

Возможности диагностики и прогнозирования преждевременных родов на современном этапе

Виктор Андреевич Мудров¹, Айдар Миндиярович Зиганшин^{2*},
Альфия Галимовна Ящук², Лилиана Анасовна Даутова²,
Регина Шамилевна Бадранова³

¹Читинская государственная медицинская академия, г. Чита, Россия;

²Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия;

³Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова,
г. Уфа, Россия

Реферат

Преждевременные роды — одна из основных причин перинатальной заболеваемости и смертности, не имеющих тенденции к снижению их частоты. Риск смерти недоношенных в 25–35 раз выше, чем доношенных, а мертворождаемость регистрируют в 8–13 раз чаще, чем при своевременных родах. До настоящего времени не существует эффективных способов профилактики преждевременных родов, поэтому от эффективности оценки вероятности их развития зависит своевременность терапии, которая во многом определяет исход беременности в целом. На конгрессе Международной федерации акушеров-гинекологов (2018) преждевременные роды обозначены как проблема, решение которой ещё не достигнуто на современном этапе развития науки и техники. Итогом нерешённых проблем стала ситуация, когда в современном мире за последние 60 лет не происходит снижения частоты преждевременных родов, она составляет 9,5% всех родов и ежегодно завершается рождением 15 млн недоношенных. Целью исследования было изучение современных методов диагностики и прогнозирования спонтанных преждевременных родов. В работе был применён аналитический метод: проведён детальный систематический анализ современной отечественной и зарубежной литературы, посвящённой диагностике и прогнозированию преждевременных родов. Использованы информационные базы eLibrary, Scopus, PubMed, MEDLINE, ScienceDirect, Cochrane Library до августа 2020 г. В статье рассмотрены вопросы диагностики и прогнозирования вероятности развития преждевременных родов, что позволит оптимизировать тактику ведения пациенток из группы риска и в перспективе снизит частоту перинатальной заболеваемости и смертности недоношенных. Несмотря на значительное количество исследований, посвящённых изучению возможностей диагностики и прогнозирования спонтанных преждевременных родов, в настоящее время нет методов, обладающих абсолютной диагностической ценностью. Большинство существующих исследований указывает на то обстоятельство, что при оценке вероятности развития преждевременных родов следует отдать предпочтение комплексному подходу, учитывающему результаты нескольких основных и дополнительных методов.

Ключевые слова: преждевременные роды, сократительная активность матки, невынашивание беременности, группа риска, вероятность, прогнозирование.

Для цитирования: Мудров В.А., Зиганшин А.М., Ящук А.Г. и др. Возможности диагностики и прогнозирования преждевременных родов на современном этапе. *Казанский мед. ж.* 2021; 102 (1): 47–59. DOI: 10.17816/KMJ2021-47.

Possibilities for diagnosis and prediction of preterm labor at the present stage

V.A. Mudrov¹, A.M. Ziganshin², A.G. Yashchuk², L.A. Dautova², R.Sh. Badranova³

¹Chita State Medical Academy, Chita, Russia;

²Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

³Republican clinical hospital named after G.G. Kuvatova, Ufa, Russia

Abstract

Preterm birth is one of the main causes of perinatal morbidity and mortality, which does not tend to decrease in rate. The risk of death in premature babies is 25–35 times higher than that of full-term babies, and stillbirths are registered 8–13 times more often than in timely delivery. To date, there are no effective ways to prevent preterm birth. Therefore, the timeliness of therapy, which largely determines the outcome of pregnancy in general, depends on the effectiveness of assessing the likelihood of their development. At the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Congress (2018), preterm birth is identified as a problem that has not yet been solved at the current stage of science and technology development. The result of the unsolved problems is a situation wherein the modern world over the past 60 years there has been no decrease in the premature birth rate, which is 9.5% of births and annually ends with the birth of 15,000,000 premature babies. The study aimed to research modern methods of diagnosis and prediction of spontaneous preterm birth. An analytical method was used in the study: a detailed systematic analysis of modern domestic and foreign literature on the diagnosis and prognosis of preterm birth. We used eLibrary, Scopus, PubMed, MEDLINE, ScienceDirect, Cochrane Library bibliographic databases (until August 2020). The article deals with the diagnosis and prediction of preterm birth probability, which will optimize the management of patients from the risk group and, in the future, will reduce the rate of perinatal morbidity and mortality of premature babies. Despite a significant number of researches devoted to the study of possibilities for diagnosing and predicting spontaneous preterm birth, currently, there are no methods with absolute diagnostic value. Most existing studies indicate that when assessing the probability of preterm birth, a comprehensive approach should be preferred taking into account the results of several main and additional methods.

Keywords: preterm birth, uterine contractile activity, preterm termination of pregnancy, risk group, probability, predicting.

For citation: Mudrov V.A., Ziganshin A.M., Yashchuk A.G. et al. Possibilities for diagnosis and prediction of preterm labor at the present stage. *Kazan Medical Journal*. 2021; 102 (1): 47–59. DOI: 10.17816/KMJ2021-47.

Введение. Преждевременные роды (ПР) — одна из основных причин перинатальной заболеваемости и смертности [1,2]. Ежегодно в мире рождаются 13–15 млн недоношенных, что составляет около 5–10% общего числа родов [1–3]. Неонатальная смертность недоношенных составляет 28%, при этом около 50–70% общей перинатальной смертности связано исключительно с осложнениями, обусловленными недоношенностью [3,4]. Заболеваемость недоношенных новорождённых многократно превышает таковую у доношенных. На сегодня почти каждый третий ребёнок, родившийся недоношенным, страдает детским церебральным параличом [4]. Тяжесть и частота развития осложнений у недоношенных новорождённых пропорциональны сроку наступления ПР [3,4]. Рождение детей с экстремально низкой массой тела зачастую заканчивается инвалидностью, которая может не только выражаться в нарушении общего психомоторного развития, но и сопровождаться слепотой, глухотой, церебральными нарушениями, хроническими заболеваниями лёгких и т.д. В связи с этим ПР стали одной из самых актуальных проблем современного здравоохранения [1,5].

В настоящее время ПР представляют собой не только медицинскую, но и социальную проблему, которая связана с высокой вероятностью инвалидности ребёнка и сопряжена с высокими материально-экономическими затратами для

общества в целом [3,5]. По данным зарубежных исследований, выхаживание одного 22-недельного ребёнка может обойтись в несколько сотен тысяч долларов. Между доношенными и недоношенными возникает контраст при дальнейшем наблюдении за состоянием здоровья ребёнка и лечении в амбулаторно-поликлинических условиях, часто удручающий, так как качество жизни детей, родившихся с экстремально низкой массой тела, оставляет желать лучшего [5].

Проблемы со здоровьем недоношенных способны приводить к социально-ассоциированным конфликтам в семье, отказу от последующей беременности на фоне страха за аналогичный неблагоприятный исход [3]. По мнению В.Е.Радзинского (2017), основной организационный недостаток ведения ПР в родовспомогательных учреждениях — отсутствие готовности учреждений к оказанию эффективной медицинской помощи [5]. В свете этого перед акушерами в настоящее время стоят три основные задачи: необходимость точного определения времени наступления ПР, своевременная подготовка плода к преждевременному рождению за счёт адекватных и одновременно безопасных медикаментозных средств и транспортировка плода *in utero* в стационары III уровня [3,6]. Прогнозирование времени наступления ПР на сегодня представляется наиболее перспективным направлением оказания меди-

цинской помощи, позволяющим своевременно и успешно выполнить организационные мероприятия, направленные на улучшение перинатального исхода [6].

Целью исследования было изучение современных методов диагностики и прогнозирования спонтанных ПР. В работе использован аналитический метод: проведён систематический анализ современной отечественной и зарубежной литературы, посвящённой диагностике и прогнозированию ПР. В исследовании использованы сведения из информационных баз eLibrary, Scopus, PubMed, MEDLINE, ScienceDirect, Cochrane Library, Федерального института промышленной собственности до августа 2020 г.

