

Прогнозирование преждевременных родов с использованием фосфорилированного протеина-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста.

Лиина Райконен

Главный врач, отдел акушерства и гинекологии, Университетский госпиталь Хельсинки

Резюме

Преждевременные роды (ПР) – одна из сложнейших проблем в акушерстве с серьёзными медицинскими, социальными, экономическими и гуманистическими последствиями. С целью выявления метода оценки риска ПР был изучен ряд маркеров. В идеальном случае маркер должен предсказывать риск ПР на ранних сроках беременности, но и в том случае, когда уже есть клинические признаки начала родовой деятельности, выявление группы женщин истинного риска по ПР обеспечит возможность определения тактики антенатального ведения тех пациенток, которые действительно нуждаются в лечении. В нескольких исследованиях, где изучалось использование экспресс-теста на основе фосфорилированного протеина-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста (ФСИФР-1), для оценки риска преждевременных родов (ПР) у женщин с одноплодной беременностью, было показано, что тест с высокой вероятностью позволяет исключить риск. Комбинация теста ФСИФР-1 с измерением длины шейки матки может улучшить точность определения риска ПР.

Ключевые слова

преждевременные роды, маркеры, предсказание, риск.

Сообщение о конфликте интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов

Получено: 1 июля 2011 **Принято:** 22 июля 2011 **Цитирование:** *European Obstetrics & Gynaecology*, 2011;6(2):95–9

Адрес для корреспонденции: Leena Rahkonen, Helsinki University Hospital, Department of Obstetrics and Gynaecology, Haartmaninkatu 2, 00029 HUS, Finland. E: leena.rahkonen@hus.fi

Поддержка: публикация данной статья была спонсирована Medix Biochemica. Точка зрения и мнение, выраженные в ней, принадлежат автору и не обязательно совпадают с таковыми компании Medix Biochemica

Преждевременные роды (ПР) происходят в 5–15% всех беременностей и, к сожалению, несмотря на то, что этой проблеме уделяется большое внимание, их число в последние десятилетия увеличилось. Эта патология имеет серьезные медицинские, экономические и социальные последствия. Наиболее часто это затрагивает новорожденных, родившихся ранее 34 недели гестации.

В структуре причин неонатальной смертности 75% занимают ПР, глубокая недоношенность в 50% случаев сопряжена с долговременной детской инвалидностью. Рождение экстремально недоношенного ребенка – это тяжелое психологическое и экономическое бремя не только для семьи, но и для системы здравоохранения. В целом, наибольшие средства требуются для выхаживания младенцев, родившимися между 28 и 32 неделями, но самые высокие индивидуальные затраты приходятся на глубоко и экстремально недоношенных детей.¹

Более чем половина всех ПР происходит у женщин, не имеющих очевидных факторов риска. Причина ПР часто неизвестна, хотя ряд факторов риска были выявлены и было показано, что существует группа женщин с более высоким риском преждевременных родов, чем в популяции.^{2,3}

Одной из главных задач в исследованиях, посвященных ПР, является поиск новых методов, пригодных для более ранней и эффективной диагностики этой патологии.^{4,5,6} Были изучены некоторые потенциальные маркеры в различных средах и тканях организма человека. Преимущество биохимических маркеров заключается в простоте и легкости определения в цервикальном или вагинальном секрете с минимальным дискомфортом для беременной женщины. С другой стороны, использование определенных биомаркеров может быть ограничено из-за наличия интерференции со многими субстанциями в цервико-вагинальном секрете. В качестве предикторов наиболее хорошо изучены бактериальный вагиноз, некоторые белки - фетальный фибронектин (fFN) и протеин-1, связывающий инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-1), а также цитокины в цервикальном секрете. Данная статья посвящена протеину-1, связывающему инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-1), и его использованию в качестве предиктора ПР.

Протеин-1, связывающий инсулиноподобный фактор роста, как биомаркер

ФСИФР-1 (IGFBP-1) синтезируется и секретируется клетками печени человека и плода, а также децидуальными клетками эндометрия во время беременности. Степень фосфорилирования ФСИФР-1 варьирует в различных тканях и средах организма человека, ФСИФР-1 с разной степенью фосфорилирования можно определить при помощи различных моноклональных антител.¹⁰

Фосфорилированную форму ФСИФР-1 (ФСИФР-1), продуцируемую децидуальной оболочкой (рис.1), можно обнаружить с использованием специфического моноклонального антитела (Mab 6303, Medix Biochemica, Kauniainen, Финляндия). Сокращения матки или вызванный инфекцией протеолиз приводит к разрушению ткани в области хориона - децидуальной

