

## ПРЕДИКТОРЫ И ФАКТОРЫ РИСКА СПОНТАННЫХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ: АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ, УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ И БИОМАРКЕРЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**Б.К. Кабыл<sup>1,2</sup>, С.Ш. Исенова<sup>1,2</sup>, Г.К. Нурланова<sup>2</sup>, Ж.К. Бурибаева<sup>3</sup>, К.М. Адилова<sup>1</sup>,  
К.М. Аязбай<sup>1</sup>, Ж.А. Толенова<sup>1</sup>, А.О. Махамбет<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан;

<sup>2</sup>РГП на ПХВ «Центр перинатологии и детской кардиохирургии», Алматы, Республика Казахстан;

<sup>3</sup>ТОО «Казахстанский Медицинский Университет «ВШОЗ»», Алматы, Республика Казахстан

### АННОТАЦИЯ

**Актуальность:** Преждевременные роды (ПР) являются ведущей проблемой здравоохранения во всем мире и в настоящее время считаются основной причиной смерти новорожденных. Ежегодно во всем мире приблизительно 15 миллионов детей рождаются недоношенными, что составляет около 11% всех родов в мире. Поскольку этиология ПР не совсем ясна, идентификация факторов риска и определение индивидуального риска имеют важное значение в ведении беременных женщин. Несмотря на значительные усилия, направленные на снижение частоты спонтанных ПР (СПР), они остаются ведущей причиной перинатальной заболеваемости и смертности. Имеющиеся стратегии скрининга несовершенны.

**Цель исследования** – изучение и анализ текущих данных касательно факторов риска и предикторов для прогнозирования преждевременных родов.

**Материалы и методы:** В обзор включены опубликованные данные касательно факторов риска и предикторов СПР за последние 10 лет. Поиск литературы проводился в базах данных Medline, Scopus, Web of Science, Google Scholar, PubMed, Wiley и Cochrane Library. Поиск осуществлялся по ключевым словам: «спонтанные преждевременные роды», «предикторы преждевременных родов», «факторы риска преждевременных родов» с использованием MeSH.

**Результаты:** Из всех известных факторов, ПР в анамнезе и невынашивание являются ведущими факторами риска СПР. Цервикометрия, или измерение длины шейки матки при ультразвуковом исследовании, является распространенным и довольно эффективным методом прогнозирования СПР. Фетальный фибронектин является одним из распространенных маркеров для прогнозирования ПР. Помимо шеечных факторов, маркеры сыворотки крови матери тоже предложены для прогнозирования ПР.

**Заключение:** Выявление факторов риска СПР является важным компонентом акушерской помощи в связи с эффективностью ранних вмешательств для снижения риска ПР. Не существует единого или комбинированного метода скрининга ПР с высокой чувствительностью, который действительно выявлял бы женщин с риском ПР, а также с высокой специфичностью для предотвращения ненужных вмешательств и высоких затрат на лечение. Цервикометрия является наиболее экономичным методом в клинической практике. Исследования по метаболизму и протеомике, а также профилирование микроРНК привнесли новый аспект в эту тему. Возможно, в будущем, при четком выявлении женщин с истинным риском ПР, появится возможность разработки более эффективных превентивных стратегий.

**Ключевые слова:** спонтанные преждевременные роды (СПР), предикторы преждевременных родов, факторы риска преждевременных родов.

## ТАБИҒИ ЖОЛМЕН МЕРЗІМІНЕН БҰРЫН БОСАНУДЫҢ БОЛЖАУШЫЛАРЫ МЕН ҚАУІП-ҚАТЕР ФАКТОРЛАРЫ: АНАМНЕЗДІК СИПАТТАМАЛАРЫ, УЛЬТРАДЫБЫСТЫҚ ЖӘНЕ БИОМАРКЕРЛЕР (ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ)

**Б.К. Кабыл<sup>1,2</sup>, С.Ш. Исенова<sup>1,2</sup>, Г.К. Нурланова<sup>2</sup>, Ж.К. Бурибаева<sup>3</sup>, К.М. Адилова<sup>1</sup>,  
К.М. Аязбай<sup>1</sup>, Ж.А. Толенова<sup>1</sup>, А.О. Махамбет<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>«С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup>«Перинатология және балалар кардиохирургиясы орталығы» ШЖҚ РМК, Алматы, Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup>«ҚДСЖМ» Қазақстандық Медицина Университеті» ЖШС, Алматы, Қазақстан Республикасы

### АНДАТПА

**Өзектілігі:** Мерзімінен бұрын босану (МББ) бүкіл әлем бойынша жетекші денсаулық мәселесі болып табылады және қазір жаңа туған нәрестелер өлімінің басты себебі болып саналады. Жыл сайын дүние жүзінде 15 миллионға жуық нәресте мерзімінен бұрын дүниеге келеді, бұл дүние жүзіндегі барлық туылғандардың шамамен 11% құрайды. Мерзімінен бұрын босану этиологиясы толығымен анық емес болғандықтан, қауіп факторларын анықтау және жүкті әйелдер үшін жеке қауіп-қатерді анықтау заманауи емдеу әдістерімен (гестагендер, пессарийлер және жатыр мойны церклажы және т.б.) көмектесетін әйелдерді басқаруда өте маңызды. Өздігінен мерзімінен бұрын босану жиілігін төмендету бойынша

айтарлықтай күш-жігерге қарамастан, олар перинаталдық сырқаттанушылық пен өлімнің негізгі себебі болып қала береді. Қолданыстағы скринингтік стратегиялар жетілмеген.

**Зерттеудің мақсаты** – мерзімінен бұрын босануды болжау үшін қауіп факторлары мен мерзімінен бұрын босану болжаушылары туралы ағымдағы деректерді зерттеу және талдау.

**Материалдар мен әдістері:** Бұл шолу соңғы 10 жылдағы мерзімінен бұрын босанудың қауіп факторлары мен болжаушыларына қатысты жарияланған деректерді қамтиды. Әдебиеттерді іздеу мәліметтер базасында жүргізілді: Medline, Scopus, Web of Science, Google Scholar, PubMed, Willey және Cochrane Library. Mesh көмегімен "өздігінен мерзімінен бұрын босану", "мерзімінен бұрын босануды болжаушылар", "мерзімінен бұрын босану қауіпінің факторлары" түйінді сөздері бойынша жүргізілді.

**Нәтижелері:** Барлық белгілі факторлардың ішінде мерзімінен бұрын босану және түсік түсіру өздігінен мерзімінен бұрын босанудың жетекші қауіп факторлары болып табылады. Цервикометрия немесе ультрадыбыстық зерттеу кезінде жатыр мойнының ұзындығын өлшеу өздігінен мерзімінен бұрын босануды болжаудың кең таралған және тиімді әдісі болып табылады. Ұрық фибронектині мерзімінен бұрын босануды болжаудың кең таралған маркерлерінің бірі. Жатыр мойны факторларынан басқа, мерзімінен бұрын босануды болжау үшін ананың қан сарысуының маркерлері де ұсынылады.

