

## ПРОФИЛАКТИКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ\*

Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование

S.S. HASSAN<sup>1,2</sup>  
 R. ROMERO<sup>1,3,4</sup>  
 D. VIDYADHARI<sup>5</sup>  
 S. FUSEY<sup>6</sup>  
 J.K. BAXTER<sup>7</sup>  
 M. KHANDELWAL<sup>8</sup>  
 J. VIJAYARAGHAVAN<sup>9</sup>  
 Y. TRIVEDI<sup>10</sup>  
 P. SOMA-PILLAY<sup>11</sup>  
 P. SAMBAREY<sup>12</sup>  
 A. DAYAL<sup>13</sup>  
 V. POTAPOV<sup>14</sup>  
 J. O'BRIEN<sup>15,16</sup>  
 V. ASTAKHOV<sup>17</sup>  
 O. YUZKO<sup>18</sup>  
 W. KINZLER<sup>19</sup>  
 B. DATTEL<sup>20</sup>  
 H. SEHDEV<sup>21</sup>  
 L. MAZHEIKA<sup>22</sup>  
 D. MANCHULENKO<sup>23</sup>  
 M.T. GERVASI<sup>24</sup>  
 L. SULLIVAN<sup>25</sup>  
 A. CONDE-AGUDELO<sup>1</sup>  
 J.A. PHILLIPS<sup>26</sup>  
 G.W. CREASY<sup>27</sup>

1. Перинатологическое исследовательское отделение, Национальный институт здоровья ребенка и развития человека им. Юнис Кеннеди Шрайвер/Национальный Институт здравоохранения/Отделение здравоохранения, Бетезда и Детройт, США

2. Отделение акушерства и гинекологии, Государственный университет Уэйна/Медицинский центр Детройта, Женский госпиталь им. Nutzel, Детройт, США

3. Центр молекулярной медицины и генетики, Государственный университет Уэйна, Детройт, США

4. Отделение эпидемиологии Мичиганского государственного университета, Восточный Лансинг, США

5. Отделение акушерства и гинекологии, Институт медицинских наук MediCity, Андхра Прадеш, Индия

6. Отделение акушерства и гинекологии, Правительственный медицинский колледж и Госпиталь, Махараштра, Индия

Преждевременные роды – основная причина перинатальной заболеваемости и смертности, и их профилактика является важной задачей для здравоохранения [1]. В 2005 г. 12,9 млн младенцев в мире были рождены раньше срока [2]. Укорочение шейки матки (ШМ), выявленное при УЗИ, является важным предиктором преждевременных родов [3–25]. В связи с этим внедрение программы скрининга всех беременных, в ходе которой возможно проведение клинического вмешательства, в состоянии предотвратить преждевременные роды и улучшить неонатальные исходы [26]. С этой целью были рассмотрены такие способы вмешательства, как применение прогестерона [27], серкляж (наложение шва) ШМ [28–34] и введение пессария [35].

Проведенное рандомизированное клиническое исследование (РКИ) эффективности вагинального применения прогестерона в капсулах для предотвращения преждевременных родов (на сроках беременности < 34 нед) у женщин с укороченной ШМ (15 мм и меньше) показало снижение частоты преждевременных родов на 44% (19,2 против 34,4%, относительный риск [ОР] 0,56; 95% доверительный интервал [ДИ]: 0,36–0,86). Однако эти результаты не ассоциировались со значительным улучшением неонатальных исходов [27]. Кроме того, вторичный анализ РКИ [36] по вагинальному применению прогестерона у пациенток с анамнезом преждевременных родов показал, что назначение прогестерона было связано: с задержкой укорочения ШМ [37] (тогда как беременность прогрессировала); с более низкой частотой преждевременных родов; с меньшим числом случаев поступления в отделение неонатальной интенсивной терапии (ОНИТ) и с сокращением длительности пребывания в нем [38].

Представленное исследование было проведено с целью определения эффективности и безопасности вагинального применения про-

гестерона в форме геля для снижения частоты преждевременных родов до 33 нед у бессимптомных беременных с укорочением ШМ, выявленным с помощью УЗИ, во II триместре беременности.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### Дизайн исследования и его участницы

Проспективное рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое многоцентровое международное исследование (III фаза) проводилось в параллельных группах в период с марта 2008 по ноябрь 2010 г. и было одобрено комиссией по рассмотрению каждого из участвующих в нем центров. Перед началом исследования пациентки дали письменное информированное согласие на участие в нем. В скрининг включали женщин на сроках беременности от 19 + 0 до 23 + 6 нед. Во время скринингового визита определяли длину ШМ и гестационный возраст.

Критериями включения в исследование служили:

- одноплодная беременность;
- срок беременности от 19 + 0 до 23 + 6 нед;
- длина ШМ по данным трансвагинального УЗИ от 10 до 20 мм;
- асимптоматичность, т.е. отсутствие признаков или симптомов преждевременных родов.

Субъекты исследования были рандомизированы на вагинальное применение прогестерона в форме геля или плацебо, начиная с 20-й недели до 23-й + 6 нед. Расчет гестационного возраста основывался на дате последней менструации (со слов женщин) и данных биометрии плода [39].

Критериями исключения были:

- запланированный серкляж;
- острая дилатация ШМ;
- аллергические реакции на прогестерон;
- текущее или недавнее лечение прогестеном в течение последних 4 нед;

\*Вагинальный прогестерон снижает частоту преждевременных родов у женщин с УЗИ признаками укороченной шейки матки. Статья опубликована в журнале Ultrasound Obstet. Gynecol. 2011; 38 : 18 - 31

хронические заболевания, которые могут мешать участию в исследовании или оценке результатов лечения (судороги, психические расстройства, неконтролируемая хроническая артериальная гипертензия, застойная сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, неконтролируемый сахарный диабет с дисфункцией органов-мишеней, острый тромбоз или тромбоз венозные расстройства, гормон-ассоциированный тромбоз или тромбоз венозные нарушения в анамнезе, острая дисфункция печени, наличие или подозрение на злокачественную опухоль молочной железы или половых органов);

грубые аномалии плода или диагностированные хромосомные аномалии;

анатомические пороки развития матки, например двууголая матка, перегородчатая матка;

вагинальные кровотечения;

диагностированный или подозреваемый клинически хориоамнионит.

Все врачи УЗИ, проводившие УЗИ длины ШМ, были обязаны участвовать в программе обучения и получить сертификат, прежде чем проводить скрининг пациенток. Кроме того, ультразвуковые снимки вошедших в исследование женщин просматривались главным врачом УЗИ для обеспечения надлежащего качества. За рандомизацию и управление данными был ответствен независимый информационный координационный центр. Мониторы клинического исследования (Venn Life Sciences [Сен-Лоран, Квебек, Канада] и PharmOlam International [Хьюстон, Техас, США]) осуществляли планирование, регулярные выезды на места в каждый центр, начиная от начала испытания и до его завершения; самостоятельно оценивали соответствие исследования протоколу; своевременно проводили сбор информации, контроль качества, полноты и точности данных в соответствии с рекомендациями Международной конференции по гармонизации (International Conference on Harmonization), а также Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration) и Руководствами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) [40, 41]. В трайл были включены 44 центра из десяти стран.

