

Динамічні зміни поглядів на застосування прогестерону для профілактики передчасних пологів

Т. Т. Наритник, Т. В. Цапенко, В. І. Купчік

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

Проблема передчасних пологів (ПП) існує з давніх-давен, хоча й не одразу до неї був застосований науковий підхід. До початку XVIII століття стан недоношеності та порушень у новонароджених, що були пов'язані зі скороченим внутрішньоутробним розвитком, визначали як «нестачу енергії та життєвої сили» або «слабке дихання» у малюків. Звичайно, такий підхід у той час зумовив високі показники перинатальної смертності, що дало поштовх вченим більш глибоко зануритись у вивчення проблеми розвитку передчасної пологової діяльності. З того часу здобутки науки і техніки кожного десятиліття активно застосовують для покращення умов та можливостей виходжування новонароджених, про що свідчить виходжуваність сьогодні новонароджених масою тіла близько 500 г.

Але, згадуючи відомий вислів Гіпократата: «Хворобу легше попередити, ніж лікувати», необхідно було звернутись і до питань профілактики недоношеності, зануритись у вивчення механізмів виникнення та можливостей усунення загрози передчасної пологової діяльності. І, на відміну від успіхів на фронті малюкового догляду, ПП дотепер залишаються станом, запобігти якому вдається досить рідко, незважаючи на досягнення у медицині та десятки вивчених механізмів запуску спонтанної пологової діяльності у терміні менше 36 тиж гестації.

Підходи з попередження ПП на сьогодні зводяться до двох основних напрямків: використання препаратів прогестерону та механічного впливу на шийку матки шляхом застосування акушерського песарію чи цервікального серкляжу. Рекомендації щодо оптимального вибору тактики ведення, поради щодо застосування того чи іншого методу профілактики у конкретної жінки із прогресуючою істміко-цервікальною недостатністю оновлюються кожні декілька років.

Проте, зважаючи на глобально незмінну частоту ПП, досить логічним є факт, що у практичній діяльності лікарям може бути важко знайти оптимальний підхід, який допоміг би, по-перше, однозначно констатувати необхідність медичної допомоги вагітній; по-друге, обрати найдієвіший метод зупинення структурної підготовки шийки матки до пологів; а по-третє, уникнути невиправданого застосування медичних втручань та призначень у вагітних.

У цій статті розглянуто останні погляди різних шкіл акушерів-гінекологів на застосування прогестерону у різних групах жінок з метою профілактики ПП, їхні рекомендації та контрарверсії, а також проблеми, які залишаються не вирішеними та потребують подальшого аналізу для забезпечення сприятливого перебігу вагітності та попередження розвитку ПП.

Ключові слова: передчасні пологи, прогестерон, істміко-цервікальна недостатність, ультразвукове дослідження, цервікометрія.

Dynamic changes of views on the use of progesterone for the prevention of premature birth

T. T. Narytnyk, T. V. Tsapenko, V. I. Kupchik

The problem of premature birth (PB) has existed since ancient times, although a scientific approach was not immediately applied to it. Until the beginning of the 18th century, the condition of prematurity and disorders in newborns, which were associated with reduced intrauterine development, was defined as “lack of energy and vitality” or “weak breathing” in babies. Of course, this approach led to high rates of perinatal mortality at the time, which gave scientists the impetus to delve more deeply into the study of the problem of the development of premature labor. Since that time, the achievements of science and technology have been actively used every decade to improve the conditions and opportunities for the birth of newborns, as evidenced by the birth rate of newborns with a body weight of about 500 g.

But, recalling the well-known saying of Hippocrates: “It is easier to prevent a disease than to treat it”, it was necessary to turn to the issues of prematurity prevention, to delve into the study of the mechanisms of occurrence and the possibilities of eliminating the threat of premature labor. And, in contrast to the successes on the front of baby care, PB still remains a condition that can be prevented quite rarely, despite advances in medicine and tenth of studied mechanisms for triggering spontaneous labor in less than 36 weeks of gestation.

Approaches to prevent PB today have two main directions: the use of progesterone drugs and mechanical impact on the cervix by using an obstetric pessary or cervical cerclage. Recommendations on the optimal choice of management tactics, advice on the use of this or that method of prevention in a specific woman with progressive cervical insufficiency are updated every few years.

However, taking into account the globally unchanged frequency of PB, it is quite logical that in practice it may be difficult for doctors to find an optimal approach that would help, firstly, to clearly state the need for medical care for pregnant women;

secondly, to choose the most effective method to stop the structural preparation of the cervix for childbirth; and thirdly, to avoid unjustified use of medical interventions and prescriptions in pregnant women.

This article reviews the latest views of different schools of obstetrician-gynecologists on the use of progesterone in different groups of women for the PB prevention, their recommendations and controversies, as well as problems that remain unresolved and require further analysis to ensure a favorable course of pregnancy and prevent the development of PB.

Keywords: premature birth, progesterone, isthmic-cervical insufficiency, ultrasound examination, cervicometry.

