

## ПРОФИЛАКТИКА И ТЕРАПИЯ УГРОЖАЮЩИХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ ПРИ МНОГОПЛОДИИ

© О.В. Косякова, О.Н. Беспалова

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург

Для цитирования: Косякова О.В., Беспалова О.Н. Профилактика и терапия угрожающих преждевременных родов при многоплодии // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 68. – № 4. – С. 55–70. <https://doi.org/10.17816/JOWD68455-70>

Поступила: 20.06.2019

Одобрена: 25.07.2019

Принята: 12.08.2019

■ Преждевременные роды при многоплодии — важная медицинская, экономическая и социальная проблема. В настоящее время более половины близнецов рождаются недоношенными, что обуславливает высокий риск развития неонатальных заболеваний, пожизненную инвалидизацию и социальную дезадаптацию детей. В связи с этим снижение частоты преждевременных родов при многоплодии является важной задачей современного акушерства. Улучшение перинатальных исходов многоплодной беременности может быть достигнуто только посредством комплексных максимально действенных мер, основанных на принципах доказательности. В то же время данные многочисленных исследований об эффективности терапевтических вмешательств с целью пролонгирования многоплодной беременности противоречивы. Данный обзор включил большую часть рандомизированных контролируемых исследований методов профилактики и терапии преждевременных родов при многоплодии, представленных в электронных базах данных PubMed, Google Академии, Elibrary, Кокрейновского центрального регистра контролируемых исследований. Так, на сегодняшний день исследования, посвященные применению постельного режима, профилактического токолиза, большинства гестагенов, цервикального циркуляжа при многоплодии, не показали достоверного снижения риска преждевременных родов. При этом получены обнадеживающие данные об улучшении неонатальных исходов многоплодной беременности при использовании вагинального прогестерона, акушерского pessaria. Однако эти результаты требуют дополнительного подтверждения в более крупных многоцентровых рандомизированных исследованиях. Дальнейшие клинические испытания необходимы для разработки алгоритмов своевременной диагностики и адекватной терапии угрожающих преждевременных родов при многоплодии, включающих наиболее рациональные профилактические и терапевтические методы, имеющие высокий доказательный уровень.

■ **Ключевые слова:** многоплодная беременность; двойни; преждевременные роды; недоношенность; профилактика; терапия; перинатальные исходы.

## PREVENTION AND THERAPY OF THREATENED PRETERM BIRTH IN MULTIPLE PREGNANCY

© O.V. Kosyakova, O.N. Bepalova

The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia

For citation: Kosyakova OV, Bepalova ON. Prevention and therapy of threatened preterm birth in multiple pregnancy. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019;68(4):55-70. <https://doi.org/10.17816/JOWD68455-70>

Received: June 20, 2019

Revised: July 25, 2019

Accepted: August 12, 2019

■ Preterm birth in multiple pregnancy is an important medical, economic and social problem. Currently, more than half of twins are born prematurely, which puts them at high risk of developing neonatal diseases causing lifelong disability and social maladjustment. In this regard, reducing the frequency of preterm multiple births is an important task of modern obstetrics. Improving perinatal outcomes of multiple pregnancies can only be achieved using the most effective measures that have a good evidence base. At the same time, numerous studies on the effectiveness of therapeutic interventions aimed at prolonging multiple pregnancies have reported contradictory results. This review included most of the randomized controlled trials of methods for the prevention and treatment of threatening preterm birth in multiple pregnancies, as available in PubMed, Google Academy, Elibrary, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials. Thus far, studies on the use of bed rest, prophylactic tocolysis, most of the progestins, and cervical cerclage in multiple pregnancy

have shown no efficacy in reducing the risk of premature birth. However, encouraging data were obtained on improving neonatal outcomes of multiple pregnancies using vaginal progesterone and an obstetric pessary, but these results require additional confirmation in larger multicenter randomized studies. Further clinical trials are needed to develop algorithms for timely diagnosis and adequate treatment of threatened preterm birth in case of multiple pregnancy, including the use of the most rational preventive and therapeutic methods that have a high evidence level.

■ **Keywords:** multiple pregnancy; twins; preterm labor; prematurity; prevention; therapy; perinatal outcomes.

## Введение

Частота преждевременных родов при многоплодии, по разным оценкам, составляет от 40 до 60 %. На сегодняшний день более половины близнецов рождаются недоношенными, что обуславливает высокий риск развития респираторного дистресса, органических и функциональных нарушений большинства органов и систем, неврологических и нервно-психических расстройств, которые в дальнейшем становятся причиной пожизненной инвалидизации и выраженной социальной дезадаптации детей. Для улучшения качества последующей жизни близнецов, родившихся недоношенными, необходимы совместные усилия широкого круга специалистов, значимые финансовые затраты семьи и государства на выхаживание детей. В связи с этим снижение частоты преждевременных родов при многоплодии является приоритетной задачей современного акушерства.

В настоящее время очевидно, что достижение этой цели возможно только путем раннего прогнозирования и профилактики развития преждевременных родов. При этом отсутствие специфичных высокочувствительных методов диагностики угрожающих преждевременных родов при многоплодии зачастую задерживает своевременное начало сохраняющей терапии. Выбор лечебных мероприятий сопряжен со значительными сложностями ввиду принципиальных разночтений между ведущими специалистами в отношении возможности и эффективности различных терапевтических вмешательств, неоднозначности данных, полученных в ходе большинства исследований.

Исследования, в которых оценивали эффективность профилактического токолиза, препаратов прогестерона, цервикального циркуляжа и акушерского пессария (АП) у беременных двойней, в большинстве своем не продемонстрировали достоверного снижения риска преждевременных родов. Однако анализ перинатальных исходов при многоплодной беременности показал, что каждый день отсрочки родов, особенно до 28 нед., увеличивает выживаемость близнецов более чем на 3 %.

## Постельный режим и госпитализация

Первые указания в литературе на предписание постельного режима при беременности при угрожающих преждевременных родах появились в середине 1800-х гг., а в начале 1900-х гг. стали неотъемлемой частью рутинной дородовой помощи. В XXI в. эффективность данной меры для пролонгирования беременности ставят под сомнение. Так, некоторые исследователи отмечают неблагоприятные последствия ограничения активности женщин даже с угрозой прерывания беременности (психологические, семейные, социальные и финансовые). Несмотря на это, около 20 % одноплодных и более 50 % многоплодных беременных госпитализируют в первую очередь с целью ограничения физических нагрузок для профилактики угрожающих преждевременных родов [1].

В 2004 г. опубликован систематический Кокрейновский обзор, в котором было показано, что профилактическое ограничение активности с целью пролонгирования гестации у женщин с одноплодной беременностью является необоснованной стратегией ввиду отсутствия убедительных доказательств эффективности данной методики.

При многоплодной беременности преимущества и недостатки профилактического лечебно-охранительного режима оценивали в двух исследовательских группах Кокрейн в 2010 и 2017 гг. Объединенные данные 7 исследований (713 женщин с многоплодной беременностью и 1452 ребенка) свидетельствовали об отсутствии снижения риска преждевременных родов или перинатальной смертности в случае соблюдения беременными постельного режима в условиях стационара. Было также опровергнуто предположение о снижении числа маловесных младенцев из двоен (менее 2500 г) при профилактической госпитализации беременных (отношение рисков (ОР) 0,92; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,85–1,00). Никаких данных в пользу улучшения других неблагоприятных неонатальных исходов получено не было [2].

Кокрейновский обзор 2017 г. ставил целью сопоставить положительные эффекты примене-

ния данной меры в сохранении многоплодной беременности с возможными неблагоприятными последствиями продолжительного ограничения активности беременных. Данный обзор включил 6 исследований, в которых приняли участие 636 беременных двойней или тройней и 1298 детей. При сравнении исходов многоплодных беременностей в случае соблюдения строгого постельного режима в условиях стационара и в случае неограниченной активности не было достоверных различий в перинатальной смертности (ОР 0,65; 95 % ДИ 0,35–1,21), гестационном возрасте (ОР 0,75; 95 % ДИ от 0,56 до 1,01) и весе близнецов при рождении (ОР 0,95; 95 % ДИ 0,75–1,21). В то же время, вопреки ожиданиям авторов, в четырех исследованиях строгий постельный режим в больнице был ассоциирован с увеличением количества спонтанных родов (ОР 1,05; 95 % ДИ 1,02–1,09;  $p = 0,004$ , 488 женщин). При этом данных за увеличение количества осложнений длительной госпитализации, таких как тромбоэмболические осложнения у матери или психосоциальные неблагоприятные последствия, получено не было [3].

Современные тенденции диктуют необходимость рассматривать привычные, применяемые на протяжении длительного времени методы через призму доказательности. Очевидно, что невозможно как отказываться вовсе, так и рутинно использовать все имеющиеся методы сохраняющей терапии, в том числе изменение режима активности. В отечественном классическом акушерстве традиционно обеспечивают лечебно-охранительный режим беременным с клиническими признаками угрожающих преждевременных родов в качестве меры, дополняющей медикаментозную терапию.