### РАНДОМИЗАЦИЯ И «ОСЛЕПЛЕНИЕ» ИССЛЕДОВАНИЯ

Распределение рандомизации составило 1:1 (вагинальный прогестерон в геле:плацебо) и завершено с использованием системы централизованного интерактивного речевого ответа (Interactive Voice Response, IVR).

Распределение маскирования (сокрытия) осуществлялось тремя способами. Во-первых, комплекты препаратов для участниц исследования в каждом месте проведения наблюдений были пронумерованы независимо от лечения в рандомизированных блоках, чтобы избежать возможности выявления назначаемого препарата. Во-вторых, система IVR (благодаря генерации лекарственных назначений для каждой новой пациентки) указывала, какой номер комплекта должна была применять женщина. В-третьих, упаковки исследуемого препарата, аппликаторы и их содержание (вагинальный прогестерон и плацебо) были идентичны по внешнему виду.

### ПРОЦЕДУРЫ

Все препараты, необходимые в течение всего периода лечения для рандомизированных беременных, были включены в комплект лекарственных средств, который назначали им при каждом визите, с целью предотвращения ошибочной выдачи препаратов. Перед их выдачей у каждой участницы исследования был собран лекарственный, демографический, медицинский, акушерской анамнез и проведено физикальное обследование. Лечение должно было начаться в период между 20-й + 0 и 23-теей + 6 нед гестационного возраста. Женщины самостоятельно принимали назначенное им лекарство один раз в сутки утром.

Пациенток проинформировали о том, что они должны посещать центр исследования каждые две недели. Во время всех визитов проводили опрос для выявления неблагоприятных реакций, использования сопутствующей терапии и соблюдения комплаенса приема исследуемого препарата. Женщин просили вернуть неиспользованные исследуемые препараты предыдущих двух недель и также определяли их комплаенс, основанный на количестве использованного лекарственного средства.

Исследование препарата длилось до 36 + 6 нед беременности, разрыва плодных оболочек или родов, в зависимости от того, что происходило в первую очередь. Оба препарата – вагинальный гель прогестерона (Prochieve® 8% также известный как Crinone® 8%) и плацебо – были предоставлены компанией Columbia Laboratories, Inc (Ливингстон, штат Нью-Джерси, США) в виде мягкого, от белого до серого, геля, расфасованного в одноразовые цельные белые полиэтиленовые вагинальные аппликаторы с откручивающимся верхом. Гель прогестерона и плацебо были одинаковыми по внешнему виду. Каждый аппликатор вмещал 1,125 г геля, содержащего 90 мг прогестерона или плацебо, и был завернут и опечатан в немаркированную обертку из фольги. Оба препарата (прогестерон и плацебо) поставлялись в коробках по 14 аппликаторов в каждой и были

7. Университет Томаса Джефферсона, Отделение акушерства и гинекологии, Филадельфия, США

8. Отделение акушерства и гинекологии, Госпиталь при Университете Купера, г. Камден, США

9. Отделение акушерства и гинекологии, Медицинский колледж и госпиталь им. Шри Рамчандра, Тамил Наду, Индия

10. Отделение гинекологии, Госпиталь им. Sheth L.G., Гуярат, Индия

11. Отделение акушерства и гинекологии, Академический госпиталь им. Стива Бико, Претория, Южная Африка

12. Отделение акушерства и гинекологии, Медицинский колледж и Саксонский общий госпиталь, Махараштра, Индия

13. Отделение акушерства и гинекологии и здоровья женщины, Медицинский колледж им. Альберта Эйнштейна/Медицинский центр им. Монтефиоре, Бронкс, США

14. Кафедра акушерства и гинекологии Днепропетровской государственной медицинской академии, ГУ «Городской роддом № 1», Днепропетровск, Украина

15. Перинатальный диагностический центр, Центральный баптистский госпиталь, Лексингтон, США

16. Кафедра акушерства и гинекологии, Университет Кентуки, Лексингтон, США

17. Кафедра акушерства и гинекологии Донецкого национального медицинского университета им. Максима Горького, ГУ «6-я Центральная городская клиническая больница», Донецк, Украина

18. Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Украинского государственного института репродуктологии человека при НМАПО им. П.Л. Шупика, Первая печерская региональная антенатальная амбулаторная клиника, Киев, Украина

19. Университетский госпиталь им. Уинтропа, Центр клинических исследований, Минеола, США

20. Отделение акушерства и гинекологии, Медицинская школа Восточной Вирджинии, Норфолк, США

21. Пенсильванский университет здравоохранения, Пенсильванский госпиталь, Филадельфия, США

22. Учреждение общественного здравоохранения «Первая городская клиника», Минск, Беларусь

23. Антенатальное отделение дневного стационара муниципального учреждения здравоохранения «Городской роддом № 1», Черновцы, Украина

24. Отделение акушерства и гинекологии, Госпиталь Падуа, Падуа, Италия

25. Отделение биостатистики Бостонского университета, Школа общественного здравоохранения, Бостон, США

26. Компания «Sage Statistical Solutions», Inc., Эльфанд, США

27. Лаборатории Колумбийского университета, Inc., Ливингстон, США



\* Тест Кохрана-Мантеля-Хензеля (Cochran-Mantel-Haenszel, СМН-тест) – статистически сравнивает две группы по двоичному ответу с поправкой на изменения заданных переменных. Исходные данные представлены в виде серии К 2х2 таблиц сопряженности, где К – число слоев. При вычислениях используется переменная слоев (ковариация) и определяется, значительно ли отличаются категории этой переменной по своему отношению шансов от 1 (или другой величины). Традиционно каждой строке таблицы соответствуют значения назначаемого лечения группы (например, «Плацебо»), а столбцам результат этого значения (например, «Без изменений» или «Совершенствование»)

помечены уникальным номером комплекта. Участницы исследования при рандомизации и при каждом последующем визите получали двухнедельный набор препарата. Кроме того, в момент рандомизации им давали однонедельный аварийный комплект, а также во время периода лечения при следующем посещении, если была необходимость в использовании дополнительных аппликаторов.

Пациентки, у которых произошли преждевременные роды во время исследования, получали лечение в соответствии со стандартной практикой участвующих в исследовании учреждений: были госпитализированы, им были показаны постельный режим, внутривенное введение жидкости, токолитическая терапия, а также назначение стероидных средств при наличии клинических показаний. Применение исследуемого препарата было продолжено в ходе терапии по поводу преждевременных родов, вплоть до родов (при отсутствии преждевременного разрыва плодных оболочек). Материнские и неонатальные исходы фиксировали в процессе всего участия в исследовании, а также после родов и отмены использования стандартизированной электронной типовой формы отчетности.

Экстренный серкляж выполняли после рандомизации в том случае, если имелись следующие критерии:

- 21-26 нед гестационного возраста;
- раскрытие ШМ > 2 см;
- видимые плодные оболочки;
- интактные плодные оболочки;
- отсутствие сокращений матки, клинических признаков хориоамнионита и значительного вагинального кровотечения.

