

Митрофанова П.В.,

студент

5 курс, факультет «Лечебное дело»

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Шекер Р.Б.,

студент

6 курс, факультет «Лечебное дело»

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

ЦЕРВИКАЛЬНЫЙ ПЕССАРИЙ ДЛЯ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ: МЕТА-АНАЛИЗ

Аннотация: Были проанализированы показатели частоты преждевременных родов при использовании пессария и контрольной группы до 28, 32, 34 и 37 недель. По сравнению с контрольной группой, коэффициент использования токолитиков и кортикостероидов был снижен на 21% и на 18%. Риск преждевременного разрыва плодных оболочек и разница не были статистически значимыми. Анализ подгрупп показал, что не было существенной разницы в подгруппе по частоте преждевременных родов и подгруппе близнецов в течение 28 и 34 недель. Также результаты показали, что не было существенной разницы в весе новорожденных 1500 г и 2500 г. 3 статьи о среднем сроке беременности были включены в статью о длине шейки матки < 25 мм. Углубленный анализ взаимосвязи между неделями беременности и новорожденностью показал, что: риск неонатального сепсиса был снижен на 55%; РДС и внутрижелудочковое кровоизлияние не имеют существенных различий в пессарии и контрольной группе. Неонатальные результаты были проанализированы с помощью подгруппового анализа одиночек и близнецов, и между двумя группами не было

существенной разницы. Таким образом, по сравнению с выжидательным лечением пессарий может продлить беременность и снизить частоту токолиза и кортикостероидов. Продолжаются новые зарегистрированные испытания, которые могут существенно изменить наши результаты.

Ключевые слова: Преждевременные роды; преждевременный разрыв плодных оболочек; недостаточность шейки матки; цервикальный пессарий; мета-анализ.

Annotation: The PTB rates of pessary and control group before 28, 32, 34 and 37 weeks were analysed. Compared with the control group, the utilization rate of tocolytics and corticosteroids was decreased by 21% and by 18%. The risk of premature rupture of the membranes and the difference was not statistically significant. The analysis of the subgroups showed that there was no significant difference in the subgroup in the frequency of premature birth and the subgroup of twins during 28 and 34 weeks. The results also showed that there was no significant difference in the weight of newborns 1500 g and 2500 g. 3 articles on the average gestation period were included in the article on the length of the cervix < 25 mm. In-depth analysis of the relationship between gestational weeks and neonatal showed that: the risk of neonatal sepsis was reduced by 55%; RDS and intraventricular hemorrhage had no significant differences in the pessary and the control group. Neonatal results were analyzed using a subgroup analysis of singletons and twins, and there was no significant difference between two groups. Thus, compared with expectant management, pessary could prolong pregnancy and reduce the rate of tocolysis and corticosteroids. More registered trials are ongoing, which may substantially change our results.

Keywords: preterm birth; premature rupture of fetal membranes; cervical incompetence; cervical pessary; Meta-analysis.

Введение:

Преждевременные роды являются основным фактором смертности и неблагоприятных исходов у новорожденных, значительно увеличивая социальное и экономическое бремя семьи. Частота преждевременных родов в Китае составляет 7,1%, при этом неонатальная смертность составляет 3,3%, а 57,9% случаев неонатальной смерти приходится на период от 28 до 32 недель беременности [1]. Существует множество факторов риска преждевременных родов, включая недостаточность шейки матки, многоплодную беременность, выкидыш на поздних сроках или преждевременные роды в анамнезе и т.д. Методы предотвращения преждевременных родов включают: цервикальный шов, прогестерон [2-4] и цервикальный pessarium. Текущие доклады о том, что цервикальный шов может увеличить риск преждевременных родов до 35 недель беременности и может увеличить риск перинатальных осложнений [5]. Недавнее исследование показало, что использование цервикального pessarium для предотвращения преждевременных родов оказывает определенный лечебный эффект. Влияние цервикального pessarium на преждевременные роды дает противоречивые результаты. Мы проводим мета-анализ для изучения эффективности цервикального pessarium в профилактике преждевременных родов.

