МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

На правах рукописи

Агаян Рузан Арменовна

ИСХОДНЫЙ СОМАТИЧЕСКИЙ СТАТУС КАК ПРЕДИКТОР ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ: ВЛИЯНИЕ НА РЕПРОДУКТИВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1.4 — акушерство и гинекология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
доцент

М.Д. Андреева

Краснодар – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

Стр.

ВВЕДЕНИЕ 4

ГЛАВА 1. СОМАТИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ КАК ПРЕДИКТОР ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ (обзор литературы) 12

1.1. Факторы риска и предикторы преждевременных родов 13

1.2. Влияние соматической патологии на развитие ПР 16

1.3. Микробиота кишечника, влагалища, плаценты и эндометрия беременных в зависимости от срока родов 17

1.4. Ферментативная активность системы мать-плод, её роль в развитии преждевременных родов 30

ГЛАВА 2. ДИЗАЙН, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 36

2.1 Дизайн исследования 36

2.2. Ретроспективный анализ историй с экстремально ранними преждевременными родами 39

2.3. Клинические методы обследования 39

2.4. Лабораторные методы исследования 40

2.5. Определение штаммов лактобактерий и диагностика бактериального вагиноза у родильниц при интактных плодных оболочках 41

2.6. Статистический анализ 41

ГЛАВА 3. ВЛИЯНИЕ СОМАТИЧЕСКОГО СТАТУСА НА РАЗВИТИЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ 43

3.1. Ретроспективный анализ историй родильниц с экстремально ранними преждевременными родами 43

3.2. Характеристика беременных, родивших в срок и преждевременно 45

3.3. Заболеваемость в клинических группах 54

3.4 Течение настоящей беременности 62

3.5. Биохимический профиль родильниц клинических групп 84

3.6. Иммунологические показатели у родильниц в клинических

группах 90
3.7. Микронутриентный состав крови в группах исследования 93
3.8. Корреляционный анализ в клинических группах 97
ГЛАВА 4. ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННО И В СРОК (собственные данные) 101
4.1. Характеристика детей, рожденных в различные сроки гестации 101
4.2. Сравнение показателей ферментативной активности матерей и новорожденных 107
4.3. Корреляции между материнскими и плодовыми показателями ферментами 109
ГЛАВА 5. ПОСТРОЕНИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ 112
5.1. Построение модели прогнозирования срока родов 112
5.2. Внедрение прогнозной модели в практику 119
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 121
ВЫВОДЫ 133
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 135
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 136
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 137

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертации

Преждевременные роды (ПР) являются многофакторной проблемой, что предполагает использование мультидисциплинарного подхода, они являются одной из наиболее значимых клинических проблем среди акушеров во всем мире [96, 175]. Частота ПР, составляя около 12-13% в США и 5-9% в других развитых странах, продолжает увеличиваться в России, оставаясь в последние годы (2020-2021 г.г.) на уровне 4,5%. К факторам риска спонтанных ПР относят предшествовавшие преждевременные роды, черную расу, болезни периодонта, низкий индекс массы тела (ИМТ) у матери [13]. Короткая шейка матки и повышенный уровень цервикально-влагалищного фетального фибронектина, являются сильными предикторами спонтанных преждевременных родов [65, 88]. Сочетание клинических, социально-экономических и патофизиологических аспектов определяет сложный патогенез ПР. P. Deindl и A. Diemert подчеркивают особенности этого гетерогенного синдрома [72].

Сегодня поиск предиктора ПР – заветное желание многих исследователей и клиницистов. S. Pizzella et al. (2020) направили свои усилия на оценку визуализации шейки матки методом сканирования в серой шкале (B-mode), проведения Рамановской спектроскопии (Raman spectroscopy) и фото-акустической эндоскопии в свете их преимуществ и недостатков в оценке цервикального ремоделирования. Считают, что комбинация нескольких методик визуализации в сочетании с клинической и эпидемиологической оценкой, могут представлять потенциальную пользу в качестве предиктора преждевременных родов [90]. В недавней публикации 2020 года, L.S. Petersen et al. обсуждали концепцию иммунологических часов беременности, включающую синхронизацию и последовательную адаптацию фетального, плацентарного и материнского водителей ритма [126]. Поскольку дисфункция адаптации материнской иммунной системы связана с инициацией ПР, E.S. Green и P.C. Arck изучили современные данные о

взаимосвязи между фетальной и материнской системами и их роли в иммунопатогенезе ПР, воспалении плодных оболочек и преждевременном разрыве плодного пузыря, а проявления хориоамнионита рассматривали как первый удар воспаления [98, 129, 134]. Авторами обсуждаются доступные доказательства, что ПР являются результатом сбоя иммунной толерантности мать-плод. Соответственно, причинами этого могут быть различные состояния, в том числе и болезни матери. Постнатальное столкновение рожденных раньше срока новорожденных с госпитальной флорой, используемых в терапии устройств, лекарственных препаратов, парентерального питания, перенесенной гипоксией или гипероксией могут воссоздать некий второй удар воспалительной реакции [134]. В этой связи зрелость ферментных систем плода и новорожденного играет огромную роль в постнатальной его адаптации. Выяснение механизмов, которые влияют на ферментную систему, является актуальной задачей.

Степень разработанности темы

Исследование семейства гликан-связывающих протеинов - контролеров фетально-материнской иммунной толерантности, глико-иммунного пути регулирования ранних ПР могло бы обеспечить перспективы в их лечении [142]. E. Bayar et al. (2020) исследовали микробиом-обусловленные изменения во время беременности, глубокому анализу подвергнуты сложные взаимоотношения между влагалищным микробиомом при беременности и его связи с ПР [156, 157]. Фетальная терапия может улучшить перинатальную выживаемость или предупредить долгосрочные тяжелые дефекты. I. Valenzuela et al., провели детальный анализ [93] и показали, что ПР в общей акушерской популяции носят многофакторный характер и инициируются различными механизмами, приводящими к общему патогенезу системного или децидуального воспаления. Помимо общеизвестных факторов риска неблагоприятных исходов беременности, таких как возраст, этническая принадлежность, социально-экономический статус и ИМТ, особое место отводится поиску новых факторов.

Поставленные цели могут быть достигнуты при условии понимания патогенеза многофакторной природы преждевременных родов. Именно поэтому, усилия значительного количества исследователей сегодня направлены на поиск маркеров и медиаторов наступления преждевременных родов, которые обусловлены гестационными осложнениями.

Цель исследования - улучшить материнские и перинатальные исходы путем определения корреляции между частотой гестационных осложнений и наиболее значимыми предикторами преждевременных родов с учетом их влияния на мать и плод.

Задачи исследования

1. Выявить наиболее значимые на современном этапе развития акушерской науки предикторы преждевременных родов, с учетом особенностей гинекологического и соматического анамнеза.
2. Определить влияние выявленных предикторов преждевременных родов на репродуктивное здоровье матери и состояние новорожденного.
3. Определить клинико-лабораторные показатели у родильницы и у новорожденного, влияющие на течение послеродового периода у матери и постнатальное развитие ребенка.
4. Определить особенности микробиоты влагалища и ферментного состава крови матери, а также их влияние на состояние новорожденного в зависимости от наличия гестационных осложнений.
5. На основе математического анализа определить связь между гестационными осложнениями и постнатальным развитием ребенка.
6. Создать математическую модель прогнозирования развития преждевременной родовой деятельности у беременных с гестационными осложнениями.

Научная новизна

Впервые проведен многофакторный анализ особенностей гинекологического и соматического анамнезов у женщин с ПР и доказана

статистически значимая разница, по сравнению с родившими в срок, в возрасте менархе (p=0,000), объеме менструальной кровопотери (p=0,039), болезненности менструаций (p=0,021), а также в частоте перенесенных инфекционных заболеваний в пубертатном периоде (p=0,000), особенно при экстремально ранних преждевременных родах.

Впервые выявлены особенности микробиоты влагалища у женщин с преждевременными родами, заключающиеся в снижении в ее составе уровня *L. crispatus* при нормальном содержании *L .iners*, что способствует развитию патогенов и нарушает влагалищный биотоп.

Впервые на основе изучения биохимических маркеров доказано, что низкие концентрации щелочной фосфатазы (ЩФ) с одновременным повышением уровней лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и С-реактивного белка (СРБ) у беременных с гестационными осложнениями являются предиктором преждевременных родов.

Впервые установлена связь низких концентраций щелочной фосфатазы, как предиктора преждевременных родов, с железодефицитной анемией и дефицитом магния. Рассчитанный дефицит Mg у родильниц с ПР составил в сроке родов 22-27^{+6} - 15,6%; 28-33^{+6} – 10,6% и в сроке 34-36^{+6} – 11,8%.

Впервые проведенное сравнение ферментных систем у матерей и новорожденных, родившихся преждевременно, показало возможность тестирования неблагополучия в состоянии ферментной системы новорожденного на основе исследования уровня ЩФ у матери.

Теоретическая и практическая значимость работы

Определено значимое повышение частоты заболеваний ЖКТ (p=0,005) среди матерей, родивших преждевременно, в 5,7 раза чаще диагностируемые у них болезни периодонта, статистически более высокую частоту бесплодия (p=0,003), ИППП (p=0,039) и БВ (p=0,000), что у данной когорты пациенток требует проведения прегравидарной специфической терапии, направленной на коррекцию микробиоты влагалища.

У родивших преждевременно течение беременности чаще осложнялось БВ (p=0,001), причиной которого являлись полимикробные ассоциации: достоверно чаще у беременных с ПР выделены *Gardnerella vag*. (p=0,024) и *Atopobium vag.* (0,001), способствующие повышению pH влагалищного отделяемого и способствующие внутриутробному инфицированию, что определяет необходимость назначения лактобактерий во время беременности.

Для родильниц с ПР, на фоне гестационных осложнений, характерно достоверное снижение концентрации ИЛ-1β при p=0,002 (сочетающееся с ВУИ и СЗРП) и коррелирующее с уровнем СРБ (R= -0,336), а также более высокая концентрация ИЛ-6 (способствующая сокращению мышц матки и развитию преждевременной родовой деятельности).

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование проведено в 2016-2020 г.г. на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (ректор С.Н. Алексеенко), а также в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения (Краевая клиническая больница №2) МЗ Краснодарского края (главный врач С.А. Габриэль). Проводимая работа соответствовала научным исследованиям кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС КубГМУ «Региональные аспекты здоровья семьи жителей Краснодарского края» (2015-2019 г.г), регистрационный номер НИОКР АААА-А16-116022610067-6 от 26.02.2016.

Положения, выносимые на защиту

1. Уровень концентрации ЩФ у родильниц с гестационными осложнениями, характерный для ПР, ассоциируется с анемией (в 3,8 раза чаще у родильниц с ПР, p=0,000), уровнем Fe (достоверно ниже у родильниц с ПР, p=0,018) и

уровнем Mg (достоверно ниже у родильниц с ПР, p=0,000), что подразумевает назначение поликомплексов витаминов и микронутриентов.

2. Для доношенной беременности характерна умеренная корреляция между Mg-Fe (R= 0,442) и Mg-ЛПВП (R=0,415). При ПР концентрация Mg коррелировала с показателем ЛПНП/ЛПВП (R=0,350). Снижение Mg, характерное для ПР при достоверной корреляции между группами (p=0,000), происходит параллельно с повышением Х-ЛПНП. Низкая концентрация Mg может служить маркером ПР.

3. Статистически достоверное понижение концентрации $Ca^{иониз}$ при ПР (p=0,000) ассоциируется с высокой частотой артериальной гипертензии (в 1 группе у 8,33% и во 2 группе у 34,29%), преэклампсии (у 11,43% только при ПР).

4. Создание математических моделей прогнозирования преждевременных родов способствует выбору тактики на прегравидарном этапе у пациенток с преждевременными родами в анамнезе и формированию групп высокого риска, угрожаемых по развитию преждевременной родовой деятельности с учетом имеющихся болезней периодонта, инфекций мочеполовых путей, заболеваний желудочно-кишечного тракта, а также проведению программ по реабилитации после ПР.

Личный вклад автора в проведение исследования

Автор самостоятельно провел отбор родильниц для исследования, сбор анамнеза, оценку клинической картины преждевременных родов, биохимических и иммунологических показателей, показателей концентрации витаминов и микронутриентов. Проведено сравнение ферментной системы у родильниц с преждевременными родами и родами в срок с ферментной системой их новорожденных детей, автор провел анализ результатов лабораторных методов исследования. Полученные данные проанализированы в соответствии с критериями, которые аспирант разработал самостоятельно с целью формирования базы исследования и для проведения статистической обработки материала.

Степень достоверности полученных результатов

Обработка клинических данных была проведена при помощи статистического пакета STATISTICA 10 (Tibco, USA) и Microsoft Excel 2016. В большинстве случаев характер распределения показателей отличался от нормального, поэтому были использованы непараметрические методы математической статистики. Наряду со средним арифметическим и среднеквадратическим (стандартным) отклонением данные были охарактеризованы медианой (Me), нижней квартилью (25%) и верхней квартилью (75%). Для исследования структуры взаимосвязи между качественными показателями использовали метод кросстабуляции – таблицы сопряженности. Статистическую значимость и силу взаимосвязи оценивали при помощи критериев Пирсона Хи-квадрат, М-П (максимального правдоподобия) Хи-квадрат, коэффициентов корреляции - Фи, Крамера, Спирмена, коэффициента сопряженности. Оценку статистической значимости отличия показателей в группах больных проводили при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни. Для оценки значимости различий между показателями при повторных обследованиях в течение беременности использовали непараметрические критерии Знаков и Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ [42].

Апробация и внедрение результатов в практику

Основные результаты работы представлены на: IV международной научно-практической конференции прикаспийских государств, г. Астрахань, 24-26 октября 2019 г.; XIII региональном научно-образовательном форуме «Мать и дитя», г. Казань, 29-30 июня 2020.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 работ, 4 из них в журналах из перечня ВАК, 2 свидетельства о государственной регистрации программ для ЭВМ.

Объем и структура диссертации

Диссертация написана на русском языке, изложена на 158 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы «Дизайн, материалы и методы исследования», трех глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка использованной литературы. Текст диссертации иллюстрирован 30 таблицами и 75 рисунками, 1 диаграммой. Библиография состоит из 177 научного литературного источника, в том числе 43 на русском и 134 на английском языках.

ГЛАВА 1. СОМАТИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ КАК ПРЕДИКТОР ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ (обзор литературы)

Общеизвестно, что к факторам риска, которые значимо влияют на сроки родоразрешения, относится возраст, условия жизни, течение предыдущих беременностей, а также осложнения настоящей беременности, а такде соматический статус. Преждевременные роды (ПР), экстремально ранние преждевременные роды (ЭРПР) связаны с увеличением риска неблагоприятных исходов для мамы и плода. Этому сопутствуют инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), которые повышают риски ПР, пиелонефрит, острая хирургическая патология, инфекции, оказывающие тератогенный эффект (простой герпес, инфекции цитомегаловируса, токсоплазмоз и др.), болезни периодонта [13].

Таким образом мы видим, что ПР являются многофакторной проблемой, решение которой предполагает использование мультидисциплинарного подхода. ПР, определяемые как родоразрешение в сроке от 22-х до 37 недель гестации, являются одной из наиболее значимых клинических проблем среди акушеров во всем мире [96]. Невзирая на достижения в клинической практике и понимание механизмов ПР, на протяжении последних десятилетий около 15 миллионов детей рождаются раньше срока с тревожно растущей частотой недоношенности в большинстве стран мира [175]. Частота преждевременных родов составляет около 12-13% в США и 5-9% во многих других развитых странах. В России частота ПР имеет в последние годы устойчивую тенденцию, составляя 4,5%. К факторам риска спонтанных преждевременных родов относят предшествовавшие преждевременные роды, черную расу, болезни периодонта, низкий ИМТ у матери. Кроме этого, короткая шейка матки и повышенный уровень цервикально-влагалищного фетального фибронектина являются сильными предикторами спонтанных преждевременных родов [13, 65, 88].

1.1. Факторы риска и предикторы преждевременных родов

Беременность зависит от имеющихся в анамнезе факторов риска, которые достаточно многообразны и каждый в своей степени влияет на её течение. К факторам риска относят в первую очередь осложнения, которые развиваются на фоне текущей беременности, во время родов и при родоразрешении. Определенная роль отводится возрасту беременной и течению предыдущих беременностей, соматическому статусу, физическим характеристикам и социальным условиям [65, 88].

Особое внимание в анамнезе уделяется имеющейся гипертонии, которая может привести к задержке роста плода и потребовать экстренного родоразрешения, к развитию преэклампсии и эклампсии. Все это нарушает функции мочевыделительной системы, сердечно-сосудистой, что требует в последнем случае назначения аспирина с 12-28 недель беременности и до родов. Если сам сахарный диабет (СД) и гестационный сахарный диабет (ГСД) не вызывают ПР, то сопутствующий им пиелонефрит способствует преждевременным родам [16], как и ИППП, и бактериальный вагиноз [16].

Преждевременные роды не только способствуют росту младенческой заболеваемости и смертности, они вносят вклад в возрастающий уровень заболеваемости среди взрослого населения. Так, по мнению специалистов Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), снижение частоты преждевременных родов является приоритетной задачей тысячелетия [128].

Поставленные цели могут быть достигнуты при условии понимания патогенеза многофакторной природы ПР. Именно поэтому, усилия значительного количества исследователей сегодня направлены на поиск маркеров и медиаторов наступления ПР. Сочетание клинических, социально-экономических и патофизиологических аспектов определяет сложный их патогенез. P. Deindl и A. Diemert подчеркивают особенности данного гетерогенного синдрома и приходят к выводу о необходимости структурных изменений в системе здравоохранения на всех уровнях для предупреждения ПР [72].

Сегодня предикторы ПР точно не установлены. Очевидно, что поиск такого предиктора – заветное желание многих исследователей и клиницистов. S. Pizzella et al. (2020) направили свои усилия на оценку визуализации шейки матки. В данной работе обсуждаются как доступные к клиническому применению, так и новейшие технологии визуализации: такие как сканирование в серой шкале (B-mode), Рамановская спектроскопия (Raman spectroscopy) и фото-акустическая эндоскопия в свете их преимуществ и недостатков в оценке цервикального ремоделирования. Авторы приходят к выводу, что комбинация нескольких подходов или методик визуализации в сочетании с клинической и эпидемиологической оценкой, могут представлять потенциальную пользу в качестве предиктора ПР [90]. В недавней публикации 2020 года, L.S. Petersen et al. обсуждали выдвинутую концепцию так называемых иммунологических часов беременности, включающую синхронизацию и последовательную адаптацию фетального, плацентарного и материнского водителей ритма [126]. Внедрение этих новых технологий позволит изменить клиническую практику в перинатальной медицине.

Поскольку дисфункция адаптации материнской иммунной системы связана с инициацией ПР, E.S. Green и P.C. Arck изучили современные данные о взаимосвязи между фетальной и материнской системами и их роли в иммунопатогенезе преждевременных родов [98]. Многие исследования в последние годы были сфокусированы на использовании животной модели патофизиологии ПР. Авторами обсуждаются доступные доказательства (как в исследованиях на животных моделях, так и на людях), что ПР являются результатом некого сбоя иммунной толерантности между матерью и плодом. Соответственно, причинами этого могут быть различные состояния, в том числе и болезни матери.

В обзорной статье R. Menon et al. (2020) подтвердили значимость фетально-материнской иммунной толерантности и сфокусировали внимание на воспалении плодных оболочек и преждевременном разрыве плодного

пузыря [129]. A. Humberg et al. исследовали аспекты воспаления в контексте ПР и их влияния на последствия в отношении новорожденных. Проявление хориоамнионита рассматривается как первый удар воспаления. Последующее постнатальное столкновение рожденных раньше срока новорожденных с госпитальной флорой, используемых в терапии устройств, лекарственных препаратов, парентерального питания, перенесенной гипоксией или гипероксией могут воссоздать некий второй удар воспалительной реакции [134]. В этой связи зрелость ферментных систем плода и новорожденного играет огромную роль в постнатальной его адаптации. Выяснение механизмов, которые влияют на ферментную систему, является актуальной задачей.

S.M. Blois et al. (2020) представили в своем исследовании галектины (galectins), семейство гликан-связывающих протеинов, являющихся контролерами фетально-материнской иммунной толерантности. Исследование гликоиммунного пути регулирования ранних преждевременных родов могло бы обеспечить перспективы в лечении экстремально ранних и ранних ПР [142]. E. Bayar et al. (2020) исследовали микробиологические изменения, а также микробиом-обусловленные изменения во время беременности. В представленном обзоре глубокому анализу подвергнуты сложные взаимоотношения между влагалищным микробиомом при беременности и его связь с ПР [156, 157].

Фетальная медицина открывает новые перспективы в лечении плода как пациента. Она может улучшить перинатальную выживаемость или предупредить долгосрочные тяжелые дефекты. Внутриматочные вмешательства могут быть подразделены на минимально инвазивные с ультразвуковой навигацией, фетоскопические вмешательства, и открытые гистеротомические операции, которые могут повысить риски разрыва мембраны и ПР. I. Valenzuela et al., провели детальный анализ фетальной терапии и ее влияния на преждевременные роды [93]. Авторами указывается, что ПР в общей акушерской популяции носят многофакторный характер и

инициируются различными механизмами, приводящими к общему патогенезу системного или децидуального воспаления. Помимо общеизвестных факторов риска неблагоприятных исходов беременности, таких как возраст, этническая принадлежность, социально-экономический статус и ИМТ, особое место отводится врожденной патологии плода, тем самым постулируя значимость фетальной терапии.

1.2. Влияние соматической патологии на развитие ПР

Так как подход к оценке причин ПР носит сегодня мультидисциплинарный характер, то механизмы, вызывающие ПР, чрезвычайно многообразны. Одним из вероятных звеньев патогенеза ПР являются болезни желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), и, в частности, тонкого кишечника (целиакия). Манифестация заболевания чаще сопровождается симптомами диареи и потери веса. Целиакия (или глютеновая болезнь) –хроническая иммунно-обусловленная энтеропатия с многочисленными клиническими формами. Распространенность её составляет около 1%, из которых клинически диагностируется лишь 0,2% [44]. Из диагностированных случаев женщины составляют 60-70% [174]. Большинство пациентов не предъявляют типичную для этого заболевания симптоматику, что может вызывать проблемы у женщин репродуктивного возраста, сопровождаясь нарушениями фертильной функции и неблагоприятными исходами беременности [66, 139].

Среди внекишечной симптоматики наиболее распространенными являются гематологические нарушения, которые являются менее распространенными, а также нарушения репродуктивной функции и неблагоприятные исходы предыдущих беременностей [63]. Анемия, как наиболее частое проявление, развивается вторично в следствие дефицита железа, фолиевой кислоты, витамина B_{12} и прочих микронутриентов. Среди пациентов с целиакией распространенность анемии любого генеза составляет около 20%. Помимо анемии, энтеропатии могут сопровождаться

тромбоцитозом, реже тромбоцитопенией. Тромбоцитоз может наблюдаться у 60% пациентов. Патофизиология данного нарушения остается неизвестной, однако рядом исследователей выдвинуты некоторые предположения, что тромбоцитоз может быть вторичным по отношению к железодефицитной анемии, функциональному гипоспленизму или перекрестной реакцией между рецепторами к эритропоэтину и тромбопоэтину [102].

У женщин с энтеропатиями отмечается более высокий риск необъяснимого бесплодия или привычных выкидышей, чем в общей популяции [44]. Многочисленными исследованиями показан высокий риск ПР, внутриутробной задержки развития плода, малого гестационного возраста (OR 8.5, 95%CI 1.85 – 38.97), низкого веса при рождении, мертворождения и спонтанных абортов в популяции женщин с диагностированными энтеропатиями [120]. Рядом исследователей получены противоречивые данные, не подтверждающие связь энтеропатии и репродуктивных исходов [130, 138], что безусловно является предпосылкой для дальнейшего изучения этой проблемы.

