

Статья поступила в редакцию 8.07.2020 г.

Коновалов В.Н., Цхай В.Б., Яметова Н.М., Костарева О.В.
Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого,
г. Красноярск, Россия

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ. ОБОЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В настоящее время не существует единственного или комбинированного метода скрининга преждевременных родов с высокой чувствительностью, который бы действительно выявлял женщин, подвергающихся риску преждевременных родов, а также обладал высокой специфичностью для предотвращения ненужных вмешательств и высоких затрат на лечение. Измерение длины шейки матки является наиболее экономичным методом, который применяется в клинической практике. Кроме того, были разработаны тесты для выявления таких маркеров, как фетальный фибронектин, инсулиноподобный фактор роста, связывающий белок-1 (IGFBP-1), интерлейкин-6 и плацентарный Альфа-макроглобулин-1. Исследования в области метаболомики, протеомики и профилирования микроРНК привнесли новый вклад в решение этой проблемы. Возможно, в будущем при достоверном выявлении женщин, подвергающихся реальному риску преждевременных родов, будет возможной разработка более эффективных профилактических стратегий.

Ключевые слова: преждевременные роды; прогнозирование; трансвагинальная цервикометрия; короткая шейка матки; маркеры преждевременных родов; фетальный фибронектин

Konovalev V.N., Tskhay V.B., Yametova N.M., Kostareva O.V.

Prof. V.F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

PREVENTION OF PRETERM BIRTH. THE CURRENT STATE OF THE PROBLEM. LITERATURE REVIEW

There is not a single or combined screening method for preterm birth with high sensitivity which will truly identify the women at risk for preterm birth while also with high specificity to prevent unnecessary interventions and high treatment costs. Measurement of cervical length is the most cost-effective method that is used in clinical practice. Bedside tests have also been developed for detecting markers like fetal fibronectin, insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1), interleukin-6, and placental alpha-macroglobulin-1. Investigations on metabolomics, proteomics, and microRNA profiling have brought a new aspect on this subject. May be in the future, with clear identification of women at true risk for preterm birth, development of more effective preventive strategies will not be unfeasible.

Key words: premature birth; forecasting; transvaginal ultrasonographic measurement of cervical length; short cervix; markers of premature birth; fetal fibronectin

Поиск достоверных и надежных предикторов является ключевой и до сих пор нерешенной проблемой преждевременных родов (ПР), без решения которой невозможно добиться снижения частоты этой акушерской патологии. Исследования в области метаболомики, протеомики и профилирования микро-РНК привнесли существенный вклад в решение этой проблемы [1, 2]. В последние годы были разработаны различные тесты для обнаружения таких маркеров – предикторов ПР, как фетальный фибронектин, инсулиноподобный фактор роста, связывающий белок-1 (IGFBP-1), интерлейкин-6 и плацентарный альфа-макроглобулин-1 [3]. Вместе с тем, измерение длины шейки матки при ультразвуковом исследовании является наиболее экономичным и простым методом прогнозирования ПР, который в последние 10-15 лет широко применяется в клинической практике.

Установлено, что наличие короткой шейки матки, которое можно определить с помощью трансвагинального ультразвукового сканирования во втором триместре беременности, повышает риск ПР [4-6]. Польза измерения длины шейки при беременности была установлена в 1999 году и продолжает изучаться. Для прогнозирования ПР ультразвуковая цервикометрия имеет гораздо более высокую положительную (positive prognostic value-PPV) и отрицательную (negative prognostic value-NPV) прогностическую ценность, чем пальцевое исследование [7]. Однако, несмотря на большое количество исследований, доказывающих эффективность цервикометрии, остается неясным, является ли этот метод полезным для обследования всех беременных [3].

Одна из стратегий предотвращения ПР заключается в том, чтобы своевременно обратить внимание на патологические изменения в шейке матки, кото-

Корреспонденцию адресовать:

ЯМЕТОВА Наталья Михайловна,
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, зд. 1,
ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава
России.
Тел: 8 (391) 220-13-95. E-mail: tejrus@mail.ru

Информация для цитирования:

Коновалов В.Н., Цхай В.Б., Яметова Н.М., Костарева О.В.
СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ
ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ. ОБОЗОР ЛИТЕРАТУРЫ //Мать и Дитя
в Кузбассе. 2020. №4(83). С. 52-58.
DOI: 10.24411/2686-7338-2020-10049

рые предшествуют ПР — это укорочение длины шейки матки [8-10]. Патологические изменения в шейке матки начинаются за несколько недель до того, как произойдут ПР, а укорочение шейки матки, диагностированное между 16 и 24 неделями, является важным этиологическим фактором для ПР. Это было продемонстрировано в популяциях беременных женщин с различными профилями риска, варьирующими от женщин с одноплодной беременностью низкого риска до женщин с беременностями высокого риска, вследствие предшествующих ПР или многоплодной беременности [11-13].

