

## АЛГОРИТМ ИДЕНТИФИКАЦИИ УГРОЗЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

Артур Ринатович Ахметгалиев<sup>1\*</sup>, Ильдар Фаридович Фаткуллин<sup>1</sup>,  
Аделя Азатовна Мунавирова<sup>1</sup>, Фарид Ильдарович Фаткуллин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия;

<sup>2</sup>Городская клиническая больница №7, г. Казань, Россия

Поступила 21.09.2016; принята в печать 27.09.2016.

### Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2017-132

**Цель.** Разработать алгоритм идентификации угрозы преждевременных родов, основываясь на статистическом и клиническом сравнении современных доступных диагностических тестов: ультразвуковой цервикометрии и экспресс-тест-системы для определения содержания плацентарного  $\alpha_1$ -микроглобулина в цервикальном секрете.

**Методы.** Проведён анализ историй родов пациенток с диагнозом «угроза преждевременных родов».

**Результаты.** Всего преждевременно родили 12 пациенток, что составляет 14,12%. У 8 из них результат теста на содержание плацентарного  $\alpha_1$ -микроглобулина в цервикальном секрете оказался положительным, в то же время лишь у 5 пациенток длина шейки матки была по данным ультразвуковой цервикометрии  $\leq 20$  мм. У 4 пациенток, родивших преждевременно (в интервале от 48 ч до 7 сут), результат теста оказался ложноотрицательным. У 7 (8,2%) пациенток был ложноположительный результат теста на плацентарный  $\alpha_1$ -микроглобулин, и у этих пациенток в дальнейшем состоялись срочные роды. Чувствительность теста на определение плацентарного  $\alpha_1$ -микроглобулина как маркера преждевременных родов составила 66,67%, специфичность — 95,9%, специфичность ультразвуковой цервикометрии — 47,9%, чувствительность — 41,7%. Используя оба метода в тандеме, можно в значительной мере снизить гипердиагностику угрозы преждевременных родов.

**Вывод.** Женщинам с короткой шейкой матки по данным ультразвуковой цервикометрии целесообразно провести определение содержания  $\alpha_1$ -микроглобулина в цервикальном отделяемом с помощью тест-системы: положительным результат данного теста будет у пациенток, у которых вероятность родить в течение 14 сут достигает 72,73%, а высокая прогностическая ценность отрицательного результата теста позволяет отпустить пациенток под наблюдение в условиях женской консультации.

**Ключевые слова:** плацентарный  $\alpha_1$ -микроглобулин, ПАМГ-1, прогностические маркеры угрозы преждевременных родов, цервикометрия.

### ALGORITHM TO IDENTIFY THE SIGNS OF THREATENED PRETERM LABOUR

A.R. Akhmetgaliev<sup>1</sup>, I.F. Fatkullin<sup>1</sup>, A.A. Munavirova<sup>1</sup>, F.I. Fatkullin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kazan state medical university, Kazan, Russia;

<sup>2</sup>City clinical hospital №7, Kazan, Russia

**Aim.** To develop the algorithm of identification the signs of threatened preterm labour based on statistical and clinical comparison of modern available diagnostic tests: ultrasound cervicometry and express test-systems for measuring placental  $\alpha_1$ -microglobulin in cervical secretion.

**Methods.** The analysis of case histories of patients with a diagnosis of «threatened preterm labor» was performed.

**Results.** Total of 12 patients had premature labour accounting for 14.12%. In 8 of them placental  $\alpha_1$ -microglobulin in cervical secretion was positive and only in 5 patients cervical length was  $\leq 20$  mm according to ultrasound cervicometry. 4 patients with premature birth (ranging from 48 hours to 7 days) had false-negative test results. 7 (8.2%) patients had a false-positive result of placental  $\alpha_1$ -microglobulin test, and these patients subsequently had term birth. The sensitivity of the test for placental  $\alpha_1$ -microglobulin as a marker of premature birth was 66.67%, specificity 95.9%, specificity of ultrasound cervicometry — 47.9%, and sensitivity — 41.7%. Use of the combination of both tests can significantly reduce hyperdiagnosis of threatened preterm labour.

**Conclusion.** Females with short cervix according to ultrasound cervicometry should reasonably be tested for placental  $\alpha_1$ -microglobulin in cervical discharge; positive result of this test will be found in those whose probability to give preterm labour during the next 14 days reaches 72.72%, and high prognostic value of a negative test result allows observing the patients in outpatient setting.

