

doi: 10.17116/rosakush201717188-101

## Рандомизированное клиническое исследование эффективности дидрогестерона, 17-оксипрогестерона капроата и микронизированного прогестерона в профилактике позднего выкидыша и преждевременных родов у беременных с короткой шейкой матки

Д.м.н., проф. О.А. ПУСТОТИНА<sup>1</sup>, к.м.н. А.А. СЕЛИВЕРСТОВ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины (зав. — член-корр. РАН, проф. В.Е. Радзинский) факультета повышения квалификации медицинских работников ФГОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки, Москва, Россия; <sup>2</sup>Многопрофильный медицинский центр «Женское здоровье», Москва, Россия

**Цель исследования** — оценка эффективности применения дидрогестерона, 17-оксипрогестерона капроата, микронизированного прогестерона для перорального и вагинального применения в сравнении с наложением швов на шейку матки (ШМ) в комплексной профилактике поздних потерь беременности у женщин с короткой ШМ. **Материал и методы.** 95 женщинам с одноплодной беременностью и длиной ШМ  $\leq 25$  мм: 35 с бессимптомным укорочением ШМ в 15—24 нед и 60 — с угрожающими поздним выкидышем или преждевременными родами (50 беременным в 15—24 нед и 10 в 25—32 нед) назначались различные препараты прогестерона с динамическим контролем длины ШМ и течения беременности. Через неделю терапии 15 из них наложены швы на ШМ. **Результаты.** Применение вагинального прогестерона в составе комплексной терапии предупреждает поздние потери беременности у 94,1% женщин с короткой ШМ. У пациенток с бессимптомным укорочением ШМ перинатальные исходы были сопоставимы с таковыми при наложении швов на ШМ, но при отсутствии побочных эффектов. У женщин с угрожающим поздним выкидышем или преждевременными родами, трехкомпонентная терапия, включающая вагинальный прогестерон, индометацин и лечение бактериального вагиноза, и последующий длительный прием вагинального прогестерона до 36 нед с динамическим контролем длины ШМ и течения беременности в сравнении с наложением швов на ШМ значительно снижает риск преждевременных родов (ОШ—0,01; 0,0001—0,24) и рождения детей с низкой массой тела (ОШ—0,044; 0,01—0,96), увеличивает срок родоразрешения, латентный период до родоразрешения и массу тела новорожденного. Маркером эффективности проводимой терапии является увеличение длины ШМ на несколько мм в первую неделю с последующей стабилизацией. При приеме дидрогестерона, 17-оксипрогестерона и перорального прогестерона у 91,7% беременных происходят преждевременные роды. **Заключение.** Вагинальный прогестерон в составе комплексной терапии значительно улучшает перинатальные исходы у беременных с короткой ШМ в сравнении с таковыми при наложении швов на ШМ, тогда как дидрогестерон, 17-оксипрогестерон и пероральный прогестерон являются неэффективными.

Авторы информируют об отсутствии конфликта интересов.

*Ключевые слова:* микронизированный прогестерон, дидрогестерон, 17-оксипрогестерон, индометацин, бактериальный вагиноз, преждевременные роды, короткая шейка матки.

## Randomized clinical trial of the efficacy of dydrogesterone, 17-hydroxyprogesterone caproate, and micronized progesterone in prevention of preterm birth and premature birth in pregnant women with a short cervix

Prof. O.A. PUSTOTINA, MD<sup>1</sup>; A.A. SELIVERSTOV, Cand. Med. Sci.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Medicine, Faculty for Postgraduate Training of Healthcare Workers, Peoples' Friendship University of Russia, Ministry of Education and Science, Moscow, Russia; <sup>2</sup>"Women's Health" Multidisciplinary Medical Center, Moscow, Russia

**Objective:** to evaluate of the efficiency of using dydrogesterone, 17-hydroxyprogesterone caproate, and oral and vaginal micronized progesterone as compared to that of cervical suturing in the combination prevention of late pregnancy losses in women with a short cervix. **Subjects and methods.** Different progesterone formulations were given to 95 women with singleton pregnancy and a cervical length of  $\leq 25$  mm, including 34 patients with asymptomatic cervical shortening at 15 to 24 weeks of gestation, 61 with threatened late miscarriage or preterm birth at 15—24 weeks, and 10 pregnant women with a cervical length of  $\leq 20$  mm at 25—32 weeks, by following up the length of the cervix and the course of pregnancy; after 1 week of therapy stitches were applied to the cervix in 15 women of them. **Results.** The use of vaginal progesterone as part of combination therapy prevents late pregnancy losses in 94.1% of the women with a short cervix. In patients with an asymptomatic short cervix, perinatal outcomes were comparable to those when suturing the cervix, but in the absence of side effects. In women with threatened late miscarriage or preterm delivery, three-component therapy, including vaginal progesterone, indomethacin, and treatment for bacterial vaginosis and subsequent long-term use of vaginal progesterone before 36 weeks, by following up the length of the cervix and the course of pregnancy as compared to those of cervical suturing significantly reduces the risk of preterm birth (RR, -0.01; 0,0001—0.24), the

birth of low birth weight infants (RR, -0,044; 0.01—0.96), and contributes to an increase in the latent period until delivery and full-term pregnancy. The marker of therapy efficiency is to increase the length of the cervix by a few mm in the first week with further stabilization. The administration of dydrogesterone and 17-hydroxyprogesterone, and oral progesterone leads to preterm birth in 91.7% of the pregnant women. **Conclusion.** Vaginal progesterone used as part of combination therapy substantially improves perinatal outcomes in pregnant women with a short cervix compared to those of cervical suturing, whereas dydrogesterone, 17-hydroxyprogesterone, and oral progesterone are ineffective.

The authors declare no conflicts of interest.

*Keywords: micronized progesterone, dydrogesterone, 17-hydroxyprogesterone, indomethacin, bacterial vaginosis, preterm birth, short cervix.*

Поздние потери беременности — поздний выкидыш (ПВ) и преждевременные роды (ПР) — остаются одной из актуальных медицинских проблем во всем мире, значимость которой определяется не только потерей желанной беременности, но и рождением недоношенного ребенка. С недоношенностью связано большинство случаев перинатальной смертности и заболеваний у новорожденных, приводящих впоследствии к серьезным физическим и психическим нарушениям, а также экономическим затратам [1].

Этиология поздних потерь беременности является многофакторной и часто неизвестной, поэтому отсутствует четкий алгоритм их предупреждения [2]. Методы лечения начавшихся ПВ/ПР также недостаточно эффективны. Используемые для острого токолиза  $\beta$ -миметики, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы синтеза простагландина, антагонисты рецепторов окситоцина часто лишь удлиняют латентный период до родоразрешения на 2—7 дней, но не влияют на показатель ПР и перинатальные исходы [3—5]. Длительное профилактическое назначение любых форм токолитиков также не снижает риск поздней потери беременности [6, 7].

Симптомами угрожающих ПВ/ПР являются регулярные маточные сокращения и укорочение шейки матки (ШМ). При изолированном повышении маточной активности риск ПР составляет менее 2%, тогда как в сочетании с короткой ШМ большинство беременностей заканчивается преждевременно [8]. Бессимптомное укорочение ШМ также считается крайне неблагоприятным прогностическим фактором исхода беременности [8—11]. При длине ШМ  $\leq 25$  мм во II триместре беременности, по данным ультразвуковой (УЗ) цервикометрии, риск ПР составляет 20%, а при ее длине  $\leq 15$  мм — 50%, тогда как при ее размере более 25 мм у 96% женщин прогноз благоприятный [12, 13].

ШМ состоит из гладкомышечных волокон, фибробластов, эпителиальных клеток и кровеносных сосудов, окруженных внеклеточным матриксом из коллагена с эластином и протеогликанами. Созревание и укорочение ШМ происходят в результате сложных биохимических процессов реорганизации структуры коллагена и «разрыхления» внеклеточного матрикса и не зависят от маточной активности [14]. Причины преждевременного созревания ШМ до конца не изучены [13], но ключевым механизмом считается недостаточное действие прогестерона [15—17], обуславливающее также повышение маточной сократительной активности. Являясь основным гормоном беременности, прогестерон снижает чувствительность миомерии к окситоцину, блокирует адренергические рецепторы, препятствует синтезу простагландинов [17, 18], а так-

же стимулирует лимфоциты к синтезу прогестерониндуцированного блокирующего фактора (PIBF), обеспечивая сохранность ШМ, релаксацию матки и иммунную толерантность на всем протяжении беременности [19].

Опубликованный в 2013 г. систематический обзор [9] 36 рандомизированных контролируемых исследований с участием 8523 женщин и 12 515 новорожденных показал, что профилактическое применение препаратов прогестерона (внутримышечные инъекции 17-оксипрогестерона капроата — 17-ОПК) вагинальный прогестерон (ВП) с 20 до 36 нед у беременных с короткой ШМ достоверно снижает частоту ПР (ОР—0,64; 95% ДИ — 0,45—0,90), а также показатель перинатальной смертности, неонатальной заболеваемости и риск рождения детей с низкой массой тела (ОР—0,55, 0,74 и 0,92 соответственно) в сравнении с плацебо. Эффективность вагинального прогестерона в профилактике ПР у беременных с короткой ШМ была также подтверждена R. Romero и соавт. [20] после мета-анализа рандомизированных исследований с участием 974 женщин. Риск ПР составил 18,1% в сравнении с таковым в группе плацебо — 27,5% (ОР—0,66 (95% ДИ — 0,52—0,83);  $p=0,0005$ ). Показана эффективность микро-низированного прогестерона для перорального (ПП) и вагинального (ВП) применения в комплексном лечении угрожающих ПР [21]. По данным исследований *in vitro*, прогестерон не только самостоятельно ингибирует сократительную активность миомерии, но и значительно повышает токолитическое действие индометацина и нифе-дипина ( $p<0,05$ ) [22]. Показана также эффективность в профилактике ПР пролонгированного приема ВП после успешного токолиза в сравнении с плацебо или отсутствием лечения [23, 24]. При этом данные о влиянии других гестагенов (дидрогестерон, 17-ОПК) на сократительную активность матки и состояние ШМ не так однозначны. Обнаружено, что инъекции 17-ОПК не только не предупреждают преждевременное созревание ШМ [25] и не снижают сократительную маточную активность [26], но могут увеличить частоту ПВ, сверхранных ПР и перинатальной смертности [27, 28]. Опубликованное в 2016 г. рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование беременных с угрожающими ПР не выявило влияния дидрогестерона на частоту схваток, длительность латентного периода до родоразрешения и перинатальные исходы [29].

