

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

Priešlaikinio gimdymo profilaktikos metodai

Preterm Birth Prevention Methods

Kamilė Piesliakaitė VI kursas, 10 gr.

Klinikinės medicinos instituto Akušerijos ir ginekologijos klinika

Darbo vadovas

Živilė Sabonytė-Balšaitienė

Klinikos vadovas

Prof.dr. Diana Ramašauskaitė

2023-05-18

Studento elektroninio pašto adresas kamile.piesliakaite@mf.stud.vu.lt

SANTRAUKA

Įvadas. Kiekvienais metais apie 15 milijonų naujagimių gimsta anksčiau nei 37 nėštumo savaitę. Anksčiau laiko gimusių naujagimių organų sistemos nėra iki galo išsivysčiusios, tai gali lemti daugybę sveikatos problemų ateityje. Priešlaikinio gimdymo komplikacijos yra pagrindinė šių naujagimių mirties priežastis. Siekiant sumažinti prieš laiką gimusių naujagimių sergamumą ir mirtingumą, yra taikomi priešlaikinio gimdymo profilaktikos metodai. Mokslinių tyrimų rezultatai rodo, kad progesterono preparatai, makšties pesarai ar chirurginis gimdos kaklelio apsiuvimas gali padėti sumažinti priešlaikinio gimdymo riziką.

Darbo tikslas. Išnagrinėti skirtingus priešlaikinio gimdymo profilaktikos būdus ir jų efektyvumą.

Darbo metodika. Atrinktos nuo 2018 sausio iki 2023 kovo mėnesio PubMed, Google Scholar ir Cochrane library duomenų bazėse publikuotos metaanalizės bei literatūros apžvalgos. Iš viso rasti 781 straipsniai, iš kurių atrinkti 27.

Rezultatai. Vaginalinis progesteronas yra efektyvus būdas priešlaikinio gimdymo profilaktikai iki 32, 33 bei 35 nėštumo savaitės, tačiau neturi įtakos nėštumui iki 28 ir 37 savaitės. Intraraumeninis 17-alfa-hidroksiprogesteronas kaproatas mažina priešlaikinio gimdymo tikimybę iki 32, 35 ir 37, o peroralinis progesteronas – iki 34 ir 37 nėštumo savaitės. Makšties pesarai nėra veiksminga priešlaikinio gimdymo prevencijos priemonė. Gimdos kaklelio apsiuvimas, naudojant Shirodkar techniką, efektyviai apsaugo nuo priešlaikinio gimdymo iki 32, 35, 37 nėštumo savaitės. Keliu metodų derinys, nemažina priešlaikinio gimdymo rizikos.

Išvados. Progesterono preparatai (leidžiami į raumenis arba jų vaginalinė forma) yra dažniausiai taikomi priešlaikinio gimdymo profilaktikos metodai didelės rizikos nėščiosioms. Gimdos kaklelio apsiuvimas gali būti alternatyvus profilaktikos būdas. Makšties pesarai neapsaugo nuo priešlaikinio gimdymo.

Raktažodžiai: priešlaikinis gimdymas, priešlaikinio gimdymo profilaktika, makšties pesarai, gimdos kaklelio apsiuvimas, progesteronas

Santrumpos:

PG – priešlaikinis gimdymas

GK – gimdos kaklelis

IGFBP-1 – į insuliną panašus augimo faktorių surišantis baltymas-1

PVVN – priešlaikinis vaisiaus vandens nutekėjimas

17-OHPC – 17-alfa-hidroksiprogesteronas kaproatas

ACOG – Amerikos akušerių ir ginekologų draugija

FIGO – Tarptautinė akušerių ir ginekologų federacija

i/r – į raumenis

ABSTRACT

Introduction. Each year, approximately 15 million newborns are born before 37 weeks of gestation. The organ systems of premature newborns are not fully formed, and it can cause health problems in the future. In addition, preterm birth complications are the leading cause of death. Premature birth prevention methods are applied, in order to reduce the morbidity and mortality rates of newborns. Studies show that progesterone, vaginal pessaries, or cervical cerclage may reduce the risk of preterm birth.

Objective. To examine different methods of prevention of premature birth and their effectiveness.

Methods. Selected metaanalyses and literature reviews published in PubMed, Google Scholar, and Cochrane library databases from January 2018 to March 2023. A total of 781 articles were found, of which 27 were selected.

Results. Vaginal progesterone is an effective way to prevent preterm birth up to 32, 33 and 35 weeks of pregnancy, but has no effect on preterm birth up to 28 and 37 weeks. Intramuscular 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate reduces the risk of preterm birth at 32, 35, and 37, and oral progesterone at 34 and 37 weeks of gestation. Vaginal pessaries did not reduce the risk of preterm birth. Cervical cerclage using the Shirodkar technique statistically significantly prevents premature birth up to 32, 35, 37 weeks of pregnancy. By using several methods together, the risk of premature birth is not reduced.

Conclusions. Vaginal, intramuscular progesterone are the most widely used methods of preterm birth prevention in high-risk pregnancies. Cervical cerclage can be used as an alternative method of prevention, but vaginal pessaries do not prevent preterm birth.

Keywords: preterm birth, prevention of preterm birth, vaginal pessaries, cervical cerclage, progesterone

1. ĮVADAS

Pasaulio sveikatos organizacija priešlaikinį gimdymą (PG) apibrėžia kaip gimdymą, įvykusį iki 37 nėštumo savaitės arba mažiau nei 259 dienos nuo pirmosios paskutinių menstruacijų dienos. Jis skirstomas į itin ankstyvą (įvykusį iki 28 nėštumo savaitės), labai ankstyvą (nuo 28 iki 32 nėštumo savaitės) ir vėlyvą (nuo 32 iki 37 nėštumo savaitės) (1). Apie 5 % priešlaikinių gimdymų įvyksta anksčiau nei 28 savaitę, 60 – 70 % – 34 – 36 nėštumo savaitę (2). Kiekvienais metais apie 15 milijonų naujagimių gimsta per anksti. Deja, šis skaičius toliau auga (3). 2019 metais pasaulyje mirė 5,3 milijonai vaikų iki 5 metų, iš jų beveik pusę sudarė naujagimių mirtys. Pagrindinė naujagimių mirties priežastis buvo priešlaikinio gimimo komplikacijos – jos sudarė 36,1 % visų mirčių (4).

Neišnešiotų naujagimių organų sistemos nėra visiškai susiformavusios gimimo metu. Naujagimiams, gimusiems per anksti, gali pasireikšti įvairios sveikatos komplikacijos – ūminis respiracinis distreso sindromas, nekrotizuojantis enterokolitas, sepsis, traukuliai, intraventrikulinės hemoragijos, cerebrinis paralyžius, infekcijos, klausos ir regos sutrikimai (5). Siekiant mažinti priešlaikinio gimdymo ir naujagimių komplikacijų bei mirštamumo rodiklius, reikia įvertinti nėščiosios priešlaikinio gimdymo riziką bei taikyti profilaktikos metodus. Jie gali būti mechaniniai (makšties pesarai), medikamentiniai (intravaginalinis, peroralinis ar intraraumeninis progesteronas) ir chirurginiai (gimdos kaklelio apsiuvimas) (6). Šiame darbe siekiama palyginti ir įvertinti skirtingų priešlaikinio gimdymo prevencijos metodų efektyvumą.

Darbo tikslas: išnagrinėti skirtingus priešlaikinio gimdymo profilaktikos būdus ir jų efektyvumą.

Darbo uždaviniai:

- 1) išnagrinėti priešlaikinio gimdymo epidemiologiją, rizikos veiksnius, jų vertinimo būdus;
- 2) apžvelgti ir apibendrinti atrinktą literatūrą apie priešlaikinio gimdymo profilaktikos metodus: progesteroną (vaginalinį, peroralinį ar intraraumeninį), makšties pesarus, gimdos kaklelio apsiuvimą;
- 3) palyginti metodų efektyvumą vienvaisių nėštumų priešlaikinio gimdymo profilaktikai, kai nustatytas gimdos kaklelio ilgis ≤ 25 mm, diagnozuotas gimdos kaklelio nepakankamumas ar yra anksčiau įvykęs priešlaikinis gimdymas;

2. LITERATŪROS ATRANKOS STRATEGIJA

Atrinkti metaanalizių bei sisteminių literatūros apžvalgų straipsniai nuo 2018 sausio iki 2023 kovo mėnesio 10 dienos. Paieškai naudotos PubMed, Google Scholar ir Cochrane library mokslinių duomenų

bazės. PubMed rasti 619 straipsniai, iš kurių atrinkti 59, pagal tinkamus pavadinimus. Cochrane library duomenų bazėje rasti 73 straipsniai, atrinkti 7, o Google Scholar rasti 89 rezultatai, iš kurių atrinkti 12. Atlikus pirminę apžvalgą, ar straipsniai nesikartoja, liko 67 tinkami moksliniai straipsniai. Jie perskaityti ir į analizę įtraukti tie, kurie atitiko pagal PICO kriterijus suformuluotą klausimą: ar vaginalinis/intraraumeninis/peroralinis progesteronas, makšties pesarai, gimdos kaklelio apsiuvimas lyginami tarpusavyje, su placebo arba konservatyviu gydymu ir naudojami didelės rizikos vienvaisių nėštumų metu sumažina priešlaikinio gimdymo riziką. Šį klausimą atitiko 27 straipsniai, kurie įtraukti į šią literatūros apžvalgą.

Didelės rizikos populiacija įvardintos nėščiosios, kurios anksčiau gimdė prieš laiką, kurioms buvo nustatytos gimdos anomalijos, gimdos kaklelio nepakankamumas, atliktos gimdos kaklelio operacijos arba transvaginaliniu ultragarsiniu davikliu išmatuotas 25 mm ar trumpesnis gimdos kaklelio ilgis iki 24 nėštumo savaitės.