**Keywords:** placental  $\alpha_1$ -microglobulin, PAMG-1, prognostic markers of threatened preterm labour, cervicometry.

Несмотря на приоритетность и актуальность проблемы преждевременных родов (ПР), многие её аспекты остаются нерешёнными. В их числе вопросы прогнозирования и диагностики спонтанных ПР. Не секрет, что большинство женщин, направленных в стационар с диагнозом «угрожающие ПР», рожают в срок. Так, к примеру, в Казани за 2014 г. с диагнозом «угроза ПР» на сроке 22–27 нед получили лечение 1326 женщин, из которых преждевременно родили только 106 (8%).

Анализ обоснованности отказов в госпитализации в родильный дом №1 городской клинической больницы №7 г. Казани показал, что из 921 беременной с направительным диагнозом «угрожающие ПР» повторно поступили 9 (1%) со следующими диагнозами: преэклампсия — 5, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты — 1, угрожающие ПР — 2, преждевременное излитие вод — 1.

Возникает вопрос об аккуратности диагностики, целесообразности госпитализации, назначения токолитической и стероидной терапии большинству женщин с жалобами на тянущие

боли в низу живота и сомнительными данными объективного исследования [1]. Это оборачивается серьёзными экономическими затратами, связанными с длительной госпитализацией и получением беременной неоправданного лечения, граничащего с ятрогенной. Нельзя также не учитывать, что продолжительное пребывание в стационаре способствует инфицированию госпитальной флорой с хорошо известными последствиями.

Диагностика (хотя на данный момент более корректный термин — идентификация) угрожающих ПР связана с определёнными трудностями. Диагноз начала ПР может быть уточнён с помощью трансвагинального ультразвукового исследования с измерением длины шейки матки или определения биохимических маркёров в шеечно-вагинальном секрете. К последним относят определение фетального фибронектина, плацентарного  $\alpha_1$ -микроглобулина (ПАМГ-1) и фосфорилированного белка-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста [3].

Длину шейки матки определяют при трансвагинальном ультразвуковом исследовании. Пальцевое или абдоминальное исследование длины шейки матки не является достоверным и не может быть использовано в качестве истинного критерия её длины. Согласно современным представлениям, у пациенток при длине шейки матки более 25 мм нет риска ПР, при длине шейки матки 15–25 мм риск умеренный (в этой группе необходим более тщательный контроль с применением дополнительных маркёров), при длине шейки матки менее 15 мм — высокий риск ПР [4]. Данный метод обладает низкой чувствительностью, но высокой прогностической ценностью отрицательного результата.

Использование достаточно доступных и вместе с тем высокочувствительных тест-систем для определения фосфорилированного белка-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста, и ПАМГ-1 в цервикальном секрете повышает диагностическую точность и снижает риск ятрогенных осложнений, так как препятствует гипердиагностике ПР [2].

ПАМГ-1 — белок, который экспрессируется клетками децидуальной оболочки плаценты и секреторируется в амниотическую жидкость в большом количестве [5]. Механизм проникновения ПАМГ-1 в цервикальный секрет ещё до конца не установлен, но самая популярная гипотеза авторства Lee, Romero и соавт. объясняет наличие данного белка в цервикальном секрете в завышенной концентрации в сравнении с нормой двумя способами [8]:

- 1) трансудация ПАМГ-1 через поры в плодных оболочках во время маточных сокращений;
- 2) деградация экстрацеллюлярного матрикса в плодных оболочках ввиду наличия воспалительных процессов, обусловленных родами и/или инфекцией.

По сравнению с тестами на определение фетального фибронектина и фосфорилированного

белка-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста, производители теста на определение ПАМГ-1 заявляют более высокую прогностическую ценность положительного результата: положительный результат теста у беременных с симптомами угрожающих ПР с высокой вероятностью указывает на возможность наступления родов в течение 7 дней, отрицательный же результат теста свидетельствует о малой вероятности наступления родов в течение 14 дней после постановки теста [7].

Цель исследования — разработать алгоритм идентификации угрозы ПР, основываясь на статистическом и клиническом сравнении современных доступных диагностических тестов: ультразвуковой цервикометрии (УЗЦ) и экспресс-тест-системы для определения содержания ПАМГ-1 в цервикальном секрете в качестве предиктора наступления ПР.