Как известно, наибольшее количество поздних потерь беременности (25—40%) обусловлено внутриматочной инфекцией и воспалением [11], возникающими вследствие нарушений вагинального микробиоценоза — бактериального вагиноза (БВ) [30]. Но, несмотря на очевидность связи восходящего инфицирования с ПР, разли-

чий в составе вагинального микробиотопа в течение беременности у женщин, родивших в срок и преждевременно, не выявлено [31], при этом профилактическая антибактериальная терапия БВ не предупреждает поздние потери беременности [30]. В то же время, имеющиеся данные о высокой информативности прогнозирования ПР с помощью биохимических маркеров активности микробного метаболизма [32, 33], а также о достоверном снижении риска ПВ/ПР (на 80 и 40% соответственно) при выявлении и лечении БВ в первые недели беременности [34] свидетельствуют о том, что риск невынашивания беременности не ограничивается только микробным составом влагалища, а обусловлен также их активностью и длительностью повреждающего воздействия на структуры ШМ и плодных оболочек. В результате восходящей колонизации ШМ и плодных оболочек влагалищной микрофлорой возникает ответная воспалительная реакция. Лейкоцитарная инфильтрация, активация липополисахаридов, пептидогликанов, провоспалительных цитокинов и хемокинов [35] запускают каскад реакций синтеза матриксных металлопротеиназ [36] и простагландинов [16], что приводит к созреванию ШМ, разрыву плодных оболочек, повышению сократительной активности матки и потере беременности [31, 36].

С учетом вышеизложенного целью нашего исследования явилась оценка эффективности комплексного подхода к лечению и профилактике угрожающих ПВ или ПР у беременных с короткой ШМ, включающего применение препаратов прогестерона, токолитических средств и коррекцию вагинального микробиоценоза.

**Клиническое исследование эффективности применения дидрогестерона, 17-ОПК и микронизированного прогестерона для перорального (ПП) и вагинального (ВП) применения в профилактике поздних потерь беременности у женщин с короткой ШМ проводилось в 2 этапа.**

## 1-й этап исследования

### Материал и методы

Первый этап исследования проводился в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии Москвы в 2005—2007 гг. Были обследованы 146 женщин с одноплодной беременностью и диагнозом истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН) в 15—24 нед, 52 из них с длиной ШМ  $\leq 25$  мм по данным трансвагинальной УЗ-цервикометрии включены в исследование после получения информированного согласия. Первоначальный диагноз ИЦН в соответствии с международной классификацией был заменен на диагноз «короткая ШМ». У 25 из 52 женщин укорочение ШМ было бессимптомным, и у 27 беременных сочеталось с клиническими признаками угрожающих ПВ/ПР: схваткообразными болями внизу живота и повышенной маточной сократительной активностью (3—5 сокращений в течение часа). Беременные с ШМ длиной  $>25$  мм, начавшимися ПВ/ПР (более 5 сокращений матки в течение часа) и/или сглаживанием и открытием ШМ в исследование не включались.

После трансвагинальной цервикометрии беременным были назначены различные препараты прогестерона: 15 пациенток получали дидрогестерон 30 мг/сут (группа дидрогестерона), 10 — еженедельные внутримышечные инъекции 2 мл 12,5% раствора 17-ОПК (группа 17-ОПК),

12 — микронизированный ПП в капсулах 400 мг/сут (группа ПП) и 15 — ВП в капсулах 400 мг/сут (группа ВП). При угрожающих ПВ/ПР дополнительно назначался раствор дротаверина 6 мл/сут внутримышечно и свечи с папаверином 40 мг/сут ректально.

Средний возраст обследованных женщин составил  $29 \pm 4,76$  года (23—43 года), с числом беременностей на 1 женщину —  $2,1 \pm 0,8$  (0—6). Значимых различий в данных акушерско-гинекологического анамнеза, а также частоте соматических заболеваний между группами не отмечалось ( $p > 0,05$ ).

Все беременные с короткой ШМ жаловались на патологические выделения из половых путей. На основании критериев Амсея (не менее 3) был диагностирован БВ, и после исключения методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), проводилось местное лечение по стандартной методике: на 1-м этапе назначался клиндамицин 100 мг 3 дня, на 2-м этапе — пробиотики 5—7 дней. 14 женщинам с творожистыми выделениями и элементами грибов при микроскопии вагинальных мазков дополняли терапию сертаконазолом 300 мг однократно. В группе с ВП вышеперечисленные средства назначались не ранее, чем через час после применения ВП, обеспечивая его максимальное всасывание в системный кровоток [37].

Через 7 дней терапии повторно оценивали длину ШМ, течение беременности и затем рандомизированно распределяли женщин в каждой группе на следующие подгруппы:

— 15 пациенткам (12 — с бессимптомным укорочением ШМ и 3 с угрожающими ПВ/ПР) была проведена хирургическая коррекция ШМ путем наложения двух П-образных швов в сочетании с внутривенным токолизом гексопреналином в течение 2—5 сут по стандартной методике (подгруппа «Швы на ШМ»);

— 13 пациенток с бессимптомным укорочением ШМ продолжили прием препаратов прогестерона (подгруппа А);

— 6 пациенток с угрожающими ПВ/ПР продолжили принимать дидрогестерон, 17-ОПК или ПП на фоне дополнительного внутривенного токолиза гексопреналином в течение 2—5 сут (подгруппа В);

— 18 беременных с угрожающими ПВ/ПР (подгруппа С) начали получать ВП 600 мг/сут (400 мг однократно и далее 200 мг 3 раза в сутки в течение недели) и дополнительно им проводился токолиз ингибитором синтеза простагландинов — индометацином. По последним данным [16], избыточный синтез простагландинов является основным триггером преждевременного укорочения ШМ в отличие от механизма созревания ШМ при доношенной беременности. При этом индометацин, как показал метаанализ рандомизированных исследований с участием 3263 женщин с угрожающими ПР [5], достоверно эффективнее  $\beta$ -миметиков купирует преждевременную родовую деятельность (ОШ отсрочки родов на 48 ч в сравнении с плацебо — 5,39, 2,14—12,34 и 2,41, 1,27—4,55 соответственно) при значительно меньшей частоте побочных эффектов (ОШ в сравнении с плацебо — 1,63, 0,40—6,85 и 22,68, 7,51—73,67 соответственно). Индометацин назначался по схеме В.М. Сидельниковой [38] в курсовой дозе 1000 мг ректально: 1—3-й день — 200 мг/сут (1 свеча 100 мг 2 раза в день), 4—7-й день — 100 мг/сут. В течение следующей недели беременные принимали только ВП 400 мг/сут и далее 200 мг/сут до 36 нед беременности.

При начавшихся ПВ/ПР препараты прогестерона отменялись. Учитывая данные многочисленных исследова-

**Таблица 1. Длина ШМ, сократительная активность матки и исход беременности у пациенток обследованных групп**

Группа беременных	Длина ШМ, мм		Сократительная активность матки		Подгруппа	ПВ/ПР, нед
	исходно	динамика через нед лечения	исходно	через нед лечения		
Дидрогестерон (n=15):						
С бессимптомным укорочением ШМ (n=7)	25	0	–	–	А	34
	25	0	–	–	А	33
	24	0	–	–	А	31
	23	0	–	–	Швы на ШМ	–
	22	0	–	–	Швы на ШМ	–
	22	0	–	–	Швы на ШМ	–
	20	0	–	–	Швы на ШМ	35
С угрожающими ПВ/ПР (n=8)	24	–13	+	+	В	19
	15	–8	+	+	В	20
	25	–4	+	+	Швы на ШМ	–
	20	–6	+	+	Швы на ШМ	28
	25	–5	+	+	С	–
	25	–9	+	+	С	–
	25	–3	+	+	С	–
	22	–4	+	+	С	–
17-ОПК (n=10):						
С бессимптомным укорочением ШМ (n=6)	25	0	–	–	А	–
	24	0	–	–	А	35
	25	0	–	–	Швы на ШМ	35
	25	0	–	–	Швы на ШМ	–
	24	0	–	–	Швы на ШМ	–
	22	0	–	–	Швы на ШМ	–
С угрожающими ПВ/ПР (n=4)	20	–7	+	+	В	22
	25	–13	+	+	В	24
	25	–2	+	+	С	–
	20	–5	+	+	С	–
ПП (n=12):						
С бессимптомным укорочением ШМ (n=5)	25	0	–	–	А	34
	25	0	–	–	Швы на ШМ	–
	25	0	–	–	Швы на ШМ	–
	24	0	–	–	Швы на ШМ	–
	24	0	–	–	Швы на ШМ	–
С угрожающими ПВ/ПР (n=7)	25	–3	+	+	В	28
	22	–8	+	+	В	25
	18	–6	+	+	Швы на ШМ	36
	25	–3	+	+	С	–
	25	–7	+	+	С	–
	25	–5	+	+	С	–
	20	–5	+	+	С	24
ВП (n=15):						
С бессимптомным укорочением ШМ (n=7)	25	+5	–	–	А	–
	25	+4	–	–	А	–
	25	+2	–	–	А	–
	23	+3	–	–	А	–
	20	+3	–	–	А	–
	20	+6	–	–	А	–
	20	+12	–	–	А	–
С угрожающими ПВ/ПР (n=8)	25	0	+	+	С	–
	24	0	+	+	С	–
	22	–5	+	+	С	24
	22	–7	+	+	С	22
	20	–10	+	+	С	21
	20	0	+	+	С	–
	18	0	+	+	С	–
	15	0	+	+	С	–

ний об отсутствии эффективности острого токолиза при начавшихся ПР [3, 4], мы применяли токолитики (β-миметики, ингибиторы синтеза простагландина) только на этапе угрожающих ПВ/ПР.