Первичной конечной точкой данного исследования были преждевременные роды до 33 нед беременности. Ключевыми вторичными конечными точками являлись: неонатальная заболеваемость, в том числе респираторный дистресс-синдром (РДС), бронхолегочная дисплазия, внутрижелудочковое кровоизлияние III или IV класса, перивентрикулярная лейкомаляция, подтвержденный сепсис, некротизирующий энтероколит и перинатальная смертность (смерть плода или новорожденного). Также для оценки перинатальной смертности и неонатальной заболеваемости были использованы четыре совокупных балла конечных результатов (любой исход, две 0-4 шкалы и шкала 0-6). Определение индивидуальных результатов и совокупных баллов проводили согласно дополнительным интернет-ресурсам (приложение S1). Результаты в баллах (0-4, 0-6) присваивали согласно порядковым значениям, основанным на числе патологических исходов от 0 до 3 или от 0 до 5; наибольшее число (4 или 6) соответствовало такому исходу как смерть. Также в качестве порядкового значения одного из 0-4 баллов было использовано

количество дней, проведенных в ОНИТ. Другие заранее оговоренные вторичные исходы включали преждевременные роды до 28; 35 и 37 нед беременности, рост, вес и окружность головы новорожденного и наличие врожденных аномалий. Также была оценена частота неблагоприятных событий, связанных с лечением (см. он-лайн приложение S2 для определения нежелательных эффектов). Все результаты были определены, а база данных была заблокирована до момента вскрытия кода рандомизации.

### СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Согласно нашей оценке, объем выборки, равный 450 женщинам (по 225 в группе лечения), будет иметь мощность > 90% (двусторонний альфа-уровень 0,05) для того чтобы выявить снижение на 55% частоты преждевременных родов до 33 нед беременности – от 22% в группе плацебо до 9,9% в группе использования вагинальной формы прогестерона.

Анализ исследования проводили путем использования трех разных способов.

1. Анализ intent-to-treat (ИТТ) – анализ результатов исследования в соответствии с исходно назначенным препаратом. Все участницы распределены либо на применение вагинального прогестерона, либо плацебо; лица без задокументированной даты родов исключались.

2. Анализ эффективности лечения беременных, которые принимали хотя бы одну дозу плацебо или прогестерона. Женщины, получавшие плацебо и не имевшие задокументированной даты родов, рассматривались как поступившие в срок (37 нед беременности); у лиц, получавших прогестерон и не имевших задокументированной даты родов, в качестве таковой использовали дату последнего визита.

3. Анализ соблюдения комплаенса – в отношении пациенток, использовавших как минимум 80% исследуемого препарата, которым не проводили серкляж и которые не были потеряны из последующего наблюдения.

Первичная конечная точка исследования – преждевременные роды до 33 нед – была проанализирована с использованием теста Кохрана-Мантеля-Хензеля (Cochran-Mantel-Haenszel, СМН-тест)\*. Р-значение было оценено по двустороннему уровню значимости теста в 5%. Также был выполнен анализ первичной конечной точки эффективности с помощью многомерной логистической регрессии, в который были включены нижеследующие переменные: группы лечения, исследовательские центры, группы риска, гестационный возраст на момент приема первой дозы препарата, возраст матери, длина ШМ, индекс массы тела (ИМТ) и раса. Для измерения степени эффекта использовали показатели ОР и 95% ДИ. ОР первичной конечной точки был рассчитан без поправки, с частичной поправкой (на исследовательские

центры и группы риска), а также с полной поправкой с помощью многомерной логистической регрессии. Кроме того, мы рассчитали количество нуждающихся в лечении [42], 95% ДИ для первичного исхода и наиболее частые осложнения при преждевременных родах.

Независимая комиссия по данным и мониторингу безопасности (Data and Safety Monitoring Board, DSMB) рассмотрела неослепленные данные, касающиеся безопасности (но не эффективности) после того, как примерно у 50% пациенток произошли роды. Наблюдаемая частота нежелательных явлений не превышала ожидаемой или таковой, которая была указана в информированном согласии. DSMB рекомендовала продолжить исследование без внесения изменений в протокол или в информированное согласие. Это исследование зарегистрировано на ClinicalTrials.gov под номером NCT00615550.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из 32 091 женщины, которым было выполнено УЗИ длины ШМ в период с 19-й + 0 до 23-й + 6 нед беременности, у 733 (2,3%) из них длина ШМ составила 10-20 мм. Дали согласие на участие в исследовании и были рандомизированы 465 пациенток, семь из которых были потеряны на этапе дальнейшего наблюдения (одна женщина применяла вагинальный гель прогестерона, шесть – плацебо). Таким образом, в набор ИТТ-анализа вошло 458 беременных: 235 – вводили вагинально прогестерон в форме геля, 223 – плацебо.

На рисунке 1 показана схема распределения участниц исследования (см. он-лайн приложение S3 для получения детальной информации относительно положения пациенток).

Дата окончания исследования соответствовала дате родов последней беременной. Из 458 женщин 72 (16%) в анамнезе имели преждевременные роды на сроках беременности 20-35 нед.

Основные характеристики пациенток группы плацебо и группы прогестерона были сопоставимы (табл. 1). Не имелось никаких различий между обеими группами в средней продолжительности лечения (14,3 нед в группе прогестерона и 13,9 нед в группе плацебо) или в комплаенсе приема препарата по сообщениям исследователей (93,3% [стандартное отклонение ± 13,1%] в группе прогестерона и 94,0% [стандартное отклонение ± 12,7%] в группе плацебо). История хирургического вмешательства на ШМ имела у 9,4% (22 из 235) женщин, определенных в группу получения прогестерона, и у 12,6% (28 из 223) – группы плацебо (p = 0,20). Экстренный серкляж ШМ был выполнен 16 лицам (10 в группе прогестерона и 6 в группе плацебо; p = 0,46) после рандомизации.



У пациенток, получавших вагинально прогестерон в геле, наблюдалась более низкая частота преждевременных родов до 33 нед беременности по сравнению с группой плацебо (8,9% [n = 21] против 16,1% [n = 36] соответственно; ОР 0,55; 95% ДИ: 0,33-0,92; p = 0,02; скорректированные ОР 0,54; 95% ДИ: 0,33-0,89; p = 0,01). Таким образом, 14 женщин с длиной ШМ 10-20 мм нуждались в лечении прогестероном в форме вагинального геля для предотвращения одного случая преждевременных родов до 33 нед беременности (95% ДИ: 8-87). Даже после того, как были сделаны поправки на исследовательские центры, группы риска, лечение групп, гестационный возраст на момент приема первой дозы, возраст матери, длину ШМ, ИМТ и расу путем многомерного логистического регрессионного анализа, эффект вагинального геля прогестерона оставался значительным для первичной конечной точки (скорректированные ОР 0,52; 95% ДИ: 0,31-0,91; p = 0,02). Не было выявлено взаимосвязи между лечением и видом исследовательского центра (p = 0,2). У женщин без анамнеза преждевременных родов (84% популяции) применение прогестерона в геле ассоциировалось со значительным снижением частоты преждевременных родов до 33 нед (7,6% [15/197] против 15,3% [29/189]; ОР 0,50; 95% ДИ: 0,27-0,90; p = 0,02). Тем не менее снижение частоты преждевременных родов у женщин с таковыми в анамнезе на сроках беременности от 20 до 35 нед не достигло статистической значимости (15,8% [6/38] против 20,6% [7/34]; ОР 0,77; 95% ДИ: 0,29-2,06; p = 0,60).