Данное исследование является проспективным когортным исследованием, которое проведено на основании анализа историй родов пациенток, поступивших в роддом №1 ГАУЗ «Городская клиническая больница №7» г. Казани в период с 1 июля 2015 г. по 30 апреля 2016 г. с диагнозом «угроза ПР».

В группу вошли 85 беременных с диагнозом «угрожающие ПР», выставленным по анамнестическим, клиническим, инструментальным данным на сроке беременности от 22 до 36 нед. С целью идентификации угрозы ПР всем беременным при поступлении проводили тест на качественное определение содержания ПАМГ-1 в шеечно-вагинальном секрете, затем — вагинальное исследование с целью определения состояния родовых путей, а также УЗЦ. Все женщины были старше 18 лет и дали добровольное информированное согласие на обследование.

Основания для включения в исследование:

- 1) клиническая картина, характерная для спонтанных ПР, — тянущие или схваткообразные периодические боли в низу живота;
  - 2) одноплодная беременность;
  - 3) срок гестации от 22 до 36 нед;
  - 4) интактные мембраны;
  - 5) наличие ПР в анамнезе или отягощённого акушерско-гинекологического анамнеза;
  - 6) добровольное информированное согласие.
- Критерии исключения пациенток:
- 1) хориоамнионит;
  - 2) преждевременный разрыв плодных оболочек;
  - 3) предлежание плаценты;
  - 4) установленные хромосомные аномалии плода;
  - 5) любое состояние матери или плода, требующее досрочного родоразрешения;
  - 6) проведение влагалищного исследования в течение 24 ч перед постановкой теста;
  - 7) кровянистые выделения из половых путей.

Срок гестации определяли как среднее значение, полученное по результатам первого и второго скринингового ультразвукового исследования.

Таблица 1

## Демографические характеристики группы

Возраст (M±SD), годы	29,4±5,3
Паритет, % (n):	
– первобеременные;	29,4 (25/85)
– первородящие;	57,6 (49/85)
– повторнородящие;	70,6 (60/85)
– повторнородящие	42,4(36/85)
Преждевременные роды в анамнезе, % (n)	10,6 (9/85)
Средний гестационный срок при поступлении (M±SD), недели	29±4,03

Таблица 2

## Частота спонтанных преждевременных родов в зависимости от времени до наступления родов, длины шейки матки, результата теста на ПАМГ-1 и срока гестации

Исследуемое событие (признак)	% (абс.)
Общая частота ПР	14,12 (12/85); 95% доверительный интервал (ДИ) 7,5–23,4
Спонтанные ПР в течение 48 ч	7 (6/85)
Спонтанные ПР в течение 7 сут	5,9 (5/85)
Спонтанные ПР в течение 14 сут	1,2 (1/85)
Спонтанные ПР ≥14 сут	0 (0/85)
Спонтанные ПР на сроке ≤32 нед	9,4 (8/85)
Спонтанные ПР на сроке ≤32–37 нед	4,7 (4/85)
Длина шейки матки (M±SD), мм	19,48±5,12 (1–25)
Длина шейки матки ≤20 мм	50,6 (43/85)
Длина шейки матки ≥21 мм	49,4 (42/85)
Результат теста ПАМГ-1 (+)	17,6 (15/85)

Примечание: ПАМГ-1 — плацентарный  $\alpha_1$ -микроглобулин; ПР — преждевременные роды.

Измерение длины шейки матки проводили трансвагинальным датчиком при условии, что цервикальный канал и ось шейки матки находились в одной сагиттальной плоскости и вне схватки. Производили 3-кратный замер длины шейки матки, и наименьший принимали за истинный.

В качестве тест-системы для качественного определения наличия ПАМГ-1 в шеечно-вагинальном секрете использовали тест-системы PartoSure© 2013 AmniSure® International LLC / 24 School Street, 6th Floor Boston, MA 02108. Забор материала для определения ПАМГ-1 производили из заднего свода влагалища до ультразвукового и влагиалищного исследований.

Исследуемые переменные показатели: частота спонтанных ПР в течение 48 ч, 7 и 14 сут, частота ПР среди женщин с длиной шейкой матки больше или меньше 20 мм. Для показателя длина шейки матки (по данным УЗЦ) и тест ПАМГ-1 были высчитаны: специфичность, чувствительность, прогностические значения положительного и отрицательного результатов, отношение шансов. Данные обработаны с помощью программ Microsoft Excel 2011. Высчитывали среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD).