Последующее наблюдение включало повторную УЗИ-цервикометрию и оценку течения беременности через не-

делю, 1 и 2 мес, а также срок родоразрешения и состояние новорожденного.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2003 (лицензионное соглашение

74017-640-0000106-57177) и StatSoft Statistica 6.1 (лицензионное соглашение BXXR006D092218FAN11).

## Результаты

**Группа дидрогестерона.** 15 беременным с длиной ШМ 15–25 мм назначался дидрогестерон 30 мг/сут (табл. 1), в том числе 6, уже принимавшим 20 мг/сут, и проводилась двухэтапная коррекция вагинального микробиоценоза. У 7 пациенток с бессимптомным укорочением ШМ через неделю лечения ее длина не изменилась, тогда как у 8 с угрожающими ПВ/ПР — уменьшилась еще на 3–13 мм, и сократительная активность матки, несмотря на спазмолитическую терапию дротаверином и папаверином, не изменилась или усилилась. У всех женщин, продолживших прием дидрогестерона, в том числе с дополнительным токолизом гексопреналином, беременность закончилась преждевременно: при первоначально бессимптомном укорочении ШМ — в 31–34 нед (подгруппа А), с угрожающим ПВ — в 19–20 нед (подгруппа В). После наложения швов на ШМ (подгруппа «Швы на ШМ») у 4 беременных с бессимптомным укорочением ШМ и 2 — с угрожающими ПВ/ПР пять родов произошли в срок и одни — в 35 нед. В подгруппе С в результате замены дидрогестерона со спазмолитиками на ВП с индометацином у 4 женщин с угрожающими ПВ/ПР и прогрессирующим укорочением ШМ сократительная активность матки в течение недели купировалась, и длина ШМ увеличилась на 2–6 мм. При последующей поддерживающей терапии ВП 200 мг/сут до 36 нед данные УЗ-цервикометрии оставались без изменений ( $p > 0,05$ ), и роды произошли в срок.

**Группа 17-ОПК.** 10 беременных с ШМ длиной 20–25 мм получали еженедельные внутримышечные инъекции 17-ОПК еще до включения в исследование. Дополнительно проводилась двухэтапная коррекция вагинального микробиоценоза, и при наличии сократительной активности матки назначались спазмолитические средства (дротаверин и папаверин). У 6 беременных с бессимптомным укорочением ШМ через неделю лечения ее длина не изменилась, тогда как у 4 женщин с жалобами на боли внизу живота — уменьшилась еще на 2–13 мм и, несмотря на спазмолитическую терапию, повышенный тонус матки сохранялся. Продолжение инъекций 17-ОПК, в том числе с внутривенным токолизом гексопреналином, предотвратило ПР только у 1 из 4 женщин (подгруппы А и В), тогда как после хирургической коррекции недостаточности ШМ, наоборот, 3 из 4 родов произошли своевременно (подгруппа «Швы на ШМ»).

Двум беременным с угрожающими ПВ/ПР (подгруппа С) 17-ОПК со спазмолитиками заменили на применение ВП с индометацином. Через неделю их состояние нормализовалось, и после прогестероновой поддержки до 36-й нед произошли срочные роды. УЗ-цервикометрия показала увеличение длины ШМ на 2–7 мм через неделю лечения и ее стабилизацию в последующем.

**Группа ПП.** 12 беременным с длиной ШМ 18–25 мм был назначен микронизированный прогестерон в капсулах 400 мг/сут перорально, в том числе четырем, принимавшим 200–400 мг/сут до включения в исследование. У всех женщин ( $n=7$ ) с жалобами на сократительную активность матки длина ШМ через неделю уменьшилась еще на 3–8 мм и, несмотря на спазмолитическую терапию дротаверином и папаверином, угроза ПВ/ПР сохранялась. У 5

беременных с бессимптомным укорочением ШМ данные цервикометрии через неделю лечения не изменились.

В дальнейшем 1 пациентка с бессимптомным укорочением ШМ и 2 — с угрожающими ПВ/ПР продолжили принимать ПП, и у всех произошли ПР (подгруппы А и В). После наложения швов на ШМ с токолизом гексопреналином (подгруппа «Швы на ШМ») у 4 пациенток беременности закончились родами в срок, и у 1 — в 36 нед. Четверем беременным с угрожающими ПВ/ПР и отрицательной динамикой длины ШМ был назначен ВП с индометацином (подгруппа С). У 3 из них угрожающие ПВ/ПР купировались, и после поддерживающей терапии ВП до 36-й недели произошли роды в срок. Повторная УЗ-цервикометрия показала увеличение длины ШМ на 3–7 мм через неделю лечения и стабилизацию ее состояния в дальнейшем. У одной беременной лечение ВП с индометацином, проводимое без коррекции вагинального микробиоценоза, не привело к увеличению длины ШМ, возбудимость матки сохранялась, и в результате через 2 нед излились околоплодные воды, и произошли ПР.

**Группа ВП.** 15 беременным с длиной ШМ 15–25 мм назначался ВП 400 мг/сут, в том числе пяти уже ранее принимавшим ВП 200 мг/сут. Через неделю лечения длина ШМ у 7 пациенток с бессимптомным укорочением ШМ увеличилась на 2–13 мм и при поддерживающей терапии ВП 200 мг/сут сохранялась без изменений до 36 нед. Все беременности протекали без осложнений и закончились рождением доношенных детей (подгруппа А).

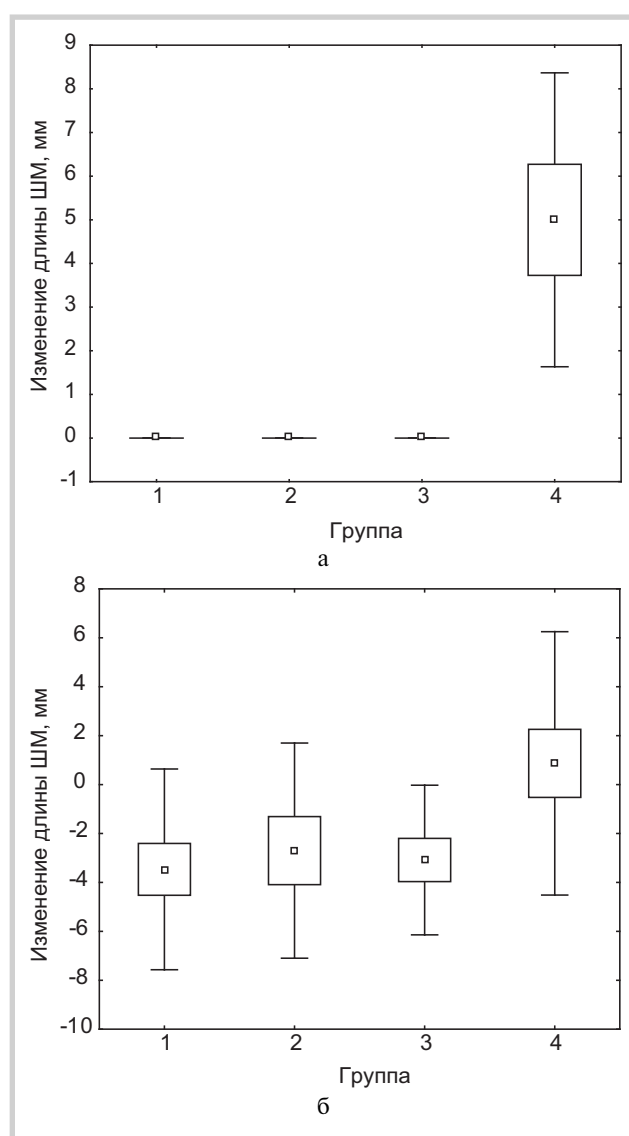
У 8 беременных с угрозой ПВ/ПР (подгруппа С) через неделю лечения ВП со спазмолитиками длина ШМ не изменилась или уменьшилась на 5–10 мм и сохранялась сократительная активность матки. У 5 из них после увеличения дозы ВП до 600 мг/сут (400 мг однократно, далее 200 мг 3 раза в сут), токолиза индометацином и коррекции вагинальной инфекции состояние в течение недели нормализовалось, при этом длина ШМ увеличилась на 3–9 мм. В дальнейшем ВП назначался по 200 мг/сут до 36 нед беременности, результаты повторной УЗ-цервикометрии через 1 и 2 мес не менялись, и роды произошли в срок. У 3 беременных, несмотря на увеличение дозы ВП и применение токолитиков, но без лечения БВ, ИЦН прогрессировала, излились околоплодные воды, и произошли ПВ в 21 и ПР в 22 и 24 нед беременности.

Применение ВП в дозе 600 мг/сут в сочетании с токолизом индометацином (подгруппа С) купировало большинство (14 из 18) угрожающих ПВ/ПР у женщин с короткой ШМ. В течение последующего пролонгированного приема ВП 200 мг/сут до 36 нед все беременности протекали без осложнений и закончились рождением доношенных детей.

