

Методи за прогнозиране на преждевременно раждане – част III

Елица Гьокова^{1,2}, Елеонора Христова-Атанасова^{3,4}

¹Катедра „Акушерство и гинекология“, Факултет „Медицина“,
Медицински университет – Плевен

²УМБАЛ „Св. Марина“, Плевен

³Катедра по Социална медицина и обществено здраве,
Факултет по обществено здраве,
Медицински университет – Пловдив

⁴Институт по редки болести, Пловдив

Резюме

Различни биохимични маркери, могат да бъдат открити в различните телесни течности (амниотична, урина, слюнка, кръв, цервико-вагинален секрет). Диагностичният смисъл на изследване на цервико-вагинален секрет е доказан в множество публикации, описващи бременни и небременни. Той е съставен от секретите на влагалището, ендцервикс, ендометриума, децидуа и амниохорион, което обяснява прогностичните му качества за наблюдение на бременността, майчиното и фетално здраве. Изследването на цервико-вагиналната течност е минимално инвазивен метод, което го прави идеален за ежедневната практика.

С повишен интерес е многобройното моделиране на биомаркерите в цервико-вагиналния секрет. Очаква се те да имат способност за прогнозиране на преждевременно раждане (ПР). Това би ерадикирало фалшиво-позитивните резултати на сегашните методи за предикция на ПР. Едно доказателство, че цервико-вагиналният секрет е перфектният източник на молекулни биомаркери, свързани с раждането, е това, че той е близо до гестационните тъкани и се променя със съпътстващите промени в децидуата. С развитието на генетиката се очаква откриването на нови биомаркери, участващи във физиологията на раждането и патофизиологията на ПР.

Настоящата публикация има за цел да представи и анализира методите за прогнозиране на ПР.

Ключови думи: преждевременно раждане, цервико-вагинален секрет, биомаркери, недоносеност

Methods for predicting preterm birth – part III

Elitsa Gyokova^{1,2}, Eleonora Hristova-Atanasova^{3,4}

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine,
Medical University of Pleven

²Hospital “St. Marina”, Pleven

³Department of Social Medicine and Public Health,
Faculty of Public Health, Medical University of Plovdiv

⁴Institute for Rare Diseases, Plovdiv

Abstract

Different biochemical markers can be detected in various body fluids (amniotic fluid, urine, saliva, blood, cervico-vaginal secretion). The diagnostic value of examination of cervico-vaginal secretion has been proven in numerous publications describing pregnant and non-pregnant women. It is composed of the secretions of the vagina, endocervix, endometrium, decidua and amniochorion, which explains its prognostic qualities for monitoring pregnancy, maternal and fetal health. Examination of cervico-vaginal fluid is a minimally invasive method, which makes it ideal for daily practice.

Of increased interest is the numerous modeling of the biomarkers in the cervico-vaginal secretion. They are expected to have the ability to predict preterm birth (PB). This would eradicate the false-positive results of current PB prediction methods. One piece of evidence that cervicovaginal secretion is the perfect source of birth-related molecular biomarkers is that it is close to gestational tissues and changes with accompanying changes in the decidua. With the development of genetics, the discovery of new biomarkers involved in the physiology of labor and the pathophysiology of PB is expected.

This publication aims to present and analyze methods for predicting PB.

Keywords: premature birth, cervico-vaginal fluid, biomarkers, prematurity

Кореспонденция:

Д-р Елица Гьокова, гм
e-mail: egyokova@yahoo.com

Correspondence:

Dr. Elitsa Gyokova, MD, PhD
e-mail: egyokova@yahoo.com

Въведение

Различни биохимични маркери, могат да бъдат открити в различните телесни течности (амниотична, урина, слюнка, кръв, цервико-вагинален секрет). Диагностичният смисъл на изследване на цервико-вагинален секрет е доказан в множество публикации, описващи бременни и небременни [1-2]. Той е съставен от секретите на влагалището, ендцервикс, ендометриума, децидуа и амниохорион, което обяснява прогностичните му качества за наблюдение на бременността, майчиното и фетално здраве. Изследването на цервико-вагиналната течност е минимално инвазивен метод, което го прави идеален за ежедневната практика.