оболочки, в результате чего децидуальная форма ПСИФР-1 попадает в цервикальный или вагинальный секрет.¹⁰ Был разработан иммунохроматографический прикроватный экспресс-тест (тест Актим Партус, Medix Biochemica), определяющий фПСИФР-1 (≥ 10 мкг/л), и предназначенный для оценки риска ПР. В амниотической жидкости преобладающей формой является нефосфорилированный ПСИФР-1, хотя присутствуют и другие, фосфорилированные формы. Однако, формы с высокой степенью фосфорилирования в амниотической жидкости отсутствуют (рис.1). Концентрация ПСИФР-1 в амниотической жидкости очень высока, в 100-1000 раз выше, чем в сыворотке беременной женщины. Очень высокие уровни ПСИФР-1 обнаруживаются в амниотической жидкости уже на ранних сроках беременности.^{10,11} Иммуноэнзимометрический анализ с использованием специфического моноклонального антитела (Mab 6305, Medix Biochemica, Kaupiainen, Финляндия), позволяет определить все нефосфорилированные и фосфорилированные в низкой степени формы ПСИФР-1 в вагинальном секрете. Обнаружение этих форм (нефосфорилированных) во влагалищных выделениях служит маркером преждевременного разрыва плодных оболочек (ПРПО).^{12,13} С этой целью используют прикроватный экспресс-тест (Актим ПРОМ тест, Medix Biochemica) с пределом обнаружения 25 мкг/л. На результаты обоих тестов не влияет присутствие мочи или семенной жидкости, поскольку ПСИФР-1 не содержится в этих биологических жидкостях. Наряду с этим было показано, что на результаты теста Актим ПРОМ не оказывает влияния наличие кровянистых выделений.^{12,14,15,16} С другой стороны, кровянистые выделения могут интерферировать с тестом Актим Партус, так как фосфорилированные формы ПСИФР-1 преобладают в децидуальной оболочке и материнской крови.⁹

Таблица 1: Тест для выявления фосфорилированного протеина-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста, в оценке риска преждевременных родов у женщин с симптомами родовой деятельности

| Исследование | Число пациенток | Сроки проведения теста, неделя гестации | Исход | Чувствительность, (%) | Специфичность, (%) | ПЦПР (%) | ПЦОР (%) |
|---------------------------------|-----------------|---|------------|-----------------------|--------------------|----------|----------|
| Роды в течение 7-14 дней | | | | | | | |
| Azlin et al., 2010 | 51 | 24-36 | 7 дней | 80.0 | 93.5 | 57.1 | 97.7 |
| Brik et al., 2010 | 276 | 24-34 | 7 дней | 73.1 | 66.2 | 21.8 | 95.0 |
| Lembet et al., 2002 | 54 | 20-36 | 7 дней | 93.8 | 85.0 | 83.3 | 94.1 |
| Eroglu et al., 2007 | 51 | 24-35 | 7 дней | 83.3 | 84.4 | 41.7 | 97.4 |
| Kwek et al., 2004 | 47 | 23-33 | 7 дней | 83.3 | 73.3 | 55.6 | 91.7 |
| Ting et al., 2007 | 94 | 24-34 | 7 дней | 69.0 | 78.0 | 39.0 | 92.0 |
| Tanir et al., 2009 | 68 | 24-37 | 7 дней | 93.3 | 79.2 | 56.0 | 97.6 |
| Rahkonen et al., 2009* | 246 | 22-34 | 14 дней | 71.4 | 87.0 | 13.9 | 99.0 |
| Tanir et al., 2009 | 68 | 24-37 | 14 дней | 60.7 | 80.0 | 68.0 | 74.4 |
| Ting et al., 2007 | 94 | 24-34 | 14 дней | 72.0 | 80.0 | 46.0 | 92.0 |
| Роды ранее 32-37 недели | | | | | | | |
| Brik et al., 2010 | 276 | 24-34 | <32 недель | 76.2 | 65.5 | 18.4 | 96.4 |
| Brik et al., 2010 | 276 | 24-34 | <34 недель | 59.0 | 66.0 | 23.4 | 88.6 |
| Rahkonen et al., 2009* | 246 | 22-34 | <34 недель | 50.0 | 86.9 | 13.9 | 97.6 |
| Tanir et al., 2009 | 68 | 24-37 | <34 недель | 70.4 | 74.5 | 48.0 | 88.8 |
| Elizur et al., 2005 | 64 | 24-35 | <35 недель | 81.8 | 64.1 | 32.1 | 94.4 |
| Eroglu et al., 2007 | 51 | 24-35 | <35 недель | 70.0 | 87.8 | 58.3 | 92.3 |
| Kwek et al., 2004 | 47 | 23-33 | <36 недель | 73.7 | 82.6 | 77.8 | 79.2 |
| Akercan et al., 2004 | 77 | 24-36 | <37 недель | 78.0 | 87.0 | 73.0 | 90.0 |
| Altinkaya et al., 2009 | 105 | 24-35 | <37 недель | 70.0 | 87.1 | 56.0 | 92.5 |
| Elizur et al., 2005 | 51 | 24-35 | <37 недель | 69.6 | 70.7 | 57.1 | 80.5 |
| Lembet et al., 2002 | 54 | 20-36 | <37 недель | 89.5 | 94.1 | 94.4 | 88.9 |
| Paternoster et al., 2007 | 109 | 22-34 | <37 недель | 69.2 | 90.5 | 50.0 | 95.6 |
| Paternoster et al., 2009 | 210 | 24-34 | <37 недель | 52.9 | 89.2 | 48.7 | 90.8 |

ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата; ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата; * был использован количественный иммуноэнзимометрический тест (IEMA) на фосфорилированный протеин-1, связывающий инсулиноподобный фактор роста

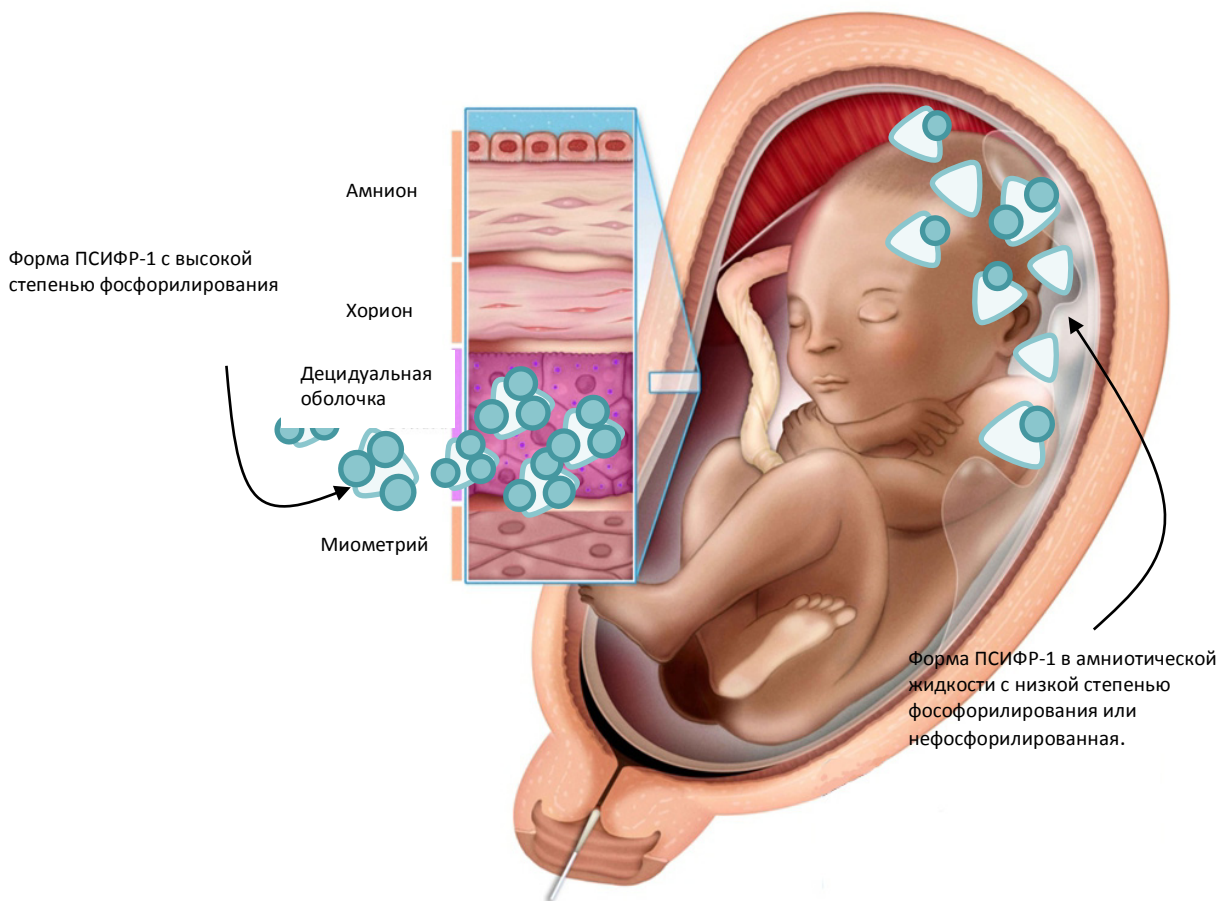


Рис.1 Специфические моноклональные антитела позволяют распознать различные фосфорилированные формы протеина-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста, в амниотической жидкости и в децидуальной области.

Фосфорилированный протеин -1, связывающий инсулиноподобный фактор роста, как предиктор преждевременных родов

Повышение концентрации фПСИФР-1 (≥ 10 мкг/л) в цервикальном отделяемом является маркером зрелости шейки матки на поздних сроках беременности.¹⁷ В различных работах изучалась возможность использования экспресс-теста на основе фПСИФР-1 в оценке риска ПР у женщин с симптомами при одноплодной беременности (таблица 1).¹⁸⁻²⁹ Чувствительность метода находится в диапазоне 50-90%, а прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР) составляет 79–98%. Таким образом, данный тест является самым чувствительным в прогнозировании наступления ПР в течение последующих 7 дней.^{18,20,24} Этот тест менее изучен при многоплодной беременности, между положительными и отрицательными результатами теста в таких случаях не наблюдалось достоверных различий.²¹ Однако, в одном из недавних исследований было показано, что у женщин, беременных двойней, при отсутствии иных акушерских проблем отрицательный результат теста означал низкую вероятность родов до 34 недели беременности.³⁰

Одним из наиболее хорошо изученных маркеров для оценки риска ПР является фетальный фибронектин (ФФ). Фетальный фибронектин определяют иммунохроматографическим методом с пределом обнаружения 50 мкг/л в пробах, взятых в цервикальном канале или в заднем своде влагалища.^{31,32} Точность теста на фетальный фибронектин в прогнозировании риска спонтанных ПР варьируется.