**Қорытынды:** Мерзімінен бұрын босану қауіп факторларын анықтау акушерлік көмектің маңызды құрамдас бөлігі болып табылады, өйткені ерте араласу МББ қауіпін төмендетуде тиімді болуы мүмкін. Мерзімінен бұрын босану қауіпі бар әйелдерді шынымен анықтайтын, қажетсіз араласулар мен жоғары емдеу шығындарын болдырмау үшін жоғары сезімталдығы бар МББ үшін бірыңғай немесе біріктірілген скрининг әдісі жоқ. Цервикометрия клиникалық тәжірибеде қолданылатын ең үнемді әдіс болып табылады. Метабомика, протеомика және микроРНК профилін зерттеу осы тақырыпқа жаңа аспект әкелді. Мүмкін болашақта, мерзімінен бұрын босану қауіпі бар әйелдерді нақты анықтаған кезде, тиімді алдын алу стратегияларын әзірлеу мүмкіндігі пайда болады.

**Түйінді сөздер:** табиғи жолмен мерзімінен бұрын босану, мерзімінен бұрын босануды болжаушылар, мерзімінен бұрын босану қауіп-қатер факторлары.

## PREDICTORS AND RISK FACTORS OF SPONTANEOUS PREMATURE BIRTH: ANAMNESTIC CHARACTERISTICS, ULTRASOUND, AND BIOMARKERS (A LITERATURE REVIEW)

*B.K. Kabil<sup>1,2</sup>, S.Sh. Isenova<sup>1,2</sup>, G.K. Nurlanova<sup>2</sup>, Zh.K. Buribayeva<sup>3</sup>, K.M. Adilova<sup>1</sup>, K.M. Ayazbay<sup>1</sup>, Zh.A. Tolonova<sup>1</sup>, A.O. Makhambet<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>“Asfendiyarov Kazakh National Medical University” NCJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup>“Center of Perinatology and Pediatric Cardiac Surgery” MSE on REM, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup>Kazakhstan Medical University “Kazakhstan’s School of Public Health” LLP, Almaty, the Republic of Kazakhstan

### ABSTRACT

**Relevance:** Premature birth (PB) is the leading health problem worldwide and is currently considered the leading cause of newborn mortality. Approximately 15 million babies are born prematurely yearly, accounting for about 11% of all births worldwide. Since the PB etiology remains unclear, identifying risk factors and determining individual risk is important in managing pregnant women. Despite significant efforts to reduce the incidence of spontaneous premature birth (SPB), they remain the leading cause of perinatal morbidity and mortality. The existing screening strategies are not perfect.

**The study aimed to** examine and analyze current data on risk factors and predictors of premature birth for predicting premature birth.

**Materials and Methods:** The review covered data on SPB risk factors and predictors over the past decade published in Medline, Scopus, Web of Science, Google Scholar, PubMed, Willey, and the Cochrane Library. The search utilized such keywords as “spontaneous premature birth,” “predictors of premature birth,” and “risk factors for premature birth” using MeSH.

**Results:** Of all the known factors, a history of birth control and miscarriage are the leading risk factors for SPB. Cervicometry, or measuring the length of the cervix during ultrasound examination, is a common and fairly effective method for predicting SPB. Fetal fibronectin is one of the common markers for predicting PB. In addition to cervical factors, maternal serum markers have also been proposed for predicting PB.

**Conclusion:** Identifying SPB risk factors is an important component of obstetric care, as early intervention can effectively reduce the risk of SPB. There is no single or combined screening method for PB sensitive enough to identify women at risk of PB and specific enough to prevent unnecessary interventions and high treatment costs. Cervicometry is the most economical method used in clinical practice. Studies on metabolomics, proteomics, and microRNA profiling have brought a new dimension to this topic. Perhaps in the future, with a clear identification of women at true risk of PB, more effective preventive strategies will be developed.

**Keywords:** *spontaneous premature birth, predictors of premature birth, risk factors for premature birth.*

**Введение:** Преждевременные роды (ПР) являются ведущей проблемой здравоохранения во всем мире и в настоящее время считаются основной причиной смерти новорожденных [1]. Ежегодно во всем мире приблизительно 15 миллионов детей рождаются недоношенными, что составляет около 11% всех родов в мире. При этом ПР являются ведущей причиной смертности среди детей: на их долю приходится 18% всех смертей детей в возрасте до 5 лет и до 35% всех смертей новорожденных в возрасте до 28 дней [2, 3].

ПР также являются ведущей причиной нарушений развития нервной системы у детей во всем мире, и это остается серьезной проблемой для здравоохранения [4].

Наше знание о биологических механизмах, приводящих к возникновению спонтанных ПР (СПР), ограничено. Тем не менее, хорошо известны факторы риска ПР, которые позволяют выявлять группу беременных женщин, нуждающихся в проведении целенаправленных вмешательств для профилактики ПР и снижения младенческой смертности и инвалидизации ввиду недоношенности [5].

Поскольку этиология ПР не совсем ясна, идентификация факторов риска и определение индивидуального риска для беременных женщин имеют важное значение в ведении женщин, которым могут помочь современные методы лечения (гестагены, пессарии, цервикальный серкляж и т.д.) [6].

Несмотря на значительные усилия, направленные на снижение частоты СПР, они остаются ведущей причиной перинатальной заболеваемости и смертности. Доступные на сегодняшний день стратегии скрининга несовершенны. Предикторы, используемые для выявления женщин с риском ПР, продолжают совершенствоваться [7].

**Цель исследования** – изучение и анализ текущих данных касательно факторов риска и предикторов для прогнозирования преждевременных родов.

**Материалы и методы:** Этот обзор включает анализ опубликованных данных касательно факторов риска и предикторов СПР за последние 10 лет. Поиск литературы проводился в следующих базах данных: Medline, Scopus, Web of Science, Google Scholar, PubMed, Wiley и Cochrane Library. Поиск осуществлялся по ключевым словам: «спонтанные преждевременные роды», «предикторы преждевременных родов», «факторы риска преждевременных родов» с использованием MeSH. Всего по ключевым словам было найдено 257 статей, после удаления дубликатов осталось 154 статьи. Далее были проанализированы аннотации и отобраны 56 статей, 4 из которых не включены в обзор по причине недоступности полного текста статьи. Итого в обзор включено 52 источника.

## Результаты:

### 1. Анамнестические факторы ПР

Из всех известных факторов, ПР в анамнезе и невынашивание являются ведущими факторами риска СПР.

Phillips и др. провели систематический обзор 32 исследований с участием 55 197 женщин, которые имели низкий риск систематической ошибки. Установлено, что абсолютный риск ПР при сроке беременности <37 недель составил 30% (95% доверительный интервал (ДИ): 27-34%). Риск рецидива по причине преждевременного разрыва плодных оболочек на сроке менее 37 недель беременности составил 7% (95% ДИ: 6-9%), а риск рецидива по причине ПР на сроке менее 37 недель беременности составил 23% (95% ДИ: 13-33%). Таким образом, риск ПР у женщин с ПР в анамнезе высок. Эта информация важна для клиницистов для оценки риска ПР у этой категории пациенток [8].

Согласно данным R. Omani-Samani и др., самопроизвольный аборт в анамнезе и привычное невынашивание беременности в анамнезе были связаны с увеличением вероятности ПР. Чем больше в анамнезе самопроизвольных аборт, тем выше вероятность ПР [9].

В то же время, исследование L. Ke и др. показало, что предыдущий искусственный аборт не увеличивает риск ПР или низкой массы тела плода при последующей беременности у первородящих женщин [10].