В плаценте тканевая трансглутаминаза экспрессируется на внешней поверхности ворсинчатой мембраны синцитиотрофобласта и доступна циркулирующим материнским антителам (anti-tTG антитела), которые могут влиять на выживаемость трофобласта, снижая скорость пролиферации и способствуя апоптозу, приводя к нарушениям развития или функционирования плаценты [166, 167]. Одним проспективным когортным исследованием было показано, что уровни anti-tTG сопряжены с ростом плода [100], что связывает механизмы «старения» плаценты и развитие преждевременной родовой деятельности.

1.3. Микробиота кишечника, влагалища, плаценты и эндометрия беременных в зависимости от срока родов

Являясь мульти-этиологической проблемой, ПР ежегодно приводят к более чем 1 миллиону летальных исходов новорожденных, занимая ведущее

место в структуре летальности у детей младше 5 лет [96]. Роль инфекции и воспаления составляет около трети всех этих случаев [52]. Учитывая связь хориоамнионита и воспаления, исследование различных аспектов причин его развития в разрезе влияния на ПР, является актуальной задачей и предметом изучения [50, 56]. При этом, согласно выдвинутой концепции, A. Humberg et al. хориоамнионит рассматривают как первый удар воспаления, а последующий контакт с госпитальной флорой после рождения преждевременно, как второй удар [134]. Недавним систематическим обзором (Bayar E. et al. 2020), анализирующим современные доказательства связи состава и состояния микробиоты влагалища и воспаления, проявляющиеся в микробиом-обусловленных изменениях при беременности, подтверждена выдвинутая концепция [156, 157]. Микробиота влагалища и эндометрия играют ключевую роль в здоровье женской половой сферы [121]. На протяжении жизни женщины состав микробиоты влагалища подвержен влиянию как внешних, так и внутренних факторов. И, если в период предшествующий менархе, на фоне низкого уровня циркулирующих эстрогенов, состав микробиоты представлен высоким разнообразием микробных структур как аэробными, так и анаэробными, а также энтеробактериями [74], то во время менархе, с высоким уровнем циркулирующих эстрогенов, способствующих пролиферации эпителиальных клеток влагалища и формированию запасов гликогена, доминируют молочнокислые бактерии *Lactobacillus spp.* [105]. *Lactobacillus spp.* рассматриваются как ключевой компонент влагалищного микробиома женщин репродуктивного возраста и часто ассоциируются со здоровьем и степенью защиты от развития бактериального вагиноза (БВ), воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), кандидоза, ИППП, ВИЧ и канцерогенного вируса папилломы человека (ВПЧ) [53, 70]. В результате долгосрочного профилирования влагалищной микробиоты также было продемонстрировано, что некоторые женщины поддерживают определенный уровень композиционной стабильности на протяжении всего менструального

цикла (МЦ) и к моменту менструации, сопровождающегося снижением уровня эстрогенов и прогестерона, происходят динамические изменения в составе микробиоты, зачастую характеризующиеся сокращением *Lactobacillus spp*., которое в последующем восстанавливается в течение фолликулярной фазы цикла [94]. Это подчеркивает связь нарушений микробиоты влагалища и гормонального дисбаланса. Беременность приводит к эндокринной стабильности, значительному повышению концентрации циркулирующих эстрогенов и прекращению менструальных кровотечений, что способствует укреплению доминирования *Lactobacillus spp*. во влагалищной микробиоте [82, 150]. Несколькими когортными исследованиями было показано, что для здоровых женщин с нормальными исходами беременности характерна микробиота с преобладанием *Lactobacillus spp*. на протяжении всей беременности. Смещение в сторону доминирования *Lactobacillus spp*. происходит на ранних сроках беременности и наиболее драматичные изменения происходят в популяции женщин Африканского происхождения. Последующие роды, падение эстрогенов до уровня, соответствующего менструации, что сопряжено с выделением лохий, изменение влагалищной экосистемы, вызванное сниженным уровнем *Lactobacillus spp*., приводит к смещению в сторону доминирования лактобактерий на протяжении первого года после родов [83].

Понятие о внутриматочной инфекции как причине развития ПР, как результата восходящей инфекции из влагалища [144] находит подтверждение в силу схожих бактерий, выделенных из плаценты и плодных оболочек (амнион и хорион) и влагалища [132, 168]. Кроме того, процесс восходящей инфекции, как причины ПР, был изучен на многочисленных животных моделях [55, 59, 106].

Характеристики влагалищной микробиоты женщин с ПР и дородовым разрывом околоплодных оболочек приобретают все больший интерес. В ранних молекулярно-генетических исследованиях Hyman et al. сообщали, о значительном видовом разнообразии микробиоты в популяции женщин

европеоидной расы с ПР [79]. Тогда как R. Romero et al. не установили различий в составе микробиоты среди женщин с преждевременными и срочными родами, однако, исследуемая когорта женщин была представлена в основном африканской расой [164]. Концепция строгой этнической детерминированности влагалищного микробиома и его влияния на ПР была развита последующими исследованиями [83, 86]. Исследование небольшой группы афроамериканских женщин показало взаимосвязь между спонтанными ПР и низким разнообразием влагалищных бактерий, хотя и статистически незначимым [151]. Также как в когорте темнокожих женщин избыток *Lactobacillus* не коррелировал с риском ПР или их угрозой, однако снижение разнообразия влагалищной микрофлоры ассоциировалось с ПР среди афроамериканских женщин [83]. Недавним исследованием оценивались различия между афроамериканскими и не-афроамериканскими женщинами по составу бактериальной флоры и частоте ПР, подтвердив более высокую распространенность спонтанных ПР в когорте женщин африканской расы. Вместе с тем, было отмечено, что высокий уровень ß-дифензина-2 в этой группе женщин, приводил к снижению риска спонтанных ПР [86].

Как часть интегративного проекта по изучению человеческой микробиоты, Fettweiss et al. сравнивали влагалищный микробиом и цитокиновый профиль между 45 женщинами из африканской пустыни с ПР и 90, родившими в срок, схожими по возрасту и экономическому положению. Было продемонстрировано, что у женщин с ПР отмечался более низкий уровень *Lactobacillus crispatus* и более высокий уровень *Sneathia amnii*, а также *Prevtolla* [162]. ПР также ассоциировались с влагалищным цитокиновым профилем, обогащенным провоспалительными цитокинами, включающими эндотаксин, IL-1ß, IL-6, MIP-1ß.

Работы европейских исследователей в основном были сосредоточены на изучении женщин европеоидной расы в сравнении с женщинами со среднего востока и азиатского происхождения. Было отмечено, что

повышенный риск спонтанных ПР ассоциировался с преобладанием во влагалищной микрофлоре *Lactobacillus iners* [124]. В схожей публикации исследования, проведенного на популяции женщин из Соединенного Королевства, преобладание во влагалищной микробиоте *Lactobacillus iners*, ассоциировалось как с укороченной шейкой, так и с ПР до 34 недель [152]. И, напротив, преобладание *Lactobacillus crispatus*, было сильным предиктором срочных родов. Концепция значимости влагалищной микробиоты в отношении ПР была поддержана данными канадских исследователей, изучавших преимущественно белых европейских женщин, продемонстрировав, что преобладание в профиле микробиоты *Lactobacillus gasseri/Lactobacillus johnsonii, Lactobacillus crispatus/Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus iners/Ralstonia solanacearum*, или *Bifidobacterium longum/Bifidobacterium breve* ассоциировалось со сниженным риском ПР в сроке до 34 недель гестации. Высокое содержание баквагиноз-ассоциированных бактерий (*G. vaginosis, A. vaginosis, Veillonellaceae bacterium*) было связано с повышенным риском ПР.

Примерно в 30-40% всех случаев ПР предшествует преждевременный разрыв околоплодных оболочек [73], что обеспечивает путь для восходящего инфицирования, однако инфекция может быть как причиной, так и следствием преждевременного разрыва околоплодных оболочек. Патогенные влагалищные бактерии могут быть триггером воспалительного каскада, приводя к ремоделированию шейки матки и плодных оболочек. Преждевременный разрыв плодных оболочек, восходящее инфицирование патогенами способствуют развитию хориоамнионита и воспалительных изменений пуповины [57, 140].

Многочисленными исследованиями, оценивающими микробиоту при преждевременном разрыве плодных оболочек показано, что для более половины женщин характерна микробиота с промежуточным или низким содержанием *Lactobacillus sp.* [60, 111]. Авторы приходят к выводу, что влагалищный дисбиоз был фактором риска как хориоамнионита, так и

раннего неонатального сепсиса. В другом проспективном исследовании было продемонстрировано, что регистрировался избыток *Lactobacillus spp*. более чем у четверти женщин, включенных в группу, и лишь у 3% женщин роды произошли в срок без предшествовавшего разрыва плодных оболочек [89].

Прогестерон – препарат, широко назначаемый женщинам с риском ПР в контексте укорочения шейки матки во втором триместре. Исследованиями *in vitro* показано, что прогестерон подавляет воспалительный процесс в амниотической оболочке и миометрии, сокращая продукцию цитокинов и простагландинов [48, 133]. Прогестерон может снижать миометриальную контрактильность, предупреждая ремоделирование шейки матки, и повышать уровень локальных антимикробных протеинов, тем самым снижая риск развития ПР [77]. Действие прогестерона, по-видимому, не происходит через модуляцию влагалищной микробиоты. В популяции небеременных женщин было установлено, что инъекционный прогестин и комбинированные оральные контрацептивы (прогестин и эстроген) не влияли на состав влагалищной микробиоты, однако они могут повысить риск передачи ВИЧ [173].

Влагалищная микробиота на фоне риска развития ПР. Существует небольшое фоновое повышение частоты ПР среди женщин с нелеченой цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN), однако принципиальный риск ПР соотносится со степенью тканевой деструкции [135]. Среди небеременных женщин было показано, что CIN ассоциирована с влагалищной микробиотой, характеризующейся высоким разнообразием с низким уровнем *Lactobacillus spp*., и что повышенная тяжесть клинических проявлений CIN связана со снижением относительно избытка *Lactobacillus spp.* [67]. Последующим исследованием в группе подростков и молодых женщин с гистологически подтвержденными и нелеченными проявлениями CIN II, было показано, что у женщин с *Lactobacillus*-доминирующей микробиотой чаще происходил регресс заболевания в течение 12 месяцев [163]. Недавними исследованиями было показано, что петлевая конизация

шейки матки и схожие операции могут улучшать состав влагалищной микробиоты [69]. В аналогичном исследовании было показано, что у женщин спустя 3 месяца после петлевой конизации по поводу CIN I/II, отмечалось смещение состава микробиоты влагалища в сторону *Lactobacillus iners* [68].

Подавляющее большинство исследований, посвященных изучению влагалищной микробиоты, по сути, были ассоциативными и практически не фокусировались на механизме. Последовательным выводом многих этих исследований являлся защитный эффект *Lactobacillus spp.*, особенно *L. crispatus*. Помимо продуцируемых бактериоцинов и прочих антимикробных веществ, *L. crispatus* вырабатывают D-лактат как первичный конечный метаболический продукт, который не только способствует поддержанию pH, но и, как сообщалось, подавляет активацию индуктора матриксной металлопротеиназы [170]. *L. crispatus* также обладает иммуномодулирующими функциями и способна подавлять адгезию других бактерий, таких как *G. vaginalis* на эпителиальных клетках влагалища [49]. И, напротив, роль *L. iners* во влагалищной микробиоте менее ясна, поскольку *L. iners* может определяться как в норме, так и при дисбиозе влагалища, и как указывалось выше многими исследователями, доминирование ее в составе микробиоты, расценивалось как фактор риска ПР. Основное различие между *L. crispatus* и *L. iners* это размер генома. *L. iners* характеризуется необычайно малым размером генома, что несомненно сказывается на выявляемом недостатке ключевых метаболических генов. Как результат, это влияет на толерантность к колонизации другими бактериями, включая потенциальные патогены, и может быть связано с транзиторным статусом влагалищной микробиоты [114]. Преобладание *L. iners* во влагалищной микробиоте также ассоциируется с активацией индуктора матриксной металлопротеиназы и муцин-деградирующих ферментов, разрушающих иммунные барьеры [170]. И потому, в отличие от *L. crispatus*, *L. iners* не предупреждает колонизацию патогенами влагалища в течение беременности, и потому опосредовано

является причиной формирования микробиоты высокого риска, ассоциированной с ПР, представляя собой некий их маркер.

Несколькими исследованиями сообщалось, что одним из вероятных механизмов повышения риска развития ПР на фоне высокого разнообразия влагалищной микробиоты является преждевременная активация воспалительных механизмов, вовлекаемых при инициации родовой деятельности. Одним из первых подобных исследований было показано, что у женщин с цервикальным серкляжем использование плетенного шовного материала приводило к изменению влагалищного микробиома в сторону дисбиоза влагалища и активации локального воспаления, что сопровождалось преждевременным ремоделированием шейки матки, верифицированным ультразвуковыми данными [109]. Анализом многочисленных ретроспективных данных показано, что использование плетенной нити сопровождалось трехкратным повышением числа внутриутробной смерти плода и двукратным повышением частоты ПР по сравнению с монофиламентным швом, который не вызывает изменений состава микробиоты, концентрации цитокинов и изменений шейки матки. Эти данные позволяют предположить о прямом эффекте микробиом-индуцированного воспаления на состояние шейки при прогрессировании беременности. Согласно недавнему исследованию, длина фетального лейкоцитарного теломера редуцирована к моменту срочных родов и является маркером оксидативного стресса и созревания плодных оболочек. Согласно выдвинутой гипотезе, преждевременный разрыв плодных оболочек может быть обусловлен индукцией оксидативного стресса, к которому могут приводить инфекционный процесс и воспаление. Механический стресс может также активировать асептическое воспаление в пределах плодных оболочек [131].

Орально-плацентарная ось микробиома и преждевременные роды. Гематогенный путь распространения микроорганизмов и последующая колонизация ими плаценты также рассматриваются как вероятный механизм

проникновения инфекции, приводящей к ПР [107]. Высказаны предположения, что происхождение этих бактерий – ротовая полость [154] и орально-плацентарная трансмиссия патогенов была продемонстрирована в эксперименте на животной модели [91]. Доказательства вовлечения орально-плацентарной оси в процесс развития ПР включают идентификацию распространенных патогенов ротовой полости (*Fusobacterium nucleatum, Dialister spp., Prevotella spp., Porphyromonas gingivalis*) в плаценте у женщин с заболеваниями периодонта [95], что ассоциировалось с повышенным риском ПР [13, 108]. Вместе с тем, вмешательства улучшающие состояние ротовой полости не приводили к снижению частоты ПР [117, 149], и многие виды бактерий, которые полагалось должны быть локализованы в полости рта, считаются обычным компонентом содержимого влагалища.

Усилия многочисленных исследований последнего десятилетия были направлены на описание плацентарного микробиома, который может оказывать влияние на исходы беременности. Противоречивые данные в этой области исследований по большей части связаны с терминологией. По мнению ряда авторов, термин «микробиом» должен использоваться лишь в отношении микробного сообщества с установленными биологическими и физиологическими функциями, оказывающими влияние на состояние здоровья хозяина (микробиом кишечника или влагалища). Так, например, микробиом кишечника у человека участвует в реализации широкого спектра физиологических функций, включающих абсорбцию питательных веществ, их метаболизм, поддержание целостности слизистой оболочки и иммуномодуляции. Влагалищный микробиом играет важную роль в защите от избыточного роста патогенных микроорганизмов и в предотвращении восходящего инфицирования органов малого таза или хориоамнионита. K. Aagaard et al. опубликовали первое исследование, предполагая, что плацента содержит врожденный микробиом, состоящий из непатогенной микробиоты. Профиль плацентарного микробиома был наиболее схож с микробиомом ротовой полости и различия отмечались лишь среди женщин с анамнезом

антенатальных инфекций урогенитального тракта в первом триместре и с ПР. Рядом исследований с использованием комбинации культурологических методов, метагеномного и метатаксономического анализов не удалось идентифицировать собственно плацентарный микробиом при нормальной беременности. I. Sterpu et al. сравнивали плацентарные пробы при физиологических родах с контаминированным контролем, проводя забор проб из ротовой полости и полости влагалища у одних и тех же женщин [127]. Плацентарные пробы и негативный контроль содержали очень низкие едва распознаваемые фрагменты 165rRNA гена. Образцы оральных и влагалищных мазков имели количество экземпляров на шесть порядков выше. Авторы приходят к заключению об общем происхождении и схожих путях контаминации микробиоты влагалища и ротовой полости. К аналогичным выводам пришли K.R. Theis et al., использовавшие комбинацию культурологических методов, количественного определения ПЦР в реальном времени, скрининга 165rRNA и метагеномного анализа плацент в когорте женщин, родоразрешенных путем кесарева сечения до срока и в срок [80]. Недавним исследованием с использованием метагеномного и метатаксономического анализа, авторы (de Goffau et al.) пытались на малых сроках беременности выяснить: существует ли связь между преэклампсией и бактериальной ДНК в плаценте [104]. Бактерии не были выделены в большинстве образцов плаценты как в случае неосложненных беременностей, так и при верифицированных осложнениях. Большинство случаев положительных посевов в пробах плацент были связаны с контаминацией образцов во время родоразрешения или лабораторной диагностики. Исключением были *Streptococcus agalactiae* (группа B), составившие около 5% выделенных образцов.

Вероятно, что в некоторых случаях спонтанных ПР, в особенности ассоциированных с хориоамнионитом, скрывалось выделение бактерий из плаценты. По результатам недавнего исследования на 400 образцах плацент от 256 одноплодных беременностей не установлено доказательства

существования воспроизводимого «микробиома плаценты», но вместе с тем установлена связь между ПР и *Mycoplasma spp., Ureaplasma spp* [87]. Также недавними исследованиями (Prince A.L. et al., 2016) было показано, что у пациенток с ПР и тяжелым хориоамнионитом была отмечена высокая распространенность *Ureaplasma pavrum*, Fusobacterium nucleatun и Streptococcus agalactiae, подтверждая концепцию восходящего или гематогенного инфицирования [155].

Микробиом кишечника и преждевременные роды. ЖКТ имеет наибольшую площадь поверхности в организме человека, которая подвержена влиянию многочисленных колоний грибов, простейших, вирусов, архебактерий и бактерий. К наиболее распространенной группе бактерий ЖКТ человека относятся *Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria и Proteobacteria*. *Proteobacteria* и *Firmicutes* составляют около 70-90% от общего числа бактерий ЖКТ [81, 119]. Не менее 1000 видов бактерий идентифицированы как обладающие значимой физиологической ролью в отношении организма хозяина, включая регуляторные механизмы иммунного гомеостаза [136].

Несколькими исследованиями, изучавшими состав микробиоты кишечника во время беременности по мере прогрессирования гестационного возраста, установлено, что состав бактериального сообщества, большей частью, стабилен на протяжении всей беременности [83, 146]. Вместе с тем, O. Koren et al. показали снижение æ-разнообразия и расширение ß-разнообразия за период между I и III триместрами, что ассоциировалось с повышением провоспалительных цитокинов в стуле [103]. Они также описывали относительное повышение *Actinobacteria и Proteobacteria* в III триместре у 57% и 69% женщин соответственно. Кроме того, перенос материнской микробиоты III триместра в эксперименте на мышах, лишенных флоры, приводил к формированию умеренного воспалительного ответа с высоким содержанием в стуле IL-1ß.

Концепция локальной и системной временной иммунной адаптации у здоровых беременных достаточно хорошо известна. Противовоспалительный статус благотворно способствует развитию плода во время беременности, тогда как смещение в сторону про-воспалительного статуса способствует родоразрешению [125]. Полученные многочисленными исследованиями доказательства подтверждают значимость роли системного воспаления в этиологии спонтанных ПР [51]. Кроме того, анатомическая близость репродуктивного тракта и нижних отделов ЖКТ в некоторой степени оправдывает вероятность микробного контакта и влияния на микробиологический профиль этих систем, приводя к аберрантному локальному воспалению.

Работами C. Dahl et al. подтверждалось снижение æ-разнообразия и операбельной таксономической единицы *Bifidobacterium* и *Streptococcus genera* и семейства *Clostridiales* [101]. *Bifidobacterium* обладают множеством противовоспалительных свойств, а некоторые из штаммов способны подавлять активацию NF-kB, а также продукцию IL-8 и COX-2 in vitro [61, 62]. Небольшим исследованием показано, что Clostridia spp. является мощным индуктором числа Т-регуляторных клеток и их активации [92]. *Bacteriodes fragilis* обеспечивают противовоспалительный ответ в кишечнике путем активации секретируемого IL-10 Т-регуляторными клетками. Это приводит к подавлению Toll-like receptor 2 (TLR-2) и снижению Th17 ответа [64]. Опубликованные исследования последних лет подтверждают вероятную роль кишечной микробиоты в патогенезе воспалительных процессов и развития ПР, оставляя перспективу для дальнейших изысканий [47, 156].

Влагалищная микробиота и модификация риска преждевременных родов. Принимая во внимание убедительные доказательства связи между специфическим БВ и повышенным риском развития ПР, не удивительно, что многочисленные исследования были направлены на оценку эффективности антибактериальной терапии в профилактике ПР. Результаты данных работ были достаточно противоречивы. Отчасти, это связано с гетерогенностью

используемого дизайна (длительность терапии антибиотиками, различные препараты, пути их введения, разнящиеся группы пациентов) [116, 161]. В одном из самых больших исследований PREMEVA, оценивающим оральный прием клиндамицина на ранних сроках беременности, в скрининг были включены 85 000 женщин. Согласно данным PREMEVA не установлено различий в первичных исходах беременностей группы с БВ и здоровым контролем в отношении частоты спонтанных ПР (22-32 недели) [82]. Безусловно, скрининг и рандомизация женщин с БВ достаточно сложна и проведение терапии должно учитывать и вероятные пути инфицирования, а также особенности применяемых антимикробных средств. Так, например, использование метронидазола может приводить к лизису бактерий и высвобождению эндотоксинов, являющихся активаторами воспалительных процессов в гестационной ткани [122, 145]. Кроме того, некоторые антибактериальные препараты могут быть исключительно эффективны в отношении симбиотических видов, а не патогенных микроорганизмов, приводя к обильному росту их во влагалище [115]. Также необходимо учитывать всевозрастающую значимость резистентности к используемым антибактериальным препаратам [54].

Проводимые исследования использования антимикробной терапии с целью снижения частоты ПР в контексте аномальной влагалищной флоры, на фоне анамнеза преждевременных родов или положительного фетального фибронектина, привело к повышенному интересу модификации влагалищной микробиоты с использованием живых био-терапевтических продуктов или пробиотиков. Пробиотики могут назначаться энтерально и реже вагинально. Недавним систематическим обзором не продемонстрировано каких-либо доказательств влияния пробиотиков в отношении частоты ПР [99]. Другим наблюдательным исследованием было установлено, что использование пробиотического молока на ранних сроках беременности ассоциировалось со сниженным риском ПР [165]. Двумя недавними рандомизированными исследованиями установлено, что оральный прием пробиотиков, содержащих

Lactobacillus reuteri RC-14, не приводили к модификации влагалищной микробиоты во время беременности [84, 85].

Альтернативным подходом является непосредственное введение *Lactobacillus* LPB. *Lactobacillus crispatus* продемонстрировали подавление роста *Streptococcus agalactiae* (группа B) in vitro. Среди небеременных женщин с анамнезом рецидивирующей инфекции мочевыделительной системы, влагалищное введение *Lactobacillus crispatus* после антибактериальной терапии продемонстрировало эффективную колонизацию и снижение рецидивов инфекций мочевыделительной системы. Внутривлагалищное введение *L. acidophilus* и *L. rhamnous* в сочетании с *L. crispatus* показало значительное снижение риска рецидива БВ [137, 143].