### Профилактический циркуляж

История применения цервикального циркуляжа для пролонгирования беременности насчитывает более 80 лет. В 1955 г. Shirodkar сообщил о методике наложения швов на шейку матки при одноплодной беременности сроком около 14 нед. Данная методика была технически более сложной, чем предложенные в последующие годы, поскольку один из подготовительных этапов перед наложением швов на шейку матки предполагал отсепаровку от нее мочевого пузыря и прямой кишки. Двумя годами позже McDonald (1957) описал более простой способ, в соответствии с которым круговой кисетный шов накладывают на шейку матки на границе перехода слизистой оболочки переднего свода

влагалища на шейку матки, что обеспечивает техническую простоту его снятия перед родами [4].

На сегодняшний день цервикальный циркуляж представляет собой наиболее распространенное хирургическое вмешательство в акушерстве, разработано большое число различных модификаций не только трансвагинального, но и трансабдоминального цервикального циркуляжа. В настоящее время не вызывает сомнения эффективность обоснованного (репродуктивные потери в прошлом, длина шейки матки менее 25 мм, срок гестации менее 24 нед.) применения цервикального циркуляжа у женщин с одноплодной беременностью. Ряд серьезных рандомизированных контролируемых исследований и метаанализов показал связь применения циркуляжа со значительным снижением преждевременных родов, перинатальной заболеваемости и смертности при одноплодной беременности [5, 7].

Приказом Минздрава России от 17 декабря 2013 г. № 15-4/10/2-9480 цервикальный циркуляж также определяется как эффективная мера пролонгирования одноплодной беременности и рекомендован к применению в группах высокого риска. В то же время при многоплодной беременности использование цервикального циркуляжа ограничено, поскольку, как уточняется, при беременности двойней наложение швов на укороченную шейку матки, наоборот, повышает риск преждевременных родов [6].

Действительно, данные большинства исследований ставят под сомнение возможность снижения частоты преждевременных родов при применении цервикального циркуляжа в случае многоплодных беременностей. Его использование не рекомендовано ни одним национальным клиническим руководством по ведению многоплодных беременностей. Так, согласно французским клиническим рекомендациям 2011 г. *Twin pregnancies: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF)* применение цервикального циркуляжа не снижает частоты преждевременных родов при многоплодной беременности (уровень доказательности А). Рекомендациями Королевского колледжа акушерства и гинекологии 2011 г. *Multiple pregnancy: the management of twin and triplet pregnancies in the antenatal period* также не одобрено применение цервикального циркуляжа при многоплодии, поскольку его эффективность имеет низкий уровень доказательности. Согласно практическим рекомен-

дациям Американского колледжа акушерства и гинекологии 2016 г. Multifetal Gestations: Twin, Triplet, and Higher-Order Multifetal Pregnancies профилактическое наложение цервикального циркляжа нецелесообразно и ассоциировано с двукратным увеличением числа преждевременных родов при многоплодной беременности. Правомерность данных рекомендаций подтверждается данными большинства рандомизированных клинических исследований, их обзоров и метаанализов.

Так, систематический обзор группы Кокрейн 2014 г., включивший пять клинических исследований с участием 128 женщин, из которых 122 были беременны двойней, а шесть — тройней, продемонстрировал отсутствие статистически значимых различий в основной (цервикальный циркляж) и контрольной группах (без циркляжа) по перинатальной смертности (19,2 против 9,5 %; ОР 1,74; 95 % ДИ 0,92–3,28, 5 исследований,  $n = 262$ ), тяжелой заболеваемости новорожденных (15,8 против 13,6 %, среднее значение ОР 0,96; 95 % ДИ 0,13–7,10; три исследования,  $n = 116$ ).

Не было выявлено также существенных различий между рисками следующих осложнений многоплодной беременности: преждевременными родами менее 34 нед. (среднее значение ОР 1,16; 95 % ДИ 0,44–3,06; четыре исследования,  $n = 83$ ), преждевременным рождением менее 35 нед. (среднее значение ОР 1,11; 95 % ДИ 0,58–2,14, четыре исследования,  $n = 83$ ), низким весом при рождении менее 2500 г (среднее значение ОР 1,10; 95 % ДИ 0,82–1,48; четыре исследования,  $n = 172$ ), очень низким весом при рождении менее 1500 г (среднее значение ОР 1,42; 95 % ДИ 0,52–3,85; четыре исследования,  $n = 172$ ) и респираторным дистресс-синдромом новорожденных (среднее значение ОР 1,70; 95 % ДИ 0,15–18,77; три исследования,  $n = 116$ ).

Подгрупповой анализ результатов применения циркляжа при короткой шейки матки, установленной по данным ультразвуковой цервикометрии, показал повышение риска рождения маловесных детей и очень маловесных детей в группе беременных с наложенным циркляжем. Однако авторы поясняют невозможность однозначного интерпретирования полученных результатов, учитывая небольшое число участников исследований, а также существенную гетерогенность исследуемых групп [5].

Проведенный в 2015 г. итальянскими учеными G. Saccone et al. метаанализ 18 рандомизиро-

ванных исследований по оценке эффективности циркляжа во время беременности двойней также не предоставил убедительных данных о положительном влиянии циркляжа на пролонгирование многоплодных беременностей. По мнению авторов, циркляж не может быть рекомендован для рутинного клинического применения у бессимптомных многоплодных беременных с короткой шейкой матки (менее 25 мм) во II триместре гестации [5].

При этом опубликованы результаты небольшого числа исследований, в которых была установлена связь между применением цервикального циркляжа и улучшением перинатальных исходов при многоплодии. В клиниках США и Италии с 1995 по 2012 г. проходило многоцентровое когортное исследование, которое включало 140 беременных двойней с длиной шейки матки  $\leq 25$  мм. Цервикальный циркляж был наложен 57 женщинам с двойней при сроке гестации 16–24 нед., 83 беременным двойней хирургическую коррекцию несостоятельности шейки матки не проводили. Статистический анализ показал, что у беременных с длиной шейки матки  $\leq 15$  мм до 24 нед. применение циркляжа было связано со значительным пролонгированием беременности (почти на 4 нед.), снижением частоты преждевременных родов менее 34 нед. на 49 %, а потребность в интенсивной терапии новорожденных уменьшилась на 58 % по сравнению с контролем [8].

В 2009 г. Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова представил опыт наложения П-образных и циркулярных швов при двойнях, тройнях и даже четверне, благодаря чему удалось пролонгировать беременность до рождения жизнеспособных детей ( $\geq 33$ –34 нед. беременности) [9].

### Акушерские пессарии

На сегодняшний день пессарии широко применяют в акушерской практике с целью профилактики преждевременных родов. К основным достоинствам данного метода можно отнести высокую эффективность (более 85 %), консервативность, безопасность, техническую простоту установки, возможность адаптировать устройство под индивидуальные анатомические особенности женщины [10].

Механизм действия (АП) основан на изменении маточно-шеечного угла, что способствует смыканию внутреннего маточного зева, уменьшению нагрузки на шейку матки вследствие изменения оси цервикального канала с пере-

дачей внутриматочного давления на переднюю стенку матки, сохранению слизистой пробки, выполняющей функцию иммунного барьера и уменьшению риска интраамниотического инфицирования [11].

Большинство исследований последних лет, проведенных с целью оценки эффективности АП в снижении частоты преждевременных родов, демонстрирует возможность пролонгирования беременности не только до срока жизнеспособных плодов (34 нед. и более), но и до доношенных сроков гестации, что значительно улучшает исходы новорожденных и снижает частоту оказания реанимационной и интенсивной помощи детям, рожденным преждевременно.

Первые данные о применении АП (Dr.Arabin) у женщин с многоплодной беременностью и короткой шейкой матки были опубликованы немецким профессором В. Arabin и ее командой в 2003 г. В данном исследовании были сопоставлены сроки пролонгирования многоплодной беременности у женщин с короткой шейкой матки ( $\leq 25$  мм), определенной до 24-й недели, в основной группе (23 пациентки с АП) и у пациенток группы контроля (23 женщины с выжидательной тактикой). Средний срок родоразрешения в группе с АП составил  $35 \pm 6$  нед., а в контрольной группе —  $33 \pm 2$  нед., что позволило авторам заключить, что использование пессария может значительно снизить риск преждевременных родов беременных двойней с короткой шейкой матки [12].

Десятилетием позже, в 2013 г., в Нидерландах было проведено рандомизированное контролируемое исследование (ProTWIN), включившее большую выборку (403 беременные с многоплодной беременностью и АП Dr.Arabin и 410 женщин, у которых АП не применяли), которое показало возможность снижения неблагоприятных перинатальных исходов у пациенток с дихориальной двойней при профилактическом применении пессария. Терапевтическое применение пессария у беременных с длиной шейки матки меньше 25-го перцентиля (38 мм) до 20-й недели двукратно снизило частоту неблагоприятных исходов в основной и контрольной группах на 12 и 29 % соответственно (ОР 0,40; 95 % ДИ 0,19–0,83). У данной группы беременных было также отмечено значительное снижение частоты родов до 32-й недели (14 против 29 %; ОР 0,49; 95 % ДИ 0,24–0,97) и неонатальной смертности (2 против 15 %; ОР 0,13; 95 % ДИ 0,03–0,60) [13].

