

Д. Риццо^{1, 2}, И. Маппа¹, В.О. Бицадзе²,
Д.Х. Хизроева², А.Д. Макацария²

¹ Римский Университет Тор Вергата, Рим, Италия

²Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Прогнозирование преждевременных родов: оценка ультразвукового исследования шейки матки и цервикально-влагалищных биомаркеров

Преждевременные роды (ПР) — одно из наиболее распространенных и серьезных осложнений беременности. Преждевременные роды приблизительно в 70% приводят к ранней неонатальной смертности и являются основной причиной возникновения заболеваний у новорожденных, включая респираторный дистресс-синдром, некротизирующий энтероколит и длительные неврологические нарушения. Профилактика ПР и их осложнений включает прежде всего выявление женщин с высоким риском развития ПР, требующих пренатального введения кортикостероидов. Трансвагинальная ультразвуковая оценка длины шейки матки (цервикометрия) является прогностическим показателем развития ПР: так, длина шейки матки < 15 мм свидетельствует о том, что около 70% женщин родят в течение 1 нед. Если значение при цервикометрии в пределах 15–30 мм, то определяют биомаркеры ПР в шеечно-влагалищном содержимом (фетальный фибронектин, фосфорилированный протеин-1, связывающий инсулиноподобный фактор роста, плацентарный альфа-микроглобулин, цитокины) и другие эхографические цервикальные измерения (такие как задний шейный угол, эластография) для улучшения прогнозирования развития ПР у женщин из группы риска. У женщин без клинической картины цервикометрия может быть применена в качестве скрининга. Также она была предложена при одноплодной беременности в качестве универсального скрининга во втором триместре. Нахождение указанного показателя в пределах ≤ 25 мм связано с повышенным риском развития ПР (чувствительность от 30 до 60%), данные являются более точными при комбинации с биомаркерами. Бессимптомным женщинам с длиной шейки матки ≤ 25 мм должно быть предложено лечение микронизированным прогестероном для профилактики ПР и неонатальной заболеваемости. Роль цервикального серкляжа и пессария остается спорной. В данном обзоре обсуждается доказательная роль ультразвукового исследования шейки матки и цервикально-вагинальных биомаркеров в прогнозировании развития ПР у симптоматических и бессимптомных женщин.

Ключевые слова: преждевременные роды, ультразвуковое исследование шейки матки, длина шейки матки, цервикально-вагинальные биомаркеры

Для цитирования: Риццо Д., Маппа И., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Макацария А.Д. Прогнозирование преждевременных родов: оценка ультразвукового исследования шейки матки и цервикально-влагалищных биомаркеров. *Вестник РАМН.* 2020;75(4):269–277. doi: 10.15690/vramn1275.

269

G. Rizzo^{1, 2}, I. Mappa¹, V.O. Bitsadze², J.Kh. Khizroeva², A.D. Makatsariya²

¹University of Roma Tor Vergata, Rome, Italy

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Prediction of Preterm Birth: the Role Cervical Assessment by Ultrasound and Cervico-Vaginal Biomarkers

Preterm delivery (PTB) is one of the most common and serious complications of pregnancy. PTB accounts for approximately 70% of neonatal deaths and is a major cause of neonatal morbidity including respiratory distress syndrome, necrotising enterocolitis and long-term neurological disabilities. Prevention of PTB and its complications include identification among symptomatic women those at high risk of immediate delivery requiring prenatal corticosteroids administration. Transvaginal ultrasonographic evaluation of the cervical length (CL) is predictive of PTB and a value < 15 mm identifies among symptomatic women approximately 70% of women who will deliver within one week. In the range of CL within 15 and 30 mm biomarkers in cervical-vaginal fluids (fetal fibronectin, phosphorylated insulin-like growth factor protein-1, placental alpha-microglobulin-1, cytokines) and other ultrasonographic cervical variables (posterior cervical angle, elastography) improve the identification of women at risk. In asymptomatic women CL can be applied as screening and has been proposed as a universal screening during the second trimester in singleton gestations. The finding of a CL ≤ 25mm is associated with an increased risk of subsequent PTB with a sensitivity between 30 and 60% that is improved with the combination of biomarkers. Asymptomatic women with a CL ≤ 25mm should be offered vaginal progesterone treatment for the prevention of preterm birth and neonatal morbidity. The role of cerclage and pessary is still controversial. In this review we discuss the evidence-based role of ultrasonographic cervical assessment and cervicovaginal biomarkers in the prediction of PTB in symptomatic and asymptomatic women.

Keywords: preterm labor, ultrasonography, cervical length measurement, biomarkers

For citation: Rizzo G, Mappa I, Bitsadze VO, Khizroeva JKh, Makatsariya AD. Prediction of Preterm Birth: the Role Cervical Assessment by Ultrasound and Cervico-Vaginal Biomarkers. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2020;75(4):269–277. doi: 10.15690/vramn1275.

Введение

Ранние, или преждевременные, роды (ПР) во всем мире являются основной причиной развития у новорожденных серьезных неонатальных заболеваний, таких как респираторный дистресс-синдром, некротизирующий энтероколит, с риском формирования инвалидности у детей и неонатальной смертности. На долю ПР при этом приходится около 70% смертей новорожденных [1].

Точное прогнозирование ПР имеет первостепенное значение, поскольку позволяет выявить женщин высокого риска, для которых могут быть рассмотрены соответствующие вмешательства с целью предотвращения развития ПР, улучшения неонатальных исходов, а также избежания ненужной госпитализации и потенциально вредных методов лечения у женщин низкого риска.

Частота преждевременных родов в мире

Каждый год приблизительно 15 млн детей во всем мире рождаются недоношенными (при соотношении > 1 при ПР на каждые 10) [2]. Более 1 млн детей ежегодно умирают из-за осложнений, связанных с ПР. Новорожденные, которые выживают, часто становятся инвалидами по физическому и психическому развитию. Это одни из данных, которые прозвучали в докладе ВОЗ «Рожденные слишком рано: Доклад о глобальных действиях в отношении преждевременных родов», опубликованном в мае 2012 г. [2].

