



Редки Болести и Лекарства Сираци

Брой 2 / 2024 г.

ISSN 1314-3581
<http://journal.raredis.org>

Методи за прогнозиране на преждевременно раждане – част I

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

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

² УМБАЛ „Св. Марина“, Плевен

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

⁴ Институт по редки болести, Пловдив

Резюме

Преждевременно раждане оказва значително въздействие върху здравето на новороденото, което налага употребата на прогностични методи, за да се оценят рисковете бременни, които е възможно да родят по-рано, или да осигури спокойствие на жените, които са изложени на по-малък риск от настъпването на такова. Няма единна система за скрининг преди раждането с висока чувствителност, която ефективно разпознава жените с висок риск от прематурно раждане, но също така и с висока специфичност, за да се избегнат ненужни лечения и високите разходи за болничен престой. В ежедневната практика е необходим лесен и бърз тест за предвиждане на преждевременно раждане, а в допълнение и въвеждането на алгоритъм от методи за подобряване на клиничната прогноза.

Настоящата публикация има за цел да представи и анализира познатите до момента методи за прогнозиране на предтерминно раждане.

Ключови думи: преждевременно раждане, майчина анамнеза, цервикална недостатъчност, цервикални ексцизионни процедури, инфекции, хориоамниотит, пародонтоза, усложнения на бременността

Methods for predicting preterm birth – part I

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

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

² University Hospital “St. Marina”, Pleven

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

⁴ Institute for Rare Diseases, Plovdiv

Abstract

Premature birth has a significant impact on the health of the newborn, necessitating the use of prognostic methods to assess at-risk pregnant women who may give birth earlier. It can also provide reassurance to women who have lower likelihood of experiencing preterm birth. Currently, there is no single prenatal screening system with high sensitivity that effectively identifies women at high risk of preterm birth, but also with high specificity to avoid unnecessary treatments and high costs of hospital stay. It is imperative to have a singular test or research that can accurately anticipate preterm birth. In daily practice, a simple and quick test for predicting preterm birth is needed, and in addition, the introduction of an algorithm of methods to improve clinical prognosis.

The purpose of this publication is to present and analyze the currently known methods for predicting preterm birth.

Keywords: preterm birth, maternal medical history, cervical incompetence, loop electrosurgical excision procedure, maternal infections, chorioamnionitis, periodontal disease, maternal complications

Кореспонденция:

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

Correspondence:

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

Въведение

Преждевременното раждане (ПР) е комплексно състояние, възникващо поради множество етиологични фактори [1]. Разбирането на всички рискови фактори, както и прогнозирането и предотвратяването на ПР, представляват значително предизвикателство в пренаталната грижа. Навременното селектиране на високорискови пациенти позволяват ранно прехвърляне на бременната жена в специализирани центрове за третична помощ, където могат да се предоставят необходимите неонатологични грижи веднага след раждането на недоносен плод. Това включва безопасното използване на кортикостероиди, предотвратяване на прекомерната им употреба, невропротективна терапия с магнезиев сулфат и антибиотично лечение при наличие на инфекция [2].

Процесът на отключване на раждането все още не е напълно изяснен, но е известно, че може да започне след синхронно активиране на всички компоненти или асинхронно активиране на един или два от компонентите на физиологичния механизъм на раждането. Това включва клинични симптоми като регулярни маточни контракции, активиране на мембраните (например спонтанна руптура на околоплодния мехур) и дилатация на маточната шийка [1,3-5]. Етиологията на ПР е многокомпонентна и много автори смятат, че трябва да се разглежда като синдром, а не като изолирано заболяване или събитие [5-7]. Някои от етиологичните фактори са добре проучени, докато други все още предстои да бъдат напълно разбрани. Въпреки тези неясноти, патофизиологичната активация на раждането остава същата с вече изброените компоненти. Настоящата публикация има за цел да представи и анализира методите за прогнозиране на ПР.