В 2014 г. в продолжение исследования (ProTWIN) был осуществлен анализ экономической эффективности установки профилактического АП Dr.Arabin (при длине шейки матки менее 38 мм) для снижения числа преждевременных родов у беременных двойней. В результате применения АП расходы на лечение недоношенных новорожденных значительно сократились, что было связано с увеличением гестационного срока новорожденных среди беременных, которым был установлен профилактический АП, и снижением числа детей с низкими ростовыми показателями, нуждавшихся в длительной интенсивной терапии [14].

М. Goya, М. de la Calle, L. Pratorcorona в 2015 г. провели многоцентровое проспективное рандомизированное исследование (PECER-Twins), в котором у 2287 женщин при помощи ультразвуковой цервикометрии была оценена длина шейки матки. 137 беременных с длиной шейки  $\leq 25$  мм были разделены на две группы: основная включала женщин, которым был установлен пессарий; в контрольной пациентки получали стандартную сохраняющую терапию без применения пессария. Было показано, что спонтанные преждевременные роды на сроке менее 34 нед. беременности происходили значительно реже в группе пациенток с пессариями, чем в группе с выжидательной тактикой (16,2 против 39,4 %; ОР 0,41; ДИ 95 % 0,22–0,76). При этом существенных различий в результатах комбинированной неонатальной заболеваемости (5,9 против 9,1 %; ОР 0,64; ДИ 95 % 0,27–1,50) или неонатальной смертности между группами не наблюдалось. Никаких серьезных побочных эффектов, обусловленных использованием цервикального пессария, отмечено не было [15].

В 2018 г. был опубликован вторичный анализ уже известного нидерландского исследования ProTWIN (2009–2013), который дополнили данными наблюдения за физическим и психическим развитием детей участниц этого исследования, а также показателями частоты смертности детей в группах в течение 3 лет. В анализ было включено 78 женщин и 157 детей в группе с пессарием и 55 женщин и 111 детей в контрольной группе. Развитие детей определяли по шкале Bayley III.

Bayley III является стандартной методикой оценки развития младенцев и детей младшего возраста (1–42 мес.), разработанной психологом Нэнси Бэйли. Bayley III включает комплексную оценку когнитивных, языковых, моторных, социально-эмоциональных и адап-

тивных способностей детей. В данном исследовании нейропсихическую недееспособность детей рассчитывали как сумму баллов по шкале Bayley III  $\leq 85$ , 1 SD ниже среднего).

Баллы по Bayley III были определены у 173 из 241 (72 %) выжившего ребенка (114 (75 %) в группе пессария против 59 (66 %) в контрольной группе). Частота смерти или выживаемость детей с нейропсихической недееспособностью составила 10 % (12 человек) в пессарии против 29 % (23 человека) в контрольной группе (ОШ 0,26; 95 % ДИ 0,09–0,73). Не было выявлено статистических или клинически значимых различий в отношении когнитивного, языкового и двигательного развития детей между группами.

Смертность среди детей за наблюдаемый период была значима ниже в основной группе, где умерло 27 детей (6 (5 %) против 21 (26 %) в контрольной группе; ОШ 0,13; 95 % ДИ 0,04–0,48). Согласно заключению авторов профилактическое использование пессария существенно улучшило выживаемость детей, хотя и не повлияло на неврологические нарушения в возрасте 3 лет [16].

В то же время опубликовано несколько крупных исследований, в которых представлены данные, свидетельствующие об отсутствии эффективности АП при многоплодной беременности.

В 2016 г. группой авторов К. Nicolaidis et al. было проведено крупное многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование, в которое вошло в общей сложности 1180 беременных двойней при сроке беременности 20 + 0–24 + 6 нед. Участницы были разделены на две равные группы вне зависимости от длины шейки матки. Беременным в основной группе ( $n = 590$ ) был установлен цервикальный пессарий Dr.Arabin, а в контрольной группе ( $n = 590$ ) придерживались выжидательной тактики. Оценивали частоту спонтанных преждевременных родов на сроке менее 34 нед., а также их осложнения, которые включали перинатальную смерть и совокупность неблагоприятных неонатальных исходов (внутрижелудочковое кровоизлияние, респираторный дистресс-синдром, ретинопатия недоношенных или некротизирующий энтероколит) или потребность в неонатальной интенсивной терапии. Согласно результатам данного исследования существенных различий между исходами в группах выявлено не было: спонтанные преждевременные роды — 13,6 против 12,9 %

(ОР 1,054; 95 % ДИ 0,78–1,41;  $p = 0,722$ ), перинатальная смерть — 2,5 против 2,7 % (ОР 0,908; 95 % ДИ 0,55–1,49;  $p = 0,702$ ), неблагоприятный неонатальный исход — 10,0 против 9,2 % (ОР 1,094; 95 % ДИ 0,85–1,4;  $p = 0,524$ ) или неонатальная терапия — 17,9 против 17,2 % (ОР 1,040; 95 % ДИ 0,811–1,242;  $p = 0,701$ ). В подгруппе, состоявшей из 214 беременных с короткой шейкой матки ( $\leq 25$  мм), введение цервикального пессария не имело никаких преимуществ. Согласно заключению авторов рутинное применение АП у беременных двойней не снижает частоты преждевременных родов [17].

В том же году G. Saccone et al. опубликовали метаанализ, в который вошли все рандомизированные клинические исследования (481 беременная двойней). Авторы сравнивали влияние применения цервикального пессария Dr.Arabin на снижение частоты преждевременных родов менее 34 нед. в сравнении с выжидательной тактикой у многоплодных беременных с бессимптомной короткой шейкой матки, которую определяли как длину шейки матки  $\leq 25$  мм во II триместре. В данном исследовании не было обнаружено преимуществ применения пессария как в отношении снижения частоты преждевременных родов, так и в отношении улучшения неонатальных исходов [18].

В 2017 г. опубликованы данные исследования американских авторов V. Berghella, L. Dugoff, J. Ludmir “Prevention of preterm birth with pessary in twins (PoPPT): a randomized controlled trial”, целью которого было оценить, позволяет ли установка пессария предотвратить преждевременные роды у беременных с многоплодием и короткой шейкой матки во II триместре беременности. Выборка включала 421 бессимптомную женщину с двойней и длиной шейки матки  $\leq 30$  мм при 18 + 0–27 + 6 нед. гестации. Из них 46 (58 %) женщин, которые соответствовали критериям включения, были разделены на две равные группы: 23 женщинам был установлен АП и 23 пессарий не накладывали. Достоверных различий между группами в частоте первичного исхода (спонтанные преждевременные менее 34 нед.; 39 против 35 %; ОР 1,13; 95 % ДИ 0,53–2,40), а также других результатов, включая преждевременные роды, гестационный возраст на момент родов, вес при рождении и неблагоприятные неонатальные исходы, выявлено не было [19].

В 2017 г. был представлен опыт применения АП Научно-исследовательского института

им. Д.О. Отта. Акушерский пессарий Dr.Arabин был установлен 64 женщинам (53 (82,8 %) дихориальные, 11 (17,2 %) монохориальные двоен) с клиническими признаками угрожающих преждевременных родов и длиной шейки матки  $\leq 38$  мм. Установка АП позволила пролонгировать беременность в среднем с  $10,4 \pm 0,7$  до  $14,2 \pm 0,3$  нед. У 33 (51,5 %) беременных произошли срочные роды в сроке  $\leq 37$  нед. беременности. Преждевременные роды зафиксированы у 31 (48,4 %) женщины, в том числе у 9 (14,1 %) на сроке менее 34 нед., у 22 (34,4 %) на сроке от 34 до 36 6/7 нед.; родов на сроке менее 28 нед. беременности в данном исследовании не было. Так, согласно нашим представлениям установка АП при многоплодной беременности служит эффективным и безопасным методом, с помощью которого удается снизить частоту преждевременных родов и улучшить перинатальные исходы при многоплодии [20].

В последнее время разработаны новые российские модели АП, которые в настоящий момент проходят клинические испытания. Возможность применения данных АП при многоплодной беременности требует оценки и уточнения в крупных рандомизированных исследованиях. Разработка отечественных моделей является перспективным направлением, поскольку означает большую экономическую доступность для пациентов при ожидаемо сопоставимой эффективности [21, 22].

### Производные прогестерона

Прогестерон обязан своим названием биологической роли, которую он играет в организме женщины в период беременности (лат. *pro gestationem* — «для беременности»). Прогестерон необходим для сохранения беременности на протяжении всего ее периода, поскольку он ингибирует иммунологическую реакцию матери на антигены плода, является субстратом для производства гормонов плода (глюко- и минералокортикостероидов), угнетает сократительную активность матки путем снижения чувствительности к действию окситоцина и уменьшения производства простагландинов [23, 24].