Кроме того, выявлено увеличение частоты неблагоприятных перинатальных исходов с увеличением количества хирургических абортов. Достоверно высокий риск экстремальных ПР (отношение шансов (ОШ) 1,51, 95% ДИ: 1,03-2,23) был обнаружен у женщины, перенесших повторные хирургические прерывания беременности с дилатацией шейки матки [11].

Женщины с цервикальной интраэпителиальной неоплазией имеют более высокий исходный риск ПР. Эксцизионное и абляционное лечение указанного заболевания еще больше увеличивает этот риск. Частота и тяжесть неблагоприятных последствий возрастает с увеличением глубины конуса и выше при иссечении, чем при абляции [12].

В метаанализе исследований, описывающих 256 650 одноплодных родов с участием 12 309 женщин с миомой и 244 341 без миомы, частота ПР была выше у рожениц с миомой (11,6% против 9,0%; ОШ 1,66, 95% ДИ: 1,29-2,14). Наличие миомы матки также было связано с ПР <34 недель (ОШ 1,88, 95% ДИ: 1,34-2,65), <32 недель (ОШ 2,03, 95% ДИ: 1,40-2,95) и <28 недель (ОШ 2,24, 95% ДИ: 1,45-3,47) беременности. Таким образом, миомы матки связаны с повышенным риском ПР, особенно на более ранних сроках беременности. Основными ограничениями включенных исследований были отсутствие поправок на искажающие факторы и риск систематической ошибки в оценке из-за возможного занижения сведений о миомах. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования для выяснения связи между миомой и ПР путем систематической оценки миометрия во время беременности [13].

В таблице 1 приведен обзор факторов риска ПР из опубликованных в 2016 году работ V. Koullali с соавт. [14] и H.A. Frey с соавт. [15].

A. Staneva с соавт. [16] выявили связь стресса во время беременности с СПР. Медицинские работники, занимающиеся оказанием перинатальной помощи женщинам, такие как акушер-гинекологи, акушерки, медсестры и специалисты по психическому здоровью, должны оказывать соответствующую поддержку женщинам, испытывающим психологический стресс, чтобы улучшить исходы беременности.

S. Cai и др. [17] определили, что работа в фиксированные ночные смены была связана с увеличением вероятности ПР (ОШ 1,21; 95% ДИ: 1,03-1,42) и выкидыша (ОШ 1,23; 95% ДИ: 1,03-1,47). По сравнению со стандартным рабочим днем более продолжительный рабочий день был связан с увеличением вероятности выкидыша (ОШ 1,38; 95% ДИ: 1,08-1,77), ПР (ОШ 1,21; 95% ДИ: 1,03-1,42), низкой массой тела ребенка при рождении (ОШ 1,43; 95% ДИ: 1,11-1,84) или малым весом для гестационного возраста (ОШ 1,16, 95% ДИ: 1,00-1,36). Анализ доза-реакция показал увеличение вероятности ПР на 10% у женщин, работающих более 55,5 часов в неделю (против 40 часов). Беременные женщины, которые работают посменно, в фиксированные ночные смены или работают дольше, имеют повышенный риск неблагоприятных исходов беременности.

В исследовании F. Fuchs с соавт., которое включало данные 165 282 родов, было выявлено, что хроническая гипертензия, методы вспомогательной репродукции, прегестационный диабет, инвазивные процедуры во время беременности, гестационный диабет и предлежание плаценты линейно коррелируют с увеличением возраста матери. В многомерном анализе скорректированного ОШ недоношенности возраст матери 40 лет и старше был связан с риском ПР, а возраст матери 30-34 года – с самым низким риском недоношенности [18].

По данным A. Roman и др., близнецы составляют 3,2% всех живорождений, однако на них приходится 20,0% всех ПР. При этом, 60,0% детей и 10,7% близнецов рождаются до 37 и 32 недель беременности, соответственно. При беременности двойней риск ранней неонатальной и младенческой смерти, связанной с недоношенностью, возрастает в 5 раз. У монохориальных близнецов частота СПР выше, чем у дихориальных близнецов [19].

Таблица 1 – Факторы риска преждевременных родов (ПР), предложенные В. Koullali и Н.А. Frey [14, 15]

<b>Репродуктивная история матери</b>
Предшествующие ПР (особенно множественные ПР или ПР в раннем гестационном возрасте)
Предшествующая операция на шейке матки (конусная биопсия, эксцизия шейки матки и т.д.)
Несколько искусственных абортс с дилатацией шейки матки и самопроизвольные аборты
Врожденные и приобретённые аномалии матки
<b>Социально-демографические факторы</b>
Возраст матери <17 или >35 лет
Короткий интервал между беременностями (например, <18 месяцев)
Другие социальные факторы (низкий уровень образования, низкий социально-экономический статус, плохой доступ к медицинской помощи, физическое насилие и т.д.)
<b>Пищевой статус/физическая активность</b>
ИМТ <18,5 кг/м <sup>2</sup> или вес до беременности <50 кг, ожирение
Плохой пищевой статус
Продолжительный рабочий день (например, >80 часов в неделю)
Тяжелый физический труд (например, посменная работа, работа в положении стоя в течение более 8 часов)
<b>Текущие характеристики матери/беременности</b>
Зачатие с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (например, ЭКО)
Многоплодная беременность
Патология плода (например, хромосомная аномалия, структурная аномалия, задержка роста, смерть и т.д.)
Вагинальное кровотечение (предлежание плаценты, отслойка нормально расположенной плаценты)
Многоводие или маловодие
Экстрагенитальные заболевания матери (гипертония, диабет, заболевания щитовидной железы, парадонтоз, астма и т.д.)
Абдоминальные хирургические вмешательства у матери во время беременности
Психологические проблемы (например, стресс, депрессия, незапланированная беременность)
Вредные привычки: курение, злоупотребление алкоголем и наркотическими веществами
Инфекционные заболевания: бактериальный вагиноз, инфекции, передающиеся половым путем, инфекции мочевых путей (бессимптомная бактериурия, пиелонефрит), тяжелая вирусная инфекция, внутриутробная инфекция

Р. Savoretto и др. провели ретроспективное когортное исследование, в котором выявили, что высокая частота СПР при беременности двойней, зачатой с помощью ЭКО, коррелирует с более короткой длиной шейки матки в середине триместра, а также более низким гестационным возрастом при беременности, зачатой с помощью ЭКО, по сравнению со спонтанно зачатой двойней [20].

У.Р. Wang и др. провели метаанализ 61 677 родов, включавший 8044 одноплодных беременностей, зачатых после ЭКО/ИКСИ, и 53 633 спонтанных беременностей. Анализ объединенных необработанных данных показал значительное увеличение частоты ПР <37 недель при одноплодной беременности ЭКО/ИКСИ по сравнению с беременностями, зачатыми спонтанно (810/8044, или 10,1% против 2932/53633, или 5,5%; ОШ 1,75; 95% ДИ, 1,50-2,03). Риск ПР при одноплодной беременности в результате ЭКО/ИКСИ были значительно выше, чем при спонтанных одноплодных беременностях. Однако эти данные следует интерпретировать с осторожностью, учитывая низкое качество имеющихся доказательств. Бесплодие и применение ВРТ связаны с более высоким риском как СПР, так и индуцированных ПР даже при одноплодной беременности. Необходимы стратегии для снижения риска ПР у этой категории женщин [21].