В табл. 1 представлены демографические ха-

рактеристики исследуемой группы. 15 (17,6%) пациенток можно отнести к группе высокого риска по наступлению ПР. У 9 из них были ПР в анамнезе, у 4 — три и более внутриматочных вмешательства, у 2 — индуцированная беременность.

Наряду с результатами теста на наличие ПАМГ-1 оценивали такой показатель, как длина шейки матки. По данным литературы, короткую шейку матки на сроке до 37 нед считают одним из прогностических критериев наступления ПР [4, 6]. В данном исследовании за короткую шейку матки была принята величина ≤20 мм по данным УЗЦ.

По данным УЗЦ длина шейки матки ≤20 мм была выявлена у 43 (50,6%) пациенток. Все поступили с жалобами на тянущие/схваткообразные периодические боли в низу живота в течение от 2 ч до нескольких суток. По данным объективного осмотра, периодический тонус матки был зарегистрирован у 14 (16,5%) пациенток из 85. Частота варьировала от 1 схватки в 30 мин до 1 схватки в 5 мин, длительность — от 5–10 до 25–30 с. В табл. 2 представлены данные частоты досрочного завершения беременности в зависимости от времени до наступления родов, длины шейки матки и срока гестации.

Всего преждевременно родили 12 пациенток, что составляет 14,12% (95% ДИ 7,5–23,4). У 8 из них результат теста на содержание ПАМГ-1 в цервикальном секрете оказался положительным, у 5 пациенток по данным УЗЦ длина шейки матки была ≤20 мм. В данной группе в течение 48 ч родили 4 пациентки (на сроках беременности 23, 24–25, 32 и 32–33 нед, у 2 из них длина шейки матки составила ≤20 мм, у 2 превышала 20 мм), в первые 7 сут родили 3 пациентки (на сроках беременности 22 и 27–28 нед), у 1 из них длина шейки матки составила ≤20 мм. В течение 14 сут родила 1 пациентка (на сроке беременности 33–34 нед) с длиной шейки матки ≤20 мм.

У 4 (4/12) пациенток, родивших преждевременно (в интервале от 48 ч до 7 сут), результат теста оказался ложноотрицательным, длина шейки матки ≤20 мм была зарегистрирована у 3 беременных.

У 7 (8,2%) пациенток был зафиксирован ложноположительный результат теста на ПАМГ-1, у всех в дальнейшем состоялись срочные роды.

Токолитическая терапия была назначена 55 пациенткам, у 44 из них она продолжалась 24 ч и более, что составило 51,8%. ПР в этой группе произошли у 11 (11/44) женщин. 34 пациенткам также был проведен курс антенатальной профилактики респираторного дистресс-синдрома плода.

В табл. 3 и 4 представлены статистические расчёты отношения шансов и прогностической значимости положительного и отрицательного результата теста на определение ПАМГ-1 и УЗЦ.

Не было отмечено статистически значимого изолированного влияния короткой шейки матки на риск спонтанных ПР, при этом положительный тест на ПАМГ-1 был значимо сопряжён с развитием ПР.

Таблица 3

**Частота спонтанных преждевременных родов в течение 48 ч, 7 и 14 сут в зависимости от длины шейки матки и определения содержания ПАМГ-1 в шеечно-влагалищном секрете**

Показатель	48 ч	ОШ	7 сут	ОШ	14 сут	ОШ
Длина шейки матки $\leq 20$ мм	9,3% (4/43)	2,051 (ДИ 95% 0,355–11,849)	4,65% (2/43)	0,634 (ДИ 95% 0,100–4,002)	2,32% (1/43)	Неопределимо
Длина шейки матки $\geq 21$ мм	4,8% (2/42)		7,14% (3/42)		0% (0/42)	
Результат теста ПАМГ-1 (–)	2,85% (2/70)	12,364* (ДИ 95% 2,017–75,774)	2,85% (2/70)	8,500* (ДИ 95% 1,282–56,352)	0% (0/70)	Неопределимо
Результат теста ПАМГ-1 (+)	26,6% (4/15)		20% (3/15)		6,6% (1/15)	

Примечание: ПАМГ-1 — плацентарный  $\alpha_1$ -микроглобулин; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; \*статистически значимый результат.