Аналізуючи дані вітчизняної та зарубіжної літератури, можна відзначити, що рівень передчасних пологів (ПП) у світі мав тенденцію до збільшення до 2015 р., після чого частота розвитку цього ускладнення у вагітних становила близько 0,5%: у 2020 р. частота ПП становила 10,1%, у 2021 р. – зросла до 10,5%, у 2022 р. та 2023 р. трималась на рівні 10,4% [1, 2].

Відсутність зниження частоти ПП у світі диктує необхідність подальшого вивчення проблеми істміко-цервікальної недостатності (ІЦН) як їхнього предиктора та пошуку альтернативних методів лікування [3].

ПП – це складний синдром, пов'язаний з багатьма етіологічними процесами, такими, як інфекція та запалення, судинні розлади, децидуальна кровотеча, перерозтягнення матки, зменшення дії прогестерону, патологія шийки матки, порушення толерантності між вагітною та плодом, імунологічно опосередковані процеси, материнський стрес, та з іншими факторами [4–6].

Це є причиною того, що одне втручання не може запобігти всім або навіть більшості випадків ПП.

Незважаючи на те що проблема ІЦН привертає велику увагу світової спільноти акушерів-гінекологів, а також на значну кількість досліджень, що проводять з метою профілактики передчасної пологової діяльності, багато питань залишаються не вирішеними [7].

Не існує чіткого алгоритму вибору методу лікування у різних груп жінок залежно від їхнього анамнезу та інших обтяжувальних факторів, способу введення препаратів та доз, терміну і тривалості їхнього призначення, ефективності комбінації різних методів втручання [8].

Ураховуючи невизначеність підходів до тактики ведення ПП, вирішено провести огляд сучасних міжнародних рекомендацій та настанов з високим рівнем доказовості, які використовують у своїй практиці лікарі різних країн світу.

Існують різні підходи щодо профілактики ПП та лікування ІЦН: призначення прогестерону, застосування цервікального серкляжу та акушерського песарію [9]. Кожний метод має свої показання, протипоказання, переваги та недоліки [10]. Аналізуючи міжнародні настанови, було розглянуто динаміку змін поглядів на профілактику ПП у різних групах жінок.

Виникає багато дискусійних питань щодо застосування (ізолювано або у поєднанні) прогестерону вагітними різних груп з різними факторами ризику ПП [11]. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) упродовж 10 років змінила свої погляди на призначення прогестерону з метою профілактики ПП залежно від довжини шийки матки і терміну гестації.

Так, у 2012 р. ACOG рекомендувала призначення вагінального прогестерону жінкам з одноплідною вагітністю, без спонтанних ПП в анамнезі і трансвагінальною довжиною шийки матки ≤ 20 мм у терміні вагітності ≤ 24 тиж. А у 2021 р. ACOG оновила свої реко-

мендації, які були схвалені Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), і рекомендувала призначення вагінального прогестерону жінкам з одноплідною вагітністю, без спонтанних ПП в анамнезі і трансвагінальною довжиною шийки матки < 25 мм у терміні 18–22 тиж вагітності. У той самий час ACOG вперше рекомендувала призначення вагінального прогестерону жінкам з одноплідною вагітністю та спонтанними ПП в анамнезі незалежно від довжини шийки матки [12].

Доказовою базою для цієї рекомендації став мета-аналіз Evaluating progestogens for prevention of preterm birth international collaborative (EPPPIC), мета-аналіз індивідуальних даних пацієток (ІДП), який включав 9 досліджень, що порівнювали вагінальний прогестерон з плацебо/без лікування у жінок з одноплідною вагітністю та високим ризиком ПП через наявність в анамнезі спонтанних ПП, вкороченої шийки матки, вроджених аномалій розвитку матки, лейоміоми матки, вагітності після застосування допоміжних репродуктивних технологій або позитивного тесту на фібронектин плода у поєднанні з іншими клінічними факторами ризику.

У цьому дослідженні повідомлялося, що вагінальний прогестерон значно знижує ризик ПП у терміні вагітності < 34 тиж при одноплідній вагітності високого ризику (об'єднаний відносний ризик (ВР) – 0,78; 95% довірчий інтервал (ДІ): 0,68–0,90). Не було виявлено суттєвих відмінностей між групами вагінального прогестерону та плацебо/без лікування щодо ризику решти первинних результатів (ПП у терміні гестації < 37 та < 28 тиж, перинатальна смертність, серйозні неонатальні ускладнення та материнські ускладнення).

Однак цей мета-аналіз ІДП був підданий критиці Центром оцінювання та досліджень лікарських засобів Управління з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів США, оскільки він об'єднав дослідження з участю пацієток з різним профілем ризику, у тому числі вагітних зі спонтанними ПП в анамнезі і без них, а також жінок з вкороченою шийкою матки і без вкорочення шийки матки [13]. Через таке групування цей мета-аналіз ІДП не надає релевантної інформації щодо ефективності вагінального прогестерону у різних підгрупах пацієток з високим ризиком ПП.

Це спонукало інших дослідників до проведення більш ретельного аналізу існуючих даних.