Существует обратная зависимость между длиной шейки матки в середине второго триместра и риском преждевременных родов, которая варьирует в зависимости от гестационного возраста на момент диагностирования укорочения шейки матки [14].

Оптимальным и общепризнанным методом выявления укорочения шейки матки является трансвагинальное ультразвуковое исследование, проведенное между 16 и 24 неделями беременности, которое может быть выполнено вместе с обычным ультразвуковым исследованием второго триместра. Установлено, чем короче шейка матки, тем выше риск возникновения ПР, поэтому не вызывает сомнения важность роли скрининга риска ПР с использованием этого ультразвукового маркера [2, 6, 11, 13, 15].

У беременных с высоким риском недонашивания беременности укорочение шейки матки менее 25 мм на 14-18-й неделе имеет положительное прогностическое значение в 70 % для ПР в сроке менее 35 недель, а при обнаружении такой длины шейки матки на 18-22 неделе — только 40 % [16]. Хотя предельный минимальный уровень значения для длины шейки матки, который представляет риск для ПР, является предметом дискуссий, относительный риск ПР среди женщин с длиной шейки матки ниже 25-го перцентиля (30 мм), как было показано в исследовании J.D. Iams, почти в 4 раза выше, чем у женщин с длиной шейки матки более 40 мм [14].

Среди женщин с одноплодной беременностью и отсутствием в анамнезе предшествующих ПР рекомендуется выделять группу беременных с очень короткой шейкой матки (≤ 11 мм), у которых отмечается высокий риск развития бессимптомной дилатации шейки матки и плохой перинатальный исход. Укорочение шейки матки по данным трансвагинальной цервикометрии является предиктором преждевременных родов с чувствительностью 75 %, специфичностью 80 %. По данным R. Voelgel et al., в

группе беременных с длиной шейки матки ≤ 11 мм в 77 % случаев произошли ПР до 37 недель, при этом в 63 % случаев — ранее 34 недель гестации [17].

Результаты международного многоцентрового исследования, основанные на данных 6188 трансвагинальных цервикометрических измерений, выполненных у 4409 беременных с двойней, показали, что прогноз преждевременных родов зависит как от показателей длины шейки матки, так и от гестационного срока при скрининговом исследовании. При длине шейки матки < 30 мм, скрининг в сроке гестации ≤ 18 (+0) недель является наиболее прогностически точным для ПР, чем в сроке ≤ 28 недель. Более поздний скрининг на сроке > 22 недель является наиболее прогностически точным для ПР на сроке от 28 недель. При этом авторы рекомендуют проводить ультразвуковой скрининг у беременных с двойней, начиная со срока ≤ 18 недель [18].

Несмотря на то, что большинство исследователей считают показатель длины шейки матки достаточным и единственным надежным предиктором ПР, существует и иная точка зрения, согласно которой наличие только укорочения длины шейки матки не является адекватным в качестве единственного предиктора спонтанных ПР при беременности высокого риска [18, 19].

Выявление при трансвагинальной цервикометрии воронкообразной формы внутреннего зева короткой шейки матки (< 25 мм), по данным ряда авторов, является дополнительным предиктором спонтанных ПР. Результаты ретроспективного сравнительного исследования, опубликованные в 2019 году N. Mouzakiti et al., показали, что частота ПР у женщин с воронкообразной формой короткой шейки матки даже при применении пессария Арабин или серкляжа по Макдональду достоверно чаще регистрировались ПР по сравнению с группой беременных с короткой шейкой матки, но без воронкообразного расширения внутреннего зева [20].

Park H.S. et al. (2019) в своем проспективном исследовании показали, что добавление эластографии шейки матки в арсенал диагностических методов может повысить эффективность прогнозирования ПР у беременных с короткой шейкой матки (между 1,5 и 2,5 см). Как параметры эластографические, так и параметры ультразвуковые (длины шейки матки) не показали статистической разницы между пациентками, имеющими и не имеющими ПР в анамнезе. Однако значение параметров эластографии шейки матки оказались статистически различ-

Сведения об авторах:

КОНОВАЛОВ Вячеслав Николаевич, ассистент, кафедра перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, г. Красноярск, Россия. E-mail: slavka_2004@mail.ru

ЦХАЙ Виталий Борисович, профессор, доктор мед. наук, зав. кафедрой перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, г. Красноярск, Россия. E-mail: tchai@yandex.ru

ЯМЕТОВА Наталья Михайловна, ассистент, кафедра перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, г. Красноярск, Россия. E-mail: tejrus@mail.ru

КОСТАРЕВА Ольга Васильевна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, г. Красноярск, Россия. E-mail: olgakostar@yandex.ru

мыми у женщин с длиной шейки матки ≥ 15 мм, имеющими и не имеющими ПР в анамнезе [18].