Согласно докладу, доля ПР увеличилась за последние 20 лет почти во всех странах, рассматриваемых ВОЗ. В дополнение к размаху проблемы в докладе описываются различия в частоте ПР между разными географическими районами и странами. Более 60% ПР происходит в Африке и Южной Азии. Однако эта картина неоднородна в более северных странах мира. Достаточно вспомнить, что в США приблизительно 12% новорожденных появляются на свет преждевременно, хотя в странах с высоким уровнем дохода этот показатель составляет в среднем 9%, а в Италии — 7%. Существует также большая разница в данных о выживаемости этих детей между различными странами. Так, доля смертности детей, родившихся до 28 нед, в странах с низким и высоким уровнями дохода составляет 90 и 10% соответственно [2]. В 2005 г. в Соединенных Штатах ежегодный социально-экономический ущерб, связанный с ПР, составил по меньшей мере 26,2 млрд долл., или 51 600 долл. за каждого недоношенного [3].

Идентификация ПР

Созревание шейки матки — один из первых этапов в подготовке родовых путей к родам, и этот процесс обычно начинается за несколько недель до родов [4]. Уменьшение длины шейки матки во втором триместре является предиктором спонтанных ПР [5, 6].

Для повышения точности диагностики ПР были предложены два метода: трансвагинальная ультразвуковая оценка длины шейки матки и измерение биомаркеров в цервикально-вагинальных выделениях [6, 7].

Трансвагинальное ультразвуковое исследование шейки матки

Трансвагинальное ультразвуковое исследование (ТУЗИ) шейки матки в оценке риска ПР является более

точным, чем вагинальное пальцевое исследование шейки матки, поскольку изменения начинаются на внутренней поверхности шейки матки и прогрессируют каудально. Ультразвуковое исследование часто может обнаружить изменения в шейке матки до того, как они диагностируются при физикальном осмотре [8].

ТУЗИ шейки матки безопасно, надежно и легко воспроизводится при выполнении обученными специалистами [9]. Обучение и сертификация доступны через несколько образовательных онлайн-программ, например программу Perinatal Quality Foundation по изучению и обзору длины шейки матки (CLEAR) (URL: <https://clear.perinatalquality.org/>), и через Фонд фетальной медицины по оценке состояния шейки матки (URL: <https://fetalmedicine.org/fmf-certification/certificates-of-competence/cervical-assessment-1>).

Методика ТУЗИ хорошо описана и обеспечивает стандартизированное, воспроизводимое измерение с погрешностью всего 5–10%. Исследование проводится в течение приблизительно 5 мин, что позволяет провести оценку любого динамического укорочения [10, 11].

Основные этапы ТУЗИ:

- при обследовании мочевого пузыря должен быть пустым;
- датчик осторожно вводится в передний свод влагалища до тех пор, пока не будет визуализирована шейка матки. Изображение шейки матки должно быть увеличено до заполнения 75% картинки;
- визуализируются пустой мочевой пузырь, внутренний и наружный зевы матки, а также цервикальный канал с применением только минимального давления, необходимого для получения четкого изображения. Избыточное давление на шейку матки может искусственно увеличить кажущуюся длину шейки;
- передняя и задняя губы шейки матки имеют приблизительно одинаковую толщину. Если шейка матки асимметричная (тонкая спереди и толще сзади), то это говорит об избыточном давлении ультразвукового датчика;
- длина шейки матки представляет собой расстояние между точками, размещенными от внутреннего зева к внешнему. Если внутренний зев открыт, цервикальная длина измеряется от кончика воронки к внешнему зеву (рис. 1, 2);
- если цервикальный канал изогнут, длина шейки матки может быть измерена двумя способами: прямая линия

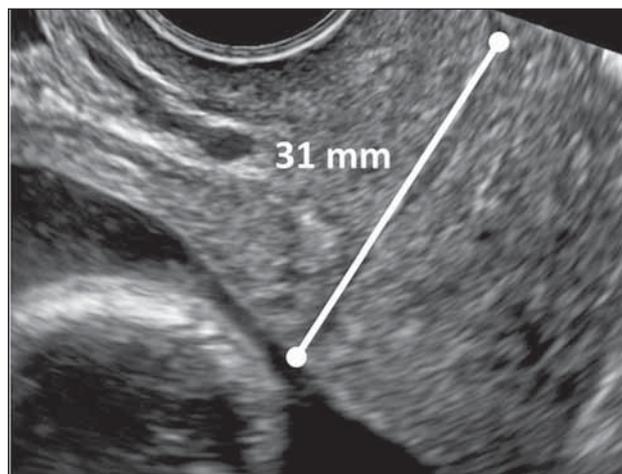


Рис. 1. Пример нормальной шейки матки — визуализируется внутренний и внешний зев и выполняется измерение вдоль канала шейки матки, в результате длина шейки матки — 31 мм

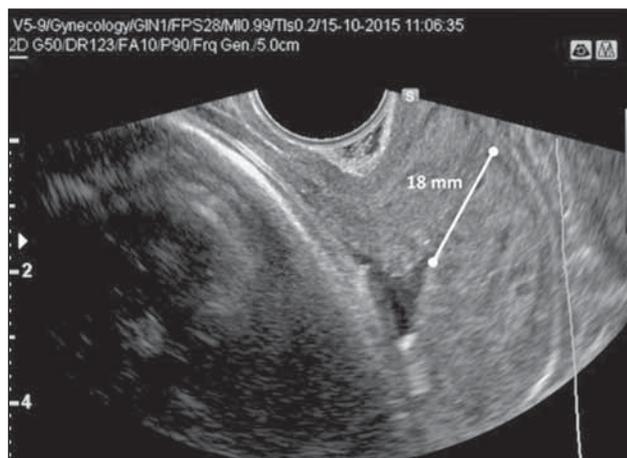


Рис. 2. Пример короткой шейки матки, ее длина — 18 мм

от внутреннего до внешнего зева или как сумма двух отдельных участков, если расстояние между углом и прямой линией от внутреннего зева к внешнему зеву составляет более 5 мм;

- проводят три измерения, удовлетворяющие критериям измерения и изменяющиеся менее чем на 10%, выбирается и регистрируется наименьшее из них.

Умеренное или сильное ручное трансабдоминальное давление, прикладываемое поперек дна матки по направлению оси матки в течение 15 с, может помочь обследованию, выявляя «динамическую» шейку матки (т.е. укорочение шейки матки, которая изначально была нормальной длины). Важно выделить не менее 5 мин на общий осмотр [11].

Есть некоторые «подводные камни», которые могут привести к неправильному измерению длины шейки матки и, как правило, к переоценке данных: это чрезмерное давление на шейку матки во время исследования, что создает искусственно удлиненную шейку матки из-за пережатия передней губы и нижнего маточного сегмента.