Материал и методи

Извършен е задълбочен критичен преглед и анализ на рецензирани научни статии, публикувани след 1990 г. в базите данни PubMed и Google Scholar, както и на международни и национални здравни програми, ръководства за добра практика и препоръки. За целите на този преглед е използвана информация, свързана с прогнозиране на ПР. Използвани са следните ключови думи и комбинации за търсене на английски език: преждеременно раждане, майчина анамнеза, цервикална недостатъчност, цервикални ексцизионни процедури, инфекции, хориоамниотит, пародонтоза, усложнения на бременността. Допълнително са прегледани библиографиите на всички значими публикации по темата.

Резултати и дискусия

Майчина анамнеза

Оценката на рискови фактори от медицинската история на пациента е от съществено значение за

ранното идентифициране на жени с повишен риск от ПР. Тази оценка включва анализ на демографски фактори като нисък социално-икономически статус, недостатъчни или незадоволителни антенатални грижи, напреднала възраст на майката и неподходяща диета. Поведенческите навици като тютюнопушене, употреба на наркотици, консумация на алкохол и липса на баланс между професионалния и личния живот също са оценени като значими. Анамнезата за акушерски проблеми през бременността, малформации и заболявания на матката, както и предишни късни спонтанни аборти и преждевременни раждания, допълват оценката [8-10]. Характеристиките на настоящата бременност, като многоплодна гестация, инфекции, кръвене от гениталния тракт, малформации на плода и скъсяване на шийката на матката, също са ключови фактори [11-12]. Проучването на Esplin установява, че жените с анамнеза за спонтанно ПР са изложени на най-висок риск от повторни ПР. Оценката на клиничните рискови фактори е критична за идентифициране на жени с повишен риск [13]. Важни демографски фактори, като нисък ръст, негроидна раса и пушене, също увеличават риска от ПР. В голямо епидемиологично проучване на близо 130 хиляди жени, най-силна връзка с ПР е установена при напреднала възраст на бременната (над 40 години), анамнеза за предшестващи ПР, употреба на упойващи вещества и съпътстващи заболявания [14]. Една от причините за нарастващите проценти на ПР е подобрената диагностика, която води до откриване на отклонения и ятрогенни ПР в интерес на плода [15]. Проучванията показват, че както напредналата възраст на майката (над 40 години), така и твърде ранната възраст (под 18 години) са свързани с по-висок риск от ПР [16]. По-възрастните пациентки са с повишен риск и поради коморбидитет, наднормено тегло и хормонален дисбаланс. Майчината възраст е независим рисков фактор за неблагоприятен акушерски изход [6,12]. Мултипаритетът също увеличава риска от ПР, като е оценено, че при пациенти примипара съществува риск за ПР в по-късни срокове, докато при наличие на едно предшестващо раждане – рискът е за по-ранен срок. Интервалът между бременностите също е важен, като интервал под 6 месеца увеличава риска с около 40% [17-18].

Антропометричните показатели като тегло, ръст и индекс на телесна маса (BMI) са документирани като рискови за ПР. Ниският ръст и тегло водят до ПР поради диспропорция между размерите на майката и плода. Високият BMI също увеличава риска поради съпътстващи заболявания и намалена физическа активност. С напредване на възрастта и изместване на фертилните планове след карьерно развитие, се наблюдават по-високи нива на изкуствени методи на оплождане. Пациентките с предшестващи репродуктивни проблеми и асистирани репродуктивни техники са с по-

голяма честота на ПР [19-20].

Социо-демографските характеристики като образование, качество на живот и социален статус също влияят на нивата на ПР. Ниските нива на тези показатели водят до повишени нива на ПР поради намален достъп до медицински грижи и финансови затруднения. Вредните навици като тютюнопушене и употреба на упойващи вещества също увеличават риска от ПР и неговите усложнения. Етническата принадлежност играе роля, като пациентките от ромски произход в България са с най-висок риск от ПР, следвани от тези от турски и български произход. Пациентките, които са несемейни или живеят без партньор, са с по-висок риск от ПР и други акушерски усложнения. Това може да се дължи на психологическото влияние и невъзможността за споделяне на оплаквания, което води до по-късно търсене на медицинска помощ [20-24].