Результаты клинических исследований по профилактике ПР показали, что выявление женщин из группы риска на основании измерения длины шейки матки по сравнению с акушерским анамнезом повышает вероятность своевременного вмешательства с применением цервикального серкляжа или прогестерона, тем самым улучшая исходы беременности [21].

Несмотря на кажущую очевидность эффективности выявления короткой шейки матки в качестве предиктора ПР, авторы последнего Кохрановского обзора, опубликованного в 2019 году, считают, что в настоящее время имеются ограниченные данные о влиянии знания длины шейки матки, измеренной с помощью трансвагинальной эхографии, на профилактику ПР. Этот факт не позволяет авторам делать какие-либо выводы в отношении женщин с бессимптомной многоплодной или одноплодной беременностью, а также с одноплодной беременностью и ПР в анамнезе. Для установления клинической и экономической эффективности скрининга трансвагинального ультразвукового измерения длины шейки матки представляется важным в будущих исследованиях отдельно рассматривать конкретные популяции беременных (например, с одноплодной беременностью и многоплодной; с наличием симптомов ПР и их отсутствием; с наличием или отсутствием в анамнезе ПР) и анализировать соответствующие материнские и перинатальные исходы. Самое важное, что будущие исследования должны включать четкий протокол ведения женщин, основанный на измеренной при помощи трансвагинальной эхографии длине шейки матки [9].

Фетальный фибронектин (ФФН) является внеклеточным матриксным гликопротеином, продуцируемым амниоцитами и клетками цитотрофобласта, локализованным на границе околоплодных оболочек между хорионом и децидуа, где он концентрируется [22, 23]. В нормальных условиях ФФН находится на очень низком уровне в цервикальных выделениях. В обзоре, впервые опубликованном в 2008 году, сообщалось, что уровни ФФН, превышающие или равные 50 нг/мл после 22 недель гестации, связаны с повышенным риском спонтанных ПР. Считается, что ФФН является одним из лучших предикторов преждевременных родов во всех популяциях [23, 24].

По результатам проведенного в США проспективного обсервационного исследования, в группе

бессимптомных женщин с одноплодной беременностью и одним или несколькими предшествующими спонтанными ПР установлено, что определение ФФН в сроки от 18 до 23 недель может использоваться в качестве вспомогательного теста для сортировки пациентов, у которых обнаружена укороченная шейка матки. Чувствительность и прогностическая точность негативного результата улучшились с добавлением теста на ФФН к трансвагинальному скринингу длины шейки матки. Однако специфичность и прогностическая точность позитивного результата снизились [25].

Zork N. et al., на основании результатов проведенного исследования у бессимптомных беременных с одноплодной беременностью и двойнями, считает, что рутинное определение ФФН следует считать обоснованным, поскольку это может помочь избежать ненужных и дорогостоящих госпитализаций, а также помочь с выбором времени родового приема кортикостероидов [26].

В ретроспективном наблюдательном исследовании (клиника Св. Томаса, Лондон) в когорте женщин с одноплодной беременностью и пролабированием плодного пузыря, в сроке между 18 и 23⁺⁶ неделями беременности концентрацию ФФН в цервикальной жидкости измеряли количественно при поступлении всем женщинам в течение 24 часов до выполнения серкляжа. По результатам исследования авторы пришли к выводу, что, учитывая серьезные риски, связанные с проведением серкляжа, определение ФФН может быть использовано для консультирования пациенток с высоким риском ПР, а также оказания помощи в принятии решения о проведении серкляжа [27].

Данные последнего кокрейновского обзора, опубликованного в 2019 году, свидетельствуют о том, что тактика ведения беременности основанная на знании результатов ФФН, может сократить частоту ПР до 37 недель. Однако уверенность авторов обзора в этом очень ограничена, поскольку доказательств были признаны низкого качества. Выводы на основании имеющихся результатов, проведенных исследований и мета-анализов, являются неопределенными из-за серьезных проблем в области разработки исследований, непоследовательности и неточности оценок последствий. Не было выявлено ни одного исследования на бессимптомных женщинах или с многоплодной беременностью [23].