Atmetimo kriterijai:

1. ne metaanalizės ar sisteminės apžvalgos.
2. straipsniai, nelyginantys šių profilaktikos metodų tarpusavyje, su placebo ar konservatyviu gydymu.
3. tyrimai, aprašantys profilaktiką, esant priešlaikiniam vaisiaus vandenų nutekėjimui ar savaiminiam persileidimui.
4. negavus pilnos straipsnio prieigos.
5. straipsniai ne anglų kalba.

1 lentelė. Straipsniai, kuriuose nagrinėjami vienvaisių nėštumų priešlaikinio gimdymo profilaktikos būdai.

Tyrimo numeris	Tyrimo autoriai	Tyrimo tipas	Intervencija
1.	R.Romero (7), 2018	Metaanalizė	Vaginalinis progesteronas
2.	Dr. A. Conde-Agudelo (8), 2018	Metaanalizė	Vaginalinis progesteronas, Gimdos kaklelio apsiuvimas
3.	A Jarde (9), 2018	Sisteminė apžvalga ir metaanalizė	Vaginalinis progesteronas, intraraumeninis 17-OHPC Peroralinis progesteronas, gimdos kaklelio apsiuvimas, makšties pesarai
4.	Rosa Fernandez-Macias (10), 2019	Sisteminė apžvalga ir metaanalizė	Intraraumeninis 17-OHPC
5.	A. C. Eke (11), 2019	Sisteminė apžvalga ir metaanalizė	Intraraumeninis 17-OHPC, Gimdos kaklelio apsiuvimas
6.	J. Liu (12), 2019	Metaanalizė	Vaginalinis progesteronas, Makšties pesarai
7.	F. R. Pérez-López (13), 2019	Metaanalizė	Makšties pesarai
8.	Dr A. Conde-Agudelo (6), 2020	Sisteminė apžvalga ir metaanalizė	Vaginalinis progesteronas, Makšties pesarai
9.	Rupsa C. Boelig (14), 2020	Sisteminė apžvalga ir metaanalizė	Peroralinis progesteronas

10.	C. Chatzakis (15), 2020	Metaanalizė	Skubus gimdos kaklelio apsiuvimas
11.	Y. Xiong (16), 2020	Sisteminė apžvalga ir metaanalizė	Makšties pesarai
12.	EPPPIC Group (17), 2021	Metaanalizė	Vaginalinis progesteronas, intraraumeninis 17-OHC, Peroralinis progesteronas
13.	R. J. Kuon (18), 2021	Sisteminė apžvalga ir metaanalizė	Intraraumeninis 17-OHPC
14.	S. Baradwan (19), 2021	Sisteminė apžvalga ir metaanalizė	Intraraumeninis 17-OHPC
15.	A. R. Almutairi (20), 2021	Sisteminė apžvalga ir metaanalizė	Intraraumeninis 17-OHPC
16.	Wassan Nori (21), 2021	Sisteminė apžvalga ir metaanalizė	Vaginalinis progesteronas, Intraraumeninis 17-OHPC
17.	K. Hessami (22), 2021	Sisteminė apžvalga ir metaanalizė	Gimdos kaklelio apsiuvimas Shirokdar ir McDonald būdu
18.	J. Phung (23), 2021	Sisteminė apžvalga ir metaanalizė	Vaginalinis progesteronas
19.	Rupsa C. Boelig (24), 2022	Sisteminė apžvalga ir metaanalizė	Vaginalinis progesteronas, Intraraumeninis 17-OHC
20.	A. Care (25), 2022	Sisteminė apžvalga ir metaanalizė	Vaginalinis progesteronas, Makšties pesarai, Gimdos kaklelio apsiuvimas, Intraraumeninis 17-OHPC
21.	K. E. Lichter (26), 2022	Sisteminė apžvalga ir metaanalizė	Intraraumeninis 17-OHPC, Gimdos kaklelio apsiuvimas
22.	Cecile C. Hulshoff (27), 2022	Sisteminė apžvalga ir metaanalizė	Laparotominis gimdos kaklelio apsiuvimas, laparoskopinis gimdos kaklelio apsiuvimas
23.	Greg Marchand (28), 2022	Sisteminė apžvalga ir metaanalizė	Laparotominis gimdos kaklelio apsiuvimas, laparoskopinis gimdos kaklelio apsiuvimas
24.	H. Abdel-Aleem (29), 2022	Sisteminė apžvalga	Vaginalinis progesteronas, Makšties pesarai
25.	Dr A. Conde-Agudelo (30), 2022	Sisteminė apžvalga ir metaanalizė	Vaginalinis progesteronas
26.	Y. Wei (31), 2023	Metaanalizė	Skubus gimdos kaklelio apsiuvimas
27.	Liam McAuliffe (32), 2023	Sisteminė apžvalga ir metaanalizė	Gimdos kaklelio apsiuvimas Shirokdar ir McDonald būdu

3. EPIDEMIOLOGIJA

Priešlaikinis gimdymas sudaro apie 11% gimdymų (33). Sužadintas PG sudaro apie trečdalį visų atvejų. Apie 40 – 45 % moterų gimdo prieš laiką prasidėjus gimdymo veiklai (2). Dažniausiai prieššlaikinis gimdymas įvyksta 32 – 36 gestacijos savaitę (3). Beveik trečdalis visų gimdymų iki 34 nėštumo savaitės yra daugiavaisiai (34). Labiausiai PG paplitęs žemo ir vidutinio ekonominio išsivystymo šalyse (3). Skirtingo išsilavinimo, rasės bei etninės kilmės moterims PG rizika skiriasi. 12 Europos valstybių atliktas tyrimas parodė, kad žemesnis išsilavinimas didina prieššlaikinio gimdymo ir mažo svorio naujagimių riziką. Pavyzdžiui, Norvegijoje PG dažnio rodikliai moterims su aukštesniu išsilavinimu buvo 5,9 %, o su žemesniu – 9,7 % (35). 2021 metais Lietuvoje gimė 23330 naujagimiai, iš kurių 1160 buvo neišnešioti (36). Neišnešioti naujagimiai sudarė 4,97 % visų gimusių naujagimių. Lyginant su 2013 metais, kai neišnešioti naujagimiai sudarė beveik 5,5 %, matoma prieššlaikinio

gimdymo mažėjimo tendencija (36). Pastaraisiais metais bendras vaikų mirčių skaičius mažėjo, tačiau komplikacijos, įvykusios dėl priešlaikinio gimdymo, yra pagrindinė naujagimių mirtingumo priežastis. Ji sudaro 35 % naujagimių mirčių priežasčių visame pasaulyje (37).

4. RIZIKOS VEIKSNIAI

Moksliniais tyrimais įrodyta, kad daugelis socialinių ir demografinių, mitybos, medicininių, akušerinių ir aplinkos veiksnių didina spontaninio PG riziką, tačiau jo tiksli etiologija vis dar lieka neaiški (33). Motinos amžius gali lemti PG. Jaunesnės nei 18 metų ir pirmą kartą besilaukiančios nėščiosios, lyginant su 18 – 34 moterimis, prieš laiką gimdo 1,5 karto dažniau (38). PG rizika didėja vyresnėms nei 35 metų ir gimdžiusioms ≥ 3 kartus moterims. Mokslininkai tai aiškina didesne chromosomų ar įgimtų anomalijų rizika, nulemta nėščiosios amžiaus ar gretutinių ligų (38).

Svarbiausi nepriklausomi PG rizikos veiksniai yra buvęs priešlaikinis gimdymas ir preeklampsija. Jie iki 6 kartų didina PG riziką (39). Metaanalizė parodė, kad pasikartojimo tikimybė yra apie 30%. Be to, nustatyta, kad jei PG anksčiau įvyko dėl priešlaikinio neišnešoto vaisiaus dangalų plyšimo, tikimybė, kad ši būklė pasikartos, yra 7 % (40).

Moksliniuose tyrimuose nurodoma motinos infekcijų svarba PG išsivystymui. Didesnė PG rizika nėščiosioms, kurioms nustatytas žmogaus imunodeficitu virusas, bakterinė vaginozė, šlapimo takų infekcijos (pielonefritas), hepatitas C, maliarija ar sifilis (33). Moterims, sergančioms chlamidioze PG rizika didėja 1,27 karto, priešlaikinio neišnešoto vaisiaus dangalų plyšimo – 1,82 karto (41). Simptominės eigos COVID-19 infekcija PG riziką didina 2 kartus, o sunki ligos eiga – 4 kartus (42).

Svarbus rizikos veiksnys yra gretutinės nėščiosios ligos. Šioms ligoms priskiriama subklinikinė hipotirozė, izoliuota hipotiroksinemija, pregestacinis diabetas, lėtinė hipertenzija, periodonto ligos, vitamino C stoka (43–45). Ilgai ir sunkiai dirbančios moterys dažniau gimdo prieš laiką (45).

Vieno mokslinio tyrimo duomenimis, pagalbinis apvaisinimas in vitro fertilizacijos arba intracitoplazminės spermatozoido injekcijos būdu didina jatrogeninio priešlaikinio gimdymo riziką (46). Autoriai šią riziką labiausiai sieja su patologiniu placentos prisitvirtinimu arba placentos atšoka (46).

Nedidelė trukmė tarp nėštumų yra PG rizikos veiksnys. Trumpesnis nei 6 mėnesių intervalas šią riziką didina 1,4 karto (47). Be to, gimdos kaklelio ilgis, išmatuotas ultragarsu, yra svarbus prognostinis veiksnys. Moterims, kurių gimdos kaklelio ilgis antrajame nėštumo trimestre yra ≤ 15 mm, PG rizika yra 34 % (48).

