, охватывающих 11 311 беременных женщин. Авторы пришли к выводу, что вагинальный прогестерон был единственным эффективным вмешательством для предотвращения ПР у пациенток с одноплодной беременностью и короткой шейкой матки, а также у пациенток с предыдущими ПР [20].

Д.Л. Гурьев с соавт. для повышения эффективности профилактики ПР предлагает пересмотреть подходы к назначению микронизированного прогестерона у беременных с укорочением шейки матки и наличием ПР в анамнезе и рекомендуют назначать прогестерон как минимум с 16 недель всем таким беременным вне зависимости от длины шейки матки при настоящей беременности [21].

Резолюцией экспертного совета, в рамках 16-го Всемирного конгресса по вопросам репродукции человека (Берлин, 2015), рекомендована стратегия раннего выявления группы риска развития ПР посредством сбора анамнеза и проведения ультразвуковой цервикометрии при втором скрининговом визите с последующим назначением микронизированного прогестерона с ранних сроков или с момента выявления «короткой» шейки матки [7]. Тем не менее американская ассоциация акушеров-гинекологов (ACOG) рекомендует ограничить профилактическое антенатальное применение прогестерона беременным с ПР в анамнезе в сроке менее 37 недель и женщинам, у которых случайно обнаружено укорочение шейки матки (<15 мм) [22].

Дидрогестерон. Доказано, что назначение дидрогестерона пациенткам с риском ПР приводит к увеличению продукции прогестерон индуцированного блокирующего фактора (PIBF) и концентрации IL-10, а также более низким концентрациям провоспалительных цитокинов IFN γ и может быть эффективным для профилактики или лечения ПР [23]. Ранее было установлено, что воздействие дидрогестерона на мононуклеарные клетки периферической крови приводило к значительному ингибированию продукции провоспалительных цитокинов IFN-гамма и TNF-альфа и значительному повышению уровня про-

тивовоспалительного цитокина IL-4, что приводило к существенному сдвигу соотношения Th1/Th2 цитокинов [24]. Таким образом, дидрогестерон индуцирует сдвиг в цитокиновом смещении, ингибируя продукцию провоспалительных цитокинов и увеличивая продукцию противовоспалительных цитокинов.

Согласно данным, опубликованного в 2019 году систематического обзора и метаанализа, пероральный прогестерон (дидрогестерон), по-видимому, эффективен для профилактики повторных ПР и снижения показателей перинатальной заболеваемости и смертности по сравнению с плацебо. В тоже время, были отмечены отрицательные побочные эффекты при применении перорального прогестерона по сравнению с плацебо, хотя серьезных побочных эффектов не было. Является оправданным проведение дальнейших рандомизированных исследований по изучению эффективности дидрогестерона в сравнении с другими существующими методами профилактики повторных ПР [25].

17-α-гидроксипрогестерон капроат. В Соединенных Штатах в настоящее время существует только одно средство медикаментозного лечения, одобренное законодательно для профилактики ПР среди женщин с предшествующими ПР в анамнезе – это 17-α-гидроксипрогестерон капроат (17-α-ГОПК), который вводят один раз в неделю с 20 до 36 недель гестации [26-28].

В исследовании A. Ning et al. было установлено, что эффективность 17-α-ГОПК у женщин с предыдущими ПР в анамнезе была напрямую связана с гестационным сроком при его назначении. У женщин с ранним началом лечения 17-α-ГОПК отмечены более низкие показатели неонатальной заболеваемости, чем у женщины с более поздним началом такого лечения (1,5 % против 14,3 %, $P=0.005$). Авторы рекомендуют клиницистам приложить все усилия для более раннего назначения 17-α-ГОПК, а именно с 16 недель беременности [28].