Майчиният стрес е значим социално-икономически фактор за ПР. Хроничният стрес влияе на плацентарно-адреналната ендокринна ос, което може да предизвика стрес-индуцирано ПР. В последния триместър се увеличават нивата на кортикотропин-освобождаващ хормон (КРХ), който стимулира производството на кортизол и естрогени, създавайки каскада с положителна обратна връзка до раждането. КРХ може да служи като биомаркер за риск от ПР, ако се следи рутинно. Ранното увеличение на серумните нива на естриол при жени с повтарящи се преждевременни раждания може да наруши миоетралния покой и да ускори скъсяването на маточната шийка. Жени с тревожно-депресивни разстройства показват хиперактивност на хипоталамо-хипофизарно-адреналната ос, което води до повишени нива на кортизол и кортикотропин-освобождаващ фактор [25].

Предшестващо ПР и цервикална недостатъчност

Анамнезата за ПР е свързана с повишен риск от повторно ПР, като най-значим фактор е предшестващо ПР или късен спонтанен аборт поради цервикална недостатъчност. Повтарящо се спонтанно ПР се дефинира като повече от едно ПР, свързано със спонтанно започване на раждането или преждевременно пукане на околоплодните мембрани (PPROM). Рискът от ПР при следваща бременност варира между 15% и 50%, като се увеличава с броя на предшестващите ПР. Проучванията показват, че честотата на повтарящите се ПР е между 14% и 15%, в сравнение с 3% при жени с предшестващо неусложнено раждане на термин. Вероятността за ПР при следваща бременност е 2,5 пъти по-висока, особено ако първото ПР е било преди 28 гестационна седмица. Рискът от повторно ПР варира в зависимост от етиологията на предшестващото ПР, като честотата на ПР с PPRM е около 4% при жени с анамнеза за ПР с интактни мембрани и до 21% при анамнеза за ПР с PPRM [22,26].

Проучванията показват, че между 16 и 24 г.с. маточната шийка не трябва да е по-къса от 25 mm, като при по-ниски стойности рискът за ПР нараства значително. Дължина от 15 mm в същия срок предполага 50% честота на ПР преди 32 г.с. [24,27-28].

Дължината на маточната шийка не трябва да се използва като самостоятелен метод за оценка на риска от ПР. Само 8% от пациентите със скъсена маточна шийка ще родят преди 32 г.с., но рискът се увеличава значително при наличие на анамнеза за предшестващо ПР или късен спонтанен аборт. Това подчертава, че цервикалната дължина е само един от многото фактори, влияещи на инсуфициенцията на маточната шийка [27, 29-30].

Анамнеза за цервикални ексцизионни процедури

Оценен е и рискът от ПР след хирургично лечение на цервикална интраепителна неоплазия. След колпоскопия с диагностична прицелна биопсия и при пациентки с отстраняване на малка на дълбочина тъкан <10 mm, не се открива повишен риск от настъпване на ПР [31]. При използване на аблативни методи за лечение на по-малки лезии, относителният риск се запазва нисък. Какъв ще бъде рискът за настъпване на ПР зависи от обема на отстранената тъкан и степента на скъсяване дължината на шийката. При ексцизия над 15 mm и/или 2,66 cm³ честотата на ПР се повишава около 2 пъти. Несъмнено трябва да се намери баланс между отстраняване на цялата лезия при минимално отстранена тъкан при пациенти със неизвършени фертилни планове. При увеличаване обемът на ексцизията, се повишава и относителният риск за ПР [32]. Няма връзка между интервалът от време между процедурата и началото на бременността. В проучванията е установено, че вероятността от ПР остава постоянна дори и при по-дълъг период, а това от своя страна може да крие и допълнителни рискове. Не са намерени и зависимости при многоетапни ексцизии, но влияние оказва дълбочината на изрязване [33].