И если все еще существуют сомнения в существовании физиологической плацентарной микробиоты, остается вероятность что в некоторых случаях развитие ПР может быть обусловлено гематогенным распространением микроорганизмов в плаценту и матку. Изучение микробиоты ЖКТ при беременности и потенциальной связи микробного воспаления с риском ПР открывает очевидные перспективы. Убедительные доказательства роли микробиома в развитии ПР соотносимы с влагалищной микробиотой. При этом остаются необъяснимыми географические и этнические различия. Перспективным направлением считается использование методов модуляции био-терапевтическими продуктами. В связи с чем исследование ферментативной активности матери и плода, их связи с микробиотой влагалища, является актуальной задачей

1.4. Ферментативная активность системы мать-плод, её роль в развитии преждевременных родов

При ПР у новорожденного имеется не сформированный стартовый дигестивный потенциал, проявляющийся при определении в сыворотке пуповины плода сниженным содержанием трех гидролаз: а-амилазы, пепсиногенов I и II [29]. Имеющиеся научные работы показали, что

содержание гидролаз пищеварительных желез у человека обусловлено количеством и активностью гландулоцитов: синтезируемые ими гидролазы и их предшественники выводятся из гландулоцитов экзокринно - через апикальные мембраны в протоки желез и далее в полость пищеварительного тракта и эндокринно - через базальную мембрану в перигландулярные пространства, затем в кровоток и лимфу [21]. Ферменты ЖКТ по данным В.Ф. Сазонова [37] делятся на несколько групп: *протеолитические* (протеазы, пептидазы), которые расщепляют белки; *липолитические* (липазы), расщепляют жиры; *амилолитические* (амилазы, карбогидразы), расщепляют полисахариды; нуклеазы, расщепляют нуклеиновые кислоты.

Во время беременности имеется целый ряд состояний, при которых изменяется уровень материнской аланинаминотрансферазы (АЛТ): это может быть при лекарственном гепатите, вирусном поражении органа, холецистите, аутоиммунном гепатите, циррозе печени (не всегда), а также жировой дистрофии печени и преэклампсии. Повышение АЛТ при беременности может быть спровоцировано недостатком витамина B_6. Любое повреждение мембраны клеток печени вызывает повышение АЛТ, его считают наиболее специфическим маркером повреждения печени.

Щелочная фосфатаза (ЩФ) повышается при болезнях печени и костной системы, при печеночном холестазе у беременных. ЩФ участвует в формирование костей у плода и поддержании их крепости, участвует в транспорте фосфора и кальция, уменьшая их содержание.

Липаза: ее повышение говорит о симптомах заболевания поджелудочной железы.

Амилаза: повышение рассматривается как проявление перитонита, панкреатита, сахарного диабета, наличия кист поджелудочной железы, холецистита или печеночной недостаточности.

В работе Е.В. Колодкина, И.В. Попова [18] проведено сравнение показателей ферментного гомеостаза у беременных в зависимости от сроков родоразрешения: срочные роды, преждевременные и запоздалые. По мере

прогрессирования беременности увеличивалась амилолитическая щелочнофосфатазная и липолитическая активность сыворотки крови матери, что они связали с возрастанием сопротивления оттоку панкреатического секрета, что требует доказательств. При доношенной беременности в I триместре активность липазы была ниже, чем при ПР. Пепсиноген при срочных родах был ниже в I триместре, затем он поднимался незначительно во II триместре и вновь снижался к III триместру. Может быть это связано с расходом фермента на анаболические процессы растущего плода. При ПР его активность ниже в I и II триместрах, но к концу беременности повышается. В целом, у беременных независимо от сроков родоразрешения сохраняются гомеостатические параметры [18].

Пищеварительным ферментам особая роль отводится в системе мать-плацента, околоплодные воды-плод [19, 43]. Анализ показал, что у беременных, состоящих из двух групп: 1 группа, n=195, роды или через естественные родовые пути, или путем операции кесарево сечение; 2 группа, n=45, практически здоровые небеременные женщины в возрасте 18-35 лет, без патологии. Были определены осложнения беременности: 2,8% ранний токсикоз; 1,9% преэклампсия; 1,5% анемии; 2,1% слабость родовой деятельности. У 90,7% новорожденных масса тела была от 2500 *г* до 4000 *г* [3367,5(75,1) *г*] с оценкой по АПГАР на первой минуте 7,8(0,3) балла и на пятой 8,4(0,4) балла. У 6,9% новорожденных была повышенная масса тела [4141,6(84,3) *г*], а оценка по АПГАР на первой минуте была 7,3(0,3) балла и на пятой 8,0(0,4) балла. У 2,4% новорожденных была пониженная масса тела [2420,3(54,2) *г*] с оценкой по АПГАР на первой минуте 6,6(0,2) балла и на пятой 7,8(0,3) балла.

Были получены следующие данные по содержанию пищеварительных ферментов в сыворотке крови у женщин (Таблица 1).

Таблица 1 – Содержание пищеварительных ферментов в сыворотке крови беременных и родильниц [19]

Группа	Пепсиноген, ед/мл	Амилаза, ед/мл	Щелочная фосфатаза, ед/мл	Липаза, ед/мл
Контрольная, n=45	58,2(1,1)	13,5(0,8)	722,1(50,6)	18,1(0,7)
В конце беременности, n=195	60,2(4,1)	23,0(1,7)**	1182(106,4)*	34,6(1,7)**
После родов, n=195	44,9(1,1)*	19,6(0,8)*	868,4(92,3)	26,4(1,2)**

р с показателями контрольной группы: * $p<0,001$; **- $p<0,05$

Как оказалось, в плазме беременных в 1,5-2 раза больше гидролаз, чем у небеременных. После родов их уровень уменьшался, но оставался выше, чем в контрольной группе. Беременность влияла на ренальное выделение гидролаз, обеспечивая их циркуляцию в системе мать-плацента, плодные оболочки-плод.

Определение при преждевременных и срочных родах гидролитической активности ферментов [38] показало: инкретируемые пищеварительными железами организма матери, гидролазы гомеостазируются различными путями (инкреция, рекреция, экскреция, анаболизация) и в зависимости от срока беременности и потребностей развивающегося плода, материнский организм формирует аквафетальную среду, обеспечивая ее не только нутриентами, но и рекретируемыми ферментами для осуществления амниотрофного питания и аутолитического пищеварения. Амниотическая жидкость, как и кровь, обладает гидролитической активностью, но благодаря концентрирующей способности амниона превышает ее в 10-100 раз. Питание беременных женщин оказывает влияние на развитие плода. От массы тела

беременных женщин зависит гомеостазирование ферментов и их активность в амниотической жидкости и трофика новорожденного.

Большинство детей, родившихся от беременных женщин со средней массой тела, имели вес в пределах нормы (87,3%), и только в небольшом числе случаев (12,7%) у новорожденных была избыточная масса тела. У беременных женщин с массой тела выше средних показателей в 2/3 случаев рождались дети с гипотрофией, а в остальных случаях новорожденные были гипертрофики (2,9%) или нормотрофики (21,7%), а у беременных с массой тела ниже средней новорожденные чаще имели показатели, превышающие нормальные (79,4%). Беременность у женщин с массой тела выше средней протекала на фоне поддержания постоянства ферментного состава с меньшим вовлечением механизмов экскреции ферментов в составе мочи и кала, большей рекрецией слюнными железами. У беременных женщин с массой тела выше средней наблюдается увеличение экскреции гидролаз из организма в составе мочи и кала с большей ретенцией ферментов для метаболизма в организме матери, что в большинстве случаев завершается рождением детей с недостаточной массой тела [38].

Из цитируемой работы следуют практические рекомендации: при проведении энзимологической диагностики состояния секреторной и ферменто-выделительной деятельности пищеварительных желез по гидролитической активности крови, мочи, копрофильтрата и слюны (саливадиагностика) у беременных женщин необходимо учитывать амниоплацентарный путь выделения ферментов из крови и использования их плодом для амниотрофного питания и аутолитического пищеварения.

Огромное разнообразие микроорганизмов живет в человеческом теле, особенно во рту, на коже, во влагалище, ЖКТ и дыхательных путях. Сложная метаболическая активность микроорганизмов помогает пищеварительной (дигестивной) функции и участвует во множестве физиологических и патогенетических процессов. Карбогидрат-активные ферменты являются группой ферментов, функциональным предназначением которых является

деградация, модификация и образование гликозидных соединений. Микробы регулируют физиологические и патогенетические процессы в человеческом организме, продуцируя различные карбогидрат-активные ферменты, разрушая и модифицируя сложные углеводные соединения и вырабатывая сигнальные молекулы для последующей утилизации в человеческих клетках [1, 177]. Надо сказать, что исследования такого плана практически отсутствуют, что подчеркивает актуальность поставленной цели и задач проводимого исследования.

Таким образом, поиск новых маркеров развития ПР через изучение влияния микробиоты влагалища на дигестивный потенциал новорожденного, является актуальной и нерешенной задачей. Одновременная оценка состояния различных микробиот, влияющих на развитие преждевременной родовой деятельности через изучение микробиоты влагалища будет способствовать поиску методов, направленных на пролонгирование беременности.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДЫ, ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа была выполнена в 2017-2021 г.г. на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ России и в ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2» МЗ Краснодарского края в рамках научных исследований кафедры «Региональные аспекты здоровья семьи жителей Краснодарского края» (2015-2019 г.г.), регистрационный номер НИОКР АААА-А16-116022610067-6 от 26.02.2016 и.

2.1. Дизайн исследования

Поставленная цель и вытекающие из нее задачи определили дизайн исследования. На первом этапе ретроспективно проведен анализ медицинской документации, который дал возможность выявить наиболее значимые факторы риска у родильниц с экстремально ранними ПР. Нами было проанализировано 256 историй беременных из 823 (за период 2016-2018 г.г.), родивших преждевременно в сроке 22^{0}-27^{+6} недель, что составило 31,1%. Проведенное исследование позволило выделить наиболее значимую соматическую патологию, а также особенности становления менструальной функции, течение беременности и провести анализ причин экстремально ранних ПР.

На втором этапе проспективно было проведено клинико-лабораторное исследование у 84 родильниц, из числа которых в соответствии с критериями включения/исключения были отобраны 71 родильница: 36 пациенток составили 1 клиническую группу - роды в сроке от 37 недель и более, и 35 родильниц составили 2 клиническую группу – преждевременные роды, которые в зависимости от срока родоразрешения были разделены на три подгруппы. Преждевременные роды (ПР), согласно последней классификации [16] делятся на экстремально ранние ПР (ЭРПР) – 22^{0}-27^{+6} недель; ранние ПР – 28^{0}-31^{+6} недель; преждевременные роды - 32^{0}-33^{+6}

недели и поздние ПР – 34^{0}-36^{+6} недель. Учитывая, что число родильниц во 2 группе было небольшим (n=35), мы выделили среди родивших преждевременно три подгруппы: ПР 22^{0}-27^{+6} недель – 2«А» подгруппа (n=3), ПР 28^{0}-33^{+6} недель (объединив родивших в сроки 28^{0}-31^{+6} и 32^{0}-33^{+6} недель) – 2«В» подгруппа (n=21) и ПР в 34^{0}-36^{+6} недель беременности - 2«С» подгруппа (n=11). Также проведено исследование новорожденных, составивших две группы: I группу (n=36) составили дети, рожденные в срок и II группу (n=40), рожденные преждевременно. При поступлении на роды при интактном плодном пузыре у родильниц были определены штаммы лактобактерий в цервикальном канале и определены при помощи метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) возбудители бактериального вагиноза – *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae*. После свершившихся родов в сыворотке крови определен биохимический профиль, витамины и микронутриенты, а также исследована концентрация цитокинов. После родов проведена оценка новорожденных по шкале АПГАР, оценены их массо-ростовые показатели, проведено исследование биохимических показателей из крови пуповины как у преждевременно родившихся, так и у доношенных детей.

На третьем этапе проведена оценка факторов риска преждевременных родов в зависимости от имеющихся соматических заболеваний матери, осложнений беременности и состояния плода, которые легли в основу создания математической модели, направленной на выявление на прегравидарном этапе пациенток, угрожаемых по развитию преждевременной родовой деятельности (Рисунок 1).

Рисунок 1 – Дизайн исследования

Родильницы были обследованы в соответствии с приказом МЗ России №572н от 12.11.2012 г., этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (2013 г.), все исследования проводились в соответствии с Федеральным Законом от 21 ноября 2011 года № 323- ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

Все участвующие в исследовании, давали добровольное информируемое согласие по поводу своего обследования и обследования своих новорожденных детей, в котором максимально описана суть исследования. Для отбора пациенток и формирования групп исследования, были разработаны критерии включения и исключения. Дизайн исследования утвержден на заседании НЭК ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ России: протокол №57 от 17 ноября 2017 г.

Критерии включения:

1. Родильницы 18-45 лет, родившие в срок или преждевременно.
2. Родильницы с интактным плодным пузырем

3. Родильницы способные, по мнению исследователя, выполнять условия протокола.
4. Родильницы, подписавшие письменное информированное согласие.

Критерии исключения:

1. Пациентки младше 18 лет и старше 45 лет.
2. Родильницы, поступившие с отошедшими околоплодными водами.
3. Пациентки, страдающие онкологическими, аутоиммунными заболеваниями, с декомпенсированными экстрагенитальными заболеваниями, инфицированные вирусом иммунодефицита, имеющие инфекции, передаваемые половым путем.
4. Пациентки с хромосомными аномалиями и врожденными пороками развития плода, требующими прерывания беременности.
5. Отсутствие добровольного информированного согласия.

2.2. Ретроспективный анализ историй с экстремально ранними преждевременными родами

Проведен ретроспективный анализ 256 историй, родивших преждевременно в сроке 22^{0}-27^{+6} недель: оценивали соматическую патологию, гинекологическую заболеваемость и течение беременности, с выделением факторов риска развития преждевременной родовой деятельности.

2.3. Клинические методы обследования

В клинических группах родильниц (1 и 2 группы) проведен тщательный сбор анамнеза с подробным анализом медицинской документации, оценен период препубертата и пубертата, влияющий по данным ряда исследователей [15, 40] на формирование репродуктивной функции. Собран и проанализирован анамнез, частота экстрагенитальной патологии и перенесенных гинекологических заболеваний. Изучены в обеих группах возрастные особенности родильниц, их менструальная функция:

возраст менархе, длина менструации и менструального цикла (МЦ), течение предыдущих беременностей и настоящей.

2.4. Лабораторные методы исследования

После свершившихся родов, из локтевой вены родильницы набирали кровь для проведения анализов. У обследуемых определяли биохимические показатели крови: глюкоза крови, N=3,9-5,8 ммоль/л; холестерин-липопротеиды низкой плотности (Х-ЛПНП), N=0,96-2,15 ммоль/л; холестерин-липопротеиды высокой плотности (Х-ЛПВП), N=1,84-4,25 ммоль/л); определяли их соотношение – ЛПНП/ЛПВП; мочевину, N=2,5-6,2 ммоль/л; аланинаминотрансферазу (АЛТ) N=0-31 Ед/л; аспартатаминотрансферазу (АСТ) N=0-30 Ед/л; лактатдегидрогеназу (ЛДГ), N=13-220 Ед/л; щелочную фосфатазу (ЩФ), N=40-240 Ед/л; липазу, N=0-190 Ед/л; амилазу, N=28-110 Ед/л; пепсиноген I, N=30-160 мкг/л и пепсиноген II, N=3-15 мкг/л; альфа 1 антитрипсин, N=0,9-2,0 г/л; СРБ, N=0-5 г/л. Определяли уровень кальция (Са) ионизированного ($Ca^{иониз}$), N=1,16-1,32 ммоль/л; магния (Mg), N=0,77-1,03 мМоль/л; железа (Fe), N=4,1-24,0 мкмоль/л. Использовали модульные платформы для биохимического и иммунохимического анализа Cobas-8000 (модуль 702) фирмы Roche. Колометрические методы: пепсиноген I и пепсиноген II определяли методом автоматизированного хемилюминисцентного иммуноанализа на автоматическом иммунохимическом анализаторе Architectplus: 2000 с использованием реагентов тест-системы «ARCHITECT Pepsinogen I» (ReagentKit – 8D07) и тест-системы «ARCHITECT Pepsinogen II» (ReagentKit – 0D65) производства Abbot. Амилаза, липаза, альфа 1 антитрипсин, ЩФ определялись на анализаторе Roche/Hitachicobasc-311.

Концентрации интерлейкина-1β (ИЛ-1β) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) определяли в сыворотке крови твердофазным иммуноферментным методом с использованием наборов по предлагаемой методике (CaltagLaboratories, USA). Регистрация проводилась на комплексе приборов (шуттель, уошер, ридер)

фирмы Anthos. Образцы для определения ИЛ-1β и ИЛ-6 сохраняли в полипропиленовых пробирках Эппендорфа при 213° К в объеме 1,5 мл. Показатели ИЛ-1β: N=0-5 пг/мл; ИЛ-6: N=0-7,0 пг/мл.

В сыворотке крови из пуповины плода были определены следующие показатели: АЛТ, Ед/л; АСТ, Ед/л; ЛДГ, Ед/л; ЩФ, Ед/л; липазу, Ед/л; амилазу, N=28-110 Ед/л; пепсиноген I, и пепсиноген II, мкг/л; альфа 1 антитрипсин, г/л.

2.5. Определение штаммов лактобактерий и диагностика бактериального вагиноза у родильниц при интактных плодных оболочках

Определение лактобактерий проводили методом масс-спектрометрии - матрично-активированная лазерная дезорбционная/ионизационная времяпролетная масс-спектрометрия — MALDI-ToF microflex с помощью аппарата масс-спектрометр microflex производства фирмы «Bruker Daltonics Inc», США. Предварительно производился забор материала при помощи тонкого стерильного тампона из цервикального канала путем 10-секундного вращения, не касаясь стенок влагалища. Тампон с биологическим содержимым погружали в контейнер COPAN с транспортной средой Амиес и доставляли в лабораторию в течение 48 часов.

Методом ПЦР определяли наличие *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae* для диагностики этиологии бактериального вагиноза методом ПЦР в реальном времени с использованием тест систем Фемофлор, позволяющей определить их количество. Мазки брали из задне-бокового свода влагалища щеточкой, которая после надламывания помещалась в конусовидную пробирку. Во всех случаях контроль взятия материала соответствовал норме.

2.6. Статистический анализ

Статистический анализ проведен в среде пакета STATISTICA 10 (Tibco, USA) и Microsoft Excel 2016. В большинстве случаев характер распределения показателей отличался от нормального, поэтому были

использованы непараметрические методы математической статистики. Наряду со средним арифметическим (M) и среднеквадратическим (стандартным) отклонением (m), данные были охарактеризованы медианой (Me), нижней и верхней квартили [25;75%]. Для исследования структуры взаимосвязи между качественными показателями использовали метод кросстабуляции – таблицы сопряженности. Оценку статистической значимости отличия показателей в группах больных проводили при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни, двустороннего критерия Стьюдента, критерия Вилкоксона. Оценку взаимосвязи между качественными показателями, характеризующими анализируемые группы, осуществляли критериями Хи-квадрат Пирсона, Максимум правдоподобия (М-П) Хи-квадрат, также непараметрическими коэффициентами корреляции Фи, Крамера, Спирмена, коэффициента сопряженности. Считали, что если $|R| \leq 0{,}25$, то корреляция слабая, если $0{,}25 < |R| \leq 0{,}75$ – корреляция умеренная, $|R| > 0{,}75$ – корреляция сильная. Во всех критериях использован общепринятый уровень статистической значимости p=0,05 [42].

ГЛАВА 3. ВЛИЯНИЕ СОМАТИЧЕСКОГО СТАТУСА НА РАЩВИТИЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ (собственные данные)

Несмотря на большое количество работ, посвященных ПР, поиск новых детерминант влияния соматической и гинекологической патологии на их развитие, остается до конца не освященной в научной литературе [72, 76, 96, 175]. Снижение частоты ПР, особенно экстремально ранних, возможно после проведения тщательного анализа причин их возникновения. На первом этапе была проанализирована медицинская документация родильниц с экстремально ранними преждевременными родами (ЭРПР).

3.1. Ретроспективный анализ историй родильниц с экстремально ранними преждевременными родами

Анализ медицинской документации показал, что число ПР с 2016 г. по 2018 г. повсеместно увеличилось: на территории региона с 2,7% до 4,4% (Таблица 2).

Таблица 2 - Число ПР в Краснодарском краев в сравнении с данными РФ

Показатель/ Год	2016 г.		2017 г.		2018 г.	
	Край	РФ	Край	РФ	Край	РФ
ПР (абс.)	1865	74071	1770	67945	1838	Нет данных
Уд. вес от закончивших беременность (%)	4,4	4,2	4,2	4,3	4,3	4,4
В том числе в 22^0-27^6 нед., уд. вес (абс/%)	297/9,02	Нет данных	251/8,9	Нет данных	275/9,7	Нет данных

Несмотря на невысокие показатели в Краснодарском крае ПР (4,2-4,4%), число и удельный вес ЭРПР от года к году повышалось (с 9,02% до 9,7% за 3-х летний период). Причины этого многообразны: это и наличие у

беременных экстрагенитальной патологии, выявленной как до, так и во время беременности, нарушения репродуктивной функции и осложнения в течение беременности.

При анализе 256 историй родильниц с ЭРПР оказалось, что причинами, согласно проведенного анализа, стала как экстрагенитальная заболеваемость, так и осложнения беременности (Таблица 3).

Таблица 3 - Причины экстремально ранних преждевременных родов

Заболевания и патологические состояния	Абс число	%
Существовавшая ранее гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовый период	8	3,1
Преэклампсия средней тяжести	3	1,2
Преэклампсия тяжелая	1	0,4
Эклампсия во время беременности	1	0,4
Угроза прерывания беременности	67	26,2
Угроза преждевременных родов	42	16,4
Резус-иммунизация и другие формы иммунизации	4	1,6
Патологические состояния плода	27	10,5
Анемия	98	38,3
Болезни мочеполовой системы	75	29,3
Болезни системы кровообращения	23	9,0
Венозные осложнения	13	5,1
Сахарный диабет	15	5,9
Болезни эндокринной системы	18	7,0
Болезни ЖКТ	97	37,9
Болезни периодонта	75	29,3
Нарушения нормоценоза влагалища	69	27,0

Необходимо отметить, что было проанализировано 31,1% (всего в крае ЭРПР за 2016-2018 г.г. было 823 случая) историй болезни. Как мы видим, поддающиеся статистической обработке показатели в основном касаются состояния матерей, которое характеризуется высоким уровнем анемии (38,3%) и частотой болезней мочеполовой системы (29,3%). Курсивом в Таблице 3 выделены состояния, которые не присутствуют в отчетных формах, но имеют достаточное влияние на развитие преждевременной

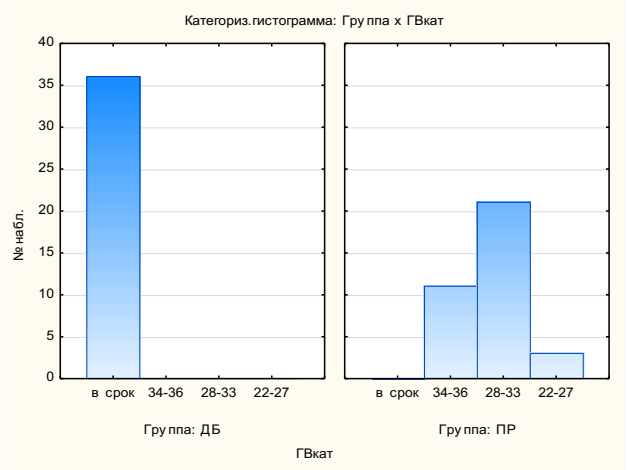
родовой деятельности: это заболевания ЖКТ (37,9%), болезни периодонта (29,3%) и нарушения нормоценоза влагалища (27,0%). Таким образом, при проведении проспективного анализа, мы выявили достаточно высокие показатели нарушений гемостаза и щаболеваний ЖКТ, а также нарушений микробиоты влагаища.