С повишен интерес е многобройното моделиране на биомаркерите в цервико-вагиналния секрет [3-5]. Очаква се те да имат способност за прогнозиране на преждевременно раждане (ПР). Това би ерадикало фалшиво-позитивните резултати на сегашните методи за предикция на ПР. Едно доказателство, че цервико-вагиналният секрет е перфектният източник на молекулни биомаркери, свързани с раждането, е това, че той е близо до гестационните тъкани и се променя със съпътстващите промени в децидуа. С развитието на генетиката се очаква откриването на нови биомаркери, участващи във физиологията на раждането и патофизиологията на ПР [6].

Настоящата публикация има за цел да представи и анализира методите за прогнозиране на ПР.

Материал и методи

Извършен е задълбочен критичен преглед и анализ на рецензирани научни статии, публикувани след 1995 г. в базите данни PubMed и Google Scholar, както и на международни и национални здравни програми, ръководства за добра практика и препоръки. За целите на този преглед е използвана информация, свързана с прогнозиране на ПР. Използвани са следните ключови думи и комбинации за търсене на английски език: преждевременно раждане, цервико-вагинален секрет, биомаркери, недоносеност, телесни течности, С-реактивен протеин, плацентарен алфа микроглобулин-1, фетален фибронектин, интерлевкин, инсулиноподобен растежен фактор свързващ протеин-1, естриол. Допълнително са прегледани библиографиите на всички значими публикации по темата.

Резултати и дискусия

Биомаркери в телесни течности

Съобщава се, че биомаркерите, в допълнение към конвенционалните ултразвукови критерии, се свързват с предсказването на ПР [7-11].

Плацентарен алфа микроглобулин-1

Плацентарният алфа микроглобулин-1 е протеин,

произвеждан от децидуалните клетки. Основното количество от него се намира в околоплодната течност, като след 20 г.с. физиологично не се открива в цервико-вагиналния секрет [10-11]. При наличието му във влагалището след този период, се свързва с повишен риск за ПР и преждевременно пукане на околоплодния мехур (PPROM). При симптоматични пациенти дава прогностична стойност с чувствителност около 75%. Повечето от проучванията препоръчват изследването на този протеин, заради способността да открива PPRM при асимптомни пациентки. Литературните източници отчитат висока позитивно предиктивна стойност и се смята, че е добър и надежден предиктор за ПР [12].

С-реактивен протеин

Неспецифичният маркер на възпалението, т.е. нивото на С-реактивен протеин (CRP) в тялото се повишава в отговор на инфекции и/или други остри заболявания. Проучванията отчитат корелация между повишените нива на CRP при бременните и високия риск от ПР [13-14]. Един провежда проспективно кохортно проучване, за да оценят значението на CRP при прогнозиране на спонтанно ПР като анализират CRP при 250 жени между 12 и 22 гестационна седмица (г.с.) [15]. Резултатите разкриват, че при пациентки с повишено CRP съществува положителна корелация с прогнозата за ПР. Освен това, проучването съобщава за понижен риск от неонатална заболяемост и смъртност при новородените от майки с нормални или ниски стойности на CRP. По този начин авторите стигат до заключението, че пациентите с повишени стойности на CRP в ранната си фаза на бременност, имат почти два пъти повишен риск от ПР. Тези бременни са изложени на по-висок риск от неонатални усложнения, като ниско тегло при раждане, септицемия и асфиксия при раждане [10].

В друго проучване изследват ролята на CRP като потенциален биомаркер за пътища за ПР чрез оценка на нивата на CRP в майчината плазма в средата на бременността [16]. Проучването разкрива значителна връзка между CRP в плазмата и риска от ПР. Наблюдава се, че асоциирането е медирано с определянето на хистологичен хориоамнионит по време на раждането. При липса на хориоамнионит връзката между плазмения CRP и риска от ПР е значителна при жени с висок индекс на телесна маса. По този начин резултатите предполагат, че CRP-медираните пътища за преждевременно раждане при жени с наднормено тегло / затлъстяване са различни от тези, свързани с хориоамнионит [7-8].