Схватки во время осмотра могут вызвать ложное впечатление длинной шейки матки или имитировать воронкообразное раскрытие внутреннего зева с нормальной остаточной длиной шейки матки. Кроме того, до 14 нед гестации или при наличии предлежания плаценты сложнее провести различие между нижним сегментом матки и истинной шейкой матки.

В попытке найти более точные предикторы ПР некоторые авторы стремились объединить измерение шейки матки с другими маркерами, включая биологические индикаторы и цервикальную воронку. Цервикальная воронка определяется как дилатация внутреннего зева шейки матки с выпячиванием околоплодных оболочек на 5 мм и более в эндоцервикальный канал [12] (рис. 3). Наблюдаемое воронкообразное выпячивание описывается при ультразвуковом исследовании следующим образом: сначала Т-образная форма, прежде чем произойдет какое-либо расширение, затем Y-образная форма, пока сохраняется некоторая закрытая часть шейки матки; по мере удаления канал открывается почти до наружного зева и шейка матки появляется в виде V; наконец она появляется в виде U, когда расширение прогрессирует. Длина воронки часто неопределенна, потому что ориентиры, такие как плечо внутреннего зева, могут быть неразличимы.

Хотя некоторые исследования включали цервикальную воронку в качестве прогностического маркера,



Рис. 3. Пример шейки матки с воронкообразной формой (обозначена стрелкой)

в целом не было доказано, что она является независимым предиктором ПР, и ее присутствие не добавляло возможности прогнозировать развитие ПР. Если воронкообразная шейка матки присутствует при нормальной остаточной длине шейки матки, то это связано с сокращением нижнего маточного сегмента и практически не имеет клинического значения [13]. Наличие осадка (гиперэхогенного вещества в околоплодных водах вблизи внутреннего зева) свидетельствует о субклинической инфекции и повышенном риске самопроизвольных ПР. Его состав неясен: это может быть сгусток крови или клеточный материал, связанный с инфекцией/воспалением [14].

Дополнительные исследования шейки матки

Недавно была оценена важность скрининга женщин с дополнительными параметрами визуализации шейки матки в качестве потенциальных предикторов развития ПР. К ним относятся такие элементы, как индекс консистенции шейки матки и маточно-цервикальный угол.

Индекс консистенции шейки матки представляет собой измерение сжимаемости шейки матки, т.е. переднезаднего диаметра (anterio-posterior, AP) шейки матки до (AP) и после (AP1) компрессии, сформулированное как $(AP1/AP) \times 100$. Некоторые исследования выявили корреляцию между оценкой этого параметра в середине беременности и при родах. Они предполагают, что индекс консистенции шейки матки может прогнозировать развитие ПР лучше, чем просто определение длины шейки матки, или служить важным дополнением к традиционной оценке длины шейки матки [15, 16].

Угол шейки матки — это измерение угла, который расположен на пересечении линий, проведенных вдоль цервикального канала и по касательной к передней или задней стенке матки на уровне внутренней поверхности шейки матки (рис. 4, 5). Исследование, в котором участвовали 275 женщин (в том числе 34 женщины, родившие ранее 34 нед беременности), показало, что женщины, которые в итоге родили раньше срока, имели более широкий средний маточно-шейный угол в середине беременности [17].

Определение переднего шейного угла и длины шейки матки на 20–24-й нед беременности в популяции пациенток низкого риска развития ПР позволяет прогнозировать около 40% тяжелых ПР. Маточно-цервикальные углы величиной ≥ 95 и ≥ 105 , выявленные во втором триместре, указывали на повышенный риск развития ПР на сроке < 37 и < 34 нед соответственно [17].



Рис. 4. Пример нормального заднего угла шейки матки



Рис. 5. Пример аномального заднего шейного угла

Длина шейки матки — это только морфологический показатель, шейка матки меняет свою консистенцию и структуру во время родов. До недавнего времени консистенция шейки матки оценивалась только вручную, но в 2007 г. была введена первая эластографическая визуализация шейки матки во время беременности [18].

Эластография обеспечивает способность ткани деформироваться под давлением (рис. 6). Чем мягче ткань, тем легче она меняет свою форму. Для оценки эластографии шейки матки описаны два метода: компрессионная эластография и эластография сдвиговой (поперечной) волны. Статический метод измеряет смещение тканей в ответ на ручное сжатие или физиологические движения сосудов, динамический определяет скорость распространения сдвиговой волны. Независимо от метода эластография дает информацию о внутренней жесткости зева, которую невозможно оценить вручную. Эти методы перспективны, но существуют ограничения в их технической реализации. Поэтому эластография шейки матки, которая еще не является четко идентифицированным предметом, предлагается в качестве возможной альтернативы в будущем и может быть объединена с определением длины шейки матки [19, 20].

Цервикальные биомаркеры

За последние несколько лет было изучено несколько биомаркеров, связанных с растяжением/сокращением

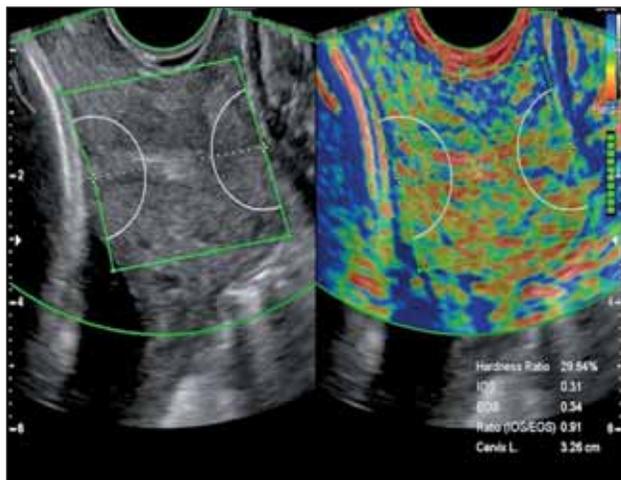


Рис. 6. Эластография шейки матки — на двумерное изображение нанесены цветовая карта деформации эластографии, эластограмма с твердой (синяя) и мягкой (красная) тканью¹

матки, децидуальным воспалением / инфекцией и активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Наиболее известные методы прогнозирования ПР основаны на определении фетального фибронектина (fetal fibronectin, fFN), фосфорилированного белка-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста (phosphorylated insulin-like growth factor-binding protein-1, pHIGFBP-1), и плацентарного альфа-1-микроглобулина (placental alpha-microglobulin-1, PAMG-1). Данные биомаркеры тестировались в разных клинических условиях, и в зависимости от демографических и других показателей исследуемых групп результаты существенно различались.