Ожирение матери до беременности значительно связано с риском ПР в общей популяции, но риск различается в зависимости от возраста матери, расы или этнической принадлежности. В общей популяции материнское ожирение до беременности было в значительной степени связано с

повышенным риском ПР по сравнению со здоровым весом матери до беременности (ИМТ 18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup>; скорректированное ОШ 1,18 [95% ДИ: 1,18-1,19]) [22].

Заболевания пародонта у матери могут быть одним из возможных факторов риска для недоношенных детей с низкой массой тела при рождении. Однако для подтверждения этой связи необходимо провести более точные исследования с рандомизированным клиническим исследованием с достаточным периодом наблюдения [23].

Некоторые авторы связывают ПР с дефицитом некоторых витаминов.

L.L. Qin и др. выявили, что беременные женщины с уровнем витамина D в сыворотке крови менее 20 нг/мл подвергаются повышенному риску ПР (ОШ 1,29; 95% ДИ: 1,16-1,45) [24].

В исследовании Т. Rogne и др. дефицит витамина B12 был связан с более высоким риском ПР (скорректированное отношение рисков 1,21, 95% ДИ: 0,99-1,49). Для подтверждения необходимо проведение рандомизированных контролируемых испытаний с применением витамина B12 во время беременности [25].

Отказ от курения на ранних сроках беременности был связан со снижением риска ПР даже у часто курящих женщин [26].

Появляется все больше доказательств того, что состав вагинальной микробиоты женщины значительно влияет на ее сексуальное и репродуктивное здоровье, включая риск выкидыша и ПР [27].

А. Mosbah и др. выявили, что вирус папилломы человека, особенно генотипы ВПЧ высокого риска, коррелировал с СПР у египетских женщин за счет увеличения ранней экспрессии гена MMP2. При этом на время возникновения ПР влияла вирусная нагрузка и, следовательно, скорость экспрессии гена MMP2 [28].

Некоторые авторы связывают наличие *Mycoplasma spp.* и *U. urealyticum* с неблагоприятными исходами беременности. Однако одного присутствия этих микроорганизмов в вагинальной флоре может быть недостаточно, чтобы вызвать патологические проблемы, но их сочетание с другими факторами, такими как бактериальный вагиноз или несостоятельность шейки матки, может спровоцировать ПР [29].

Во время беременности восходящая инфекция из влагалища во внутриутробное пространство связана с ПР, мертворождением и травмами плода [30].

## 2. Ультразвуковые маркеры

Цервикометрия, или измерение длины шейки матки при ультразвуковом исследовании, является распространенным и довольно эффективным методом прогнозирования СПР. По данным систематического обзора Barros-Silva и др., установлена положительная связь между короткой шейкой матки и ПР. Большинство исследований показали высокую специфичность и положительное отношение правдоподобия, в то время как чувствительность и отрицательное отношение правдоподобия были непостоянными и, в целом, низкими. Лучшие значения были обнаружены при высоком риске и многоплодной беременности, а также во всех исследованных подгруппах при ПР в более низких сроках гестации. Таким образом, короткая шейка матки является предиктором ПР и может выявить женщин, которым могут помочь профилактические и терапевтические меры, однако отрицательный результат не всегда обнадеживает [31].

Помимо длины шейки матки существуют и другие ультразвуковые параметры ПР, такие как маточно-цервикальный угол и передний цервикальный угол, а также индекс консистенции шейки матки.

По данным G. Daskalakis и др., измерение маточно-цервикального угла во втором триместре может быть использовано в качестве прогностического фактора ПР <34 недель. Наиболее часто сообщаемыми пороговыми значениями были 105° и 95°. Однако необходимы дополнительные исследования для оценки воспроизводимости этих результатов и получения убедительных доказательств [32].

Hessami и др. провели систематический обзор и метаанализ 11 исследований, включающий 5 061 беременность. Результаты метаанализа показывают, что более широкий ультразвуковой показатель маточно-цервикального угла во втором триместре, по-видимому, связан с повышенным риском СПР как при одноплодной, так и при многоплодной беременности, что подтверждает клинические данные о том, что измерение маточно-цервикального угла может использоваться в качестве прогностического маркера СПР [33].

I.V. Samen и др. сравнивали соотношение длины шейки матки и индекс консистенции шейки матки для прогнозирования СПР. Среднее значение трех измерений: маточно-цервикальный угол и передний цервикальный угол, а также индекс консистенции шейки матки – было статистически значимым при ПР ( $p < 0,05$ ). Длина шейки матки <25 мм была очень значимой в прогнозировании ПР с чувствительностью 99%, специфичностью 61%, положительной прогностической ценностью (PPV) 78%, отрицательной прогностической ценностью (NPV) 97%, положительной вероятностью отношения (LR+) 2,54 и отрицательным отношением правдоподобия (LR-) 0,02. Индекс консистенции шейки матки также остается, несмотря на низкую специфичность и значения PPV, потенциальным прогностическим параметром в прогнозировании ПР с чувствительностью 73%, NPV 92%, LR+ 1,32 и

LR- 0,6, также коррелирующими с длиной шейки матки, но индекс консистенции шейки матки труднее интерпретировать как независимый прогностический параметр. Длина шейки матки остается стандартным параметром для прогнозирования ПР, но в сочетании с другими параметрами частота прогнозирования может значительно увеличиваться [34].

В. Wang и др. [35] провели метаанализ, в котором эластография шейки матки показала суммарную чувствительность 0,84 (95% ДИ: 0,68-0,93), специфичность 0,82 (95% ДИ: 0,63-0,93) и площадь под кривой суммарной рабочей характеристики приемника (AUC SROC) 0,90 (95% ДИ: 0,87-0,93). Измерение длины шейки матки показало, что AUC SROC составляла 0,60 (95% ДИ: 0,56-0,64). Авторы пришли к выводу, что эластография шейки матки является перспективным и надежным методом прогнозирования ПР, поскольку имеет более высокую диагностическую эффективность для прогнозирования ПР, чем измерение длины шейки матки.

Помимо данных шейки матки, есть и другие ультразвуковые параметры, которые являются маркерами ПР. К примеру, отмечено достоверное различие между размерами центральной зоны надпочечников плода у пациенток, родивших преждевременно, и контрольной группой ( $p < 0,01$ ). Идеальное пороговое значение доли расширения центральной зоны надпочечников плода как предиктора ПР до 37-й недели составило 45,1% с чувствительностью 87,5% и специфичностью 85,4%. Простое измерение роста центральной зоны надпочечников плода в В-режиме может быть использовано в качестве дополнительного маркера для прогнозирования СПР. Естественный биометрический общий рост надпочечников, по-видимому, зависит от гестационного возраста, тогда как рост центральной зоны надпочечников, вероятно, не зависит от него [36].

Также были предприняты попытки измерить толщину плодных оболочек для прогнозирования ПР вследствие преждевременного разрыва плодных оболочек. В настоящее время отсутствует достаточно информативный скрининговый тест на преждевременный разрыв плодных оболочек у пациенток с низким риском. Предлагаемые улучшения в методологии и дизайне исследования приведут к прогрессу в этой области исследований, а также к использованию новых технологий. Кроме того, для улучшения разрешения следует использовать трансвагинальное ультразвуковое исследование, а также новые методики, такие как МРТ-объединение с использованием ультразвука и эластографии сдвиговой волны [37].