3.2. Характеристика беременных, родивших в срок и преждевременно

В соответствии с дизайном исследования, нами изучены характеристики в двух группах беременных: 1 группа (n=36) - беременные, родившие в срок (от 37 недель и более) и 2-я группа (n=35) - беременные, родившие преждевременно. Родильницы 2 группы были разделены в зависимости от срока родоразрешения на три подгруппы. Как известно, ПР, согласно современной классификации [16], делятся на экстремально ранние ПР – 22-27^{+6} недель; ранние ПР – 28-30^{+6} недель; преждевременные роды - 31-33^{+6} недели и поздние ПР – 34-36^{+6} недель. Выделены три подгруппы: ПР до 28 недель – 2 «А» подгруппа (n=3), ПР от 28 до 34 недель – 2 «В» подгруппа (n=21) и ПР от 34 до 37 недель беременности 2 «С» подгруппа (n=11). Характеристика подгрупп 2-ой группы с ПР представлена в Таблице 4 и на Рисунке 2.

Таблица 4 – Характеристика 2 группы по срокам беременности

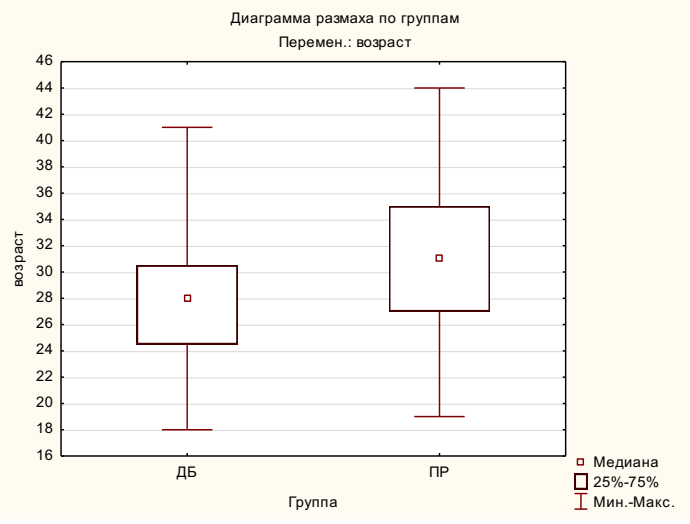
Срок беременности при ПР, n=35	абс	%
22-27 недель+6 дней	3	8,6
28-33 недель+6 дней	21	60,0
34-36 недель+6 дней	11	31,4



ДБ – доношенная беременность (1 группа), ПР – преждевременные роды (2 группа)

Рисунок 2 – Распределение беременных по сроку родов (недели)

Возраст у беременных 1 группы составил 27,94(4,89) года, при медиане (Me) 28,0 лет и нижней, и верхней квартиле [25%;75%] – [24,5;30,5]. Во 2 группе эти же показатели были значимо выше: 30,42(6,19), Me=31,0 и [27,0;35,0], при p=0,038, что показано на Рсунке 3. Таким образом, мы видим, что беременные с преждевременными родами старше беременных, которые родили в срок при имеющейся статистической достоверности (p=0,038), что вполне объяснимо с точки зрения тенденций, существующих при исследовании популяций беременных с преждевременными родами [65, 88].



ДБ – доношенная беременность (1 группа), ПР – преждевременные роды (2 группа)

Рисунок 3 – Возраст (лет) родильниц в клинических группах

При этом возраст в подгруппах 2 группы (родильницы с ПР) был от 29,66(7,09) лет до 30,9(6,51) лет (Таблица 5), отличие средних (Me) в группах не является статистически значимым (Рисунок 4).

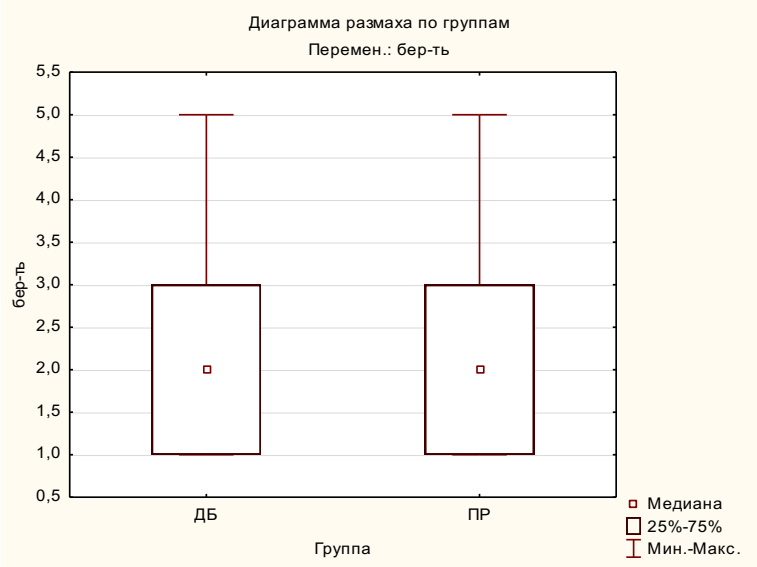
Таблица 5 – Возраст в подгруппах 2 группы

Показатели возраста	2«A» подгруппа, n=3	2«B» подгруппа, n=21	2«C» подгруппа, n=11
	1	2	3
M±m Me [25,0%;75,0%]	29,66±7,09 31,0 [22,0;36,0]	30,9±6,51* 30,0 [28,0;35,0]	29,72±5,85**,^ 32,0 [26,0-33,0]

p^{1-2}=1,0 - *; p^{1-3}=1,0 - **; p^{2-3}=1,0 - ^.

Рисунок 4 – Возраст (лет) в подгруппах 2 группы

Нами не выявлено отличий при анализе показателя, указывающего на то, от какой беременности произошли роды: в 1 группе это была 2,0(1,2) беременность, при среднем показателе (Me) 2,0 и нижней и верхней квартиле [1,0;3,0]. Во 2 группе соответственно: 2,25(1,26), Me=2,0 и [1,0;3,0], p=0,55 (Рисунок 5).



ДБ – доношенная беременность(1 группа), ПР – преждевременные роды (2 группа),

Рисунок 5 – Число беременностей в анамнезе (абс) в клинических группах

Среди родильниц 2 группы в подгруппах данный показатель был следующим: в подгруппе 2«А» - 2,0(1,73) беременности, Me=1,0; [1,0;4,0], в подгруппе 2«В» - 2,23(1,33) беременности, Me=2,0; [1,0;3,0], в подгруппе 2«С» - 2,36(1,12) беременостей, Me=2,0; [2,0;3,0], при отсутствии статистических отличий (Рисунок 6).

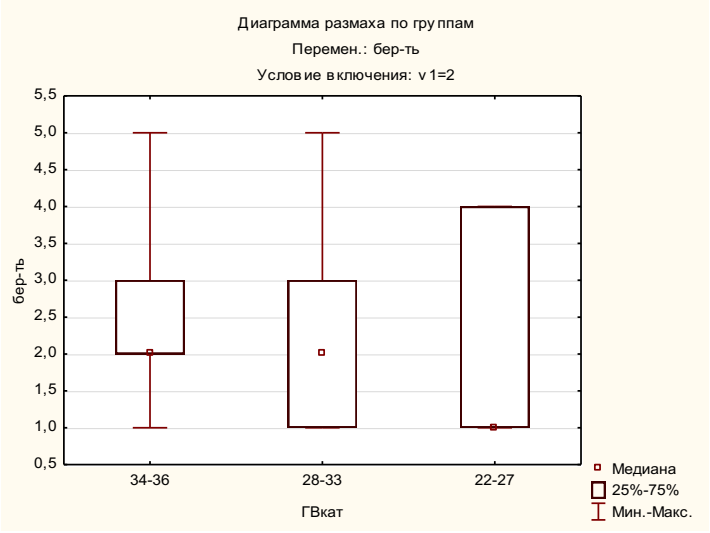
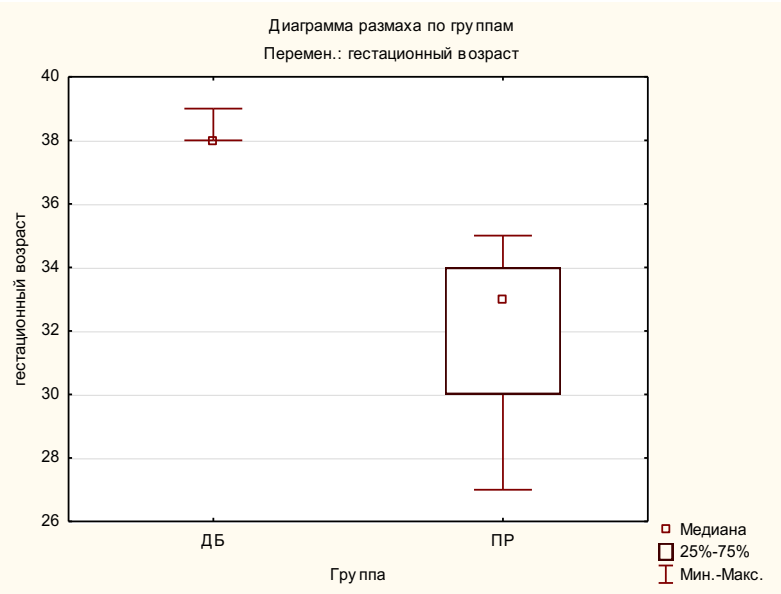


Рисунок 6 – Число беременностей в анамнезе (абс) в подгруппах 2 группы

Гестационный возраст между беременными в группах 1 (доношенная беременность) и 2 (преждевременные роды), естественно, отличался (Рисунок 7).



ДБ – доношенная беременность (1 группа), ПР – преждевременные роды (2 группа)

Рисунок 7 – Гестационный возраст (нед) в родах в клинических группах

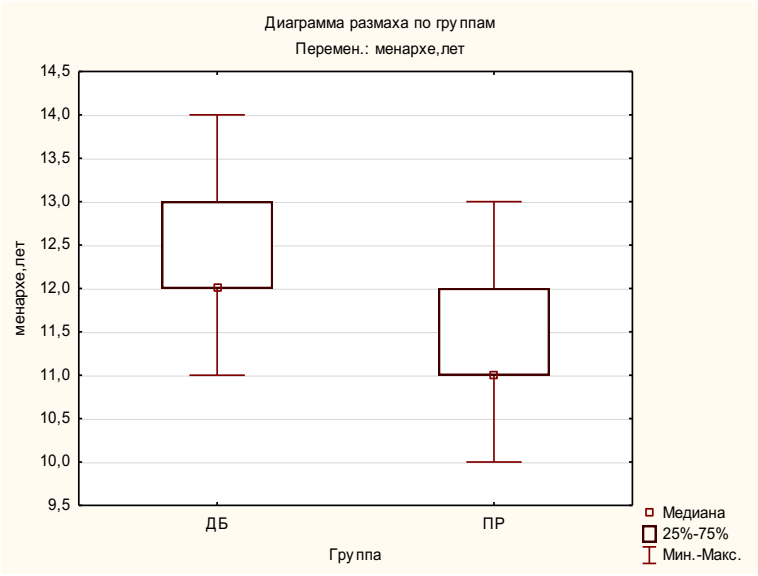
При этом показатели гестационного возраста для 1 группы были: 38,0(0,16) недель, Me=38,0 недель и [38,0;38,0]. Во 2 группе соответствующие показатели были следующими: 31,94(2,49) недели, Me=33,0 недели и [30,0;34,0], при p=0,000.

В обеих группах была изучена менструальная функция, возраст менархе, длина менструации и МЦ, а также их влияние на развитие ПР (Таблица 6).

Таблица 6 – Менструальная функция в обеих группах исследования

Показатели менструации	1 группа, n=36 M±m Me [25,0%;75,0%]	2 группа, n=35 M±m Me [25,0%;75,0%]	p=
Менархе (лет)	12,52±0,77 12,0 [12,0;13,0]	11,31±0,79 11,0 [11,0;12,0]	0,000
Длительность (дни)	5,58±1,2 6,0 [5,0;6,0]	4,25±1,26 4,0 [3,0;5,0]	0,000
МЦ (дни)	29,16±1,44 29,0 [28,0;30,0]	27,71±3,46 26,0 [25,0;31,0]	0,000

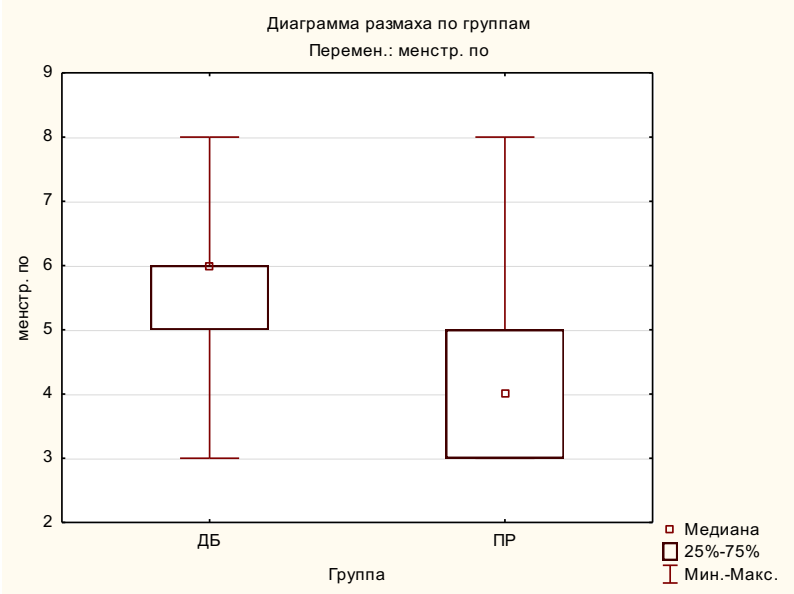
Средние значения возраста менархе между группами значимо отличались, при более старшем возрасте в 1 группе, при p=0,000 (Рисунок 8).



ДБ – доношенная беременность (1 группа), ПР – преждевременные роды (2 группа)

Рисунок 8 – Возраст (лет) первой менструации в клинических группах

Между обеими группами имелись значимые отличия в длительности менструации (p=0,000) и в длительности МЦ (p=0,000), что показанно на Рисунках 9 и 10.



ДБ – доношенная беременность (1 группа), ПР – преждевременные роды (2 группа)

Рисунок 9 – Длительность менструации (дни) в обеих группах

ДБ – доношенная беременност (1 группа), ПР – преждевременные роды (2 группа)

Рисунок 10 – Длительность МЦ (дни) в группах

Характеристика данных показателей менструального цикла у родильниц 2 группы в подгруппах (2«А», 2«В», 2«С»), представлена в Таблице 7 и отображена на Рисунке 11.

Таблица 7 - Менструальная функция в подгруппах 2 группы

Показатели менструации	2«А» подгруппа, n=3 M±m Me [25,0%;75,0%]	2«В» подгруппа, n=21 M±m Me [25,0%;75,0%]	2 «С» подгруппа, n=11 M±m Me [25,0%;75,0%]
	1	2	3
Менархе (лет)	11,33±0,57 11,0 [11,0;12,0]	11,52±0,68 12,0 [11,0;12,0]	10,90±0,94 11,0 [10,0;11,0]
Длительность (дни)	4,66±2,08 4,0 [3,0;7,0]	4,19±1,07 4,0 [3,0;5,0]	4,27±1,48 4,0 [3,0;5,0]
МЦ (дни)	27,66±3,78 26,0 [25,0;32,0]	27,85±4,07 26,0 [25,0;33,0]	27,45±2,11 27,0 [26,0;28,0]

$p^{1-2,\ 1-3,\ 2-3}=1,0$

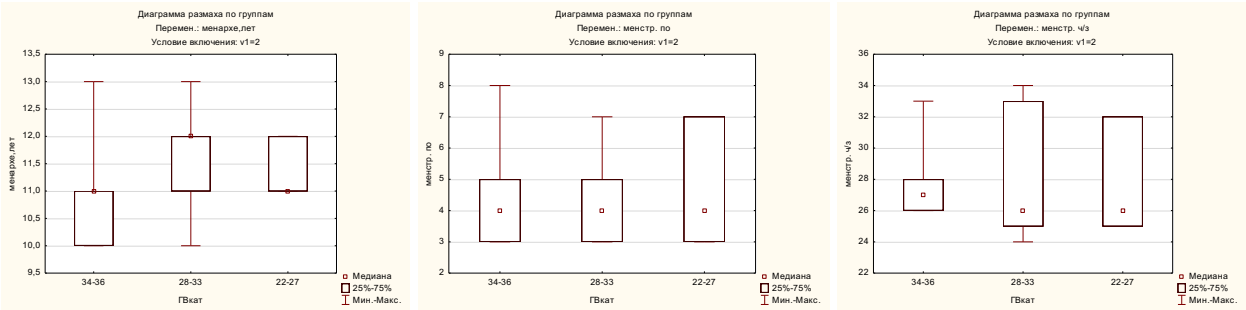
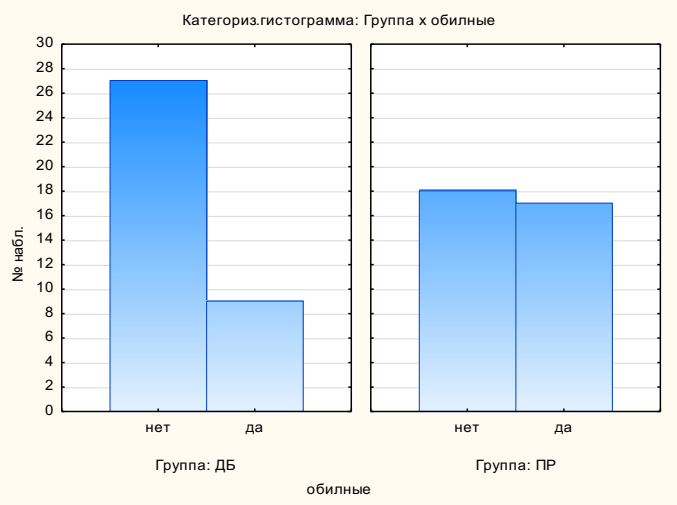


Рисунок 11 – Характеристики МЦ у родильниц 2 группы в подгруппах

Как мы видим, статистической разницы в подгруппах между родильницами 2 группы не выявлено ни в возрасте менархе, ни в длительности менструации и МЦ, что подчеркивает определенную однородность родильниц с ПР.

Качественные характеристики МЦ были следующими: в 1 группе обильные менструации выявлены у 25,0% (9 пациенток) и во 2 группе у 48,56% (17 пациенток), p=0,039, что является значимым отличием (Рисунок 12). При этом необходимо отметить, что обильные менструации чаще были в подгруппе 2 «А» (66,67%), затем 2 «С» (54,55%) и 2 «В» (42,86%), при этом

отличия между подгруппами были несущественными (Рисунок 13), при p=0,88.



ДБ – доношенная беременность (1 группа), ПР – преждевременные роды (2 группа)

Рисунок 12 – Частота обильных менструаций (абс) в клинических группах

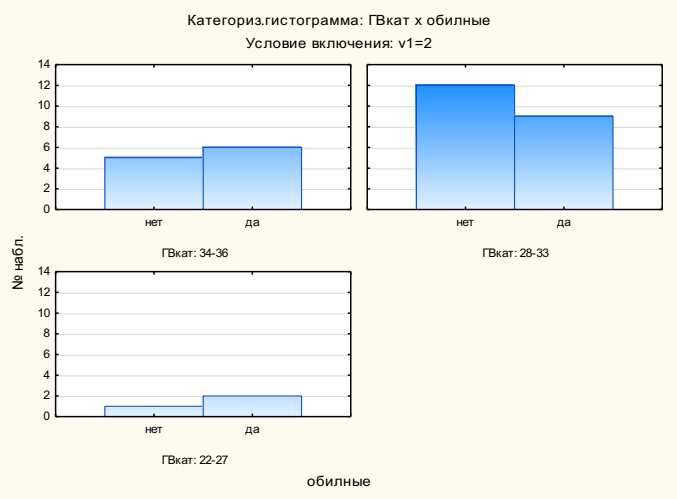
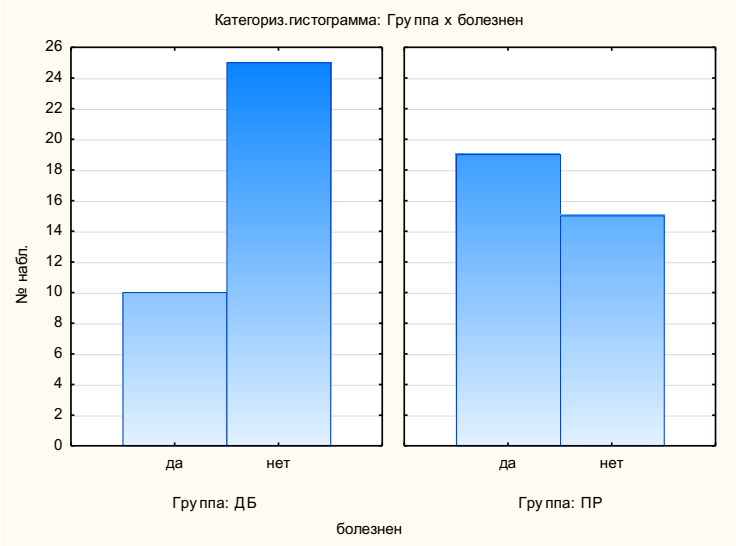


Рисунок 13 – Частота обильных менструаций (абс) в подгруппах 2 группы

А вот между частотой болезненных менструаций, которая в 1 группе была 28,57% (10 пациенток) и во 2 группе 55,88% (19 пациенток), между группами имеются значимые отличия (Рисунок 14), p=0,021. При этом во 2 группе болезненные менструации чаще были в подгруппе 2 «B» (55,0%) и 2 «C» (63,64%), а в подгруппе 2 «A» у 33,33%, но отличия между подгруппами не достоверные (Рисунок 15), p=0,412.



ДБ – доношенная беременность (1 группа), ПР – преждевременные роды (2группа)

Рисунок 14 – Частота болезненных менструаций (абс) в клинических группах

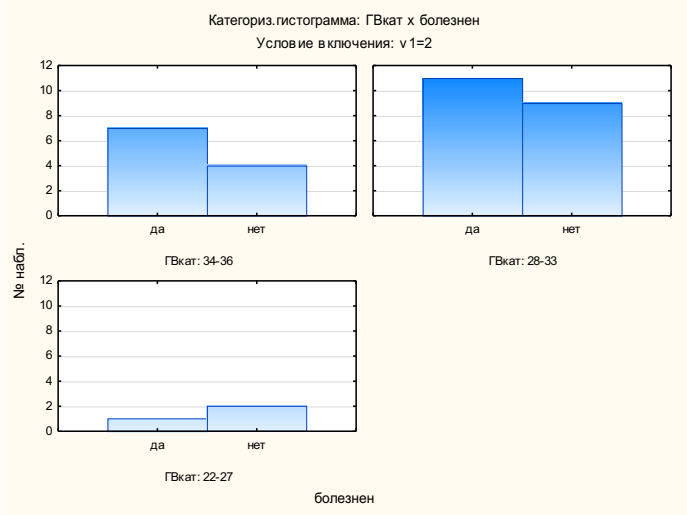


Рисунок 15 – Частота болезненных менструаций (абс) в подгруппах 2 группы

Таким образом, имеется статистически подтвержденная разница в возрасте беременных обеих групп, а также в характеристиках менструальной функции, а именно возраста менархе, длительности менструации и МЦ, а также в распространенности в группах болезненных и обильных менструаций.