Фетальный фибронектин — это гликопротеин внеклеточного матрикса, находящийся на границе мать–плод и высвобождающийся за 1–2 нед до родов. Этот гликопротеин широко изучен для прогнозирования ПР как у женщин с симптомами ПР, так и без них [21]. Ложноположительные результаты теста были ассоциированы с половым актом, цифровым цервикальным исследованием, вагинальным кровотечением и вагинальной смазкой [21]. Уровень фетального фибронектина сам по себе или в сочетании с длиной шейки матки является предиктором ПР у женщин с появлением симптомов ПР или без них и способствует более точной диагностике ПР [22–24]. В нормальных условиях очень низкие уровни fFN обнаруживаются в цервикально-вагинальном содержимом (< 50 нг/мл) в середине беременности. Уровни более 50 нг/мл на сроке 22–27 нед беременности или после него были ассоциированы с повышенным риском развития ПР.

Качественный тест (положительный > 50 нг/мл) обладает ограниченной прогностической способностью, так как его чувствительность и положительная прогностическая ценность низки. Однако отрицательный тест на фетальный фибронектин имеет высокую прогностическую ценность вплоть до 34 нед гестации и предполагает, что ПР не начнутся в течение следующих недель. Лучшие результаты были получены при количественном определении: например, Abbot et al. проспективно оценивали прогностическую точность количественного определения фетального фибронектина для риска развития ПР у бессимптомных женщин высокого риска между 22-й и 27-й нед беременности. Исследования показали, что частота ПР

¹ Цветной вариант изображения см. в электронной версии статьи по адресу: <https://vestnikramn.spr-journal.ru/jour/article/view/1275>

на сроке меньше 34 нед беременности увеличивается с ростом концентрации фетального фибронектина; более того, порог концентрации fFN 200 нг/мл имел положительное прогностическое значение в 37,7%, специфичность — 96% и площадь под кривой — 0,78 (доверительный интервал 0,73–0,84) для прогнозирования ПР до 34 нед [21, 24, 25].

В настоящее время необходимы дальнейшие исследования, для того чтобы узнать, может ли широкое использование количественного определения фетального фибронектина в сочетании с другим методом скрининга, таким как длина шейки матки, оптимизировать исходы для женщин с риском развития ПР независимо от предшествующего анамнеза.

Белок-1, связывающий инсулиноподобный фактор роста (pHIGFBP-1), по-видимому, значительно выше в выделениях из шейки матки у пациенток с ПР, поэтому он был предложен в качестве маркера для прогнозирования ПР. В сочетании с длиной шейки матки pHIGFBP-1 был предложен в качестве альтернативы определению фетального фибронектина для выявления группы женщин с угрозой ПР в течение ближайших 7 дней [26, 27].

Недавний обзор показал, что *плацентарный альфа-1-микроглобулин (PAMG-1)* обладает высокой прогностической точностью при преждевременных родах в течение 7 дней у женщин с признаками и симптомами ПР. Положительная прогностическая ценность PAMG-1 была значительно выше, чем у тестов на выявление pHIGFBP-1 и фетального фибронектина, которые использовались до сих пор из-за их высоких отрицательных прогностических значений [28, 29].

Провоспалительные цитокины и естественные антимикробные вещества в шеечно-вагинальном содержимом также были исследованы как предикторы преждевременных родов [30, 31]. Из-за прямой зависимости между концентрациями внутриамниотических и цервикальных цитокинов их анализ в цервикальном секрете может быть использован в качестве показателя внутриматочного воспаления [31]. Необходимы более масштабные исследования для оценки того, могут ли эти биомаркеры улучшить прогноз ПР и выявить случаи вторичной внутриутробной инфекции.

Оценка риска у женщин с симптомами преждевременных родов

В большинстве стран выявление ПР основано только на клинических субъективных данных. Это увеличивает риск госпитализации и финансовые затраты, а также ненужные и потенциально вредные вмешательства, такие как использование токолиза и пренатальное введение кортикостероидов [7].

Симптомы, о которых сообщают беременные женщины с подозрением на ПР, следующие: тазовая боль, вагинальные выделения, боль в спине и менструальноподобная реакция. Несколько исследований показало, что проведение трансвагинальной цервикометрии является важным предиктором оценки ПР у женщин с клиническими проявлениями ПР [32, 33]. Измерение длины шейки матки у таких женщин может выявить значительную долю тех, кто родит в течение ближайшей недели, и помочь оптимизировать их ведение [34]. Длина шейки матки менее 15 мм является предиктором родов на 34-й нед примерно в 70% случаев. И напротив, длина более 30 мм имеет благоприятный прогноз: у большинства женщин с такой длиной шейки матки ПР на 34-й нед не происходит [34]. Однако у большинства пациенток с клиническими проявлениями

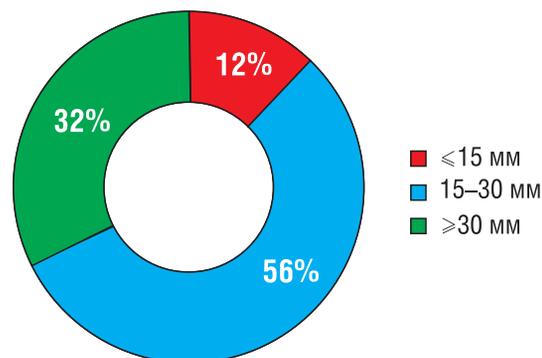


Рис. 7. Распределение длины шейки матки у женщин с подозрением на угрожающие преждевременные роды

ми ПР длина шейки матки находится в пределах от 15 до 30 мм. Анализ нашего опыта оказания первой медицинской помощи при подозрении на угрожающие ПР свидетельствует, что у более 50% женщин длина шейки матки находится в пределах от 15 до 30 мм (рис. 7).

У таких пациенток использование биомаркеров в отдельности или в дополнение к другим ультразвуковым показателям (например, заднего угла шейки матки, эластографии) имеет наибольшую прогностическую ценность (рис. 8). Согласно данным литературы, чаще всего речь идет о тесте, основанном на выявлении плацентарного альфа-1-микроглобулина [7].