⁶ Он наиболее информативен для прогноза наступления спонтанных преждевременных родов в ближайшие 7 - 10 дней после проведения теста у женщин с симптомами ПР.^{32,33} Прямые сравнительные исследования двух тестов показали, что точность прогнозирования начала преждевременных родов при помощи тестов на фПСИФР-1 и ФФ является практически одинаковой (таблица 2).^{22,24,34}

Таблица 2: Сравнительные исследования прогностической ценности в отношении преждевременных родов экспресс-тестов на фосфорилированный протеин-1, связывающий инсулиноподобный фактор роста, и фетальный фибронектин

| Исследование | Число пациенток | Срок проведения теста, недели беременности | Исход | Метод | Чувствительность, % | Специфичность, % | ПЦПР (%) | ПЦОР (%) |
|---------------------------------|-----------------|--|----------|--------------|---------------------|------------------|----------|----------|
| Роды в течение 7-14 дней | | | | | | | | |
| Eroglu et al., 2007 | 51 | 24-35 | 7 дней | Актим Партус | 83.3 | 84.4 | 41.7 | 97.4 |
| | | | | ФФ | 83.3 | 80.0 | 35.7 | 97.3 |
| Riboni et al., 2011 | 210 | 24-34 | 7 дней | Актим Партус | 50.0 | 83.7 | 10.8 | 97.7 |
| | | | | ФФ | 50.0 | 80.2 | 9.1 | 97.6 |
| Ting et al., 2007 | 94 | 24-34 | 7 дней | Актим Партус | 69.0 | 78.0 | 39.0 | 92.0 |
| | | | | ФФ | 56.0 | 76.0 | 32.0 | 89.0 |
| Ting et al., 2007 | 94 | 24-34 | 14 дней | Актим Партус | 72.0 | 80.0 | 46.0 | 92.0 |
| | | | | ФФ | 61.0 | 78.0 | 39.0 | 89.0 |
| Роды ранее 32-37 недели | | | | | | | | |
| Riboni et al., 2011 | 210 | 24-34 | <34 нед. | Актим Партус | 64.3 | 85.7 | 24.3 | 97.1 |
| | | | | ФФ | 62.5 | 82.5 | 22.7 | 96.4 |
| Eroglu et al., 2007 | 51 | 24-35 | <35 нед. | Актим Партус | 70.0 | 87.8 | 58.3 | 92.3 |
| | | | | ФФ | 70.0 | 82.9 | 50.0 | 91.9 |
| Riboni et al., 2011 | 210 | 24-34 | <37 нед. | Актим Партус | 52.9 | 89.2 | 48.7 | 90.8 |
| | | | | ФФ | 50.0 | 85.9 | 45.5 | 88.0 |

ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата; ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата; ФФ – фетальный фибронектин

Была также изучена прогностическая ценность сочетания УЗ-измерения длины шейки матки и проведения теста Актим Партус (таблица 3). В одном исследовании, включающем УЗ-измерение длины шейки матки и тест Актим Партус у женщин с симптомами ПР, было установлено, что положительный результат теста и длина цервикального канала менее 26 мм являются независимыми предикторами ПР.²⁶ Eroglu и соавт. показали, что короткая шейка матки и тест Актим Партус имеют аналогичную прогностическую ценность отрицательного результата – 91,1% и 92,3% соответственно.²² Проведение теста Актим Партус в дополнение к измерению длины шейки матки (за пороговое значение принимали 25 мм) увеличивает чувствительность последнего метода в отношении оценки риска ПР в ближайшие 7 дней с 66,7% до 80 %. Наши исследования свидетельствуют о том, что использование лишь одного из методов (измерение длины шейки матки или тест Актим Партус) имеет более низкую чувствительность прогнозирования риска преждевременных родов (ПР), чем суждение врача, но при выявлении пациенток с низким риском ПР отрицательный результат теста на фПСИФР-1 обладает более высокой прогностической ценностью отрицательного результата по сравнению с длиной шейки матки менее 25 мм и клинической оценкой, включая УЗ-обследование.²⁹ Таким образом, прикроватный экспресс-тест на обнаружение фПСИФР-1 может быть ценной альтернативой УЗ-измерению длины шейки матки и использоваться в комбинации с клинической оценкой риска преждевременных родов, в особенности, если в наличии нет УЗ-оборудования, или если квалификация врача УЗ-диагностики недостаточна.

Таблица 3: Комбинация теста на фосфорилированный протеин-1, связывающий инсулиноподобный фактор роста, и длины шейки матки в прогнозировании преждевременных родов

| Исследование | Число пациенток | Срок проведения теста, недели беременности | Исход | Метод | Чувствительность (%) | Специфичность (%) | ПЦПР (%) | ПЦОР (%) |
|---------------------------------|-----------------|--|------------------------|--|----------------------|-------------------|----------|----------|
| Роды в течение 7-14 дней | | | | | | | | |
| Azlin et al., 2010 | 51 | 24-35 | 7 дней | фПСИФР-1 (≥ 10 мкг/л) | 80.0 | 93.5 | 57.1 | 97.7 |
| | | | | ДШМ <25 мм | 80.0 | 71.7 | 23.5 | 97.1 |
| | | | | ДШМ <25 мм и фПСИФР-1 (≥ 10 мкг/л) | 80.0 | 97.8 | 80.0 | 97.8 |
| Eroglu et al., 2007 | 51 | 24-35 | 7 дней | фПСИФР-1 (≥ 10 мкг/л) | 83.3 | 84.4 | 41.7 | 97.4 |
| | | | | ДШМ <25 мм | 66.7 | 88.9 | 44.4 | 95.2 |
| | | | | ДШМ <25 мм и фПСИФР-1 (≥ 10 мкг/л) | 80.0 | 97.1 | 80.0 | 97.1 |
| Rahkonen et al., 2009* | 246 | 22-34 | 14 дней | фПСИФР-1 (≥ 10 мкг/л) | 71.4 | 87.0 | 13.9 | 99.0 |
| | | | | ДШМ <25 мм | 57.1 | 94.1 | 22.2 | 98.7 |
| | | | | ДШМ <25 мм и фПСИФР-1 (≥ 10 мкг/л) | 42.9 | 99.6 | 75.0 | 98.3 |
| | | | <34 нед. неднеденедель | фПСИФР-1 (≥ 10 мкг/л) | 50.0 | 86.9 | 13.9 | 97.6 |
| | | | | ДШМ <25 мм | 40.0 | 94.1 | 22.2 | 97.4 |
| | | | | ДШМ <25 мм и фПСИФР-1 (≥ 10 мкг/л) | 30.0 | 99.6 | 75.0 | 97.1 |
| Paternoster et al., 2009 | 210 | 24-34 | <37 нед. | фПСИФР-1 (≥ 10 мкг/л) | 52.9 | 89.2 | 48.7 | 90.8 |
| | | | | ДШМ <26 мм | 86.4 | 71.9 | 34.5 | 96.8 |
| | | | | ДШМ <26 мм и фПСИФР-1 (≥ 10 мкг/л) | 40.1 | 96.1 | 64.3 | 90.4 |