Результаты мета-анализа (таблица 2)

Сравнение гестационного возраста при родоразрешении в pessarium и контрольной группе

Сравнение гестационного возраста при родоразрешении в группах по уходу за шейкой матки и контрольной группе в 28 недель [6-10,12-131] (ОР 0,78; 95% ДИ=0,46-1,31), 32 недели [6, 8,11-13] (ОР 0,92; 95%=ДИ 0,67-1,28), 34 недели [7-8,10-131] (ОР 0,74; 95% ДИ=0,49-1,13) и 37 недель [7-10] (ОР 0,79; 95%

ДИ=0,54-1,15) не показали статистической значимости ($p > 0,05$) (см. таблицу 2). Анализ средней недели беременности при родах [7-8,10-13] (WMD 1,87; 95% ДИ=0,50-3,25) показал статистическую значимость ($p > 0,05$).

Сравнение применения токолитиков и глюкокортикоидов в пессарной и контрольной группах

Три исследования, содержащие данные о применении токолитиков и глюкокортикоидов [7,9,10], были однородными. Следовательно, была использована модель с фиксированным эффектом. Результаты показали, что использование цервикального пессария снижало частоту приема токолитиков и глюкокортикоидов (ОР 0,79 и 0,82; 95% ДИ= 0,66-0,94 и 0,70-0,96), достигая статистической значимости ($p < 0,05$).

Сравнение риска преждевременного разрыва мембраны в пессарии и контрольной группе

Четыре исследования [7-10], в которых сообщалось о частоте преждевременного разрыва плодных оболочек, показали неоднородность, и была использована модель случайного эффекта. Не было отмечено существенной разницы в риске преждевременного разрыва мембраны между основной и контрольной группами (ОР 0,52; 95% ДИ= 0,21-1,27) и не наблюдалось статистической значимости ($p > 0,05$).

Сравнение неонатальных исходов между пессарием и контрольной группой

Не было никакой статистической значимости ($p > 0,05$) между массой тела новорожденного при рождении < 1500 г (ОР 0,88; 95% ДИ= 0,64-1,21) и > 2500 г (ОР 0,90; 95% ДИ= 0,74-1,08). Использование цервикального пессария не увеличивало частоту неблагоприятных исходов у новорожденных, таких как РДС, перивентрикулярная лейкомаляция, сепсис, некротизирующий

энтероколит и ретинопатия недоношенных, и статистическая значимость не была достигнута ($p > 0,05$).

Не наблюдалось статистической значимости ($p < 0,05$) между РДС (ОР 0,74; 95% ДИ= 0,21-2,66) и перивентрикулярной лейкомаляцией (ОР 0,18; 95% ДИ= 0,03-1,02). Результаты сведены в таблицу 3.

Подгрупповой анализ одноплодной и двуплодной беременности в пессарии и контрольной группе

Был проведен подгрупповой анализ одноплодной беременности и беременности близнецов в разном гестационном возрасте при родах и неонатальных исходах. Для анализа беременностей, которые длились менее 28 недель беременности и менее 34 недель беременности, см. таблицу 2. Их разница не была статистически значимой ($p > 0,05$). Подгрупповой анализ неонатального исхода не был статистически значимым ($p > 0,05$).

Обсуждение

Современные меры по предотвращению преждевременных родов включают прогестерон, цервикальный серкляж и цервикальный пессарий [14]. Использование 17-гидроксипрогестерона для предотвращения преждевременных родов было доказано, и поэтому он широко используется [15]. Существующие исследования показывают, что цервикальный шов может увеличить риск преждевременных родов при беременности двойней, а цервикальные пессарии могут оказаться эффективными в предотвращении преждевременных родов.