Оценка риска у женщин без симптомов ПР

Хороший скрининг-тест должен быть безопасным, недорогим и легко воспроизводимым, а его полезность зависит от частоты заболевания. Кроме того, чтобы быть клинически полезным, прогностический тест должен быть связан с вмешательством, которое снижает риск ПР и перинатальной смертности.

В наше время доступны три профилактических средства для предотвращения ПР, а именно прогестерон, швы на шейку матки и акушерский цервикальный пессарий.

Прогестерон

Рандомизированные клинические исследования и метаанализ данных пациентов показали, что вагинальный прогестерон значительно снижает риск ПР у женщин без клинических проявлений с короткой шейкой матки. Как следствие, женщинам без клинических проявлений ПР с сонографически короткой (≤ 25 мм) шейкой матки независимо от их акушерского анамнеза следует назначать лечение вагинальным прогестероном для профилактики ПР и неонатальной заболеваемости [35–37].

Цервикальный серкляж (наложение швов на шейку матки)

Шов на шейку матки не предотвращает развитие ПР у всех женщин с короткой шейкой матки. Тем не менее имеются данные, что в группе женщин с одноплодной беременностью и спонтанными ПР в анамнезе наложение швов на шейку матки снижает риск ПР, перинатальной заболеваемости и смертности [38, 39].

Цервикальный пессарий

Цервикальный пессарий — силиконовое устройство, которое используется для предотвращения ПР. Ведущи-

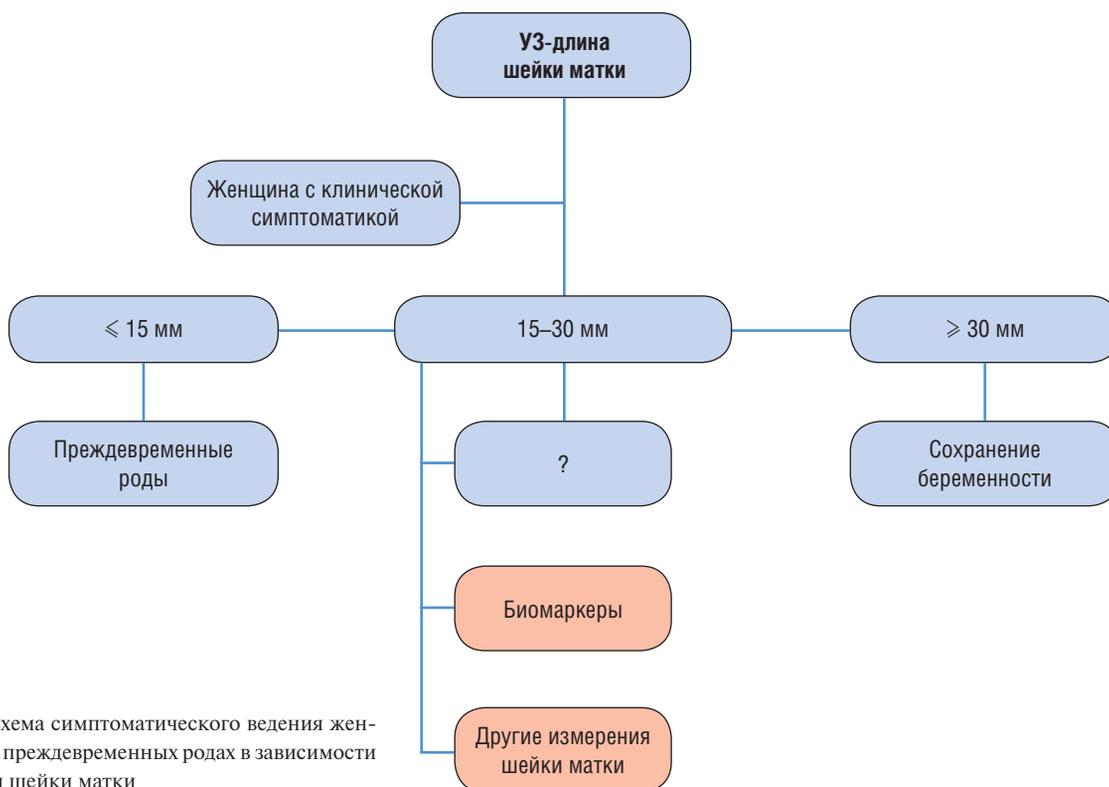


Рис. 8. Схема симптоматического ведения женщин при преждевременных родах в зависимости от длины шейки матки

274

ми гипотезами, объясняющими механизм его действия, являются две: пессарий помогает удерживать цервикальный канал закрытым и пессарий изменяет наклон цервикального канала таким образом, чтобы вес беременной матки не был направлен непосредственно на область внутреннего зева.

Недавно проведенные рандомизированные исследования, изучающие профилактическое влияние установки цервикального пессария на развитие ПР у женщин без симптомов ПР при одноплодной беременности с короткой шейкой матки, дали противоречивые результаты [40, 41]. Метаанализ показал, что профилактическое применение цервикального пессария при одноплодной беременности с длиной шейки матки ≤ 25 мм на сроке от 20 до 24 нед не предотвращает ПР и не улучшает перинатальный исход [42]. Дальнейший метаанализ отдельно взятых пациентов позволит прояснить, является ли цервикальный пессарий полезным в подгруппах женщин с одноплодной беременностью с и без ПР в анамнезе или требуются другие cut-off, отличные от 25 мм [42].

Все характеристики, такие как длина шейки матки, диагностированная с помощью ТУЗИ, и биомаркеры, являются полезным скрининговым тестом для прогнозирования спонтанных ПР.