Таблица 4

**Оценка значимости результатов ПАМГ-1 и параметров ультразвуковой цервикометрии в прогнозировании преждевременных родов в течение 14 сут**

Маркёр преждевременных родов	Чувствительность, %	Специфичность, %	Предсказательное значение положительного результата	Предсказательное значение отрицательного результата
Положительный тест на ПАМГ-1	66,7 (95% ДИ 34,89–90,08)	95,9 (95% ДИ 88,46–99,14)	72,73% (95% ДИ 39,03–93,98)	94,59% (95% ДИ 86,73–98,51)
Результаты ультразвуковой цервикометрии $\leq 20$ мм	41,7	47,9	11,63% (95% ДИ 3,89–25,08)	83,33% (95% ДИ 68,64–93,03)

Примечание: ПАМГ-1 — плацентарный  $\alpha_1$ -микроглобулин; ДИ — доверительный интервал.

Таблица 5

**Сопряжённость длины шейки матки и определения ПАМГ-1 с различным исходом родов в течение 14 сут (n=85)**

Оцениваемые факторы риска преждевременных родов	Время оценки	Преждевременные роды	Срочные роды
Длина шейки матки $\leq 20$ мм	От 0 ч до 14 сут	12	73
		ОШ=1,44 (ДИ 95% 0,42–4,95)	
Положительный результат теста на ПАМГ-1	От 0 ч до 14 сут	12	73
		ОШ=18,86 (ДИ 95% 4,51–78,87)	

Примечание: ПАМГ-1 — плацентарный  $\alpha_1$ -микроглобулин; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

Пациентки с длиной шейки матки  $\geq 20$  мм и отрицательным результатом теста на ПАМГ-1 имеют низкий риск родить в течение 7–14 сут. Необходимо отметить значительное снижение частоты родов на контрольных точках 7 и 14 сут в сравнении с отметкой 48 ч. Из этого можно сделать вывод, что если пролонгировать беременность более чем на 48 ч, риск ПР существенно снижается вне зависимости от результатов теста и длины шейки матки.

Результат теста на ПАМГ-1 свидетельствует о том, что вероятность наступления родов в течение 7–14 сут при положительном результате в 6 раз выше, чем у пациенток с отрицательным результатом теста, в то время как вероятность родить преждевременно среди беременных с укороченной шейкой матки по данным УЗЦ лишь в 1,2 раза выше.

Из данных, приведённых в табл. 4, видно, что как тест на определение ПАМГ-1 в шеечно-влагалищном секрете, так и метод УЗЦ обладают невысокой чувствительностью, что не позволяет вполне доверять отрицательным результатам

тестов и использовать их, например, в качестве скрининговых методов. Несмотря на это, показатели «положительное прогностическое значение» и «отношение шансов» в отдалённой динамике выгодно отличаются в пользу теста на определение ПАМГ-1 (табл. 4 и 5). Уменьшение длины шейки матки с крайне низкой вероятностью, которой можно пренебречь, указывает на возможность в данном случае риска ПР.

Специфичность метода УЗЦ несколько выше его чувствительности, но уступает биохимическому методу, а высокая специфичность теста на определение содержания ПАМГ-1 свидетельствует о низкой вероятности получения ложноположительных результатов, сужает коридор ложноотрицательных результатов.

Итак, результаты исследования позволили рекомендовать следующий алгоритм идентификации ПР, который сводится к тому, что изначально необходимо тщательно оценить клинико-anamnestическую картину, затем провести УЗЦ. Данные методы доступны как экономически, так и технически на всех этапах оказания

медицинской помощи и могут снабдить клинически значимой информацией. Дальнейший этап — постановка теста на наличие ПАМГ-1 женщинам с короткой шейкой матки. Следует ещё раз отметить, что результаты теста на определение ПАМГ-1 содержательны только при короткой шейке матки.

Тест на определение ПАМГ-1 обладает высокой специфичностью для прогнозирования ПР в течение 14 сут, которая достигает 95,9%. Отрицательный результат теста позволяет с большой уверенностью сказать о том, что роды не произойдут в течение 14 сут.