**Корреляционный анализ динамики длины ШМ и исходов беременности после назначения дидрогестерона, 17-ОПК, ПП и ВП у женщин с короткой ШМ в сроки 15–24 нед.** Динамический контроль длины ШМ показал, что у беременных с бессимптомным укорочением ШМ (табл. 2, рис. 1, а) в первую неделю проводимого лечения ВП длина ШМ увеличивалась ( $p < 0,05$ ) на несколько (3–13) мм и затем оставалась стабильной на протяжении всего периода поддерживающей терапии ВП, все беременности (7) закончились своевременными родами. При лечении дидрогестероном, 17-ОПК и ПП (18) длина ШМ первоначально оставалась стабильной ( $p > 0,05$ ), но в дальнейшем у 5 из 6 продолживших их прием произошли ПР. После хирургиче-

**Таблица 2. Длина ШМ исходно и через 1 нед приема дидрогестерона, 17-ОПК, ПП и ВП (n=52)**

Группа беременных с короткой ШМ	Длина ШМ (мм)		Динамика ШМ через 1 нед лечения, мм	p
	исходно	через 1 нед лечения		
<b>Дидрогестерон (n=15)</b>				
с бессимптомным укорочением ШМ	23,0±1,8	23,0±1,8	0	>0,05
с угрожающими ПВ/ПР	22,6±3,6	16,1±5,2	-3,5±4,1	<0,05
в целом	22,8±2,8	19,3±5,3		0,0056
<b>17-ОПК (n=10)</b>				
с бессимптомным укорочением ШМ	24,2±1,2	24,2±1,2	0	>0,05
с угрожающими ПВ/ПР	22,5±2,9	15,8±5,2	-6,8±4,6	<0,05
в целом	23,5±2,1	20,8±5,3	-2,7±4,4	0,084
<b>ПП (n=12)</b>				
с бессимптомным укорочением ШМ	24,6±0,5	24,6±0,5	0	>0,05
с угрожающими ПВ/ПР	22,9±2,9	17,6±4,0	-5,3±1,9	<0,05
в целом	23,6±2,4	20,5±4,7	-3,1±3,1	0,00504
<b>ВП (n=15)</b>				
с бессимптомным укорочением ШМ	22,6±2,5	27,6±3,0	+5,0±3,4	<0,05
с угрожающими ПВ/ПР	20,8±3,2	18,0±5,0	-2,8±4,0	>0,05
в целом	21,6±3,0	22,5±6,4	+0,9±5,4	0,542



**Рис. 1. Динамика длины ШМ через 1 нед приема дидрогестерона (1), 17-ОПК (2), ПП (3) и ВП (4) при бессимптомном укорочении ШМ (а) и угрожающих ПВ/ПР (б).**

ческой коррекции ШМ у 11 из 12 беременных родились доношенные дети.

У беременных с симптомами угрожающих ПВ/ПР (табл. 2, см. рис. 1, б), несмотря на проводимое консервативное лечение, длина ШМ продолжала укорачиваться (в группах дидрогестерона, 17-ОПК и ПП — у 100% (19 из 19), в группе ВП — у 5 из 8, и сократительная активность матки усиливалась. Спазмолитические средства, такие как дротаверин и папаверин, для подавления маточных сокращений оказались также не эффективны (27 из 27). В дальнейшем у всех женщин (n=6), продолживших прием дидрогестерона, 17-ОПК или ПП, несмотря на проводимый дополнительно острый токолиз гексопреналином, в течение 1–5 нед произошли ПВ/ПР. Угрожающие ПВ/ПР купировались только комплексной терапией, включающей острый токолиз β-миметиками/индометацином в сочетании с наложением швов на ШМ (3 из 3) или применением повышенной дозы ВП (14 из 18). В дальнейшем у 1 из 3 женщин с хирургической коррекцией ШМ и у абсолютного большинства (14 из 18) принимавших ВП беременность завершилась своевременными родами. У 4 беременных, которым не проводилось лечение вагинальной инфекции, применение ВП с индометацином оказалось неэффективным, ИЦН прогрессировала, излились околоплодные воды и произошли ПР, тогда как трехкомпонентная терапия, состоящая из индометацина, ВП и коррекции БВ, купировала все угрожающие ПВ/ПР.

Проведенное исследование показало различную эффективность препаратов прогестерона в профилактике перинатальных и акушерских осложнений у беременных с короткой ШМ. В группе беременных с бессимптомным укорочением ШМ (табл. 3), принимавших дидрогестерон, 17-ОПК и ПП, в сравнении с показателями в группе с наложением швов на ШМ достоверно (p<0,05) ниже был срок беременности при родоразрешении (34,2±2,3 и 39,0±0,5 нед), латентный период до родоразрешения (14,5±3,9 и 18,4±5,6 нед) и масса тела новорожденного (2506,7±479,2 и 3320±340 г соответственно). При этом значительно повышался риск ПР (<37 нед ОР 21,0; ДИ 95% 1,48–67,56, <34 нед (ОР 8,0; ДИ 95% 1,13–56,79 и риск рождения ребенка с низкой массой тела (<2500 г) (ОР 8,0; ДИ 95% 1,13–56,79). Различий в частоте акушерских и перинатальных осложнений при применении ВП,

**Таблица 3. Исходы беременности у женщин с бессимптомным укорочением ШМ после приема дидрогестерона, 17-ОПК, ПП, ВП и наложения швов на ШМ (n=35)**

Исход беременности	Швы на ШМ (12)	Дидрогестерон, 17-ОПК, ПП (6)			ВП (17)	
		<i>p</i> *	ОШ* (ДИ 95%)	ОР* (ДИ 95%)	<i>p</i> *	
Срок родоразрешения, нед	39,0±0,5	34,2±2,3 (дидрогестерон 32,7±1,5, 17-ОПК — 36,5±2,1, ПП 34)	<0,05			39,1±0,4 нд
Роды <37 нед, абс. (%)	1 (8,3)	5 (83,3)	0,0209	55 (2,83—1068,42)	21,0 (1,48—67,56)	0 (0) нд
Роды <34 нед, абс. (%)	0 (0)	4 (66,7)	0,0720	17,31 (1,54—314,31)	8,0 (1,13—56,79)	0 (0) нд
Роды <28 нед, абс. (%)	0 (0)	0 (0)	нд			0 (0) нд
Латентный период до родоразрешения, нед	18,4±5,6	14,5±3,9 (дидрогестерон 13±2,0, 17-ОПК 17,5±3,5, ПП 16)	<0,05			18,8±7,5 нд
Побочные эффекты, абс. (%)	12 (100)	0 (0)	0,005	0,02 (0,01—0,35)		0 (0) 0,001
Масса тела новорожденного, г	3320±340	2506,7±479,2 (дидрогестерон 2200±264,6, 17-ОПК 3050±353,5, ПП 2400)	<0,05			3319±440 нд
Низкая масса при рождении (<2500 г), абс. (%)	0 (0)	4 (66,7)	0,0720	17,31 (1,54—314,31)	8,0 (1,13—56,79)	0 (0) нд
Перинатальная гибель, абс. (%)	0 (0)	0 (0)	нд			0 (0) нд

*Примечание.* Здесь и в табл. 4: \* — сравнение показателей с таковыми в группе «Швы на ШМ»; нд — различия недостоверны.

за исключением отсутствия каких-либо побочных эффектов, по сравнению с этими показателями при наложении швов на ШМ не отмечалось.

Сравнительный анализ исходов беременности у женщин с угрожающими ПВ/ПР и короткой ШМ (табл. 4), получивших токолитическую терапию гекспренилином/индометацином с препаратами прогестерона или перенесших наложение швов на ШМ, также показал высокую эффективность применения ВП (в табл. 4 приведены обобщенные результаты 1-го и 2-го — см. далее — этапов исследования). Так, срок родоразрешения, латентный период до родоразрешения и масса тела новорожденного значительно (*p*<0,05) превышали аналогичные показатели не только при использовании других форм прогестерона, но и в группе с наложением швов на ШМ.

**Исследование эффективности ВП в профилактике ПР у беременных с короткой ШМ**

**2-й этап исследования  
Материал и методы**

Второй этап исследования проводился в период с марта 2013 г. по февраль 2016 г. в многопрофильном лечебном центре «КМ-клиник» Москвы. Мы провели трансвагинальную УЗ-цервикометрию у 550 женщин с одноплодной беременностью и 43 из них с длиной ШМ ≤25 мм включили в исследование после получения информированного согласия пациенток. 1-ю группу составили 10 беременных с бессимптомным укорочением ШМ (ШМ длиной 15—25 мм в сроке 15—24 нед) и 2-ю группу — 33 беременные с клиническими проявлениями угрожающих ПВ/ПР: 23 — с

длиной ШМ 13—25 мм в сроке 15—24 нед (у 13 из них при первом измерении длина ШМ находилась в пределах 26—30 мм и в течение 3—7 дней наблюдения сократилась на 2—8 мм до ≤25 мм) и 10 — с длиной ШМ 10—20 мм в более поздние сроки беременности — 25—32 нед.

Шкала Бишопа для оценки ШМ не использовалась в связи с возможным прогрессированием ИЦН под влиянием пальцевого исследования цервикального канала при недоношенной беременности, а также в связи с отсутствием преимуществ оценки консистенции, положения и других характеристик ШМ в прогнозировании ПР в сравнении с простым измерением ее длины [39, 40]. Отбор женщин основывался только на данных УЗ-цервикометрии, без учета сопутствующих соматических заболеваний (с исключением декомпенсированных), данных акушерско-гинекологического анамнеза и течения данной беременности до проведения исследования (исключая пороки развития плода). Средний возраст женщин составил 27±4,85 года (20 лет — 41 год) и число беременностей на 1 женщину — 2,0±0,9 (1—5).

10 беременным с бессимптомным укорочением ШМ (1-я группа), следуя международным рекомендациям [41], назначали ВП 200 мг/сут; 30 беременным с угрожающими ПВ/ПР (2-я группа) проводилась комплексная терапия ВП с ингибитором синтеза простагландина индометацином по схеме 1-го этапа исследования [39]. Индометацин назначался ректально, в курсовой дозе не более 1000 мг, при этом повторный токолиз (по показаниям) проводился с перерывом не менее 3 нед не позднее 32 нед беременности.