Nustatyta ginekologinių operacijų įtaka PG išsivystymui. Gimdos kaklelio konizacija ar gimdos abrazijsa lemia didesnę PG riziką (47). Moksliniuose tyrimuose įrodyta, kad gimdos vystymosi

anomalijos, pavyzdžiui, dviguba, dviragė ar vienaragė gimda ar gimda su pertvara virš 30 % didiną PG tikimybę (49).

PG rizikos veiksniams priskiriamas polihidramnionas ar oligohidramnionas, placentos išemija, vaisiaus augimo sulėtėjimas, įgimtos vaisiaus vystymosi anomalijos ir daugiavaisis nėštumas (34,47). Nors yra žinoma labai daug įvairių rizikos veiksnių, apie du trečdaliai jų vis dar lieka nenustatyti (39).

5. RIZIKOS ĮVERTINIMAS

Siekiant išvengti PG ir su juo susijusių komplikacijų, būtina įvertinti nėščiosios akušerinę, šeiminių bei socialinę anamnezę. Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos patvirtintose akušerijos diagnostikos ir gydymo metodinėse rekomendacijose nurodoma, kad didelė PG rizika yra moterims, kurioms nustatytas priešlaikinis neišnešioti vaisiaus dangalų plyšimas, yra PG simptomų ir išmatuotas gimdos kaklelio (GK) ilgis iki 27⁺⁶ nėštumo savaitės yra <25 mm, o nuo 28⁺⁰ – <20 mm, be to progresuoja gimdymo veikla ir nustatomas GK trumpėjimas arba atsivėrimas. Didelės rizikos veiksniai taip pat yra PG simptomai, anksčiau buvęs PG iki 34⁺⁰ bei teigiami į insuliną panašaus augimo faktorių surišančio baltymo-1 (IGFBP-1) ar vaisiaus fibronektino tyrimai (50). Mokslininkai nesutaria, ar prevencinės patikros programos (*angl.* „*screening*“) reikalingos visoms nėščiosioms.

5.1 GIMDOS KAKLELIO ULTRAGARSINIS MATAVIMAS MAKŠTINIU DAVIKLIU

Sisteminės apžvalgos rezultatai parodė, kad, atliekant transvaginalinį ultragarsinį tyrimą, išmatuojant nėščiosios gimdos kaklelio ilgį bei taikant reikiamus gydymo protokolus, gimdymo iki 37 nėštumo savaitės rizika mažėja 36 % (51). Gimdos kaklelio ilgio profilaktinės patikros metodo patikimumas priklauso nuo tiriamos populiacijos. Gera (81 %) teigiama prognostinė vertė, nustatant priešlaikinį gimdymą iki 34 nėštumo savaitės, yra didelės rizikos populiacijoje, kai GK ilgis <25 mm. Bendroje nėščių moterų populiacijoje ji svyruoja nuo 26,3 % iki 39,1 % (52). GK matavimas transvaginaliniu ultragarsiniu davikliu yra laikomas „auksiniu standartu“. Šis metodas jautrus – motinos svoris, GK pozicija ar šešėlis nuo vaisiaus kūno dalių neturi įtakos jo rezultatams (53). Šiuo metu nepakanka įrodymų, kad transvaginalinis gimdos kaklelio ilgio matavimas ultragarsu yra patikima profilaktikos programos priemonė (54). Autorių nuomonės apie šio metodo naudojimą, esant PG simptomams, nesutampa. Viename tyrime nustatyta, jog nesant PG simptomų ar esant priešlaikiniam vaisiaus vandenų nutekėjimui vienvaisio nėštumo metu, transvaginalinio ultragarso naudojimas neturi įtakos priešlaikiniam gimdymui (54). Tačiau yra duomenų, jog vienvaisio nėštumo metu, esant priešlaikinio gimdymo simptomams ir įvertinus GK ilgį ultragarsu, nėštumo laikas pailgėja apytiksliai 4 dienomis (51).

5.2 VAISIAUS FIBRONEKTINO TESTAS

Vaisiaus fibronektino testas naudojamas priešlaikinio gimdymo rizikai įvertinti, tačiau duomenys apie šio testo taikymo patikimumą profilaktinėse programose yra riboti. Amerikos akušerių ir ginekologų draugija (*angl. ACOG*) nerekomenduoja naudoti šio testo moterims, neturinčioms PG simptomų, nes jo teigiama prognostinė vertė yra žema (55). Be to, įrodyta, kad rečiau aptinkamas laboratoriniais metodais placentinis α mikroglobulinas-1 padeda patikimiau įvertinti PG prognozę 7 dienų laikotarpiu nei vaisiaus fibronektino testas (56).

5.3 SĄRĖMIUS MONITORUOJANTYS PRIETAISAI

Įrodyta, kad PG iki 34 nėštumo savaitės rizika mažesnė nėščiosioms, namuose naudojančioms gimdos susitraukimų monitoravimo prietaisus. Priešlaikinio gimdymo iki 37 nėštumo savaitės rizikai gimdos monitoravimas neturėjo įtakos, tačiau buvo siejamas su mažesne naujagimio gydymo intensyvios terapijos skyriuje tikimybe (57).

Šiuo metu nėra vieningo sutarimo dėl visų nėščiųjų profilaktinės patikros dėl PG. Rekomenduojama kiekvieną atvejį vertinti individualiai, atsižvelgiant į nėščiosios simptomus, anamnezę bei riziką.

6. DIAGNOSTIKA

PG yra rizikingas vaisiui, todėl svarbu laiku jį diagnozuoti ir taikyti prevencines priemones. Būtina įvertinti moters anamnezę, nes yra daug rizikos veiksnių, galinčių sukelti PG. PG galima įtarti, kai nėščia moteris skundžiasi bent kelias valandas besitęsiančiais simptomais: skausmu dubens srityje ar nugaros apačioje, gimdos susitraukimais (skausmingais ar neskausmingais, nereguliariais arba reguliariais, ≥ 3 per 30 minučių), gausiomis išskyromis ar kraujavimu iš makšties, spaudimu dubens srityje (50,58). Įtariant priešlaikinį gimdymą, reikia matuoti moters arterinį kraujo spaudimą, širdies susitraukimų dažnį, kūno temperatūrą, atlikti kardiokografiją (58). Esant priešlaikiniam neišnešiotam vaisiaus dangalų plyšimui, galima klinikinė diagnozė – matomos gausios vandeningos išskyros iš makšties. Kartais sunku tiksliai nustatyti diagnozę, jei tekėjimas yra negausus, protarpinis arba ultragarsinio tyrimo metu nustatomas normalus vaisiaus vandenų kiekis (59).

Įtariant PG, reikia atlikti makštinį tyrimą naudojant skétiklius bei įvertinti gimdos kaklelio ilgį transvaginaliniu ultragarso davikliu. Išmatavus didesnę nei 30 mm gimdos kaklelio ilgį, PG diagnozė mažai tikėtina. PG diagnozuojamas, jei GK ilgis < 20 mm bei jaučiami gimdos susitraukimai (58). Diagnozės patvirtinimui rekomenduojama atlikti biocheminius tyrimus – IGFBP-1 ar placentinio α mikroglobulino-1 nustatymą. Šių baltymų kiekis vaisiaus vandenyse yra didesnis nei motinos kraujyje ar

makšties išskyrose (59). Placentinis α mikroglobulinas-1 yra specifiškesnis ir turi didesnę teigiamą prognostinę vertę nei IGFBP-1 (60).

Vieno mokslinio tyrimo rezultatai parodė, kad kiekybinis vaisiaus fibronektino tyrimas yra lygiavertis kokybinio vaisiaus fibronektino tyrimo ir GK ilgio vertinimo transvaginaliniu ultragarso davikliu kombinacijai (61). Šis tyrimo būdas, kartu atliekant ultragarsinį GK ilgio matavimą, dar labiau didina teisingos PG diagnozės tikimybę (61). Diagnozuojant PG, svarbu įvertinti nėščiosios simptomų, diagnostinių metodų bei biocheminių tyrimų visumą.

7. REZULTATAI

7.1 PROGESTERONAS

Progesteronas yra lytinis hormonas, kurį nėštumo metu gamina geltonkūnis, o nuo 10 – 12 nėštumo savaitės – placenta. Jis padeda išsaugoti nėštumą. Didelės progesterono dozės pasižymi tokolitinio veikimu, o įprastinė koncentracija miometriume gali neutralizuoti stimuliuojantį oksitocino ir prostaglandinų veiklą, taip tęsiant nėštumą (62). Nėštumo pabaigoje didėja prouždegiminių ir mažėja antiuždegiminių citokinų. Šie pokyčiai skatina prostaglandino išsiskyrimą (63). Progesteronas yra inaktyvuojamas, todėl nebeslopina miometriumo kontraktiliškumo, prouždegiminių citokinų ir prasideda gimdymo veikla (45). Atsižvelgiant į progesterono svarbą nėštumo palaikymui, manoma, kad jo skyrimas gali sumažinti priešlaikinio gimdymo riziką.

Yra 3 pagrindiniai progesterono skyrimo būdai – peroralinis, vaginalinis, intraraumeninis. Kiekvienas būdas pasižymi skirtingomis farmakodinaminėmis ir farmakokinetinėmis savybėmis, todėl vaisto skyrimo būdo pasirinkimas priklauso nuo norimo rezultato (64). Į raumenis leidžiami progesterono preparatai lemia didžiausią jo koncentraciją kraujo plazmoje. Į makštį skiriami preparatai – didžiausią koncentraciją gimdoje ir mažiausią kraujo plazmoje. Tai lemia retesnius šalutinius poveikius. Skiriant progesteroną peroraliai, galima užtikrinti, kad pacientės vartos vaistą. Deja, šis būdas yra siejamas su prastu biologiniu prieinamumu, greitu vaisto metabolizmu ir dideliais koncentracijos plazmoje kitimais. Be to, kepenyse susidarę progesterono metabolitai gali trukdyti jo poveikiui gimdoje (64).