Італійський вчений Роберто Ромеро та співавтори у 2023 р. провели аналіз доказів високої якості ефективності вагінального прогестерону для профілактики ПП у кількох підгрупах жінок з високим ризиком та надали рекомендації щодо його клінічного застосування [14]. У своєму аналізі вони розподілили жінок на групи, які включали:

- жінок з одноплідною вагітністю та вкороченою шийкою матки з та без ПП в анамнезі;
- жінок з одноплідною вагітністю та спонтанними ПП в анамнезі без сонографічних даних;

- жінок з одноплідною вагітністю та спонтанними ПП в анамнезі і довжиною шийки матки у II триместрі >25 мм.

Аналіз досліджень у першій групі: жінки з одноплідною вагітністю та довжиною шийки матки ≤25 мм

У 2018 р. було опубліковано мета-аналіз ІДП, в якому оцінювали ефективність вагінального прогестерону у зниженні ризику ПП та несприятливих перинатальних наслідків у безсимптомних жінок з одноплідною вагітністю і трансвагінальним сонографічним дослідженням шийки матки у II триместрі (18–24 тиж вагітності) з вкороченою шийкою матки (довжина шийки матки ≤25 мм).

Спочатку були розглянуті ПП у терміні гестації <33 тиж. ІДП були отримані у 974 жінок з довжиною шийки матки ≤25 мм у 5 подвійних сліпих плацебо-контрольованих високоякісних дослідженнях [15–19]. Добова доза вагінального прогестерону, яку застосовували у дослідженнях, становила 200 мг у 2 дослідженнях [16, 19], 100 мг – в 1 дослідженні [17] та 90 мг – у 2 дослідженнях [15, 19], а лікування призначали у терміні від 18+0 – 24+6 до 34+0 – 37+0 тиж вагітності.

Загалом 498 жінок отримували вагінальний прогестерон, а 476 – плацебо. Вагінальний прогестерон достовірно знижував ризик ПП у терміні вагітності <36 тиж (ВР 0,80; 95% ДІ: 0,67–0,97), <35 тиж, <34 тиж (ВР 0,65; 95% ДІ: 0,51–0,83), <33 тиж (ВР 0,62; 95% ДІ: 0,47–0,81), <32 тиж (ВР 0,64; 95% ДІ: 0,48–0,86), <30 тиж (ВР 0,70; 95% ДІ: 0,49–0,98) і <28 тиж (ВР 0,67; 95% ДІ: 0,45–0,99).

Важливо, що вагінальний прогестерон також асоціювався зі значним зниженням ризику респіраторного дистрес-синдрому – РДС (ВР 0,47; 95% ДІ: 0,27–0,81), комбінованої неонатальної захворюваності та смертності (ВР 0,59; 95% ДІ 0,38–0,91), з масою тіла при народженні <1500 г (ВР 0,62; 95% ДІ: 0,44–0,86) та <2500 г (ВР 0,82; 95% ДІ: 0,68–0,98), а також госпіталізації у відділення інтенсивної терапії новонароджених (ВР 0,68; 95% ДІ: 0,53–0,88).

Крім того, спостерігалася незначна тенденція до зниження частоти неонатальної смертності (ВР 0,44; 95% ДІ: 0,18–1,07), неонатального сепсису (ВР 0,61; 95% ДІ: 0,34–1,08) та використання механічної вентиляції легень (ВР 0,65; 95% ДІ: 0,41–1,01).

Негативні наслідки для матері, вроджені аномалії розвитку плода, а також несприятливі наслідки для нейророзвитку та здоров'я дитини у віці до 2 років суттєво не відрізнялися між групами вагінального прогестерону та плацебо.

Відповідно до підходу GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations) [20], докази були оцінені як високоякісні для зниження ризику ПП. Механізми, за допомогою яких вагінальний прогестерон запобігає ПП у жінок з одноплідною вагітністю та сонографічно вкороченою шийкою матки, включають зміни молекулярних шляхів, що беруть участь у передчасному дозріванні шийки матки, та/або протизапальну дію вагінального прогестерону.

Аналіз попередньо визначених підгруп продемонстрував, що сприятливий вплив вагінального прогестерону на

профілактику ПП у терміні вагітності <33 тиж достовірно не відрізнявся між пацієнтками зі спонтанними ПП в анамнезі та пацієнтками без спонтанних ПП в анамнезі, а також між жінками зі США та іншими жінками.

Не було виявлено різниці в ефективності профілактики ПП у терміні вагітності <33 тиж при застосуванні 90–100 мг/добу або 200 мг/добу вагінального прогестерону.

Отже, будь-яка з цих схем може бути використана на практиці. Найнижчою ефективною добовою дозою є 90–100 мг вагінального прогестерону, яка знижувала ризик ПП у терміні вагітності <33 тиж.

У цій групі жінок Р. Ромеро та співавтори дійшли такого висновку: існують переконливі докази того, що вагінальний прогестерон знижує ризик ПП у жінок з одноплідною вагітністю та вкороченою шийкою матки за даними УЗД у II триместрі, як з наявністю, так і без спонтанних ПП в анамнезі, без будь-якого очевидного шкідливого впливу на перебіг вагітності та нейророзвиток дитини.