Фетален фибронектин

Феталният фибронектин (fFN) е извънклетъчен матричен гликопротеин, който се произвежда от амниоцитите и цитотрофобластите, свързващи се с

феталната мембрана. Съобщава се, че неговото присъствие в цервико-вагиналната течност в определени срокове на бременността, е мощен биомаркер за скрининг на жени с висок риск от ПР [17-18]. Механично или възпалително увреждане на феталната мембрана или плацентата преди раждането води до освобождаване на fFN [19]. При нормални обстоятелства е адекватно откриването му в цервико-вагиналния флуор преди 22 г.с. Той обаче служи като биомаркер за ПР, когато се открие неговото присъствие между 24 и 34 г.с. [20]. Систематичен преглед и мета анализ преценява ефикасността на му за прогнозиране на ПР при високорискови жени с еднопложна бременност [21]. Разкрито е, че fFN е обещаващ биомаркер за оценка на повишения риск от спонтанно ПР както при симптоматични, така и при асимптоматични жени [22]. Разкрит е също така големия му обхват при свеждане до минимум на ненужните акушерски интервенции като скрининг на жени с висок риск. Сравняват се качествено измерване на дадения биомаркер, неговото количествено измерване и плацентарния α -микроглобулин-1, за да коментират тяхната целесъобразност като клинични биомаркери за ПР при симптоматични пациентки [23]. За целта е проведено проспективно наблюдателно проучване, включващо жени между 24-34 г.с. със клинични симптоми на ПР. Резултатите разкриват, че количествено измерване на fFN е с най-голяма чувствителност [19].

Интерлевкини

Интерлевкини (ILs) или възпалителните цитокини отдавна са идентифицирани като важен биомаркер за ПР. Няколко IL като IL-1, 2, 4, 5, 6, 8, 10, 17, и 18 са проучени за връзката им с прогнозата за ПР [20-25]. Jung и колегите му в своето проучване оценяват потенциала на IL-1 β , IL-6, IL-8 и дължината на маточната шийка, за да предскажат ПР самостоятелно или в комбинация при симптоматични пациентки с интактни мембрани [26]. IL-6, IL-8 и дължината на шийката, когато се използват самостоятелно като важни параметри за предсказване на ПР. Комбинацията от дължина на маточната шийка с оценката на IL-8 се оказва по-силен и точен маркер. Машабното му клинично приложение обаче е ограничено от ниската чувствителност. В друго проучване оценяват комбинираната ефикасност на IL-6 и fFN като предиктор за ПР [27]. Резултатите от проучването разкриват 1305 pg/ ml IL-6 в цервико-вагиналния секрет като гранична стойност за точно прогнозиране на ПР със задоволителна чувствителност (69,4%) и специфичност (68,2%). Авторите обаче обмислят, че комбинирането на тестовия тест IL-6 с fFN прави прогнозата по-стабилна и намалява шансовете за фалшиво положителни резултати [24].

В проспективно кохортно проучване, включващо 30 пациенти със симптоми на ПР и съответните 30 контролни

пациенти, разкриват майчиния серумен IL-6 като надежден предиктор [27]. Последното проучване на Park (2020) оценява обхвата на възпалителните цитокини, присъстващи в цервико-вагиналната течност при прогнозиране на ПР като провеждат проспективно кохортно проучване, обхващащо 59 симптоматични пациентки с еднопложна бременност [28]. Изследването оценява нивата на 13 възпалителни цитокини, а именно, макрофагиален възпалителен протеин (MIP) -1 α , MIP-1 β , фактор на туморна некроза (TNF)- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17 α , гранулоцитен фактор, стимулиращ колонията (G-CSF), IL-7, IL-4, IL-5, IL-10 и IL-13, като разкриват IL-6 и IL-17 α като мощни предсказващи биомаркери за ПР при симптоматични жени. Сравнявайки ефективността на IL-6 и IL-17 α с феталния фибронектин, авторите смятат, че ILs са по-точен предиктор [29].