Tarptautinė akušerių ir ginekologų federacija (*angl. FIGO*) moterims, priskiriamoms didelės rizikos grupei, rekomenduoja kiekvieną dieną vartoti vaginalinį progesteroną ar kartą per savaitę leisti progesterono preparatus į raumenis (65). Romero 2018 m. publikuotoje literatūros apžvalgoje teigiama, kad, lyginant su placebo, vaginalinė 90 – 200 mg progesterono dozė, skiriama vieną kartą dienoje moterims, kurioms išmatuotas sutrumpėjęs gimdos kaklelis iki 33 nėštumo savaitės, mažina PG riziką (žr. 2 lent.) (7). Tyrimų rezultatai, vertinant progesterono preparatų skyrimą moterims, anamnezėje gimdžiusioms prieš laiką, yra prieštaringi. Phung atliktas tyrimas, nustatė, kad vaginalinis progesteronas

nemažina spontaninio PG rizikos iki 34 ir 37 savaitės, moterims su anksčiau įvykusi PG ar priešlaikiniu vaisiaus vandenų nutekėjimu (PVVN) (23). Kiti autoriai nurodo, kad vaginalinis progesteronas nemažina PG rizikos iki 37 ir 34 savaitės didelės rizikos grupei priskiriamoms moterims (30). Tirtoje grupėje moterims, gimdžiusioms prieš laiką, arba toms, kurioms išmatuotas sutrumpėjęs gimdos kaklelis, vaginalinis progesteronas patikimai mažina PG iki 34 savaitės riziką (17). Vieno tyrimo duomenimis vaginaliniai progesterono preparatai statistiškai reikšmingai mažino PG riziką iki 35 bei 32 nėštumo savaitės (8). Vaginalinis progesteronas rekomenduojamas moterims, kurioms nustatytas trumpas GK arba šalyse, kur negalima jo išmatuoti (23,30). Apibendrinant, vaginalinis progesteronas mažina PG riziką iki 32, 33 ir 35 savaičių, galimai mažina šią riziką iki 34, tačiau nepasižymi PG apsauginiu poveikiu iki 28 ir 37 savaitės.

2 lentelė. Vagalinio progesterono nauda.

Tyrimo pavadinimas	Rizikos veiksniai	Dozė	Gydymo laikas	Nėštumo laikas	Santykinė rizika (95% pasikliautinis intervalas)	Išvada
R. Romero ir kiti. (2018) ⁽⁷⁾	Gimdos kaklelis ≤ 25 mm	90 – 200 mg 1 kartą dienoje	Nuo 18 – 25 sav. Iki 34 – 36 sav.	<33 sav.	0,62 (CI 0,47 – 0,81)	Sumažina PG riziką
J. Phung ir kiti. (2021) ⁽²³⁾	Anksčiau įvykęs priešlaikinis gimdymas	90 – 200 mg 1 kartą dienoje	Duomenų nepateikta	<37 sav. <34 sav.	0,76 (CI 0,37 – 1,55) 0,51 (CI 0,12 – 2,13)	Nesumažina PG rizikos
Dr. A. Conde – Agudelo ir kiti. (2022) ⁽³⁰⁾	Anksčiau įvykęs priešlaikinis gimdymas	90 – 400 mg 1 kartą dienoje	Nuo 20 – 24 sav. Iki 34 – 36 sav.	<37 sav. <34 sav.	0,86 (CI 0,68 – 1,10) 0,92 (CI 0,60 – 1,42)	Nesumažina PG rizikos
EPPPIC Group (2021) ⁽¹⁷⁾	Anksčiau įvykęs priešlaikinis gimdymas, gimdos kaklelis ≤ 25 mm	Duomenų nepateikta	Duomenų nepateikta	<37 sav. <34 sav. <28 sav.	0,92 (CI 0,84 – 1,00) 0,78 (CI 0,68 – 0,90) 0,81 (CI 0,62 – 1,06)	Sumažina PG riziką iki 34 sav.

Dr. A. Conde – Agudelo ir kiti. (2018) ⁽⁸⁾	Anksčiau įvykęs prieššlaikinis gimdymas, gimdos kaklelis ≤25 mm	90 – 200 mg 1 kartą dienoje	Nuo 18 – 25 sav.	<35 sav.	0,68 (0,50 – 0,93)	Sumažina PG riziką
			Iki 34 – 36 sav.	<32 sav.	0,60 (0,39 – 0,92)	

FIGO rekomenduoja skirti 17-alfa-hidroksiprogesterono kaproatą (17-OHPC) vieną kartą per savaitę didelės rizikos nėščiosioms, anksčiau patyrusioms prieššlaikinį gimdymą, nors jo nauda nėra visiškai aiški (65). Sintetinis 17-OHPC leidžiamas į raumenis arba po oda (18). Moksliniai tyrimai rodo, kad skiriamas moterims, kurioms anksčiau įvyko prieššlaikinis gimdymas iki 37 nėštumo savaitės, 17-OHPC tik statistiškai nereikšmingai sumažina pasikartojančio PG riziką (nors pastebima tendencija, kad šio preparato skyrimas yra naudingas) (žr. 3 lent.) (18,20). Kiti autoriai teigia, kad 17-OHPC visgi reikšmingai sumažina PG tikimybę iki 37, 35 ir 32 nėštumo savaitės moterims, anksčiau gimdžiusioms prieš laiką (10,19). EPPPIC Group tyrime 17-OHPC nauda, skiriant jį didelės rizikos grupei priklausančioms nėščiosioms, neįrodyta (17). Metaanalizių rezultatai nėra homogeniški – šio vaisto skyrimas didelės rizikos nėščiosioms nėra vienareikšmiškai naudingas. Visgi, dviejose metaanalizėse nurodoma jo nauda skiriant iki 35 bei 32 nėštumo savaitės.

3 lentelė. Sintetinio 17-OHPC nauda.

Tyrimo pavadinimas	Rizikos veiksniai	Dozė	Gydymo laikas	Nėštumo laikas	Santykinė rizika (95% pasikliautinis intervalas)	Išvada
R. J. Kuon ir kiti. (2021) ⁽¹⁸⁾	Anksčiau įvykęs prieššlaikinis gimdymas	250 mg/sav. į/r	Nuo 16 – 20 sav. Iki 36 sav.	<37 sav. <35 sav. <32 sav.	0,79 (CI 0,53 – 1,18) 0,81 (CI 0,57 – 1,14) 0,74 (CI 0,47 – 1,16)	Nesumažina PG rizikos
S. Baradwan ir kiti. (2021) ⁽¹⁹⁾	Anksčiau įvykęs prieššlaikinis gimdymas	250 mg/sav. į/r	Nuo 14 – 16 sav. Iki 36 – 37 sav.	<37 sav. <35 sav. <32 sav.	0,79 (CI 0,62 – 1,01) 0,77 (CI 0,63 – 0,93) 0,68 (CI 0,51 – 0,91)	Iki 35 ir 32 nėštumo savaitės sumažina PG riziką
A. R. Almutairi ir kiti. (2021) ⁽²⁰⁾	Anksčiau įvykęs prieššlaikinis gimdymas	250 mg/sav. į/r	Nuo 12 – 24 sav. Iki 36 – 37 sav.	<37 sav. <35 sav. <32 sav.	0,68 (CI 0,46 – 1) 0,60 (CI 0,10 – 3,67) 0,61 (CI 0,13 – 2,77)	Nesumažina PG rizikos

Rosa Fernandez-Macias ir kiti.(2019) ⁽¹⁰⁾	Anksčiau įvykęs prieššlaikinis gimdymas	250 mg/sav. į/r	Nuo 14 – 16 sav. Iki 36 – 37 sav.	<37 sav. <35 sav. <32 sav.	0,71 (CI 0,53 – 0,96) 0,74 (CI, 0,58 – 0,96) 0,60 (CI 0,42 – 0,85)	Iki 37, 35, 32 nėštumo savaitės sumažina PG riziką
EPPPIC Group (2021) ⁽¹⁷⁾	Anksčiau įvykęs prieššlaikinis gimdymas, gimdos kaklelis ≤25 mm	Duomenų nepateikta	Duomenų nepateikta	<37 sav. <34 sav. <28 sav.	0,94 (0,78 – 1,13) 0,83 (0,68 – 1,01) 0,73 (0,53 – 1,02)	Nesumažina PG rizikos

į/r – intraraumeninis

ACOG moterims, praityje patyrusioms prieššlaikinį gimdymą, rekomenduoja 250 mg 17-OHPC dozę kartą per savaitę arba vaginalinį progesteroną kiekvieną dieną (55). Siekiant išsiaiškinti, kuri vaisto forma veiksmingesnė, atlikti keli moksliniai tyrimai (žr. 4 lent.). Vieno tyrimo rezultatai parodė, kad vaginalinis progesteronas, geriau nei intraraumeninis 17-OHPC mažina PG riziką iki 37 (rizika 36.0% ir 46.6% atitinkamai), 34 (14.7% ir 19.9%), 32 (7.9% ir 13.6%) savaitės (24). Kitas tyrimas nustatė, jog reikšmingo skirtumo tarp šių dviejų vaisto skyrimo formų nėra (17). Be to, moterims, kurių gimdos kaklelio ilgis buvo >30 mm, nei viena vaisto forma nepasizymėjo prevenciniu poveikiu. Manoma, kad esant ilgesniam gimdos kakleliui, intraraumeninio 17-OHPC poveikis mažėja. Šio tyrimo autoriai nerado įrodymų, kad vaginalinio ir intramuskulinio progesteronų nauda skirtųsi, gydant nėščiąsias, kurių GK <25 mm (17). Reikia atlikti daugiau tyrimų, norint nustatyti, kuris iš šių dviejų vaistų yra efektyvesnis.