Использование прогестерона в форме вагинального геля также ассоциировалось со значительным снижением частоты преждевременных родов на сроках до 35 нед (14,5% [n = 34] против

РИС. 1. СХЕМА РАСПРЕДЕЛЕНИЯ УЧАСТНИЦ ИССЛЕДОВАНИЯ

ТАБЛИЦА 1.

Параметры	Вагинальный прогестерон (n = 235)	Плацебо (n = 223)
<b>Возраст (лет):</b> медиана (интервал)	25,3 (18-44)	25,6 (18-41)
межквартильный размах	(21,8-30,3)	(21,9-29,4)
среднее (стандартное отклонение)	26,5 (5,8)	26,2 (5,1)
<b>Раса, n (%):</b> афро-американская	76 (32)	67 (30)
азиатская	76 (32)	74 (33)
кавказская	73 (31)	70 (31)
другая раса	10 (4)	12 (5)
<b>ИМТ (кг/м<sup>2</sup>):</b> медиана (интервал)	24,5 (14-47)	23,6 (14-50)
межквартильный размах	(20,4-30,0)	(20,5-29,2)
среднее (стандартное отклонение)	25,6 (6,3)	25,3 (6,8)
<b>Акушерский анамнез, n (%):</b> нерожавшие	125 (53)	126 (57)
без анамнеза преждевременных родов*	204 (87)	195 (87)
≥ 1 преждевременных родов в анамнезе*	31 (13)	28 (13)
<b>Длина ШМ (мм):</b> медиана (интервал)	18 (10-21)	18 (10-20)
межквартильный размах	(16-19)	(15-19)
среднее (стандартное отклонение)	17 (2,5)	17 (2,8)
<b>Гестационный возраст в первой дозе прогестерона (недели):</b> медиана (интервал)	21,7 (19-25)	21,7 (17-25)
межквартильный размах	(20,7-23,0)	(20,4-22,9)
среднее (стандартное отклонение)	21,9 (1,4)	21,7 (1,4)
<b>Длительность терапии (недели):</b> медиана (интервал)	14,3 (0-18)	13,9 (0-18)
межквартильный размах	(12,6-15,7)	(10,9-15,7)
среднее (стандартное отклонение)	13,0 (4,2)	12,5 (4,7)
<b>Комплаенс (%):**:</b> медиана (интервал)	99,2 (6-100)	100 (0-100)
межквартильный размах	(92,7-100)	(93,0-100)
среднее (стандартное отклонение)	93,3 (13,1)	94,0 (12,7)

ТАБЛИЦА 1. ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ ЖЕНЩИН, РАНДОМИЗИРОВАННЫХ НА ТЕРАПИЮ ВАГИНАЛЬНЫМ ГЕЛЕМ ПРОГЕСТЕРОНА ИЛИ ПЛАЦЕБО

\* Роды на сроках > 20 и < 32 нед

\*\*Комплаенс рассчитывали с момента последнего посещения по следующей формуле: (кол-во использованных вагинальных аппликаторов/ кол-во вагинальных аппликаторов, которые должны были использоваться) × 100. Каждые 2 нед определяли процент соответствия и комплаенс для конкретной пациентки на основе среднего значения всех визитов. Определение понятия «комплаенс» было основано на указанных выше формуле и проценте, а комплаентные пациентки определялись как таковые, комплаенс которых составил в среднем > 80%

23,3% [n = 52]; ОР 0,62; 95% ДИ: 0,42-0,92; p = 0,02) и до 28 нед беременности (5,1% [n = 12] против 10,3% [n = 23]; ОР 0,50; 95% ДИ: 0,25-0,97; p = 0,04).

На рисунке 2 представлен анализ выживаемости пациенток во всем ИТТ-анализе набора (рис. 2 а), у пациенток без преждевременных родов в анамнезе (рис. 2 б) и у пациенток с преждевременными родами в анамнезе (рис. 2 в). Кривые демонстрируют разделение между женщинами, принимавшими вагинально прогестерон, и группы плацебо. Не было выявлено никакого различия в доле пациенток, которые родили до 37 нед, так как кривые сходятся и дублируются в этой точке. Объяснением этому может служить применение вагинального прогестерона, благодаря которому роды происходили на более позднем

сроке беременности у тех женщин, у которых риск преждевременных родов был очень высоким. Кроме того, применение этого препарата ассоциировалось со значительным снижением частоты рождения детей весом < 1500 г (6,4% [15/234] против 13,6% [30/220], ОР 0,47; 95% ДИ: 0,26-0,85; p = 0,01) (табл. 2).

С точки зрения исходов для новорожденных, родившихся у матерей, получавших прогестерон, частота РДС у них была значительно ниже, чем у родившихся у женщин группы плацебо (3,0% [n = 7] против 7,6% [n = 17]; ОР 0,39; 95% ДИ: 0,17-0,92; p = 0,03). Число больных, требующих лечения (number needed to treat), составило 22 (95% ДИ: 12-186). Этот эффект оставался значимым после поправки на исследовательские центры и группы риска (ОР 0,40; 95% ДИ: 0,17-0,94; p = 0,03). Другие неонатальные исходы приведены в таблице 2. Также были рассчитаны предварительные совокупные баллы для оценки перинатальной смертности/неонатальной заболеваемости. Частота любой заболеваемости и смертности была достоверно ниже у новорожденных тех матерей, которые использовали вагинальный гель прогестерона по сравнению с детьми тех женщин, которые получали плацебо (7,7% [n = 18] против 13,5% [n = 30]; ОР 0,57, 95% ДИ: 0,33-0,99; p = 0,04). Составные баллы «0-4 шкалы без ОНИТ» и «0-6 шкалы без ОНИТ» также были значительно меньше в группе прогестерона по сравнению с группой плацебо (p < 0,05 для обоих сравнений). После внесения поправок на центры исследования и группы риска влияние применения вагинальной формы прогестерона на составные баллы перинатальной смертности/заболеваемости новорожденных («любой заболеваемости/случая смерти», «0-4 шкалы без ОНИТ» и «0-6 шкалы без ОНИТ») сохраняло тенденцию к улучшению этих показателей (p = 0,054, p = 0,065 и p = 0,065 соответственно).

Нежелательные явления были сопоставимы между пациентками группы плацебо и группы прогестерона. Так, частота побочных действий, связанных с лечением, достоверно не различалась у женщин обеих групп (12,8% [n = 30] против 10,8% [n = 24], ОР 1,19, 95% ДИ: 0,72-1,96; p = 0,51). Наиболее частыми побочными эффектами, выявленными приблизительно у 2% лиц, были вагинальный зуд, выделения из влагалища, вагинальный кандидоз и тошнота. Вместе с тем ни у плодов, ни у новорожденных не было обнаружено опасного влияния прогестерона [43]. Также не выявлено значимых различий в способе родов. Зарегистрирован случай врожденной аномалии в группе женщин, применявших прогестерон, и три аномалии в группе плацебо (ОР 0,32; 95% ДИ: 0,03-3,02; p = 0,29). Медианы оценки по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте были сопоставимы между исследуемыми группами.