В то же время, авторы недавно проведенного V. Berghella и соавт. мета-анализа, опубликованного в базе Кокрейна, включающего 6 рандомизиро-

Information about authors

KONOVALOV Vyacheslav Nikolaevich, assistant, department of perinatology, obstetrics and gynecology, faculty of general medicine, Prof.

V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia. E-mail: slavka_2004@mail.ru

TSKHAY Vitaly Borisovich, professor, doctor of medical sciences, head of the department of perinatology, obstetrics and gynecology, faculty of general medicine, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia. E-mail: tchai@yandex.ru

YAMETOVA Natalya Mikhailovna, assistant, department of perinatology, obstetrics and gynecology, faculty of general medicine, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia. E-mail: tejrus@mail.ru

KOSTAREVA Olga Vasilievna, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of perinatology, obstetrics and gynecology of the faculty of general medicine, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia. E-mail: olgakostar@yandex.ru

ванных клинических исследований (546 женщин с одноплодной беременностью), не выявили разницы между пациентками, которым выполнялся тест ФФН, с теми, у кого он не проводился. В обеих группах имела место аналогичная частота преждевременных родов при сроке беременности < 37 недель (20,7 % против 29,2 %; относительный риск ОР = 0,72; 95% ДИ: 0,52–1,01). Группы не различались по количеству женщин, которые рожали в течение 7 дней (12,8 % и 14,5 %) [22].

По результатам обзора клинических исследований, проведенного Г.Б. Дикке в 2018 году, определение плацентарного α -микроглобулина-1 (ПАМГ-1) для диагностики ПР имеет показатели чувствительности 84 %, специфичности – 95 %, положительное прогностическое значение – 77 % и отрицательный прогноз – 97 %, и является более надежным методом, чем определение фетального фибриногеногена (ФФН), фосфоилированного протеин-1, связывающего инсулиноподобного фактора роста (фПСИФР-1) или измерения длины шейки матки, и связано с сокращением финансовых расходов. Использование тест-набора для определения ПАМГ-1 наиболее эффективно по сравнению с другими методами и позволяет избежать неверной постановки диагноза и ненужной госпитализации [28].

Баев О.Р. с соавт. провели оценку не только теста ПАМГ-1 в клинических условиях в сравнении с традиционными методами определения подтекания околоплодных вод, но и эффективности самостоятельного его использования пациентками. Выводы авторов свидетельствуют в пользу самостоятельного использования теста пациентками, что позволит им своевременно обращаться в стационар соответствующего уровня, ускорит начало терапевтических мероприятий и снизит риск возникновения осложнений, а отрицательный результат теста позволит избежать ненужных госпитализаций и медицинских вмешательств [29].

Нарушение процессов инвазии трофобласта в первом триместре беременности ведет к реализации поздних гестационных осложнений: задержке роста плода, преэклампсии, преждевременным родам, антенатальной гибели плода [30, 31].

Иммунохроматографическое определение фПСИФР-1 реализовано в тест-системе АктимПартус. Полезность тестов заключается в их высокой отрицательной прогностической ценности (NPV) для прогноза ПР в течение 48 ч, 7 и 14 дней, которая составляет для фПСИФР – 1; 0,92; 0,92, а для ФФН – 0,97; 0,89; 0,89 соответственно. Напомним, что значение NPV указывает на вероятность отсутствия ПР при негативном результате теста. Протестировав женщин с симптомами угрожающих ПР на фПСИФР-1, можно избежать ненужных госпитализаций и вмешательств, так как, по крайней мере у 90 % беременных, при отрицательном тесте АктимПартус роды не произойдут в ближайшие 7 дней [Манухин И.Б., 2016]. FIGO рекомендует отказаться от токолитической терапии

и назначения кортикостероидов при негативном тесте и длине шейки более 25 мм [32].

По данным А.М. Красного с соавт., комбинированное определение внеклеточной ДНК и цитокинов является перспективным подходом для прогнозирования преждевременных родов. По результатам проведенного исследования было установлено, что для прогнозирования преждевременных родов при сроке 22-27 недель 6 дней наиболее точным было одновременное определение IL-6 и общей внеклеточной ДНК – AUC: 0,925 (95% CI, 0,83–1); при сроке 28-33 недели 6 дней одновременное определение L-8 и плодовой внеклеточной ДНК – AUC: 0,92 (95% CI, 0,85–1); при сроке 34-36 недель 6 дней одновременное использование IL-8, общей и плодовой внеклеточной ДНК – AUC: 0,92 (95% CI, 0,85–1) [33].