Оценка факторов риска (ФР) развития спонтанных ПР. В течение многих лет в Российской Федерации выделяют группы риска, в том числе определяющие вероятность развития ПР [4]. В группы риска принято включать ФР, относящиеся к прошлым беременностям и/или перенесённым операциям [наличие в анамнезе ПР, поздних выкидышей, двух и более медицинских аборт, более четырёх родов, конизации или ампутации шейки матки (ШМ)], ФР, относящиеся к данной беременности (низкий социально-экономический уровень жизни, алкогольная/никотиновая/лекарственная зависимость, стрессовая ситуация на работе и/или в семье, возраст беременной менее 18 или более 34 лет, наличие пародонтита), и ФР, способствующие развитию ПР при данной беременности (инфекции мочеполовых путей, гипертермия, маточные кровотечения, предлежание плаценты, многоводие, преждевременное «созревание» ШМ, тяжёлые формы сахарного диабета и другой экстрагенитальной патологии, травмы и хирургические вмешательства при данной беременности) [3, 7]. Однако основным ФР принято считать наличие ПР в анамнезе [4]. Несмотря на общеизвестность описанных ФР, в настоящее время невозможно предсказать начало родовой деятельности, что связано с многофакторной этиологией ПР [2].

Учитывая отсутствие убедительных данных о прогностической ценности балльной оценки риска развития ПР, в настоящее время большее значение имеют диагностические мероприятия, позволяющие оценить время и вероятность реализации ФР в клиническую картину ПР [3, 4]. Безусловно, прямое изучение тканей маточно-плодово-плацентарного комплекса может обеспечить точную информацию о состоянии беременности и рассчитать вероятность развития осложнений, в том числе ПР [2, 8].

Между тем, учитывая стремление современной медицины к малоинвазивным технологиям, в рамках изучаемой проблемы предпочтение следует отдать более доступным, достоверным, и менее затратным технологиям. Необходимо учитывать, что инвазивные процедуры, такие как проведение амниоцентеза или биопсия тканей с целью определения значимых маркёров, сами могут стать причиной развития ПР [2, 9–11]. По этой причине сегодня наряду с инструментальными и клиническими методами исследования отдаются предпочтение наиболее доступным для диагностики анализам биологических жидкостей организма, таких как цельная кровь/сыворотка крови/плазма, моча, слюна, цервикагинальное содержимое, но они содержат большое количество белков и метаболитов, концентрация которых может изменяться в ответ на начальные звенья патогенеза угрожающих ПР [2].

Оценка эффективности ультразвуковых предикторов спонтанных ПР. Согласно действующим клиническим рекомендациям, на сегодня прогностически ценной в диагностике угрозы ПР считают оценку длины ШМ (цервикометрию) [3, 4]. При длине ШМ 2,5 см и менее риск ПР повышается в 6 раз. В последнее время большое внимание уделяют проведению ультразвукового исследования, однако следует помнить, что чувствительность гинекологического исследования и трансабдоминальной эхографии достаточно низкая и составляет 25–30 и 35–40% соответственно [3]. При этом многие исследователи сходятся во мнении, что оценка длины ШМ путём трансвагинальной эхографии, напротив, служит достаточно ценным прогностическим методом [12–14]. Однако при длине ШМ более 3 см вероятность начала родов в течение ближайшей недели составляет 1%, поэтому данная методика служит индикатором прогноза эффективности токолиза, а не прогноза ПР.

Считают, что при длине ШМ менее 15 мм риск наступления родов до 32 нед беременности составляет 50%, при длине более 30 мм вероятность начала родов в течение ближайшей недели составляет около 1% [3, 4]. Укорочение же ШМ менее 25 мм следует считать сигналом к проведению всего комплекса значимых диагностических мероприятий [4]. В соответствии с действующими клиническими рекомендациями пациентка с длиной ШМ, превышающей 3,0 см и более, не подлежит госпитализации, в дополнительных диагностических мероприятиях нет необходимости [3].

Наиболее достоверным методом диагностики, по мнению В.Е.Радзинского (2017), служит

комбинация цервикометрии (основной метод) и биохимических методов (дополнительных) [5]. С целью повышения диагностической ценности цервикометрии некоторые исследователи предлагают оценивать новый критерий — железистый индекс [15]. Он представляет собой сонографически гипоехогенную зону вокруг цервикального канала ШМ, которая предположительно гистологически соответствует железистой зоне вокруг цервикального канала, вырабатывающей слизистую пробку, обладающую барьерной функцией [15, 16].

Согласно исследованиям отечественных авторов В.Г. Волковой и соавт. (2020), цервикометрия в I триместре беременности полезна для прогнозирования риска спонтанных ПР, однако имеет низкую чувствительность (25,4%) из-за высокого количества ложноположительных (37,0%) и ложноотрицательных (97,6%) результатов. Между тем, определение железистого индекса повышает чувствительность цервикометрии в диагностике ПР до 26,8%, в диагностике ранних ПР — до 78,6%. Снижение железистого индекса отражает преждевременное созревание ШМ, его можно рассматривать как предиктор спонтанных ПР [16].

При этом П.Г. Мартыненко и соавт. (2012) считают, что прогностически неблагоприятный ультразвуковой критерий ПР — патологическое изменение формы внутреннего зева (V- и U-образное) в сочетании с укорочением цервикального канала до 25 мм и менее [17]. По данным О.В. Астафьева и соавт. (2018), наиболее значимым прогностическим признаком служит маточно-шеечный угол, который образован ШМ и нижним сегментом матки [18]. Измерение маточно-шеечного угла проводят путём трансвагинальной эхографии на основании визуализации угла, созданного двумя линиями: линией, проходящей по передней стенке матки, включая перешеек и внутренний зев, и линией, проведённой параллельно цервикальному каналу через внутренний и наружный зев. Наличие угла более 105° преимущественно сочетается с высоким риском наступления ПР (чувствительность 81,3%, специфичность 83,1%) [18].

Определённый интерес представляют работы Н.Б. Кузнецовой и соавт. (2018), которые определили взаимосвязь ПР с объёмом ретрохориальной гематомы, а также уровнем хорионического гонадотропина человека и ассоциированного с беременностью плазменного протеина А (РАРР-А — от англ. pregnancy-associated plasma protein-A) в I триместре беременности. Согласно полученным данным у беременных с ретрохориальной гематомой

объёмом более 1 см³ и уровнем РАРР-А менее 0,7 МоМ риск развития ПР возрастает в 9,5 раза, а при ретрохориальной гематоме того же объёма и уровнем β -субъединицы хорионического гонадотропина человека менее 0,4 МоМ риск развития ПР возрастает в 5,5 раза [19].

Существуют работы О.В. Косяковой и соавт. (2018), где наиболее патогенетически обоснованным предиктором ПР служит определение релаксина. Высокие концентрации сыровоточного релаксина ассоциируются с 11-кратным увеличением частоты очень ранних ПР (22–26 нед) и 6-кратным увеличением ранних ПР (27–32 нед) [20].

М.П. Курочка и соавт. (2020) в своих исследованиях использовали комплексный подход, включающий определение С-реактивного белка и индекса васкуляризации ШМ. Они считают, что при уровне С-реактивного белка 6 мг/л и более и значении индекса васкуляризации ШМ 20% и более высока вероятность наступления сверхранних ПР. Чувствительность прогноза, согласно исследованию, составляет 89,6%, специфичность — 85,7%. Васкуляризация ШМ увеличивается вследствие начала функционирования особой венозной сети в матке (синусоидальные венозные лакуны) накануне родов, в результате чего происходит «кавернозноподобная» трансформация ШМ [21].