Все женщины с короткой ШМ жаловались на патологические бели из половых путей. После подтверждения БВ (у 12 из них в сочетании с вагинальным кандидозом) и

**Таблица 4. Исходы беременности после применения дидрогестерона, 17-ОПК, ПП, ВП и наложения швов на ШМ совместно с токолизом гексопреналином/индометацином у женщин с угрожающими ПВ/ПР и короткой ШМ (n=60)**

Исход беременности	Швы на ШМ / гексопреналин (3)	Дидрогестерон, 17-ОПК, ПП / гексопреналин (6)			<sup>1</sup> ВП / индометацин / лечение БВ (47) <sup>2</sup> ВП/ индометацин / без лечения БВ (4)				
		<i>p</i> *	ОШ* (ДИ 95%)	ОР* (ДИ 95%)	<i>p</i> *	ОШ* (ДИ 95%)	ОР* (ДИ 95%)		
Срок родоразрешения, нед	34±5,2	23,3±3,7 (дидрогестерон 19,5±0,7, 17-ОПК 23±1,4, ПП 26,5±2,12)	<0,05			<sup>1</sup> 38,7±0,3 <sup>2</sup> 22,8±1,5	<sup>1</sup> 0,042 <sup>2</sup> 0,062		
Роды <37нед, абс. (%)	2 (66,7)	6 (100)	0,5901	2,5 (0,10—62,61)	1,5 (0,67—3,34)	<sup>1</sup> 0 (0) <sup>2</sup> 4 (100)	<sup>1</sup> 0,002 <sup>2</sup> 0,69	<sup>1</sup> 0,001 (0,0001—0,24) <sup>2</sup> 1,5 (0,06—40,64)	<sup>1</sup> 0,03 (0,01—0,26) <sup>2</sup> 1,13 (0,67—3,34)
Роды <34нед, абс. (%)	0 (0)	6 (100)	0,2961	10 (0,40—250,43)	3 (0,61—14,86)	<sup>1</sup> 0 (0) <sup>2</sup> 4 (100)	<sup>1</sup> нд <sup>2</sup> 0,424	<sup>2</sup> 6,0 (0,22—162,54)	<sup>2</sup> 2,25 (0,41—12,28)
Роды <28нед, абс. (%)	0 (0)	6 (100)	0,2961	10 (0,40—250,43)	3 (0,61—14,86)	<sup>1</sup> 0 (0) <sup>2</sup> 4 (100)	<sup>1</sup> нд <sup>2</sup> 0,424	<sup>2</sup> 6,0 (0,22—162,54)	<sup>2</sup> 2,25 (0,41—12,28)
Латентный период до родоразрешения, нед	13±8,6	2,3±1,3 (дидрогестерон 1,5±0,7, 17-ОПК 2±0, ПП 3,5±2,1)	<0,05			<sup>1</sup> 18,5±6,8 <sup>2</sup> 1,5±06	<sup>1</sup> 0,062 <sup>2</sup> <0,001		
Побочные эффекты, абс. (%)	3 (100)	3 (50)	<0,05			3 (5,9)	0,044 (0,413)		
Масса тела новорожденного, г	2800±916	816±475 (дидрогестерон 400±141,4, 17-ОПК 650±70,7, ПП 1400±141,4)	<0,05			<sup>1</sup> 3320±341 <sup>2</sup> 550±129	<sup>1</sup> 0,046 <sup>2</sup> <0,001		
Низкая масса тела при рождении (<2500 г), абс. (%)	1 (33,3)	6 (100)	0,0720	10 (0,40—250,43)	2,50 (0,49—12,89)	<sup>1</sup> 0 (0) <sup>2</sup> 4 (100)	<sup>1</sup> 0,246 <sup>2</sup> 0,422	<sup>1</sup> 0,04 (0,01—0,96) <sup>2</sup> 6,0 (0,22—162,54)	<sup>1</sup> 0,06 (0,01—0,79) <sup>2</sup> 2,25 (0,41—12,28)
Перинатальная гибель, абс. (%)	0 (0)	4 (66,7)	0,4743	4,0 (0,21—75,66)	2,0 (0,37—10,92)	<sup>1</sup> 0 (0) <sup>2</sup> 4 (100)	<sup>1</sup> нд <sup>2</sup> 0,413	<sup>2</sup> 6,0 (0,20—164,40)	<sup>2</sup> 2,25 (0,50—12,78)

исключения ИППП проводилась местная терапия клиндамицином 100 мг/сут в течение 3 дней и пробиотиками 5—7 дней. При вагинальном кандидозе добавляли 300 мг сертраконазола. Все препараты вводились через час после применения ВП.

Далее оценивались течение беременности и динамика длины ШМ через 1, 5 и 9 нед от начала лечения и срок родоразрешения. При выявлении угрожающих ПВ/ПР в процессе лечения и отрицательной динамики длины ШМ дозу ВП увеличивали до 600 мг/сут и проводили токолиз индометацином. После нормализации состояния ВП в течение недели снижали до 200 мг/сут. У беременных с повторным бессимптомным укорочением ШМ на фоне поддерживающей терапии ВП с учетом результатов первого этапа исследования дозу ВП увеличивали до 400 мг/сут с последующей УЗ-цервикометрией через неделю и снижением до 200 мг/сут. При жалобах на патологические выделения из половых путей повторно проводили коррекцию вагинального микробиоценоза.

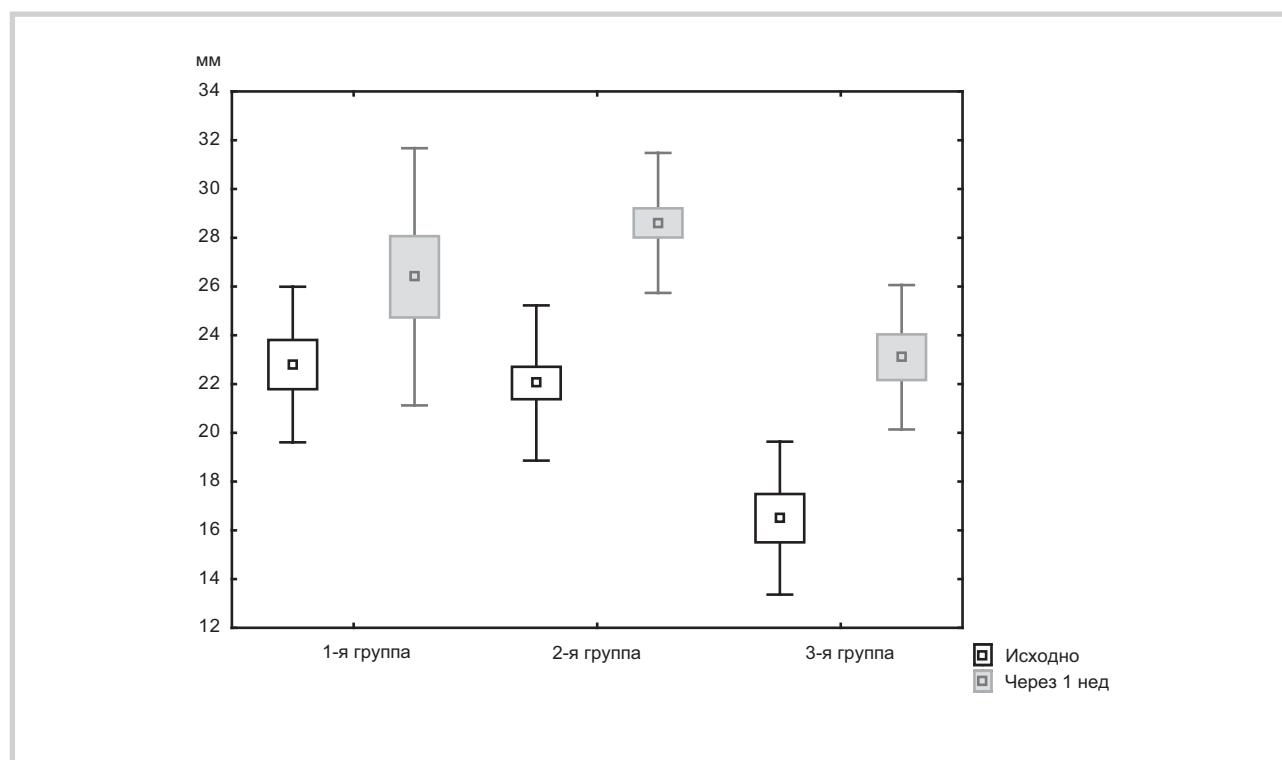
## Результаты исследования в 1-й и 2-й группах

У беременных с бессимптомным укорочением ШМ (1-я группа) через 1 нед применения ВП в дозе 200 мг/сут средняя длина ШМ увеличилась с 22,8±3,2 мм до 26,4±5,3 мм ( $p=0,0004$ ) (табл. 5, рис. 2). У 6 женщин с первоначальным увеличением длины ШМ на 2—12 мм она оставалась стабильной в течение всего периода прогестероновой поддержки. У одной из них, самостоятельно отменившей ВП на 2 нед, ШМ уменьшилась на 5 мм. После возобновления применения ВП в дозе 400 мг/сут в течение недели ее длина восстановилась и в дальнейшем при ежедневном приеме ВП 200 мг не изменялась, беременность протекала без осложнений. 4 беременных без первоначального увеличения длины ШМ пожаловались через месяц на схваткообразные боли внизу живота, и УЗ-цервикометрия показала уменьшение длины ШМ на 3—6 мм. После увеличения дозы ВП до 600 мг/сут и токолиза индометацином



**Таблица 5. Длина ШМ исходно и через 1 нед приема ВП у женщин с бессимптомным укорочением ШМ (1-я группа) и угрожающими ПВ/ПР (2-я группа)**

Группа беременных	Длина ШМ (мм)		Динамика ШМ через 1 нед лечения, мм	p
	исходно	через 1 нед лечения		
1-я (n=10) с бессимптомным укорочением ШМ	22,8±3,2	26,4±5,3	3,6±4,1	0,0004
2-я (n=33)				
С угрожающими ПВ/ПР в 15—24 нед	22,04±3,2	27,3±3,0	6,5±2,4	<0,05
С угрожающими ПВ/ПР в 25—32 нед	16,5±3,1	20,6±4,5	6,6±2,0	<0,05
В целом	20,4±4,1	26,2±1,2	6,6±2,3	<0,05



**Рис. 2. Динамика длины ШМ через 1 нед приема ВП при бессимптомном укорочении ШМ (1-я группа), угрожающих ПВ/ПР в 15—24 нед (2-я группа) и в 25—32 нед (3-я группа).**

сократительная активность матки в течение 3 дней купировалась, и ШМ вновь увеличилась на 3—8 мм.