Инфекции (на пикочно-полова система или екстрагенитални)

Инфекциозните агенти през бременността могат да увредят физиологичното развитие на плода и да бъдат причина за по-ранното ѝ прекъсване. Поради тази причина се смята, че ранното откриване и лечение на инфекциите би намалило тези усложнения. Описани са влиянието на бактериалната вагиноза, инфекциите на пикочните пътища, хориоамниотит, както и галечни локализации като пародонтозата.

Хориоамниотит

Възпалението на плодните обвивки е една от най-

честите причини за ПР според повечето литературни източници, въпреки затрудненото си понякога диагностициране поради асимптоматичното или скрито протичане [3,34].

При проучване се отчита влиянието на *Ureaplasma urealyticum* и/ или *Mycoplasma hominis* в околоплодната течност, като при положителните проби е наблюдавано по-висока честота на ПР с относителен риск 8.6, всички с хистологично доказан хориоамниотит [35]. Смята се, че инфекцията всъщност е хроничен процес, който тихо се развива до момент, в който предизвиква преждевременно пукане на околоплодния мехур.

Пародонтоза

По-голямата част от вътрематочните инфекция произхождат от долните полови органи. Въпреки това, редица проучвания съобщават за вътрематочни инфекции, причинени от бактериални видове, които не се срещат в урогениталния тракт. Така се регистрирани различни орални патогени като *Bergeyella*, *Eikenella*, *Fusobacterium nucleatum* или *Porphyromonas gingivalis* при проби от околоплодна течност и плацентата. Теорията за тяхното разпространение се основава на възможното разпространение на орални бактерии, включително чрез кръвообращението в околоплодната течност и водещи до хориоамниотични инфекции. Честото възпаление на венците при жени с пародонтални заболявания, особено свързаният с бременността гингивит, улеснява процеса на бактериемия [3,36].

Възпалението на венците е хронична инфекция, най-често анаеробна. Смята се, че около 50% от бременните в Америка страдат от това състояние. Това е деструктивно възпалително заболяване на съединителната тъкан на зъбите и е причинено от грам отрицателни бактерии. То засяга зъбодържачия апарат, венците и костта около зъбите. Пародонталната инфекция е свързана и с други органи и системи - сърдечно-съдова система, ендокринна система, репродуктивна система и дихателна система, което прави пародонтозата сложно, многофазно заболяване. Възпалените пародонтални тъкани произвеждат големи количества противовъзпалителни цитокини, главно IL-1 β , IL-6, простагландин E2 и TNF- α , които имат системни ефекти в човешкия организъм. Изследванията показват, че бактериите, които причиняват възпалението на венците, всъщност могат да попаднат в кръвта и да се насочат към плода, което потенциално води до ПР и новородено с ниско тегло при раждане. Механизмът започва с вредните ефекти на ендотоксините, освободени от Грам-отрицателни бактерии, отговорни за пародонталната болест [4,19].

Какъв точно е механизмът на действие на пародонтита върху ПР не е напълно изяснен, но е ясно, че остро

възпаление води до ПР в голям процент от случаите, за което са набедени цитокините, които се произвеждат в отговор на локално възпаление. След дифузия на тези цитокини през кръвния поток, те са способни да оказват системни ефекти и дори да стимулират възпалителен отговор в майчино-феталното русло. Имайки предвид тези проучвания, е разглеждано и влиянието на лечението на пародонтозата и резултатите върху изхода на бременността. Анализите са противоречиви и незадоволителни. Въпреки терапията, не се доказва и наблюдава намаляване честотата на ПР при пациентки с възпаление на венците [17,20].