В исследовании Т.Н. Погореловой с соавт. (2016) было проведено изучение протеомного профиля сыворотки крови беременных женщин с целью выявления белков-маркеров угрожающих преждевременных родов и уточнения молекулярных механизмов этой акушерской патологии. Авторы установили, что к числу белков, экспрессия которых снижена при угрозе ПР, относятся регуляторные молекулы – Е-кадгерин, Янус-киназа 2, эндоплазм-ин, белок теплового шока 8, гельзолин, трансгеллин-2, антиоксидантные ферменты – пероксиредоксин 2 и 3 и супероксиддисмутаза, а также сосудисто-эндотелиальный фактор роста А. Напротив, повышение экспрессии выявлено для фактора дифференцировки пигментного эпителия, транскрипционного фактора S-II, рибосомального белка S6-киназы альфа-3, интерлейкина-6, белка, связывающего инсулиноподобный фактор роста 1-го типа и бикунина [34].

В последнее время заметно возрос интерес к изучению механизма индукции окислительного стресса митохондриального генеза и его роли в развитии ПР [35-37]. В исследовании сотрудников НИИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова установлено, что снижение активности каталазы в крови беременных при ПР указывает на нарушения системы регуляции продукции активных форм кислорода, свидетельствующие об истощении адаптационных ресурсов матери и плаценты. Повышенный уровень малонового диальдегида (МДА) на сроках 22-27 недель и пониженная активность каталазы в 28-32 недели могут являться негативными прогностическими признаками при угрозе преждевременных родов. Накопленные данные позволяют предположить, что дальнейший прогресс в понимании молекулярных основ патологического состояния плаценты не только позволит выявить функциональные нарушения, приводящие к преждевременным родам, но и откроет реальные возможности для разработки рациональных профилактических мер и научно обоснованной своевременной терапии данной патологии [35].

Активное развитие и внедрение на Западе персонализированной медицины способствовало тому, что

в последние годы предпринимались попытки поиска генов, ответственных за ПР. Описаны отдельные ассоциации полиморфизма генов с риском ПР, но данные противоречивы [38, 39]. В исследовании Ю.Э. Доброхотовой с соавт. (2017) были получены данные о влиянии приема микронизированного прогестерона на экспрессию мРНК гена ПИБФ1 в плаценте. Выявлена прямая корреляционная зависимость [коэффициент корреляции $r = 0,66$ (95% ДИ 0,22–1,12)] между уровнем прогестерона в плазме и экспрессией мРНК гена ПИБФ1 в плаценте. У пациенток с низкой экспрессией мРНК гена ПИБФ1 были выявлены гистологические признаки плацентарной недостаточности. Авторы считают, что в условиях дефицита прогестерона снижение экспрессии мРНК гена ПИБФ1 в плаценте могло привести к срыву адаптационно-приспособительных реакций материнского организма, направленных на сохранение беременности, и стать одним из факторов начала преждевременной родовой деятельности [40].

По современным представлениям, одной из причин развития ПР инфекционного генеза являются ограниченные возможности иммунной системы беременной к своевременному распознаванию и уничтожению этиологического агента инфекции. Проникновение инфекционных факторов может стать пусковым механизмом развития системного воспалительного ответа (ССВО) [41]. В исследовании В.Л. Тютюника с соавт. было выявлено достоверное снижение уровня экспрессии мРНК гена TLR4 ($p < 0,05$) при развитии ПР. По мнению авторов, соотношение уровней мРНК генов TLR4/

PL10 может быть использовано в качестве предиктора развития ПР. Использование данного прогностического критерия позволит своевременно выявлять группы высокого риска ПР и осуществлять полноценный комплекс лечебно-профилактических мероприятий [42].