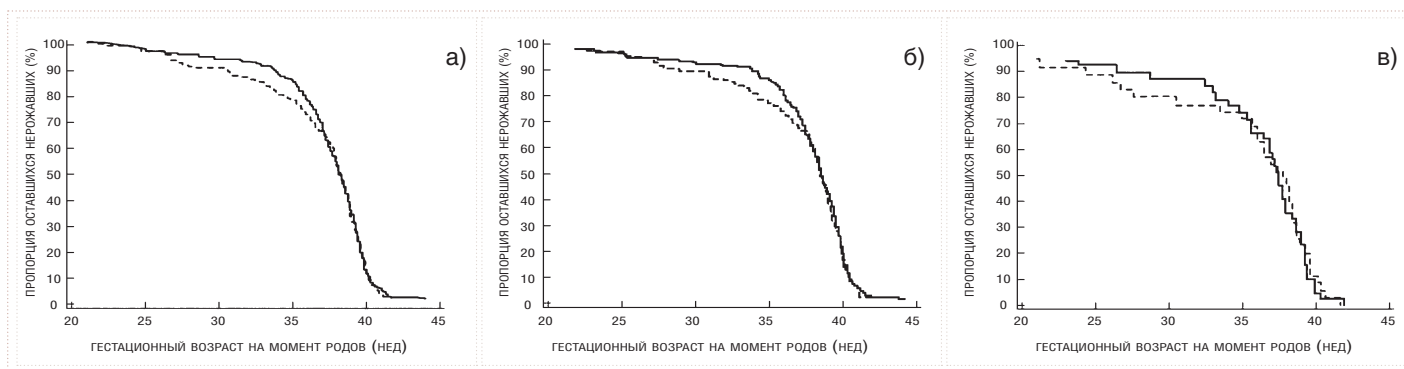


РИС. 2.

**АНАЛИЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПАРАМЕТРОВ ИТТ-АНАЛИЗА ПОКАЗЫВАЕТ ДОЛЮ ПАЦИЕНТОК, КОТОРЫЕ ЕЩЕ НЕ РОДИЛИ: ГРУППА ПРОГЕСТЕРОНА (НЕПРЕРЫВНАЯ ЛИНИЯ) ПО СРАВНЕНИЮ С ПЛАЦЕБО (ПУНКТИРНАЯ ЛИНИЯ)**

- (а) Вся популяция (женщины с и без преждевременных родов в анамнезе) (группа прогестерона, n = 235, группа плацебо, n = 223)
  - (б) Пациентки без анамнеза преждевременных родов (группа прогестерона, n = 197, группа плацебо, n = 189)
  - (в) Пациентки с анамнезом преждевременных родов (группа прогестерона, n = 38, группа плацебо, n = 34)
- p > 0,05 для всех сравнений

**АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРОЛечЕННЫХ ПАЦИЕНТОК**

Из 465 рандомизированных женщин 459 – получили хотя бы одну дозу исследуемого препарата (235 – вагинальный гель прогестерона, 224 – плацебо) и представляли собой «аналитический набор лечившихся пациенток». Из них 16% (71 женщина) имели в анамнезе преждевременные роды на сроке от 20 до 35 нед беременности.

Не существовало никаких различий между обеими группами в отношении основной

После внесения поправок на исследовательские центры и группы риска (анамнез преждевременных родов), эффект вагинальной формы прогестерона оставался значительным в отношении снижения первичной конечной точки – частоты преждевременных родов до 33 нед беременности (8,9% [21/235] против 15,2% [34/224]; ОР 0,56; 95% ДИ: 0,33-0,93; p=0,02), а также частоты РДС (3,0% [7/235] против 7,1% [16/224]; ОР 0,42; 95% ДИ: 0,18-0,97; p = 0,04). Были рассчитаны предварительные составные баллы, оценивающие перинатальную смертность/неонатальную за-

ТАБЛИЦА 2.

Исход	Вагинальный прогестерон (n, %)	Плацебо (n, %)	ОР (95% ДИ)	p
<b>Первичный. Преждевременные роды &lt; 33 нед</b>	21/235 (8,9)	36/223 (16,1)	0,55 (0,33–0,92)	0,020
<b>Вторичный. Преждевременные роды &lt; 28 нед</b>	12/235 (5,1)	23/223 (10,3)	0,50 (0,25–0,97)	0,036
Преждевременные роды < 35 нед	34/235 (14,5)	52/223 (23,3)	0,62 (0,42–0,92)	0,016
Преждевременные роды < 37 нед	71/235 (30,2)	76/223 (34,1)	0,89 (0,68–1,16)	0,376
РДС	7/235 (3,0)	17/223 (7,6)	0,39 (0,17–0,92)	0,026
Бронхолегочная дисплазия	4/235 (1,7)	5/223 (2,2)	0,76 (0,21–2,79)	0,678
Подтвержденный сепсис	7/235 (3,0)	6/223 (2,7)	1,11 (0,38–3,24)	0,853
Некротизирующий энтероколит	5/235 (2,1)	4/223 (1,8)	1,19 (0,32–4,36)	0,797
Внутрижелудочковое кровоизлияние, III/IV класс	0/235 (0,0)	1/223 (0,5)	0,32 (0,01–7,73)**	0,305
Перивентрикулярная лейкомаляция	0/235 (0,0)	0/223 (0,0)	н/о***	н/о***
Перинатальная смерть	8/235 (3,4)	11/223 (4,9)	0,69 (0,28–1,68)	0,413
Фетальная смерть	5/235 (2,1)	6/223 (2,7)	0,79 (0,25–2,57)	0,700
Неонатальная смерть	3/235 (1,3)	5/223 (2,2)	0,57 (0,14–2,35)	0,431
<b>Составные баллы исходов: – любое заболевание/смертельный исход</b>	18/235 (7,7)	30/223 (13,5)	0,57 (0,33–0,99)	0,043
- 0-4 без ОНИТ*				0,048
- 0-4 с ОНИТ*				0,068
- 0-6 без ОНИТ*				0,048
Масса тела < 2500 г	60/234 (25,6)	68/220 (30,9)	0,83 (0,62–1,11)	0,213
Масса тела < 1500 г	15/234 (6,4)	30/220 (13,6)	0,47 (0,26–0,85)	0,010

характеристики пациенток – средней продолжительности лечения (14,3 нед для группы прогестерона и 13,9 нед для группы плацебо) и среднем комплаенсе исследуемого препарата, о котором сообщали исследователи (93,3% [стандартное отклонение ± 13,1%] для группы прогестерона, 94,5% [стандартное отклонение ± 10,9%] в группе плацебо). В таблице 3 представлены результаты первичных и вторичных исходов этих пациенток.

болеваемость: 0-4 шкала без поступления в ОНИТ, 0-4 шкала с госпитализацией и 0-6 шкала без поступления в ОНИТ (p = 0,113; 0,103 и 0,113 соответственно для прогестерона против плацебо).

Нежелательные явления были сопоставимы между пациентками обеих групп исследования. Частота побочных эффектов, связанных с лечением, значимо не отличалась у женщин, применяющих прогестерон по сравнению с

ТАБЛИЦА 2. ИТТ-АНАЛИЗ У ЖЕНЩИН, ПРИМЕНЯВШИХ ВАГИНАЛЬНО ПРОГЕСТЕРОН В СРАВНЕНИИ С ПОЛУЧАВШИМИ ПЛАЦЕБО (Нескорректированные ОР и 95% ДИ рассчитаны с использованием СМН-теста)

\*Частота перинатальной смертности/неонатальной заболеваемости составных баллов приведены в приложении S4 в интернете  
 \*\* Основывается на логистической оценке с поправкой на непрерывность  
 \*\*\* н/о – не определяли

ТАБЛИЦА 3.