Впервые препарат прогестерона был синтезирован в 1934 г., но до сих пор широко используется в акушерской практике с целью пролонгирования беременности [23, 24].

На сегодняшний день на территории РФ и за рубежом применяют следующие препараты прогестерона и его производных: прогестерон

(масляный раствор для инъекций); микронизированный прогестерон (интравагинальное введение); дидрогестерон (пероральный прием); синтетические производные прогестерона (ципротерона ацетат, медроксипрогестерона ацетат (пероральный прием), оксипрогестерона капронат (раствор для инъекций) [24].

По данным мировой литературы, препараты прогестерона эффективны у «бессимптомных» одноплодных беременных в группе высокого риска (прежде всего среди женщин, в анамнезе которых имеются преждевременные роды), они снижают риск повторных преждевременных родов на 35 %.

В настоящее время натуральный (биоидентичный) прогестерон одобрен для сохранения беременности у пациентов, получавших лечение вспомогательными репродуктивными технологиями в США, Европе и других странах. Согласно данным подавляющего числа исследований профилактика преждевременных одноплодных родов путем назначения вагинального прогестерона женщинам с короткой шейкой матки, выявленной при УЗ-цервикометрии, представляет эффективную и экономически оправданную стратегию. В отличие от натурального прогестерона отсутствует единое мнение в поддержку применения 17-альфа-гидроксипрогестерона капроната — синтетического прогестерона для профилактики преждевременных родов. Более того, существуют данные о риске развития гестационного сахарного диабета или антенатальной гибели плода при применении 17-альфа-гидроксипрогестерона капроната [6].

Остается спорным вопрос и об эффективности и безопасности применения прогестагенов и их аналогов у женщин с многоплодной беременностью, хотя в последнее время появляется все больше данных о возможности снижения частоты преждевременных родов и улучшения перинатальных исходов многоплодной беременности при использовании препаратов прогестерона [25].

Одним из исследований, показавших эффективность применения прогестерона, было рандомизированное контролируемое исследование группы авторов W. El-Refaie et al. (2015). Цель данного исследования заключалась в оценке эффективности и безопасности вагинального прогестерона для профилактики преждевременных родов у бессимптомных женщин с двойней и короткой шейкой матки по данным цервикометрии.

Данное исследование включало 250 беременных дихориальной двойней, у которых шейка матки определена как короткая (20–25 мм при сроке гестации 20–24 нед.). Участницы были разделены на две группы: основную ( $n = 125$ ) — пациентки получали вагинальные суппозитории прогестерона ежедневно в дозе 400 мг начиная с 20–24 нед. беременности и контрольную ( $n = 125$ ) — пациентки не получали лечения прогестероном. Первичный исход оценивали как преждевременные роды до 34 нед. беременности, а вторичные — как респираторный дистресс-синдромом новорожденных и ранняя неонатальная смерть.

Согласно полученным результатам гестационный возраст на момент родов был значительно больше в основной, чем в контрольной, группе ( $34,34 \pm 2,23$  против  $33,36 \pm 2,72$  нед.;  $p = 0,007$ ). Частота преждевременных родов как до 34 нед. ( $35,3$  против  $52,8$  %; ОР 0,670; 95 % ДИ 0,494–0,908;  $p = 0,010$ ), так и до 32 нед. ( $12,1$  против  $29,6$  %; ОР 0,407; 95 % ДИ 0,230–0,721;  $p = 0,002$ ) беременности была значительно ниже в группе пациенток, получавших вагинальный прогестерон, чем в контрольной группе. Неонатальная заболеваемость и смертность, ассоциированные с преждевременными родами, были значительно ниже в основной группе: очень низкий вес при рождении (1500 г) ( $10,9$  против  $23,8$  %;  $p = 0,001$ ), более низкая частота респираторного дистресс-синдрома новорожденных ( $35,8$  против  $52,9$  %;  $p = 0,001$ ), потребность в искусственной вентиляции легких ( $14,4$  против  $30,5$  %,  $p = 0,001$ ) и ранняя неонатальная смертность ( $13,1$  против  $26,7$  %,  $p = 0,001$ ). На основании полученных данных исследователи сделали выводы, что применение прогестерона у бессимптомных беременных двойней является эффективным и безопасным методом, позволяющим не только пролонгировать беременность, но и улучшить исходы новорожденных близнецов [26].

Безопасность использования прогестеронов при беременности двойней была показана также при анализе долгосрочных исходов близнецов в британском исследовании STOPPIT (2015) [27].

В исследовании STOPPIT (клиническое испытание ISRCTN35782581), проведенном в девяти клиниках Национальной службы здравоохранения (NHS) по всему Соединенному Королевству, оценивали эффективность профилактического применения прогестерона в отношении пролонгирования беременности

двойней. Первоначально исследование было ограничено акушерскими и неонатальными исходами. При этом не было установлено различий в частоте преждевременных родов до 34 нед. и 0 дней беременности, а также любых различий в неонатальных исходах между группами прогестерона и плацебо.

Авторам не удалось показать положительное влияние профилактического применения прогестерона на сохранение многоплодной беременности, однако они поставили цель определить потенциальные неблагоприятные и/или благоприятные эффекты прогестеронов на здоровье и развитие детей от 3 до 6 лет. Для реализации поставленных задач были обследованы все выжившие дети ( $n = 759$ ), родившиеся от матерей, которые участвовали в исследовании STOPPIT (ISRCTN35782581).

Частота неонатальной гибели, врожденных аномалий развития детей и госпитализаций в стационар, а также значения индекса общего здоровья не отличались между группами детей, получавших прогестерон и плацебо. Задержка по крайней мере в одной области развития наблюдалась у 33 % детей без каких-либо различий между группами. Отсутствовали достоверные различия между группами прогестерона и плацебо в общем состоянии здоровья, определяемого с помощью критериев Health Utilities Index: 89 % детей были оценены как имеющие «отличное» здоровье, а еще 8 % — как имеющие «очень хорошее» здоровье [27].

R. Romero et al. в 2017 г. опубликовали данные метаанализа, цель которого состояла в оценке эффективности вагинального прогестерона для профилактики преждевременных родов, заболеваемости и смертности новорожденных у бессимптомных беременных двойней с короткой шейкой матки ( $\leq 25$  мм), выявленной во II триместре беременности. Индивидуальные данные были проанализированы у 303 женщин (159 назначен вагинальный прогестерон и 144 плацебо/без лечения) и их 606 новорожденных из шести рандомизированных контролируемых испытаний.

Результаты исследования показали, что применение вагинального прогестерона по сравнению с плацебо было связано со статистически значимым снижением частоты преждевременных родов на сроке менее 33 нед. ( $31,4$  против  $43,1$  %; ОР 0,69; 95 % ДИ 0,51–0,93). Кроме того, использование вагинального прогестерона было ассоциировано со значительным снижением частоты преждевременных родов на сро-



ках менее 35, менее 34, менее 32 и менее 30 нед. беременности (ОР от 0,47 до 0,83), неонатальной смерти (ОР 0,53; 95 % ДИ 0,35–0,81), респираторного дистресс-синдрома новорожденных (ОР 0,70; 95 % ДИ 0,56–0,89), сочетанной неонатальной заболеваемости и смертности (ОР 0,61; 95 % ДИ 0,34–0,98), применения искусственной вентиляции легких у новорожденных (ОР 0,54; 95 % ДИ 0,36–0,81) и веса детей менее 1500 г (ОР 0,53; 95 % ДИ 0,35–0,80) [28].

В 2019 г. I.K.R. Agra et al. опубликовали вторичный анализ рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, проведенного с целью оценки влияния вагинального прогестерона на длину шейки матки у бессимптомных беременных двойней. Длину шейки матки определяли в следующие периоды гестации: 18–21 + 6 нед. (Т1), 21–23 + 6 нед. (Т2), 24–26 + 6 нед. (Т3), 27–29 + 6 нед. (Т4), 30–32 + 6 нед. (Т5) и 33–34 + 6 нед. (Т6). Частоту укорочения шейки матки в неделю и процент укорочения шейки матки сравнивали между группами с анализом всей когорты и тех, кто родил спонтанно в соответствии с гестационным возрастом при рождении. Окончательный анализ включал 184 женщины (в группе прогестерона) и 188 женщин (в группе плацебо). Исходные характеристики были одинаковы в обеих группах. Достоверных различий в укорочении шейки матки по абсолютной величине или укорочению в процентах между группами в каждый период времени или в течение всего периода беременности выявлено не было. Кроме того, не было обнаружено различий в укорочении шейки матки у тех, кто родил самопроизвольно. Так, укорочение шейки матки у бессимптомных беременных двойней происходило с одинаковой скоростью независимо от вагинального лечения прогестероном [29].

В большинстве исследований, в которых изучали применение 17-альфа-гидроксипрогестерона капроата (17-ОПК) для профилактики преждевременных родов при многоплодии, также получены спорные результаты.