Инсулиноподобен растежен фактор, свързващ протеин-1 (IGFBP-1)

Няколко проучвания предполагат ролята на инсулиноподобните растежни фактори и техните свързващи протеини в растежа и развитието на плацентата и плода. Изследване оценява корелацията между IGFBP-1 и преждевременното узряване на шийката на матката при пациенти, проявяващи симптоми на ПР [30]. Проспективно проучване, включващо 50 жени с еднопложна бременност между 28-37 г.с., тестват нивата на IGFBP-1. Анализирайки резултатите, авторите разглеждат повишените стойности на IGFBP-1 като важен предиктор за ПР. По този начин ранният скрининг на пациентите въз основа на статуса на IGFBP може да помогне за предотвратяване на преждевременните усложнения на раждането. Conde-Agudelo & Romero в своето проучване оценяват фосфорилиран инсулиноподобен растежен фактор, свързващ протеин-1 (pIGFBP-1) за предсказване на преждеременно раждане при жени със и без симптоми на ПР [31]. В систематичния преглед, включващ 43 проучвания, които изследват точността на предсказване на цервикалния pIGFBP-1 за ПР, авторите препоръчват цервикалния pIGFBP-1 като мощен биомаркер за скрининг на пациенти със симптоми на ПР, но е малко вероятно да се родят в рамките на 48 часа. Сравнявани са IGFBP-1 и fFN, за да оценят относителната им целесъобразност при прогнозиране на ПР при високорискови жени [32]. В това отношение авторите извършват проспективно наблюдателно проучване, включващо жени с еднопложна бременност и с гестационна възраст 28–36 седмици. Резултатите от проучването разкриват, че pIGFBP-1 е по-надежден биомаркер в сравнение с fFN при прогнозирането на ПР [30].

Естриол в слюнка

Слюнченият естриол се измерва редовно на всеки 1-2

седмици за прогнозиране на ПР, което е официално одобрено от Американската агенция за контрол на храните и лекарствата (FDA). Естриолът се счита за най-показателния естроген при напреднала бременност с повишаване на нивото му около 2-4 седмици преди раждането и остава стабилно до края. Измерването на естриол се популяризира като потенциален биохимичен маркер, който е ефективен при предсказване на ПР [5]. Първоначалните изследвания, използващи естриол в урината и плазмата, са използвали този анализ за измерване на благосъстоянието на плода в утробата.

Отчитането на нивото на естриол в слюнката е неинвазивен по своята същност и се счита за лесен метод за събиране. Неконюгираният естриол навлиза в слюнката чрез дифузия през слюнчените ацинарни клетки. Това води до независимост на концентрацията на хормона от производството на слюнка [17]. Концентрацията му още кореспондира и отразява тази на несвързания хормон в плазмата. Плацентарните естрогени включват естриол (E3), естрадиол (E2) и естрон (E1) и сред всички тези плацентарни естрогени, E3 е най-значимият, открит по време на късната бременност. Почти 90% от E3 е получен от фетални и плацентарни източници. Серумният E3 е открит за първи път през 9 г.с., но нивото му се повишава през първия и втория триместър. Бързо натрупване се наблюдава през третото тримесечие, като предшества раждането с няколко седмици. Повишаването на E3 се забелязва чрез увеличаване на съотношението E3 : прогестерон в слюнката. По-нататъшен пик настъпва 3 до 4 седмици преди започване на раждането [33].

Молекулярни технологии

Имунните и молекулните тестове с растежен фактор са вид молекулярни инструменти, използвани за прогнозиране на ПР. Използват се остатъчни серумни проби от пренаталния скрининг през втория триместър (15-20 г.с.) [34-35]. Изследваните маркери включват интерлевкени, интерферони, хемокинови лиганди, подвидове на тумор некрозис фактор алфа (TNF- α), растежни фактори, колония-стимулиращ фактор, разтворими адхезионни молекули, лептин, инхибитори на плазминогеновия активатор-1 (PAI-1), рецептор за напреднали крайни продукти на гликозиране (RAGE) [36]. Тези маркери са препоръчителни, тъй като са показали добри прогностични стойности за предикция на ПР [37-38]. Установено е, че тези маркери показват ефективни резултати за имунните процеси и включват нови модели и взаимоотношения, главно насочени към процесите, свързани с имунните отговори по време на бременност [39].

Производството и протеомният дисбаланс (понижаване и регулиране), съставен от 25 протеина в майчиния серум, са изследвани по време на бременността между 16-17 г.с.