В группе женщин с угрожающими ПВ/ПР через неделю комплексной терапии, включающей ВП 600 мг/сут, индометацин и коррекцию вагинального микробиоценоза, сократительная активность матки полностью купировалась, и длина ШМ увеличилась на 3—11 мм (в среднем на 6,6±2,3 мм) (см. табл. 5, рис. 2). Следующую неделю прием ВП продолжался по 400 мг/сут и затем длительно — в дозе 200 мг/сут. У 23 (69,6%) из 33 беременных длина ШМ оставалась стабильной и признаков угрожающих ПР не наблюдалось. У 9 (27,3%) женщин (у 8 — через 1 мес и у 1 — через 2 мес от начала терапии) ШМ повторно укоротилась на 4—9 мм и присоединились признаки угрожающих ПР. После повторного токолиза индометацином с увеличением ВП до 600 мг/сут в течение недели и лечением БВ (у 6 пациенток) маточная активность купировалась, и длина ШМ вновь увеличилась на 3—9 мм. Еще 4 (12,1%) женщины самостоятельно прекратили прием ВП в 26 и 29 нед беременности и длина ШМ у них уменьшилась на 6

и 12 мм. С возобновлением применения ВП в дозе 400 мг/сут она вновь увеличилась на несколько мм и затем оставалась стабильной до 34 нед при постоянной прогестероновой поддержке. Все беременности в обеих группах закончились родами в срок.

Таким образом, полученные результаты полностью подтвердили выводы первого этапа исследования о высокой эффективности ВП в профилактике поздних потерь беременности у женщин с короткой ШМ. Основная цель — «донашивание беременности» — была достигнута у всех 43 женщин, включенных в исследование.

## Обсуждение

**Сравнительный анализ эффективности дидрогестерона, 17-ОПК, ПП, ВП и наложения швов на ШМ у беременных с короткой ШМ.**

Суммарный анализ исходов беременности у женщин с короткой ШМ при применении различных препаратов прогестерона в сравнении с наложением швов на ШМ по-

**Таблица 6. Зависимость течения беременности от динамики длины ШМ в первую неделю терапии ВП (n=68)**

Течение беременности при поддерживающей терапии ВП 200 мг/сут	Динамика ШМ в первую неделю лечения			
	беременные с бессимптомным укорочением ШМ (n=17)		беременные с угрожающими ПВ/ПР (n=51)	
	положительная (n=13)	без изменений (n=4)	положительная (n=47)	отрицательная (n=4)
Отсутствие отрицательной динамики ШМ	13	4	34	4
Отсутствие угрожающих ПВ/ПР	13	4	38	4

казал значительные преимущества применения ВП в профилактике перинатальных осложнений как у беременных с бессимптомным укорочением ШМ, так и с угрожающими ПВ/ПР. У беременных с бессимптомным укорочением ШМ (см. табл. 3) такие показатели, как срок родоразрешения, латентный период до родоразрешения, масса тела новорожденного, низкая масса новорожденного при рождении и перинатальная гибель были сопоставимы в группах с применением ВП и наложением швов на ШМ. Но в отличие от наложения швов на ШМ, которое было сопряжено с хирургическим вмешательством и всегда сопровождалось развитием рецидивирующего вульвовагинита, при применении ВП отсутствовали какие-либо побочные эффекты ( $p=0,001$ ).

У беременных с короткой ШМ и симптомами угрожающих ПВ/ПР (см. табл. 4) наибольшую эффективность в профилактике акушерских и перинатальных осложнений показала схема применения ВП с индометацином. 47 (92,2%) из 51 наблюдения угрожающих ПВ/ПР, в том числе 9 повторных, были купированы в течение недели применения ВП в дозе 600 мг/сут и токолиза индометацином в курсовой дозе 1000 мг. Частота побочных эффектов индометацина была минимальной и проявилась диареей у 3 (5,9%) женщин из 51, что достоверно ( $p=0,0180$ ) ниже побочных эффектов  $\beta$ -миметиков, внутривенные инфузии которых сопровождалась головной болью, тахикардией, болями в сердце, тремором кистей рук и/или запорами у 11 (40,7%) из 27 беременных. При этом значимым фактором, влияющим на эффективность токолиза ВП с индометацином, была коррекция вагинального микробиотоза, при отсутствии которой ИЦН прогрессировала и изливались околоплодные воды. При этом латентный период до родоразрешения составил всего  $1,5 \pm 0,6$  нед. Использование трехкомпонентной терапии с последующим длительным применением ВП в дозе 200 мг/сут до 36 нед и динамическим контролем состояния ШМ и течения беременности значительно снизило риск развития ПР в сроки менее 37 нед по сравнению с наложением швов на ШМ (ОШ—0,001; ДИ 95% 0,0001—0,24), рождения новорожденных с низкой массой тела (<2500 г) (ОШ—0,04, ДИ 95% 0,01—0,96), улучшило показатели срока родоразрешения ( $38,7 \pm 0,3$  и  $34 \pm 5,2$  нед соответственно;  $p=0,042$ ), латентного периода до родоразрешения ( $12 \pm 8,6$  и  $8,5 \pm 6,8$  нед соответственно;  $p=0,042$ ) и массы тела новорожденного ( $3320 \pm 341$  и  $2800 \pm 916$  г соответственно,  $p=0,046$ ). Проведение токолитической терапии совместно с другими препаратами прогестерона (дидрогестерон, 17-ОПК, ПП) у женщин с короткой ШМ с целью пролонгирования беременности и снижения риска перинатальных осложнений неэффективно.

#### Оценка прогностической значимости динамики длины ШМ при приеме дидрогестерона, 17-ОПК, ПП и ВП у беременных с короткой ШМ

Полученные нами результаты показали, что маркером эффективности проводимой терапии в профилактике поздних потерь беременности является положительная динамика длины ШМ в первую неделю лечения и стабилизация ее длины в последующем (табл. 6). Так, у 60 (88,2%) из 68 женщин, получавших ВП в составе комплексной терапии, длина ШМ через 1 нед увеличилась на 2—12 мм ( $p<0,001$ ) (рис. 3, а, б) и у 47 (78,3%) из 60 — при дальнейшей прогестероновой поддержке до 36 нед не изменялась. Все беременности с положительной динамикой ШМ в начале лечения и стабильной длиной на фоне пролонгированного приема ВП протекали без осложнений и закончились своевременными родами (47 из 47). Прогноз беременности напрямую зависел от ее клинического течения перед назначением ВП. Положительная динамика длины ШМ с началом приема ВП у женщин с бессимптомным укорочением ШМ всегда (13 из 13) ассоциировалась с отсутствием осложнений беременности в период пролонгированного приема ВП 200 мг/сут, со стабильной длиной ШМ и родами в срок. При положительной динамике данных цервикометрии у 34 (71,3%) из 47 беременных с угрожающими ПВ/ПР она также оставалась стабильной в течение всего периода прогестероновой поддержки. Но у 13 (27,7%) из 47 женщин ШМ повторно укорачивалась и у 9 (19,2%) из 47 опять возникали симптомы угрожающих ПВ/ПР ( $p=0,0113$ ). Отсутствие положительной динамики длины ШМ в первую неделю лечения (8 из 8), независимо от клинического течения беременности, или отрицательная динамика в период прогестероновой поддержки (17 из 17) всегда ассоциировались в последующем с угрожающими ПВ/ПР.

При назначении других форм прогестерона (дидрогестерон, 17-ОПК и ПП) длина ШМ в первую неделю лечения у беременных с бессимптомным укорочением ШМ оставалась стабильной (рис. 3, а), но в дальнейшем у 83,3% произошли ПР. У всех беременных с угрожающими ПВ/ПР (см. рис. 3, б) длина ШМ продолжала укорачиваться и, несмотря на проводимый дополнительный токолиз  $\beta$ -миметиками, сократительная активность матки не купировалась, что также привело к ПР (100%).