Интересные данные были получены отечественными исследователями Т.Б. Макухиной и соавт. (2018), которые предложили алгоритм расчёта вероятности ПР, основанный на анализе результатов ультразвукового исследования. В стандартном трансабдоминальном ультразвуковом сечении «срез через три сосуда» авторы определяли отношение расстояния от задней поверхности грудины до передней стенки поперечного сечения аорты (T_1) к расстоянию от задней поверхности грудины до передней поверхности тела грудного позвонка (T_2), в стандартном трансвагинальном ультразвуковом сагиттальном сечении ШМ — длину ШМ от внутреннего до наружного зева в миллиметрах (L) и наличие скопления эхопозитивной взвеси над внутренним зевом (S). При значении отношения T_1/T_2 не менее 0,40 присваивают отношению 0 баллов, при T_1/T_2 , равном 0,35–0,39, — 0,5 балла, при T_1/T_2 менее 0,35 — 1,5 балла. При значении L не менее 20 мм присваивают 0 баллов, при L менее 20 мм — 0,5 балла. При отсутствии эхопозитивной взвеси над внутренним зевом (S) присваивают 0 баллов, при наличии — 1 балл. Риск развития ПР рассчитывают по формуле $P = T_1/T_2 + L + S$. При $P \geq 2$ высока вероятность наступления ПР

в течение ближайших 14 дней. Точность прогноза составляет 88,1%, чувствительность — 84,6%, специфичность — 89,5% [22].

Оценка вероятности развития спонтанных ПР путём анализа наиболее доступных сред организма. Ряд авторов отдают предпочтение наиболее доступной для анализа среде организма матери — слюне [2, 23–25]. По мнению авторов, концентрация стероидов в слюне отражает несвязанную, неконъюгированную и, следовательно, биологически активную фракцию гормонального профиля плазмы крови. Поскольку образцы слюны легко собирать и хранить, оценку гормонов слюны авторы считают оптимальным методом экспресс-диагностики угрожающих ПР [23]. В частности, в слюне они исследовали содержание прогестерона: его концентрация была значительно ниже у женщин с развившимися ПР в сравнении с родами в срок ($p=0,0009$) [23]. Учитывая полиэтиологичность ПР, наличие подобного значимого маркера представляется весьма перспективным методом прогнозирования ПР. Авторами также определено отсутствие корреляционной связи между содержанием фетального фибронектина и уровнем прогестерона [2, 23].

Согласно данным А.М. Maged и соавт. (2014), чувствительность прогноза на основании анализа концентрации прогестерона в слюне составляет 84%, специфичность — 90%, точность — 89,8% [24]. Исследования В. Priya и соавт. (2013) подтвердили прогностическую значимость уровня прогестерона в слюне: его пороговое значение составляет 2575 пг/мл. По мнению авторов, около 80% ПР до 34 нед происходит при содержании прогестерона ниже порогового [25]. W.M. Abuelghar и соавт. (2019) определили наличие статистически значимой корреляции между длиной ШМ и концентрацией прогестерона в слюне, в результате чего авторы посчитали снижение прогестерона более объективным предиктором развития ПР [26].

Увеличение уровня эстриола в слюне более 2,3 нг/мл также может сопровождать развитие угрожающих ПР (специфичность 77%, чувствительность 71%) [27].

Исследование мочи с целью определения биомаркеров развития угрожающих ПР также представляется достаточно перспективным, так как анализ мочи неинвазивен и достаточно прост [2]. В соответствии с существующими клиническими рекомендациями скрининг и лечение бессимптомной бактериурии — один из значимых факторов профилактики развития ПР [3]. Между тем, исследования А.Ф. Hundley и соавт. (2003) не показали клинической значи-

мости посева мочи в качестве предиктора ПР ($p=0,68$). Чувствительность положительной взаимосвязи между описанными факторами составляет 0,7%, специфичность — 98,6%. В свете этого А.Ф. Hundley и А. Chalermchokchareonkit считают, что рутинное выполнение посева мочи для оценки вероятности ПР будет дорогостоящим и малоинформативным [28, 29].

Оценка изменений вегетативной регуляции в качестве предиктора спонтанных ПР. По мнению ряда авторов, в пролонгировании беременности при воздействии ФР ПР важнейшее значение имеет вегетативная регуляция [30, 31]. Практический интерес представляют работы О.В. Радькова (2003), который с целью ранней диагностики угрожающих ПР предложил проводить спектральный анализ variability ритма сердца. Запись электрокардиограммы авторы проводили в течение 5 мин в двух положениях женщины: на спине и правом боку. Зарегистрированные биоэлектрические преобразуются компьютерной программой в последовательность R–R-интервалов. Программа проводит спектральный анализ variability сердечного ритма с помощью параметрического авторегрессионного метода Берга. Результатом становится значение нормализованной мощности (nHFs) в диапазоне высоких частот спектра сердечного ритма.

Результаты исследования, полученные в положении на спине, количественно отражают влияние парасимпатического отдела вегетативной нервной системы на сократительную функцию матки. При показателе nHFs в пределах 24,0–32,4 нормализованных единиц и коэффициенте изменения nHF при смене положения на спине на положение на правом боку (nHF/s) в диапазоне от –17,2 до 41,3% в III триместре беременности диагностируют угрожающие ПР [30]. Однако влияние вегетативного статуса пациентки на работу сердечно-сосудистой системы и функциональное состояние миометрии может различаться ввиду особенностей адренореактивности беременной матки, что не позволяет использовать данный метод в качестве универсального [31].

Оценка вероятности развития спонтанных ПР путём анализа крови. Учитывая доступность и минимальную инвазивность анализа крови, логичным представляется поиск значимых маркеров в периферическом русле кровотока. Между тем, локальная удалённость периферии сосудистой системы от гестационных тканей не может позволить определить универсальный предиктор развития ПР [2]. Тем не менее, исследователи не оставляют попыток

поиска «золотого стандарта» ранней диагностики угрожающих ПР [32].

К примеру, биохимическое исследование плазмы периферической венозной крови позволяет определить концентрацию норадреналина. Согласно данным А.И. Малышкиной и соавт. (2017), при её значении 167,6 пг/мл или менее на сроке беременности 24–34 нед следует диагностировать угрожающие ПР. Чувствительность выявленной закономерности составляет 80,3%, специфичность — 78,4%, точность — 79,6% [31]. Вероятно, снижение кровяного пула норадреналина при угрожающих ПР вызвано потреблением его при связывании с большим количеством активных α -адренорецепторов, реализующих сокращение миометрия. Механизм снижения β -адренореактивности может быть вызван усиленным синтезом простагландинов E_2 и $F_{2\alpha}$ за счёт выделения катехоламинов плодового происхождения. Кроме того, простагландин E_2 оказывает ингибирующее влияние на β -адренорецепторы. Однако отсутствие достаточного количества норадреналина способно приводить к аккумуляции в клетке циклического аденозинмонофосфата и напрямую активирует экспрессию генов циклооксигеназы-2 — ключевого фермента синтеза простагландинов, запускающих сокращение миометрия. Гипоксия миометрия, развивающаяся на фоне угрожающих ПР, также снижает его β -адренореактивность, но повышает чувствительность к агонистам α -адренорецепторов [31].

Особую диагностическую значимость при ПР в настоящее время приобретает применение протеомного анализа, который инициирует существенный прогресс в выяснении ранее неизвестных механизмов нарушения молекулярно-клеточных процессов, обеспечивающих развитие беременности, и позволяет научно обосновать представления о значении конкретных белковых субстанций в качестве биомаркёров как физиологического, так и патологического течения беременности [33].

Исследования Т.Н. Погореловой и соавт. (2016) относят к числу белков, экспрессия которых снижена при угрозе ПР, регуляторные молекулы: Е-кадгерин, янус-киназу 2, эндоплазмин, белок теплового шока 8, гельзолин, трансгелин-2, антиоксидантные ферменты (пероксиредоксины 2 и 3 и супероксиддисмутаза), а также сосудисто-эндотелиальный фактор роста А. Повышение экспрессии при угрожающих ПР выявлено авторами для фактора дифференцировки пигментного эпителия, транскрипционного фактора S-II, рибосомального белка S6-киназы α_3 , интерлейкина-6 (ИЛ-6), белка,

связывающего инсулиноподобный фактор роста-1, и бикунина [33].

Триггерами спонтанных ПР в 40–60% случаев выступают различные бактериальные патогены. При этом важно отметить, что инфекционно-воспалительные причины, как правило, становятся индукторами преждевременной родовой деятельности на сроке с 22-й по 34-ю неделю гестации [34].