При нормальной беременности длина шейки матки не изменяется между 14-й и 28-й нед, ее длина определяется следующим образом: 15 мм — 2-й перцентиль; 20 мм — 5-й перцентиль; 25 мм — 10-й перцентиль; 35 мм — 50-й перцентиль; 45 мм — 90-й перцентиль

После 28–32 нед гестации постепенное уменьшение длины шейки матки нормально [43]. Во втором триместре длина шейки матки менее 25 мм считается короткой, так как 25 мм соответствует 10-му перцентилю для данного гестационного возраста [7, 43]. В одном многоцентровом проспективном исследовании (The Preterm Prediction Study) оценивалась выборка женщин низкого и высоко-

го риска, которым требовалась дородовая консультация и/или терапия. Известно, что длина шейки матки меньше 25 мм занимает видное место в литературе как порог значимости для прогнозирования ПР и имеет широкое клиническое применение. Однако положительная прогностическая ценность короткой шейки матки оказалась низкой при оценке в нормальной антенатальной популяции, включающей женщин с низким и высоким риском. Только 18% женщин в этом исследовании с длиной шейки матки < 25 мм родили до 35-й нед беременности [4]. В мире существуют определенные различия в отношении порогового значения, при котором следует начинать терапию женщин без клинических проявлений. В разных клинических рекомендациях используются различные пороговые значения, включая < 15 мм, < 20 мм, < 25 мм. Американская коллегия акушеров и гинекологов (The American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) использует пороговое значение < 20 мм у женщин без предшествующих ПР и < 25 мм у женщин с предшествующими самопроизвольными ПР на сроке < 34 нед беременности [43, 44].

De Carvalho et al. [45] обнаружили, что длина шейки матки короче на сроке 21–24 нед у женщин с предыдущими ранними (< 37 нед) родами в анамнезе и ПР до 34 нед в эту беременность по сравнению с женщинами без анамнеза ПР. Длина шейки матки < 25 мм имела положительное прогностическое значение у 12,5% женщин без ПР в анамнезе и у 33,5% женщин с предшествующими ПР, что указывает на аддитивный эффект прошлого акушерского анамнеза.

В ряде исследований сообщалось, что укорочение длины шейки матки с течением времени связано с повышенным риском ПР. Уменьшение сонографической длины шейки матки, измеренной трансвагинально в динамике несколько раз, было предложено в качестве лучшего предиктора спонтанных ПР, чем просто однократное определение длины шейки матки [46–48].

Вопрос о том, следует ли проводить скрининг длины шейки матки всем беременным женщинам или ограничиваться теми, кто подвержен высокому риску ПР, является предметом дискуссии. Кроме того, метаанализ рандомизированных исследований 2019 г. не нашел достаточных доказательств, чтобы рекомендовать рутинный скрининг длины шейки матки всем беременным женщинам [49].

Существуют некоторые ограничения в сравнении клинических исследований: вариация порогового значения короткой шейки матки и различия в сроках проведения скринингового обследования, а также отсутствие стандартного протокола ведения женщин в зависимости от длины шейки матки. Популяционные характеристики, которые могли бы повлиять на результаты теста, включают соотношение одно- и многоплодной беременности, женщин с симптомами и без, интактных мембран и с разрывом плодных оболочек, предшествующих спонтанных родов и отсутствия предшествующих спонтанных ПР, предшествующих ПР и предшествующих операций на шейке матки. По крайней мере в одном анализе был сделан вывод о том, что у женщин без предшествующих спонтанных ПР универсальный скрининг длины шейки матки был экономически эффективным по сравнению со скринингом на основе риска и без скрининга [50, 51]. Cahill et al. [52] провели анализ принятия решения путем сравнения экономической эффективности четырех стратегий, таких как: 1) универсальный ультразвуковой скрининг всех беременных путем измерения длины шейки матки в сочетании с лечением вагинальным прогестероном; 2) ультразвуковой скрининг измерения длины шейки матки только среди женщин с повышенным риском ПР и последующее лечение вагинальным прогестероном; 3) лечение женщин высокого риска с помощью 17 альфа-гидроксипрогестерона капроат, без ультразвукового скрининга; 4) отсутствие скрининга и лечения. Универсальный ультразвуковой скрининг с терапией вагинальным прогестероном был доминирующей стратегией и привел к наибольшему снижению ПР до 34 нед. В целом экономический анализ показывает, что универсальный скрининг длины шейки матки с применением вагинального прогестерона представляется

экономически эффективным ввиду значительных затрат на тяжелую неонатальную заболеваемость, связанную с ПР, по сравнению с относительно скромными затратами на ультразвуковое исследование и вагинальный прогестерон.

Мы предлагаем проводить универсальный скрининг длины шейки матки во время второго триместра, если позволяют местные ресурсы в плане квалификации, оборудования и средств.

Заключение

Ультразвуковое измерение длины шейки матки позволяет выявлять женщин из группы риска развития ПР не только при появлении симптомов, но и без типичной симптоматики и может использоваться в качестве теста первой линии. Этот ультразвуковой скрининг-тест требует соответствующей подготовки и может быть выполнен во время сканирования в середине беременности.

Не было обнаружено ни одного биомаркера или комбинации маркеров, которые были бы достаточно точными для прогнозирования ПР.

Комбинация с биохимическими и УЗИ-маркерами может улучшить идентификацию беременностей с риском ПР, но выбор наилучшего биохимического маркера еще предстоит установить.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа проведена на собственные средства авторов.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. Риццо Д., Маппа И., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Макацария А.Ю. — обзор публикаций, анализ полученных данных, написание текста статьи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА

- Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science*. 2014;345(6198):760–765. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1251816>.
- Blencowe H, Cousens S, Chou D, et al. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health*. 2013;10(Suppl1):S2. doi: <https://doi.org/10.1186/1742-4755-10-S1-S2>.
- Behrman RE, Butler AS, eds. Institute of Medicine (US) Committee on Understanding Premature Birth and Assuring Healthy Outcomes. Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention. Washington (DC): National Academies Press (US); 2007. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11362/>. doi: <https://doi.org/10.17226/11622>.
- Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, et al. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. *N Engl J Med*. 1996;334:567.
- Hughes K, Kane SC, Araujo Júnior E, Da Silva Costa F, Sheehan PM. Cervical length as a predictor for spontaneous preterm birth in high-risk singleton pregnancy: current knowledge. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;48:7–15. doi: <https://doi.org/10.1002/uog.15781>.
- Berghella V, Roman A, Daskalakis C, et al. Gestational age at cervical length measurement and incidence of preterm birth. *Obstet Gynecol*. 2007;110:311. doi: <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000270112.05025.1d>.
- Di Renzo GC, Cabero Roura L, Facchinetti F, Helmer H, Hubinont C, Jacobsson B, Jørgensen JS, Lamont RF, Mikhailov AI, Papantoniou N, Radzinsky V, Shennan A, Ville Y, Wielgos M, Visser GHA. Preterm Labor and Birth Management: Recommendations from the European Association of Perinatal Medicine. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30:2011–2030. doi: <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1323860>.
- Gomez RI, Galasso M, Romero R, Mazor M, Sorokin Y, Gonçalves L, Treadwell M. Ultrasonographic examination of the uterine cervix is better than cervical digital examination as a predictor of the likelihood of premature delivery in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;171(4):956–964. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(94\)90014-0](https://doi.org/10.1016/0002-9378(94)90014-0).
- Medley N, Poljak B, Mammarella S, Alfirevic Z. Clinical guidelines for prevention and management of preterm birth: a systematic review. *BJOG*. 2018;125:1361–1369.