Проучени са антиоксидантни ензими, протеини на цитоскелета, молекули на клетъчна адхезия и протеини в ангиогенезата, протеолизата, транскрипцията, възпалението, свързването и транспорта на различни лиганди [40]. Това означава, че отключващите ПР механизми започват още в началото на второто тримесечие. Установено е също, че е възможно да се оцени рискът от бронхопулмонална дисплазия на плода [41]. Целта на проучването SAMBA е да изследва различни сложни основни детерминанти в етиологията на спонтанните ПР и метаболомични техники за многослойни популации, които все още не са изследвани [42]. Анализирани са микроРНК кръвни профили и е установено, че корелациите с ПР са незначителни [40].

Алгоритми за оценка на риска за предотвратяване на преждевременно раждане

Най-трудният и предизвикателен проблем е ПР и това е нарастващо затруднение в областта на акушерството и гинекологията. Превенцията и поведението при тези ранни раждания се превърща в такова изпитание пред клиницистите поради мултифакторно естество и поради етиологията, която все още остава неизцяло изяснена и отчасти неясна [43-44].

СЗО констатира, че всяка година по света приблизително петнадесет милиона бебета се раждат по-рано от определеното време. Тези недоносени не са задължително с усложнения, но имат затруднена адаптация и необходимост от допълнителни грижи [45].

ПР може да бъде предотвратено чрез разработване на системи за оценяване на рисковите параметри, които са пряко свързани с него. Това може да се предприеме чрез идентифициране и скрининг на бременните в риск още в ранните срокове на гестация, за предпочитане през първия триместър, за да може да се направи необходимата медицинска намеса за предотвратяване и намаляване на риска според самата причина [39]. Това е първият етап на първична профилактика за недоносените, които е всъщност част от процеса на подобряване на неонаталното здраве и подобряване шансовете на преживяемост в неонаталния стадий. След разработването на ефективна, безопасна, поносима и осъществима система за оценка на параметрите на риска, същата може да бъде внедрена и включена в ежедневните рутинни процедури. Тези системи би трябвало да се прилагат на цялата популация за оценяване на риска в рутинната практика, за да се открива и диагностицира проблема, преди той да стане неуправляем [46].

Идентифицирането на жените, чиято бременност е над средния риск от ПР, ще им позволи достъп до специфично пренатално поведение от по-високо ниво, за да се избегне ПР. ПР е основен проблем за общественото здраве в

световен мащаб, като 6 до 10% от ражданията се случват в страни с високи доходи. През последните години делът на бременностите, които приключват преждевременно, не е намалял [47]. Изградените протоколи за пренатални грижи и поведение (трансфер на бременните със заплашващо ПР в третични центрове с възможност за интензивни неонатални грижи, пренатално приложение на кортикостероиди, магнезиеви препарати за протекция на органите и системите на плода и др.) значително са подобрили перинаталните и постнаталните ефекти (намаляване необходимостта и продължителността на интензивно лечение, приложение на сърфактант и пр.) [48].

Системата за изчисляване на рисковия фактор набляга главно на анамнестичните, медицинските и епидемиологичните параметри, свързани с рисковете от преждевременно раждане. Стойността на положителната предсказуемост и чувствителност обаче е по-малка в системата за оценка на риска само по тези показатели. Следователно по-голямата част от жените, които преживяват ПР, не са диагностицирани с помощта на тази система, а част от тези, които са идентифицирани за настъпване на ПР, ще изнесат доносен плод [49].

През последните няколко години използването на трансвагинална сонография за оценка на шийката на матката е намерила стабилно положение в рутинната практика и е ефективен маркер за предсказване на ПР. Отрицателната прогностична стойност е сравнително по-висока от останалите налични маркери и много проучвания са изследвали, че при едноплодна бременност малката цервикална дължина е предсказващ фактор за ПР, както при жени с, така и без симптоми [50-51].