Одним из наиболее ранних способов прогнозирования служит способ О.В. Радькова и соавт. (2019), который позволяет оценить вероятность ПР путём анализа в сыворотке периферической крови уровня ИЛ-1, ИЛ-6, маркёра воспаления — лиганда фактора некроза опухоли, вызывающего апоптоз (TRAIL — от англ. tumour necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand), на сроке беременности 8–10 нед. Риск ПР необходимо рассчитать по формуле:

$$p = \frac{1}{1 + e^z},$$

где p — величина риска ПР; e — основание натурального логарифма ($e \sim 2,72$).

Значение z рассчитывают по формуле:

$$z = 1,207 \times \text{ИЛ-1} + 0,723 \times \text{ИЛ-6} - 1,823 \times \text{TRAIL} + 5,361,$$

где 1,207, 0,723 и -1,823 — нестандартизованные коэффициенты b ; 5,361 — константа (регрессионный коэффициент b_0); ИЛ-1, ИЛ-6 и TRAIL — значения их содержания в сыворотке крови.

При значении $p > 0,47$ риск ПР считают высоким. Высокие чувствительность (80,8%) и специфичность (69,8%) способа обусловлены тем фактом, что хронические воспалительные заболевания у пациенток часто приводят к привычному невынашиванию беременности и ассоциированы с высокой вероятностью ПР [35].

Данные М.А. Левкович и соавт. (2019) свидетельствуют о том, что в качестве предикторов ПР можно рассматривать и другие ИЛ. Авторы предлагают при развитии угрозы прерывания на сроке беременности 18–22 нед путём иммуноферментного анализа определять уровень ИЛ-33 в сыворотке крови [36]. Экспрессия ИЛ-33 в децидуализирующих стромальных клетках необходима на этапе провоспалительной имплантации, однако его длительная экспрессия может привести к потере беременности, так как ИЛ-33 оказывает провоспалительное действие на тучные клетки, базофилы, эозинофилы, моноциты, макрофаги, НК-клетки и активированные нейтрофилы, вызывая активацию киназ NF- κ B и MAP и синтез различных цитокинов и хемокинов. Преждевременная активация этого провоспалительного пути может

привести к нарушению толерантности беременности и ПР [37]. Содержание ИЛ-33 0,98 пг/мл и выше ассоциируется с высоким риском развития ПР (чувствительность 96%, специфичность 97%) [37].

При этом следует учитывать, что наиболее часто осложняющие беременность инфекции этиологически ассоциированы с грамотрицательными бактериями, в состав клеточной стенки которых входят липополисахариды (эндотоксины) — гетерополимеры, способные оказывать токсическое воздействие на органы и системы. В своих работах К.Э. Бондаренко и Ю.Э. Доброхотова (2018) определили, что концентрация бактериальных полисахаридов, превышающая 8,36 ЕУ/мл плазмы крови на сроке беременности 24–34 нед, ассоциируется с наступлением ПР [38].

А.И. Малышкина и соавт. (2017) при наличии клинических признаков угрожающих ПР на сроке беременности 24–34 нед рекомендуют определять в плазме крови показатель резистентности активного V фактора свёртывания крови к активированному протеину С, и при его значении 0,94 или менее ожидать наступления ПР. Согласно данным авторов, рекомендуемый способ позволяет с высокой точностью (75,6%) прогнозировать развитие ПР. Специфичность способа составляет 85,7%, чувствительность — 66,7% [39].

Н.Ю. Сотникова и соавт. (2011) предлагают определять содержание в сыворотке крови трансформирующего фактора роста β , считая, что его концентрация позволяет прогнозировать наступление ПР после 34 нед гестации: при 2000 пг/мл и менее прогнозируют ПР. Способ позволяет с высокой точностью (95,3%), чувствительностью (96,5%) и специфичностью (92,8%) прогнозировать ПР [40]. Между тем, прогнозирование ПР после 34 нед гестации обладает низкой ценностью для клинической практики, так как тактика ведения пациенток на этом сроке в большинстве случаев не требует ни проведения токолиза, ни профилактики респираторного дистресс-синдрома плода [3, 6].

Способ Л.В. Посисеевой и соавт. (2005) представляется более перспективным в сравнении со способом Н.Ю. Сотниковой, так как предполагает определение вероятности ПР после 28 нед гестации. В сыворотке периферической крови до и после проведения курса сохраняющей терапии необходимо определить количественный показатель нитрат-ионов, и при его увеличении на 10% или более относительно первоначального значения прогнозируют наступление ПР [41]. Однако способ имеет ряд

существенных недостатков, таких как необходимость проведения неоднократного исследования крови; возможность прогноза только после проведения сохраняющей терапии при сроке беременности 28 нед и более; обладает меньшей точностью (89,5%), чувствительностью (92%) и специфичностью (84,6%) [40, 41]. Авторы указывают, что концентрацию нитрат-ионов 1,15 мкМ/л или выше следует рассматривать в качестве критерия угрожающих ПР на сроке беременности 33 нед и более с точностью 96,7%, специфичностью 100%, чувствительностью 97,7% [42].

Другой интересный метод прогнозирования ПР представили Н.Ю. Борзова и соавт. (2009), согласно которому соотношение показателей относительного содержания $CD25^+$ к ИЛ-2⁺-лимфоцитам, равное 1,0 или более на сроке гестации 6–12 нед, обладает достаточно высокой точностью (82,6%), чувствительностью (90,0%) и специфичностью (76,9%) прогноза наступления ПР [43]. К предикторам ПР на сроке гестации 22–33 нед можно также отнести относительное содержание $CD46^+$ -моноцитов 51,7% и менее. Точность данной взаимосвязи составляет 93%, чувствительность — 84%, специфичность — 100% [44]. И.А. Панова и соавт. (2013) предлагают рассматривать в качестве предиктора относительное содержание $CD62L^+$ -нейтрофилов 65% и более. Точность, чувствительность и специфичность взаимосвязи 90% [45].

Соотношение активности интерферона α к интерферону γ более 5 также сопровождается развитием ПР [46]. После 20 нед гестации угрожающие ПР часто сопровождаются снижением до 20% и менее относительного содержания Т-лимфоцитов, несущих на своей поверхности структуры, реагирующие с α_2 -микроглобулином фертильности. Точность прогноза данной взаимосвязи составляет 94% [46].

Основной недостаток описанных методов — отсутствие возможности определения времени наступления ПР. Прогноз времени наступления ПР можно осуществить благодаря использованию способа В.Л. Тютюнника и соавт. (2018). Он заключается в определении каталазной активности в плазме периферической крови и вычислении вероятности ПР по формуле:

$$p = \frac{1}{1 + e^{2,86679 - 0,06653 \cdot Katalaz}},$$

где p — вероятность развития ПР; Katalaz — уровень активности каталазы (ЕД/мл); e — основание натурального логарифма ($e \sim 2,72$). При $p \geq 0,5643984$ прогнозируют наступление ПР в ближайшие 7 дней [47].

Кроме того, для прогнозирования ПР В.Л. Тютюнник на основании модели логистической регрессии с использованием одно-временного определения общего количества внеклеточной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени и ИЛ-8 иммуноферментным методом в плазме крови у беременных на 22–36 нед гестации предложил формулу:

$$p = \frac{1}{1 + e^{4,1 - 4 \times \text{ИЛ-8} - 0,0001 \times \text{овДНК}}},$$

где p — вероятность развития ПР; ИЛ-8 — его содержание (пг/мл), овДНК — содержание общего количества внеклеточной ДНК (ГЭ/мл); e — основание натурального логарифма ($e \sim 2,72$).

При $p > 0,5$ в большинстве случаев происходят ПР. Чувствительность формулы составляет 75,6%, специфичность — 82,9% [48].