В исследовании K. Норре et al. (2019) также было продемонстрировано, что 17-α-ГОПК является эффективным методом профилактики повторных ПР. При этом опрос 1695 респондентов, оказывающих пренатальную помощь в штате Висконсин (США), показал, что чаще всего 17-α-ГОПК назначали врачи акушеры по сравнению с врачами семейной медициной и акушерками (98,1 % против 77,8 % и 80,5 % соответственно; $p<0001$). Напротив, семейные врачи и акушерки назначали пероральный прогестерон чаще, чем врачи акушеры (40,7 % и 24,4 % против 13,1 %; соответственно) [29].

По данным T.A. Manuck et al., еженедельное внутримышечное введение 17-α-ГОПК снижает риск повторных самопроизвольных ПР. Тем не менее, у одной трети женщин высокого риска, получавших 17-α-ГОПК, отмечались повторные спонтанные ПР. К сожалению, ответа о причинах этой вариабельности эффективности 17-α-ГОПК авторы установить не смогли [28]. В другом исследовании было показано, что применение 17-α-ГОПК смогло уменьшить риск повторных ПР <37, <35 недель гестации [30].

G. Saccone et al. (2017), по результатам анализа существующих рандомизированных исследований и ме-

та-анализов, пришли к выводу, что ежедневное применение влагалищного прогестерона (суппозиторий или геля) начиная с 16 недель беременности является разумной, если не лучшей альтернативой еженедельных инъекций 17-α-ГОПК для профилактики спонтанных ПР у женщин с одноплодной беременностью и предшествующими ПР в анамнезе. Однако уровень качества сводных оценок в этих исследованиях был низким или очень низким, что свидетельствует о том, что истинное воздействие сравниваемых прогестагенов может существенно отличаться от полученных данных [31].

Вместе с тем, другие авторы предлагают, что 17-α-ГОПК не эффективен и не имеет преимуществ перед другими прогестагенами у беременных с короткой шейкой матки и ПР в анамнезе как с одноплодной, так и многоплодной [31,32].

Акушерский пессарий. Согласно заключению экспертов группы по акушерству и пренатальной медицине (AGG – секция преждевременных родов) одним из методов профилактики самопроизвольных ПР у женщин с предыдущими ПР в анамнезе является применение вагинальных пессариев Арабин у пациенток с риском самопроизвольных ПР [34]. Отмечается, что, как и другие методы лечения, клиническое использование и размещение пессариев требует регулярной подготовки. Эта тренировка необходима для правильного размещения пессария у пациенток в аварийных ситуациях для предотвращения ПР. Следовательно, пессарии должны применяться только медицинскими работниками, которые не только знакомы с клиническими последствиями ПР как синдрома, но и обучены практическому применению этих устройств [33,34].

Согласно данным, представленным С.В. Бариновым с соавт. (2016), использование акушерского пессария доктора Арабин, в сравнении с циркулярным швом шейки матки, имеет определенные преимущества, уменьшает вероятность инфекционных осложнений, кровотечения во время беременности и послеродовом периоде. Так, на фоне применения акушерского пессария доктора Арабин, в сравнении с циркулярным швом шейки матки, в 2,5 раза реже выявлялись изменения влагалищного биоценоза во время беременности ($p=0,015$) и почти в 3 раза – в послеродовом периоде ($p=0,037$) [35].

По результатам исследования, проведенного L. Ples et al. (2019), была показана эффективность цервикального серкляжа в сочетании с пессарием для профилактики спонтанных ПР у беременных с короткой шейкой матки. Так, если средний гестационный срок при родоразрешении в группе пациенток с серкляжем составлял 37,82 недели, а в группе с пессарием – 35,73 недели, то в группе с применением комбинированного лечения (серкляж и пессарий) – 38,33 недели. Авторы пришли к выводу, что применение цервикального серкляжа, в сочетании с цервикальным пессарием, является безопасным методом и имеет высокий процент успеха в предупреждении ПР у пациенток с ИЦН [36].

B. Wolnicki et al. сравнили результаты профилактики ПР у беременных с короткой шейкой маткой в группе пациенток, у которых применяли комбиниро-

ванное лечение серкляж по Макдональду в сочетании с пессарием Арабин и у пациенток, которым проводился только серкляж по Макдональду. Авторы не выявили различий между двумя исследуемыми группами в отношении частоты ПР при сроке беременности <28, <32 и <34 недель [36].