Биохимични маркери като фетален фибронектин се препоръчват, поради отчетени положителни резултати, доказали са се като полезен клиничен подход за диференциране на симптоматични пациенти за реална възможност за настъпване на ПР [52]. Има множество проучвания, които са експериментирали използването на fFN и са доказали, че е отличен маркер, показващ отрицателна прогностична стойност с точност около 99% за предсказване на раждането в рамките на седем или четиринадесет дни при жени със симптоми на ПР [53-55]. Откриването на поне на нившени нива на fFN в цервико-вагиналния секрет между 22 и 37 седмици може да се разглежда като индикатор за ПР [56]. Бързото fFN тестване чрез качествени тестове предлага по-реалистичен подход, тъй като резултатът е достъпен в рамките на няколко минути в сравнение с 4–48-часовия ензимно-свързан имунен метод [52]. Тестуването може да помогне да се идентифицират онези жени, които не се нуждаят от активно поведение и да се предотвратят ненужни интервенции, хоспитализация или свързани разходи

в хода на тяхната диагностична работа [57].

Съсловните организации глобално въвеждат протоколи за работата на своите специалисти, за да ги улеснят в изграждането на поведение, и да помогнат на пациентите да получават сходни грижи, независимо от местонахождението си. Тези ръководства се изготвят след рандомизирани проучвания за популациите, върху които ще се прилагат, и биват обновявани при нови данни [54].

Фондацията по Фетална медицина (Fetal Medicine Foundation) предлага гайдлайн, позоваващ се на едно от най-големите проучвания по темата. Той включва прилагането на цервикална биометрия през 16 г.с. с последващо проследяване, вземайки предвид историята на пациента и при нужда апликация на вагинален прогестерон [57].

Сходен е предложеният протокол за проследяване на Асоциацията по майчино-фетална медицина (Society of Maternal-fetal Medicine), с който рутинно може да се предсказва рискът от настъпване на преждевременно раждане, използвайки трансвагинални цервикални измервания през втория триместър в комбинация с анамнезата на предшестващите бременности [55]. Американският колеж по акушерство и гинекология (American College of Obstetricians and Gynecologists) предлага при всеки рутинен преглед да се измерват чрез трансвагинален ултразвук размерите на шийката на матката и при необходимост изследване за fFN, с което може да се установи нуждата от допълнително лечение [58].

Заклучение

Едно от най-големите предизвикателства на съвременната медицина остава предотвратяването и предсказването на ПР. Идентифицирането на рисковите жени би позволило ефективна интервенция и грижа за майката и плода, а това от своя страна би намалило детската смъртност и заболяемост. Препоръчително е международните препоръки да бъдат интегрирани в националните насоки за прогнозиране на ПР.

Библиография

1. Beck S, Wojdyla D, Say L, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ.* 2010;88(1):31–8.
2. Magee LA, von Dadelszen P, Allen VM, et al. The Canadian Perinatal Network: a national network focused on threatened preterm birth at 22 to 28 weeks' gestation. *J Obstet Gynaecol Can.* 2011;33(2):111–20.
3. Mørset D, Lie RT, Markestad T. Long-term medical and social consequences of preterm birth. *N Engl J Med.* 2008;359(3):262–73.
4. Nankabirwa V, Tumwine JK, Tylleskär T, et al. Perinatal mortality in eastern Uganda: a community based prospective cohort study. *PLoS One.* 2011;6(5):e19674.
5. Sangkomkarnhang U, Pattanittum P, Laopaiboon M, et al. Mode of delivery and outcomes in preterm births. *J Med Assoc Thai.* 2011;94(4):415–20.
6. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom S, et al. *Williams Obstetrics.* 23rd Edn. New York: McGraw-Hill; 2010.