Эластография также может применяться для определения коэффициента деформации плаценты с целью прогнозирования СПР. Многофакторный линейный регрессионный анализ показал, что коэффициент деформации плаценты ( $\beta = 0,609$ ,  $P = 0,002$ ) является значимым предиктором ПР и может быть эффективным для прогнозирования СПР [38].

## 3. Биохимические маркеры

Фетальный фибронектин является одним из распространенных маркеров для прогнозирования ПР. Это гликопротеин, продуцируемый амниоцитами и цитотрофобластами, который связывает мембраны хориона с материнской децидуальной оболочкой. Обычно он обнаруживается в шеечно-влагалищной жидкости до 22 недель беременности, но его присутствие между 24 и 34 неделями беременности указывает на риск ПР. Фибронектин шейки матки, альфа-фетопrotein, С-реактивный белок и интерлейкин-6 могут иметь в целом хорошую диагностическую ценность при выявлении беременностей с риском развития СПР [39].

S.J.E. Stock и др. обнаружили, что модель прогнозирования риска, включающая вагинальную концентрацию фетального фибронектина и клинические факторы риска, показала многообещающую эффективность в прогнозировании СПР в течение 7 дней после теста и может быть

использована при принятии решений по ведению женщин с угрозой ПР. Однако требуется дальнейшая оценка модели прогнозирования риска в клинической практике, чтобы определить, улучшает ли модель прогнозирования риска клинические исходы при использовании на практике [40].

Недавние исследования показывают, что обнаружение плацентарного  $\alpha$ -микроглобулина-1 (ПАМГ-1) в вагинальном секрете у женщин с симптомами ПР с интактными плодными оболочками имеет высокое прогностическое значение развития СПР в течение 7 дней. Использование ПАМГ-1 может позволить нацелиться на женщин из группы риска с укороченной шейкой матки по данным УЗИ (<25 мм), женщин с неизбежными ПР и, следовательно, адаптировать тактику ведения, особенно назначение антенатальной кортикостероидной терапии [41].

J.C. Melchor и др. также провели систематический обзор и метаанализ исследований касательно применения плацентарного альфа-микроглобулина-1 (ПАМГ-1), фетального фибронектина и фосфорилированного инсулиноподобного фактора роста, связывающего белок-1 (phIGFBP-1) в прогнозировании СПР в течение 7 дней у женщин с симптомами ПР. При этом уровень ПАМГ-1 был значительно выше, чем phIGFBP-1 или фетального фибронектина [42].

С учетом низкой чувствительности биомаркеров принимались также попытки создать комбинированные методы прогнозирования ПР. Было изучено 12 статей: семь – по фетальному фибронектину, четыре – по фосфорилированному инсулиноподобному фактору роста, связывающему белок-1, а также одна статья, где сравнивались оба маркера. Однако результаты не показали преимуществ комбинированного метода над отдельными методами прогнозирования. Нехватка и недостаточное качество данных в этом систематическом обзоре не позволяют продемонстрировать превосходство какого-либо прогностического теста на ПР: комбинированного либо одиночного. Необходимы дальнейшие исследования для сравнения эффективности доступных биомаркеров [43].

Также были разработаны экспресс тесты для выявления риска ПР на основе биомаркеров. Тест PartoSure (на основе обнаружения ПАМГ-1) является предиктором спонтанных родов в течение 7 дней по сравнению с фетальным фибронектином и цервикометрией. В условиях, когда цервикометрия используется в качестве начального скрининга, PartoSure имеет наибольшую клиническую ценность у пациенток с длиной шейки матки от 15 до 35 мм. В ситуации, когда цервикометрия не является начальным скринингом, PartoSure является наиболее точным тестом по сравнению с фетальным фибронектином [44].

Premaquick является комбинированным тестом, основанным на определении соотношения инсулиноподобного фактора роста, связывающего белок 1 (IGFBP-1), и интерлейкина-6 (ИЛ-6) для прогнозирования СПР [45].

Согласно M.M.C. Vrijjn и др., тест Actim Partus в сочетании с длиной шейки матки можно использовать в качестве альтернативы тесту на фетальный фибронектин для выявления женщин, у которых роды наступят в течение семи дней после поступления [46].

Однако использование данных тестов не связано с профилактикой ПР или улучшением перинатального исхода, но связано с более высокими затратами [47].

Помимо шеечных факторов, маркеры сыворотки крови матери тоже предложены для прогнозирования ПР. По данным O. Setin и др., уровень кальпониона 1 в материнской сыворотке может быть полезным биомаркером для краткосрочного прогнозирования ПР среди беременных, осложненных угрозой ПР, в дополнение к измерению длины шейки матки [48].

По данным I. Hudić и др., ПР можно предсказать по более низким, чем обычно, значениям прогестерон-индуцированного блокирующего фактора (PIBF) в течение 5 дней до родов, что может способствовать диагностике ПР ( $p < 0,0001$ ) [49].

Кроме сывороточных факторов, исследование уровня гормонов в слюне беременной женщины также может иметь прогностическую значимость. По данным Cando и др., низкий уровень прогестерона в слюне после 28-й недели беременности в значительной степени связан с ПР. В этом исследовании также подчеркивается использование образцов слюны для мониторинга половых стероидных гормонов на протяжении всей беременности [50].

Согласно данным K. Soghra и др., однократное измерение эстриола в слюне на 25-34 неделе беременности с его высокой отрицательной прогностической ценностью может быть полезным для выявления женщин, у которых не разовьются ПР. Этот результат предполагает, что следует избегать ненужных вмешательств для предотвращения ПР [51].

По данным недавнего обзора K.K. Hornaday и др., в настоящее время не существует эффективного прогностического биомаркера СПР. Воспалительные и иммунные биомаркеры кажутся многообещающими, но систематическая ошибка в положительных отчетах ограничивает полезность результатов. Идентифицированные биомаркеры могут быть более прогностическими в моделях с несколькими маркерами, а не в качестве отдельных предикторов. Исследования в стиле Omics открывают многообещающие возможности для идентификации новых (и множественных) биомаркеров [52].

**Обсуждение:** Выявление факторов риска на ранних сроках беременности является важным компонентом клинической акушерской помощи, поскольку ранние вмешательства могут быть эффективными для снижения риска ПР. К основным факторам риска ПР относятся: отягощенный акушерский анамнез (ПР в анамнезе), многоплодная беременность, инфекции, хронические заболевания матери, вредные привычки, длительный стресс и т.д.

Однако осведомленность об этих факторах позволяет проводить более тщательный мониторинг и принимать меры для минимизации риска. Беременные женщины, особенно те, у которых есть эти факторы риска, должны регулярно обращаться к врачу для углубленного обследования и выявления предикторов ПР.

Многие результаты, такие как материнские факторы риска, ультразвуковые маркеры и биомаркеры в материнской сыворотке, амниотической жидкости или цервикальной жидкости, определены в литературе и могут быть эффективными в прогнозировании ПР. Не существует рутинного метода, рекомендованного для скрининга ПР у бессимптомной популяции низкого риска. Измерение длины шейки матки с помощью трансвагинального УЗИ является единственным экономически эффективным методом у женщин с ПР в анамнезе или симптомами угрозы ПР. Тем не менее, ни один из ранее описанных скрининговых тестов не может считаться идеальным, поэтому необходимы дальнейшие хорошо спланированные исследования прогностической ценности биомаркеров и других методов скрининга, способных с высокой чувствительностью и специфичностью предсказывать ПР.