Цервикальные пессарии первоначально использовались для лечения гинекологической болезни тазовых болют. В 1950-х годах Cross и др. [16] были первыми, кто сообщил о его применении для профилактики преждевременных родов, 8 женщин достигли доношенной беременности из 13 случаев беременности с высоким риском, рассмотренных в исследовании, проведенном Cross и соавт. С 1960-х по 1970-е годы многочисленные исследования [17-19] показали эффективность цервикальных пессариев в снижении риска преждевременных родов. В исследовании, проведенном Hui et all [8], не наблюдалось статистической значимости ($p>0,05$) при сравнении частоты преждевременных родов до 34 недели беременности между контрольной группой и группой с цервикальным пессарием. В 1970-х годах Arbin и соавт. [20] создали улучшенную версию цервикальных пессариев; мягкий недорогой силиконовый пессарий конической формы, который использовался в различных больницах. Однако его эффективность для предотвращения преждевременных родов все еще остается спорной.

Анализ средней недели беременности при родах [7-8,10-13] показал, что цервикальный пессарий может продлить средний срок беременности у пациенток с недостаточностью шейки матки. Был проведен анализ частоты преждевременных родов в разном гестационном возрасте. Результаты показывают, что были различия в результатах разного возраста беременности при родах и среднего возраста беременности при родах. Основные причины различий заключаются в следующем: (1) Критерии включения в каждое исследование не были идентичными с точки зрения одноплодной и двойной беременности, недели беременности, скрининга длины шейки матки, возраста, тяжести и паритета кандидатов. (2) Врачи, которые выполняли установку пессария, не обладали таким же уровнем квалификации. (3) Распределение размера выборки в некоторых исследованиях было неравномерным.

Для дальнейшего анализа эффективности цервикального пессария для профилактики преждевременных родов, был проведен подгрупповой анализ преждевременных родов в 28 неделе беременности и 34 неделе беременности. Результаты показали, что цервикальный пессарий не снижает риск преждевременных родов на разных неделях беременности. Причина такого результата может быть связана с исследованием, проведенным Goya и др. [7]. Согласно их исследованию, уровень преждевременных родов выше, чем общемировой уровень преждевременных родов. В исследовании, проведенном Nicolaides и соавт. [12], использование прогестерона в группе по уходу за шейкой матки было ниже, чем в контрольной группе. Поскольку прогестерон может помочь в предотвращении преждевременных родов, он может повлиять на эффективность цервикального пессария.

Мы наблюдали, что использование цервикального пессария может значительно снизить применение глюкокортикоидов и токолитиков во время беременности. Не было выявлено существенной разницы в риске преждевременного разрыва плодных оболочек между группой ухода за шейкой матки и контрольной группой ($p > 0,05$), что указывает на то, что использование цервикального пессария не увеличивает риск преждевременного разрыва плодных оболочек. В 2013 году исследование, проведенное Cannie и соавторами [24] с использованием МРТ для изучения размещения пессария шейки матки у женщин на 34 неделе беременности, подтверждает теорию о том, что соответствующий иммунный барьер и микробная флора влагалища могут эффективно изменять угол наклона шейки матки (132° VS 146° , $p < 0,01$). Они считают, что защемление шейки матки из-за пессария может изменить направление оси цервикального канала и, таким образом, снизить давление внутри шейки матки, чтобы предотвратить выпячивание амниотического мешка. Dharan и соавт. [25] выдвигают гипотезу, что использование цервикального пессария может поддерживать

нормальную микрофлору влагалища, защищая слизистую пробку шейки матки от инфекции, вызывая при этом отек и утолщение шейки матки, ингибирование рефлекса Фергюсона продлевает срок беременности, тем самым сокращая использование препаратов.