Исход	Вагинальный прогестерон (n, %)	Плацебо (n, %)	ОР (95% ДИ)	p*	Поправочный ОР** (95% ДИ)	p**
Первичный. Преждевременные роды < 33 нед	21 (8,9)	34 (15,2)	0,59 (0,35–0,98)	0,040	0,56 (0,33–0,93)	0,022
Вторичный. Преждевременные роды < 28 нед	12 (5,1)	21 (9,4)	0,54 (0,27–1,08)	0,077	0,55 (0,28–1,08)	0,075
Преждевременные роды < 35 нед	34 (14,5)	50 (22,3)	0,65 (0,44–0,96)	0,030	0,61 (0,41–0,90)	0,012
Преждевременные роды < 37 нед	71 (30,2)	74 (33,0)	0,91 (0,70–1,20)	0,516	0,89 (0,68–1,15)	0,377
РДС	7 (3,0)	16 (7,1)	0,42 (0,17–0,99)	0,041	0,42 (0,18–0,97)	0,036
Бронхолегочная дисплазия	4 (1,7)	5 (2,2)	0,77 (0,21–2,80)	0,683	0,78 (0,21–2,83)	0,701
Подтвержденный сепсис	7 (3,0)	5 (2,2)	1,33 (0,43–4,14)	0,617	1,37 (0,45–4,17)	0,577
Некротизирующий энтероколит	5 (2,1)	4 (1,8)	1,19 (0,32–4,38)	0,792	1,21 (0,34–4,30)	0,769
Внутрижелудочковое кровоизлияние, III/IV класс	0	1 (0,5)	0,32 (0,01–7,76)***	0,306	0,32 (0,01–7,48)***	0,307
Перивентрикулярная лейкомаляция	0	0	н/о****	н/о****	н/о****	н/о****
Перинатальная смерть	8 (3,4)	10 (4,5)	0,76 (0,31–1,90)	0,559	0,78 (0,31–1,97)	0,596
Неонатальная смерть	3 (1,3)	5 (2,2)	0,57 (0,14–2,37)	0,435	0,57 (0,14–2,36)	0,436
Любое заболевание/смертельный исход	18 (7,7)	28 (12,5)	0,61 (0,35–1,08)	0,085	0,62 (0,36–1,08)	0,088
Масса тела < 2500 г	60/234 (25,6)	67/218 (30,7)	0,83 (0,62–1,12)	0,229	0,83 (0,62–1,11)	0,204
Масса тела < 1500 г	15/234 (6,4)	29/218 (13,3)	0,48 (0,27–0,87)	0,014	0,49 (0,27–0,88)	0,014

ТАБЛИЦА 3. АНАЛИЗ ПРОЛЕЧЕННЫХ ПАЦИЕНТОК, ПОЛУЧАВШИХ ВАГИНАЛЬНО ПРОГЕСТЕРОН В СРАВНЕНИИ С ГРУППОЙ ПЛАЦЕБО

\*Нескорректированный ОР и 95% ДИ рассчитаны с использованием СМН-теста

p-значение также основано на данном тесте

\*\* ОР и 95% ДИ рассчитаны с использованием СМН-теста, а p-значение основано на СМН-тесте с поправкой на исследовательские центры и группу риска

\*\*\* Основывается на логистической оценке с поправкой на непрерывность

\*\*\*\* н/о – не определяли

теми, кто получал плацебо (12,8% [30/235] против 10,7% [24/224]; ОР 1,14; 95% ДИ: 0,72–1,80; p = 0,59). Наиболее частыми побочными эффектами, связанными с лечением и отмечавшимися приблизительно у 2% женщин, были вагинальный зуд, выделения из влагалища, вагинальный кандидоз и тошнота. Но ни у плода, ни у новорожденного не было обнаружено опасного влияния прогестерона в форме вагинального геля [43]. Значимых различий в методе родов выявлено не было. Зарегистрирован случай врожденной аномалии в группе женщин, применявших прогестерон, и три аномалии в группе плацебо (ОР 0,32; 95% ДИ: 0,03–3,02; p = 0,29). Медианы оценки по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте были сопоставимы между исследуемыми группами. У женщин, получавших прогестерон, была ниже частота рождения детей с массой тела < 1500 г по сравнению с группой плацебо (6,4% [15/234] против 13,3% [29/218]; ОР 0,49; 95% ДИ: 0,27–0,88; p = 0,01).

### АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КОМПЛАЕНТНОСТИ

Был проведен предварительный анализ в подгруппе (84%, 387/459; группа прогестерона, n = 194; группа плацебо, n = 193) регрессионного анализа пролеченных пациенток за исключением: тех, комплаенс которых составил < 80% (n = 53); у кого не было документально подтвержденной даты родов (n = 4) и кому был выполнен серкляж (n = 17). У одной из участниц, комплаенс которой составил < 80%, и у одной – без задокументированной даты родов – был выполнен серкляж.

Анализ комплаентности для нескорректированного анализа показал, что у пациенток группы прогестерона частота преждевременных родов была значительно ниже, чем в группе плацебо на сроках беременности до < 28 нед (3,1% [6/194] против 7,8% [15/193]; ОР 0,40; 95% ДИ: 0,16–1,00; p = 0,04), на сроках < 33 нед (5,7% [11/194] против 13,0% [25/193]; ОР 0,44; 95% ДИ: 0,22–0,86; p = 0,01) и на сроках < 35 нед (10,3% [20/194] против 20,2% [39/193]; ОР 0,51; 95% ДИ 0,31–0,84; p < 0,01).

ТАБЛИЦА 4.

Исход	Вагинальный прогестерон (n, %)	Плацебо (n, %)	ОР (95% ДИ)	p*	Поправочный ОР** (95% ДИ)	p**
Первичный. Преждевременные роды < 33 нед	21 (8,9)	34 (15,2)	0,59 (0,35–0,98)	0,040	0,56 (0,33–0,93)	0,022
Вторичный. Преждевременные роды < 28 нед	12 (5,1)	21 (9,4)	0,54 (0,27–1,08)	0,077	0,55 (0,28–1,08)	0,075
Преждевременные роды < 35 нед	34 (14,5)	50 (22,3)	0,65 (0,44–0,96)	0,030	0,61 (0,41–0,90)	0,012
Преждевременные роды < 37 нед	71 (30,2)	74 (33,0)	0,91 (0,70–1,20)	0,516	0,89 (0,68–1,15)	0,377
РДС	7 (3,0)	16 (7,1)	0,42 (0,17–0,99)	0,041	0,42 (0,18–0,97)	0,036
Бронхолегочная дисплазия	4 (1,7)	5 (2,2)	0,77 (0,21–2,80)	0,683	0,78 (0,21–2,83)	0,701
Подтвержденный сепсис	7 (3,0)	5 (2,2)	1,33 (0,43–4,14)	0,617	1,37 (0,45–4,17)	0,577
Некротизирующий энтероколит	5 (2,1)	4 (1,8)	1,19 (0,32–4,38)	0,792	1,21 (0,34–4,30)	0,769
Внутрижелудочковое кровоизлияние, III/IV класс	0	1 (0,5)	0,32 (0,01–7,76)***	0,306	0,32 (0,01–7,48)***	0,307
Перивентрикулярная лейкомаляция	0	0	н/о****	н/о****	н/о****	н/о****
Перинатальная смерть	8 (3,4)	10 (4,5)	0,76 (0,31–1,90)	0,559	0,78 (0,31–1,97)	0,596
Неонатальная смерть	3 (1,3)	5 (2,2)	0,57 (0,14–2,37)	0,435	0,57 (0,14–2,36)	0,436
Любое заболевание/смертельный исход	18 (7,7)	28 (12,5)	0,61 (0,35–1,08)	0,085	0,62 (0,36–1,08)	0,088
Масса тела < 2500 г	60/234 (25,6)	67/218 (30,7)	0,83 (0,62–1,12)	0,229	0,83 (0,62–1,11)	0,204
Масса тела < 1500 г	15/234 (6,4)	29/218 (13,3)	0,48 (0,27–0,87)	0,014	0,49 (0,27–0,88)	0,014