4 lentelė. Vaginalinis progesteronas lyginamas su 17-OHPC.

Tyrimo pavadinimas	Rizikos veiksniai	Intervencija	Kontrolė	Dozė	Gydymo laikas	Nėštumo laikas	Santykinė rizika (95% pasikliautinis intervalas)	Išvada
Rupsa C. Boelig ir kiti. (2022) ⁽²⁴⁾	Anksčiau įvykęs prieššlaikinis gimdymas	Vaginalinis progesteronas	17-OHPC	90 – 200 mg 1 kartą dienoje	Nuo 16 sav. Iki 36 – 37 sav.	<37 sav. <34 sav. <32 sav. <28 sav.	0,76 (CI 0,69 – 0,85) 0,74 (CI 0,57 – 0,96) 0,58 (CI 0,39 – 0,86) 0,95 (CI 0,55 – 1,63)	Vaginalinis progesteronas sumažina PG riziką iki 37, 34 ir 32 nėštumo savaitės

EPPPIC Group (2021) ⁽¹⁷⁾	Anksčiau įvykęs priešlaikinis gimdymas, gimdos kaklelis ≤25 mm	Vaginalinis progesteronas	17-OHPC	Duomenų nepateikta	Duomenų nepateikta	<37 sav.	1,15 (CI 0,82 – 1,61)	Skirtumo tarp vaistų nėra
						<34 sav.	1,18 (0,69 – 2,03)	
						<28 sav.	1,06 (0,41 – 2,78)	

ACOG rekomendacijose nėra užsiminta apie peroralinio progesterono efektyvumą ir naudą PG profilaktikai (55). Atlikta mažai mokslinių tyrimų, kuriuose būtų nagrinėjama šios progesterono formos nauda. Dvi metaanalizės teigia, kad peroralinis progesterono vartojimas statistiškai reikšmingai mažina PG riziką iki 34 bei 37 savaitės (žr. 5 lent.) (14,17)

5 lentelė. Peroralinio progesterono nauda.

Tyrimo pavadinimas	Rizikos veiksniai	Intervencija	Dozė	Gydymo laikas	Nėštumo laikas	Santykinė rizika (95% pasikliautinis intervalas)	Išvada
EPPPIC Group (2021) ⁽¹⁷⁾	Anksčiau įvykęs priešlaikinis gimdymas, gimdos kaklelis ≤25 mm	Peroralinis progesteronas	Duomenų nepateikta	Duomenų nepateikta	<34 sav.	0,60 (CI 0,41 – 0,90)	Sumažina PG riziką
Rupsa C. Boelig ir kiti. (2020) ⁽¹⁴⁾	Anksčiau įvykęs priešlaikinis gimdymas	Peroralinis progesteronas	200 – 800 mg	Iki 34 – 37 sav.	<37 sav. <34 sav. <28 sav.	0,68 (CI 0,55 – 0,84) 0,55 (CI 0,43 – 0,71) 0,51 (CI 0,22 – 1,20)	Sumažina PG riziką iki 37 ir 34 sav.

7.2 MAKŠTIES PESARAI

Makšties pesarai yra viena iš alternatyvų priešlaikinio gimdymo profilaktikai (45). Jie apjuosia ir mechaniškai spaudžia gimdos kaklelį, keičia gimdos kaklelio kanalo kampą ir mažina tiesioginį spaudimą į gimdos kaklelio vidinę angą. Dažniausiai naudojami *Arabin* ir *Bioteque* tipo pesarai (45). Atlikti keli moksliniai tyrimai, kuriuose vertintas pesarų efektyvumas PG profilaktikai didelės rizikos grupei priskiriamoms nėščiosioms. Atlikti 4 tyrimai (žr. 6 lent.), lyginantys pesarų naudojimą su konservatyviu stebėjimu iki 37, 34 ir 28 nėštumo savaitės, kai diagnozuotas gimdos kaklelio nepakankamumas ar echoskopiskai išmatuotas trumpas gimdos kaklelis (6,13,16,29). Tik vienas jų

patvirtino pesarų naudą PG profilaktikai iki 37 savaitės, bet ne iki 34 sav. ar 28 sav. (13). Lyginat pesarus ir vaginalinio progesterono efektyvumą, nepatvirtinta jų naudojimo nauda (žr. 7 lent.) (6,12,29). Šiuo metu ACOG nerekomenduoja naudoti gimdos kaklelio pesarų PG profilaktikai vienvaisių nėštumų atvejais (tiek esant prieššlaikiniam gimdymui anamnezėje, tiek nesant) (55).

6 lentelė. Makšties pesarų veiksmingumas.

Tyrimo pavadinimas	Rizikos veiksniai	Intervencija	Nėštumo laikas	Santykinė rizika (95% pasikliautinis intervalas)	Išvada
Dr. A. Conde-Agudelo ir kiti. (2020) ⁽⁶⁾	Gimdos kaklelis ≤ 25 mm	Makšties pesarai	<37 sav. <34 sav. <32 sav. <28 sav.	0,95 (CI 0,75 – 1,19) 0,80 (CI 0,43 – 1,49) 1,11 (CI 0,78 – 1,58) 1,08 (CI 0,71– 1,65)	Statistiškai reikšmingai nesumažina
H. Abdel-Aleem ir kiti. (2022) ⁽²⁹⁾	Gimdos kaklelio nepakankamumas	Makšties pesarai	<37 sav. <34 sav.	0,68 (CI 0,44 – 1,05) 0,72 (CI 0,33 – 1,55)	Statistiškai reikšmingai nesumažina
Y. Xiong ir kiti. (2020) ⁽¹⁶⁾	Gimdos kaklelis ≤ 25 mm	Makšties pesarai	<37 sav. <34 sav. <28 sav.	0,69 (CI 0,43 – 1,09) 0,73 (CI 0,42 – 1,28) 0,79 (CI 0,42 – 1,48)	Statistiškai reikšmingai nesumažina
F. R. Pérez-López ir kiti. (2019) ⁽¹³⁾	Gimdos kaklelis ≤ 25 mm	Makšties pesarai	<37 sav. <34 sav. <28 sav.	0,46 (CI 0,28 – 0,77) 0,51 (CI 0,19 – 1,38) 0,42 (CI 0,16 – 1,09)	Statistiškai reikšmingai sumažina iki 37 sav.

7 lentelė. Makšties pesarų veiksmingumas lyginant su vaginaliniu progesteronu.

Tyrimo pavadinimas	Rizikos veiksniai	Intervencija	Kontrolė	Nėštumo laikas	Santykinė rizika (95% pasikliautinis intervalas)	Išvada
Dr. A. Conde-Agudelo ir kiti. (2020) ⁽⁶⁾	Gimdos kaklelis ≤25 mm	Makšties pesarai	Vaginalinis progesteronas	<37 sav. <34 sav. <28 sav.	1,02 (CI 0,63–1,65) 0,99 (CI 0,54–1,83) 1,05 (CI 0,44–2,49)	Statistiškai reikšmingai nesiskiria
J. Liu ir kiti. (2019) ⁽¹²⁾	Gimdos kaklelis ≤25 mm	Makšties pesarai + vaginalinis progesteronas	Vaginalinis progesteronas	<34 sav.	0,91 (CI 0,47–1,77)	Statistiškai reikšmingai nesiskiria
H. Abdel-Aleem ir kiti. (2022) ⁽²⁹⁾	Gimdos kaklelio nepakankamumas	Makšties pesarai	Vaginalinis progesteronas	<37 sav. <34 sav.	0,89 (CI 0,73 - 1,09) 0,72 (CI 0,52 – 1,02)	Statistiškai reikšmingai nesiskiria

7.3 GIMDOS KAKLELIO APSIUVIMAS

Gimdos kaklelio apsiuvimas yra chirurginė intervencija, skirta PG profilaktikai. Šiuo metu akušerijoje dažniausiai naudojamos dvi technikos: McDonald bei Shirodkar (45). ACOG rekomendacijose gimdos kaklelio apsiuvimas siūlomas kaip alternatyva vaginaliniam progesteronui, jei vienvaisio nėštumo (be anksčiau buvusio PG) metu ultragarsu išmatuotas trumpesnis nei 10 mm GK. Jei anamnezėje yra buvęs PG, apsiuvimą rekomenduojama atlikti, išmatavus trumpesnę nei 25 mm GK (55).

Metaanalizės duomenimis (žr. 8 lent.) 16 – 24 gestacijos savaitę išmatavus GK ilgį <25 mm, GK apsiuvimas statistiškai reikšmingai mažina PG riziką iki 37, 35, 32, 28 savaičių, lyginant su konservatyviu gydymu. Be to, pogrupio analizė parodė, kad abi šios intervencijos mažina PG riziką iki 35 savaitės, kai išmatuotas GK ilgis yra iki 16 mm (8). Iki 35 nėštumo savaitės taikomas gimdos kaklelio apsiuvimas nėra veiksmingesnis už į makštį vartojamus progesterono preparatus (8). GK apsiuvimo ir 17-OHPC metodų kombinacija nemažina PG rizikos (žr. 8 lent.) (11,26).