Достоверных различий в неонатальных осложнениях не было ($p > 0,05$). Анализ подгрупп как одноплодной, так и двуплодной беременности не дал статистической значимости ($p > 0,05$). Это указывает на то, что цервикальный пессарий не увеличивал риск неонатальных осложнений и не улучшал неонатальные исходы. Elena [26] и др. установлено, что у беременных женщин с длиной шейки матки < 25 мм выживаемость новорожденных в группе ухода за шейкой матки была выше, чем в контрольной группе, а продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии была короче. Различия в длине шейки матки в исследованиях, включенных в мета-анализ, могут повлиять на результаты. Три исследования, содержащие данные, относящиеся к среднему гестационному возрасту при родах, были проанализированы для дальнейшего уточнения корреляции между гестационным возрастом и неонатальным исходом. При сравнении было отмечено, что сепсис (ОР 0,45; 95% ДИ= 0,22-0,93) имеет статистическую значимость ($p < 0,05$). Не наблюдалось статистической значимости ($p < 0,05$) между РДС (ОР 0,74; 95% ДИ= 0,21-2,66) и перивентрикулярной лейкомаляцией (ОР 0,18; 95% ДИ= 0,03-1,02). Результаты показывают, что цервикальный пессарий может улучшить неонатальные исходы и снизить риск неонатальных осложнений у пациенток с длиной шейки матки < 25 мм.

Wetta и соавт. [27] полагали, что размещение пессария во влагалище не приводило к каким-либо сложным побочным эффектам. Наиболее распространенными побочными эффектами были увеличение вагинальных выделений, боль и дискомфорт среди прочих. В ходе исследования Goya и

соавт. [71] обнаружили, что увеличение выделений из влагалища было вызвано не инфекцией, а стимуляцией, вызванной помещением инородного тела во влагалище. Он предположил, что вагинальный пессарий не вызывает побочных эффектов у беременных женщин, и если пациентка испытывает невыносимую боль, она может потребовать удаления пессария. Из 190 обследованных пациентов только у одного был удален пессарий. Кроме того, 95% пациенток по-прежнему рекомендовали другим использовать цервикальный пессарий.

Мета-анализ - это, по сути, наблюдательное исследование с возможностью предвзятости, возникающей на каждом этапе. В этом исследовании мы использовали программное обеспечение Stata 12.0. Для проверки предвзятости публикации использовался метод ранговой корреляции Begg' rank, $z < 1,96$. Разница не была статистически значимой ($p > 0,05$). Ограничения этого исследования состояли в основном из неполной имеющейся информации о различных вмешательствах, использованных в проанализированных исследованиях. Рандомизированное контролируемое исследование с большой выборкой населения необходимо для дальнейшего изучения эффективности цервикального пессария в профилактике преждевременных родов.

Использованные источники:

1. Zou L, Wang X, Ruan Y, Li G, Chen Y, Zhang W. Preterm birth and neonatal mortality in China in 2011. *Int J Gynaecol Obstet.* 2014; 127(3):243-247.
2. Romero R, Nicolaidis K, Conde-Agudelo A, Tabor A, O'Brien JM, Cetingoz E, et al. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonography short cervix in the mid trimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 206(2): 124.e1 - 19.

3. Berghella V, Rafael TJ, Szychowski JM, Rust OA, Owen J. Car late for short cervix on ultrasonography in women with singleton gestations and previous preterm birth: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2011; 117(3): 663-671.
4. Rafael TJ, Berghella V, Alfirevic Z. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; (9): Cd009166.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No.142: Cerclage for the management of cervical insufficiency. *Obstet Gynecol.* 2014; 123(2Pt1): 372-379
6. Arabian B, Halbesma JR, Vork F, Hubener M, van Eyck J. Is treatment with vaginal pessaries an option in patients with a sonographically detected short cervix? *J Perinat Med.* 2003; 31: 122-133.
7. Goya M, Pratcorona L, Merced C, Rodo C, Valle L, Romero A, et al. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial. *Lancet.* 2012; 379(9828): 1800-1806.
8. Hui Sy, Chor CM, Lau TK, Lao TT, Leung TY. Cerclage pessary for preventing preterm birth in women with a singleton pregnancy and a short cervix at 20 to 24 weeks: a randomised controlled trial. *Amer J Perinatol.* 2013; 30(4): 83-288
9. Liem S, Schuit E, Hegeman M, Bais J, de Boer K, Bloemenkamp K, et al. Cervical pessaries for prevention of preterm birth in women with a multiple pregnancy (ProTWIN): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet.* 2013; 382(9901): 1341-1349.
10. Goya M, delaCalle M, Pratcorona L, Merced C, Rodo C, Munoz B, et al. Cervical pessary to prevent preterm birth in women with twin gestation and sonographic short cervix: a multicenter randomized controlled trial (PECEP twins). *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 214: 145-152.
11. I'd Tomasso M, Seravalli V, Arduino S, Bossotti C, Sisti G, Todros T. Arabin cervical pessary to prevent preterm birth in twin pregnancies with short cervix. *J Obstet Gynaecol.* 2016; 36(6): 715-718.