#### Анализ эффективности различных схем терапии ВП у беременных с короткой ШМ

Для анализа эффективности различных схем (1, 2, 3) применения ВП (табл. 7) в профилактике поздних потерь беременности мы распределили всех (n=68) беременных по группам в зависимости от клинического тече-

Таблица 7. Схемы терапии ВП и коррекции вагинального микробиоценоза у беременных с короткой ШМ

Схема	Состав терапии	Группы применения
Схема 1	ВП 200 мг/сут длительно	a
Схема 2	ВП 400 мг/сут 7 дней, далее 200 мг/сут длительно	b, c, d, e
Схема 3	1-я нед: ВП 600 мг/сут (400 мг однократно, далее 200 мг 3 раза в день) + индометацин в курсовой дозе 1000 мг ректально (1–3-й день — 200 мг/сут, 4–7-й день — 100 мг/сут), 2-я нед: ВП 200 мг 2 раза в день 3-я нед и до 36 нед беременности: ВП 200 мг/сут	f, g, h, i, k
Коррекция вагинального микробиоценоза	1-й этап: вагинально клиндамицин 100 мг/сут 3 дня 2-й этап: пробиотики вагинально 5–7 дней При ВК: 300 мг сертаконазола однократно вагинально	Во всех группах по показаниям

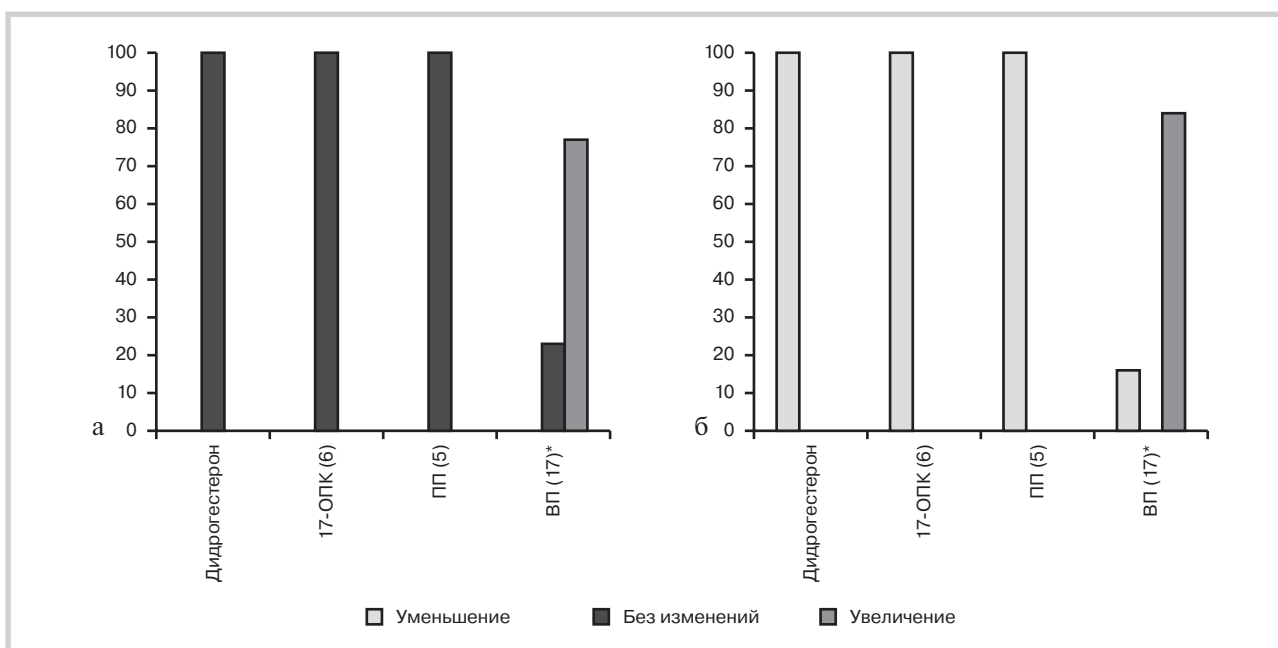


Рис. 3. Динамика длины ШМ через 1 нед приема препаратов прогестерона у беременных с бессимптомным укорочением ШМ (а) и угрожающими ПВ/ПР (б).

ния беременности и суточной дозы ВП перед началом лечения (табл. 8).

*Сравнительная оценка эффективности ВП 200 (схема 1) и 400 мг/сут (схема 2) у беременных с бессимптомным укорочением ШМ*

Десять беременных с бессимптомным укорочением ШМ (табл. 9) получали ВП 200 мг/сут (а). У 6 женщин длина ШМ увеличилась через неделю лечения и при ежедневном приеме ВП до 36 нед сохранялась стабильной. Все беременности протекали без осложнений и закончились родами в срок. У беременных без положительной динамики ШМ в первую неделю (40% из 10) возникли в дальнейшем угрожающие ПВ/ПР, что сочетается с данными метаанализа R. Romero [20] об эффективности ВП в профилактике ПР (ОШ в сравнении с плацебо 0,51–0,79). При назначении беременным с бессимптомным укорочением ШМ ВП в дозе 400 мг/сут (b, c, d) длина ШМ первоначально всегда (17 из 17) увеличивалась ( $p < 0,05$  по сравнению с показателями до лечения) и затем оставалась стабильной, симптомов угрожающих ПВ/ПР на фоне пролонгированного приема ВП 200 мг/сут не наблюдалось.

Таким образом, у беременных с бессимптомным укорочением ШМ стартовая терапия ВП 400 мг/сут в первую неделю с последующим пролонгированным приемом 200 мг/сут оказалась более эффективной в профилактике угрожающих ПВ/ПР, чем монотерапия ВП 200 мг/сут.

*Оценка эффективности ВП 400 мг/сут (схема 2) у беременных с короткой ШМ и угрожающими ПВ/ПР*

Восемь женщин с короткой ШМ и клиническими признаками угрожающих ПВ/ПР (h) принимали ВП 400 мг/сут со спазмолитиками (дротаверин и папаверин). Сократительная маточная активность через неделю лечения сохранялась или усиливалась, и положительная динамика со стороны ШМ отсутствовала. После увеличения дозы ВП до 600 мг/сут в сочетании с токолизом индометацином маточная активность купировалась и длина ШМ увеличивалась на несколько мм.

*Оценка эффективности ВП 600 мг/сут и токолиза индометацином (схема 3) в купировании угрожающих ПВ/ПР у беременных с короткой ШМ*

51 беременной с угрожающими ПВ/ПР и короткой ШМ на первом и втором этапах исследования назнача-

**Таблица 8. Группы беременных с короткой ШМ в зависимости от клинического течения беременности и суточной дозы ВП перед назначением схем 1, 2, 3**

Группа	n	Терапия ВП до назначения схем 1, 2, 3
Беременные с бессимптомным укорочением ШМ:		
a	10	Без ВП (1-я группа)
b	7	Без ВП (группа ВП)
c	5	ВП 200 мг/сут или перерыв в приеме (1-я группа)
d	5	ВП 200 мг/сут (группа ВП)
e	4	ВП 200 мг/сут (1-я группа)
Беременные с угрожающими ПВ/ПР:		
f	33	Без ВП (2-я группа)
g	10	Без ВП (группы: гидрогестерон, 17-ОП, ПП)
h	8	Без ВП (группа ВП)
i	9	ВП 200 мг/сут (1-я и 2-я группы)
k	8	ВП 400 мг/сут (группа ВП)

**Таблица 9. Эффективность различных схем терапии ВП в профилактике поздних потерь беременности у женщин с короткой ШМ**

Динамика ШМ и сократительной активности матки	Схема 1	Схема 2				Схема 3				
	a n=10	d n=5	b n=7	c n=5	h n=8	e n=4	f n=33	g n=10	i n=9	k n=8
Через 1 нед лечения:										
увеличение ШМ	6	5	7	5	0	4	33	10	9	4
отсутствие сократительной активности матки	10	5	7	5	0	4	33	10	9	4
При поддерживающей терапии ВП:										
отсутствие отрицательной динамики ШМ	6	5	7	5	—	4	18	10	9	4
отсутствие угрожающих ПВ/ПР	6	5	7	5	—	4	23	10	9	4

лись ВП в дозе 600 мг/сут и токолиз индометацином в течение недели. У 47 (92,2%) беременных сократительная активность матки купировалась, и длина ШМ увеличилась на несколько миллиметров. У 4 женщин (k) терапия оказалась неэффективной — ИЦН прогрессировала, и излились околоплодные воды. Одним из негативных факторов, по-нашему мнению, является отсутствие лечения БВ. Эффективность трехкомпонентной терапии, включающей ВП 600 мг/сут, индометацин и лечение БВ, у беременных с угрожающими ПВ/ПР и короткой ШМ в профилактике ПР составила 100% (60 из 60) (e, f, g, i, k).

При дальнейшей поддерживающей монотерапии ВП в дозе 200 мг/сут у 34 (72,8%) из 47 женщин ШМ оставалась стабильной, и симптомов угрожающих ПВ/ПР не наблюдалось. У 13 (27,7%) женщин через несколько недель ШМ повторно укоротилась, при этом у 9 (19,2%) пациенток в сочетании с сократительной активностью матки. После применения в течение 7 дней индометацина и увеличения дозы ВП до 600 мг/сут (при угрожающих ПВ/ПР, i) или приема ВП 400 мг/сут (при бессимптомном укорочении ШМ, e) состояние беременных вновь нормализовалось и на фоне поддерживающей терапии ВП в дозе 200 мг/сут до 36 нед беременности роды произошли в срок.

Таким образом, обобщая все вышеизложенное, можно заключить, что полученные результаты клинического исследования и индивидуального анализа использования различных препаратов прогестерона в профилактике поздних потерь беременности у женщин с короткой ШМ

показали высокую эффективность комплексной терапии с применением ВП, значительно превосходящую таковую у гидрогестерона, 17-ОПК, ПП, а также эффективность наложения швов на ШМ. Положительным прогностическим маркером исхода беременности является увеличение длины ШМ в первую неделю лечения и ее сохранение в течение ежедневного приема ВП до 36 нед.

Проведение дальнейших исследований в этом направлении будет способствовать совершенствованию алгоритма обследования и лечения беременных группы риска и повышению эффективности профилактики перинатальных осложнений.

## Выводы

1. Комплексная консервативная терапия с ВП предупреждает поздние потери беременности у 94,1% (64 из 68) пациенток с короткой ШМ, что превышает эффективность хирургической коррекции ИЦН — 11 (73,3%) из 15 ( $p=0,0126 \chi^2$ ) и применения других форм прогестерона ( $p<0,001$ ). Эффективность проводимой терапии обусловлена ее составом, дозой ВП, подтверждается клиническим течением беременности и коррелирует с динамикой длины ШМ ( $R=0,413$ ;  $p=0,017$ ).

2. У женщин с бессимптомным укорочением ШМ в 15—24 нед беременности рекомендуется проводить стартовую терапию ВП 400 мг/сут в течение недели с последующим длительным приемом ВП 200 мг/сут до 36 нед беременности.