Аналіз досліджень у другій групі: жінки з одноплідною вагітністю та спонтанними ПП в анамнезі без сонографічних даних

У вересні 2022 р. стало відомо про результати систематичного огляду та мета-аналізу, метою якого було оцінити ефективність та безпеку застосування вагінального прогестерону для запобігання ПП та несприятливим перинатальним наслідкам у жінок з одноплідною вагітністю і спонтанними ПП в анамнезі [21]. Первинними результатами були ПП у терміні гестації <37 і <34 тиж.

Загалом 10 рандомізованих контрольованих досліджень, що включали 2958 жінок, у яких порівнювали вагінальний прогестерон з плацебо/без лікування, відповідали критеріям включення. Сім досліджень мали розмір вибірки <150 вагітних (малі дослідження) [17, 22–27] і 3 дослідження мали розмір вибірки >600 жінок (великі дослідження) [15, 19, 28]. Три великі дослідження мали високу методологічну якість. Серед 7 малих досліджень лише 1 було визнано якісним [17]. Решта 6 малих досліджень мали високий ризик упередженості (4 дослідження) [22, 24, 25] або певні побоювання щодо упередженості (2 дослідження) [23, 26].

Мета-аналізи зі значною статистичною неоднорідністю, які включали дані всіх 10 досліджень, встановили, що вагінальний прогестерон достовірно знижує ризик ПП у терміні <37 тиж (ВР 0,64; 95% ДІ: 0,50–0,81) і <34 тиж (ВР 0,62; 95% ДІ: 0,42–0,92), а також ризик госпіталізації у відділення інтенсивної терапії новонароджених (ВР 0,53; 95% ДІ: 0,33–0,85). Якість доказів, згідно з підходом GRADE, для наслідків ПП у терміні <37 і <34 тиж гестації була оцінена як дуже низька, а це означає, що справжній ефект, ймовірно, помітно відрізняється від визначеного ефекту.

Попередній аналіз підгруп відповідно до розміру вибірки дослідження засвідчив, що результати були дуже суперечливими, оскільки вагінальний прогестерон був пов'язаний зі значним зниженням ризику ПП у термінах <37 тиж (ВР 0,43; 95% ДІ: 0,33–0,55) і <34 тиж (ВР 0,27; 95% ДІ: 0,15–0,49) гестації, а також госпіталізації у відділення інтенсивної терапії новона-

роджених (ВР 0,30; 95% ДІ: 0,18–0,51) у невеликих дослідженнях низької якості, тоді як у великих високоякісних дослідженнях він не мав впливу (ВР 0,98; 95% ДІ: 0,88–1,09 для ПП у терміні <37 тиж; ВР 0,94; 95% ДІ: 0,78–1,13 для ПП у терміні <34 тиж і ВР 0,87; 95% ДІ: 0,69–1,09 для госпіталізації у відділення інтенсивної терапії новонароджених).

Ефект малих досліджень, за яких спостерігається тенденція до відображення більш високих показників ефективності лікування, був чітко продемонстрований у цих мета-аналізах. Аналіз чутливості, обмежений дослідженнями із загальним низьким ризиком похибки, продемонстрував, що вагінальний прогестерон не знижує ризик ПП у термінах <37 тиж (ВР 0,96; 95% ДІ: 0,84–1,09) і <34 тиж (ВР 0,90; 95% ДІ: 0,71–1,15), а також ризик госпіталізації у відділення інтенсивної терапії (ВР 0,77; 95% ДІ: 0,53–1,14).

Крім того, поправка на ефекти малих досліджень призвела до помітно зниженого і незначущого впливу вагінального прогестерону на ПП у термінах гестації <37 тиж (ВР 0,86; 95% ДІ: 0,68–1,10) і <34 тиж (ВР 0,92; 95% ДІ: 0,60–1,42). Не було суттєвих відмінностей між групами вагінального прогестерону та плацебо/без лікування в інших несприятливих перинатальних та материнських наслідках.

Отже, цей аналіз є підґрунтям для ствердження, що немає переконливих доказів на користь призначення вагінального прогестерону для запобігання ПП при одноплідній вагітності з наявністю в анамнезі спонтанних ПП [29].

У цій групі жінок Р. Ромеро та співавтори дійшли таких висновків: вагінальний прогестерон не слід рекомендувати для запобігання ПП у жінок з одноплідною вагітністю, ґрунтуючись лише на даних про наявність спонтанних ПП в анамнезі.

Аналіз за даними групи жінок з одноплідною вагітністю, спонтанними ПП в анамнезі та довжиною шийки матки >25 мм трансвагінального сонографічного дослідження у II триместрі

Опубліковано мета-аналіз [29], у якому оцінювали ефективність вагінального прогестерону для запобігання ПП у жінок з одноплідною вагітністю, спонтанними ПП в анамнезі та довжиною шийки матки >25 мм за даними трансвагінального сонографічного дослідження у середині II триместра.