**Заключение:** Выявление факторов риска СПР является важным компонентом акушерской помощи, поскольку ранние вмешательства могут быть эффективными для снижения риска ПР. Дифференциация тяжести факторов риска важна для оценки наилучшей стратегии профилактики СПР. Не существует единого или комбинированного метода скрининга ПР с высокой чувствительностью, который действительно выявлял бы женщин с риском ПР, а также с высокой специфичностью для предотвращения ненужных вмешательств и высоких затрат на лечение. Измерение длины шейки матки является наиболее экономичным методом, который используется в клинической практике. Исследования по метаболомике, протеомике и профилированию микроРНК привнесли новый аспект в эту тему. Возможно, в будущем, четкое выявление женщин с истинным риском ПР позволит разработать более эффективные стратегии профилактики ПР.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Rocha T.A.H., Thomaz E.B.A.F., Almeida D.G., Silva N.C., Queiroz R.C.S., Andrade L., Facchini L.A., Sartori M.L.L., Costa D.B., Campos M.A.G., Silva A.A.M., Staton C., Vissoci J.R.N. Data-driven risk stratification for preterm birth in Brazil: a population-based study to develop of a machine learning risk assessment approach // *The Lancet Regional Health – Americas*. – 2021. – Vol. 3. – P. 100053. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2021.100053>
2. Walani S.R. Global burden of preterm birth // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2020. – Vol. 1. – P. 31-33. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13195>
3. Исенова С.Ш., Казыбаева А.С., Божбанбаева Н.С., Асемов А., Баймусанова Г.Н., Кабыл Б.К., Исина Г.М. Преждевременные роды и Streptococcus группы В – есть ли связь? (обзор литературы) // *Репродуктивная медицина*. – 2022 – №4(53). – С. 47-54. [Isenova S.Sh., Kazybaeva A.S., Bozhbanbaeva N.S., Asemov A., Bajmusanova G.N., Kabyl B.K., Isina G.M. Prezhdevremennyye rody i Streptococcus gruppy B – est' li svjaz'? (obzor literatury) // *Reproduktivnaja medicina*. – 2022 – №4(53). – S. 47-54. (in Russ.)] <https://doi.org/10.37800/RM.3.2022.47-54>
4. Torchin H., Ancel P.Y. Epidemiology and risk factors of preterm birth // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)*. – 2016. – Vol. 10(45). – P. 1213-1230. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2016.09.013>
5. Cobo T., Kacerovsky M., Jacobsson B. Risk factors for spontaneous preterm delivery // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2020. – Vol. 1(150). – P. 17-23. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13184>
6. Koullali B., Oudijk M.A., Nijman T.A.J., Mol B.W.J., Pajkrt E. Risk assessment and management to prevent preterm birth // *Semin. Fetal. Neonatal. Med.* – 2016. – Vol. 21(2). – P. 80-88. <https://doi.org/10.1016/J.SINY.2016.01.005>
7. Glover A.V., Manuck T.A. Screening for spontaneous preterm birth and resultant therapies to reduce neonatal morbidity and mortality: A review // *Semin. Fetal. Neonatal. Med.* – 2018. – Vol. 2(23). – P. 126-132. <https://doi.org/10.1016/J.SINY.2017.11.007>
8. Phillips C., Velji Z., Hanly C., Metcalfe A. Risk of recurrent spontaneous preterm birth: a systematic review and meta-analysis // *J. BMJ. Open*. – 2017. – Vol. 7(6). – P. e015402. <https://doi.org/10.1136/BMJOPEN-2016-015402>
9. Omani-Samani R., Mansournia M.A., Sepidarkish M., Almasi-Hashiani A., Safiri S., Vesali S., Maroufizadeh S. Cross-sectional study of associations between prior spontaneous abortions and preterm delivery // *Int. J. Gynaecol. & Obstet.* – 2017. – Vol. 1(140). – P. 81-86. <https://doi.org/10.1002/IJGO.12348>
10. Ke L., Lin W., Liu Y., Ou W., Lin Z. Association of induced abortion with preterm birth risk in first-time mothers // *Sci. Rep.* – 2018. – Vol. 8. – P. 5353. <https://doi.org/10.1038/S41598-018-23695-7>
11. KC S., Gissler M., Virtanen S.M., Klemetti R. Risks of Adverse Perinatal Outcomes after Repeat Terminations of Pregnancy by their Methods: a Nationwide Register-based Cohort Study in Finland 1996-2013 // *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* – 2017. – Vol. 6(31). – P. 485-492. <https://doi.org/10.1111/PPE.12389>
12. Kyrgiou M., Athanasiou A., Paraskevaidi M., Mitra A., Kalliala I., Martin-Hirsch P., Arbyn M., Paraskevaidis E. Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis // *BMJ*. – 2016. – Vol. 354. – P. i3633. <https://doi.org/10.1136/BMJ.I3633>
13. Landman A.J.E.M.C., Don E.E., Vissers G., Ket H.C.J., Oudijk M.A., De Groot C.J.M., Huirne J.A.F., de Boer M.A. The risk of preterm birth in women with uterine fibroids: A systematic review and meta-analysis // *PLoS. One*. – 2022. – Vol. 17(6). – P. e0269478. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0269478>
14. Koullali B., Oudijk M.A., Nijman T.A.J., Mol B.W.J., Pajkrt E. Risk assessment and management to prevent preterm birth // *Semin. Fetal. Neonatal. Med.* – 2016. – Vol. 2(21). – P. 80–88. <https://doi.org/10.1016/J.SINY.2016.01.005>
15. Frey H.A., Klebanoff M.A. The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth // *Semin. Fetal. Neonatal Med.* – 2016. – Vol. 2(21). – P. 68–73. <https://doi.org/10.1016/J.SINY.2015.12.011>
16. Staneva A., Bogossian F., Pritchard M., Wittkowski A. The effects of maternal depression, anxiety, and perceived stress during pregnancy on preterm birth: A systematic review // *Women Birth*. – 2015. – Vol. 3(28). – P. 179–193. <https://doi.org/10.1016/J.WOMBI.2015.02.003>
17. Cai C., Vandermeer B., Khurana R., Nerenberg K., Featherstone R., Sebastianski M., Davenport M.H. The impact of occupational shift work and working hours during pregnancy on health outcomes: a systematic review and meta-analysis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2019. – Vol. 6(221). – P. 563–576. <https://doi.org/10.1016/J.AJOG.2019.06.051>
18. Fuchs F., Monet B., Ducruet T., Chaillet N., Audibert F. Effect of maternal age on the risk of preterm birth: A large cohort study // *PLoS. One*. – 2018. – Vol. 13(1). – P. e0191002. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0191002>
19. Roman A., Ramirez A., Fox N.S. Prevention of preterm birth in twin pregnancies // *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM*. – 2022. – Vol. 4(2S). – P. 100551. <https://doi.org/10.1016/J.AJOGMF.2021.100551>
20. Cavoretto P., Candiani M., Giorgione V., Inversetti A., Abu-Saba M.M., Tiberio F., Sigismondi C., Farina A. Risk of spontaneous preterm birth in singleton pregnancies conceived after IVF/ICSI treatment: meta-analysis of cohort studies // *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 1(51). – P. 43-53. <https://doi.org/10.1002/uog.18930>
21. Wang Y.P., Ray J.G., Pudwell J., Gaudet L., Peng Y., Velez M.P. Mode of conception and risk of spontaneous vs. provider-initiated preterm birth: population-based cohort study // *Fertil. Steril.* – 2022. – Vol. 5(118). – P. 926–935. <https://doi.org/10.1016/J.FERTNSTERT.2022.07.028>
22. Liu B., Xu G., Sun Y., Du Y., Gao R., Snetselaar L.G., Santillan M.K., Bao W. Association between maternal pre-pregnancy obesity and preterm birth according to maternal age and race or ethnicity: a population-based study // *Lancet Diabetes. Endocrinol.* – 2019. – Vol. 9(7). – P. 707-714. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30193-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30193-7)
23. Teshome A., Yitayeh A. Relationship between periodontal disease and preterm low birth weight: systematic review // *Pan. Afr. Med J.* – 2016. – Vol. 24. – P. 215. <https://doi.org/10.11604/PAMJ.2016.24.215.8727>
24. Qin L.L., Lu F.G., Yang S. H., Xu H.L., Luo B.A. Does Maternal Vitamin D Deficiency Increase the Risk of Preterm Birth: A Meta-Analysis of Observational Studies // *Nutrients*. – 2016. – Vol. 8(5). – P. 301. <https://doi.org/10.3390/NU8050301>
25. Rogne T., Tielemans M.J., Chong M.F.F., Yajnik C.S., Krishnaveni G.V., Poston L., Jaddoe V.W.V., Steegers E.A.P., Joshi S., Chong Y.S., Godfrey K.M., Yap F., Yahyaoui R., Thomas T., Hay G., Hogeveen M., Demir A., Saravanan P., Skovlund E., Martinussen M.P., Jacobsen G.W., Franco O.H., Bracken M.B., Risnes K.R. Associations of Maternal Vitamin B12 Concentration in Pregnancy with the Risks of Preterm Birth and Low Birth Weight: A Systematic