3. У беременных с короткой ШМ и угрожающими ПВ/ПР в сроки 15–24 нед рекомендуется в течение недели токолиз индометацином с применением ВП 600 мг/сут. Следующие 7 дней ВП назначается по 400 мг/сут с последующим переходом на прием 200 мг/сут до 36 нед. Применение индометацина с ВП также высокоэффективно у женщин с угрожающими ПР в 25–32 нед беременности. Терапия ВП без индометацина для купирования угрожающих ПВ/ПР не эффективна.

4. Повторную трансвагинальную УЗ-цервикометрию и клинический осмотр беременных необходимо проводить через неделю после начала терапии и далее ежемесячно до 34 нед беременности. Критерием эффективности является увеличение длины ШМ на несколько мм в первую неделю лечения, ее стабилизация в последующем и отсутствие сократительной маточной активности. Положительная динамика ШМ у всех беременных с бессимптомным укорочением ШМ прогнозирует отсутствие угрозы прерывания, стабильную ШМ и роды в срок. При положительной динамике данных цервикометрии у беременных с угрожающими ПВ/ПР риск повторного укорочения ШМ составляет 27,7% и повторных угрожающих ПВ/ПР — 19,2%. Отсутствие положительной динамики длины ШМ в начале лечения свидетельствует о неэффективности проводимой терапии, прогнозирует дальнейшее

укорочение ШМ и присоединение симптомов угрожающих ПВ/ПР.

5. У женщин с повторным бессимптомным укорочением ШМ на фоне поддерживающей терапии ВП в дозе 200 мг/сут или перерыва в приеме ВП рекомендуется кратковременное (в течение 7 дней) увеличение дозы ВП до 400 мг/сут с последующим возвратом к 200 мг/сут и длительным приемом до 36 нед беременности.

6. При развитии угрожающих ПВ/ПР в период пролонгированной терапии ВП в дозе 200 мг/сут проводится повторный токолиз индометацином с увеличенной дозой ВП 600 мг/сут в течение недели. Следующие 7 дней ВП принимается по 400 мг/сут и далее по 200 мг/сут до 36 нед беременности.

7. Преждевременное созревание ШМ ассоциировано с вагинальной инфекцией. Всем женщинам с короткой ШМ и БВ необходимо проводить двухэтапную коррекцию вагинального микробиоценоза. Без сопутствующего лечения БВ длина ШМ продолжает уменьшаться, изливаются околоплодные воды и происходят ПВ/ПР.

8. Применение дидрогестерона, 17-ОПК и ПП у беременных с короткой ШМ не влияет на состояние ШМ, не купирует клинические признаки угрозы прерывания и у 91,7% пациенток, продолжающих их прием, в дальнейшем происходят ПВ/ПР.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Blencowe H, Cousens S, Chou D. Born too soon: The global epidemiology of 15 million preterm births. *Reproductive Health*. 2013;10:2.
2. Saling E. Prevention of prematurity — a complex undertaking reply. *J Perinat Med*. 2012;40:103.
3. Neilson JP, West HM, Dowswell T. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;Issue 2: Art. No.: CD004352.
4. Flenady V, Wojcieszek AM, Papatsonis DNM, Stock OM, Murray L, Jardine LA. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour and birth. *Cochrane Database Systematic Reviews*. 2014;Issue 6:Art.No.:CD002255.
5. Haas DM, Caldwell DM, Kirkpatrick P. Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network metaanalysis. *BMJ*. 2012;345:e6226.
6. Gaunekar NN, Raman P, Bain E, Crowther CA. Maintenance therapy with calcium channel blockers for preventing preterm birth after threatened preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013;Issue 10:Art. No.: CD004071.
7. Dodd JM, Crowther CA, Middleton P. Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD003927.
8. Romero R, Yeo L, Miranda J. A blueprint for prevention of preterm birth: vaginal progesterone in women with a short cervix. *J Perinat Med*. 2013;41:1:27-44.
9. Dodd JM, Jones L, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;7:CD004947.
10. Crane JM, Hutchens D. Transvaginal sonographic measurement of cervical length to predict preterm birth in asymptomatic women at increased risk: A systematic review. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2008;31:5:579-587.
11. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008;371:9606:75-84.
12. Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D. PREGNANT trial. 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;38:18-31.
13. Myers KM, Fetlovich H, Mazza E. The mechanical role of the cervix in pregnancy. *J Biomech*. 2015;48:9:1511-1523.
14. Myers K, Socrate S, Tzeranis D, House M. Changes in the biochemical constituents and morphologic appearance of the human cervical stroma during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;144(Suppl. 1):S82-S89.
15. Mahendroo M. Cervical remodeling in term and preterm birth: insights from an animal model. *Reproduction*. 2012;143:429-438.
16. Timmons BC, Reese J, Socrate S. Prostaglandins are essential for cervical ripening in LPS-mediated preterm birth but not term or antiprogesterone-driven preterm ripening. *Endocrinology*. 2014;155:1:287-298.
17. Zakar T and Mesiano S. How does progesterone relax the uterus in pregnancy? *N Engl J Med*. 2011;364:972-973.
18. Wetendorf M, DeMayo FJ. The progesterone receptor regulates implantation, decidualization, and glandular development via a complex paracrine signaling network. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;357:108-118.
19. Check JH, Cohen R, DiAntonio A. The demonstration that the immunomodulatory protein the progesterone induced blocking factor significantly rises in males with short term progesterone exposure provides new insights into the immunology of pregnancy. *Fertil Steril*. 2013;99:3:22-23.
20. Romero R, Nicolaides KH, Conde-Agudelo A. Vaginal progesterone decreases preterm birth  $\leq$  34 weeks of gestation in women with a singleton pregnancy and a short cervix: an updated metaanalysis

- including data from the OPPTIMUM study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48:3:308-317.
21. Kuon RJ, Garfield RE. Actions of progestins for the inhibition of cervical ripening and uterine contractions to prevent preterm birth. *Facts Views Vis Obgyn.* 2012;4:2:110-119.
  22. Baumbach J, Shi S, Shi L. Inhibition of uterine contractility with various tocolytics with and without progesterone: in vitro studies. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206:254:e1-e5.
  23. 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.
  24. Пустотина О.А. Плацентарная недостаточность и угроза прерывания беременности — обоснование применения препаратов прогестерона. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2006;6:2:51-54. [Pustotina OA. Placental insufficiency and threat of pregnancy loss—arguments for use of progesterone drugs. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa.* 2006;6:2:51-54. (In Russ.)].
  25. Pessel C, Moni S, Zork N. The effect of intramuscular progesterone on the rate of cervical shortening. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209:3:269:e1-e7.
  26. Ruddock NK, Shi S-Q, Jain S. Progesterone, but not 17- $\alpha$ -hydroxyprogesterone caproate, inhibits human myometrial contractions. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199:391e1-391.e7.
  27. Winer N, Bretelle F, Senat M-V. 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate does not prolong pregnancy or reduce the rate of preterm birth in women at high risk for preterm delivery and a short cervix: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212:485.e1-e10.
  28. Romero R, Stanczyk FZ. Progesterone is not the same as 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone caproate: implications for obstetrical practice. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208:6:421-426.
  29. Areeruk W, Phupong V. A randomized, double blinded, placebo controlled trial of oral dydrogesterone supplementation in the management of preterm labor. *Sci Rep.* 2016;6:20638.
  30. Brocklehurst P, Gordon A, Heatley E, Milan SJ. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013;Issue 1:Art. No.:CD000262.
  31. Romero R, Hassan SS, Gajer P. The vaginal microbiota of pregnant women who subsequently have spontaneous preterm labor and delivery and those with a normal delivery at term. *Microbiome.* 2014;2:18.
  32. Ghartey J, Bastek AJ, Brown AG, Anglim L, Elovitz MA. Women with preterm birth have a distinct cervicovaginal metabolome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2015;212:776.e1-776.e12.
  33. Srinivasan S, Morgan MT, Fiedler TL. Metabolic signatures of bacterial vaginosis. *MBio.* 2015;6:2:e00204-e00215.
  34. Lamont RF, Nhan-Chang CL, Workowski K. Treatment of abnormal vaginal flora in early pregnancy with clindamycin for the prevention of spontaneous preterm birth: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205:3:177-190.
  35. Mirmonsef P, Zariffard MR, Gilbert D, Makinde H, Landay AL, Spear GT. Short chain fatty acids induce pro-inflammatory cytokine production alone and in combination with Toll-like receptor Ligands. *Am J Repr Immunol.* 2012;67:5:391-400.
  36. Witkin SS, Mendes-Soares H, Linhares IM, Jayarm A, Ledger WJ, Forney LJ. Influence of vaginal bacteria and D- and L-lactic acid isomers on vaginal extracellular matrix metalloproteinase inducer: Implications for protection against upper genital tract infections. *MBio.* 2013.
  37. Cicinelli E, Borraccino V, Petrucci D. Pharmacokinetics and endometrial effects of the vaginal administration of micronized progesterone in an oil-based solution to postmenopausal women. *Fertil Steril.* 1996;65:4:860-862.
  38. Сидельникова В.М., Антонов А.Г. *Преждевременные роды. Недоношенный ребенок.* М.: ГЭОТАР-Медиа. 2006;142-146. Sidel'nikova V.M., Antonov A.G. *Prezhdevremennyye rody. Nedonoshennyi rebenok.* [Premature birth. Premature baby]. Moscow: GEOTAR-Media. 2006;142-146. (In Russ.).
  39. Di Renzo GC. FIGO Committee report. Best practice in maternal-fetal medicine. *International Journal of Gynecology and Obstetrics.* 2015;128:80-82.
  40. Berghella V, Owen J, MacPherson C. Natural history of cervical funneling in women at high risk for spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2007;109:863.
  41. Yost NP, Owen J, Berghella V. Second-trimester cervical sonography: features other than cervical length to predict spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2004;103:457.