Таким образом, в настоящее время не существует единственного или комбинированного метода скрининга ПР с высокой чувствительностью и специфичностью, который бы действительно выявлял женщин, подверженных риску ПР, тем самым предотвращая ненужные вмешательства и высокие затраты на лечение. В то же время, ни один из прогностических маркеров, о которых сообщалось ранее, не может соответствовать критериям идеального прогностического маркера. Поэтому необходимо проведение дальнейших исследований, изучающих прогностическую ценность биомаркеров и других методов скрининга, предсказывающих ПР с высокой чувствительностью и специфичностью. Измерение длины шейки матки при трансвагинальном ультразвуком исследовании является единственным эффективным и экономически обоснованным прогностическим методом у женщин с ПР в анамнезе или симптомами угрожающих ПР.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- Oskovi Kaplan ZA, Ozgu-Erdinc AS. Prediction of Preterm Birth: Maternal Characteristics, Ultrasound Markers, and Biomarkers: An Updated Overview. *J Pregnancy*. 2018; 8367571. doi: 10.1155/2018/8367571.
- Conde-Agudelo A, Romero R. Predictive accuracy of changes in transvaginal sonographic cervical length over time for preterm birth: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 213(6): 789-801. doi: 10.1016/j.ajog.2015.06.015.
- Manukhin IB, Firichenko SV, Mikailova LU, Telekaeva RB, Mynbaev OA. Prediction and prevention of preterm birth: State-of-the-art. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2016; 15(3): 9-15. doi: 10.17116/rosakush20161639-15. Russian (Манухин И.Б., Фириченко С.В., Микаилова Л.У., Телекаева Р.Б., Мынбаев О.А. Прогнозирование и профилактика преждевременных родов – современное состояние проблемы //Российский вестник акушера-гинеколога. 2016. Т. 15, № 3. С. 9-15.)
- Slager J, Lynne S. Treatment options and recommendations to reduce preterm births in women with short cervix. *JMWH*. 2012; 57(1): 12-8. doi: 10.1111/j.1542-2011.2012.00210.x.
- Richards DS, Wong LF, Esplin MS, Collingridge DS. Anticipatory Corticosteroid Administration to Asymptomatic Women with a Short Cervix. *Am J Perinatol*. 2018; 35(4): 397-404. doi: 10.1055/s-0037-1607444.
- Pacagnella RC, Mol BW, Borovac-Pinheiro A, Passini R Jr, Nomura ML, Andrade KC et al. A randomized controlled trial on the use of pessary plus progesterone to prevent preterm birth in women with short cervical length (P5 trial). *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019; 19(1): 442. doi: 10.1186/s12884-019-2513-2.
- Romero R. Prevention of spontaneous preterm birth: the role of sonographic cervical length in identifying patients who may benefit from progesterone treatment. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007; 30(5): 675-686. doi: 10.1002/uog.5174.
- Berghella V, Palacio M, Ness A, Alfirevic Z, Nicolaidis 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; 49(3): 322-329. doi: 10.1002 / uog.17388.
- Berghella V, Saccone G. Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 9(9): CD007235. doi: 10.1002 / 14651858.CD007235.pub4.
- Withanawasam N, Tara S. The shortened cervix in pregnancy: Investigation and current management recommendations for primary caregivers. *Aust J Gen Pract*. 2019; 48(3): 121-123. doi: 10.31128/AJGP-09-18-4708.