Не выявлено никаких существенных различий в частоте преждевременных родов до 37 нед беременности (26,8% [52/194] против 30,6% [59/193]; ОР 0,88; 95% ДИ: 0,64–1,20; p = 0,41). В таблице 4 указаны результаты первичной конечной точки и вторичных исходов, наличие РДС и любых заболеваний/ смертельных исходов.

После внесения поправок на центры исследования и группы риска, эффект вагинального геля прогестерона оставался высоким в отношении сокращения первичной конечной точки – частоты преждевременных родов до 33 нед беременности (ОР 0,42; 95% ДИ: 0,22–0,82; p < 0,01) и до 35 нед (ОР 0,50; 95% ДИ: 0,31–0,82; p < 0,01). Предварительные составные баллы для оценки перинатальной смертности/неонатальной заболеваемости (0–4 шкала без поступления в ОНИТ, 0–4 шкала с госпитализацией и 0–6 шкала без поступления в ОНИТ) продемонстрировали значимость тренда (p = 0,058; 0,049 и 0,058 соответственно).

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Назначение вагинального геля прогестерона женщинам с короткой ШМ (10–20 мм) было связано с:

- существенным снижением частоты преждевременных родов на сроках беременности < 33 нед (первичная конечная точка), < 35 нед и < 28 нед;
- значительным снижением частоты РДС;
- сходной частотой обусловленных лечением неблагоприятных эффектов как у женщин, применявших прогестерон, так и у получавших плацебо;
- отсутствием доказательств «сигнала безопасности» (признаков опасности препарата).

**КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Профилактика преждевременных родов является одним из основных медицинских приоритетов. Конечной целью мер, направленных на снижение частоты преждевременных родов, является улучшение младенческих исходов. На сегодняшний день применение тактики не-

ТАБЛИЦА 4.  
АНАЛИЗ КОМПЛЕАНТНОСТИ У БЕРЕМЕННЫХ, ПОЛУЧАВШИХ ВАГИНАЛЬНО ПРОГЕСТЕРОН В СРАВНЕНИИ С ГРУППОЙ ПЛАЦЕБО  
\* Нескорректированный ОР и 95% ДИ рассчитаны с использованием СНМ-теста  
p-значение основано на данном тесте  
\*\* ОР и 95% ДИ рассчитаны с использованием СНМ-теста, а p-значение основано на СНМ-тесте с поправкой на исследовательские центры и группу риска  
\*\*\* Основывается на логистической оценке с поправкой на непрерывность  
\*\*\*\* н/о – не определяли



вмешательства в течение беременности бессимптомных пациенток с фактором риска снижает частоту преждевременных родов и улучшает младенческие исходы без «сигнала безопасности» [44]. Результаты этого исследования свидетельствуют, что комбинированный подход, в котором сначала с помощью трансвагинального УЗИ длины ШМ выявляют пациенток с риском преждевременных родов, после чего назначают вагинальный гель прогестерона во II триместре беременности до момента родов, снижает частоту преждевременных родов на сроках беременности до 33 нед и частоту наиболее частого респираторного осложнения у недоношенных новорожденных – РДС. В дополнение к первичным и вторичным конечным точкам, связанным с гестационным возрастом, применение вагинального геля прогестерона ассоциировалось со значительным сокращением рождения детей с любым заболеванием/смертельным исходом. Кроме того, было продемонстрировано значительное улучшение неонатальных исходов с помощью двух дополнительных составных баллов, а именно значительное снижение доли новорожденных с массой тела < 1500 г. Следует отметить, что вагинальный прогестерон хорошо переносился, и имел место высокий уровень комплаенса (> 90%).

### РЕЗУЛЬТАТЫ В КОНТЕКСТЕ ДРУГИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Основной результат этого исследования является таким же, как и в сообщении Fonseca et al. [27], который обнаружил, что вагинальное применение прогестерона (в капсулах по 200 мг) у женщин с длиной ШМ  $\leq 15$  мм с середины гестационного возраста (с 23 нед) снижает частоту спонтанных преждевременных (< 34 нед) родов на 44%. В нашем исследовании снижение частоты преждевременных родов на сроке беременности до 33 нед составило 45%. Этот результат является надежным, поскольку был подтвержден значительным снижением частоты преждевременных родов: на 38% на сроке до < 35 нед, на 50% на сроке < 28 нед, и снижением на 53% частоты рождения детей с массой тела < 1500 г. Кроме того, снижение частоты преждевременных родов, наблюдаемое в нашем исследовании, было связано с улучшением клинически значимых неонатальных исходов, таких как РДС и составные баллы перинатальной смертности/неонатальной заболеваемости.

Как в исследовании Fonseca et al. [27], так и в данном исследовании использовались сходные подходы для выявления пациенток групп риска, в частности скрининг с помощью трансвагинального УЗИ укорочения ШМ. Различия между исследованиями заключались в следующем:

1. Из нашего исследования исключались женщины с двухплодной беременностью, у которых не выявлено эффекта профилактического применения прогестерона [45] или 17 $\alpha$ -гидроксипрогестерона капроата [46, 47];

2. Длина ШМ на момент включения в наше исследование составляла 10-20 мм. Беременные с ШМ длиной 10 мм и менее имеют более высокую частоту внутриамниотического инфицирования/воспаления [48] и с меньшей вероятностью получают пользу от прогестерона, чем пациентки с более длинной ШМ. Мы расширили верхний предел длины ШМ до 20 мм для того, чтобы выяснить,

будет ли вагинальный гель прогестерона оказывать положительный эффект при длине от 15 мм, и, следовательно, расширили его терапевтический диапазон;

3. Протокол лечения в нашем исследовании был направлен на введение вагинального прогестерона как можно раньше, начиная уже с 20-й недели беременности и до 36 + 6 нед, в то время как в исследовании Fonseca et al. [27] его начинали получать в 24 нед и прекращали в 34 нед (возможно, что ранее лечение может иметь более высокий эффект);

4. Форма вагинального прогестерона была разной. Fonseca et al. [27] использовали масляные капсулы, содержащие 200 мг прогестерона, в то время как мы применяли биоадгезивный гель, содержащий 90 мг прогестерона. Вагинальный гель показал биологическую активность в продлении беременности в I триместре беременности, и несмотря на низкую дозу прогестерона, результаты нашего испытания показывают, что этой дозы было достаточно, чтобы снизить частоту преждевременных родов. Мы полагаем, что это связано с биоадгезивной природой препарата, которая может повышать биодоступность.