Спершу оцінювали ПП у терміні гестації <37 і <34 тиж. Чотири рандомізовані контрольовані дослідження [15, 17, 19, 28], що включали 1308 жінок з цими характеристиками, відповідали критеріям включення.

Частота ПП у терміні вагітності <37 тиж серед жінок, які отримували вагінальний прогестерон, була подібною до тієї, що спостерігалася у групі плацебо/без лікування (35,3% проти 35,4%; ВР 0,99; 95% ДІ: 0,84–1,16; $p=0,88$). Якість доказів згідно з підходом GRADE була визнана високою для цього результату. Не було виявлено суттєвих відмінностей між групами вагінального прогестерону та плацебо/без лікування щодо ризику ПП у терміні гестації <34 і <28 тиж та несприятливих перинатальних наслідків.

За аналізом даних цієї групи жінок автори дійшли висновку: вагінальний прогестерон не запобігає ПП у жінок

з одноплідною вагітністю, спонтанними ПП в анамнезі та довжиною шийки матки у II триместрі >25 мм.

The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) у 2022 р. опублікував настанову «Передчасні пологи», де висловив свої рекомендації щодо профілактики ПП та лікування ПЦН у різних групах жінок [30].

Застосування вагінального прогестерону у цій настанові пропонується жінкам з:

- наявністю в анамнезі спонтанних ПП (до 34+0 тиж вагітності) або невиношування (після 16+0 тиж) та/або
- довжиною шийки матки 25 мм чи менше за даними трансвагінального ультразвукового дослідження, проведеного між 16+0 і 24+0 тижнями вагітності.

Терміни призначення прогестерону – між 16+0 і 24+0 тижнями вагітності з тривалістю, принаймні, до 34 тиж.

Незважаючи на такі рекомендації NICE, а саме – призначення вагінального прогестерону групі жінок з вкороченою шийкою матки або групі жінок з ПП в анамнезі, члени комітету вважають, що ці рекомендації потребують подальшого дослідження та обговорення [31].

Це пов'язано з тим, що відсутні докази ефективності застосування прогестерону у жінок з довжиною шийки матки ≤ 25 мм, але без інших факторів ризику ПП, та відсутні докази ефективності застосування прогестерону у жінок без укорочення шийки матки, але з іншими факторами ризику ПП.

У той самий час існують високоякісні докази ефективності застосування вагінального прогестерону для зниження ризику ПП у терміні до 34 тиж у вагітних з попередньою історією ПП та/або з вкороченою шийкою матки (≤ 25 мм) [32–34]. Ці групи перекриваються, оскільки у деяких жінок з ПП в анамнезі шийка матки також буде вкороченою. Це пов'язано з невизначеністю факторів ризику для ідентифікації жінок з можливістю ПП (вимірювання довжини шийки матки, ПП в анамнезі, попередня операція на шийці матки).

Тому існує складність у визначенні, на який з цих двох факторів високого ризику ПП безумовно вплине призначення вагінального прогестерону. Це зумовило надання комітетом рекомендацій, що лікування прогестероном слід розглядати для жінок з будь-яким із цих факторів ризику.

Щодо визначення оптимального гестаційного терміну призначення терапії прогестероном, то у більшості випробувань лікування починали між 16–24 тиж та продовжували до 34 тиж [35–38].

Отже, застосування прогестерону потребує проведення подальших досліджень, позаяк невірними залишаються такі питання:

Чи зменшує застосування прогестерону ризик ПП у жінок з факторами ризику ПП, але без вкорочення шийки матки (довжина шийки матки більше 25 мм)?

Чи зменшує застосування прогестерону ризик ПП у жінок із вкороченою шийкою матки (довжиною 25 мм і менше), але без інших факторів ризику ПП?

На якому терміні вагітності слід розпочинати й припиняти застосування вагінальних форм прогестерону для профілактики ПП?

Також до питань, які потребують подальшого вивчення, належить надання переваги прогестерону,

песарію чи серкляжу при ПЦН. Ураховуючи доведену ефективність усіх методів для профілактики ПП у різних групах жінок [39–42], перед клініцистами постає питання – якому саме методу надати перевагу і чи буде ефективною комбінація даних методів.

Р. Ромеро та співавтори переглянули мета-аналізи непрямого порівняння вагінального прогестерону та серкляжу і не виявили статистично значущих відмінностей у зниженні частоти ПП або несприятливих перинатальних наслідків [14]. Ці результати свідчать про те, що вагінальний прогестерон і цервікальний серкляж однаково ефективні для запобігання ПП у жінок з одноплідною вагітністю, спонтанними ПП в анамнезі та вкороченою шийкою матки, визначеною за допомогою сонографії.

За даними Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), відсутні докази того, що застосування виключно прогестерону або песарію має більшу або меншу ефективність, ніж цервікальний серкляж [43].

Стосовно комбінації різних методів лікування за рекомендаціями NICE, то застосування комбінованої терапії (прогестерону разом із серкляжем) при веденні жінок з високим ризиком ПП потребує подальшого дослідження. RCOG вважає, що рутинне призначення прогестерону після накладання серкляжу не рекомендується.