Оценка вероятности развития спонтанных ПР путём анализа цервикального содержимого. Увеличение водородного показателя (рН) влагалищной среды более 4,4 (ощелачивание) также считают достаточно значимым прогностическим признаком ПР [4, 49]. Для верификации можно использовать любые экспресс-методы (тест-полоски, влагалищные зеркала с индикаторами или специальные перчатки) или данные лабораторного исследования, дополняющие бактериоскопическое и бактериологическое исследования содержимого цервикального канала и заднего свода влагалища [4]. Последние служат не столько для составления прогноза, сколько для количественного определения возможных возбудителей воспалительного процесса и определения их чувствительности к антибиотикам, что при условии своевременного выполнения может предупредить развитие ПР [4].

Особо хочется отметить исследование цервикального содержимого, которое может иметь важное диагностическое значение для мониторинга здоровья как беременной, так и плода, поскольку представляет собой сложную смесь секретов, полученных из влагалища, эндоцервикса, децидуального эндометрия и амниохориона [2]. Кроме того, анализ соскобов из влагалища и ШМ малоинвазивен и безопасен. В плане топической диагностики подобные исследования представляются наиболее перспективными, так как ШМ и влагалище — структурные и функциональные элементы родовых путей. В настоящее время проведено значительное количество исследований, посвящённых поиску предикторов разви-

тия ПР именно в цервикальном секрете [2, 50–53].

Подобную технологию предложили В.Л. Тютюнник и соавт. (2017). Их способ заключается в том, что у беременной необходимо взять соскоб эпителия цервикального канала и с помощью ПЦР определить соотношения уровней экспрессии матричной рибонуклеиновой кислоты (РНК) генов TLR4/CD68 и TNF/GATA3. Во избежание деградации сразу после взятия материал (соскобы из цервикального канала) помещали в пластиковую пробирку объёмом 1,5 мл, в которую предварительно было внесено 500 мкл транспортной среды для стабилизации РНК (визирующий раствор из комплекта реагентов для выделения нуклеиновых кислот). Способ допускает хранение материала при температуре -20°C в течение 6 мес.

Далее необходимо вычислить значение канонической линейной дискриминантной функции по формуле:

$$z = -\ln(\text{TLR4/CD68}) \times 1,152 + \ln(\text{TNF/GATA3}) \times 1,608 - 1,526,$$

где z — каноническая линейная дискриминантная функция; TLR4/CD68 — соотношение уровней экспрессии матричной РНК генов TLR4 и CD68; TNF/GATA3 — соотношение уровней экспрессии матричной РНК генов TNF и GATA3.

Расчёт вероятности развития ПР проводят с помощью бинарной логистической регрессии, что существенно повышает точность:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}},$$

где p — вероятность развития ПР; z — каноническая линейная дискриминантная функция; e — основание натурального логарифма ($e \sim 2,72$).

При вероятности 67% и более прогнозируют развитие ПР в ближайшие 7 дней [54].

Наличие урогенитальной инфекции запускает каскад реакций, способствующих развитию ПР. По этой причине исследование эпителиальных клеток слизистой оболочки цервикального канала позволяет определить ряд предикторов ПР. К сигнальным рецепторам врождённого иммунитета относятся Toll-подобные рецепторы (TLR), которые представляют собой семейство сигнальных молекул, распознающих консервативные молекулярные образцы различных патогенов, включая вирусы, бактерии, грибы.

Л.В. Ганковская и соавт. (2008) с помощью ПЦР в реальном времени определяли уровень экспрессии гена TLR2 в клетках эпителия, в ходе чего была определена закономерность: при увеличении уровня TLR2 более чем в 5 раз

по сравнению с референсными значениями развиваются ПР. Авторы добились высокой чувствительности (98,6%) и специфичности (76,7%) за счёт использования в качестве количественного показателя экспрессии гена TLR, определяющего каскад биохимических реакций, опосредованных повышенным синтезом цитокинов и соответственно простагландинов, что обуславливает гипертонус миометрия [55].

С 28 нед беременности исследование эпителия эндоцервикса позволяет с помощью обратной транскрипции и ПЦР в реальном времени определить уровень экспрессии гена противомикробного пептида β -дефензина 1. При его значении ниже $25,0 \times 10^3$ копий комплементарной ДНК относительно 10 копий комплементарной ДНК β -актина прогнозируют ПР (чувствительность 86,7%, специфичность 90,0%) [56].

Наиболее патогенетически обоснованным представляется определение фетального фибронектина, так как данный белок внеклеточного матрикса участвует в процессе прикрепления плодных оболочек к децидуальной оболочке матки. В случае развития угрожающих ПР фибронектин проникает в цервикальный канал и влагалище. Отсутствие фетального фибронектина во влагалищном содержимом на сроке беременности 22–35 нед с 99,2% долей вероятности гарантирует отсутствие ПР в ближайшие 14 дней [4].

Между тем, результаты метаанализа H. Leitch и соавт., посвящённые оценке роли фибронектина в качестве предиктора ПР, свидетельствуют о том, что чувствительность теста при развитии ПР в ближайшие 7–14 дней составляет 71%, в ближайший 21 день — 59% [57]. Возможно, результаты исследования H. Leitch и соавт. обусловлены тем, что фибронектин обнаруживают у 3–4% женщин на сроке беременности 24–26 нед [3].

Тест на фибронектин может оказаться ложноположительным почти у 50% женщин из-за проведения влагалищного исследования, незащищённого полового акта, вагинального кровотечения или подтекания околоплодных вод накануне исследования [2, 53]. Между тем, многие исследователи сделали вывод, что данный тест не может быть использован в качестве метода доклинической диагностики угрожающих ПР, что существенно снижает возможность своевременного начала терапии, направленной на пролонгирование беременности [2, 53, 55].

Исследование A. V. Boots и соавт. (2014) свидетельствует о достаточной прогностической ценности теста на фибронектин, чувствительность которого составляет 75–76%, а специфич-

ность — 79–82% [58]. Последнее исследование L. K. Dawes и соавт. (2020) указывает на то обстоятельство, что показанием для госпитализации беременной должен быть уровень фибронектина 200 нг/мл и более [53]. Согласно данным авторов, госпитализация пациенток при меньшем уровне фибронектина в перспективе не улучшает перинатальные исходы [53].

Альтернативным методом определения риска ПР служит тест на выявление высокофосфорилированного протеина-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста (ПСИФР-1), который является протеином децидуальной оболочки. При расслоении хориона и оболочки децидуальный протеин попадает в цервикальный канал [4]. Отрицательный результат указывает на низкий риск наступления ПР в течение 7 дней после проведения теста. Прогностическая ценность отрицательного результата составляет 94% [3]. Исследователи H. S. Ting и соавт. (2007) при этом считают, что тесты на ПСИФР-1 и фибронектин сопоставимы между собой [59]. Основное преимущество теста на ПСИФР-1 — независимость результата от наличия в секрете семенной жидкости или следов крови [53]. Результаты сравнения ПСИФР-1, фибронектина и других биохимическим маркёров цервикального секрета свидетельствуют о том, что в настоящее время не разработано более значимых в прогнозировании ПР методов, чем тест на ПСИФР-1 и фибронектин [60].

Оценка состава околоплодных вод в качестве предиктора развития ПР. Оценка состава околоплодных вод, безусловно, служит значимым методом исследования, позволяющим эффективно оценить вероятность наступления ПР. Данный факт обусловлен тем, что амниотическая жидкость представляет собой среду обитания плода, содержит продукты его выделений, относится непосредственно к маточно-плацентарному комплексу. Так, исследования З. С. Ходжаевой и соавт., которые предполагали забор амниотической жидкости путём трансабдоминального амниоцентеза с последующим использованием гематологического и биохимического автоматических анализаторов, указывают на то обстоятельство, что количество ламеллярных телец ($p=0,048$), нейтрофилов ($p=0,048$) и уровень общего белка ($p=0,049$) статистически значимо различаются между срочными родами и ПР [61]. Между тем, процедура амниоцентеза относится к высокоинвазивным методам исследования, способным индуцировать развитие ПР, поэтому рациональность широкого использования данного метода у пациенток группы

риска по развитию спонтанных ПР вызывает сомнения [2, 9–11].