10. Pinton A, Severac F, Meyer N, et al. A comparison of vaginal ultrasound and digital examination in predicting preterm delivery in women with threatened preterm labor: a cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96:447–453.
11. Guzman ER, Vintzileos AM, McLean DA, Martins ME, Benito CW, Hanley ML. The natural history of a positive response to transfundal pressure in women at risk for cervical incompetence. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;176:634–638.
12. Owen J, Yost N, Berghella V, et al. Can shortened midtrimester cervical length predict very early spontaneous preterm birth? *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2004;191(1):298–303. doi: <https://doi.org/10.1016/ajog.2003.11.025>.
13. Guzman ER, Walters C, Ananth CV, O'Reilly-Green C, Benito CW, Palermo A, Vintzileos AM. A comparison of sonographic cervical parameters in predicting spontaneous preterm birth in high-risk singleton gestations. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18:204–210.
14. Kusanovic JP, Espinoza J, Romero R, et al. Clinical significance of the presence of amniotic fluid 'sludge' in asymptomatic patients at high risk for spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30:706. doi: <https://doi.org/10.1002/uog.4081>.
15. Parra-Saavedra M, Gomez L, Barrero E, Parra G, Vergara F, Navarro E. Prediction of preterm birth using the cervical consistency index. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38:44–45. doi: <https://doi.org/10.1002/uog.9010>.
16. Baños N, Murillo-Bravo C, Julià C, Migliorelli F, Perez-Moreno A, Ríos J, Gratacós E, Valentin L, Palacio M. Mid-trimester sonographic Cervical Consistency Index to predict spontaneous preterm birth in a low-risk population. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51:629–636. doi: <https://doi.org/10.1002/uog.17482>.
17. Dziadosz M, Bennett TA, Dolin C, West Honart A, Pham A, Lee SS, Pivo S, Roman AS. Uterocervical angle: a novel ultrasound screening tool to predict spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(3):376.e1–376.e7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.03.033>.
18. Yamaguchi S, Kamei Y, Kozuma S, Taketani Y. Tissue elastography imaging of the uterine cervix during pregnancy. *J Med Ultras.* 2007;34:209–210. doi: <https://doi.org/10.1007/s10396-007-0150-2>.
19. Fruscalzo A, Mazza E, Feltovich H, Schmitz R. Cervical elastography during pregnancy: a critical review of current approaches with a focus on controversies and limitations. *J Med Ultras.* 2016;43:493–504. doi: <https://doi.org/10.1007/s10396-016-0723-z>.
20. Kim H, Hwang HS. Elastographic measurement of the cervix during pregnancy: Current status and future challenges. *Obstetrics & Gynecology Science.* 2017;60:1–7. doi: <https://doi.org/10.5468/ogs.2017.60.1.1>.
21. Abbot DS, Radford SK, Seed PT, Tribe RM, Shennan AH. Evaluation of a quantitative fetal fibronectin test for spontaneous preterm birth in symptomatic women. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208:122.e1–122.e6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.10.890>.
22. Zhou MX, Zhou J, Bao Y, Chen YQ, Cai C. Evaluation of the ability of cervical length and fetal fibronectin measurement to predict preterm delivery in asymptomatic women with risk factors. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28:153–157. doi: <https://doi.org/10.3109/14767058.2014.909801>.
23. Bolt LA, Chandiramani M, De Greeff A, Seed PT, Kurtzman J, Shennan AH. The value of combined cervical length measurement and fetal fibronectin testing to predict spontaneous preterm birth in asymptomatic high-risk women. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24:928–932. doi: [10.3109/14767058.2010.535872](https://doi.org/10.3109/14767058.2010.535872).
24. Conde-Agudelo A, Papageorgiou AT, Kennedy SH, Villar J. Novel biomarkers for the prediction of the spontaneous preterm birth phenotype: a systematic review and meta-analysis. *Br J Obstet Gynecol.* 2011;118:1042–1054. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2011.02923.x>.
25. Lucaroni F, Morciano L, Rizzo G, D' Antonio F, Buonuomo E, Palombi L, Arduini D. Biomarkers for predicting spontaneous preterm birth: an umbrella systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;3:726–734. doi: <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1297404>.
26. Conde-Agudelo A, Romero R. Cervical phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 test for the prediction of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(1):57–73. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.06.060>.
27. Dawes LK, Prentice LR, Huang Y, Groom KM. The Biomarkers for Preterm Birth Study—A prospective observational study comparing the impact of vaginal biomarkers on clinical practice when used in women with symptoms of preterm labor. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019. Sep 13. doi: <https://doi.org/10.1111/aogs.13729>.
28. Wing DA, Haeri S, Silber AC, Roth CK, Weiner CP, Echebiri NC, Franco A, Pappas LM, Yeast JD, Brebnor AA, Quirk JG, Murphy AM, Laurent LC, Field NT, Norton ME. Placental Alpha Microglobulin-1 Compared with Fetal Fibronectin to Predict Preterm Delivery in Symptomatic Women. *Obstet Gynecol.* 2017;130:1183–1191. doi: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002367>.
29. Nikolova T, Uotila J, Nikolova N, Bolotskikh VM, Borisova VY, Di Renzo GC. Prediction of spontaneous preterm delivery in women presenting with premature labor: a comparison of placenta alpha microglobulin-1, phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1, and cervical length. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;219:610.e1–610.e9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.09.016>.
30. Manning R, James CP, Smith MC, Innes BA, Stamp E, Peebles D, Bajaj-Elliott M, Klein N, Bulmer JN, Robson SC, Lash GE. Predictive value of cervical cytokine, antimicrobial and microflora levels for pre-term birth in high-risk women. *Sci Rep.* 2019;9:11246. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47756-7>.
31. Rizzo G, Capponi A, Vlachopoulou A, Angelini E, Grassi C, Romanini C. Ultrasonographic assessment of the uterine cervix and interleukin-8 concentrations in cervical secretions predict intrauterine infection in patients with preterm labor and intact membranes. *Ultrasound Obstet Gynaecol.* 1998;12:86–92. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.1998.12020086.x>.
32. Gates M, Pillay J, Featherstone R, Hartling L, Wilson RD. Effectiveness and Accuracy of Tests for Preterm Delivery in Symptomatic Women: A Systematic Review. *J Obstet Gynaecol Can.* 2019;41:348–362. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2018.06.019>.
33. Domin CM, Smith EJ, Terplan M. Transvaginal ultrasonographic measurement of cervical length as a predictor of preterm birth: a systematic review with meta-analysis. *Ultrasound Q.* 2010;26:241–248. doi: <https://doi.org/10.1097/ruq.0b013e3181fe0e05>.
34. Sotiriadis A, Papatheodorou S, Kavvadias A, Makrydimas G. Transvaginal cervical length measurement for prediction of preterm birth in women with threatened preterm labor: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35:54–64. doi: <https://doi.org/10.1002/uog.7457>.
35. Conde-Agudelo A, Romero R, Da Fonseca E, et al. Vaginal progesterone is as effective as cervical cerclage to prevent preterm birth in women with a singleton gestation, previous spontaneous preterm birth, and a short cervix: updated indirect comparison meta-analysis. *AJOG.* 2018;219(1):10–25. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.03.028>.
36. Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, Fusey 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 Gynecol.* 2011;38:18–31. doi: <https://doi.org/10.1002/uog.9017>.
37. Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, Tabor A, O'Brien JM, Cetingoz E, Da Fonseca E, Creasy GW, Klein K, Rode L, Soma-Pillay P, Fusey S, Cam C, Alfirevic Z, Hassan SS. Vagi-