Що стосується профілактики ПП у жінок із багатоплідною вагітністю, незважаючи на певні результати, які свідчать про ефективність вагінального прогестерону для зниження ризику ПП, необхідні додаткові докази, перш ніж рекомендувати використання цього втручання у жінок з двійнею і вкороченою шийкою матки.

Великі надії покладаються на PROSPECT – поточне рандомізоване контрольоване дослідження, у якому оцінюється застосування вагінального прогестерону 200 мг/добу або цервікального песарію порівняно з плацебо для запобігання ПП у терміні вагітності <35 тиж у 630 жінок з двійнею і довжиною шийки матки <30 мм у терміні від 16 до 23 тиж вагітності [44, 45]. Орієнтовна дата завершення цього дослідження – лютий 2025 року. Результати дослідження допоможуть встановити, чи можна рекомендувати це перспективне втручання для жінок з двійнею та вкороченою шийкою матки.

ВИСНОВКИ

1. Для визначення найоптимальнішої тактики ведення жінок із можливістю розвитку передчасних пологів (ПП) велике значення має виділення груп ризику.
2. Згідно з усіма гайдлайнами, вагінальний прогестерон достовірно попереджає розвиток ПП у жінок з групи ризику, одноплідною вагітністю та вкороченою шийкою матки за даними ультразвукового дослідження у II триместрі.
3. Питання щодо ефективності призначення прогестерону у жінок із факторами ризику ПП в анамнезі та відсутністю вкорочення шийки матки залишається дискусійним.
4. Подальшого дослідження потребують також питання ефективності прогестерону при вкороченій шийці матки у жінок не з групи ризику; визначення оптимальних термінів для призначення/припинення і доз прогестеронової терапії; вибору методу профілактики ПП у жінок з багатоплідною вагітністю.

Відомості про авторів

Наритник Тетяна Теодорівна – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства і гінекології № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (044) 252-87-48. *E-mail: naritniktt@bigmir.net*

ORCID: 0000-0003-0568-2760

Цапенко Тетяна Володимирівна – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства і гінекології № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (044) 252-87-48. *E-mail: Tatianatsapenko@yahoo.com*

ORCID: 0000-0003-3289-0688

Купчик Владислава Ігорівна – канд. мед. наук, асистентка, кафедра акушерства і гінекології № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (044) 252-87-48. *E-mail: elanie92@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-4394-260X

Information about the authors

Narytnyk Tetiana T. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N1, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (044) 252-87-48. *E-mail: naritniktt@bigmir.net*

ORCID: 0000-0003-0568-2760

Tsapenko Tatiana V. – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N1, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (044) 252-87-48. *E-mail: Tatianatsapenko@yahoo.com*

ORCID: 0000-0003-3289-0688

Kupchik Vladyslava I. – MD, PhD, Assistant of Professor, Department of Obstetrics and Gynecology N1, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (044) 252-87-48. *E-mail: elanie92@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-4394-260X

ПОСИЛАННЯ

1. Aubin AM, McAuliffe L, Williams K, Issah A, Diacci R, McAuliffe JE, et al. Combined vaginal progesterone and cervical cerclage in the prevention of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2023;5(8):101024. doi: 10.1016/j.ajogmf.2023.101024.
2. Mensah NA, Fassett MJ, Shi JM, Kawatkar AA, Xie F, Chiu VY, et al. Examining recent trends in spontaneous and iatrogenic preterm birth across race and ethnicity in a large managed care population. *Am J Obstet Gynecol.* 2023;228(6):736.e1-e15. doi: 10.1016/j.ajog.2022.11.1288.
3. MacDorman MF, Thoma M, Declercq E, Howell EA. The relationship between obstetrical interventions and the increase in U.S. preterm births, 2014–2019. *PLOS ONE.* 2022;17(3):e0265146. doi: 10.1371/journal.pone.0265146.
4. Walani SR. Global burden of preterm birth. *Int J Gynecol Amp Obstet.* 2020;150(1):31-3. doi: 10.1002/ijgo.13195.
5. Griggs KM, Hrelac DA, Williams N, McEwen-Campbell M, Cypher R. Preterm Labor and Birth. *MCN.* 2020;45(6):328-37. doi: 10.1097/nmc.0000000000000656.
6. da Fonseca EB, Dami o R, Moreira DA. Preterm birth prevention. *Best Pract Amp Res. Clin Obstet Amp Gynaecol.* 2020;69:40-9. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.09.003.
7. Zierden HC, Shapiro RL, DeLong K, Carter DM, Ensign LM. Next generation strategies for preventing preterm birth. *Adv Drug Deliv Rev.* 2021;174:190-209. doi: 10.1016/j.addr.2021.04.021.