В данной ситуации УЗЦ может дать большой процент ложноположительных результатов. Однако, используя оба метода в тандеме, можно в значительной мере снизить гипердиагностику угрозы ПР и, как следствие, количество необоснованных госпитализаций и назначений. Методом УЗЦ можно выделить женщин, нуждающихся в более пристальном наблюдении и обследовании.

После уточнения анамнестических и клинических данных с целью прогнозирования наступления родовой деятельности таким пациенткам целесообразно провести определение содержания ПАМГ-1 в цервикальном отделяемом с помощью тест-системы. Положительный результат данного теста оставит группу пациенток, у которых вероятность родить в течение 14 сут достигает 72,73%, а высокая прогностическая ценность отрицательного результата теста на определение ПАМГ-1 в шеечно-влагалищном секрете позволяет отпустить пациенток под наблюдение в условиях женской консультации. При отрицательном результате теста у женщин как с выраженными, так и со слабо выраженными (незначительные тянущие боли в низу живота) симптомами угрожающих ПР можно быть уверенным, что роды не произойдут в течение 14 дней с вероятностью 94,59%.

Несовпадение с заявляемой ценностью как положительного, так и отрицательного результата теста на определение содержания ПАМГ-1 в шеечно-влагалищном содержимом можно объяснить тем, что в данное исследование вошли женщины как с выраженными симптомами (наличие трёх и более схваток за 30 мин), так и с менее выраженными проявлениями угрозы спонтанных ПР (периодические тянущие боли в низу живота), а также маленькой выборкой ( $n=85$ ). В связи с последним необходимо проведение дальнейших исследований на большей группе пациенток. Следует выделить, что для последней группы пациенток (с невыраженной клинической картиной ПР) существует недостаточное количество исследований по данным литературы.

С большой долей уверенности можно судить о том, что тесты на определение содержания ПАМГ-1 в шеечно-влагалищном секрете можно использовать рутинно для определения риска развития спонтанных родов, особенно среди женщин, относящихся к группе высокого риска,

но не следует пренебрегать данными клинического обследования. Если недоступны экспресс-тесты, УЗЦ не стоит сбрасывать со счетов, так как этот метод позволяет отобрать пациенток в группу риска и более тщательно проконтролировать сложившуюся ситуацию.

## ВЫВОД

Женщинам с короткой шейкой матки по данным ультразвуковой цервикометрии целесообразно провести определение содержания  $\alpha_1$ -микроглобулина в цервикальном отделяемом с помощью тест-системы: положительным результатом данного теста будет у пациенток, у которых вероятность родить в течение 14 сут достигает 72,73%, а высокая прогностическая ценность отрицательного результата теста позволяет отпустить пациенток под наблюдение в условиях женской консультации.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Савельева Г.М., Шалина Р.И., Плеханова Е.Р. и др. Современные проблемы преждевременных родов. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2010; (3): 52–59. [Savel'eva G.M., Shalina R.I., Plekhanova E.R. et al. Modern issues of preterm labour. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2010; (3): 52–59. (In Russ.)]
2. Ходжаева З.С., Сидельникова В.М. Эффективность применения новых диагностических тестов для определения начала родовой деятельности и несвоевременного излития околоплодных вод. *Вопр. гинекол., акушерства и перинатол.* 2007; 6 (1): 47–51. [Khodzhaeva Z.S., Sidel'nikova V.M. Efficacy of the use of novel diagnostic tests for determining the start of delivery and preterm discharge of amniotic fluids. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2007; 6 (1): 47–51. (In Russ.)]
3. Alfirevic Z., Allen Coward F., Molina F. et al. Targeted therapy for threatened preterm labor based on sonographic measurement of the cervical length: a randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2007; (29): 47–50.
4. Gomez R., Romero R., Medina L. et al. Cervicovaginal fibronectin improves the prediction of preterm delivery based on sonographic cervical length in patients with preterm uterine contractions and intact membranes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005; (192): 350–359.
5. Petrunin D. Immunochemical identification of organ specific human placental alpha-globulin and its concentration in amniotic fluid. *Akush. Ginekol.* 1977; (1): 64–65.
6. Romero R., Nicolaides K., Conde-Agudelo A. et al. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2012; 206 (2): 124.
7. World Health Organization. WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1977; 56: 247–253.
8. Lee S.M., Romero R., Park J.W. et al. The clinical significance of a positive Amnisure test (™) in women with preterm labor and intact membranes. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2012; 25 (9): 1690–1698.