В тоже время в результатах метаанализа, представленного J. Liu в 2019 году, не отмечалось преимущество совместного применения шеечного пессария Арабин с вагинальным прогестероном по сравнению только с вагинальным прогестероном в профилактике с ПР [37].

Результаты многоцентрового рандомизированного исследования, представленного K. Nicolaides et al. в 2016 году, у пациенток с одноплодной беременностью и короткой шейкой матки показали, что цервикальный пессарий не приводил к более низкой частоте спонтанных ранних ПР, по сравнению с пациентками и короткой шейкой матки, которым была выбрана выжидательная тактика. Не было выявлено достоверной разницы основных показателей в основной группе, в которой применяли пессарий (465 участников), и контрольной группой, где была выбрана выжидательная тактика (467 участников), в частоте спонтанных ПР до 34 недель (12,0% и 10,8 % соответственно; $P=0,57$); показателях перинатальной смертности (3,2 % и 2,4 %, $P=0,42$), неблагоприятных неонатальных исходах (6,7 % и 5,7 % соответственно; $P=0,55$) [38].

Обобщенные данные, полученные по результатам систематического обзора и мета-анализа PRISMA, не показали преимуществ использования цервикального пессария в профилактике ПР, рождения детей массой менее 1500 грамм и 2500 грамм, неблагоприятных неонатальных исходов, а также антенатальной и неонатальной смертности у беременных с двойней и короткой шейкой матки. Вместе с тем, поскольку цервикальный пессарий является разумным вмешательством, авторы полагают, что существует необходимость в дальнейшем проведении рандомизированных контролируемых исследований в этой области [39].

Таким образом, данные об эффективности применения цервикального пессария для профилактики ПР в популяции бессимптомных женщин с одноплодной беременностью и укороченной шейкой матки ≤ 25 мм в период от 20 до 24 недель, а также предыдущими ПР в анамнезе, противоречивы. Необходимы дополнительные исследования, чтобы рекомендовать его использование при наличии таких показаний (профессиональный консенсус).

Серкляж. Цервикальный серкляж – это широко распространенная хирургическая процедура, выполняемая во время беременности. Однако, эффективность и безопасность этой процедуры до сих пор остается спорной. В 2017 году был представлен обновленный Кохрановский обзор относительно эффективности цервикального серкляжа. Отмечено, что серкляж по-видимому снижает риск ПР у женщин с высоким риском ПР и, вероятно, снижает риск перинатальной смертности [40]. В тоже время, вопрос о том, является ли серкляж более или менее эффективным по сравнению с другими профилактическими

методами лечения, в частности вагинальным прогестероном, остается без ответа.

В феврале 2014 года, согласно рекомендациям Американского общества акушеров – гинекологов, именно хирургическая коррекция ИЦН была признана терапией выбора у женщин с наличием в анамнезе ПР и динамическим изменением длины шейки матки и внутреннего зева по данным трансвагинального ультразвукового исследования [41].

Показания, противопоказания, условия выполнения цервикального серкляжа хорошо известны. Однако при хирургической коррекции ИЦН после 20 недель беременности, а также при пролабирании плодного пузыря в любом сроке беременности резко возрастает риск развития инфекционно-токсических осложнений [42]. Поэтому актуальной является задача ранней диагностики ИЦН.

В последнее время активно внедряется методика трансабдоминального серкляжа, выполненного лапароскопически, который может быть эффективным методом в тех случаях, когда трансвагинальный невозможен, и является хорошей альтернативой лапаротомному доступу. Предпочтительным является проведение операции на этапе планирования беременности в связи с меньшим риском развития осложнений, таких как прерывание беременности, кровотечение, ранение смежных органов. Частота неэффективности и, как следствие, перинатальных потерь при применении вагинальных «классических» методик коррекции ИЦН приводит к переосмыслению ведения беременных с оперированной шейкой матки и применению альтернативных методик. А. А. Федоров с соавт., на основании анализа собственных результатов, пришли к выводу, что приоритетным у таких пациенток является выполнение серкляжа матки лапароскопическим доступом на этапе планирования беременности, уменьшающим риск возникновения осложнений [42].