8. Daskalakis G, Goya M, Pergialiotis V, Cabero L, Kyvermitakis I, Antsaklis A, et al. Prevention of spontaneous preterm birth. Arch Gynecol Obstet. 2019;299(5):1261-73. doi: 10.1007/s00404-019-05095-y.
9. Shennan A, Story L, Jacobsson B, Grobman WA, Simpson JL, Norman J, et al. FIGO good practice recommendations on cervical cerclage for prevention of preterm birth. Int J Gynecol Amp Obstet. 2021;155(1):19-22. doi: 10.1002/ijgo.13835.
10. Care A, Nevitt SJ, Medley N, Donegan S, Good L, Hampson L, et al. Interventions to prevent spontaneous preterm birth in women with singleton pregnancy who are at high risk: systematic review and network meta-analysis. BMJ. 2022:e064547. doi: 10.1136/bmj-2021-064547.
11. American College of Obstetricians, Gynecologists; Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG practice bulletin no. 127: Management of preterm labor. Obstet Gynecol. 2012;119(6):1308-17. doi: 10.1097/AOG.0b013e31825af2f0.
12. Hoffman MK. Prediction and Prevention of Spontaneous Preterm Birth: ACOG Practice Bulletin, Number 234. Obstet Amp Gynecol. 2021;138(6):945-6. doi: 10.1097/aog.0000000000004612.
13. Stewart LA, Simmonds M, Duley L, Jewell L, Sharif S, Walker RA, et al. Evaluating Progestogens for Preventing Preterm birth International Collaborative (EPPPIC): meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. Lancet. 2021;397(10280):1183-94. doi: 10.1016/s0140-6736(21)00217-8.
14. Romero R, Conde-Agudelo A, Da Fonseca E, O'Brien JM, Cetingoz E, Creasy GW, et al. Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data. Am J Obstet Gynecol. 2018;218(2):161-80. doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.576.
15. O'Brien JM, Adair CD, Lewis DF, Hall DR, DeFranco EA, Fusey S, et al. Progesterone vaginal gel for the reduction of recurrent preterm birth: primary results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ultrasound Obstet Gynecol. 2007;30(5):687-96. doi: 10.1002/uog.5158.
16. Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaidis KH. Progesterone and the Risk of Preterm Birth among Women with a Short Cervix. New Engl J Med. 2007;357(5):462-9. doi: 10.1056/nejmoa067815.
17. Cetingoz E, Cam C, Sakalli M, Karateke A, Celik C, Sancak A. Progesterone effects on preterm birth in high-risk pregnancies: a randomized placebo-controlled trial. Arch Gynecol Obstet. 2010;283(3):423-9. doi: 10.1007/s00404-009-1351-2.
18. Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, Fousey S, Baxter JK, Khandelwal M, et al. 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 Amp Gynecol. 2011;38(1):18-31. doi: 10.1002/uog.9017.
19. Norman JE, Marlow N, Messow CM, Shennan A, Bennett PR, Thornton S, et al. Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double-blind trial. Lancet. 2016;387(10033):2106-16. doi: 10.1016/s0140-6736(16)00350-0.
20. Higgins JP, Green S, editors. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [Internet]. New Jersey: Wiley & Sons, Incorporated, John; 2008. Available from: <https://doi.org/10.1002/9780470712184>.
21. Conde-Agudelo A, Romero R. Does vaginal progesterone prevent recurrent preterm birth in women with a singleton gestation and a history of spontaneous preterm birth? Evidence from a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. 2022;227(3):440-461.e2. doi: 10.1016/j.ajog.2022.04.023.
22. da Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MH, Zugaib M. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study. Am J Obstet Gynecol. 2003;188(2):419-24. doi: 10.1067/mob.2003.41.
23. Majhi P, Bagga R, Kalra J, Sharma M. Intravaginal use of natural micronised progesterone to prevent preterm birth: A randomised trial in India. J Obstet Gynaecol. 2009;29(6):493-8. doi: 10.1080/01443610902980878.
24. Akbari S. Evaluation of the effect of progesterone on prevention of preterm delivery and its complications. Sci J Kurd Univ Med Sci. 2009;3(14):11-9.
25. Modi R, Rathore AM, Arora R. Randomized trial of natural progesterone in prevention of preterm birth in high risk women. J Pediatr Obstet Gynecol. 2014:101-7.
26. Azaroon A, Ghorbani R, Aslebahar F. Vaginal progesterone on the prevention of preterm birth and neonatal complications in high risk women: A randomized placebo-controlled double-blind study. Int J Reprod Biomed. 2016;14(5):309-16. doi: 10.29252/ijrm.14.5.309.
27. Abdou AM. Role of vaginal progesterone in prevention of preterm labor in women with previous history of one or more previous preterm births. Open J Obstet Gynecol. 2018;(8):329-37. doi: 10.4236/ojog.2018.84036.
28. Crowther CA, Ashwood P, McPhee AJ, Flenady V, Tran T, Dodd JM, et al. Vaginal progesterone pessaries for pregnant women with a previous preterm birth to prevent neonatal respiratory distress syndrome (the PROGRESS study): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. PLoS Med. 2017;14(9):e1002390. doi: 10.1371/journal.pmed.1002390.