Целью рандомизированного двойного слепого клинического исследования PROGESTWIN (2015) было определение возможности пролонгирования беременности двойней до 37 нед. при применении 17-ОПК и снижения заболеваемости новорожденных. Участницы данного исследования получали еженедельные инъекции в дозе 250 мг 17-ОНПС ( $n = 194$ ) или плацебо ( $n = 94$ ) с 16–20 до 36 нед. беременности. В частоте гестационного возраста на момент

родов до 37, 32 и 28 нед. беременности достоверных отличий между двумя группами выявлено не было. Доля новорожденных с очень низким весом (менее 1500 г) была значительно ниже в группе 17-ОПК (7,6 %) по сравнению с плацебо (14,3 %) (ОР 0,5; 95 % ДИ 0,1–0,9;  $p = 0,01$ ). У новорожденных в группе прогестерона было отмечено снижение общей неонатальной заболеваемости (19,1 и 30,9 %; ОШ 0,53; 95 % ДИ 0,31–0,90;  $p = 0,02$ ), респираторного дистресс-синдрома (14,4 против 23,4 %; ОШ 0,55; 95 % ДИ 0,31–0,98;  $p = 0,04$ ), ретинопатии недоношенных (1,1 против 4,6 %; ОШ 0,21; 95 % ДИ 0,05–0,96;  $p = 0,04$ ) и сепсиса (3,4 против 12,8 %; ОШ 0,24; 95 % ДИ 0,10–0,57;  $p = 0,04$ ) [30].

Многоцентровое исследование, выполненное А.С. Lim et al. (2015), показало отсутствие снижения неблагоприятных неонатальных исходов при применении 17-ОПК у беременных двойней ( $n = 671$ ). Составной показатель неблагоприятного неонатального исхода был зафиксирован у 110 детей (16 %), рожденных от матерей в группе 17-ОПК, и у 80 детей (12 %) от матерей в группе плацебо (ОР 1,34; 95 % ДИ 0,95–1,89). Средний гестационный возраст на момент родов составил 35,4 нед. для группы 17-ОПК и 35,7 нед. для плацебо. Терапия 17-ОПК не уменьшала частоты преждевременных родов до 28 нед. беременности — 6 % в основной группе по сравнению с 5 % в группе плацебо (ОР 1,04; 95 % ДИ 0,56–1,94), 32 нед. — 14 % по сравнению с 10 % (ОР 1,37; 95 % ДИ 0,91–2,05) или 37 нед. беременности — 55 % по сравнению с 50 % (ОР 1,11; 95 % ДИ 0,97–1,28) [31].

Авторы другого метаанализа (E. Schuit et al.) оценивали эффективность профилактического применения как вагинального прогестерона, так и 17-ОПК при беременности двойней в отношении снижения неблагоприятных неонатальных исходов. Метаанализ включал 13 рандомизированных клинических исследований (3768 женщин и их 7536 новорожденных). Согласно полученным результатам ни 17-ОПК, ни вагинальный прогестерон не уменьшали частоту неблагоприятных перинатальных исходов (17-ОПК: ОР 1,1; 95 % ДИ 0,97–1,4; вагинальный прогестерон: ОР 0,97; 95 % ДИ 0,77–1,2). В то же время уточняющий анализ в подгруппе женщин с длиной шейки матки  $\leq 25$  мм показал, что вагинальный прогестерон снизил частоту неблагоприятных перинатальных исходов (15/56 против 22/60, ОР 0,57; 95 % ДИ 0,47–0,70) и спонтанных родов до

24 нед. гестации (14/52 против 21/56; ОР 0,56; 95 % ДИ 0,42–0,75). Авторы отметили, что рутинное применение прогестагенов (17-ОПК или вагинального прогестерона) при многоплодной беременности не улучшает перинатального исхода, но вагинальный прогестерон может оказаться эффективным у беременных с длиной шейки матки  $\leq 25$  мм. В связи с чем были сделаны выводы о необходимости проведения дальнейших исследований для подтверждения полученных данных [32].

В 2017 г. был опубликован Кокрейновский обзор, цель которого также заключалась в оценке эффективности профилактического применения препаратов прогестерона (17-ОПК и вагинального прогестерона) у беременных с многоплодием при отсутствии клинических признаков угрожающих преждевременных родов. Были изучены данные 17 исследований ( $n = 4773$ ), в которых сравнивали вагинальный или внутримышечный прогестерон с плацебо/без лечения. В случае применения внутримышечного прогестерона по частоте спонтанных преждевременных родов на сроке менее 34 нед. не было выявлено существенных различий в группах женщин, получавших на протяжении беременности инъекции прогестерона и плацебо (ОР 1,54; 95 % ДИ 1,06–2,26; женщины — 399; исследования — 2). При применении вагинального прогестерона также не было обнаружено достоверного снижения числа преждевременных родов на сроке до 34 нед. беременности (ОР 0,83; 95 % ДИ 0,63–1,09; женщины — 1727; исследования — 6). При этом отсутствовали какие-либо явные групповые различия в неонатальных исходах, кроме искусственной вентиляции легких, потребность в которой была меньше у детей, чьи матери получили вагинальный прогестерон (ОР 0,61; 95 % ДИ 0,48–0,77; младенцы — 3134, исследования — 5). Было отмечено, что у женщин с многоплодной беременностью использование прогестерона (как внутримышечного, так и вагинального), вероятно, не связано со снижением риска преждевременных родов или улучшением исходов для новорожденных [33].

Канадские исследователи в метаанализе 2017 г. (23 исследования; 6626 беременных двойней) сравнивали действенность таких методов пролонгирования беременности, как терапия прогестероном, установка АП и наложение цервикального циркляжа у женщин без клинических симптомов угрозы прерывания многоплодной беременности. Они показали,

что ни одно из вмешательств значительно не снижало риска преждевременных родов на сроке менее 34 или менее 37 нед. беременности или неонатальной смерти.

Как и в предыдущем обзоре, было отмечено, что среди женщин, получавших вагинальный прогестерон, относительный риск преждевременных родов на сроке менее 34 нед. беременности составлял 0,82 (95 % ДИ 0,64–1,05) со значительным снижением некоторых ключевых вторичных исходов, включая очень низкий вес при рождении (менее 1500 г; ОР 0,71; 95 % ДИ 0,52–0,98) и применение искусственной вентиляции легких у новорожденных (ОР 0,61; 95 % ДИ 0,45–0,82).

Таким образом, на данном этапе, несмотря на доказанное положительное влияние препаратов прогестерона на исходы для новорожденных близнецов, эффективность их применения остается дискуссионным вопросом и требует дополнительного изучения [34].

### Токолитики

Токолитическая терапия служит базисом профилактики преждевременных родов. Препараты, используемые с целью токолиза, отличаются по механизму действия, путям введения, степени риска развития побочных явлений для беременных и плода. В мировой практике наибольшее распространение получили  $\beta$ -адреномиметики, блокаторы кальциевых каналов, антагонисты окситоциновых рецепторов, ингибиторы простагландинсинтазы, донаторы оксида азота и сульфат магния [35].

На сегодняшний день не получено достоверных данных о снижении частоты преждевременных родов или улучшения перинатальных исходов в случае профилактического использования любого из перечисленных токолитиков при многоплодной беременности. Более того, представлены данные, указывающие на связь использования токологических препаратов и повышения частоты материнских осложнений. Национальные руководства американских и большинства европейских стран не рекомендуют длительное профилактическое применение токолиза у женщин с многоплодной беременностью. Их аргументация основана на анализе исследований, которые продемонстрировали, что длительный прием токолитиков не только не снижал частоту преждевременных родов, появления новорожденных с низким весом или неонатальную смертность при многоплодии, но и вызывал развитие гестационного

сахарного диабета и неблагоприятные материнские сердечно-сосудистые события.

Наряду с этим в данных руководствах указано, что кратковременная токолитическая терапия может отсрочить роды и дать время для профилактики респираторного дистресс-синдрома новорожденных, а также транспортировки беременных в учреждения более высокого уровня, если это необходимо.

### Блокаторы кальциевых каналов

Нифедипин — представитель группы блокаторов кальциевых каналов, наиболее часто используется в качестве токолитического средства, фармакологический эффект которого основан на ингибировании трансмембранного поступления ионов кальция в клетки гладкой мускулатуры [6].

A. Derbent et al. (2010) изучали безопасность применения нифедипина в качестве токолитической терапии при угрожающих преждевременных родах, а также сравнивали частоту неблагоприятных воздействий нифедипина при одноплодной и многоплодной беременности. В исследовании зарегистрированы спонтанные преждевременные роды у 31,1 % одноплодных и 81,3 % многоплодных беременных. При этом у 22 % многоплодных беременных не отмечено укорочения длины шейки матки при цервикометрии, а 37 % близнецов родились в течение последующих 48 ч. Средний гестационный срок на момент родов был значительно меньше при беременности двойней, чем при одноплодной беременности ( $32,3 \pm 1,0$  против  $35,0 \pm 0,5$  нед. соответственно,  $p = 0,001$ ). В то же время частота материнских осложнений между группами достоверно не различалась.