276

- nal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206:124.e1–124.e19. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.12.003>.
38. Berghella V, Ciardulli A, Rust OA, To M, Otsuki K, Althuisius S, Nicolaides KH, Roman A, Saccone G. Cerclage for sonographic short cervix in singleton gestations without prior spontaneous preterm birth: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials using individual patient-level data. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50:569–577. doi: <https://doi.org/10.1002/uog.17457>.
 39. Story L, Shennan A. Cervical cerclage: an established intervention with neglected potential? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;176:17–19. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.01.013>.
 40. Goya M, Pratorona L, Merced C, et al. Pesario Cervical para Evitar Prematuridad (PECEP) Trial Group. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;379(9828):1800–1806. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60030-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60030-0).
 41. Nicolaides KH, Syngelaki A, Poon LC, Picciarelli G, Tul N, Zamprakou A, Skyfta E, Parra-Cordero M, Palma-Dias R, Rodriguez Calvo J. A randomized trial of a cervical pessary to prevent preterm singleton birth. *N Engl J Med.* 2016;374:1044–1052. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1511014>.
 42. Saccone G, Ciardulli A, Xodo S, Dugoff L, Ludmir J, Pagani G, Visentin S, Gizzo S, Volpe N, Maruotti GM, Rizzo G, Martinelli P, Berghella V. Cervical pessary for preventing preterm birth in singleton pregnancies with short cervical length: a systematic review and meta-analysis. *J Ultrasound Med.* 2017;36(8):1535–1543. doi: <https://doi.org/10.7863/ultra.16.08054>.
 43. Medley N, Poljak B, Mammarella S, Alfirevic Z. Clinical guidelines for prevention and management of preterm birth: a systematic review. *BJOG.* 2018;125:1361. doi: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15173>.
 44. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 130: prediction and prevention of preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2012;120:964. Reaffirmed 2018. doi: <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3182723b1b>.
 45. Pagani G, Stagnati V, Fichera A, Prefumo F. Cervical length at mid-gestation in screening for preterm birth in twin pregnancy. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* 2016;48(1):56–60. doi: <https://doi.org/10.1002/uog.15668>.
 46. Moroz LA, Simhan HN. Rate of sonographic cervical shortening and the risk of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206:234.e1–234.e5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.11.017>.
 47. Bastek JA, Hirshberg A, Chandrasekaran S, et al. Biomarkers and cervical length to predict spontaneous preterm birth in asymptomatic high-risk women. *Obstet Gynecol.* 2013;122:283–289. doi: <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31829ab714>.
 48. Iams JD. Cervical length-time to report the rate of change? *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211:443. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.07.030>.
 49. Berghella V, Saccone G. Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;9:CD007235. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007235.pub4>.
 50. Werner EF, Han CS, Pettker CM, Buhimschi CS, Copel JA, Funai EF, Thung SF. Universal cervical-length screening to prevent preterm birth: a cost-effectiveness analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38:32–37. doi: <https://doi.org/10.1002/uog.8911>.
 51. Einerson BD, Grobman WA, Miller ES. Cost-effectiveness of risk-based screening for cervical length to prevent preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215:100.e1–100.e7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.01.192>.
 52. Cahill AG, Odibo AO, Caughey AB, Stamilio DM, Hassan SS, Macones GA, Romero R. Universal cervical length screening and treatment with vaginal progesterone to prevent preterm birth: a decision and economic analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202:548.e1–548.e8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.12.005>.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Джузеппе Риццо, д.м.н., профессор [*Giuseppe Rizzo*, MD, PhD, Professor]; **адрес:** Италия, 00167, Рим, Ospedale Кристо; Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8-2 [**address:** Ospedale Cristo Re, 00167, Roma, Italy; 8-2 Trubetskaya str., 119991, Moscow, Russia]; **e-mail:** giuseppe.rizzo@uniroma2.it, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5525-4353>

Ильения Манна, ассистент кафедры [*Penia Mappa*, Assistant]; **e-mail:** giuseppe.rizzo@uniroma2.it, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9866-3050>

Бицадзе Виктория Омаровна, д.м.н., профессор РАН [*Victoria O. Bitsadze*, MD, PhD, Professor, Professor of the RAS]; **e-mail:** vikabits@mail.ru, **SPIN-код:** 5930-0859, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042>

Хизроева Джамия Хизроевна, д.м.н., профессор [*Jamilya Kh. Khizroeva*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** jamatotu@gmail.com, **SPIN-код:** 8225-4976, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686>

Макацария Александр Давидович, д.м.н., профессор, академик РАН [*Alexander D. Makatsariya*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **e-mail:** gemostasis@mail.ru, **SPIN-код:** 7538-2966, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>