Gimdos kaklelio apsiuvimas gali būti atliekamas skubos tvarka, diagnozavus gimdos kaklelio nepakankamumą (išsiplėtęs, suplonėjęs gimdos kaklelis) ir didėjančią PG riziką (45). C. Chatzakis atliktas mokslinis tyrimas įrodė, kad skubus GK apsiuvimas, kai GK nepakankamumas nustatytas 14 savaitę ar vėliau, yra pranašesnis už konservatyvų gydymą (lovos režimą, tokolizę, progesteroną ar

kortikosteroidus) (15). Vidutinis nėštumo laikas, taikant šią intervenciją tapo 47 dienomis ilgesnis, nustatyta mažesnė PG rizika iki 28 ir 32 savaitės (15). Kitų autorių duomenimis skubus GK apsiuvimas 8 kartus didina tikimybę tęsti nėštumą iki 32 savaitės (OR = 8,030, 95% CI 1,38 – 46,892, P = 0,021) ir 15 kartų – iki 34 savaitės (OR = 15,91, 95% CI 5,2 – 42,77, P = 0,000) (31). Skubus gimdos kaklelio apsiuvimas yra efektyvi intervencija, nėščiosioms, kurioms diagnozuotas gimdos kaklelio nepakankamumas.

8 lentelė. Gimdos kaklelio apsiuvimo efektyvumas.

Tyrimo pavadinimas	Rizikos veiksniai	Intervencija	Kontrolė	Nėštumo laikas	Santykinė rizika (95% pasikliautinis intervalas)	Išvada
Dr A. Conde-Agudelo ir kiti. (2018) ⁽⁸⁾	Anksčiau įvykęs priešlaikinis gimdymas, gimdos kaklelis <25 mm	Gimdos kaklelio apsiuvimas	Vaginalinis progesteronas	<35 sav.	0,97 (CI 0,66 – 1,44)	Statistiškai reikšmingai nesiskiria
Dr A. Conde-Agudelo ir kiti. (2018) ⁽⁸⁾	Anksčiau įvykęs priešlaikinis gimdymas, gimdos kaklelis <25 mm	Gimdos kaklelio apsiuvimas	Konservatyvus gydymas	<37 sav. <35 sav. <32 sav. <28 sav.	0,70 (CI 0,58–0,83) 0,70 (CI 0,55–0,89) 0,66 (CI 0,48–0,91) 0,64 (CI 0,43–0,96)	Statistiškai reikšmingai sumažina
A. C. Eke ir kiti. (2019) ⁽¹¹⁾	Anksčiau įvykęs priešlaikinis gimdymas	Gimdos kaklelio apsiuvimas + 17 OHPC	Gimdos kaklelio apsiuvimas	<37 sav. <28 sav. <24 sav.	0,90 (CI 0,70-1,17) 0,85 (CI 0,54-1,32) 0,86 (CI 0,45-1,65)	Statistiškai reikšmingai nesiskiria
K. E. Lichter ir kiti. (2022) ⁽²⁶⁾	Anksčiau įvykęs priešlaikinis gimdymas	Gimdos kaklelio apsiuvimas + 17 OHPC	Gimdos kaklelio apsiuvimas	<35 sav. <32 sav. <28 sav.	0,95 (CI 0,77–1,17) 0,99 (CI 0,44–2,27) 0,57 (CI 0,13–2,53)	Statistiškai reikšmingai nesiskiria

				<24 sav.	0,30 (CI 0,06–1,60)	
--	--	--	--	----------	---------------------	--

Gimdos kaklelio apsiuvimą galima atlikti laparotomijos arba laparoskopijos būdu. Atliktos kelios metaanalizės, kuriose lygintas šių metodų efektyvumas. Vieno tyrimo rezultatai parodė, jog vaisiaus gestacinis amžius gimdymo metu, buvo nežymiai didesnis atliekant laparoskopinį GK apsiuvimą (37 ir 36⁺¹ savaitės atitinkamai) (27). Abu metodai vienodai efektyviai mažina perinatalinį ir postnatalinį mirtingumą (daugiau nei 90% vaisių išgyvena) (27). Nėštumas po laparoskopinio GK apsiuvimo trunka vidutiniškai 14 savaičių ilgiau, o po laparotominio – 12 savaičių ilgiau (28). Abu chirurginiai metodai vienodai efektyvūs taikant juos iki 24 savaičių (28).

Dažniausiai naudojamos apsiuvimo technikos yra Shirodkar ir McDonald (45). Shirodkar technika yra siejama su mažesne PG tikimybe (22,32). McAuliffe ir bendraautorių publikuoto tyrimo rezultatai rodo, kad Shirodkar technika siejama su mažesne PG rizika iki 37 sav. (RR 0,91, 95% CI 0,85 – 0,98), 35 sav. (RR 0,87, 95% CI 0,79 – 0,96), 34 sav. (RR 0,86, 95% CI 0,76 – 0,96) bei 32 sav. (RR 0,84, 95% CI 0,76 – 0,92). Atliekant GK apsiuvimą iki 28 savaitės, abi technikos buvo vienodai efektyvios. Nustatyta, kad taikant Shirodkar techniką, nėštumas tęsiasi ilgiau ir PVVN rizika yra mažesnė (32). Taikant McDonald techniką, gimdymo metu gestacinis amžius mažesnis, nustatyta didesnė, nors ir statistiškai nereikšminga rizika, PVVN rizika (RR 1,76, 95% CI 1,14 – 2,71), (22). Shirodkar technika veiksmingesnė nei McDonald PG profilaktikai.

7.4 PROGESTERONAS, MAKŠTIES PESARAI, GIMDOS KAKLELIO APSIUVIMAS

Mokslininkai bando išsiaiškinti, kuris PG profilaktikos būdas yra efektyviausias. Care publikuotame straipsnyje teigiama, kad progesterono preparatai pasižymi didžiausiu veiksmingumu (OR 0,50, 95% CI 0,34 – 0,70, aukštas įrodymų lygmuo). Be to, autoriai teigia, kad Shirodkar gimdos kaklelio apsiuvimo technika iki 34 sav. yra veiksmingesnė nei McDonald apsiuvimo technika ir lovos režimas (OR 0,06, 95% CI ,00 – 0,84). Gydomo metodas, derinant peroralinius progesterono preparatus, McDonald apsiuvimo techniką, pesarus ir vaginalinį progesteroną, neturėjo jokio apsauginio efekto (25). Kitų autorių duomenimis progesteronas (vaginalinis, peroralinis ar intraraumeninis) pasižymėjo didžiausiu profilaktiniu poveikiu iki 34 sav. (OR 0,45, 95% CI 0,23 – 0,81) bei iki 37 sav. (OR 0,52, 95% CI 0,36 – 0,73) (9). Iš visų progesterono formų į makštį naudojamas progesteronas yra veiksmingiausias ir mažina PG riziką iki 34 (OR 0,43, 95% CI 0,21 – 0,78) bei 37 savaitės (OR 0,51,

95% CI 0,34 – 0,74). Peroralinis progesteronas neturi teigiamo efekto, o intraraumeninis statistiškai reikšmingai mažina PG riziką iki 37 sav. (OR 0,61, 95% CI 0,39 – 0,92). Pogrupio analizė parodė, kad maksimalus rezultatas pasiekiamas vartojant didesnes nei >200 mg dozes per parą (OR 0,67, 95% CI 0,40 – 1,13). Moterims, anksčiau gimdžiusioms prieš laiką, vartojant vaginalinį progesteroną veiksmingai mažėja PG rizika iki 37 bei 34 savaičių (9). Be to, peroralinis progesteronas mažina riziką iki 34 savaičių, o intraraumeninis – iki 27 savaičių, tačiau lyginant tarpusavyje – vaginalinis turėjo geresnį efektą. Moterims, kurių gimdos kaklelio ilgis trumpesnis nei 25 mm, į makštį vartojami progesterono preparatai mažina PG iki 34 savaitės riziką (0,45 95% CI 0,24 – 0,84) (9). Apibendrinant galima teigti, kad progesterono preparatai yra veiksmingiausias PG profilaktikos būdas didelės rizikos nėščiosioms.

8. APTARIMAS

PG išlieka viena iš aktualiausių akušerijos problemų. Skiriama daug dėmesio ieškant efektyvių profilaktikos priemonių. Atlikta nemažai literatūros apžvalgų bei metaanalizių, kuriose nagrinėjami PG profilaktikos metodai, lyginami vieni su kitais ar su konservatyviu gydymu. Lietuvoje nėra publikuota literatūros apžvalgų, kuriose būtų vertinama priešlaikinio gimdymo profilaktika. Įvairiose rekomendacijose apibrėžti PG profilaktikos būdai, kuriuos galima taikyti pasireiškus tam tikriems rizikos veiksniams (GK sutrumpėjimui, esant PG anamnezei ir t.t.). Šios literatūros apžvalgos privalumas yra tas, kad buvo palyginti ir apibendrinti metaanalizių ir sisteminių apžvalgų rezultatai, siekiant įvertinti metodo efektyvumą bei iki kurios nėštumo savaitės jis mažina PG tikimybę. Buvo atsižvelgta į įvairius rizikos veiksnius, metodus ir jų kombinacijas, todėl gautus rezultatus galima pritaikyti skirtingose akušerinėse situacijose. Be to, šiame darbe įvertintas peroralinio progesterono vartojimas, nors jis nedažnai būna įtrauktas į literatūros apžvalgas. Šio darbo trūkumas yra tas, kad ne visi metodai buvo lyginami su tomis pačiomis kontrolinėmis intervencijomis, todėl sunku nustatyti, kiek iš tikrųjų vienos priemonės yra veiksmingesnės už kitas. Šios literatūros apžvalgos rezultatai yra rekomendacinio pobūdžio.