Таким образом, несмотря на установленные ФР, наличие широкого спектра методов исследования, ни один из них не обладает абсолютной диагностической или прогностической ценностью [4]. Некоторые авторы считают, что наибольшей прогностической точностью обладают фетальный фибронектин, α -фетопротеин, С-реактивный белок и ИЛ-6 [2]. Однако, учитывая полиэтиологичность ПР, данный комплекс исследований нельзя считать универсальным, следовательно, нельзя отдать предпочтение какому-либо единому алгоритму прогноза без учёта первоначальной причины [53].

ВЫВОД

Несмотря на значительное количество исследований, посвящённых изучению возможностей диагностики и прогнозирования ПР, в настоящее время не существует методов, обладающих абсолютной диагностической или прогностической ценностью. Большинство существующих исследований указывает на то обстоятельство, что при оценке вероятности развития ПР следует отдать предпочтение комплексному подходу, учитывающему результаты нескольких наиболее чувствительных и специфичных методов.

Участие авторов. В.А.М., А.М.З. и А.Г.Я. — руководители работы; В.А.М., Л.А.Д. и Р.Ш.Б. отвечали за сбор и анализ результатов; В.А.М. и А.М.З. проводили исследование.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айламазян Э.К., Кузьминых Т.У. Дискуссионные вопросы преждевременных родов. *Ж. акушерства и женских бол.* 2013; 62 (4): 97–105. [Aylamazyan E.K., Kuzminykh T.U. Controversial questions of preterm birth. *Journal of obstetrics and women's diseases.* 2013; 62 (4): 97–105. (In Russ.)] DOI: 10.17816/JOWD62497-105.
2. Мамедова М.А., Беженарь В.Ф. Прогнозирование преждевременных родов: текущее состояние и перспективы. *Акушерство и гинекол. Санкт-Петербурга.* 2018; (1): 31–34. [Mamedova M.A., Bezhenar V.F. Predicting premature birth: current status and prospects. *Akusherstvo i ginekologiya Sankt-Peterburga.* 2018; (1): 31–34. (In Russ.)]
3. Клинические рекомендации (протокол лечения) №15-4/10/2-9480 «Преждевременные роды», утверждённые Министерством здравоохранения Российской Федерации 17 декабря 2013 г. http://zdravorel.ru/arhiv/prejdevremennierodi_2013.pdf (дата обращения: 19.08.2020). [Clinical recommendations “Premature birth” (letter of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 17.12.2013 No. 15-4/10/2-9480). Available at: 17.12.2013. http://zdravorel.ru/arhiv/prejdevremennierodi_2013.pdf (access date: 19.08.2020). (In Russ.)]
4. *Акушерство*. Учебник. Под ред. В.Е. Радзинского, А.М. Фукса. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2016; 1000. [Akusherstvo. Uchebnik. (Obstetrics. Tutorial.) Ed. by V.E. Radzinsky, A.M. Fuks. Moscow: GEOTAR-Media. 2016; 1000. (In Russ.)]
5. Радзинский В.Е. *Акушерская агрессия v. 2.0*. М.: StatusPraesens. 2017; 688. [Radzinskiy V.E. *Akusherskaya agressiya v. 2.0*. (Obstetric aggression.) Moscow: StatusPraesens. 2017; 688. (In Russ.)]
6. Клинические рекомендации (протокол лечения) №15-4/10/2-5803 «Организация медицинской эвакуации при преждевременных родах», утверждённые Министерством здравоохранения Российской Федерации 2 октября 2015 г. <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71137478/> (дата обращения: 19.08.2020). [Clinical recommendations (Letter of the Ministry of Health No. 15-4/10/2-5803 of 02.10.2015 On sending clinical recommendations (treatment protocol) “Organization of medical evacuation during preterm labor”). <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71137478/> (access date: 19.08.2020). (In Russ.)]
7. Parkington H.C., Stevenson J., Tonta M.A. et al. Diminished hERG K⁺ channel activity facilitates strong human labour contractions but is dysregulated in obese women. *Nat. Commun.* 2014; 5: 4108. DOI: 10.1038/ncomms5108.
8. Cobo T., Kacerovsky M., Jacobsson B. Risk factors for spontaneous preterm delivery. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2020; 150 (1): 17–23. DOI: 10.1002/ijgo.13184.
9. Kacerovsky M., Lenco J., Musilova I. et al. Proteomic biomarkers for spontaneous preterm birth: a systematic review of the literature. *Reprod. Sci.* 2014; 21 (3): 283–295. DOI: 10.1177/1933719113503415.
10. Park J.Y., Romero R., Lee J. et al. An elevated amniotic fluid prostaglandin F_{2a} concentration is associated with intra-amniotic inflammation/infection, and clinical and histologic chorioamnionitis, as well as impending preterm delivery in patients with preterm labor and intact membranes. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2016; 29 (16): 2563–2572. DOI: 10.3109/14767058.2015.1094794.
11. Hsu T.Y., Lin H., Lan K.C. et al. High interleukin-16 concentrations in the early second trimester amniotic fluid: an independent predictive marker for preterm birth. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2013; 26 (3): 285–289. DOI: 10.3109/14767058.2012.733750.
12. Qu S.H., Shi C.Y., Chen Q. et al. Predictive value of cervical length by transvaginal sonography for preterm pregnancy during mid- and late-trimester of pregnancy. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2011; 46 (10): 748–752. PMID: 22321348.
13. Dude A., Miller E.S. Change in cervical length across pregnancies and preterm delivery. *Am. J. Perinatol.* 2020; 37 (6): 598–602. DOI: 10.1055/s-0039-1685444.
14. Souka A.P., Papastefanou I., Papadopoulos G. et al. Cervical length in late second and third trimesters: a mixture model for predicting delivery. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015; 45 (3): 308–312. DOI: 10.1002/uog.13407.
15. Marsoosi V., Pirjani R., Jafarabadi M.A. et al. Cervical gland area as an ultrasound marker for prediction of preterm delivery: A cohort study. *IJRM.* 2017; 15 (11): 729–734. DOI: 10.29252/ijrm.15.11.729.
16. Волков В.Г., Чурсина О.В. Современные возможности прогнозирования преждевременных родов.

Вестн. новых мед. технол. 2020; (1): 30–35. [Volkov V.G., Chursina O.V. The modern possibilities of prediction of preterm birth. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2020; (1): 30–35. (In Russ.)] DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16593.

17. Мартыненко П.Г., Волков В.Г. Прогнозирование преждевременных родов на основе выявления наиболее значимых факторов риска. *Акушерство и гинекол.* 2012; (1): 103–107. [Martynenko P.G., Volkov V.G. Prediction of preterm labor on the basis of the most significant risk factors. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2012; (1): 103–107. (In Russ.)]

18. Астафьева О.В., Карякина И.В., Асланян Э.А., Михеева Н.В. Маточно-шеечный угол как дополнительный ультразвуковой маркер для прогнозирования преждевременных родов. *Кубанский науч. мед. вестн.* 2018; 25 (6): 26–31. [Astafyeva O.V., Karyakina I.V., Aslanyan E.A., Mischeeva N.V. The uterocervical angle as an additional ultrasound marker for prediction of preterm birth. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2018; 25 (6): 26–31. (In Russ.)] DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-6-26-31.

19. Кузнецова Н.Б., Буштырева И.О., Заманская Т.А. и др. Способ прогнозирования преждевременных родов. Патент РФ на изобретение №2642597. Бюлл. №3 от 25.01.2018. [Kuznetsova N.B., Bushtyrev I.O., Zamanskaya T.A. et al. *Method for predicting premature birth*. Patent RUS No. 2642597. Bulletin No. 3, issued at 25.01.2018. (In Russ.)]

20. Косьякова О.В., Беспалова О.Н. Прогностические возможности релаксина как маркера преждевременных родов. *Ж. акушерства и женских бол.* 2018; 67 (2): 16–25. [Kosyakova O.V., Bepalova O.N. Prognostic possibilities of relaxin as a marker of preterm birth. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2018; 67 (2): 16–25. (In Russ.)] DOI: 10.17816/JOWD67216-25.