Вагинални инфекции

Известно е, че нормалната вагинална флора, включваща *Lactobacillus lactis*, има saniрац ефект във влагалищния тракт и запазването ѝ през бременността може да доведе до намаляване присъствието на често срещани за този период патогенни бактерии [37]. Поради стабилността на вагиналния микробиом след откриването на 16-S-rPHK чрез генно секвениране на вагиналните обитатели през бременността, се наблюдава намаляване честота на инфекциите в гениталния тракт [38]. При алкална вагинална среда се наблюдава по-висок процент на ПР, но в по-късни срокове. Това може да е резултат след бактериална вагиноза.

Разпространението на различни интравагинални микроорганизми при бременни жени, води до поява на хориоамнионит. Това се случва поради наличието на паразитни бактерии, които се развиват близо до влагалището по време на бременност. Въпреки това, дисбалансът във физиологичната генитална флора се счита за бактериална вагиноза. Хориоамнионитът се счита за една от основните причини за ПР, а има и множество доказателства за появата на хориоамнионит при бактериална вагиноза. В случай на бактериална вагиноза може да доведе до появата на вагинит, което допълнително да предизвика възпаление на феталните мембрани, което може да предизвика PPRM и раждане. Следователно, лечението и профилактиката на бактериалната вагиноза се счита за изключително важно при предотвратяването на ПР [22,24].

Едно от проучванията показва, че лечението на бактериална вагиноза с използване на антибиотици до 20 г.с. предотвратява ПР [39]. Но някои от проучванията също така разкриват, че не са наблюдавани превантивни ефекти върху преждевременното раждане, дори да се прилагат антибиотици за бактериална вагиноза. Метронидазолът се счита за един от най-ефективните антибиотици за бактериална вагиноза, но приложението му през бременността е ограничено и релативно относително. Може да се отчете, че различни групи изследователи са включили вариации в микробиологичния анализ сред жени с бактериална

вагиноза, но са регистрирани ограничения в ефективността на приложението на метронидазол за лечение на бактериална вагиноза и следователно рискът от спонтанно ПР е намален при бременните жени, засегнати от това състояние [40]. Лечението на бактериална вагиноза през бременността е частично ефективно с по-високи шансове за рецидив и хронифициране, породено от прекъсването на терапията и ограничението в използваните медикаменти, страничните ефекти от приложението им и резистентност на някои патогенни видове [20,25].

Съпътстващи заболявания бременността и усложнения на бременността

Голям процент от ПР (между 30 и 35%) настъпват поради усложнения на бременността като прееклампсия, гестационен диабет, интраутеринна ретардация на плода и други [3]. С навлизането и усъвършенстването на диагностичните методи, използвани в акушерството, се увеличава и процентът на откритите проблеми. Това води до решение за т.нар. ятрогенно ПР в полза на плода или майката.

В този ред на мисли, при скрининг за тези състояния и съответно програми за тяхното превантуване, се намаля и рискът от ПР [6]. Така при намалена честота на прееклампсия, ще се намали и процентът на усложненията в следствие от същата, което пък ще доведе до намаляване на ПР.

Трябва да се отчетат обаче и фалшиво позитивните резултати при използването на някои от методите за диагностика и неточните решения за прекъсване на бременността [30].

Заключение

ПР оказва значително въздействие върху здравето на новороденото, което налага употребата на прогностични методи, за да се оценят рисковите бременности, които е възможно да родят по-рано, или да осигури спокойствие на жените, които са изложени на по-малък риск от настъпването на такова. Няма единна система за скрининг преди раждането с висока чувствителност, която ефективно разпознава жените с висок риск от премагурно раждане, но също така и с висока специфичност, за да се избегнат ненужни лечения и високите разходи за болничен престой. В ежедневната практика е необходим лесен и бърз тест за предвиждане на ПР, а в допълнение и въвеждането на алгоритъм от методи за подобряване на клиничната прогноза.