11. Vaisbuch E, Romero R, Erez O, Kusanovic JP, Mazaki-Tovi S, Gotsch F et al. Clinical significance of early (< 20 weeks) vs. late (20-24 weeks) detection of sonographic short cervix in asymptomatic women in the mid-trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010; 36(4): 471-481. doi: 10.1002/uog.7673.
12. Yoshizato T, Inoue Y, Fukami T, Sanui A, Miyamoto S, Kawarabayashi T. Longitudinal changes in canal length at 16-35 weeks in normal twin pregnancies and twin pregnancies with preterm labor and delivery. *J Obstet Gynaecol Res.* 2010; 36(4): 733-738. doi: 10.1111/j.1447-0756.2010.01203.x.
13. Kazemier BM, Miller ES, Grobman WA, Mol BW. Variation in preterm birth rate and the role of short cervical length across two populations: a comparative cohort study. *J Perinatol.* 2016; 36(7): 516-521. doi: 10.1038/jp.2016.12.
14. Iams JD, Goldenberg RL, Mercer BM, Moawad A, Thom E, Meis PJ et al. The Preterm Prediction Study: Recurrence risk of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 1998; 178(5): 1035-1040.
15. Souka AP, Papastefanou I, Pilalis A, Kassanos D, Papadopoulos G. Implementation of universal screening for preterm delivery by mid-trimester cervical-length measurement. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019; 53(3): 396-401. doi: 10.1016/s0002-9378(98)70544-7.
16. Berghella V, Tolosa JE, Kuhlman K, Weiner S, Bolognese RJ, Wapner RJ. Cervical ultrasonography compared with manual examination as a predictor of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 1997; 177(4): 723-730. doi: 10.1016/s0002-9378(97)70259-x.
17. Boelig RC, Dugoff L, Roman A, Berghella V, Ludmir J. Predicting asymptomatic cervical dilation in pregnant patients with short mid-trimester cervical length: A secondary analysis of a randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019; 98(6): 761-768. doi: 10.1111/aogs.13545.
18. Park HS, Kwon H, Kwak DW, Kim MY, Seol HJ, Hong JS et al. Addition of Cervical Elastography May Increase Preterm Delivery Prediction Performance in Pregnant Women with Short Cervix: a Prospective Study. *J Korean Med Sci.* 2019; 34(9): e68. doi.org/10.3346/jkms.2019.34.e68.
19. Baños N, Julià C, Lorente N, Ferrero S, Cobo T, Gratacos E, Palacio M. Mid-Trimester Cervical Consistency Index and Cervical Length to Predict Spontaneous Preterm Birth in a High-Risk Population. *AJP Rep.* 2018; 8(1): e43-e50. doi: 10.1055/s-0038-1636993.
20. Mouzakiti N, Sierra F, Herzeg A, Al Naimi A, Reising C, Bahlmann F, Kyvernitakis I. The impact of a short cervix and funneling on the outcome in singleton pregnancies treated with an Arabin-pessary or a McDonald cerclage. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019; 25: 1-7. doi: 10.1080/14767058.2019.1668923.
21. Slager J, Lynne S. Treatment options and recommendations to reduce preterm births in women with short cervix. *J Midwifery Womens Health.* 2012; 57(1): 12-18. doi: 10.1111/j.1542-2011.2012.00210.x.
22. Berghella V, Saccone G. Fetal fibronectin testing for prevention of preterm birth in singleton pregnancies with threatened preterm labor: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 215(4): 431-438. doi: 10.1016/j.ajog.2016.04.038.
23. Berghella V, Saccone G. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 7(7): CD006843. doi: 10.1002/14651858.CD006843.pub3.
24. Petch S, DeMaio A, Daly S. Prediction of recurrent preterm delivery in asymptomatic women- an anxiety reducing measure? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X.* 2019; 4: 100064. doi: 10.1016/j.eurox.2019.100064. eCollection 2019 Oct.
25. Tran TL, Jwala S, Terenna C, McGregor A, Das A, Baxter JK, Berghella V. Evaluation of additive effect of quantitative fetal fibronectin to cervical length for prediction of spontaneous preterm birth among asymptomatic high-risk women. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020; 33(15): 2628-2634. doi: 10.1080/14767058.2018.1555816.
26. Zork N, Gulersen M, Mardy A, Pessel C, Brubaker S, Vink J et al. The utility of fetal fibronectin in asymptomatic singleton and twin pregnancies with a cervical length < 10 mm. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2018; 20: 1-191. doi: 10.1080/14767058.2018.1562541.
27. Suff N, Hall M, Shennan A, Chandiramani M. The use of quantitative fetal fibronectin for the prediction of preterm birth in women with exposed fetal membranes undergoing emergency cervical cerclage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020; 246: 19-22. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.12.015.
28. Dikke GB. Biochemical tests for the diagnosis of high risk of preterm birth. *Obstetrics and Gynecology.* 2018; 7: 108-113. Russian (Дикке Г.Б. Диагностика высокого риска преждевременных родов на основании биохимических тестов // Акушерство и гинекология. 2018. № 7. С. 108-113.) doi: 10.18565/aig.2018.7.108-113.
29. Baev OR, Dikke GB. Biochemical tests for the diagnosis of premature rupture of membranes. *Obstetrics and Gynecology.* 2018; 9: 132-136. Russian (Баев О.Р., Дикке Г.Б. Диагностика преждевременного разрыва плодных оболочек на основании биохимических тестов у беременных с угрожающими преждевременными родами // Акушерство и гинекология. 2018. № 9. С. 132-136.) doi: 10.18565/aig.2018.9.132-136.
30. Khoroshkeeva OV, Tretuashvili NK, Agadzhanova AA, Burmenskaya OV, Trofimov DYu. Complete maternal and fetal histocompatibility as one of the factors for preterm delivery and placental insufficiency. *Obstetrics and Gynecology.* 2015; 10: 103-106. Russian (Хорошкеева О.В., Тетруашвили Н.К., Агаджанова А.А., Бурменская О.В., Трофимов Д.Ю. Полная гистосовместимость матери и плода как один из факторов преждевременных родов и плацентарной недостаточности // Акушерство и гинекология. 2015. № 10. С. 103-106.)
31. Schindler AE. Present and future aspects of dydrogesterone in prevention or treatment of pregnancy disorders: an outlook. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2016; 27(2): 49-53. doi: 10.1515/hmbci-2016-0028.