ДШМ - Длина шейки матки; ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата; ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата; * был использован количественный иммуноэнзимометрический тест (IEMA) на фосфорилированный протеин-1, связывающий инсулиноподобный фактор роста

Фосфорилированный протеин-1, связывающий инсулиноподобный фактор роста, на ранних сроках беременности

Мы впервые исследовали уровень фПСИФР-1 в цервикальном и влагалищном секретах на ранних сроках беременности^{29,35} с целью оценки его потенциала в качестве раннего предиктора риска ПР. В исследовании было включено 5180 беременных женщин без симптомов ПР, проходивших УЗ-скрининг первого (между 12+0 и 13+6 недель) и второго (между 18+0 и 20+6 недель) триместров. Образцы для исследования забирались из влагалища и шейки матки.

Во-первых, мы определили, что хотя диапазон концентрации фПСИФР-1, измеренный иммуноэнзимометрическим методом (IEMA), был примерно одинаков в вагинальном и цервикальном образцах в первом и середине второго триместров, этот белок в обоих триместрах в 2 раза чаще обнаруживался в цервикальных образцах, чем в пробах из влагалища, причем средняя концентрация фПСИФР-1 была значительно выше в образцах из шейки матки. Таким образом, наши данные ясно демонстрируют, что место забора образца следует обдумывать и выбирать тщательно, если фПСИФР-1 используют как маркер децидуальной клеток в научных и клинических целях. Во-вторых, мы определили, что повышенный уровень фПСИФР-1 (≥ 10 мкг/л) в первом триместре является независимым маркером риска последующих спонтанных ПР. При этом риск рождения глубоко недоношенного ребенка (менее 32 недель гестации) был почти четырехкратным.

Фосфорилированный протеин-1, связывающий инсулиноподобный фактор роста, не высвобождается из децидуальных клеток при половых контактах

Поскольку контаминирующие вещества могут влиять на качество определения биохимических маркеров, был изучен уровень ПСИФР-1 в биологических жидкостях, которые потенциально могут загрязнять образцы из шейки матки или влагалища. В семенной жидкости была найдена очень низкая или ниже предела обнаружения концентрация ПСИФР-1.¹² Это позволяет предположить, что половые контакты не влияют на результаты теста, хотя ранее данная проблема не изучалась.

В группе женщин, которые были включены нами в исследование, одна пятая пациенток имела половые контакты за 48 часов до забора образца, и это не оказало влияния на концентрацию фПСИФР-1 во влагалище или в шейке матки. Наше исследование подтверждает, что фПСИФР-1 является надежным маркером, даже после половых контактов.^{29,35} С другой стороны, семенная жидкость содержит высокую концентрацию фетального фибронектина – другого маркера оценки риска преждевременных родов. Это может привести к искажению результатов теста на фетальный фибронектин, и именно поэтому данный тест не рекомендуется для использования у женщин, которые имели половые контакты за 24 часа до его проведения.^{31,36}

Обсуждение

Преждевременные роды и их предотвращение остаются важной проблемой в акушерстве. В идеале, в антенатальном периоде наиболее интенсивные терапевтические мероприятия, направленные на сохранение беременности, следует проводить в отношении тех пациенток, которые с наибольшей вероятностью получают пользу от профилактического лечения. Для достижения этой цели необходимы точные методы прогнозирования ПР у беременных без симптомов или с угрожающими преждевременными родами.

Потенциал теста Актим Партус для прогнозирования ПР на ранних сроках беременности нуждается в дальнейшем изучении. В проведенных исследованиях частота ПР была очень низка, как это видно из данных о числе случаев ПР. В особенности у беременных без симптомов частота наступления ПР очень низка, так что выявление прогностических факторов требует включения в исследования большого числа беременных женщин.