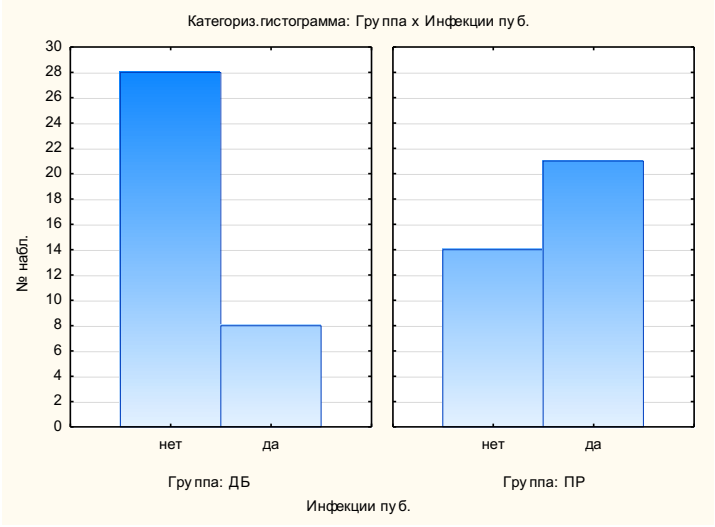
3.3. Заболеваемость в клинических группах

Из собранного нами анамнеза было выяснено, что в обеих клинических группах имеются пациентки с перенесёнными инфекционными заболеваниями в препубертатный и пубертатный периоды: в 1 группе таких беременных было 22,22% (8 пациенток) и во 2 группе 60,0% (21 пациентка), что отражено в Таблице 8 и на Рисунке 16, при статисиически значимой разнице, p=0,000.

Во 2 группе чаще всего страдали инфекциями в пубертате и препубертате родильницы подгруппы 2«A» (100%) и 2«B» (61,9%), но и в подгруппе 2«C» этот показатель был высоким - 45,45%. При этом были выявлены различия между подгруппами (Рисунок 17), но статистически не достоверные, p=0,122.

Таблица 8 – Частота перенесенных инфекционных заболеваний в 1 и 2 группах в препубертатный и пубертатный периоды

Заболевание	1 группа, n=36		2 группа, n=35	
	абс	%	абс	%
ОРВИ	3	8,3	16	45,7
Корь	1	2,8	2	5,7
Коревая краснуха	3	8,3	5	14,3
Ветряная оспа	1	2,8	1	2,9
Эпидпаротит	1	2,8	1	2,9



ДБ – доношенная беременность (1 группа), ПР – преждевременные роды (2 группа)

Рисунок 16 – Частота инфекционных заболеваний (абс) в препубертате и пубертате в 1 и 2 клинических группах

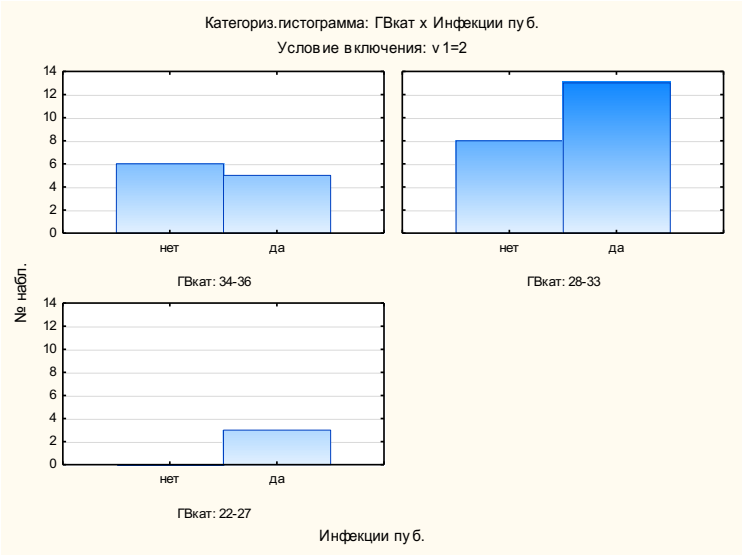
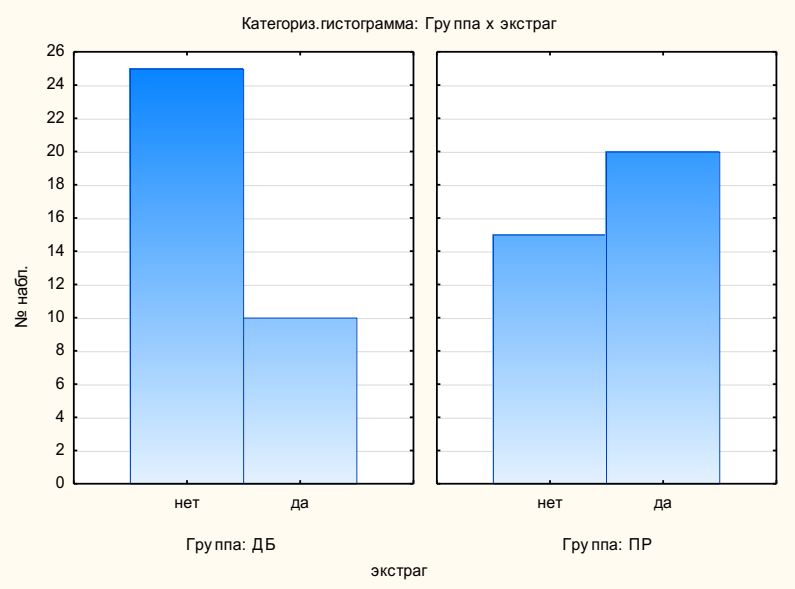


Рисунок 17 – Частота инфекционных заболеваний (абс) в препубертате и пубертате в подгруппах 2 группы

Таким образом, между подгруппами во 2 группе имеются различия в частоте перенесенных инфекционных заболеваний, которые связаны линейной корреляцией со сроком гестации.

Анализ частоты перенесённой экстрагенитальной патологии показал, что в 1 группе соматическая патология была у 28,57% (10 беременных) и во 2 группе – у 57,14% (20 беременных), при значимых отличиях, p=0,015 (Рисунок 18). В подгруппах 2-ой группы анализ встречаемости

экстрагенитальной патологии показал, что чаще она была у родильниц 2 «B» (76,19%) подгруппы, в сравнении с 2 «A» (33,33%) и 2 «C» (27,27%) подгруппами (Рисунок 19), при этом различия между подгруппами не достоверны, p=0,091.



ДБ – доношенная беременность (1 группа), ПР – преждевременные роды (2 гуппа)

Рисунок 18 – Частота экстрагенитальной патологии (абс) в клинических группах

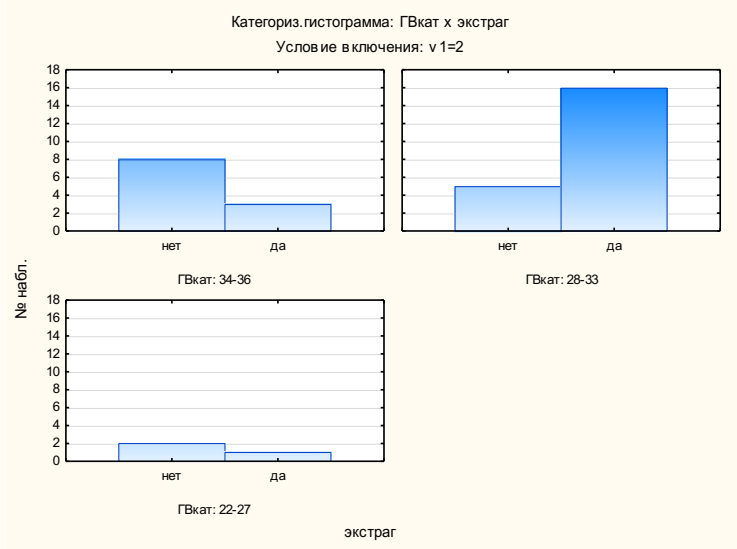


Рисунок 19 – Частота экстрагенитальной патологии (абс) в подгруппах 2-ой группы

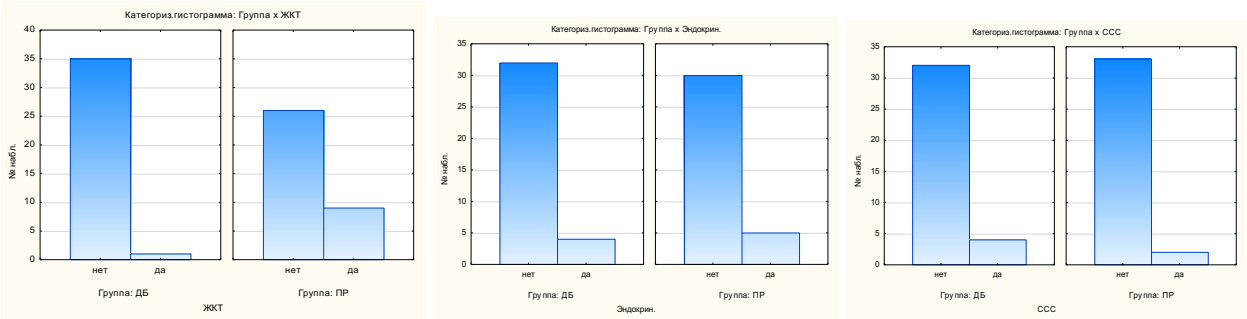
Проведенный сравнительный анализ имеющейся экстрагенитальной патологии в группах показал (Таблица 9), что значимая разница выявлена в частоте заболеваний ЖКТ, p=0,005 и инфекций мочевыводящих путей (ИМВП), p=0,003.

Таблица 9 – Частота экстрагенитальной патологии в группах исследования

Патология	1 группа, n=36		2 группа, n=35	
	абс	%	абс	%
ЖКТ	1	2,78	9	25,71*
Эндокринной системы	4	11,11	5	14,29
ССС	4	11,11	2	5,71
ИМВП	6	16,67	17	48,57**
Нервной системы	2	5,56	6	17,14

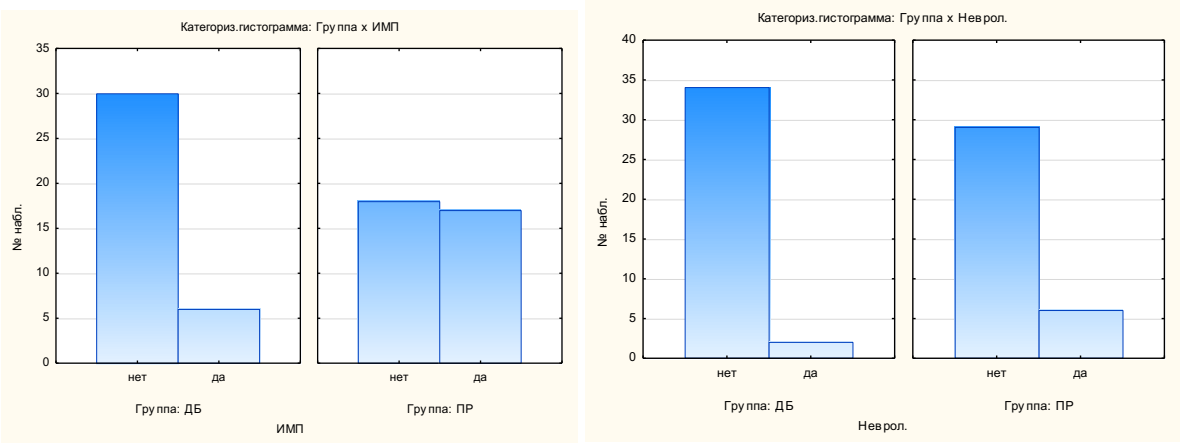
p=0,005 - *; p=0,003 - **

На Рисунках 20 и 21 показано графически распределение частоты экстрагенитальной патологии в 1 и 2 группах.



ДБ – доношенная беременность (1 группа), ПР – преждевременные роды (2 группа)

Рисунок 20 – Заболевания ЖКТ (абс), эндокринной системы (абс) и ССС (абс) в клинических группах



ДБ – доношенная беременность (1 группа), ПР – преждевременные роды (2 группа)

Рисунок 21 – ИМВП (абс) и заболевания нервной системы (абс) в клинических группах

Анализ показал, что имеющаяся значимая статистическая разница в частоте заболеваний ЖКТ между 1 и 2 клиническими группами (p=0,005), также характерна и для подгрупп во 2 группе. Заболевания ЖКТ чаще были у родильниц 2 «В» подгруппы (38,1%), что показано на Рисунке 22, при p=0,034 между подгруппами 2 группы.

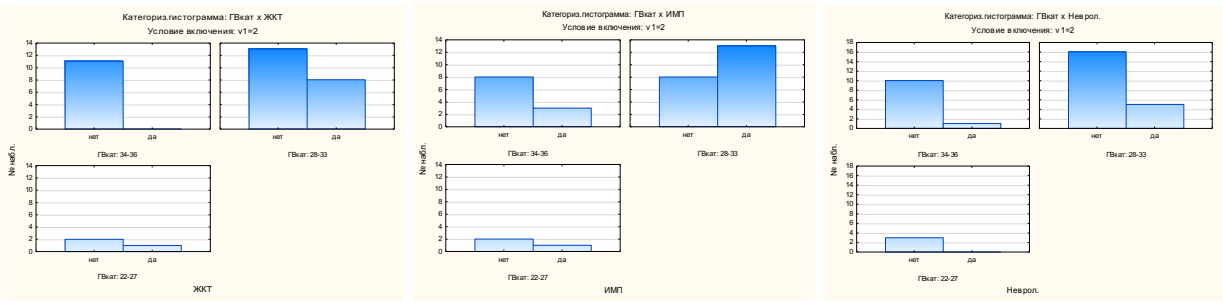


Рисунок 22 – Заболевания ЖКТ (абс), ИМВП (абс) и неврологическая патология (абс) в подгруппах 2 группы

В связи с достоверным различием между пациентками со срочными и преждевременными родами в частоте заболеваний ЖКТ, нам показалось интересным исследовать частоту заболеваний ротовой полости, а именно, заболеваний периодонта [65, 76, 88], тем более, что проведенный анализ выявил: болезни периодонта встречаются у 29,3% родильниц с ЭРПР. При

дополнительном выяснении анамнеза, а именно выявлении болезней периодонта, указали на наличие гингивита в анамнезе двое обследованных в 1 группе (5,56%) и 11 (31,43%) во 2 группе, что достоверно отличается от частоты заболеваний периодонта в 1 группе (p>0,01).

А вот в частоте патологии сердечно-сосудистой системы (ССС) при p=0,420 и эндокринной заболеваемости (p=0,692), статистической разницы между группами не выявлено (Рисунок 20). Была обнаружена значимая разница в частоте ИМВП между 1 и 2 клиническими группами, p=0,003. Среди подгрупп во 2 группе ИМВП чаще были у родильниц 2 «В» подгруппы (61,9%) при отсутствии статистической разницы между всеми подгруппами, p=0,228. Обнаружена несущественная статистическая разница в перенесенных пациентками обеих групп заболеваний с неврологической симптоматикой (p=0,126), которая во 2 группе также чаще была выявлена у родильниц 2 «В» подгруппы (23,81%), что показано на Рисунке 22.

Таким образом, явные отличия выявлены в частоте ИМВП и заболеваний ЖКТ. Именно инфекции являются частой причиной преждевременных родов, что наряду с инфекциями половых органов является неблагоприятным преморбидным фоном для беременности. Учитывая высокую частоту заболеваний периодонта (в анамнезе), которая в группе с ПР составила 31,43%, мы считаем, что в этом направлении необходимо продолжить исследования.

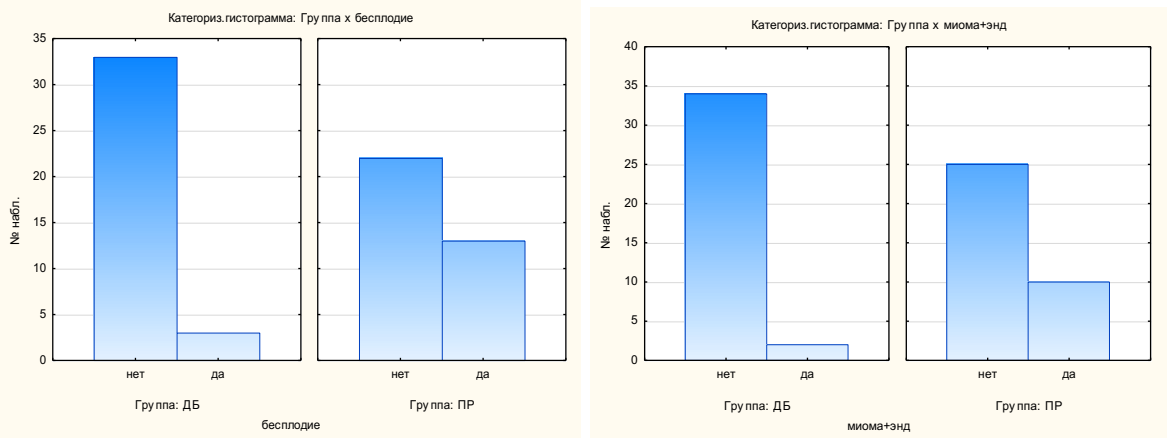
Мы также изучили частоту гинекологической патологии в группах, что отражено в Таблице 10.

Таблица 10 - Частота гинекологической патологии в группах исследования

Патология	1 группа, n=36		2 группа, n=35	
	абс	%	абс	%
Бесплодие	3	8,33	13	37,14*
ВЗОМТ	9	25,0	16	45,71
ИППП	9	25,0	17	48,57**
Миома и эндометриоз	2	5,56	10	28,57^^
Бактериальный вагиноз	7	19,44	22	62,86^

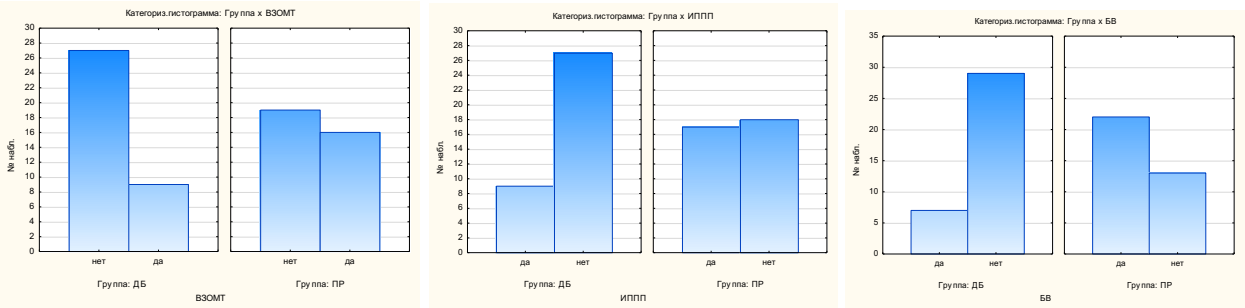
p=0,003 - *; p=0,039 - **; p=0,000 - ^; p=0,009 - ^^

Графически разница в статистической частоте гинекологической патологии показана на Рисунках 23 и 24.



ДБ – доношенная беременность (1 группа), ПР – преждевременные роды (2 группа)

Рисунок 23 – Частота бесплодия (абс), миом матки + генитального эндометриоза (абс) в клинических группах



ДБ – доношенная беременность (1 группа), ПР – преждевременные роды (2 группа)

Рисунок 24 – Число беременных с перенесенными ВЗОМТ (абс), ИППП (абс) и БВ (абс) в клинических группах

Анализ полученных результатов позволяет нам сделать вывод: для группы с ПР (2 группа) характерным является значимое, по сравнению с 1 группой, повышение частоты бесплодия (p=0,003). При этом чаще всего среди родильниц 2 группы бесплодие было у пациенток 2 «С» подгруппы (54,55%) при отсутствии статистической разницы между подгруппами (p=0,212). Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) статистически чаще были у родильниц 2 группы при отсутствии разницы при

сравнении с показателями 1 группы (p=0,069). Среди пациенток 2 группы чаще всего ВЗОМТ были у родильниц 2 «А» подгруппы (66,67%), также при отсутствии статистической разницы между подгруппами (p=0,765). Инфекции, передаваемые половым путём (ИППП), значимо чаще были во 2 группе (p=0,039), среди беременных которой чаще были во 2 «В» подгруппе (57,14%), p=0,228. Бактериальный вагиноз (БВ) значимо чаще в анамнезе был у родильниц 2 группы (p=0,000), а у родильниц 2 группы чаще в подгруппе 2 «С» (72,73%), при отсутствии статистической разницы между подгруппами (p=0,277). Частота миом матки и генитального эндометриоза у пациенток обеих групп в анамнезе, также значимо выше была во 2 группе по сравнению с аналогичными показателями у родильниц 1-ой группы (p=0,009). Среди пациенток 2 группы не достоверно, но чаще миома и генитальный эндометриоз были во 2 «С» подгруппе (72,73%), p=0,62.

Таким образом, преморбидный фон во 2 клинической группе отягощен более высокой частотой ИМВП и заболеваниями ЖКТ (экстрагенитальная патология) при p<0,005, а также заболеваниями периодонта (31,43%), кроме этого, для ПР характерен более высокий уровень заболеваний гинекологической сферы: чаще встречается бесплодие, бактериальный вагиноз и ИППП, при p<0,05.

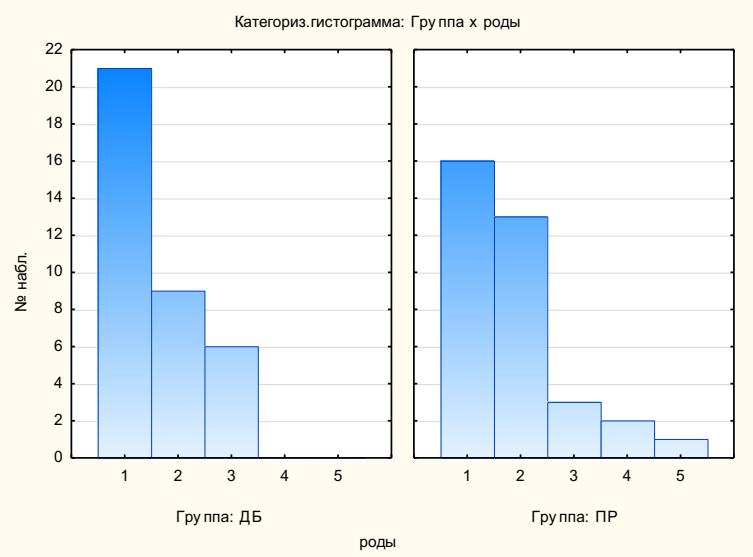
3.4. Течение настоящей беременности в клинических группах

Мы проанализировали: какие роды по счёту были в каждой группе на момент родоразрешения (Таблица 11).

Таблица 11 - Роды в группах исследования

Роды	1 группа, n=36		2 группа, n=35	
	абс	%	абс	%
Первые	21	58,33	16	45,71
Вторые	9	25,0	13	37,14
Третьи	6	16,67	3	8,57
Четвёртые	0	0	2	5,71
Пятые	0	0	1	2,86

На графическом изображении частоты родов в анамнезе видно (Рисунок 25), что в обеих группах чаще были первые роды, но во 2 группе также часто были вторые роды и встречались пациентки с четвёртыми и пятыми родами. Это, в том числе, связано и с неблагоприятными исходами во 2 группе предыдущих беременностей и родов, что увеличивало их общую частоту. Статистическая разница между 1 и 2 группами не существенная, p=0,336. Различий в частоте родов в подгруппах 2 группы нами также не выявлено.