7. Alleman BW, Smith AR, Byers HM, et al. A proposed method to predict preterm birth using clinical data, standard maternal serum screening, and cholesterol. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(6):472.e1-11.
8. Bachkangi P, Taylor AH, Bari M, et al. Prediction of preterm labour from a single blood test: The role of the endocannabinoid system in predicting preterm birth in high-risk women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;243:1–6.
9. Baraldi E, Giordano G, Stocchero M, et al. Untargeted metabolomic analysis of amniotic fluid in the prediction of preterm delivery and bronchopulmonary dysplasia. *PLoS One.* 2016;11(10):e0164211.
10. 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):431–8.
11. Lucaroni F, Morciano L, Rizzo G, et al. Biomarkers for predicting spontaneous preterm birth: an umbrella systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(6):726–34.
12. Карамешева В, Иванов С, Начев А. Биохимичният тест за плацентарен алфа микроглобулин-1 – определяне на риска от спонтанно предтерминно раждане. *Акушерство и гинекология.* 2015;54(1):52-59.
13. Lockwood CJ. Testing for risk of preterm delivery. *Clin Lab Med.* 2003;23(2):345–60.
14. Pinton A, Severac F, Meyer N, et al. A comparison of vaginal ultrasound and digital examination in predicting preterm delivery in women with threatened preterm labor: a cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96(4):447–53.
15. Greco E, Gupta R, Syngelaki A, et al. First-trimester screening for spontaneous preterm delivery with maternal characteristics and cervical length. *Fetal Diagn Ther.* 2012;31(3):154-61.
16. Bruijn M, Vis JY, Wilms FF, et al. Quantitative fetal fibronectin testing in combination with cervical length measurement in the prediction of spontaneous preterm delivery in symptomatic women. *BJOG.* 2016;123(12):1965–71.
17. Khushboo, Saha MM, Biswas SC, et al. Role of novel biomarker IL-6 in the prediction of preterm labor. *International Journal of Clinical Obstetrics and Gynaecology.* 2017;1(1):14–6.
18. Kim A, Lee ES, Shin JC, et al. Identification of biomarkers for preterm delivery in mid-trimester amniotic fluid. *Placenta.* 2013;34(10):873–8.
19. Vinken M, Rabotti C, Mischi M, et al. Accuracy of frequency-related parameters of the electrohysterogram for predicting preterm delivery: a review of the literature: A review of the literature. *Obstet Gynecol Surv.* 2009;64(8):529–41.
20. Olgan S, Celiloglu M. Contraction-based uterine artery Doppler velocimetry: novel approach for prediction of preterm birth in women with threatened preterm labor: Contraction-based UTA Doppler velocimetry. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(6):757–64.
21. Davey M-A, Watson L, Rayner JA, et al. Risk-scoring systems for predicting preterm birth with the aim of reducing associated adverse outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(10):CD004902.
22. Georgiou HM, Di Quinzio MKW, Permezel M, et al. Predicting preterm labour: Current status and future prospects. *Dis Markers.* 2015;2015:435014.
23. Kunzier NB, Kinzler WL, Chavez MR, et al. The use of cervical sonography to differentiate true from false labor in term patients presenting for labor check. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(3):372.e1-5.
24. Lee KA, Chang MH, Park M-H, et al. A model for prediction of spontaneous preterm birth in asymptomatic women. *J Womens Health (Larchmt).* 2011;20(12):1825–31.
25. Lim AC, Hegeman MA, Huis In 't Veld MA, et al. Cervical length measurement for the prediction of preterm birth in multiple pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(1):10–7.
26. James CP, Bajaj-Elliott M, Syngelaki A, et al. Serum beta defensin concentration in the first trimester is related to genotype, and is higher in women who develop PPRM and deliver before 34 weeks. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014;99(Suppl 1):A12.1-A12.
27. Panaitescu AM, Syngelaki A, Prodan N, et al. Chronic hypertension and adverse pregnancy outcome: a cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(2):228–35.
28. Park S, You Y-A, Yun H, et al. Cervicovaginal fluid cytokines as predictive markers of preterm birth in symptomatic women. *Obstet Gynecol Sci.* 2020;63(4):455–63
29. Park HS, Kwon H, Kwak DW, 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.
30. Mella MT, Berghella V. Prediction of preterm birth: cervical sonography. *Semin Perinatol.* 2009;33(5):317–24.
31. Colombo DF. Predicting spontaneous preterm birth. *BMJ.* 2002 Aug 10;325(7359):289-90.
32. Tran T, Luo W, Phung D, et al. Preterm birth prediction: Deriving stable and interpretable rules from high dimensional data. *arXiv [stat.ML].* 2016.
33. Heine RP, McGregor JA, Dullien VK. Accuracy of salivary estriol testing compared to traditional risk factor assessment in predicting preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(1 Pt 3):S214-8.
34. Dinarello CA. Historical insights into cytokines. *Eur J Immunol.* 2007;37 Suppl 1(S1):S34-45.
35. Menon R, Bhat G, Saade GR, et al. Multivariate adaptive regression splines analysis to predict biomarkers of spontaneous preterm birth. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014;93(4):382–91.
36. Romero R, Grivel J-C, Tarca AL, et al. Evidence of perturbations of the cytokine network in preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(6):836.e1-836.e18.
37. Turner MD, Nedjai B, Hurst T, et al. Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1843(11):2563–82.
38. Zhang Z, Gao Y, Zhang L, et al. Alterations of IL-6, IL-6R and gp130 in early and late onset severe preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2013;32(3):270–80.
39. Mor G, Aldo P, Alvero AB. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(8):469–82.
40. Gunko VO, Pogorelova TN, Linde VA. Proteomic profiling of the blood serum for prediction of premature delivery. *Bull Exp Biol Med.* 2016;161(6):829–32.
41. Cecatti JG, for the Preterm SAMBA and SCOPE study groups, Souza RT, et al. Use of metabolomics for the identification and validation of clinical biomarkers for preterm birth: Preterm SAMBA. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016;16(1).
42. Elovitz MA, Anton L, Bastek J, et al. Can microRNA profiling in maternal blood identify women at risk for preterm birth? *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(6):782.e1-5.
43. Kore SJ. Prediction of risk of preterm delivery by cervical assessment by transvaginal ultrasonography. *J Obstet Gynecol India.* 2009;59:131–5.
44. Kuppusamy N. Prevalence of Preterm Admissions and the Risk Factors of Preterm Labor in Rural Medical College Hospital. *Int J Sci Stud.* 2016;4:125–8.
45. Blencowe H, Bhutta Z, Althabe F, et al. 1044 born too soon: A global action report for 15 million preterm births. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012;119(S3):S171–2.
46. Salunkhe AH, Salunkhe JA, Mohite VR, et al. Development of risk scoring