Библиография

1. Romero R, Conde-Agudelo A, El-Refaie W, et al. Vaginal progesterone decreases preterm birth and neonatal morbidity and mortality in women with a twin gestation and a short cervix: an updated meta-analysis of individual patient data: Vaginal progesterone decreases preterm birth in twin gestation with short cervix. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(3):303–14.

2. Botsis D, Papagianni V, Vitoratos N, et al. Prediction of preterm delivery by sonographic estimation of cervical length. *Biol Neonate.* 2005;88(1):42–5.
3. Romero R, Gómez R, Chaiworapongsa T, Conoscenti G, Cheol Kim J, Mee Kim Y. The role of infection in preterm labour and delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2001;15(s2):41–56.
4. Romero R, Nicolaides KH, Conde-Agudelo A, et al. Vaginal progesterone decreases preterm birth \leq 34 weeks of gestation in women with a singleton pregnancy and a short cervix: an updated meta-analysis including data from the OPPTIMUM study: Vaginal progesterone decreases risk of preterm birth in singleton pregnancy with short cervix. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(3):308–17.
5. Romero R, Yeo L, Miranda J, Hassan SS, et al. A blueprint for the prevention of preterm birth: vaginal progesterone in women with a short cervix. *J Perinat Med.* 2013;41(1):27–44.
6. Beta J, Akolekar R, Ventura W, et al. Prediction of spontaneous preterm delivery from maternal factors, obstetric history and placental perfusion and function at 11-13 weeks: spontaneous preterm delivery. *Prenat Diagn.* 2011;31(1):75–83.
7. Catley C, Frize M, Walker CR, et al. Predicting high-risk preterm birth using artificial neural networks. *IEEE Trans Inf Technol Biomed.* 2006;10(3):540–9.
8. Mella MT, Berghella V. Prediction of preterm birth: cervical sonography. *Semin Perinatol [Internet].* 2009;33(5):317–24.
9. Schaaf JM, Ravelli ACJ, Mol BWJ, et al. Development of a prognostic model for predicting spontaneous singleton preterm birth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012;164(2):150–5.
10. Asmi S, Subramaniam K, Iqbal NV. A review of significant researches on prediction of preterm birth using uterine electromyogram signal. *Future Gener Comput Syst.* 2019;98:135–43.
11. Dekker GA, Lee SY, North RA, et al. Risk factors for preterm birth in an international prospective cohort of nulliparous women. *PLoS One.* 2012;7(7):e39154.
12. Greco E, Gupta R, Syngelaki A, et al. First-trimester screening for spontaneous preterm delivery with maternal characteristics and cervical length. *Fetal Diagn Ther.* 2012;31(3):154–61.
13. Dziadosz M, Bennett T-A, Dolin C, et al. Uterocervical angle: a novel ultrasound screening tool to predict spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(3):376.e1-376.e7.
14. Chang Y-K, Tseng Y-T, Chen K-T. The epidemiologic characteristics and associated risk factors of preterm birth from 2004 to 2013 in Taiwan. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20(1):201.
15. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin. Assessment of risk factors for preterm birth. *Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists.* Number 31, October 2001. (Replaces Technical Bulletin number 206, June 1995; Committee Opinion number 172, May 1996; Committee Opinion number 187, September 1997; Committee Opinion number 198, February 1998; and Committee Opinion number 251, January 2001). *Obstet Gynecol.* 2001;98(4):709–16.
16. MacDorman MF, Reddy UM, Silver RM. Trends in stillbirth by gestational age in the United States, 2006–2012. *Obstet Gynecol.* 2015;126(6):1146–50.
17. Kenny LC, Lavender T, McNamee R, et al. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcome: evidence from a large contemporary cohort. *PLoS One.* 2013;8(2):e56583.
18. Khalil A, Syngelaki A, Maiz N, et al. Maternal age and adverse pregnancy outcomes: A cohort study. *Obstet Gynecol Surv.* 2013;68(12):779–81.
19. Карамешева В. Оценка на риска и поведението при преждевременно раждане. Дисертационен труд. София. 2016.
20. Колев Н. Биохимични промени и трансвагинална ехография при