9. IŠVADOS

1. Progesterono preparatai, naudojami į makštį, mažina priešlaikinio gimdymo iki 32, 33 ir 35 nėštumo savaičių riziką moterims, gimdžiusioms prieš laiką arba toms, kurioms išmatuotas gimdos kaklelio ilgis ≤ 25 mm. Tikėtina, kad šie preparatai mažina tikimybę pagimdyti iki 34 savaitės, tačiau nėra veiksmingi iki 28 ir 37 sav. priešlaikinio gimdymo profilaktikai.

- Į raumenis leidžiamas 17-alfa-hidroksiprogesterono kaproatas mažina priešlaikinio gimdymo iki 32, 35, 37 nėštumo savaitės riziką moterims, anksčiau gimdžiusioms prieš laiką.
- Šiuo metu nėra įrodymų, kad į raumenis leidžiamas 17-alfa-hidroksiprogesterono kaproato yra efektyvesnis nei vaginaliniai progesterono preparatai.
- Geriami progesterono preparatai yra veiksminga profilaktikos priemonė iki 34 ir 37 savaitės, moterims, kurioms anksčiau buvo įvykęs priešlaikinis gimdymas.
- Makšties pesarai nėra efektyvus priešlaikinio gimdymo prevencijos būdas.
- Gimdos kaklelio apsiuvimas (planinis ar skubus) mažina priešlaikinio gimdymo tikimybę, yra tiek pat saugus kaip ir vaginaliniai progesterono preparatai ar adjuvantinis intraraumeninis 17-alfa-hidroksiprogesterono kaproatas.
- Gimdos kaklelio apsiuvimas, naudojant Shirodkar techniką, mažina priešlaikinio gimdymo iki 32, 35 ir 37 nėštumo savaitės riziką. Laparoskopinis gimdos kaklelio apsiuvimas veiksmingesnis už laparotominį apsiuvimą.
- Šiuo metu nustatyta, kad progesterono preparatai naudojami į makštį yra veiksmingiausias priešlaikinio gimdymo profilaktikos metodas. Taikant kelias profilaktikos priemones vienu metu, priešlaikinio gimdymo rizika nemažėja.

9 lentelė. Priešlaikinio gimdymo profilaktikos metodų efektyvumas pagal nėštumo savaites.

Metodas Nėštumo savaitė	Vaginaliniai progesterono preparatai	Intraraumeninis 17-alfa-hidroksiprogesterono kaproatas	Geriamieji progesterono preparatai	Makšties pesarai	Gimdos kaklelio apsiuvimas Shirodkar technika
28	Ne	Nėra duomenų	Nėra duomenų	Ne	Nėra duomenų
32	Taip	Galimai	Nėra duomenų	Ne	Taip
33	Taip	Nėra duomenų	Nėra duomenų	Nėra duomenų	Nėra duomenų
34	Galimai	Nėra duomenų	Taip	Ne	Nėra duomenų
35	Taip	Galimai	Nėra duomenų	Nėra duomenų	Taip
36	Nėra duomenų	Nėra duomenų	Nėra duomenų	Nėra duomenų	Nėra duomenų
37	Ne	Galimai	Taip	Ne	Taip

Taip – sumažina PG riziką; Ne – nesumažina PG rizikos; Galimai – mokslinių tyrimų rezultatai prieštaringi.

10. PASIŪLYMAI

Kiekvienos nėščiosios priešlaikinio gimdymo riziką reikia vertinti individualiai, atsižvelgiant į gyvenimo, akušerinę ir socialinę anamnezę. Nors nėra bendro sutarimo, ar reikalingos prevencinės

patikros programos, tyrimai rodo, kad gimdos kaklelio ilgio matavimas ultragarsu gali būti naudingas didelės rizikos grupei priskiriamoms nėščiosioms. Tyrimai rodo, kad vaginalinio progesterono 90 – 200 mg (arba didesnė) dozė 1 kartą per dieną pradėta naudoti nuo 18 – 25 nėštumo savaitės gali efektyviai mažinti PG riziką. Šį metodą rekomenduoja Tarptautinė akušerių ir ginekologų federacija. Alternatyva šiam būdai yra į raumenis kartą per savaitę leidžiamas 17-alfa-hidroksiprogesterono kaproatas. Makšties pesarai neturi pranašumo prieš kitus profilaktikos metodus ir nėra rekomenduojami. Nors Shirodkar gimdos kaklelio apsiuvimo atlikimo technika sudėtingesnė, tačiau ji pasižymi didesniu apsauginiu poveikiu. Amerikos akušerių ir ginekologų draugija rekomenduoja gimdos kaklelio apsiuvimą kaip alternatyvą vaginaliniam ar intraraumeniniam progesteronui, jei GK ilgis, išmatuotas vaginaliniu ultragarsiniu davikliu, yra <25 mm. Reikia atlikti daugiau mokslinių tyrimų, norint išsiaiškinti, kuris prieššlaikinio gimdymo profilaktikos metodas yra saugiausias ir efektyviausias.

Literatūros sąrašas:

1. WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1977;56(3):247–53.
2. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet.* 2008 Jan;371(9606):75–84.
3. Walani SR. Global burden of preterm birth. *Int J Gynecol Obstet.* 2020 Jul;150(1):31–3.
4. Perin J, Mulick A, Yeung D, Villavicencio F, Lopez G, Strong KL, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–19: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet Child Adolesc Health.* 2022 Feb;6(2):106–15.
5. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D, et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health.* 2019 Jan;7(1):e37–46.
6. Conde-Agudelo A, Romero R, Nicolaides KH. Cervical pessary to prevent preterm birth in asymptomatic high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Jul;223(1):42–65.e2.
7. Romero R, Conde-Agudelo A, Da Fonseca E, O'Brien JM, Cetingoz E, Creasy GW, et al. Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Feb;218(2):161–80.
8. Conde-Agudelo A, Romero R, Da Fonseca E, O'Brien JM, Cetingoz E, Creasy GW, 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. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Jul;219(1):10–25.
9. Jarde A, Lutsiv O, Beyene J, McDonald S. Vaginal progesterone, oral progesterone, 17-OHPC, cerclage, and pessary for preventing preterm birth in at-risk singleton pregnancies: an updated systematic review and network meta-analysis. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2019 Apr;126(5):556–67.

10. Fernandez-Macias R, Martinez-Portilla RJ, Cerrillos L, Figueras F, Palacio M. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate versus placebo for the prevention of recurrent preterm birth. *Int J Gynecol Obstet*. 2019 Nov;147(2):156–64.
11. Eke AC, Sheffield J, Graham EM. Adjuvant 17-hydroxyprogesterone caproate in women with history-indicated cerclage: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019 Feb;98(2):139–53.
12. Liu J, Song G, Meng T, Zhao G. Vaginal progesterone combined with cervical pessary in preventing preterm birth: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021 Sep 17;34(18):3050–6.
13. The Health Outcomes and Systematic Analyses (HOUSSAY) Project, Pérez-López FR, Chedraui P, Pérez-Roncero GR, Martínez-Domínguez SJ. Effectiveness of the cervical pessary for the prevention of preterm birth in singleton pregnancies with a short cervix: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Gynecol Obstet*. 2019 May;299(5):1215–31.
14. Boelig RC, Della Corte L, Ashoush S, McKenna D, Saccone G, Rajaram S, et al. Oral progesterone for the prevention of recurrent preterm birth: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2019 Mar;1(1):50–62.
15. Chatzakis C, Efthymiou A, Sotiriadis A, Makrydimas G. Emergency cerclage in singleton pregnancies with painless cervical dilatation: A meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020 Nov;99(11):1444–57.
16. Xiong YQ, Tan J, Liu YM, Qi YN, He Q, Li L, et al. Cervical pessary for preventing preterm birth in singletons and twin pregnancies: an update systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022 Jan 2;35(1):100–9.
17. Stewart LA, Simmonds M, Duley L, Llewellyn A, Sharif S, Walker RA, et al. Evaluating Progestogens for Preventing Preterm birth International Collaborative (EPPPIC): meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *The Lancet*. 2021 Mar;397(10280):1183–94.
18. Kuon RJ, Berger R, Rath W. 17-Hydroxyprogesterone Caproate for the Prevention of Recurrent Preterm Birth – A Systematic Review and Meta-analysis Taking into Account the PROLONG Trial. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2021 Jan;81(01):61–9.
19. Baradwan S, Abdulghani SH, Abuzaid M, Khadawardi K, Alshahrani MS, Al-Matary A, et al. 17-alpha hydroxyprogesterone caproate for the prevention of recurrent preterm birth among singleton pregnant women with a prior history of preterm birth: a systematic review and meta-analysis of six randomized controlled trials. *Obstet Gynecol Sci*. 2021 Nov 15;64(6):484–95.
20. Almutairi AR, Aljohani HI, Al-fadel NS. 17-Alpha-Hydroxyprogesterone vs. Placebo for Preventing of Recurrent Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Front Med*. 2021 Dec 1;8:764855.
21. Nori W, Abdulrahman Hadi BA1, Ismael WA. The efficiency of 17a hydroxyprogesterone in the prevention of preterm labour irrespective of administration route: Systematic review metanalysis. *JPMA J Pak Med Assoc*. 2021 Dec;71(Suppl 9)(12):S65–9.
22. Hessami K, Kyvernitakis I, Cozzolino M, Moisidis-Tesch C. McDonald versus Shirodkar cervical cerclage for prevention of preterm birth: a systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022 Dec 12;35(25):6510–7.
23. Phung J, Williams KP, McAullife L, Martin WN, Flint C, Andrew B, et al. Vaginal progesterone for prevention of preterm birth in asymptomatic high-risk women with a normal cervical length: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022 Dec 12;35(25):7093–101.
24. Boelig RC, Locci M, Saccone G, Gragnano E, Berghella V. Vaginal progesterone compared with intramuscular 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate for prevention of recurrent preterm birth in singleton gestations: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2022 Sep;4(5):100658.
25. Care A, Nevitt SJ, Medley N, Donegan S, Good L, Hampson L, et al. Interventions to prevent spontaneous preterm birth in women with singleton pregnancy who are at high risk: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2022 Feb 15;e064547.