Несмотря на полученные данные о безопасности токолиза нифедипином, исследование проведено на небольшой выборке (одноплодные беременные — 58, многоплодные — 32), в связи с чем его результаты требуют уточнения в более крупных рандомизированных контролируемых испытаниях [36].

### Бета-миметики

Препараты селективных  $\beta_2$ -адреномиметиков наиболее изучены в отношении материнских и перинатальных эффектов. Их представителями в нашей стране являются гексопреналина сульфат (Гинипрал, Ипрадол) и фенотерол (Партусистен, Беротек). При использовании этих препаратов релаксация миометрия достигается за счет связывания их с  $\beta_2$ -адренер-

гическими рецепторами и повышения уровня внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата, что, в свою очередь, активирует протеинкиназу, инактивирует легкоцепочечную миозинкиназу и подавляет сократительную активность миометрия [6].

В опубликованном в 2015 г. Кокрейновском обзоре, включившем пять исследований (344 беременности двойней), оценивали эффективность профилактического перорального применения бета-миметиков при многоплодной беременности. Согласно полученным данным бета-миметики снижали частоту преждевременных родов (два исследования,  $n = 194$ ; ОШ 0,37; ДИ 95 % 0,17–0,78; доказательства низкого качества). В то же время бета-миметики не снижали частоту преждевременного излития околоплодных вод (одно исследование, 144 беременности двойней, ОШ 1,42; 95 % ДИ 0,42–4,82; доказательства низкого качества), преждевременных родов на сроке до 37 нед. беременности (четыре исследования, 276 беременностей двойней, ОШ 0,85; 95 % ДИ 0,65–1,10; доказательства низкого качества) или менее 34 нед. беременности (одно исследование, 144 беременности двойней, ОР 0,47; 95 % ДИ 1,15–1,50; доказательства низкого качества). Тем не менее отсутствовали доказательства эффективности бета-миметиков в отношении низкого веса при рождении (два исследования, 366 новорожденных, среднее значение ОШ 1,19; 95 % ДИ 0,77–1,85) или новорожденных малого гестационного возраста (два исследования — 178 новорожденных, среднее значение ОШ 0,90; 95 % ДИ 0,41–1,99; случайные эффекты).

Два исследования показали, что бета-миметики снижают частоту респираторного дистресс-синдрома (388 новорожденных, ОШ 0,30; 95 % ДИ 0,12–0,77), но разница не была существенной. В трех исследованиях отсутствовали доказательства влияния бета-миметиков на снижение неонатальной смертности (452 новорожденных, среднее значение ОШ 0,90; 95 % ДИ 0,15–5,37) [37].

### Сульфат магния

Сульфат магния оказывает токолитическое, спазмолитическое, гипотензивное, седативное действие. Магний является физиологическим антагонистом кальция и способен вытеснять его из мест связывания, регулирует обменные процессы, нейрохимическую передачу и мышечную возбудимость, препятствует поступлению ионов  $\text{Ca}^{2+}$  через пресинаптическую

мембрану, снижает количество ацетилхолина в периферической и центральной нервной системе [38].

Сульфат магния на протяжении многих лет используют в акушерской практике в качестве токолитика с целью профилактики угрожающих преждевременных родов. Несмотря на это, до настоящего времени не представлено достоверных данных об эффективности применения препарата в качестве токолитической терапии. Было проведено несколько крупных рандомизированных контролируемых исследований, в которых изучали влияние внутривенного применения сульфата магния на частоту преждевременных родов и неонатальной заболеваемости и смерти. Хотя ни в одном из этих исследований не было показано улучшения первичного результата (число преждевременных родов), авторы нескольких метаанализов данных рандомизированных исследований пришли к выводу, что пренатальное введение сульфата магния улучшало неврологические показатели детей, снижало развитие церебрального паралича как при одноплодной, так и при многоплодной беременности. Полученные данные свидетельствуют о том, что сульфат магния снижает тяжесть и риск церебрального паралича у выживших младенцев при сроке гестации до 32 нед. беременности независимо от числа плодов [38, 39].

### Атозибан

Атозибан — синтетический пептид, конкурентный антагонист человеческого окситоцина на уровне рецепторов. Атозибан, связываясь с рецепторами окситоцина, снижает частоту маточных сокращений и тонус миометрия, подавляет сократимость матки. В случае развития преждевременных родов в рекомендованных дозах подавляет сокращения матки и обеспечивает ей функциональный покой. Расслабление матки начинается сразу после введения атозибана, в течение 10 мин сократительная активность миометрия значительно снижается, и складываются условия для поддержания стабильного функционального покоя матки (менее четырех сокращений в час) в течение 12 ч [6, 40].

В 2017 г. опубликован сравнительный анализ эффективности и безопасности токолитиков — атозибана и гексопреналина — российских ученых О.Р. Баева и др. В исследование было включено 119 беременных с угрожающими преждевременными родами в сроке беременности от 28 до 34 нед. В группе женщин,

получавших лечение гексопреналином, было 13 двоен (8 дихориальных диамниотических, 3 дихориальные моноамниотические и 2 монохориальные) и в группе женщин, получавших атозибан, 12 двоен (7 дихориальных диамниотических, 3 дихориальные моноамниотические, 2 монохориальные) и 1 трихориальная тройня. Атозибан оказался более эффективен, чем гексопреналин, у беременных со сроком от 28 до 32 нед., 32 нед. и более.

В 95–100 % наблюдений применение атозибана позволяло задержать роды не менее чем на 48 ч, необходимые для профилактики респираторного дистресс-синдрома. При использовании гексопреналина значительно большее количество родов произошло до истечения 48 ч от начала терапии, что могло быть обусловлено ограничениями терапии из-за выраженных побочных эффектов. При терапии атозибаном был достигнут более быстрый лечебный эффект и более продолжительный период пролонгирования беременности. В целом меньшее количество преждевременных родов при токолизе атозибаном сопровождалось более высокой оценкой по шкале Апгар новорожденных, а также более высокой массой тела и ростом [40].

Y.J. Xu et al. (2010) исследовали эффективность токолитической терапии атозибаном при сохранении беременности, наступившей с применением вспомогательных репродуктивных технологий. Семьдесят женщин с одноплодной беременностью после вспомогательных репродуктивных технологий случайным образом были распределены на две группы: у 35 применен атозибан, а у 35 — ритодрин. Фиксировали эффекты после лечения и соответствующие исходы беременности.

Увеличение гестационного возраста на 48 ч значительно чаще встречалось в группе атозибана, чем в группе ритодрина ( $p < 0,05$ ), тогда как увеличение гестационного возраста (7 дней) было одинаковым в обеих группах ( $p > 0,05$ ). Отсутствовала существенная разница между группами атозибана и ритодрина в среднем гестационном возрасте при рождении ( $p < 0,05$ ). Побочные эффекты у беременных чаще отмечались в группе ритодрина, чем в группе атозибана ( $p < 0,05$ ), хотя частота аномального сердечного ритма плода в группах не различалась ( $p > 0,05$ ). Как перинатальная смертность, так и частота неонатальной асфиксии были значительно ниже в группе атозибана, чем в группе ритодрина ( $p < 0,05$ ). Когда препарат приме-

няли в гестационном возрасте менее 28 нед., частота перинатальной смертности и распространенность неонатальной пневмонии были значительно ниже в группе атозибана по сравнению с группой ритодрина ( $p < 0,05$ ) [41].

Вместе с тем в Кокрейновском обзоре 2014 г. не было продемонстрировано превосходства антагонистов окситоциновых рецепторов (в значительной степени атозибана) в качестве токолитического агента по сравнению с плацебо, бета-миметиками или блокаторами кальциевых каналов (в основном нифедипином) с точки зрения пролонгирования беременности или неонатальных исходов, хотя и применение антагонистов окситоциновых рецепторов было связано с меньшей частотой материнских побочных эффектов в сравнении с другими препаратами, оказывающими токолитический эффект. При этом авторы уточняют, что из-за небольшого количества исследований, включенных в анализ, полученные результаты требуют уточнения в дальнейших хорошо спланированных рандомизированных контролируемых исследованиях [42].

Поскольку антагонисты окситоциновых рецепторов являются относительно новым классом токолитических препаратов, проведено лишь ограниченное число исследований эффективности данного препарата при многоплодной беременности, которые преимущественно носят экспериментальный характер.

В 2016 г. британские ученые S. Arrowsmith, J. Neilson, S. Wray провели экспериментальное исследование, целью которого было оценить токолитический эффект сульфата магния при спонтанных и окситоцин-индуцированных сокращениях миометрия при одноплодной беременности и двойне и определить, может ли сульфат магния потенцировать действие антагонистов рецептора окситоцина (атозибана).