Исследования фПСИФР-1 показали, что этот маркер можно использовать в качестве быстрого и легко выполнимого метода оценки потенциального риска ПР в группе пациенток с симптомами. При наличии симптомов может уже не удастся остановить каскад изменений, приводящий к преждевременным родам, но существует возможность их отсрочки. Поэтому в ряде ситуаций даже у женщин с симптомами прогнозирование ПР имеет важное клиническое значение. Надлежащие терапевтические действия в антенатальном периоде способствуют снижению перинатальной заболеваемости и летальности, а успех этих действий находится в прямой зависимости от ранней диагностики. Эти мероприятия включают перевод женщин с высоким риском ПР в соответствующие клиники, где есть отделения интенсивной терапии для новорожденных. Во-вторых, точная ранняя диагностика ПР помогает выбрать более точно верный момент времени для назначения глюкокортикоидов, поскольку эффект от их применения не превышает 7 дней.^{37,38} В-третьих, может быть назначена токолитическая терапия для пролонгации беременности, позволяющая обеспечить достаточный задел времени для перевода пациентки и назначения стероидов. С другой стороны, отрицательный результат теста позволит избежать ненужной терапии токолитиками. Это представляется весьма важным с точки зрения исключения значительных побочных эффектов, связанных с их применением.

В клинических исследованиях маркера фПСИФР-1 было установлено, что у большинства пациенток с симптомами ПР результат теста Актим Партус был отрицательным. Высокая прогностическая ценность отрицательного результата этого теста означает, что вероятность преждевременных родов у таких пациенток крайне низка. Это позволяет сфокусировать внимание врачей на пациентках из истинной группы высокого риска по ПР, которые получают от этого наибольшую пользу.