- Review and Meta-Analysis of Individual Participant Data // *Am. J. Epidemiol.* – 2017. – Vol. 185(3). – P. 212-223. <https://doi.org/10.1093/AJE/KWW212>
26. Soneji S., Beltrán-Sánchez H. Association of Maternal Cigarette Smoking and Smoking Cessation With Preterm Birth // *JAMA. Netw. Open.* – 2019. – Vol. 2(4). – P. e192514. <https://doi.org/10.1001/JAMANETWORKOPEN.2019.2514>
27. Moosa Y., Kwon D., Oliveira T., Wong E.B. Determinants of Vaginal Microbiota Composition // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* – 2020. – Vol. 10. – P. 467. <https://doi.org/10.3389/FCIMB.2020.00467>
28. Mosbah A., Barakat R., Nabel Y., Barakat G. High-risk and low-risk human papilloma virus in association to spontaneous preterm labor: a case-control study in a tertiary center, Egypt // *J. Matern Fetal Neonatal Med.* – 2018. – Vol. 6(31). – P. 720–725. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1297403>
29. Capoccia R., Greub G., Baud D. Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis and adverse pregnancy outcomes // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 26(3). – P. 231-240. <https://doi.org/10.1097/QCO.0B013E328360DB58>
30. Armistead B., Oler E., Adams W.K., Rajagopal L. The Double Life of Group B Streptococcus: Asymptomatic Colonizer and Potent Pathogen // *J. Mol. Biol.* – 2019. – Vol. 431(16). – P. 2914-2931. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.01.035>
31. Barros-Silva J., Pedrosa A.C., Matias A. Sonographic measurement of cervical length as a predictor of preterm delivery: a systematic review // *J. Perinat. Med.* – 2014. – Vol. 42(3). – P. 281-293. <https://doi.org/10.1515/JPM-2013-0115>
32. Daskalakis G., Theodora M., Antsaklis P., Sindos M., Grigoriadis T., Antsaklis A., Papantoniou N., Loutradis D., Pergialiotis V. Assessment of Uterocervical Angle Width as a Predictive Factor of Preterm Birth: A Systematic Review of the Literature // *Biomed. Res. Int.* – 2018. – Vol. 2018. – P. 1837478. <https://doi.org/10.1155/2018/1837478>
33. Hessami K., Kasraeian M., Sepulveda-Martinez A., Parra-Cordero M.C., Vafaei H., Asadi N., Vielba M.B. The Novel Ultrasonographic Marker of Uterocervical Angle for Prediction of Spontaneous Preterm Birth in Singleton and Twin Pregnancies: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Fetal. Diagn. Ther.* – 2021. – Vol. 48(2). – P. 81–87. <https://doi.org/10.1159/000510648>
34. Camen I.V., Manolea M.M., Vrabie S.C., Sandulescu M.S., Serbanescu M.S., Boldeanu M.V., Novac L., Istrate-Ofiteru A.M., Neamtu S.D., Dijmarescu A.L. Prediction of Preterm Birth with Serial Measurements of Ultrasound Markers // *Curr. Health. Sci. J.* – 2022. – Vol. 48(2). – P. 162-168. <https://doi.org/10.12865/CHSJ.48.02.04>
35. Wang B., Zhang Y., Chen S., Xiang X., Wen J., Yi M., He B., Hu B. Diagnostic accuracy of cervical elastography in predicting preterm delivery: A systematic review and meta-analysis // *Medicine.* – 2019. – Vol. 98(29). – P. e16449. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016449>
36. Gabor M., Kunochova I., Krizko M., Alfoldi M., Feriancova M., Ferianec V. Simple ultrasound evaluation of fetal adrenal glands as a marker of imminent preterm birth: a preliminary report // *Bratisl. Lek. Listy.* – 2021. – Vol. 10(122). – P. 721-726. <https://doi.org/10.4149/BLL.2021.115>
37. Nunes V., Cross J., Speich J.E., Morgan D.R., Strauss J.F., Ramus R.M. Fetal membrane imaging and the prediction of preterm birth: a systematic review, current issues, and future directions // *BMC. Pregnancy Childbirth.* – 2016. – Vol. 16(1). – P. 387. <https://doi.org/10.1186/S12884-016-1176-5>
38. Albayrak E., Dogru H., Ozmen Z., Altunkaş A., Kalayci T., Inci M., Server S., Sonmezgoz F., Aktash F., Demir O. Is evaluation of placenta with real-time sonoelastography during the second trimester of pregnancy an effective method for the assessment of spontaneous preterm birth risk // *Clin. Imaging.* – 2016. – Vol. 5(40). – P. 926-930. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2016.04.006>
39. Lucaroni F., Morciano L., Rizzo G., Antonio F., Buonuono E., Palombi L., Arduini D. Biomarkers for predicting spontaneous preterm birth: an umbrella systematic review // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2018. – Vol. 6(31). – P. 726–734. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1297404>
40. Stock S.J.E., Horne M., Bruijn M., White H., Boyd K.A., Heggie R., Wotherspoon L., Aucott L., Morris R K., Dorling J., Jackson L., Chandiramani M., David A.L., Khalil A., Shennan A., Gert-Jan V.B., Victoria H.M., Lavender T., Schuit E., Susan H.C., Mol B.W.J., Richard R., Norman J.E., Norrie J. Development and validation of a risk prediction model of preterm birth for women with preterm labour symptoms (the QUIDS study): A prospective cohort study and individual participant data meta-analysis // *PLoS. Med.* – 2021. – Vol. 7(18). – P. e1003686. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003686>
41. Dochez V., Ducarme G., Gueudry P., Joueidi Y., Boivin M., Boussamet L., Pelerin H., Thuaut A.L., Lamoureux Z., Riche V.P., Winer N., Thubert T., Marie E. Methods of detection and prevention of preterm labour and the PAMG-1 detection test: a review // *J. Perinat. Med.* – 2020. – Vol. 2(49). – P. 119-126. <https://doi.org/10.1515/jpm-2020-0289>
42. Melchor J.C., Khalil A., Wing D., Schleussner E., Surbek D. Prediction of preterm delivery in symptomatic women using PAMG-1, fetal fibronectin and pHIGFBP-1 tests: systematic review and meta-analysis // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 4(52). – P. 442–451. <https://doi.org/10.1002/UOG.19119>
43. Dehaene I., Lorthe E., Gurney L., Turtiainen P., Schwickert A., Svenvik M., Care A., Bergman L. Accuracy of the combination of commercially available biomarkers and cervical length measurement to predict preterm birth in symptomatic women: A systematic review // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2021. – Vol. 258. – P. 198–207. <https://doi.org/10.1016/J.EJOGRB.2020.12.026>
44. Nikolova T., Bayev O., Nikolova N., Di Renzo G.C. Comparison of a novel test for placental alpha microglobulin-1 with fetal fibronectin and cervical length measurement for the prediction of imminent spontaneous preterm delivery in patients with threatened preterm labor // *J. Perinat. Med.* – 2015. – Vol. 4(43). – P. 395-402. <https://doi.org/10.1515/JPM-2014-0300>
45. Eleje G.U., Ezugwu E.C., Eke A.C., Eleje L.I., Ikechebelu J.I., Ezebialu I.U., Obiora C.C., Nwosu B.O., Ezeama C.O., Udigwe G.O., Okafor C.I., Ezugwu F.O. Accuracy of a combined insulin-like growth factor-binding protein-1/interleukin-6 test (Premaquick) in predicting delivery in women with threatened preterm labor // *J. Perinat. Med.* – 2017. – Vol. 8(45). – P. 915-924. <https://doi.org/10.1515/JPM-2016-0339>
46. Bruijn M.M.C., Vis J.Y., Wilms F.F., Oudijk M.A., Kwee A., Porath M.M., Oei G., Scheepers H.C.J., Spaanderma M.E.A., Bloemenkamp K.V.M., Haak M.C., Bolte A.C., Vandenbussche F.P.H.A., Woiski M.D., Bax C.J., Cornette J.M.J., Duvekot J.J., Bijvank B.W.A.N., Eyck J., Franssen M.T.M., Sollie K.M., Post J.A.M., Bossuyt P.M.M., Opmeer B.C., Kok M., Mol B.W.J., Baaren G.J. Comparison of the Actim Partus test and the fetal fibronectin test in the prediction of spontaneous preterm birth in symptomatic women undergoing cervical length measurement // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2016. – Vol. 206. – P. 220-224. <https://doi.org/10.1016/J.EJOGRB.2016.09.018>