- предтерминно раждане. Дисертационен труд. МУ-Варна. 2015.
21. Сангева М. Честота и медико-социални аспекти на предтерминното раждане. Дисертационен труд. Пловдив. 2019.
 22. Goldenberg RL, Iams JD, Mercer BM, et al. The preterm prediction study: the value of new vs standard risk factors in predicting early and all spontaneous preterm births. NICHD MFMU Network. *Am J Public Health*. 1998;88(2):233–8.
 23. Robinson JN, Regan JA, Norwitz ER. The epidemiology of preterm labor. *Semin Perinatol*. 2001;25(4):204–14.
 24. Chen A, Yuan W, Meirik O, et al. Mifepristone-induced early abortion and outcome of subsequent wanted pregnancy. *Am J Epidemiol*. 2004;160(2):110–7.
 25. Temu TB, Masenga G, Obure J, et al. Maternal and obstetric risk factors associated with preterm delivery at a referral hospital in northern-eastern Tanzania. *Asian Pac J Reprod*. 2016;5(5):365–70.
 26. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012;379(9832):2162–72.
 27. Mercer BM, Goldenberg RL, Das A, et al. The preterm prediction study: a clinical risk assessment system. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;174(6):1885–93; discussion 1893–5.
 28. Moroz LA, Simhan HN. Rate of sonographic cervical shortening and the risk of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(3):234.e1–5.
 29. Flood B, Naeye RL. Factors that predispose to premature rupture of the fetal membranes. *JOGN Nurs*. 1984;13(2):119–22.
 30. Iams JD, Goldenberg RL, Mercer BM, et al. The preterm prediction study: can low-risk women destined for spontaneous preterm birth be identified? *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184(4):652–5.
 31. Castanon A, Landy R, Brocklehurst P, et al. Risk of preterm delivery with increasing depth of excision for cervical intraepithelial neoplasia in England: nested case-control study. *BMJ*. 2014;349(v05 3):g6223.
 32. Sasieni P, Castanon A, Landy R, et al. Risk of preterm birth following surgical treatment for cervical disease: executive summary of a recent symposium. *BJOG*. 2016;123(9):1426–9.
 33. Berghella V, Pereira L, Gariepy A, et al. Prior cone biopsy: prediction of preterm birth by cervical ultrasound. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(4):1393–7.
 34. Tedesco RP, Galvão RB, Guida JP, et al. The role of maternal infection in preterm birth: evidence from the Brazilian Multicentre Study on Preterm Birth (EMIP). *Clinics (Sao Paulo)*. 2020;75(e1508):e1508.
 35. Adverse outcome in pregnancy following amniotic fluid isolation of *Ureaplasma urealyticum*. *Prenatal Diagnosis*.
 36. van Baaren GJ, Mol BWJ. Re: Cervical length screening for prevention of preterm birth in singleton pregnancy with threatened preterm labor: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials using individual patient-level data. V. Berghella, M. Palacio, A. Ness, Z. Et al. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49: 322–329. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49(3):301–2
 37. Freitas AC, Chaban B, Bocking A, et al. The vaginal microbiome of pregnant women is less rich and diverse, with lower prevalence of Mollicutes, compared to non-pregnant women. *Sci Rep*. 2017;7(1):9212.
 38. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science*. 2014;345(6198):760–5.
 39. McDonald HM, Brocklehurst P, Gordon A. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(1):CD000262.
 40. Simcox R, Sin W-TA, Seed PT, et al. Prophylactic antibiotics for the prevention of preterm birth in women at risk: a meta-analysis: Antibiotics for the prevention of preterm birth. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2007;47(5):368–77.