### СИЛЬНЫЕ СТОРОНЫ И ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сильные стороны данного испытания заключаются в том, что оно было многоцентровым плацебо-контролируемым двойным слепым рандомизированным, со строгими стандартами для распределения лечения и сокрытия возможности определения вида терапии. Препараты плацебо и вагинальный гель прогестерона были идентичны по внешнему виду. При этом были проведены мероприятия, чтобы снизить риск других влияний. Мы также выполнили дополнительный анализ чувствительности в регрессионном ИТТ-анализе, чтобы предусмотреть сценарий «худшего случая», согласно которому женщины, получавшие прогестерон, исключались из последующего наблюдения. Такие пациентки рассматривались как таковые, у которых произошли преждевременные роды до 33 нед беременности, тогда как выпавшие из наблюдения женщины группы плацебо рассматривались как родившие на сроке беременности  $\geq 37$  нед. Даже в случае худшего сценария ИТТ-анализа положительный эффект вагинального прогестерона по снижению частоты преждевременных родов до 33 нед беременности оставался значительным (9,3% [22/236] против 15,7% [36/229]; ОР 0,59; 95% ДИ: 0,36-0,98;  $p = 0,04$ ).

Другой сильной стороной этого исследования является его очевидная внешняя валидность, подтверждающаяся таким образом:

- наши первичные результаты согласуются с результатами аналогичного исследования [27], в котором оценивали действие вагинального прогестерона в капсулах у женщин с укороченной ШМ и выявили такое же влияние на ее размер;

- частота преждевременных родов в группе плацебо была такой же, как и в описанных в литературных источниках исследованиях [12, 17, 49];

- отсутствовало взаимодействие центров исследования, хотя имелась необходимость в их объединении для данного испытания;

многонациональный характер исследования – в нем была существенно (около 30%) представлена каждая из следующих этнических групп: афро-американская, азиатская и кавказская.

Ограничение исследования заключается в том, что первичная конечная точка является суррогатной для младенческих исходов. Практика использования суррогатных конечных точек распространена в клинических исследованиях из-за прагматических проблем в проведении тех испытаний, в которых интерес представляет такая первичная конечная точка, как младенческий исход. В нашем исследовании было невозможно обнаружить различия в исходах по степени группы риска (наличие или отсутствие преждевременных родов в анамнезе).

### УЗИ ДЛИНЫ ШМ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С РИСКОМ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

В настоящее время доказано, что чем короче диагностируемая с помощью УЗИ длина ШМ во II триместре беременности, тем выше риск преждевременных родов [12, 14-23, 25]. В этой связи можно оценить индивидуальный риск [50] преждевременных родов, используя УЗИ длины ШМ, а также другие материнские факторы риска (возраст матери, этническую принадлежность, ИМТ и хирургические вмешательства на ШМ в анамнезе). Среди этих факторов УЗИ длины ШМ является наиболее мощным предиктором преждевременных родов в индексе беременности и более информативным, чем в анамнезе преждевременных родов [14, 17]. Отбор пациенток для профилактического назначения прогестагенов, основанный только на анамнезе предыдущих преждевременных родов [36, 51-53], будет оказывать ограниченный эффект в профилактике преждевременных родов во всем мире, поскольку у большинства рожавших преждевременно женщин в анамнезе не имеется преждевременных родов. Более того, такая стратегия не может быть реализована относительно нерожавших женщин. Следовательно, оценку универсального риска впервые забеременевших и уже рожавших можно осуществить с помощью трансвагинального УЗИ ШМ. Сегодня проводится фармакоэкономическое исследование для решения проблемы экономической эффективности, основанной на наблюдениях данного испытания.

### ВЛИЯНИЕ ПРОГЕСТЕРОНА НА ШМ

Несмотря на то что первоначальное воздействие прогестерона по поддержанию беременности направлено на миометрий [54-63], стало очевидным, что этот гормон оказывает биологическое действие и на хориоамниотические оболочки [64-67] и ШМ [68-96]. Установлено, что прогестерон считается ключевым звеном по раннему контролю ШМ [70-78, 80-84, 86, 87, 89, 91, 92, 94-96]. Точный механизм, посредством которого прогестерон предотвращает преждевременные роды у женщин с короткой ШМ, не установлен. Местный эффект скорее всего обусловлен высокой концентрацией циркулирующего прогестерона у беременных [97, 98].

### РАЗЛИЧИЯ МЕЖДУ ПРОГЕСТАГЕНАМИ

Термин «гестаген», как и «прогестин», подразумевает как природный прогестерон, так и синтетические соединения с прогестероноподобным действием.

Соединение, использованное в настоящем исследовании, идентично натуральному прогестерону, как и в случае исследования Fonseca et al. [27]. В настоящее время в США, Европе и других странах прогестерон утвержден для применения с целью поддержки беременности в I триместре у пациенток, перенесших вспомогательные репродуктивные технологии [99]. Профиль безопасности препарата, использовавшегося в этом исследовании, четко установлен. В отличие от этого прогестерона, для предотвращения преждевременных родов у женщин с короткой ШМ, выявленной методом УЗИ, на сегодняшний день нет никаких данных в пользу использования 17 $\alpha$ -гидроксипрогестерона капроата – синтетического прогестагена.

### БУДУЩИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для того чтобы определить, может ли указанное лечение женщин с короткой ШМ в начале II триместра еще больше снизить частоту преждевременных родов, необходимы дополнительные исследования [100]. Кроме того, важно установить, может ли вагинальный гель прогестерона оказать положительное влияние у женщин с двухплодной беременностью и короткой ШМ. Предыдущие отрицательные результаты РКИ с участием женщин с двухплодной беременностью могут быть связаны с включением в исследование лиц с длинной ШМ, которые из-за этого не могут иметь положительного эффекта от вагинального прогестерона. Способ оптимального лечения женщин с длиной ШМ < 10 мм все еще остается проблемой. Также предстоит определить, может ли вагинальный прогестерон оказывать влияние на эффект выполненного серкляжа.

### ЗНАЧЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Потенциальное влияние данной терапии на клиническую практику можно предположить из полученного вывода о том, что 14 беременных с короткой ШМ нуждаются в лечении для предотвращения одних преждевременных родов на сроке беременности до 33 нед. Более того, 22 пациенток необходимо пролечить для предотвращения одного случая РДС. Эти цифры хорошо сравнимы со следующими двумя вмешательствами, широко используемыми в акушерстве: 100 пациенток с преэклампсией нуждаются в лечении сульфатом магния, чтобы предотвратить один случай эклампсии [101] и 13 женщин с высоким риском преждевременных родов должны антенатально получать кортикостероиды, чтобы предотвратить один случай РДС [102].

**Главный вывод данного исследования для клинической практики состоит в том, что проведение общего скрининга женщин с выполнением трансвагинального УЗИ длины ШМ во II триместре беременности для выявления пациенток группы риска теперь может быть дополнено таким вмешательством, как назначение вагинального геля прогестерона для снижения частоты преждевременных родов и улучшения неонатального исхода.**

Список литературы в количестве 102 источников представлен на сайте [www.reproduct-endo.com.ua](http://www.reproduct-endo.com.ua)