32. Figo Working Group On Best Practice In Maternal-Fetal Medicine, International Federation of Gynecology and Obstetrics. Best practice in maternal-fetal medicine. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015; 128(1): 80-82. doi: 10.1016/j.ijgo.2014.10.011.
33. Krasnyy AM, Kan NE, Tyutyunnik VL, Sadekova AA, Saribekova AG, Kokoeva DN et al. Predicting preterm labor by combined testing of cytokines and cell-free DNA. *Obstetrics and Gynecology*. 2019; 1: 86-91. Russian (Красный А.М., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л., Садекова А.А., Сарибекова А.Г., Кокоева Д.Н. и др. Прогнозирование преждевременных родов путем комбинированного определения цитокинов и внеклеточной ДНК //Акушерство и гинекология. 2019. № 1. С. 86-91.) doi: 10.18565/aig.2019.1.86-91.
34. Pogorelova TN, Gun'ko VO, Linde VA. Proteomic markers for predicting preterm birth. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2016; 16(2): 18-22. Russian (Погорелова Т.Н., Гунько В.О., Линде В.А. Протеомные маркеры прогнозирования преждевременных родов //Российский вестник акушера-гинеколога. 2016. Т. 16, № 2. С. 18-22.)
35. Vysokikh MYu, Tyutyunnik VL, Kan NE, Kurchakova TA, Sukhanova YuA, Volodina MA, et al. Diagnostic significance of malondialdehyde level and catalase activity evaluation in women with preterm labor. *Obstetrics and Gynecology*. 2017; 4: 62-67. Russian (Высоких М.Ю., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Курчакова Т.А., Суханова Ю.А., Володина М.А. и др. Диагностическая значимость определения содержания малонового диальдегида и активности каталазы при преждевременных родах //Акушерство и гинекология. 2017. № 4. С. 62-67.) doi: 10.18565/aig.2017.4.62-67.
36. Menon R. Oxidative stress damage as a detrimental factor in preterm birth pathology. *Front. Immunol*. 2014; 5: 567. doi: 10.3389/fimmu.2014.00567.
37. Mert I, Oruc AS, Yuksel S, Cakar ES, Buyukkagnici U, Karaer A, Danisman N. Role of oxidative stress in preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Obstet. Gynecol. Res*. 2012; 38(4): 658-664. doi: 10.1111/j.1447-0756.2011.01771.x.
38. Gibson CS, MacLennan AH, Dekker GA, Goldwater PN, Dambrosia JM, Munroe DJ et al. Genetic polymorphisms and spontaneous preterm birth. *Obstet. Gynecol*. 2007; 109(2 Pt 1): 384-391. doi: 10.1097/01.AOG.0000252712.62241.1a.
39. Muglia L, Katz M. The enigma of spontaneous preterm birth. *N Engl J Med*. 2010; 362(6): 529-535. doi: 10.1056/NEJMra0904308.
40. Dobrokhotova YuE, Bondarenko KR, Gushchin AE, Rumyantseva TA, Dolgova TV, Kuznetsov PA, Dzhokhadze LS. The results of the examination of cervical-vaginal microbiota in pregnant women with threatened preterm birth using a real-time polymerase chain reaction. *Obstetrics and Gynecology*. 2018; 11: 50-59. Russian (Доброхотова Ю.Э., Бондаренко К.Р., Гушчин А.Е., Румянцева Т.А., Долгова Т.В., Кузнецов П.А., Джохадзе Л.С. Результаты исследования цервико-вагинальной микробиоты методом ПЦР в реальном времени у беременных с угрожающими преждевременными родами //Акушерство и гинекология. 2018. № 11. С. 50-59.) doi: 10.18565/aig.2018.11.50-59.
41. Romero R, Miranda J, Chaemsaitong P, Chaiworapongsa T, Kusanovic JP, Dong Z et al. Sterile and microbial-associated intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes. *J. Matern. Fetal Neonatal Med*. 2015; 28(12): 1394-1409. doi: 10.3109/14767058.2014.958463.
42. Tyutyunnik VL, Kurchakova TA, Kan NE, Nepsha OS, Donnikov AE, Medzhidova MK, Kokoeva DN. Local factors of congenital immunity in predicting preterm labor. *Obstetrics and Gynecology*. 2016; 10: 59-63. Russian (Тютюнник В.Л., Курчакова Т.А., Кан Н.Е., Непша О.С., Донников А.Е., Меджидова М.К., Кокоева Д.Н. Локальные факторы врожденного иммунитета в прогнозировании преждевременных родов //Акушерство и гинекология. 2016. № 10. С. 9-63.) doi: 10.18565/aig.2016.10.59-63.

* * *