На основании данных обзора A. Matei et al. (2019), включающего данные имеющихся систематических обзоров и текущих рандомизированных контролируемых исследований по первичной и вторичной профилактике ПР, было продемонстрировано, что только несколько вмешательств являются эффективными, включая серкляж, прогестерон, низкие дозы аспирина, а также изменения образа жизни и поведения. По некоторым из представленных мероприятий не было получено достаточных и достоверных данных для оценки их эффективности [43,44,45].

Внедрение клинических протоколов в ежедневную клиническую практику, ранжирование пациенток по факторам риска и своевременное применение профилактических мероприятий является важной задачей амбулаторного звена акушерско-гинекологической службы [46,47]. На сегодняшний день во многих территориях России уже разработаны определенные меры, направленные на снижение количества ПР и соответственно перинатальных потерь [21,48,49].

Следует отметить, что, несмотря на достижения в выхаживании недоношенных новорожденных, очень мало достигнуто в способности предотвра-

щать ПР. Кроме проведения общепринятых лечебно-профилактических мероприятий, большую роль играют другие меры профилактики ПР: сокращение ятрогенных ПР, отказ от курения, содействие здоровому питанию, профилактика и лечение ИППП, разумное использование вспомогательных репродуктивных технологий, лечение заболеваний пародонта и профилактика неоплазий шейки матки. По мнению И.Б. Манухина с соавт. (2016), успех в профилактике и снижении частоты ПР будет зависеть от их комплексной реализации и носить междисциплинарный характер с участием специалистов из нескольких областей [7].

В заключении следует отметить, что в настоящее время не существует эффективной стратегии профилактики угрожающих и начавшихся ПР. Фармакологические методы лечения направлены на ингибирование сокращений миометрия с целью непродолжительного пролонгирования беременности лишь для проведения профилактики респираторного дистресс синдрома у плода [50,51]. Разработка новых лекарственных препаратов для лечения и/или профилактики ПР является областью повышенного интереса в связи с их потенциальной терапевтической пользой в области акушерства и неонатологии.

Литература / References

1. Савельева ГМ, Шалина РИ, Курцер МА, Клименко ПА, Сичинава ЛГ, Панина ОБ, Плеханова ЕР, Выхристюк ЮВ, Лебедев ЕВ. Преждевременные роды как важнейшая проблема современного акушерства. *Акушерство и гинекология*. 2012;8(2):4–10. [Savelyeva GM, Shalina RI, Kurtser MA, Klimenko PA, Sichinava LG, Panina OB, Plekhanova ER, Vykhristyuk YuV, Lebedev EV. Premature birth is the most important problem of modern obstetrics. *Obstetrics and Gynecology* 2012;8(2):4–10. (In Russian)]
2. Серов ВН, Сухорукова ОИ. Профилактика преждевременных родов. *Русский медицинский журнал*. 2014; (1): 3–10. [Serov VN, Sukhorukova OI. Prevention of premature birth. *Russian Medical Journal*. 2014; (1): 3–10. (In Russian)]
3. Артюхов ИП, Цхай ВБ, Капитонов ВФ, Коновалов ВН, Роговенко ЕЮ. Семейные и медицинские проблемы, связанные с рождением и выхаживанием детей, родившихся с экстремально низкой массой тела. *Сибирское медицинское обозрение*. 2011; (3):98–103. [Artyukhov IP, Tskhai VB, Kapitonov VF, Konovalov VN, Rogovenko EY. Family and medical problems associated with the birth and care of children born with extremely low birth weight. *Siberian Medical Review*. 2011; (3):98–103. (In Russian)]
4. Mattison D, Damus K, Fiore E, Petrini J, Alter C. Preterm delivery a public health perspective. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. 2001;15 (2): 7–16. DOI: 1046/j.1365-3016.2001.00004.x
5. World Health Organization. Media Centre. Preterm Birth. Factsheet. Accessed April, 2017. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/>
6. Matei A, Saccone G, Vogel JP, Armson AB. Primary and secondary prevention of preterm birth: a review of systematic reviews and ongoing randomized controlled

trials. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2019;(236):224-239. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.12.022