В данном исследовании миометрий был получен во время кесарева сечения у женщин с одноплодной ( $n = 23$ ) беременностью или беременностью двойней ( $n = 12$ ). Изометрические записи напряжений осуществляли на полосках миометрия. Полосы подвергали действию повышенной концентрации сульфата магния и регистрировали его влияние на спонтанные сокращения или стимулированные окситоцином (0,5 нмоль/л) в присутствии или в отсутствие атозибана (100 нмоль/л). Измеряли сократительные характеристики миометрия после каждого применения сульфата магния, включая амплитуду и длительность сокращения.

Сульфат магния оказывал равное дозозависимое ингибирующее действие на спонтанные сокращения миометрия как при одноплодной, так и при многоплодной беременности ( $p > 0,05$ ). Применение окситоцина привело к значительному сдвигу вправо в реакции концентрации (повышение сократительной активности) ( $p < 0,001$ ), но между группами беременных ( $p > 0,05$ ) различия отсутствовали. Использование при этом атозибана умеренно снижало амплитуду сокращений и интеграл активности при одноплодной беременности ( $p < 0,001$ ) и значительно при многоплодной беременности ( $p < 0,0001$ ). Согласно заключению авторов сульфат магния является эквипотентом в подавлении сокращений миометрия как при одноплодной, так и при многоплодной беременности. Данное экспериментальное исследование должно послужить отправной точкой для дальнейших клинико-экспериментальных исследований с целью оценки возможностей комбинированного применения препаратов, обладающих токолитическими свойствами [43].

### Донаторы оксида азота

Furchgott впервые описал оксид азота как эндотелий-зависимый вазодилататор в 1987 г. Доказано его участие в процессах расслабления гладких мышц сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, бронхиального дерева, миометрия. Известно три потенциальных механизма действия, через которые оксид азота расслабляет гладкую мускулатуру путем изменения содержания внутриклеточного кальция: 1) активация гуанилат циклазы; 2) стимуляция кальций-зависимых калиевых каналов ( $K^+$ ,  $Ca^{2+}$ ); 3) АДФ-рибозилирование белков. Исследована физиологическая роль оксида азота, которая заключается в его ингибирующем влиянии на сократительную активность миометрия, что может быть использовано в терапии преждевременных родов. Однако на сегодняшний день известно ограниченное число исследований эффективности донаторов оксида азота при угрожающих преждевременных родах [44, 45].

В метаанализе 2014 г. были обобщены данные 12 исследований (1227 женщин с угрожающими преждевременными родами). При этом, как уточняют авторы, методологическое качество включенных исследований было неоднозначным, поскольку в метаанализ были включены исследования, в которых сравнивали доноры оксида азота с другими типами токолитиков, а не с плацебо и не все исследо-

вания были слепыми, что, возможно, оказало влияние на результаты. При сравнении доноров оксида азота с другими токолитическими препаратами (бета-миметики, сульфат магния, блокатор кальциевых каналов или комбинация токолитиков) последние не показали улучшенные результаты с точки зрения продления беременности, но доноры оксида азота были убедительно связаны с уменьшением большинства побочных эффектов, кроме головной боли [44]. Однако мы не обнаружили исследований по применению данных препаратов в качестве токолитиков при многоплодной беременности.

В 2000 г. в Научно-исследовательском институте им. Д.О. Отта В.В. Ананьевой, Э.К. Айламазяном, Т.У. Кузьминых проведено исследование, посвященное оценке эффективности трансдермальной терапевтической системы «Депонит-10» (содержание нитроглицерина 32 мг). Терапию донорами оксида азота проводили с 20-й по 36-ю неделю гестации у 107 женщин с угрозой прерывания, в том числе 10 беременных двойней. Применение «Депонита-10» как изолированно, так и в составе комплексной терапии привело к уменьшению частоты преждевременных родов в три раза и сократило сроки лечения пациенток с угрозой прерывания беременности. Так, согласно выводам авторов, «Депонит-10» может быть средством выбора с учетом его хорошей переносимости, простоты и экономичности в использовании, отсутствия патологического влияния на состояние плода [45].

### Кортикостероиды

Поскольку пролонгирование беременности при угрожающих преждевременных родах является не целью, а только средством для улучшения перинатальных исходов, в данном обзоре было решено рассмотреть и применение кортикостероидов в комплексной сохраняющей терапии при многоплодии.

Антенатальную кортикостероидную терапию для ускорения созревания легких плода используют с 1972 г., она показала высокую эффективность в снижении риска развития респираторного дистресс-синдрома, внутрижелудочковых кровоизлияний и неонатальной смерти недоношенных новорожденных при сроке беременности 24–34 нед., что находит подтверждение в современных исследованиях.

В Кокрейновском обзоре 2017 г. было рассмотрено 30 клинических исследований, в которых кортикостероиды назначали женщинам с риском преждевременных родов (7774 жен-

щины и 8158 младенцев). Анализ данных показал, что однократный курс кортикостероидов, проведенный при угрожающих преждевременных родах, способствует развитию легких детей и снижению риска дыхательных нарушений в неонатальном периоде [46].

Несмотря на известные положительные эффекты кортикостероидов, на сегодняшний день остаются спорными вопросы о сроках назначения, кратности курсов и дозировке кортикостероидных препаратов при многоплодии. В последнее время большинство исследователей склоняются к тому, что стандартная схема, назначаемая при одноплодной беременности, наиболее оптимальна и при многоплодной беременности. Большинство национальных руководств, в том числе последние, рекомендуют один курс кортикостероидов беременным при сроке гестации 24 0/7 и 33 6/7 нед. беременности, которым грозят преждевременные роды в течение 7 дней, независимо от числа плодов [47]. Согласно клиническому протоколу МЗ РФ от 2014 г. «Преждевременные роды» рекомендованная суммарная курсовая доза кортикостероидов составляет 24 мг по схемам: 2 дозы бетаметазона в/м по 12 мг с интервалом 24 ч; или 4 дозы дексаметазона в/м по 6 мг с интервалом 12 ч; или 3 дозы дексаметазона в/м по 8 мг через 8 ч [6].

### Заключение

На сегодняшний день снижение заболеваемости и инвалидности недоношенных близнецов зависит от успешной профилактики и терапии угрожающих преждевременных родов. В то же время данные многочисленных исследований, посвященных эффективности терапевтических вмешательств при многоплодной беременности, противоречивы. Разночтения в оценке результативности мер сохраняющей терапии, вероятнее всего, связаны с многообразием патогенетических механизмов развития и сложностью своевременной идентификации преждевременных родов при многоплодии. Очевидно, что улучшение перинатальных исходов многоплодной беременности не может быть достигнуто без максимально эффективных мероприятий, основанных на четком определении показаний, своевременном начале и комплексном их применении. Для разработки профилактических и терапевтических алгоритмов, определяющих применение наиболее оптимальных, персонализированных и целесообразных терапевтических методов, имеющих высокий доказательный уровень, необходимы дальнейшие клинические исследования.