1. Nuffield Council on Bioethics. 2007. Critical care decisions in fetal and neonatal medicine: Ethical issues, 2010. Available at: www.nuffieldbioethics.org/go/ourwork/neonatal/publication_406.html (accessed 2 September 2011).
2. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R, Epidemiology and causes of preterm birth, *Lancet*, 2008;371:75–84.
3. Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, et al., The preterm parturition syndrome, *BJOG*, 2006;113(Suppl. 3),17–42.
4. Goldenberg RL, Goepfert AR, Ramsey PS, Biochemical markers for the prediction of preterm birth, *Am J Obstet Gynecol*, 2005;192:S36–46.
5. Vogel I, Thorsen P, Curry A, et al., Biomarkers for the prediction of preterm delivery, *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2005;84:516–25.
6. Honest H, Forbes CA, Duree KH, et al., Screening to prevent spontaneous preterm birth: Systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling, *Health Technol Assess*, 2009;13:1–627.
7. Koistinen R, Angervo M, Leinonen P, et al., Phosphorylation of insulin-like growth factor-binding protein-1 increases in human amniotic fluid and decidua from early to late pregnancy, *Clin Chim Acta*, 1993;215:189–99.
8. Westwood M, Gibson JM, Davies AJ, et al., The phosphorylation pattern of insulin-like growth factor-binding protein-1 in normal plasma is different from that in amniotic fluid and changes during pregnancy, *J Clin Endocrinol Metab*, 1994;79:1735–41.
9. Martina NA, Kim E, Chitkara U, et al., Gestational age dependent expression of insulin-like growth factor-binding protein-1 (IGFBP-1) phosphoisoforms in human extraembryonic cavities, maternal serum, and decidua suggests decidua as the primary source of IGFBP-1 in these fluids during early pregnancy, *J Clin Endocrinol Metab*, 1997;82:1894–8.
10. Rutanen EM, Insulin-like growth factors in obstetrics, *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2000;12:163–8.
11. Wathen NC, Egembah S, Campbell DJ, et al., Levels of insulin-like growth factor-binding protein-1 increase rapidly in amniotic fluid from 11 to 16 weeks of pregnancy, *J Endocrinol*, 1993;137:R1–R4.
12. Rutanen EM, Pekonen F, Karkkainen T, Measurement of insulin-like growth factor binding protein-1 in cervical/vaginal secretions: Comparison with the ROM-check membrane immunoassay in the diagnosis of ruptured fetal membranes, *Clin Chim Acta*, 1993;214:73–81.
13. Lockwood CJ, Wein R, Chien D, et al., Fetal membrane rupture is associated with the presence of insulin-like growth factor-binding protein-1 in vaginal secretions, *Am J Obstet Gynecol*, 1994;171:146–50.
14. Rutanen EM, Karkkainen TH, Lehtovirta J, et al., Evaluation of a rapid strip test for insulin-like growth factor binding protein-1 in the diagnosis of ruptured fetal membranes, *Clin Chim Acta*, 1996;253:91–101.
15. Kubota T, Takeuchi H, Evaluation of insulin-like growth factor binding protein-1 as a diagnostic tool for rupture of the membranes, *J Obstet Gynecol Res*, 1998;24:411–7.
16. Erdemoglu E, Mungan T, Significance of detecting insulin-like growth factor binding protein-1 in cervicovaginal secretions: Comparison with nitrazine test and amniotic fluid volume assessment, *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2004;83:622–6.
17. Nuutila M, Hiilesmaa V, Karkkainen T, et al., Phosphorylated isoforms of insulin-like growth factor binding protein-1 in the cervix as a predictor of cervical ripeness, *Obstet Gynecol*, 1999;94:243–9.
18. Lembet A, Eroglu D, Ergin T, et al., New rapid bedside test to predict preterm delivery: Phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 in cervical secretions, *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2002;81:706–12.
19. Akercan F, Kazandi M, Sendag F, et al., Value of cervical phosphorylated insulinlike growth factor binding protein-1 in the prediction of preterm labor, *J Reprod Med*, 2004;49:368–72.
20. Kwek K, Khi C, Ting HS, Yeo GS, Evaluation of a bedside test for phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 in preterm labour, *Ann Acad Med Singapore*, 2004;33:780–3.
21. Elizur SE, Yinon Y, Epstein GS, et al., Insulin-like growth factor binding protein-1 detection in preterm labor: Evaluation of a bedside test, *Am J Perinatol*, 2005;22:305–9.
22. Eroglu D, Yanik F, Oktem M, et al., Prediction of preterm delivery among women with threatened preterm labor, *Gynecol Obstet Invest*, 2007;64:109–16.
23. Paternoster DM, Muresan D, Vitulo A, et al., Cervical pIGFBP-1 in the evaluation of the risk of preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2007;86:151–5.
24. Ting HS, Chin PS, Yeo GS, 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 Singapore*, 2007;36:399–402.
25. Altinkaya O, Gungor T, Ozat M, et al., Cervical phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 in prediction of preterm delivery, *Arch Gynecol Obstet*, 2009;279:279–83.
26. Paternoster D, Riboni F, Vitulo A, et al., Phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 in cervical secretions and sonographic cervical length in the prediction of spontaneous preterm delivery, *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2009;34:437–40.
27. Tanir HM, Sener T, Yildiz Z, Cervical phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 for the prediction of preterm delivery in symptomatic cases with intact membranes, *J Obstet Gynaecol Res*, 2009;35:66–72.
28. Brik M, Hernandez AI, Pedraz CC, Perales A, Phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 and cervical measurement in women with threatening preterm birth, *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2010;89:268–74.
29. Rahkonen L, Unkila-Kallio L, Rutanen E-M, Paavonen J, Factors affecting decidual IGFBP-1 concentrations in the vagina and cervix in the first and mid-second trimester of pregnancy, *BJOG*, 2009;116:45–54.
30. Adeyemi O, Osoba L, The role of phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 in predicting pre-term labour in twin pregnancies, *J Obstet Gynecol*, 2010;30:571–3.
31. Honest H, Bachmann LM, Gupta JK, et al., Accuracy of cervicovaginal fetal fibronectin test in predicting risk of spontaneous preterm birth: Systematic review, *BMJ*, 2002;325:301.
32. Stafford IP, Garite TJ, Dildy GA, et al., A comparison of speculum and non-speculum collection of cervicovaginal specimens for fetal fibronectin testing, *Am J Obstet Gynecol*, 2008;199:131.e1–e4.
33. Goldenberg RL, Iams JD, Mercer BM, et al., What we have learned about the predictors of preterm birth, *Semin Perinatol*, 2003;27:185–93.
34. Riboni F, Vitulo A, Dell’avanzo M, et al., Biochemical markers predicting pre-term delivery in symptomatic patients: phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 and fetal fibronectin, *Arch Gynecol Obstet*, 2011;[Epub ahead of print].
35. Rahkonen L, Rutanen E-M, Nuutila M, et al., Elevated concentrations of decidual insulin-like growth factor binding protein-1 in cervical fluid in early and mid-pregnancy are associated with an increased risk of spontaneous preterm delivery, *BJOG*, 2010;117:701–10.
36. Shimoya K, Hashimoto K, Shimizu T, et al., Effect of sexual intercourse on fetal fibronectin concentration in cervicovaginal secretions, *Am J Obstet Gynecol*, 1998;179:255–6.
37. Murphy K, Aghajafari F, Hannah M, Antenatal corticosteroids for preterm birth, *Semin Perinatol*, 2001;25:341–7.
38. Crowther CA, Harding JE, Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease, *Cochrane Database Syst Rev*, CD003935, 2011.