7. Манухин ИБ, Фириченко СВ, Микаилова ЛУ, Телекаева РБ, Мынбаев ОА. Прогнозирование и профилактика преждевременных родов – современное состояние проблемы. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2016;15(3): 9-15. [Manukhin IB, Firichenko SV, Mikailova LU, Telekaeva RB, Mynbaev OA. Prediction and prevention of premature birth - the current state of the problem. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2016;15(3): 9-15. (In Russian)]

8. Савельева ГМ, Курцер МА, Панина ОБ, Сичинава ЛГ, Алексеенкова МВ, Коноплянников АГ, Латышкевич ОА. Прегавидарная подготовка в профилактике преждевременных родов. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2017; 16(6): 24–29. [Savelyeva GM, Kurtser MA, Panina OB, Sichinava LG, Alekseenkova MV, Konoplyannikov AG, Latyshkevich OA. Preconception preparation in the prevention of premature birth. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2017; 16(6): 24–29. (In Russian)] DOI: 10.20953/1726-1678-2017-6-24-29

9. Шалина РИ, Спиридонов ДС, Латышкевич ОА, Выхристюк ЮВ, Кунях ЖЮ, Андреев АИ. Спонтанные и индуцированные экстремально ранние преждевременные роды: исходы для детей. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2018; 17(2): 54–61. [Shalina RI, Spiridonov DS, Latyshkevich OA, Vykhristyuk YuV, Kunyakh ZhYu, Andreev AI. Spontaneous and induced extremely early preterm labor: outcomes for children. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2018; 17(2): 54–61. (In Russian)] DOI: 10.20953/1726-1678-2018-2-54-61

10. Аганезов СС, Аганезова НВ. Возможности снижения риска преждевременных родов с позиции доказательной медицины. *Акушерство и гинекология*; (4):62-68. [Aganezov SS, Aganezova NV. Possibilities of reducing the risk of preterm birth from the perspective of evidence-based medicine. *Obstetrics and Gynecology*. 2015;(4):62-68. (In Russian)]

11. Carp HJA. Progestogens and pregnancy loss. *Climacteric*. 2018;21(4):380-384. DOI: 10.1080/13697137.2018.1436166

12. Schindler AE. Present and future aspects of dydrogesterone in prevention or treatment of pregnancy disorders: an outlook. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. 2016;27(2):49-53. DOI:10.1515/hmbci-2016-0028

13. Радзинский ВЕ, Ордиянц ИМ, Побединская ОС, Зыков ЕВ. Прогестерон и репродуктивные потери. *Акушерство и гинекология*. 2017;(8):109-14. [Radzinsky VE, Ordiyants IM, Pobedinskaya OS, Zykov EV. Progesterone and reproductive loss. *Obstetrics and Gynecology*. 2017;(8):109-14. (In Russian)] DOI: 18565/aig.2017.8.109-14

14. Mesiano SA, Peters GA, Amini P, Wilson RA, Tochtrop GP, van Den Akker F. Progestin therapy to prevent preterm birth: History and effectiveness of current strategies and development of novel approaches. *Placenta*. 2019;(79):46-52. DOI: 10.1016/j.placenta.2019.01.018