ДБ – доношенная беременность (1 группа), ПР – преждевременные роды (2 группа)

Рисунок 25 – Частота родов в клинических группах

Проведена оценка числа родов в каждой подгруппе (Таблица 12). Наличие слабой взаимосвязи проявляется в несущественном отличии в распределении относительных частот в строках таблицы, что в итоге характеризует структуру взаимосвязи качественных показателей, на Рисунке 26 представлена диаграмма числа родов в подгруппах.

Таблица 12 – Число родов у родильниц с ПР

Число родов	2«А» подгруппа, n=3		2«В» подгруппа, n=21		2«С» подгруппа, n=11	
	Абс	%	абс	%	абс	%
Одни	2	66,67	10	47,62	4	36,36
Двое	0	0	8	38,10	5	45,45
Трое	1	33,33	1	4,76	1	9,09
четверо	0	0	2	9,52	0	0
Пять	0	0	0	0	1	9,09

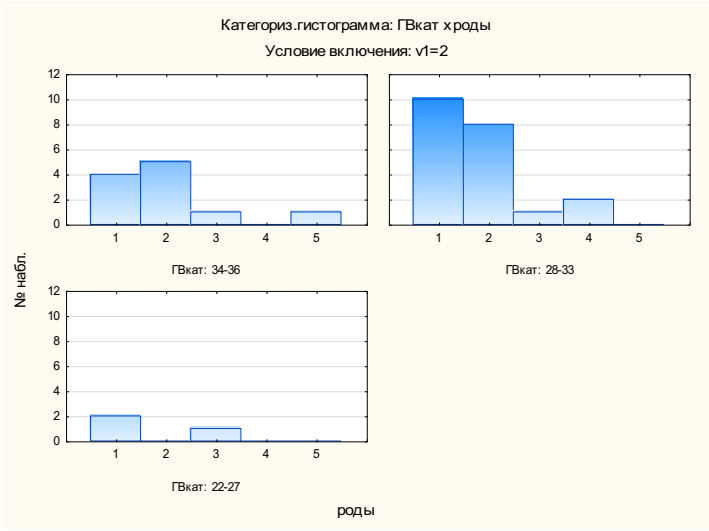
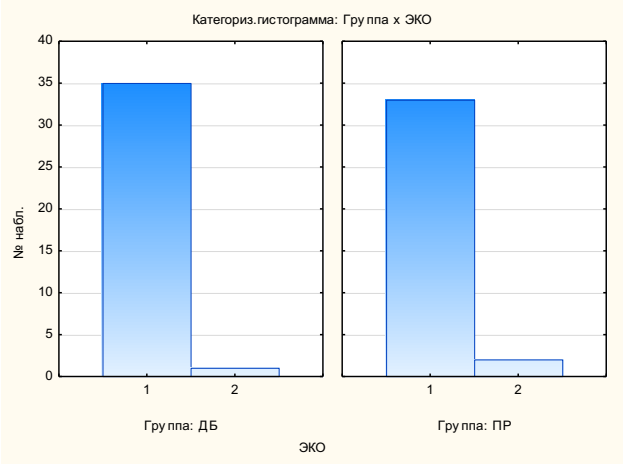


Рисунок 26 – Число родов (абс) в подгруппах 2 группы

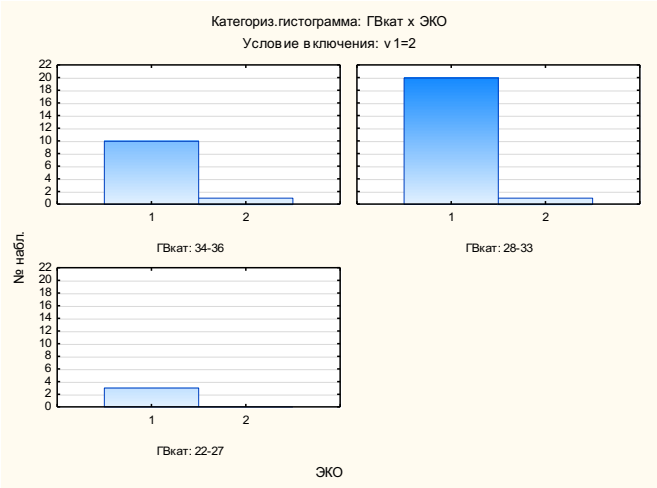
Не было выявлено статистической разницы в частоте использования экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) между группами: в 1 группе таких пациенток было 2,78% (1 беременная) и во 2 группе – 5,71% (2 беременные), что отображено на Рисунке 27, p=0,545. Во 2 группе ЭКО было у родильниц 2 «В» (4,76%) и 2 «С» (9,09%) подгрупп (Рисунок 28).



ДБ – доношенная беременность (1 группа), ПР – преждевременные роды (2 группа)

1 - самостоятельная беременность, 2 – путем ЭКО

Рисунок 27 – Проведение ЭКО (абс) в клинических группах



1 - самостоятельная беременность, 2 – путем ЭКО

Рисунок 28 - Частота ЭКО (абс) в подгруппах 2 группы

Анализ течения настоящей беременности в I триместре показал, что в 1 группе угроза выкидыша была у 13,89% (5 беременных), а во 2ой у 42,86% (15 беременных), что отображено на Рисунке 29. Чаще во 2 группе угроза выкидыша в I триместре была у родильниц 2 «В» подгруппы (47,62%). Так как статистики, характеризующие степень взаимосвязи (Фи, коэффициент сопряженности, Крамера, корр. Спирмена) больше, чем 0,25 и уровни значимости обоих критериев Хи-квадрат меньше 0,05, можно утверждать о наличии умеренной, статистически значимой взаимосвязи. Наличие умеренной взаимосвязи проявляется в отличии в распределении

относительных частот, что в итоге говорит о наличии различий между 1 и 2 группами, p=0,006. Между подгруппами 2 группы различий не выявлено, p=0,763. Во II триместре угроза прерывания беременности была выявлена у 2,78% в 1 группе (1 пациентка) и у 20,0% (7 пациенток) во 2 группе (Рисунок 30), p=0,021.

ДБ – доношенная беременность (1 группа), ПР – преждевременные роды (2 группа)

Рисунок 29 – Частота угрозы прерывания беременности (абс) в 1 и 2 группах в I триместре

ДБ – доношенная беременность (1 группа), ПР – преждевременные роды (2 группа)

Рисунок 30 – Частота угрозы прерывания беременности (абс) в 1 и 2 группах во II триместре

Наличие умеренной взаимосвязи проявляется в отличии в распределении относительных частот, что в итоге говорит о наличии различий между 1 и 2 группами. Чаще угроза прерывания беременности во II триместре была у родильниц 2 «В» подгруппы (28,57%) при отсутствии статистической разницы между подгруппами, p=0,576 (Рисунок 31).

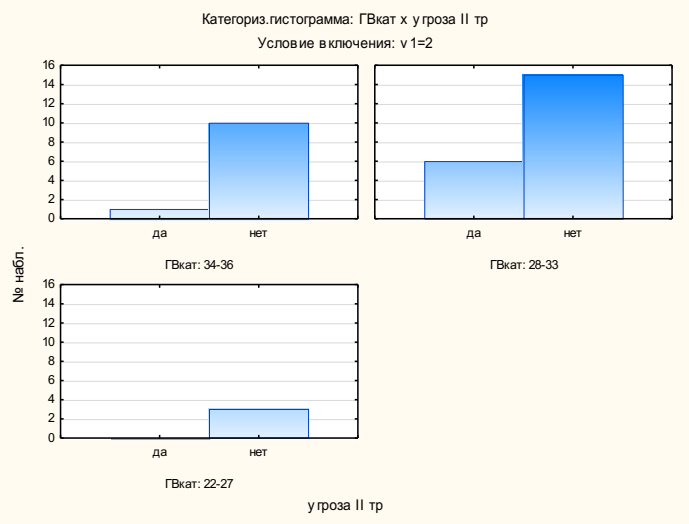


Рисунок 31 – Частота угрозы прерывания беременности во II триместре в подгруппах 2 группы

Метод родоразрешения зависит от целого ряда факторов, в том числе от срока беременности, что представлено в соответствующих клинических рекомендациях [16]. Если в 1 группе были только роды через естественные родовые пути (100%), то во 2 группе у 71,43% (25 беременных) была проведена операция кесарева сечения. Если посмотреть по срокам родоразрешения, то в подгруппе 2«А» операция проведена у одной беременной, что из числа всех беременных 2 группы составило 2,9%; в подгруппе 2«В» у 57,1% (20 беременных) и в подгруппе 2«С» у 11,4% (4 беременные), что показано на Диаграмме 1.

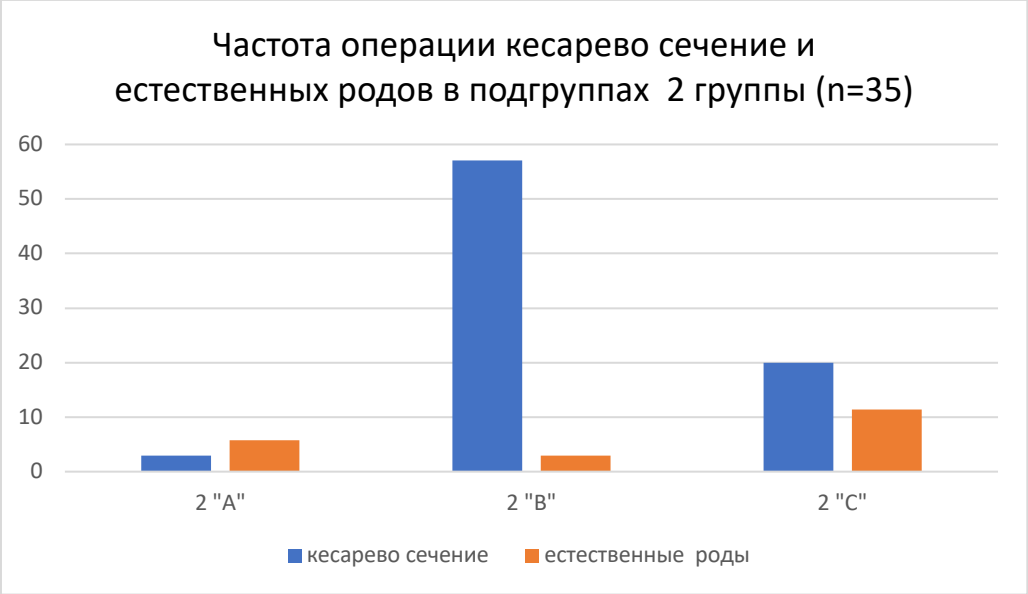


Диаграмма 1 – Частота естественных родов и операций кесарева сечения во 2 группе (в подгруппах 2«А», 2«В», 2«С»)

Таким образом мы видим, что чаще операции кесарева сечения были проведены в подгруппе 2«В» (у 57,1%): более, чем у половины родивших из 2 группы (Рисунок 32).

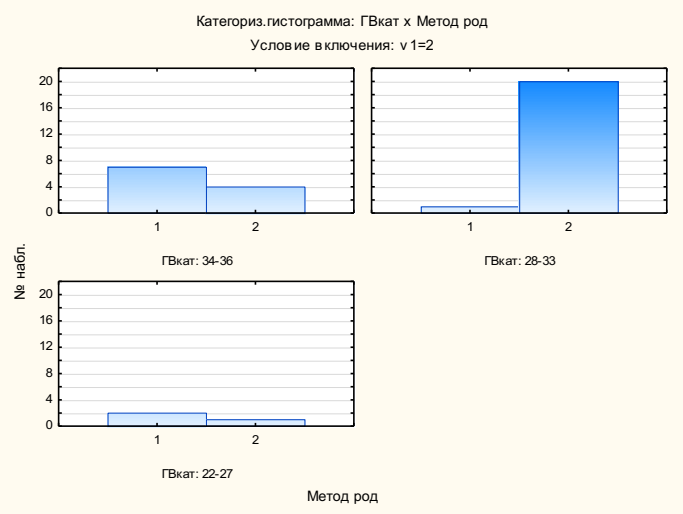
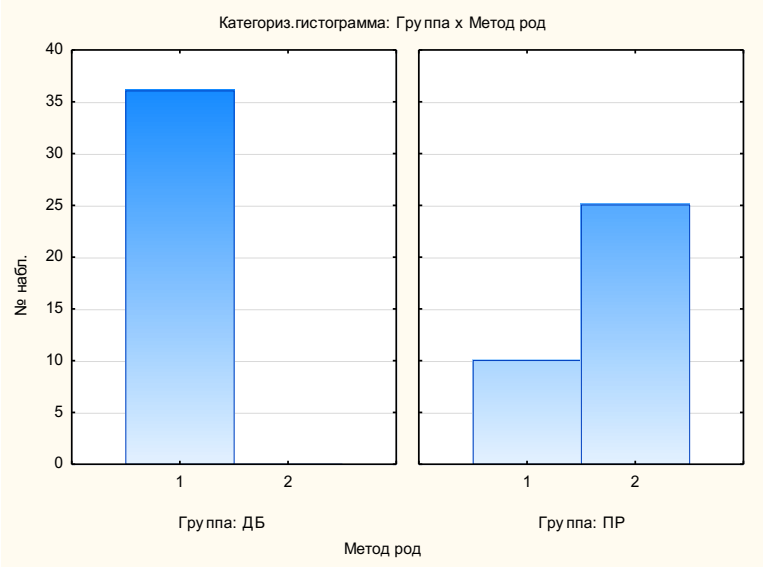


Рисунок 32 – Кесарево сечение (абс) в подгруппах 2 группы

В 1 группе отсутствовали операции кесарева сечения, что показано на Рисунке 33.

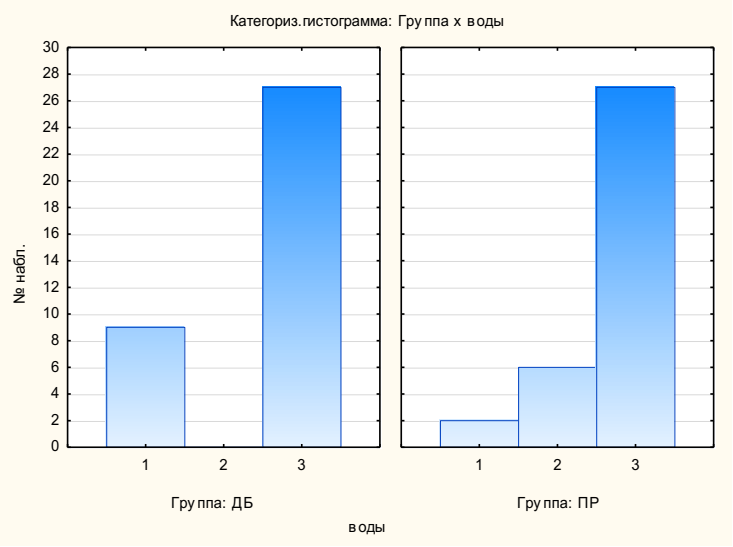


ДБ – доношенная беременность (1 группа), ПР – преждевременные роды (2 группа)

Рисунок 33 – Методы родоразрешения (абс) в 1 и 2 группах

Только во 2 группе были многоплодные беременности: две тройни и одна двойня, которые были родоразрешены в сроке 34-36 недель$^{+6}$ дней (одна двойня естественные роды и одна тройня операция кесарево сечение) и в сроке 28-33 недели$^{+6}$ дней (тройня, которая была родоразрешена путем операции кесарева сечения). Это были беременности сроком от 30-ти до 35 недель.

По количеству околоплодных вод пациентки разделились следующим образом (Рисунок 34): в 1 группе нормальное количество околоплодных вод было у 75,0% (27 пациенток), во 2 группе у 77,14% (27 пациенток). В 1 группе маловодие было у 25,0% (9 пациенток), во 2 группе у 5,71% (2 пациентки), а многоводие было только у 17,14% (6 пациенток) во 2 группе. Таким образом, имеется несущественная разница между 1 и 2 группами при анализе количества околоплодных вод, p=0,539. Однако, необходимо отметить, что многоводие и, соответственно, риски внутриутробного инфицирования, наличия другой экстрагенитальной патологии и др., присущи только для беременных с преждевременными родами (2 группа), что может характеризовать качество недоношенной беременности.

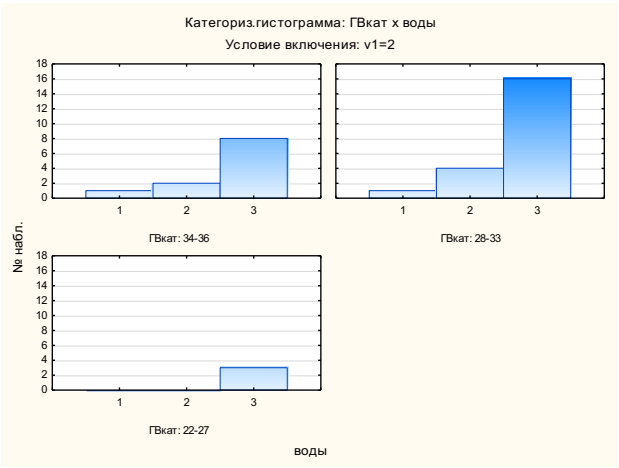


ДБ – доношенная беременность (1 группа), ПР – преждевременные роды (2 группа)

1 – маловодие, 2 – многоводие, 3 – нормальное количество вод

Рисунок 34 – Частота нормального количества околоплодных вод, мало- и многоводия (абс) в 1 и 2 группах

В подгруппах 2 группы многоводие чаще было у родильниц 2 «В» подгруппы (19,05%) и 2 «С» подгруппы (18,18%), как и маловодие у 4,76% и 9,09% соответственно (Рисунок 35).

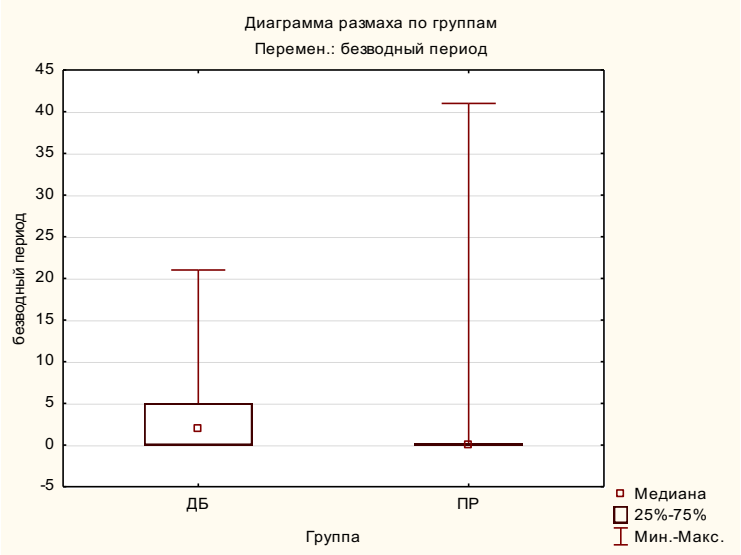


1- маловодие, 2 – многоводие, 3 – нормальное количество вод

Рисунок 35 – Количество околоплодных вод в подгруппах 2 группы

Кроме количества вод важным показателем являлась длительность безводного периода в родах, которая в 1 группе оказалась выше, что

объяснимо наличием доношенной беременности и выжидательной тактикой, составив 3,40(4,38) часа, при Me=2,0 часа и нижней и верхней квартилях – [0;5,0], а во 2 группе соответственно 2,25(7,25) часа, Me=0 и [0;0,2]. На Рисунке 36 показано графическое различие между группами, p=0,004.



ДБ – доношенная беременность (1 группа), ПР – преждевременные роды (2 группа)

Рисунок 36 – Длительность безводного периода в клинических группах (час.)

В подгруппах 2 группы длительность безводного периода составила в среднем от получаса до 6 часов: в 2 «А» - 1,5(2,42) часа, Me=0,2; [0,0;4,3], в 2 «В» - 0,38(1,74) часа, Me=0,0; [0,0;0,0]; в 2 «С» - 6,04(12,17) часа, Me=0,5; [0,0;5,0]. При этом статистической разницы между подгруппами во 2 группе не выявлено (Рисунок 37). Учитывая, что максимальная продолжительность безводного периода была во 2 группе 41,0 час, мы можем ожидать наличие у родильниц этой группы развития хронического воспаления, вплоть до синдрома системного воспалительного ответа.

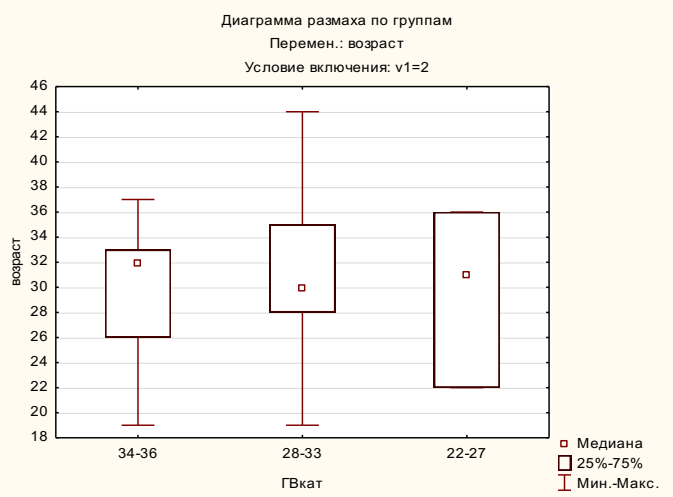
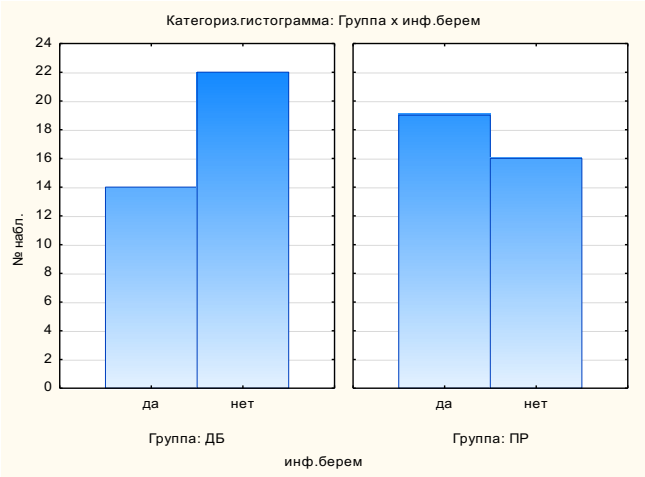


Рисунок 37 – Длительность безводного периода в подгруппах 2-ой группы (час.)

Многоводию сопутствует инфекция, которая чаще была во 2 группе (Таблица 13, Рисунок 38). Это были инфекции верхних дыхательных путей (ВДП) и острые респираторно-вирусные инфекции (ОРВИ).

Таблица 13 – Частота инфекций ВДП и ОРВИ в группах в течении настоящей беременности

Показатель	1 группа, n=36		2 группа, n=35		p=
	абс.	%	абс.	%	
Перенесенная инфекция	14	38,89	19	54,29	0,193



ДБ – доношенная беременность (1 группа), ПР – преждевременные роды (2 группа)

Рисунок 38 – Частота инфекций ВДП и ОРВИ во время беременности в 1 и 2 группах (абс)

Хотя достоверных отличий между группами и не выявлено, но во 2 группе инфекции ВДП и ОРВИ на фоне настоящей беременности встречались в 1,4 раза чаще, чем в 1 группе. Чаще всего инфекции во 2 группе были в подгруппе 2 «В» (57,14%), что отображено на Рисунке 39.