21. Курочка М.П., Забозлаев Ф.Г., Волокитина В.И., Сташкевич В.В. Способ прогнозирования спонтанных сверхранных преждевременных родов. Патент РФ на изобретение №2729942. Бюлл. №23 от 13.08.2020. [Kurochka M.P., Zabozaev F.G., Volokitina V.I., Stashkevich V.V. *A method for predicting spontaneous early preterm labor*. Patent RUS No. 2729942. Bulletin No. 23, issued at 13.08.2020. (In Russ.)]

22. Макухина Т.Б., Кривоносова Н.В., Макухина В.В., Поморцев А.В. Способ прогнозирования преждевременных родов при внутриутробном инфицировании плода и отсутствии пороков конотрунка. Патент РФ на изобретение №2673152. Бюлл. №33 от 22.11.2018. [Makukhina T.B., Krivonosova N.V., Makukhina V.V., Pomortsev A.V. *A method for predicting premature birth with intrauterine infection of the fetus and the absence of conotruncal defects*. Patent RUS No. 2673152. Bulletin No. 33 issued at 22.11.2018. (In Russ.)]

23. Lachelin G.C., McGarrigle H.H., Seed P.T. et al. Low saliva progesterone concentrations are associated with spontaneous early preterm labour (before 34 weeks of gestation) in women at increased risk of preterm delivery. *BJOG*. 2009; 116 (11): 1515–1519. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2009.02293.x.

24. Maged A.M., Mohesen M., Elhalwagy A., Abdelhafiz A. Salivary progesterone and cervical length measurement as predictors of spontaneous preterm birth. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2015; 28 (10): 1147–1151. DOI: 10.3109/14767058.2014.947474.

25. Priya B., Mustafa M.D., Guleria K. et al. Salivary progesterone as a biochemical marker to predict early

preterm birth in asymptomatic high-risk women. *BJOG*. 2013; 120 (8): 1003–1011. DOI: 10.1111/1471-0528.12217.

26. Abuelghar W.M., Ellaithy M.I., Swidan K.H. et al. Prediction of spontaneous preterm birth: salivary progesterone assay and transvaginal cervical length assessment after 24 weeks of gestation, another critical window of opportunity. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2019; 32 (22): 3847–3858. DOI: 10.1080/14767058.2018.1482872.

27. Николаева А.С., Танышева Г.А. Современные аспекты прогнозирования и профилактики преждевременных родов. Обзор литературы. *Наука и здравоохран.* 2019; 21 (5): 23–36. [Nikolaeva A.S., Tanysheva G.A. Modern aspects of prediction and prevention of preterm labor according to published data. Literature review. *Nauka i zdavookhranenie*. 2019; 21 (5): 23–36. (In Russ.)]

28. Hundley A.F., Onderdonk A.B., Greenberg J.A. Value of routine urine culture in the assessment of preterm labor. *J. Reprod. Med.* 2003; 48 (11): 853–857. PMID: 14686017.

29. Chalermchokchareonkit A., Phoethong S., Ruan-gvutitil P., Thamkhantho M. Prevalence of positive culture of genitourinary tract microorganisms in pregnant women with presumptive preterm labor. *J. Med. Assoc. Thai*. 2013; 96 (9): 1111–1118. PMID: 24163985.

30. Радьков О.В., Раскунатов Ю.В. Способ диагностики угрожающих преждевременных родов. Патент РФ на изобретение №2207047. Бюлл. №18 от 27.06.2003. [Radkov O.V., Raskuratov Yu.V. *A method for diagnosing threatening premature birth*. Patent RUS No. 2207047. Bulletin No. 18, issued at 27.06.2003. (In Russ.)]

31. Малышкина А.И., Назаров С.Б., Назарова А.О. и др. Способ диагностики угрожающих преждевременных родов. Патент РФ на изобретение №2630461. Бюлл. №25 от 08.09.2017. [Malyshkina A.I., Nazarov S.B., Nazarova A.O. et al. *A method for diagnosing threatening premature birth*. Patent RUS No. 2630461. Bulletin No. 25, issued at 08.09.2017. (In Russ.)]

32. Hanna N., Kiefer D. A translational view of bio-markers in preterm labor. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2012; 67 (4): 268–272. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2012.01112.x.

33. Погорелова Т.Н., Гулько В.О., Линде В.А. Протеомные маркеры прогнозирования преждевременных родов. *Рос. вестн. акушера-гинеколога.* 2016; 16 (2): 18–22. [Pogorelova T.N., Gunko V.O., Linde V.A. Proteomic markers for predicting preterm birth. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2016; 16 (2): 18–22. (In Russ.)] DOI: 10.17116/rosakush201616218-22.

34. Romero R., Dey S.K., Fisher S.J. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science*. 2014; 345 (6198): 760–765. DOI: 10.1126/science.1251816.

35. Радьков О.В., Дадабаев В.К., Стольникова И.И., Досова С.Ю. Способ оценки риска преждевременных родов у женщин с привычным невынашиванием беременности. Патент РФ на изобретение №2701109. Бюлл. №27 от 24.09.2019. [Radkov O.V., Dadabaev V.K., Stolkov I.I., Dosova S.Yu. *A method for assessing the risk of preterm birth in women with recurrent miscarriage*. Patent RUS No. 2701109. Bulletin No. 27, issued at 24.09.2019. (In Russ.)]

36. Левкович М.А., Крукнер И.И., Авруцкая В.В. и др. Способ прогнозирования преждевременных родов у женщин с угрозой прерывания беременности. Патент РФ на изобретение №2710244. Бюлл. №36 от 25.12.2019. [Levkovich M.A., Krukner I.I., Avrutskaya V.V. et al. *A method for predicting premature birth in women with the threat of termination of pregnancy*. Patent RUS No. 2710244. Bulletin No. 36, issued at 25.12.2019. (In Russ.)]