47. 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. – Vol. 4(215). – P. 431-438. <https://doi.org/10.1016/J.AJOG.2016.04.038>
48. Cetin O., Karaman E., Boza B., Cim N., Sahin H. G. Maternal serum calponin 1 level as a biomarker for the short-term prediction of preterm birth in women with threatened preterm labor // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2018. – Vol. 2(31). – P. 216-222. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1280021>
49. Hudić I., Stray-Pedersen B., Szekeres-Bartho J., Fatušić Z., Dizdarević-Hudić L., Tomić V., Polgar B., Hadžiefendić B., Fatušić J. Maternal serum progesterone-induced blocking factor (PIBF) in the prediction of preterm birth // J. Reprod. Immunol. – 2015. – Vol. 109. – P. 36-40. <https://doi.org/10.1016/J.JRI.2015.02.006>
50. Cando L.F.T., Dispo M.D., Tantengco, O.A.G. Salivary progesterone as a biomarker for predicting preterm birth: A systematic review and meta-analysis // American Journal of Reproductive Immunology. – 2022. – Vol. 88(6). – P. e13628. <https://doi.org/10.1111/AJL.13628>
51. Soghra K., Zohreh S., Kobra A.K., Reza M.M., Single measurement of salivary estriol as a predictor of preterm birth // Pak. J. Biol. Sci. – 2014. – Vol. 17(5). – P. 730-734. <https://doi.org/10.3923/PJBS.2014.730.734>
52. Hornaday K.K., Wood E.M., Slater D.M. Is there a maternal blood biomarker that can predict spontaneous preterm birth prior to labor onset? A systematic review // PLoS One. – 2022. – Vol. 17(4). – P. e0265853. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0265853>

#### Данные авторов:

**Кабыл Б.К. (корреспондирующий автор)** – PhD докторант, ассистент кафедры «Акушерства и гинекологии» НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел.: 87051944547, e-mail: [Bacut1979@mail.ru](mailto:Bacut1979@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7027-4072>

**Исенова С.Ш.** – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел.: 87051727500, e-mail: [isenoval10@mail.ru](mailto:isenoval10@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1869-746X>

**Нурланова Г.К.** – Директор РГП на ПХВ «Центр перинатологии и детской кардиохирургии», Алматы, Республика Казахстан, тел.: 87013203171, e-mail: [nurlanova10@mail.ru](mailto:nurlanova10@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-5359-7343>

**Бурибаева Ж.К.** – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой «Эпидемиологии, доказательной медицины и био-статистики», ТОО «Казахстанский Медицинский Университет «ВШОЗ», Алматы, Республика Казахстан, e-mail: [mm-antai@mail.ru](mailto:mm-antai@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1869-746X>

**Адилова К.М.** – резидент кафедры «Акушерства и гинекологии» НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел.: 87025408791, e-mail: [adilova-91@list.ru](mailto:adilova-91@list.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-7677-7217>

**Аязбай К.М.** – резидент кафедры «Акушерства и гинекологии» НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, врач-резидент акушер-гинеколог, тел.: 87077177078, e-mail: [elighlasthero@gmail.com](mailto:elighlasthero@gmail.com), ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-1876-7872>

**Толенова Ж.А.** – врач-резидент акушер-гинеколог, НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел.: 87057141263, e-mail: [Tolenovaj@mail.ru](mailto:Tolenovaj@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-9451-6115>

**Махамбет А.О.** – врач-резидент-акушер-гинеколог, НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел.: 87472885282, e-mail: [makmaral12@gmail.com](mailto:makmaral12@gmail.com), ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-1481-1666>

**Адрес для корреспонденции:** Кабыл Б.К., ул. Кожамкулова д. 128, кв. 61, Алматы 050026, Республика Казахстан.

#### Вклады авторов:

Вклад в концепцию – **Исенова С.Ш.**

Научный дизайн – **Кабыл Б.К., Бурибаева Ж.К.**

исполнение заявленного научного исследования – **Кабыл Б.К., Махамбет А.О.**

интерпретация заявленного научного исследования – **Исенова С.Ш., Нурланова Г.К.**

создание научной статьи – **Кабыл Б.К., Исенова С.Ш., Адилова К.М., Аязбай К.М., Толенова Ж.А.**

**Финансирование:** Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования:** Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.