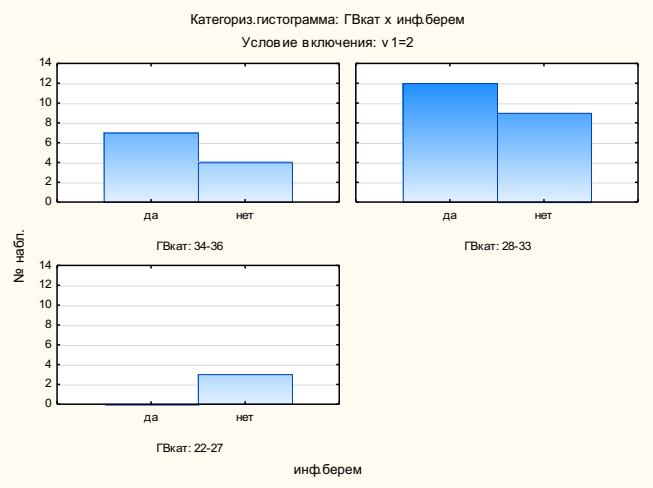
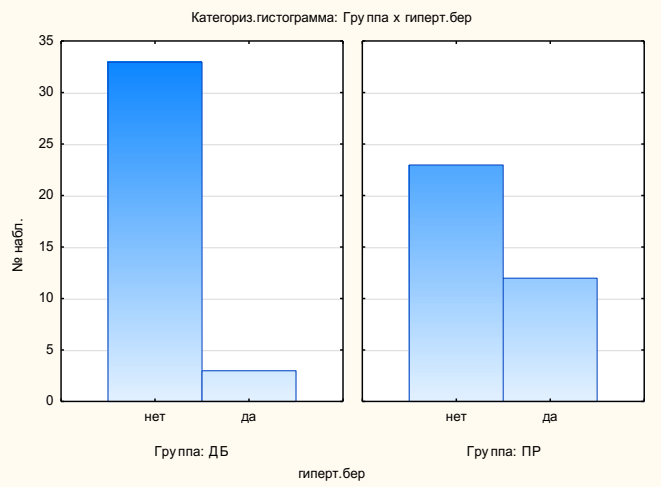


Рисунок 39 – Перенесенные инфекции во время беременности в подгруппах 2 группы (абс)

Число беременных с экстрагенитальной патологией отличалась между 1 и 2 группами. Так гипертоническая болезнь (ГБ) на фоне беременности, значимо чаще была во 2 группе (Таблица 14, Рисунок 40), при p=0,006. При этом во 2 группе частота ГБ чаще была во 2 «В» подгруппе (42,86%), что показано на Рисунке 41. Однако достоверная разница между подгруппами отсутствовала.

Таблица 14 – Экстрагенитальная патология и осложнения беременности в группах

Заболевание	1 группа, n=36		2 группа, n=35		p=
	абс.	%	абс.	%	
ГБ	3	8,33	12	34,29	0,006
Анемия	6	16,67	22	62,86	0,000
ГСД	2	5,56	3	8,57	0,619
ПЭ	0	0	4	11,43	0,036



ДБ – доношенная беременность (1 группа), ПР – преждевременные роды (2 группа)

Рисунок 40 – Частота гипертонической болезни в 1 и 2 группах на фоне настоящей беременности (абс)

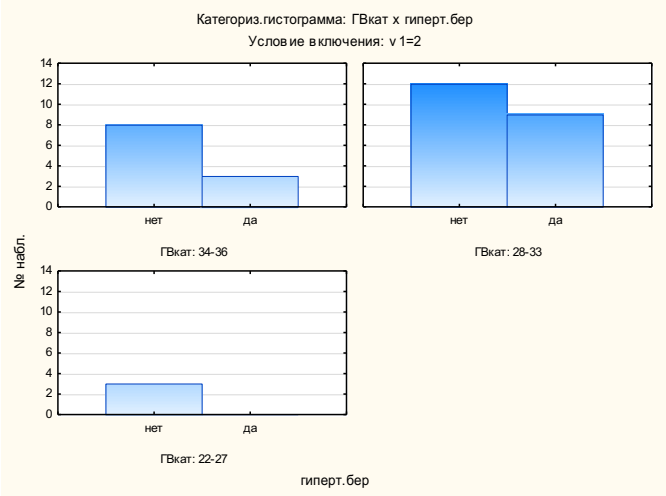


Рисунок 41 – Частота ГБ в подгруппах 2 группы (абс)

Анемия также чаще была у родильниц 2 группы (Таблица 14, Рисунок 42), при p=0,000, что говорит о наличии значимых различий между группами. Чаще во 2 группе анемия была у родильниц 2 «В» подгруппы (66,67%), что показано на Рисунке 43. Между подгруппами имелись слабые недостоверные отличия (p=0,083).

ДБ – доношенная беременность (1 группа), ПР – преждевременные роды (2 группа)

Рисунок 42 – Анемия в 1 и 2 группах на фоне беременности (абс)

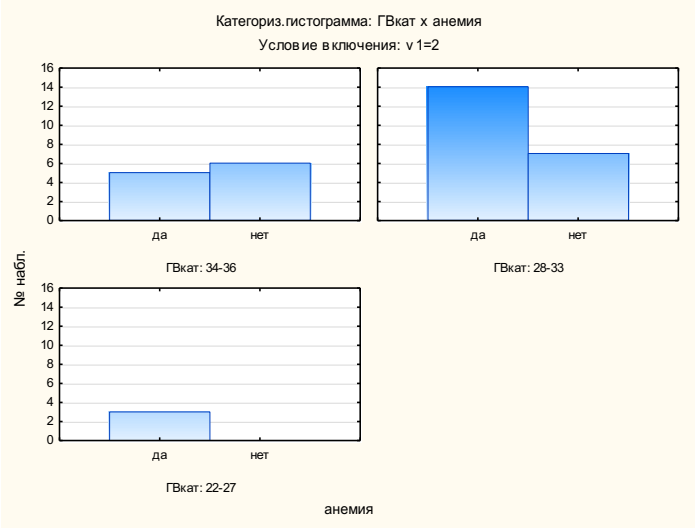
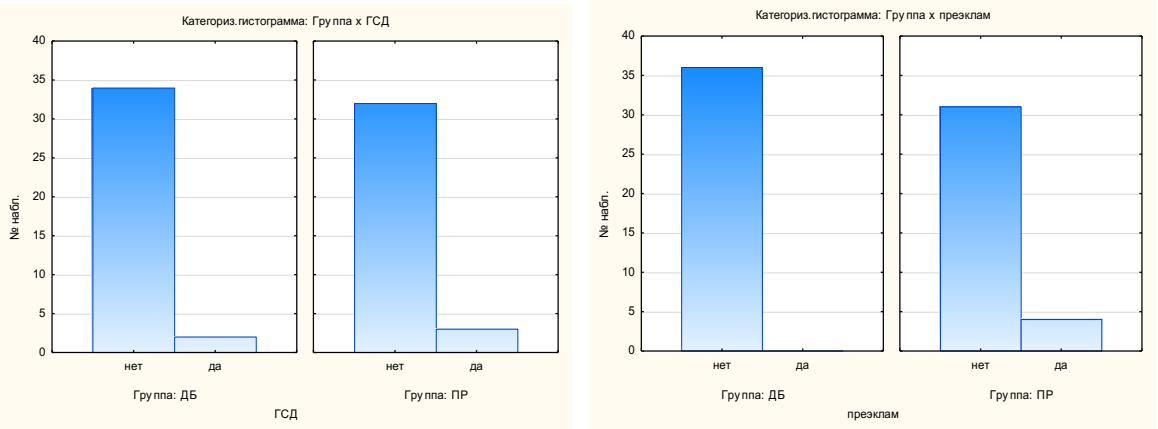


Рисунок 43 – Частота анемии в подгруппах 2 группы (абс)

Одним из осложнений беременности является гестационный сахарный диабет (ГСД), который чаще встречался во 2 группе, хотя статистически достоверной разницы между 1 и 2 группами не обнаружено (p=0,619), что показано на Рисунке 44 и в Таблице 14. Среди родильниц с ПР чаще всего ГСД был во 2 «А» подгруппе (33,33%), также без значимой статистической разницы, p=0,103. Надо отметить, что в 1 группе не было ни одного случая преэклампсии (ПЭ), а во 2 группе таких беременных было 11,43% (Таблица 14), что статистически отличается от 1 группы (p=0,036) и отображено на

Рисунок 44. Среди родильниц с ПР чаще всего преэклампсия была во 2 «С» подгруппе, с несущественными различиями (p=0,346), что показано на Рисунок 45.



ДБ – доношенная беременность (1 группа), ПР – преждевременные роды (2 группа)

Рисунок 44 – Частота ГСД и преэклампсии в клинических группах (абс)

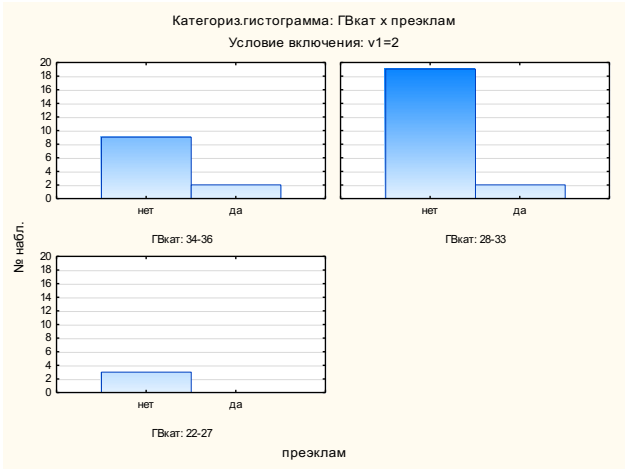
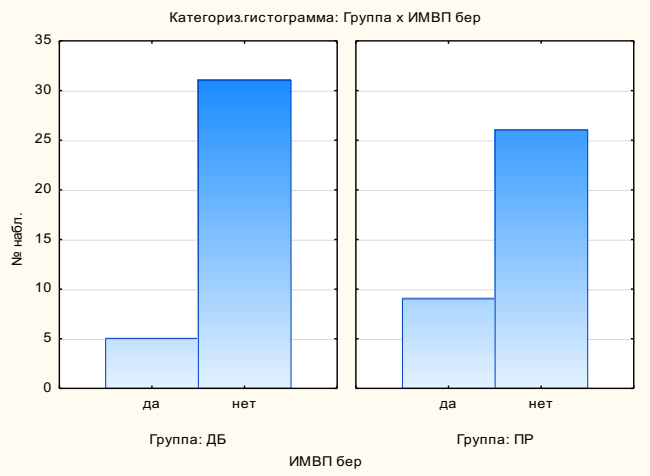


Рисунок 45 – Распределение частоты ПЭ в подгруппах 2 группы (абс.)

Среди ИМВП, перенесенных во время настоящей беременности, по частоте лидировала 2 группа, хотя статистически достоверная разница при этом отсутствовала, p=0,210 (Таблица 15, Рисунок 46).

Таблица 15 – Перенесенные ИМВП в группах на фоне настоящей беременности

Показатель	1 группа, n=36		2 группа, n=35		p=
	абс.	%	абс.	%	
ИМВП	5	13,89	9	25,71	0,210



ДБ – доношенная беременность (1 группа), ПР – преждевременные роды (2 гуппа)

Рисунок 46 – Перенесенные во время беременности ИМВП (абс)

Среди родильниц 2 группы чаще всего ИМВП были выявлены во 2«С» подгруппе (у 45,45%), при этом имелось различие между подгруппами (p=0,054), что видно на Рисунке 47.

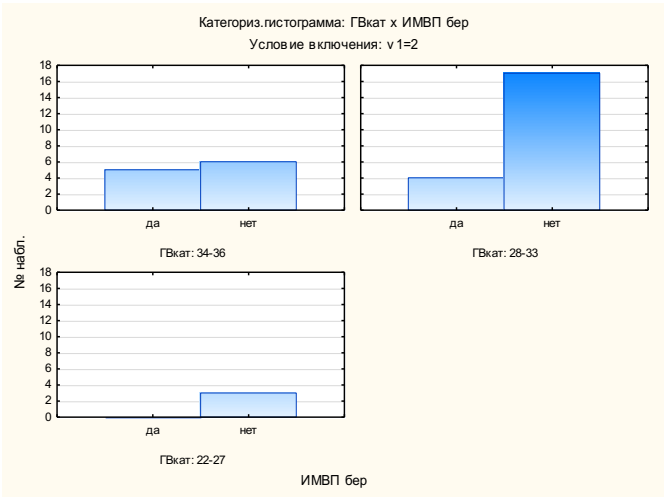


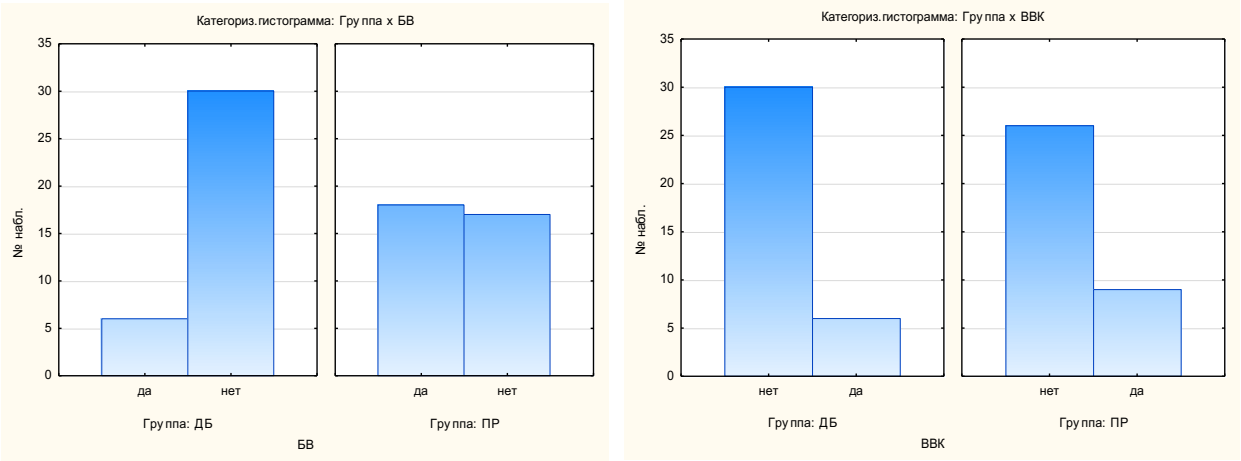
Рисунок 47 – Частота ИМВП среди родильниц 2 группы в подгруппах (абс)

Анализ частоты дисбиозов, воспалений вульвы и влагалища во время беременности показал, что лидировал БВ, который был у 16,67% в 1 группе и у 51,43% во 2 группе (p=0,001). Вульво-вагинальный кандидоз (ВВК), в 1 группе был также у 16,67% и во 2 группе у 25,71% (p=0,350) и это показано в

Таблице 16 и на Рисунке 48. У половины беременных с БВ был ВВК, что видно на Рисунке 48.

Таблица 16 – Вульво-вагинальные инфекции на фоне настоящей беременности

Инфекция	1 группа, n=36		2 группа, n=35		p=
	абс.	%	абс.	%	
БВ	6	16,67	18	51,43	0,001
ВВК	6	16,67	9	25,71	0,350



ДБ – доношенная беременность (1 группа), ПР – преждевременные роды (2 группа)

Рисунок 48 – БВ и ВВК у родильниц клинических групп (абс)

У родильниц с ПР чаще всего БВ был во 2 «В» подгруппе (57,14%), при p=0,881 между подгруппами (Рисунок 49), а ВВК - во 2 «С» подгруппе (45,45%), при p=0,054 между подгруппами, что показано на Рисунке 49.

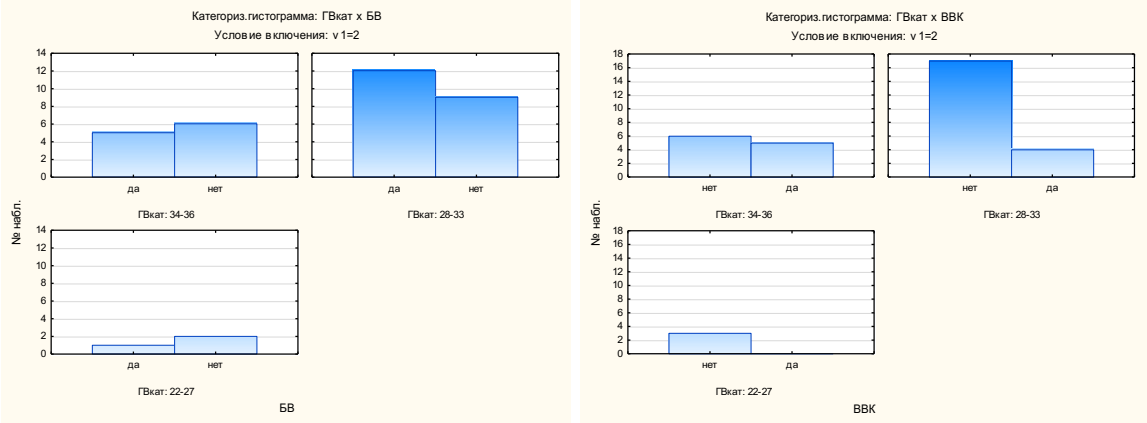


Рисунок 49 - БВ и ВВК у родильниц в подгруппах 2 группы (абс)

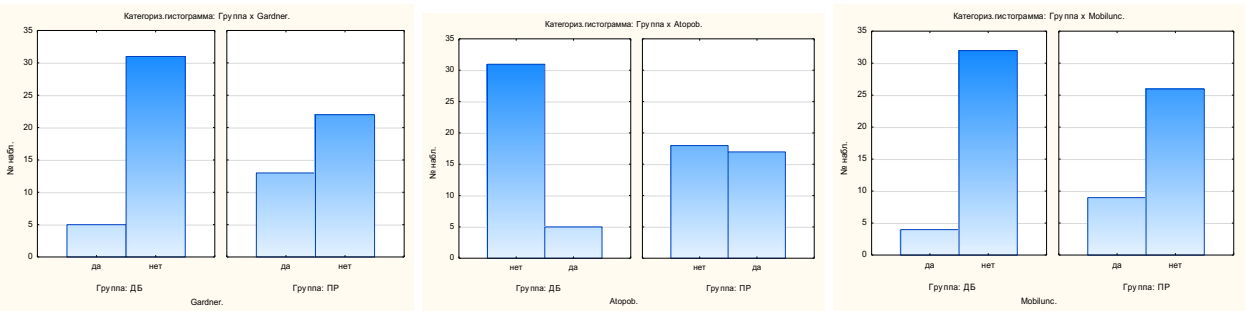
Бактериальный вагиноз, с позиций сегодняшних знаний о нем, рассматривается как синдром с полимикробной этиологией, сопровождающийся снижением уровня лактобактерий [24, 141]. Известно, что доминирование лактобактерий приводит к низкому pH влагалищного отделяемого, способствует наличию метаболитов с антибактериальным действием, что ведет к ингибированию микроорганизмов [6]. Это является важным потому, что именно лактобактерии вагинальной микробиоты непосредственно влияют на эндометрий. Если количество лактобактерий недостаточное или они вовсе отсутствуют, то это ведет к инвазии амниона и манифестации инфекции. Есть мнение, что именно нормальная микрофлора различной микробиоты, в том числе влагалища и эндометрия, приводит к внутриутробному инфицированию [153]. Данные проведенных исследований показали, что лактобактерии должны составлять до 90% микробного сообщества [8, 147].

Нами был изучен микробный фон, составляющий основу для формирования бактериального вагиноза (табл. 17) и определяющий течение беременности. Все обследованные были с интактным плодным пузырем. Анализ выделенных инфектов продемонстрировал тот факт, что у части беременных причиной развития БВ были полимикробные ассоциации: или сочетание *Gardnerella vag.* и *Atopobium vag.*, или *Gardnerella vag.* и *Mobiluncus*, или *Atopobium vag.* и *Mobiluncus spp.* (Рисунок 50).

Таблица 17 – Возбудители бактериального вагиноза в 1 и 2 группах

Возбудитель БВ	1 группа, n=36		2 группа, n=35		p=
	абс.	%	абс.	%	
Gardnerella vaginae	5	13,89	13	37,14	0,024
Atopobium vaginae	5	13,89	17	48,57	0,001
Mobiluncus spp.	4	11,11	9	25,71	0,111

Gardnerella vag чаще всего среди беременных во 2 группе была выделена во 2 «В» подгруппе (38,1%), существенных отличий между подгруппами нами не выявлено (Рисунок 51), *Atopobium vag.* также чаще был выделен во 2 «В» подгруппе (Рисунок 51) при p=0,550 между подгруппами, как и *Mobiluncus spp.,* соответственно у 33,33% родильниц (p=0,864) 2 «В» подгруппы (Рисунок 51).



ДБ – доношенная беременность (1 группа), ПР – преждевременные роды (2 группа)

Рисунок 50 – Частота выделенных возбудителей БВ в клинических группах (абс)

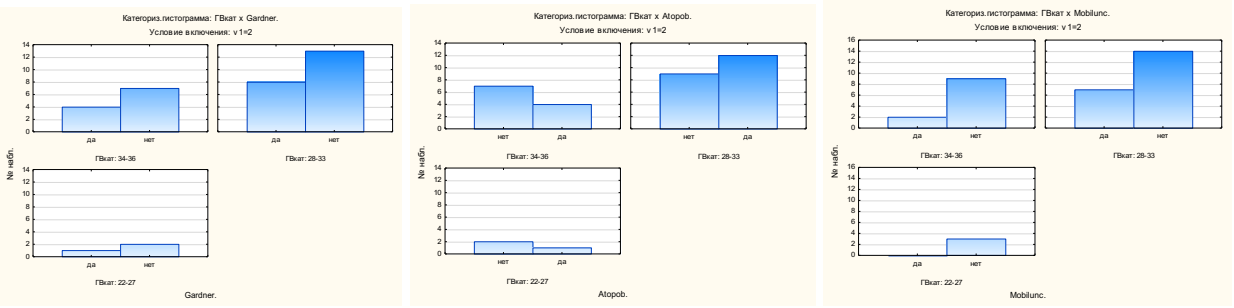


Рисунок 51 – Частота выделенной *Gardnerella vag. Atopobium vag.* и *Mobiluncus spp.* в подгруппах 2 группы (абс)

Анализ представленных в Таблице 17 и на Рисунке 50 данных, показал, что имеется статистически достоверная разница между количеством беременных в 1 и 2 группах с выделенными *Gardnerella vag*. (p=0,024) и *Atopobium vag.* (0,001), что способствует повышению во 2 группе (преждевременные роды) pH влагалищного отделяемого и увеичивает риски внутриутробного инфицирования.

Большая роль в профилактике инфицирования вульвы и влагалища, а также эндометрия, принадлежит лактобактериям (ЛБ) – *Lactobacillus (L.)*. Нами было определено, какие лактобактерии присутствовали у беременных обеих групп (Таблице 18).