## Литература

1. Bigelow C, Stone J. Bed rest in pregnancy. *Mt Sinai J Med*. 2011;78(2):291-302. <https://doi.org/10.1002/msj.20243>.
2. Crowther CA, Han S. Hospitalisation and bed rest for multiple pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(7):CD000110. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000110.pub2>.
3. da Silva Lopes K, Takemoto Y, Ota E, et al. Bed rest with and without hospitalisation in multiple pregnancy for improving perinatal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3:CD012031. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012031.pub2>.
4. Rafael TJ, Berghella V, Alfirevic Z. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in multiple pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(9):CD009166. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009166.pub2>.
5. Saccone G, Rust O, Althuisius S, et al. Cerclage for short cervix in twin pregnancies: systematic review and meta-analysis of randomized trials using individual patient-level data. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015;94(4):352-358. <https://doi.org/10.1111/aogs.12600>.
6. Письмо Минздрава России от 17 декабря 2013 г. № 15-4/10/2-9480. Преждевременные роды. Клинические рекомендации (протокол лечения). [Letter of the Ministry of Health of Russia of 2013 Dec 17. Prezhdevremennyye rody. Klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniya). (In Russ.)]
7. Diamant H, Mastrolia SA, Weintraub AY, et al. Effectiveness and safety of late midtrimester cervical cerclage. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(18):3007-3011. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1454426>.
8. Roman A, Rochelson B, Fox NS, et al. Efficacy of ultrasound-indicated cerclage in twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(6):788.e781-786. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.01.031>.
9. Khodzhaeva Z, Sukhikh G. Experience with cervical cerclage in multiple pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2008;21.
10. Беспалова О.Н., Саргсян Г.С. Акушерские пессарии в клинической практике // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – Т. 64. – № 2. – С. 97–107. [Bespalova ON, Sargsyan GS. Pessaries in clinical practice. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2015;64(2):97-107. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/JOWD64297-107>.
11. Козлов П.В. Истмико-цервикальная недостаточность: методические рекомендации / Под ред. Ю.Э. Доброхотова. – М., 2018. – 15 с. [Kozlov PV. Istmiko-tservikal'naya nedostatochnost': metodicheskie rekomendatsii. Ed. by Y.E. Dobrokhotov. Moscow; 2018. (In Russ.)]
12. Arabin B, Halbesma JR, Vork F, et al. Is treatment with vaginal pessaries an option in patients with a sonographically detected short cervix? *J Perinat Med*. 2003;31(2):122-133. <https://doi.org/10.1515/JPM.2003.017>.
13. Liem S, Schuit E, Hegeman M, 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. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)61408-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)61408-7).
14. Liem SM, van Baaren GJ, Delemarre FM, et al. Economic analysis of use of pessary to prevent preterm birth in women with multiple pregnancy (ProTWIN trial). *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;44(3):338-345. <https://doi.org/10.1002/uog.13432>.
15. Goya M, de la Calle M, Pratcorona L, 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(2):145-152. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.11.012>.
16. van 't Hooft J, van der Lee JH, Opmeer BC, et al. Pessary for prevention of preterm birth in twin pregnancy with short cervix: 3-year follow-up study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(5):621-628. <https://doi.org/10.1002/uog.19029>.
17. Nicolaidis KH, Syngelaki A, Poon LC, et al. Cervical pessary placement for prevention of preterm birth in unselected twin pregnancies: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(1):3.e1-9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.08.051>.
18. Saccone G, Ciardulli A, Xodo S, et al. Cervical pessary for preventing preterm birth in twin pregnancies with short cervical length: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30(24):2918-2925. <https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1268595>.
19. Berghella V, Dugoff L, Ludmir J. Prevention of preterm birth with pessary in twins (PoPPT): a randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49(5):567-572. <https://doi.org/10.1002/uog.17430>.
20. Bespalova O, Sargsyan G. The effectiveness of arabin pessary in twin pregnancy. *Twin Res Hum Genet*. 2017;20(S6).
21. Патент РФ на изобретение № 156505/29.04.15. Бюл. № 3. Айламазян Э.К., Болотских В.М. Акушерский сакрализующий пессарий. [Patent RUS No. 156505/29.04.15. Byul. No. 3. Aylamazyan EK, Bolotskikh VM. Akusherskiy sakralizuyushchiy pessariy. (In Russ.)]
22. Шнейдерман М.Г., Горшков А.В. Новые модели гинекологических и акушерских пессариев // Гинекология. – 2016. – Т. 18. – № 2. – С. 92–95. [Shneyderman MG, Gorshkov AV. A new model of gynecological and obstetrical pessary. *Ginekologiya*. 2016;18(2):92-95. (In Russ.)]
23. Зыгмунт М., Сапа Я. Прогестерон — новый взгляд на давно известное лекарство // Репродуктивная Эндокринология. – 2017. – № 1. – С. 17–25. [Zygmunt M, Sara Y. Progesteron — novyy vzglyad na davno izvestnoye lekarstvo. *Reproduktivnaya Endokrinologiya*. 2017;(1):17-25. (In Russ.)]
24. Ших Е.В. Клинико-фармакологические аспекты применения дидрогестерона для сохранения беременности // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2010. – Т. 4. – № 2. – С. 6–9. [Shikh EV. Clinical-pharmacological aspects of the use of dydrogesterone in pregnancy maintenance. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya*. 2010;4(2):6-9. (In Russ.)]
25. Dodd JM, Grivell RM, CM OB, et al. Prenatal administration of progestogens for preventing spontaneous preterm birth in women with a multiple pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;10:CD012024. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012024.pub2>.
26. El-Refaie W, Abdelhafez MS, Badawy A. Vaginal progesterone for prevention of preterm labor in asymptomatic twin pregnancies with sonographic short cervix: a randomized clinical trial of efficacy and safety. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;293(1):61-67. <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3767-1>.

27. McNamara HC, Wood R, Chalmers J, et al. STOPPIT Baby Follow-up Study: the effect of prophylactic progesterone in twin pregnancy on childhood outcome. *PLoS One*. 2015;10(4):e0122341. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122341>.
28. Romero R, Conde-Agudelo A, El-Refaie W, et al. Vaginal progesterone decreases preterm birth and neonatal morbidity and mortality in women with a twin gestation and a short cervix: an updated meta-analysis of individual patient data. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49(3):303-314. <https://doi.org/10.1002/uog.17397>.
29. Agra IKR, Carvalho MHB, Hernandez WR, et al. The effect of prenatal vaginal progesterone on cervical length in non-selected twin pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(8):1245-1249. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1403577>.
30. Awwad J, Usta IM, Ghazeeri G, et al. A randomised controlled double-blind clinical trial of 17-hydroxyprogesterone caproate for the prevention of preterm birth in twin gestation (PROGESTWIN): evidence for reduced neonatal morbidity. *BJOG*. 2015;122(1):71-79. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13031>.
31. Lim AC, Schuit E, Bloemenkamp K, et al. 17alpha-hydroxyprogesterone caproate for the prevention of adverse neonatal outcome in multiple pregnancies: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2011;118(3):513-520. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31822ad6aa>.
32. Schuit E, Stock S, Rode L, et al. Effectiveness of progestogens to improve perinatal outcome in twin pregnancies: an individual participant data meta-analysis. *BJOG*. 2015;122(1):27-37. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13032>.
33. Dodd JM, Grivell RM, CM OB, et al. Prenatal administration of progestogens for preventing spontaneous preterm birth in women with a multiple pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;10:CD012024. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012024.pub2>.
34. Jarde A, Lutsiv O, Park CK, et al. Preterm birth prevention in twin pregnancies with progesterone, pessary, or cerclage: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2017;124(8):1163-1173. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14513>.
35. Курганский А.В., Иванов Д.О., Савицкий А.Г. Токोलитическая терапия в акушерстве: проблемы и решения // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2012. – № 4. – С. 271–275. [Kurganskiy AV, Ivanov DO, Savitskiy AG. Tocolytic therapy in obstetrics: problems and solutions. *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii*. 2012;(4):271-275. (In Russ.)]
36. Derbent A, Simavli S, Gumus II, et al. Nifedipine for the treatment of preterm labor in twin and singleton pregnancies. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;284(4):821-826. <https://doi.org/10.1007/s00404-010-1751-3>.
37. Yamasmit W, Chaithongwongwatthana S, Tolosa JE, et al. Prophylactic oral betamimetics for reducing preterm birth in women with a twin pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(12):CD004733. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004733.pub4>.
38. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, et al. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(1):CD004661. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004661.pub3>.
39. Conde-Agudelo A, Romero R. Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks' gestation: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200(6):595-609. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.04.005>.
40. Баев О.Р., Васильченко О.Н., Карапетян А.О., Баева М.О. Сравнение токолиза atosibanом и гексопренилином при преждевременных родах до 32 и после 32 недель беременности // Медицинский совет. – 2017. – № 13. – С. 80–84. [Baev OR, Vasil'chenko ON, Karapetyan AO, Baeva MO. Comparison of localiza atosiban and hexoprenaline in premature delivery before 32 and after 32 weeks of pregnancy. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(13):80-84. (In Russ.)]
41. Xu YJ, Ran LM, Zhai SS, et al. Evaluation of the efficacy of atosiban in pregnant women with threatened preterm labor associated with assisted reproductive technology. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(9):1881-1887.
42. Flenady V, Reinebrant HE, Liley HG, et al. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(6):CD004452. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004452.pub3>.
43. Arrowsmith S, Neilson J, Wray S. The combination tocolytic effect of magnesium sulfate and an oxytocin receptor antagonist in myometrium from singleton and twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(6):789.e781-789.e789. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.08.015>.
44. Duckitt K, Thornton S, O'Donovan OP, Dowswell T. Nitric oxide donors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(5):CD002860. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002860.pub2>.
45. Ананьева В.В. Роль биологически активных продуктов плацентарного происхождения в механизмах родовой деятельности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2000. [Anan'eva VV. Rol' biologicheskii aktivnykh produktov platsentarnogo proiskhozhdeniya v mekhanizмах rodovoy deyatelnosti. [dissertation]. Saint Petersburg; 2000. (In Russ.)]
46. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3:CD004454. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004454.pub3>.
47. Committee on Obstetric P. Committee Opinion No. 713: Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *Obstet Gynecol*. 2017;130(2):e102-e109. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002237>.

#### ■ Информация об авторах (Information about the authors)

Ольга Владимировна Косьякова — аспирант. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. SPIN-код: 1204-3160. <https://orcid.org/0000-0003-4116-0222>. E-mail: for.olga.kosyakova@gmail.com.

Олеся Николаевна Беспалова — д-р мед. наук, заместитель директора по научной работе. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. E-mail: shiggerra@mail.ru.

Olga V. Kosyakova — MD, Post-Graduate Student. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. SPIN-code: 1204-3160. <https://orcid.org/0000-0003-4116-0222>. E-mail: for.olga.kosyakova@gmail.com.

Olesya N. Bepalova — MD, PhD, DSci (Medicine), Deputy Director for Research. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. E-mail: shiggerra@mail.ru.