12. Nicolaides KH, Syngelaki A, Poon LC, Picciarelli G, Tul N, Zamprakou A, et al. A Randomised Trial of a Cervical Pessary to Prevent Preterm Singleton Birth. *N Engl J Med.* 2016; 374: 1044-52
13. Nicolaides KH, Syngelaki A, Poon LC, de Paco Matallana C, Plasencia W, Molina FS, et al. Cervical pessary placement for prevention of preterm birth in unselected twin pregnancies: a randomised controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 214: 3.e1-9.
14. Tan MY, To M. Recent advances in the prevention and management of preterm birth. *F1000Prime Reports.* 2015; 7: 40.
15. Rebarber A1, Istwan NB, Russo-Stieglitz K, Cleary-Goldman J, Rhea DJ, Stanziano GJ, et al. Increased incidence of gestational diabetes in women receiving prophylactic 17 α -hydroxyprogesterone caproate for prevention of recurrent preterm delivery. *Diabetes Care.* 2007; 30(9): 2277-2280.
16. Cross R. Treatment of habitual abortion due to cervical incompetence. *Lancet.* 1959; 274: 127.
17. Vitsky M. Pessary treatment of the incompetent cervical os. *Obstet Gynecol.* 1968; 31: 732-733.
18. Kyvernitakis I, Khatib R, Stricker N, Arabin B. Is Early Treatment with a Cervical Pessary an option in patient with a History of Surgical Conisation and a Short Cervix? *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2014; 74: 1003-1008.
19. Acharya G, Eschler B, Gronberg M, Hentemann M, Ottersen T, Maltau JM. Noninvasive cerclage for the management of cervical incompetence: a prospective study. *Arch Gynecol Obstet.* 2006; 273: 283-287.
20. Arabin B, Alfirevic Z. Cervical pessaries for prevention of spontaneous preterm birth: past, present and future. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013; 42(4): 390-399.
21. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet.* 2012; 379:2162-2172.

22. Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, Fusey S, Baxter Khandelwal M, et al. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in woman with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011; 38: 18-31.
23. Arabin B, Roos C, Kollen B, van Eyck J, Comparison of transvaginal sonography in recumbent and standing maternal positions to predict spontaneous preterm birth in singleton and twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006; 27(4): 377-386.
24. Cannie MM, Dobrescu O, Gucciardo L, Strizek B, Ziane S, Sakkas E, et al. Arabin cervical pessary in women at high risk of preterm birth a magnetic resonance imaging observational follow -up study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013; 42(4): 426-433.
25. Dharan VB, Ludmir J. Alternative treatment for a short cervix: the cervical pessary. *Semin Perinatol.* 2009; 33(5): 338-342.
26. Carreras E, Arevalo S, Bello-Munoz JC, Goya M, Rodo C, Sanchez-Duran MA, et al. Arabin cervical pessary to prevent preterm birth in severe twin-to-twin transfusion syndrome treated by laser surgery. *Prenat Diagn.* 2012; 32: 1181-1185.
27. Wetta LA, Biggio JR Jr. Cervical pessary use and preterm birth. *Clin obstet gynecol.* 2014; 57: 607-615.