37. Topping V., Romero R., Than N.G. et al. Interleukin-33 in the human placenta. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2013; 26 (4): 327–338. DOI: 10.3109/14767058.2012.735724.
38. Бондаренко К.Р., Доброхотова Ю.Э. *Способ прогнозирования преждевременных родов в сроке гестации 24–34 недели*. Патент РФ на изобретение №2670672. Бюлл. №30 от 24.10.2018. [Bondarenko K.R., Dobrokhotova Yu.E. *A method for predicting premature birth at 24–34 weeks gestation*. Patent RUS No. 2670672. Bulletin No. 30, issued at 24.10.2018. (In Russ.)]
39. Малышкина А.И., Назаров С.Б., Назарова А.О. и др. *Способ прогнозирования исхода беременности при угрожающих преждевременных родах*. Патент РФ на изобретение №2630573. Бюлл. №21 от 26.07.2017. [Malyshkina A.I., Nazarov S.B., Nazarova A.O. et al. *A method for predicting the outcome of pregnancy in threatening preterm birth*. Patent RUS No. 2630573. Bulletin No. 21, issued at 26.07.2017. (In Russ.)]
40. Сотникова Н.Ю., Борзова Н.Ю., Крошкина Н.В., Читава И.Г. *Способ прогнозирования исхода беременности при угрожающих преждевременных родах*. Патент РФ на изобретение №2437097. Бюлл. №35 от 20.12.2011. [Sotnikova N.Yu., Borzova N.Yu., Kroshkina N.V., Chitava I.G. *A method for predicting the outcome of pregnancy in threatening preterm birth*. Patent RUS No. 2437097. Bulletin No. 35, issued at 20.12.2011. (In Russ.)]
41. Посисеева Л.В., Назаров С.Б., Назарова А.О. и др. *Способ прогнозирования исхода беременности при угрожающих преждевременных родах*. Патент РФ на изобретение №2272574. Бюлл. №9 от 27.03.2006. [Posiseeva L.V., Nazarov S.B., Nazarova A.O. et al. *A method for predicting the outcome of pregnancy in threatening preterm birth*. Patent RUS No. 2272574. Bulletin No. 9, issued at 27.03.2006. (In Russ.)]
42. Посисеева Л.В., Назаров С.Б., Борзова Н.Ю. и др. *Способ диагностики угрозы преждевременных родов*. Патент РФ на изобретение №2267133. Бюлл. №36 от 27.12.2005. [Posiseeva L.V., Nazarov S.B., Borzova N.Yu. et al. *A method for diagnosing the threat of premature birth*. Patent RUS No. 2267133. Bulletin No. 36, issued at 27.12.2005. (In Russ.)]
43. Борзова Н.Ю., Сотникова Н.Ю., Крошкина Н.В., Лепилова И.Б. *Способ прогнозирования угрожающих преждевременных родов у женщин с угрозой невынашивания ранних сроков*. Патент РФ на изобретение №2344424. Бюлл. №2 от 20.01.2009. [Borzova N.Yu., Sotnikova N.Yu., Kroshkina N.V., Lepilova I.B. *A method for predicting threatened preterm birth in women with the threat of early miscarriage*. Patent RUS No. 2344424. Bulletin No. 2, issued at 20.01.2009. (In Russ.)]
44. Малышкина А.И., Сотникова Н.Ю., Крошкина Н.В., Салахова Л.М. *Способ прогнозирования исхода беременности при угрожающих преждевременных родах*. Патент РФ на изобретение №2561594. Бюлл. №24 от 27.08.2015. [Malyshkina A.I., Sotnikova N.Yu., Kroshkina N.V., Salakhova L.M. *A method for predicting the outcome of pregnancy in threatening preterm birth*. Patent RUS No. 2561594. Bulletin No. 24, issued at 27.08.2015. (In Russ.)]
45. Панова И.А., Сотникова Н.Ю., Крошкина Н.В., Павлов А.В. *Способ прогнозирования исхода беременности при угрозе невынашивания поздних сроков*. Патент РФ на изобретение №2475752. Бюлл. №5 от 20.02.2013. [Panova I.A., Sotnikova N.Yu., Kroshkina N.V., Pavlov A.V. *A method for predicting the outcome of pregnancy with the threat of miscarriage of late terms*. Patent RUS No. 2475752. Bulletin No. 5, issued at 20.02.2013. (In Russ.)]
46. Макаров О.В., Ганковская Л.В., Бахарева И.В. и др. *Способ прогнозирования преждевременных родов и внутриутробного инфицирования плода*. Патент РФ на изобретение №2486519. Бюлл. №18 от 27.06.2013. [Makarov O.V., Gankovskaya L.V., Bakhareva I.V. et al. *A method for predicting premature birth and intrauterine infection of the fetus*. Patent RUS No. 2486519. Bulletin No. 18, issued at 27.06.2013. (In Russ.)]
47. Тютюнник В.Л., Высоких М.Ю., Володина М.А. и др. *Прогнозирование преждевременных родов путём определения каталазной активности в плазме периферической крови*. Патент РФ на изобретение №2645093. Бюлл. №5 от 15.02.18. [Tyutyunnik V.L., Vysokikh M.Yu., Volodina M.A. et al. *Predicting preterm labor by determining catalase activity in peripheral blood plasma*. Patent RUS No. 2645093. Bulletin No. 5, issued at 15.02.2018. (In Russ.)]
48. Тютюнник В.Л., Красный А.М., Кан Н.Е. и др. *Способ прогнозирования преждевременных родов путём совместного определения внеклеточной ДНК и интерлейкина-8 в плазме периферической крови*. Патент РФ на изобретение №2682713. Бюлл. №9 от 21.03.2019. [Tyutyunnik V.L., Krasnyy A.M., Kan N.E. et al. *A method for predicting premature birth by joint determination of extracellular DNA and interleukin-8 in peripheral blood plasma*. Patent RUS No. 2682713. Bull. No. 9, from 21.03.2019. (In Russ.)]
49. Плужникова Т.А. Определение pH как метод предвидения преждевременных родов инфекционного генеза у женщин с невынашиванием беременности. *Ж. акушерства и женских бол.* 2015; 64 (1): 29–33. [Pluzhnikova T.A. Determination of pH as a method of prevention of preterm birth of infectious genesis in women with a history of miscarriage. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2015; 64 (1): 29–33. (In Russ.)] DOI: 10.17816/JOWD64129-33.
50. Zegels G., Van Raemdonck G.A., Tjalma W.A., Van Ostade X.W. Use of cervicovaginal fluid for the identification of biomarkers for pathologies of the female genital tract. *Proteome Sci.* 2010; 8: 63. DOI: 10.1186/1477-5956-8-63.
51. Parry S., Leite R., Esplin M.S. et al. Cervicovaginal fluid proteomic analysis to identify potential biomarkers for preterm birth. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020; 222 (5): 493.e1–493.e13. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.11.1252.
52. Heng Y.J., Liong S., Permezel M. et al. Human cervicovaginal fluid biomarkers to predict term and preterm labor. *Front. Physiol.* 2015; 6: 151. DOI: 10.3389/fphys.2015.00151.
53. Dawes L.K., Prentice L.R., Huang Y., Groom K.M. The biomarkers for preterm birth study — A prospective observational study comparing the impact of vaginal biomarkers on clinical practice when used in women with symptoms of preterm labor. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2020; 99 (2): 249–258. DOI: 10.1111/aogs.13729.
54. Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Непша О.С. и др. *Прогнозирование преждевременных родов по профилю экспрессии генов врождённого иммунитета в клетках цервикального канала*. Патент РФ на изобретение №2620153. Бюлл. №15 от 23.05.2017. [Tyutyunnik V.L., Kan N.E., Nepsha O.S. et al. *Prediction of preterm birth by the expression profile of innate immunity genes in the cells of the cervical canal*. Patent RUS No. 2620153. Bulletin No. 15, issued at 23.05.2017. (In Russ.)]
55. Ганковская Л.В., Макаров О.В., Ковальчук Л.В. и др. *Способ прогнозирования преждевременных родов при*

урогенитальной инфекции. Патент РФ на изобретение №2334233. Бюлл. №26 от 20.09.2008. [Gankovskaya L.V., Makarov O.V., Kovalchuk L.V. et al. *A method for predicting premature birth with urogenital infection*. Patent RUS No. 2334233. Bulletin No. 26, issued at 20.09.08. (In Russ.)]

56. Макаров О.В., Ганковская Л.В., Ковальчук Л.В. и др. *Способ прогнозирования преждевременных родов инфекционного генеза*. Патент РФ на изобретение №2408014. Бюлл. №36 от 27.12.2010. [Makarov O.V., Gankovskaya L.V., Kovalchuk L.V. et al. *A method for predicting premature birth of infectious genesis*. Patent RUS No. 2408014. Bulletin No. 36, issued at 27.12.2010. (In Russ.)]

57. Ruder E.H., Hartman T.J., Goldman M.B. Impact of oxidative stress on female fertility. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2009; 21 (3): 219–222. DOI: 10.1097/gco.0b013e-32832924ba.

58. Boots A.B., Sanchez-Ramos L., Bowers D.M. et al. The short-term prediction of preterm birth: a systematic review and diagnostic metaanalysis. *Am. J. Obstet.*

Gynecol. 2014; 210: 54.e1–54.e10. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.09.004.

59. Ting H.S., Chin P.S., Yeo G.S., Kwek K. Comparison of bedside test kits for prediction of preterm delivery: phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 (pIGFBP-1) test and fetal fibronectin test. *Ann. Acad. Med. Singap.* 2007; 36: 399–402. PMID: 17597963.

60. Bhat G., Williams S.M., Saade G.R., Menon R. Biomarker interactions are better predictors of spontaneous preterm birth. *Reprod. Sci.* 2013; 21: 340–350. DOI: 10.1177/1933719113497285.

61. Ходжаева З.С., Горина К.А., Муминова К.Т. и др. Особенности состава амниотической жидкости у беременных высокого риска преждевременных родов. *Акушерство и гинекология*. 2020; (8): 82–87. [Khodzhaeva Z.S., Gorina K.A., Muminova K.T. et al. Amniotic fluid composition in pregnant women at high risk of preterm birth. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2020; (8): 82–87. (In Russ.)] DOI: 10.18565/aig.2020.8.82-87.