29. Conde-Agudelo A, Romero R. Vaginal progesterone for the prevention of preterm birth: who can benefit and who cannot? Evidence-based recommendations for clinical use. J Perinat Med. 2022;51(1):125-34. doi: 10.1515/jpm-2022-0462.
30. National Institute for Health and Care Excellence. 2022 exceptional surveillance of preterm labour and birth (NICE guideline NG25) [Internet]. NICE; 2015. 37 p. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng25>.
31. Shennan A, Suff N, Leigh Simpson J, Jacobsson B, Mol BW, et al. FIGO good practice recommendations on progestogens for prevention of preterm delivery. Int J Gynecol Amp Obstet. 2021;155(1):16-8. doi: 10.1002/ijgo.13852.
32. Kuon RJ, Voß P, Rath W. Progesterone – an Update of Evidence-Based Indications. Geburtshilfe Und Frauenheilkd. 2019;79(08):844-53. doi: 10.1055/a-0854-6472.
33. Luxenbourg D, Porat S, Romero R, Raif ND, Haj Yahya R, et al. The effectiveness of vaginal progesterone in reducing preterm birth in high-risk patients diagnosed with short cervical length after 24 weeks: A retrospective cohort study. Front Med (Lausanne). 2023;10:1130942. doi: 10.3389/fmed.2023.1130942.
34. Cam ME, Hazar-Yavuz AN, Cesur S, Ozkan O, Alenezi H, Turkoglu SH, et al. A novel treatment strategy for preterm birth: Intra-vaginal progesterone-loaded fibrous patches. Int J Pharm. 2020;588:119782. doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119782.
35. Zipori Y, Bachar G, Farago N, Lauterbach R, Weissman A, Beloosesky R, et al. Vaginal progesterone treatment for the prevention of preterm birth and intrahepatic cholestasis of pregnancy: A case-control study. Eur J Obstet Amp Gynecol Reprod Biol. 2020;253:117-20. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.08.043.
36. Kabiri D, Raif Neshar D, Luxenbourg D, Rottenstreich A, Rosenbloom JI, Ezra Y, et al. The role of vaginal progesterone for preterm birth prevention in women with threatened labor and shortened cervix diagnosed after 24 weeks of pregnancy. Int J Gynaecol Obstet. 2023;161(2):423-31. doi: 10.1002/ijgo.14465.
37. Nelson DB, Lafferty A, Venkatraman C, McDonald JG, Eckert KM, McIntire DD, et al. Association of Vaginal Progesterone Treatment With Prevention of Recurrent Preterm Birth. JAMA Netw Open. 2022;5(10):e2237600. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.37600.
38. Tkalic V, Poladych I. Immunohistochemical features of progesterone receptor expression in placental structures in preterm labor. Reprod Health Women. 2022;(6):18-21. doi: 10.30841/2708-8731.6.2022.267680.
39. D'Antonio F, Berghella V, Di Mascio D, Saccone G, Sileo F, Flacco ME, et al. Role of progesterone, cerclage and pessary in preventing preterm birth in twin pregnancies: A systematic review and network meta-analysis. Eur J Obstet Amp Gynecol Reprod Biol. 2021;261:166-77. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.04.023.
40. Diacci RC, Issah A, Williams KP, McAuliffe L, Aubin AM, McAuliffe JE, et al. Effectiveness of combined vaginal progesterone and cervical cerclage in preventing preterm birth: a systematic review and meta-analysis protocol. BMJ Open. 2021;11(6):e050086. doi: 10.1136/bmjopen-2021-050086.
41. Dang VQ, He YT, Pham HN, Trieu TT, Bui TQ, Vuong NT, et al. Effectiveness of cervical pessary compared to cervical cerclage with or without vaginal progesterone for the prevention of preterm birth in women with twin pregnancies and a short cervix: study protocol for a two-by-two factorial randomised clinical trial. BMJ Open. 2020;10(6):e036587. doi: 10.1136/bmjopen-2019-036587.
42. Bila V, Chernenka V. Inflammatory status of the genital tract of pregnant women with isthmic-cervical insufficiency when using cervical suture, obstetric pessary and progesterone therapy. Reprod Health Women. 2023;(7):55-60. doi: 10.30841/2708-8731.7.2023.292601.
43. Royal College of Obstetricians & Gynecologists. Obstetric Special Interest Training Modules (SITMs) | Premature Birth Prevention (PBP) [Internet]. 2024. Available from: <https://www.rcog.org.uk/media/dt1lrzay/premature-birth-prevention-sitm-2024-guide.pdf>.
44. Jain V, McDonald SD, Mundle WR, Farine D. Guideline No. 398: Progesterone for Prevention of Spontaneous Preterm Birth. J Obstet Gynaecol Can. 2020;42(6):806-12. doi: 10.1016/j.jogc.2019.04.012.
45. Ferreira A, Bernardes J, Gonçalves H. Risk Scoring Systems for Preterm Birth and Their Performance: A Systematic Review. J Clinical Med. 2023;12(13):4360. doi: 10.3390/jcm12134360.

Стаття надійшла до редакції 14.05.2024. – Дата першого рішення 17.05.2024. – Стаття подана до друку 20.06.2024