Приложение

Таблица 1

Характеристика использованной литературы

Использованные исследования	Местоположение	Длина шейки	Пример		Скрининг
			Случай	Контроль	
Arabin 2003	Нидерланды	Не указано	35	35	18-28
Goya 2012	Испания	<25мм	190	190	18-22
Hui 2012	Китай	<25мм	53	55	18-22
Liem 2013	Нидерланды	Не указано	401	407	12-20
Goya 2015	Испания	<25мм	68	66	18-22
Tommaso 2016	Италия	<25мм	40	40	21-31
Nicolaidis 2016	Несколько стран	<25мм	460	464	20-24
Nicolaidis 2016	Несколько стран	Не указано	588	589	20-24

Таблица 2

Мета-анализ использованной литературы

Исход беременности	Количество работ	Пессарий	Контроль	Модель эфф.	ОР (95% ДИ)	P value
<28 нед.бер.	7	78/1830	97/1849	Случ.	0.78 (0.46, 1.31)	0.343
<32 нед.бер	4	139/1489	147/1498	Фикс.	0.92 (0.67, 1.28)	0.502
<34 нед.бер	6	203/1404	252/1407	Случ.	0.74 (0.49, 1.13)	0.165
<37 нед.бер	4	318/712	404/718	Фикс.	0.79 (0.54, 1.15)	0.17
Токолиз	3	160/659	222/663	Фикс.	0.79 (0.66, 0.94)	0.0002*
Кортикостероиды	3	199/659	265/663	Случ.	0.82 (0.70, 0.96)	0.0001*
Преждевременный разрыв плодных оболочек	4	45/712	65/718	Случ.	0.52 (0.21, 1.27)	0.14
Неонатальный исход						
<1500г	5	170/1712	189/1719	Случ.	0.88 (0.64, 1.21)	0.38
<2500г	5	826/1712	880/1719	Случ.	0.90 (0.74, 1.08)	0.09
РДС	6	157/1741	143/1753	Случ.	1.03 (0.67, 1.58)	0.890

Исход беременности	Количество работ	Пессарий	Контроль	Модель эфф.	ОР (95% ДИ)	P value
Внутрижелудочковое кровоизлияние	6	31/1741	27/1753	Фикс.	1.18 (0.57, 2.33)	0.684
Сепсис	6	94/1741	106/1753	Фикс.	0.90 (0.68, 1.18)	0.431
Некротизирующий энтероколит	5	20/1688	19/1698	Фикс.	1.06 (0.57, 1.94)	0.861
Ретинопатия	4	13/1287	6/1291	Фикс.	2.08 (0.82, 5.29)	0.339
Отделение интенсивной терапии новорождённых	3	121/904	127/918	Фикс.	0.97 (0.77, 1.22)	0.819

Таблица 3

Сравнение неонатальных исходов в группах по уходу за шейкой матки и без использования пессария

Неонатальный осложнение	Количество работ	Пессарий	Контроль	I ²	ОР (95% ДИ)	P value
РДС	8,9,11	18/311	33/310	68 %	0.74 (0.21, 2.66)	0.65
Сепсис	8,9,11	10/311	23/310	0 %	0.45 (0.22, 0.93)	0.03
Перивентрикулярная лейкомаляция	8,9,11	0/311	7/310	0 %	0.18 (0.03, 1.02)	0.05

Таблица 4

Подгрупповой анализ гестационного возраста при родоразрешении при одноплодной и двойневой беременности

Недели беременности	Количество работ	Пессарий	Контроль	I ²	ОР (95% ДИ)	P value
<28 (S)	4	31/722	36/722	68.2%	0.62 (0.19, 1.99)	0.43
<28 (T)	4	39/1080	46/1085	0 %	0.87 (0.50, 1.32)	0.51
<34 (S)	3	77/710	107/710	88 %	0.74 (0.25, 2.17)	0.57
<34 (T)	3	135/696	134/695	62.2%	0.94 (0.59, 1.51)	0.80