15. Kuon RJ, Vob P, Rath W. Progesterone for the Prevention of Preterm Birth - an Update of Evidence-Based Indications. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2019;79(8):844-853.
16. Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *The New England Journal of Medicine.* 2007;(2):357:462-469. DOI: 1056/NEJMoa067815
17. Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, Fusey S, Baxter JK, Khandelwal M, Vijayaraghavan J, Trivedi Y, Soma-Pillay P, Sambarey P, Dayal A, Potapov V, O'Brien J, Asstakhov V, Yuzko O. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2011;38(1):18-31. DOI: 10.1002/uog.9017
18. Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, Tabor A, O'Brien JM, Cetingoz E, Da Fonseca E, Creasy GW, Klein K, Rode L, Soma-Pillay P, Fusey S, Cam C, Alfirevic Z, Hassan SS. 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. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2012;206(2):124. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.12.003
19. Romero R, Conde-Agudelo A, Da Fonseca E, O'Brien JM, Cetingoz E, Creasy GW, Hassan SS, Nicolaides KH. Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2018;218(2):161-180. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.11.576
20. Jarde A, Lutsiv O, Beyene J, McDonald SD. Vaginal progesterone, oral progesterone, 17-OHPC, cerclage, and pessary for preventing preterm birth in at-risk singleton pregnancies: an updated systematic review and network meta-analysis. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2019;126(5):556-567. DOI:1111/1471-0528.15566
21. Гурьев ДЛ, Лобачева ОВ, Степанова ЕМ, Мусихина АС. Профилактика преждевременных родов в Ярославской области: новые возможности. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2016;16(5): 76-80. [Guriev DL, Lobacheva OV, Stepanova EM, Musikhina AS. Prevention of premature birth in the Yaroslavl region: new opportunities. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2016;16(5):76-80. (In Russian)] DOI: 17116/rosakush201616576-80
22. American College of Obstetricians and Gynecologists. Use of progesterone to reduce preterm birth. Committee Opinion No. 419. Use of progesterone to reduce preterm birth. *Obstetrics and Gynecology.* 2008; 112(4): 963-965. DOI: 10.4135/9781412963855.n61
23. Hudic I, Schindler AE, Szekeres-Bartho J, Stray-Pedersen B. Dydrogesterone and pre-term birth. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation.* 2016;27(3):81-3. DOI:1515/hmbci-2015-0064
24. Raghupathy R, Al Mutawa E, Makhseed M, Al-Azemi M, Azizieh F. Redirection of cytokine production by lymphocytes from women with pre-term delivery by dydrogesterone. *American Journal of Reproductive Immunology.* 2007;58(1):31-8. DOI: 1111/j.1600-0897.2007.00488.x
25. Boelig RC, Della Corte L, Ashoush S, McKenna D, Saccone G, Rajaram S, Berghella V. Oral progesterone for the prevention of recurrent preterm birth: systematic review and metaanalysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology MFM.* 2019;1(1):50-62. DOI:1016/j.ajogmf.2019.03.001
26. Zuponic J, Cottrell C, Lavin J, Facchini W, Li M. Addressing Decision Making in Progesterone Treatment for History of Preterm Delivery. *American Journal of Perinatology Reports.* 2019;9(3):e244-e250. DOI: 1055/s-0039-1688776
27. Ning A, Vladutiu CJ, Dotters-Katz SK, Goodnight WH, Manuck TA. Gestational age at initiation of 17-alpha hydroxyprogesterone caproate and recurrent preterm birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2017;217(3):371.e1-371.e7. DOI: 1016/j.ajog.2017.05.022
28. Manuck TA, Stoddard GJ, Fry RC, Esplin MS, Varner MW. Nonresponse to 17-alpha hydroxyprogesterone caproate for recurrent spontaneous preterm birth prevention: clinical prediction and generation of a risk scoring system. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2016;215(5):622.e1-622.e8. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.07.013
29. Hoppe K, Kramer RD, Ha B, Rohan A, Aeschbach C, Ehrenthal DB. Progesterone Supplementation for the Prevention of Preterm Birth: Provider Practice in Wisconsin. *Wisconsin Medical Journal.* 2019;118(3):126-131
30. Fernandez-Macias R, Martinez-Portilla RJ, Cerrillos L, Figueras F, Palacio M. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate versus placebo for the prevention of recurrent preterm birth. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics.* 2019;147(2):156-164. DOI: 1002/ijgo.12940
31. Saccone G, Khalifeh A, Elimian A, Bahrami E, Chaman-Ara K, Bahrami MA, Berghella V. Vaginal progesterone vs intramuscular 17 α -hydroxyprogesterone caproate for prevention of recurrent spontaneous preterm birth in singleton gestations: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2017;49(3):315-321. DOI:1002/uog.17245
32. O'Brien JM, Lewis DF. Prevention of preterm birth with vaginal progesterone or 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate: a critical examination of efficacy and safety. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2016;214(1):45-56. DOI:1016/j.ajog.2015.10.934
33. Kyvernitakis I, Maul H, Rath W, Kraft K, Kuon R, Hamza A, Reuschel E, Filsinger B, Abele H, Garnier Y, Bahlmann F, Schleißner E, Berger R. Position Paper of the Task Force for Obstetrics and Prenatal Medicine (AGG - Section Preterm Birth) on the Placement, Removal and Surveillance of the Arabin Cervical Pessary in Patients at Risk for Spontaneous Preterm Birth. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2019;79(11):1171-1175. DOI:1055/a-1007-8613
34. Arabin B, Alfirevic Z. Cervical pessaries for prevention of spontaneous preterm birth: past, present and future. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2013;(42):390-399. DOI:1002/uog.12540
35. Баринов СВ, Шамина ИВ, Лазарева ОВ, Ралко ВВ, Шкабарня ЛЛ, Дудкова ГВ, Клементьева ЛЛ, Владимирова ОВ. Комплексный подход к ведению пациенток с применением акушерского пессария у беременных