26. Lichter KE, Sheffield J, Graham EM, Eke AC. Adjuvant 17-hydroxyprogesterone caproate in women with ultrasound-indicated cerclage: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020 Sep 16;33(18):3177–84.
27. Hulshoff CC, Hofstede A, Inthout J, Scholten RR, Spaanderman MEA, Wollaars H, et al. The effectiveness of transabdominal cerclage placement via laparoscopy or laparotomy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2023 Jan;5(1):100757.
28. Marchand G, Taher Masoud A, Azadi A, Govindan M, Ware K, King A, et al. Efficacy of laparoscopic and trans-abdominal cerclage (TAC) in patients with cervical insufficiency: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2022 Mar;270:111–25.
29. Abdel-Aleem H, Shaaban OM, Abdel-Aleem MA, Aboelfadle Mohamed A. Cervical pessary for preventing preterm birth in singleton pregnancies. *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 2022 Dec 1 [cited 2023 Apr 1];2022(12). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD014508>
30. Conde-Agudelo A, Romero R. Does vaginal progesterone prevent recurrent preterm birth in women with a singleton gestation and a history of spontaneous preterm birth? Evidence from a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Sep;227(3):440-461.e2.
31. Wei Y, Wang S. Comparison of emergency cervical cerclage and expectant treatment in cervical insufficiency in singleton pregnancy: A meta-analysis. Laganà AS, editor. *PLOS ONE.* 2023 Feb 24;18(2):e0278342.
32. McAuliffe L, Issah A, Diacci R, Williams KP, Aubin A, Phung J, et al. McDonald versus Shirodkar cerclage technique in the prevention of preterm birth: A systematic review and meta-analysis. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2023 Mar 8;1471-0528.17438.
33. Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller AB, Watananirun K, Bonet M, Lumbiganon P. The global epidemiology of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018 Oct;52:3–12.
34. Delnord M, Zeitlin J. Epidemiology of late preterm and early term births – An international perspective. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2019 Feb;24(1):3–10.
35. Ruiz M, Goldblatt P, Morrison J, Kukla L, Švancara J, Riitta-Järvelin M, et al. Mother’s education and the risk of preterm and small for gestational age birth: a DRIVERS meta-analysis of 12 European cohorts. *J Epidemiol Community Health.* 2015 Sep;69(9):826–33.
36. statistiniu-rodikliu-analize [Internet]. [cited 2023 May 2]. Available from: <https://osp.stat.gov.lt/statistiniu-rodikliu-analize?hash=d6c20c44-2e6c-49a1-b372-2daf70dc1ab1#/>
37. United Nations Inter-agency Group for Child Mortality Estimation (UN IGME). ‘Levels & Trends in Child Mortality: Report. Estimates developed by the United Nations Inter-agency Group for Child Mortality Estimation’. New York, NY: United Nations Children’s Fund; 2019.
38. Kozuki N, Lee AC, Silveira MF, Sania A, Vogel JP, Adair L, et al. The associations of parity and maternal age with small-for-gestational-age, preterm, and neonatal and infant mortality: a meta-analysis. *BMC Public Health.* 2013 Sep;13(S3):S2.
39. Ferrero DM, Larson J, Jacobsson B, Di Renzo GC, Norman JE, Martin JN, et al. Cross-Country Individual Participant Analysis of 4.1 Million Singleton Births in 5 Countries with Very High Human Development Index Confirms Known Associations but Provides No Biologic Explanation for 2/3 of All Preterm Births. Luo ZC, editor. *PLOS ONE.* 2016 Sep 13;11(9):e0162506.
40. Phillips C, Velji Z, Hanly C, Metcalfe A. Risk of recurrent spontaneous preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2017 Jun;7(6):e015402.
41. Olson-Chen C, Balaram K, Hackney DN. Chlamydia trachomatis and Adverse Pregnancy Outcomes: Meta-analysis of Patients With and Without Infection. *Matern Child Health J.* 2018 Jun;22(6):812–21.

42. Wei SQ, Bilodeau-Bertrand M, Liu S, Auger N. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Can Med Assoc J.* 2021 Apr 19;193(16):E540–8.
43. The Consortium on Thyroid and Pregnancy—Study Group on Preterm Birth, Korevaar TIM, Derakhshan A, Taylor PN, Meima M, Chen L, et al. Association of Thyroid Function Test Abnormalities and Thyroid Autoimmunity With Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2019 Aug 20;322(7):632.
44. Manrique-Corredor EJ, Orozco-Beltran D, Lopez-Pineda A, Quesada JA, Gil-Guillen VF, Carratala-Munuera C. Maternal periodontitis and preterm birth: Systematic review and meta-analysis. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2019 Jun;47(3):243–51.
45. Williams Obstetrics, 25e Cunningham F, Leveno KJ, Bloom SL, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, Spong CY. Cunningham F, & Leveno K.J., & Bloom S.L., & Dashe J.S., & Hoffman B.L., & Casey B.M., & Spong C.Y.(Eds.),Eds. F.
46. Cavoretto PI, Giorgione V, Sotiriadis A, Viganò P, Papaleo E, Galdini A, et al. IVF/ICSI treatment and the risk of iatrogenic preterm birth in singleton pregnancies: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 May 19;35(10):1987–96.
47. Cobo T, Kacerovsky M, Jacobsson B. Risk factors for spontaneous preterm delivery. *Int J Gynecol Obstet.* 2020 Jul;150(1):17–23.
48. Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH. Progesterone and the Risk of Preterm Birth among Women with a Short Cervix. *N Engl J Med.* 2007 Aug 2;357(5):462–9.
49. Hua M, Odibo AO, Longman RE, Macones GA, Roehl KA, Cahill AG. Congenital uterine anomalies and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2011 Dec;205(6):558.e1-558.e5.
50. Akušerinė metodika_Priešlaikinski gimdymas_SAM_2019 -07-22.
51. Berghella V, Palacio M, Ness A, Alfirovic Z, Nicolaides KH, Saccone G. Cervical length screening for prevention of preterm birth in singleton pregnancy with threatened preterm labor: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials using individual patient-level data. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Mar;49(3):322–9.
52. Biggio JR. Current Approaches to Risk Assessment and Prevention of Preterm Birth—A Continuing Public Health Crisis. *Ochsner J.* 2020;20(4):426–33.
53. McIntosh J, Feltovich H, Berghella V, Manuck T. The role of routine cervical length screening in selected high- and low-risk women for preterm birth prevention. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Sep;215(3):B2–7.
54. Berghella V, Saccone G. Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery. *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 2019 Sep 25 [cited 2023 Mar 16];2019(9). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007235.pub4>
55. Prediction and Prevention of Spontaneous Preterm Birth: ACOG Practice Bulletin, Number 234. *Obstet Gynecol.* 2021 Aug;138(2):e65–90.
56. Wing DA, Haeri S, Silber AC, Roth CK, Weiner CP, Echebiri NC, et al. Placental Alpha Microglobulin-1 Compared With Fetal Fibronectin to Predict Preterm Delivery in Symptomatic Women. *Obstet Gynecol.* 2017 Dec;130(6):1183–91.
57. Urquhart C, Currell R, Harlow F, Callow L. Home uterine monitoring for detecting preterm labour. *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 2017 Feb 15 [cited 2023 Feb 17];2017(2). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006172.pub4>
58. Preterm Labor and Birth, *Gabbe's Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies.* Simhan, Hyagriv N.; Romero, Roberto. Published January 1, 2021. Pages 663-693.e13. © 2021. In.

59. Di Renzo GC, Roura LC, Facchinetti F, Antsaklis A, Breborowicz G, Gratacos E, et al. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor: identification of spontaneous preterm labor, diagnosis of preterm premature rupture of membranes, and preventive tools for preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011 May;24(5):659–67.
60. Palacio M, Kühnert M, Berger R, Larios CL, Marcellin L. Meta-analysis of studies on biochemical marker tests for the diagnosis of premature rupture of membranes: comparison of performance indexes. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014 Dec;14(1):183.
61. Bruijn MMC, Kamphuis EI, Hoesli IM, Martinez de Tejada B, Loccufier AR, Kühnert M, et al. The predictive value of quantitative fibronectin testing in combination with cervical length measurement in symptomatic women. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Dec;215(6):793.e1-793.e8.
62. Kolatorova L, Vitku J, Suchopar J, Hill M, Parizek A. Progesterone: A Steroid with Wide Range of Effects in Physiology as Well as Human Medicine. *Int J Mol Sci.* 2022 Jul 20;23(14):7989.
63. Dodd J, Crowther. The role of progesterone in prevention of preterm birth. *Int J Womens Health.* 2009 Jul;73.
64. Di Renzo GC, Giardina I, Clerici G, Brillo E, Gerli S. Progesterone in normal and pathological pregnancy. *Horm Mol Biol Clin Investig [Internet].* 2016 Jan 1 [cited 2023 Mar 17];27(1). Available from: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/hmbci-2016-0038/html>
65. Shennan A, Suff N, Leigh Simpson J, Jacobsson B, Mol BW, Grobman WA, et al. FIGO good practice recommendations on progestogens for prevention of preterm delivery. *Int J Gynecol Obstet.* 2021 Oct;155(1):16–8.