- scale tool for prediction of preterm birth. *Indian J Community Med.* 2019;44(2):102–6.
47. Berghella V, Tolosa JE, Kuhlman K, et al. Cervical ultrasonography compared with manual examination as a predictor of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;177(4):723–30.
48. Guzman ER, Walters C, Ananth CV, et al. A comparison of sonographic cervical parameters in predicting spontaneous preterm birth in high-risk singleton gestations: Cervical length and prematurity. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(3):204–10.
49. Iams JD. The Preterm Prediction Study: recurrence risk of spontaneous preterm birth. National Institute of Child Health and Human Development Maternal/Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;178:1035–40.
50. Berghella V, Bega G, Tolosa JE, et al. Ultrasound assessment of the cervix. *Clin Obstet Gynecol.* 2003;46(4):947–62.
51. Iams JD, Casal D, McGregor JA, et al. Fetal fibronectin improves the accuracy of diagnosis of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173(1):141–5.
52. Foxman EF, Jarolim P. Use of the fetal fibronectin test in decisions to admit to hospital for preterm labor. *Clin Chem.* 2004;50(3):663–5.
53. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, et al. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. *N Engl J Med.* 1996;334(9):567–73.
54. Peaceman AM, Andrews WW, Thorp JM, et al. Fetal fibronectin as a predictor of preterm birth in patients with symptoms: a multicenter trial. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;177(1):13–8.
55. Tekesin I, Marek S, Hellmeyer L, et al. Assessment of rapid fetal fibronectin in predicting preterm delivery. *Obstet Gynecol.* 2005;105(2):280–4.
56. Bittar RE, da Fonseca EB, de Carvalho MHB, et al. Predicting preterm delivery in asymptomatic patients with prior preterm delivery by measurement of cervical length and phosphorylated insulin-like growth factor-binding protein-1. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29(5):562–7.
57. Berghella V, Palacio M, Ness A, et al. 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: Cervical length and preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(3):322–9.
58. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins-Gynecology. Female sexual dysfunction: ACOG practice bulletin clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, number 213. *Obstet Gynecol.* 2019;134(1):e1–18.