группы высокого риска по преждевременным родам. *Акушерство и гинекология*. 2016;(1): 93-100. [Barinov SV, Shamina IV, Lazareva OV, Ralko VV, Shkabarnya LL, Dudkova GV, Klementyeva LL, Vladimirova OV. An integrated approach to the management of patients with the use of an obstetric pessary in pregnant women at high risk for preterm birth. *Obstetrics and Gynecology* 2016;(1): 93-100. (In Russian)] DOI: 18565/aig.2016.1.93-100

36. Wolnicki BG, von Wedel F, Mouzakiti N, Al Naimi A, Herzeg A, Bahlmann F, Kyvernitakis I. Combined treatment of McDonald cerclage and Arabin-pessary: a chance in the prevention of spontaneous preterm birth? *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2019;(30):1-9. DOI: 10.1080/14767058.2019.1570123

37. Liu J, Song G, Meng T, Zhao G. Vaginal progesterone combined with cervical pessary in preventing preterm birth: a meta-analysis. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2019;(16):1-7. DOI: 1080/14767058.2019.1677596

38. Nicolaides KH, Syngelaki A, Poon LC, Picciarelli G, Tul N, Zampraku A. A randomized trial of a cervical pessary to prevent preterm singleton birth. *The New England Journal of Medicine*. 2016;(374):1044-52. DOI: 1056/NEJMoa1511014

39. Thangatorai R, Lim FC, Nalliah S. Cervical pessary in the prevention of preterm births in multiple pregnancies with a short cervix: PRISMA compliant systematic review and meta-analysis. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2018;31(12):1638-1645. DOI: 1080/14767058.2017.1319930

40. Alfirevic Z, Stampalija T, Medley N. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;CD008991. DOI: 1002/14651858.CD008991.pub3

41. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No.142: Cerclage for the management of cervical insufficiency. *Obstetrics and Gynecology*. 2014; 123(2, Pt 1): 372-9. DOI: 10.1097/01.AOG.0000443276.68274.cc

42. Федоров АА, Попов АА, Вроцкая ВС, Петрухин ВА, Краснополянская КВ, Чечнева МА, Магилевская ЕВ. Репродуктивные результаты циркуляжа матки. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2019;19(6): 43-50. [Fedorov AA, Popov AA, Wrotskaya VS, Petrukhin VA, Krasnopolskaya KV, Chechneva MA, Magilevskaya EV. Reproductive results of uterine circling. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2019;19(6): 43-50. (In Russian)] DOI: 17116/rosakush20191906143

43. Saridogan E, O'Donovan OP, David AL. Preconception laparoscopic transabdominal cervical cerclage for the prevention of midtrimester pregnancy loss and preterm birth: a single centre experience. *Facts, Views and Vision in ObGyn*. 2019;11(1):43-48.

44. Bolla D, Raio L, Imboden S, Mueller MD. Laparoscopic cerclage as a treatment option for cervical insufficiency. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2015;75(8):833-838. DOI: 1055/s-0035-1557762

45. Matei A, Saccone G, Vogel JP, Armson AB. Primary and secondary prevention of preterm birth: a review of systematic reviews and ongoing randomized controlled trials. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and*

Reproductive Biology. 2019;(236):224-239. DOI: 1016/j.ejogrb.2018.12.022

46. Падруль ММ, Олина АА, Кляусова ЕГ, Садыкова ГК. Профилактика преждевременных родов в первом триместре беременности. *Акушерство и гинекология*. 2015;(10):107-111. [Padrul MM, Olina AA, Klyausova EG, Sadykova GK. Prevention of premature birth in the first trimester of pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*. 2015;(10).107-111. (In Russian)]

47. Trotter A, Schreiber R, Sander S, Muche R, Lucke W. Preterm Birth Rate at 6 Centres for Perinatal Medicine in Baden-Württemberg - Potential to Reduce Prematurity. *Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie*. 2018;222(5):197-206. DOI: 1055/a-0721-2232

48. Белоцерковцева ЛД, Иванников СЕ, Киличева ИИ, Мирзоева ГТ. Ранние преждевременные роды. Модель организации помощи *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2015;14(3):56-61. [Belotserkovtseva LD, Ivannikov SE, Kilicheva II, Mirzoeva GT. Early preterm labor. Aid organization model. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2015;14(3):56-61. (In Russian)]

49. Башмакова НВ, Мальгина ГБ, Литвинова АМ. Сверхранние преждевременные роды в Уральском федеральном округе: проблемы и перспективы. *Акушерство и гинекология*. 2014;(7):48-52. [Bashmakova NV, Malgina GB, Litvinova AM. Very early premature birth in the Ural Federal District: problems and prospects. *Obstetrics and Gynecology*. 2014;(7):48-52. (In Russian)]

50. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;21(3):CD004454. DOI: 1002/14651858.CD004454.pub3

51. Muñoz-Pérez VM, Ortiz MI, Cariño-Cortés R, Fernández-Martínez E, Rocha-Zavaleta L, Bautista-Ávila M. Preterm Birth, Inflammation and Infection: New Alternative Strategies for their Prevention. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 2019;20(5):354-365. DOI: 10.2174/1389201020666190408112013

Сведения об авторах

Коновалов Вячеслав Николаевич, ассистент, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(908)2213361; e-mail: konovalovvn@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-4288-6017>

Цхай Виталий Борисович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(391)2446817; e-mail: tchai@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2228-3884>

Яметова Наталья Михайловна, ассистент, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(913)5105107; e-mail: tejrus@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6097-1496>

Author information

Vyacheslav N. Kononov, assistant, Professor V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(908)2213361; e-mail: konovalovvn@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-4288-6017>

Vitaly B. Tskhay, Dr.Med.Sci., Professor, Head of the Department, Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: 8(391)2446817; e-mail: tchai@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2228-3884>

Natalia M. Yametova, assistant, Professor V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(913)5105107; e-mail: tejrus@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6097-1496>

Дата поступления: 30.07.2020
Дата рецензирования: 15.09.2020
Принята к печати: 05.10.2020



This work is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 International License. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.