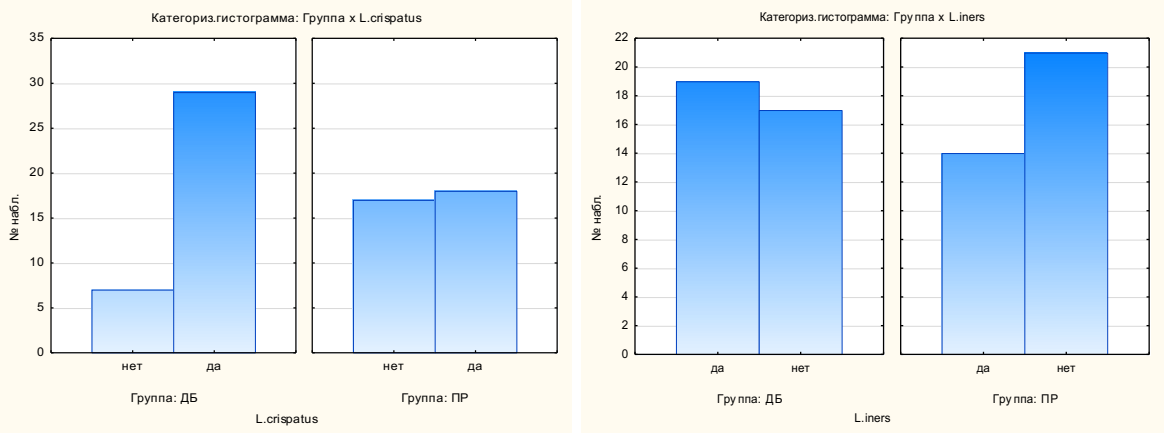
Таблица 18 – Число беременных (абсолютные цифры и %) обеих групп с выявленными ЛБ

Вид ЛБ	1 группа, n=36		2 группа, n=35		p=
	абс.	%	абс.	%	
L. crispatus	29	80,56	18	51,43	0,009
L. iners	19	52,78	14	40,0	0,280

Как видно из Таблицы 18, в 1 группе более, чем у 80% была выделена *L. crispatus*, которая также выделена и у половины беременных 2 группы (51,43%). Роль *L. crispatus* заключается в том, что ее наличие, характерное для европейских женщин, обеспечивает присутствие в достаточном количестве перекиси водорода, она относится к перекись-продуцирующим лактобактериям. *L. iners*, наоборот, не продуцирует перекись водорода, она обладает нехарактерными для своего рода свойствами. Её часто выделяют у беременных с преждевременными родами. *L. iners* не поддерживает нормальную флору влагалища, создает условия для размножения условно-патогенной флоры и способствует процессам, которые приводят к преждевременному прерыванию беременности [4, 10, 112, 159, 160]. Однако, превалирование *L. crispatus* при практически равном содержании *L. iners* в обеих группах, создает препятствие для развития патогенов [58], что и проявилось донашиванием беременности в 1 группе в отличие от 2 группы, в которой роды произошли преждевременно.

Оба вида лактобактерий: и *L. crispatus*, и *L. iners*, относятся к наиболее часто встречающимся видам, что отображено на Рисунке 52. По данным литературы именно на их долю приходится от 17% до 52% среди наиболее часто встречающихся ЛБ четырех видов: *L. crispatus*, *L. iners*, *L. jensenii*, *L.*

gasseri. Доминирование *L. iners* оказывает влияние на локальный иммунитет, что приводит к увеличению частоты возможного инфицирования плода, а повышенный уровень *L. crispatus* можно расценивать как положительный признак [7, 176]. Согласно исследованиям, которые были проведены голландцами, между наличием *L. iners* и риском развития инфекции имеется связь, а присутствие *L. crispatus,* наоборот, препятствует развитию инфекционного процесса [113].



ДБ – доношенная беременность (1 группа), ПР – преждевременные роды (2 группа)

Рисунок 52 – Частота определения ЛБ у беременных 1 и 2 групп (абс)

У родильниц 2 группы наиболее высокие показатели выделенных *L. crispatus* были во 2 «А» подгруппе (66,67%) и во 2 «С» подгруппе (54,55%), что показано на Рисунке 53, при отсутствии отличий (p=1,0).

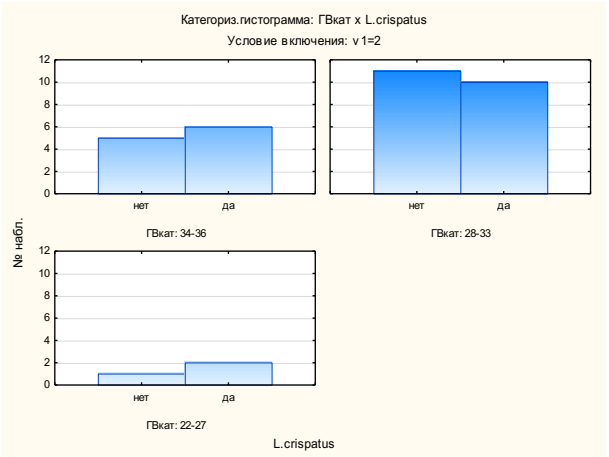


Рисунок 53 – Частота выделения *L. crispatus* в подгруппах 2 группы (абс)

L. iners чаще у родильниц 2 группы были выделены во 2 «В» подгруппе (52,38%), при отсутствии существенных различий между группами (Рисунок 54).

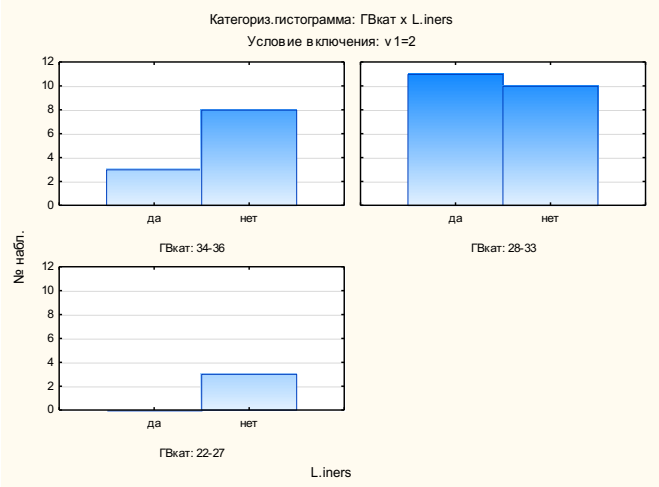


Рисунок 54 – Частота выделения *L. iners* в подгруппах 2 группы (абс)

Таким образом, превалирование *L. crispatus* препятствует развитию инфекционного процесса и преждевременному прерыванию гестации, что характерно для 1 группы с доношенной беременностью и, наоборот, не характерно для 2 группы с ПР. Обращает на себя внимание более высокая частота осложнений настоящей беременности именно во 2«В» подгруппе, которая характеризуется более высоким, по сравнению с другими подгруппами, уровнем выделения у родильниц *L. iners*.

Анализ количества лейкоцитов в мазке влагалищного отделяемого показал, что в 1 группе уровень лейкоцитов составил 12,94(4,74) в поле зрения (п/зр) при Me=12,0 лейкоцитов в п/зр и нижней - верхней квартиль [8,0;17,0]. Во 2 группе соответственно 18,2(7,8) в п/зр, Me=18,0; [12,0;24,0]. В 1 группе мазок, в основном, соответствовал мазку 2 степени чистоты влагалищного отделяемого, а во 2 группе чаще 3 степени (p=0,003), что продемонстрировано на Рисунок 55.

ДБ – доношенная беременность (1 группа), ПР – преждевременные роды (2 группа)

Рисунок 55 – Количество лейкоцитов во влагалищном мазке в 1 и 2 группах (абс)

Анализ числа лейкоцитов в мазке влагалищного отделяемого между подгруппами показал, что в подгруппе 2«А» лейкоцитов было 25,0(11,7) в п/зр, Me=28,0 в п/зр, [12,0;35,0]; в подгруппе 2 «В» - 18,38(7,25) в п/зр, Me=18,0 в п/зр, [12,0;24,0]; в подгруппе 2 «С» - 16,0(7,5) в п/зр, Me=18,0 в п/зр, [8,0;22,0] при p=1,0. Таким образом, имеется разница между клиническими группами, которая отсутствует между подгруппами 2 группы у родильниц с ПР.

3.5. Биохимический профиль родильниц клинических групп

Учитывая, что в группах имелась разница по срокам родоразрешения, нам представилось интересным изучить биохимический профиль у родильниц с доношенной беременностью и с преждевременными родами. В табл. 19 представлены данные обследованных родильниц обеих групп, которые могут характеризовать не только инфекционный фон, но и состояние гепатобилиарной системы (ГБС), а также выработки ферментов

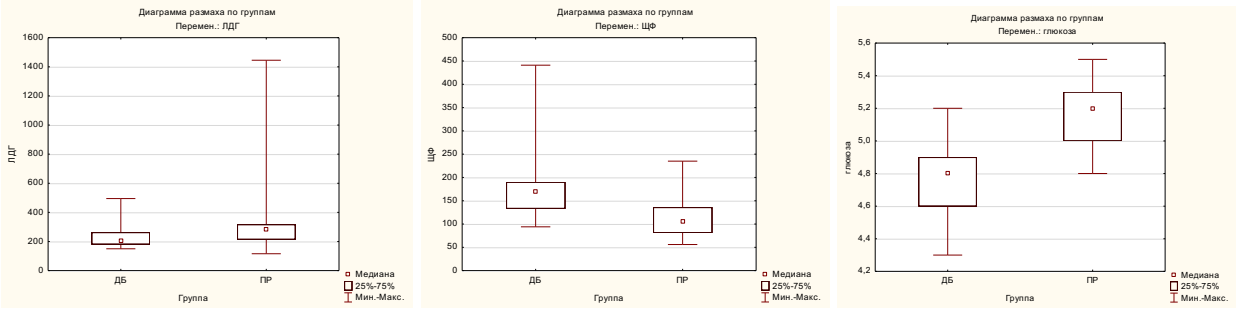
ЖКТ, которые отвечают за пищеварение и вывод из организма продуктов метаболизма.

Таблица 19 – Биохимические показатели матерей в 1 и 2 клинических группах при родоразрешении

Биохимические показатели матерей	1 группа, n=36 M±m Me [25,0%;75,0%]	2 группа, n=35 M±m Me [25,0%;75,0%]	p=
АЛТ, Ед/л	21,59±35,58 12,0 [9,0;18,0]	37,45±50,93 16,2 [12,0;29,2]	0,063
АСТ, Ед/л	27,96±29,44 20,75 [18,0;26,0]	42,93±44,15 26,0 [18,0;39,0]	0,156
ЛДГ, Ед/л	244,53±92,14 205,5 [181,0;263,0]	324,9±239,25 282,0 [214,0;317,0]	0,030
Липаза, Ед/л	28,79±12,61 25,55 [21,8;32,4]	28,96±10,78 25,7 [22,8;34,8]	0,620
Амилаза, Ед/л	52,96±17,9 54,0 [42,0;63,0]	51,57±17,75 54,0 [40,0;67,0]	0,895
Альфа 1 антитрипсин	2,34±0,44 2,28 [2,2;2,5]	2,39±0,47 2,46 [2,08;2,66]	0,225
ЩФ, Ед/л	182,5±79,99 170,5 [133,0;190,0]	113,12±41,82 106,0 [81,0;136,0]	0,000
Пепсиноген 1, нг/мл	50,74±24,09 45,8 [32,9;69,8]	56,45±34,74 52,6 [36,8;66,7]	0,615
Пепсиноген 2, нг/мл	8,88±6,5 6,1 [4,4;11,4]	7,87±3,69 7,0 [5,6;9,4]	0,879
Глюкоза, ммоль/л	4,76±0,23 4,8 [4,6;4,9]	5,18±0,19 5,2 [5,0;5,3]	0,000
Мочевина, ммоль/л	4,46±1,09 4,65 [3,7;5,25]	4,16±1,12 4,4 [3,9;5,0]	0,407
Х-ЛПНП, ммоль/л	1,68±0,34 1,66	3,13±0,53 3,1	0,000

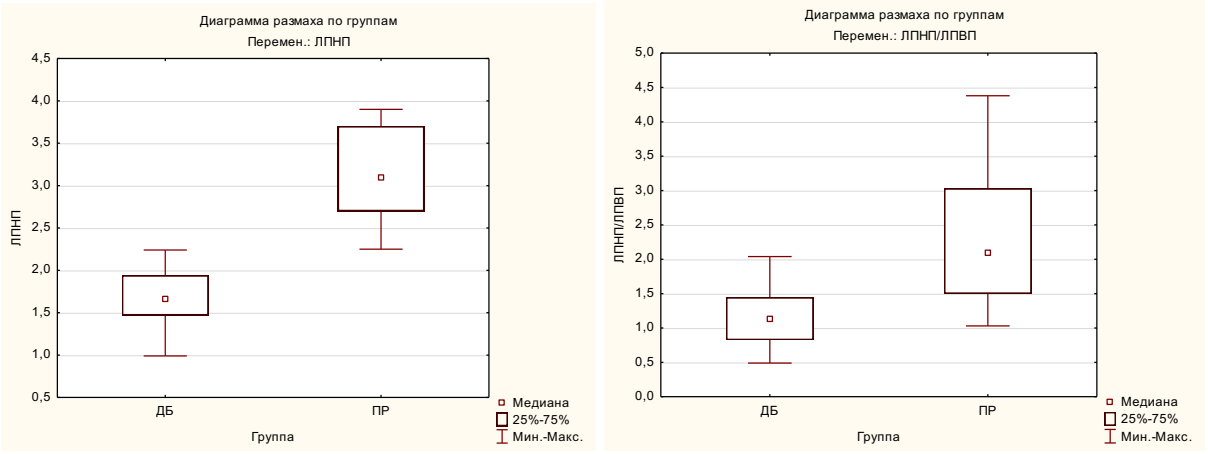
	[1,47;1,94]	[2,7;3,7]	
Х-ЛПВП, ммоль/л	1,58±0,41 1,66 [1,23;1,89]	1,47±0,50 1,35 [1,10;1,98]	0,262
ЛПНП/ЛПВП	1,15±0,39 1,13 [0,82;1,44]	2,36±0,94 2,1 [1,5;3,03]	0,000
СРБ, г/л	4,01±0,94 4,12 [3,6;4,8]	5,4±0,53 5,4 [4,99;5,8]	0,000

Рассчитанный уровень значимости p критерия Манна-Уитни показал статистически достоверную разницу в уровне лактатдегидрогеназы (ЛДГ), щелочной фосфатазы (ЩФ), глюкозы (Рисунок 56), холестерин липопротеиды низкой плотности (Х-ЛПНП), ЛПНП/ЛПВП (Рисунок 57), СРБ (Рисунок 58) между 1-ой и 2-ой группами. Анализ также показал, что альфа 1 антитрипсин отличается по критерию серий Вальда-Вольфовица (p=0,007), для ЩФ кроме отличий критерия Манна-Уитни (p=0,000), выявлено отличие критерия серий Вальда-Вольфовица (p=0,001). При анализе показателей уровня глюкозы выявлено, что отличие критерия серий Вальда-Вольфовица (p=0,000) совпадает с отличием критерия Манна-Уитни (p=0,000). Для мочевины выявлены различия критерия серий Вальда-Вольфовица (p=0,012) при отсутствии отличий критерия Манна-Уитни (p=0,407). Х-ЛПНП и ЛПНП/ЛПВП отличаются по критерию Манна-Уитни и критерию серий Вальда-Вольфовица, во всех случаях p=0,000. Таким образом, мы имеем статистически достоверную разницу показателей липопротеидов низкой плотности, а также соотношения липидов низкой и высокой плотности, уровней ЛДГ, ЩФ и СРБ у родильниц с доношенной беременностью и ПР. Имеется менее выраженная разница в показателях уровня альфа 1 антитрипсина и мочевины между 1-ой и 2-ой группами.



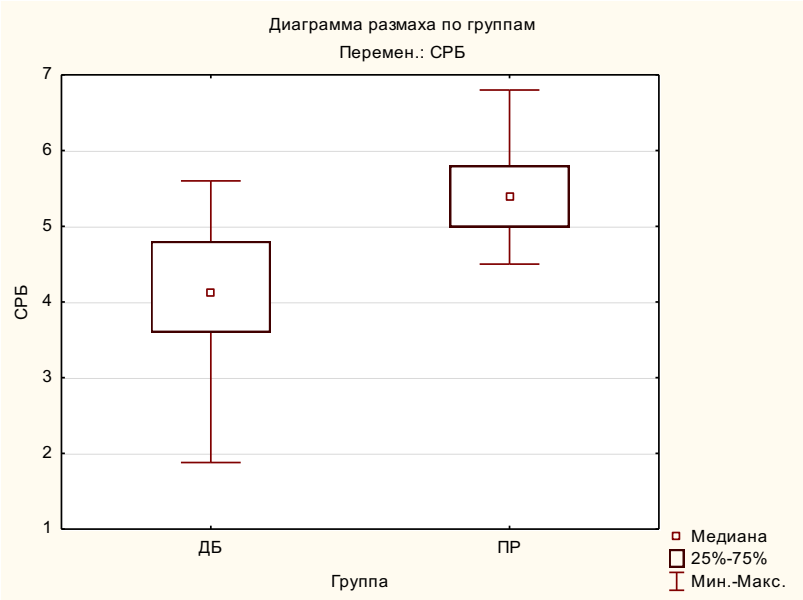
ДБ – доношенная беременность, ПР – преждевременные роды

Рисунок 56 – Показатели ЛДГ (Ед/л), ЩФ (Ед/л) и глюкозы (ммоль/л) в 1 и 2 клинических группах



ДБ – доношенная беременность, ПР – преждевременные роды

Рисунок 57 – Уровень липидов в 1 и 2 группах (Х-ЛПНП, ммоль/л и ЛПНП/ЛПВП)



ДБ – доношенная беременность, ПР – преждевременные роды

Рисунок 58 - Показатель СРБ в 1 и 2 клинических группах (г/л)

Анализ уровня ЛДГ может служить маркером воспалительных заболеваний, при которых она повышается. Во время беременности возможно ее повышение к III триместру. Учитывая, что у родильниц 2 группы (преждевременные роды) уровень ЛДГ статистически достоверно выше, можно предположить наличие воспалительной реакции (возможно синдрома системного воспалительного ответа), сопутствующего ПР. Имеются работы, в которых указано, что повышение ЛДГ может быть ассоциировано с гипоксией как у мамы, так и у плода [110], что необходимо учитывать, особенно при ПР.

Во время беременности активность ЩФ, также как и ЛДГ, увеличивается к III триместру. Оказалось, что накануне родов активность ЩФ возрастает, в сравнении с уровнем до беременности, в 2-3 раза. Отсутствие повышения ЩФ по мере прогрессирования беременности, что отмечено в табл. 19 (уровень ЩФ во 2 группе достоверно ниже, чем в 1 группе, p=0,000), может быть маркером наличия фетоплацентарной недостаточности (ФПН), сопутствовать преэклампсии (ПЭ), преждевременному прерыванию беременности, гипотиреозу и анемии. Во 2 группе с преждевременными родами, был исключен гипотиреоз при осмотре эндокринолога, определен уровень железа, что представлено в соответствующей главе. Снижению показателя ЩФ способствует дефицит магния и склонность к хондродисплазиям [5, 45].

Уровень глюкозы достоверно отличается между обеими группами (p=0,000). В 1 группе максимальный уровень глюкозы у родильниц был 5,2 ммоль/л, во 2 группе – 5,5 ммоль/л. Согласно клиническим рекомендациям [32] в декретированные сроки был выявлен ГСД у 5,56% родильниц 1 группы (2 пациентки) и у 8,57% во 2 группе (3 пациентки). Анализ уровня глюкозы в подгруппах 2-ой группы обнаружил статистическую разницу между подгруппами 2«А» и 2«В», p=0,038 (Рисунок 59).

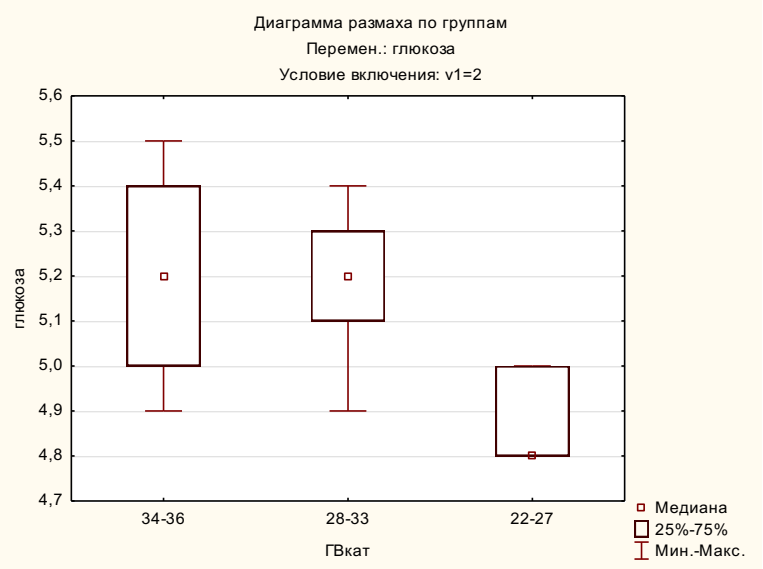


Рисунок 59 – Уровень глюкозы крови в подгруппах 2-ой группы (ммоль/л)

Известно, что нарушение выработки холестерина и триглицеридов у новорожденного в раннем неонатальном периоде может вызвать дыхательную недостаточность, что особенно важно при преждевременных родах [23, 30, 31]. Изучение липидного профиля у родильниц при ПР и при родах в срок, является актуальной задачей. При этом нами проведено сравнение уровня липидов у мам в разные сроки гестации и у их новорожденных детей.

Оказалось, что при сравнении уровней липидов крови у матерей 1 и 2 групп, имеется статистически достоверная разница между показателями Х-ЛПНП и ЛПНП/ЛПВП (p=0,000). Как известно, Х-ЛПНП транспортируют холестерин из печени к тканям. Повышенный его уровень влияет в том числе и на сердечно-сосудистую систему (ССС). При беременности липидный обмен изменяется: угнетается липаза (надо отметить, что ее уровень в обеих группах был сравним (p=0,895), которая разделяет жиры на фракции. Х-ЛПНП содержат больше холестерина, следовательно, беременные с более высоким его уровнем являются угрожаемыми по развитию заболеваний ССС [28]. В конечном результате это может привести к развитию артериальной гипертензии, преэклампсии и другой сердечно-сосудистой патологии [11, 36]. Таким образом, одним из механизмов развития ПР во 2 группе может

служить более высокий уровень Х-ЛПНП и повышенное соотношение ЛПНП/ЛПВП, что приводит к развитию артериальной гипертензии, ПЭ на фоне нарастания частоты заболеваний ССС у беременных с более высоким уровнем липидов. Не выявлено различий в подгруппах в уровне ЛПНП, ЛПВП и соотношения ЛПНП/ЛПВП при $p>0,05$, а также в уровне СРБ.

Изучение уровня гидролаз (липаза, амилаза, ЩФ, Пепсиноген 1 и 2, Альфа 1 антитрипсин) показало, что статистически достоверная разница выявлена только при сравнении показателей ЩФ ($p=0,000$), все остальные показатели в 1 и 2 группах были сравнимы. Возможно, при рассмотрении изменения гидролаз у родильниц с ПР в зависимости от срока родоразрешения, нами будут найдены отличия в их показателях. Таким образом, родившие преждевременно и в срок родильницы не отличались при сравнении показателей ферментов за исключением уровня щелочной фосфатазы. Анализ уровня АЛТ, АСТ, ЛДГ, амилазы, ЩФ, мочевины, пепсиногена 1 и 2, а также альфа 1 антитрипсина в подгруппах 2-ой группы не выявил достоверных отличий, при $p>0,05$.

Важным фактом, с нашей точки зрения, является более высокий уровень СРБ во 2 группе ($p=0,000$). И если в 1 группе максимальный уровень СРБ=5,6 г/л, то во 2 группе – 6,8 г/л, что выше на 17,6%. Скорее всего это связано с длительностью безводного периода, который в 1 группе был 3,40(4,38) часа при максимальной его длительности 21,0 час, а во 2 группе соответственно 2,25(7,25) часа и 41,0 час максимально. Повышенный уровень СРБ, особенно при преждевременном излитии околоплодных вод, затрудняет проведение родовозбуждения [3]. Повышенный уровень СРБ, по всей видимости, связан с уровнем провоспалительных и противовоспалительных цитокинов.

3.6. Иммунологические показатели у родильниц в клинических группах

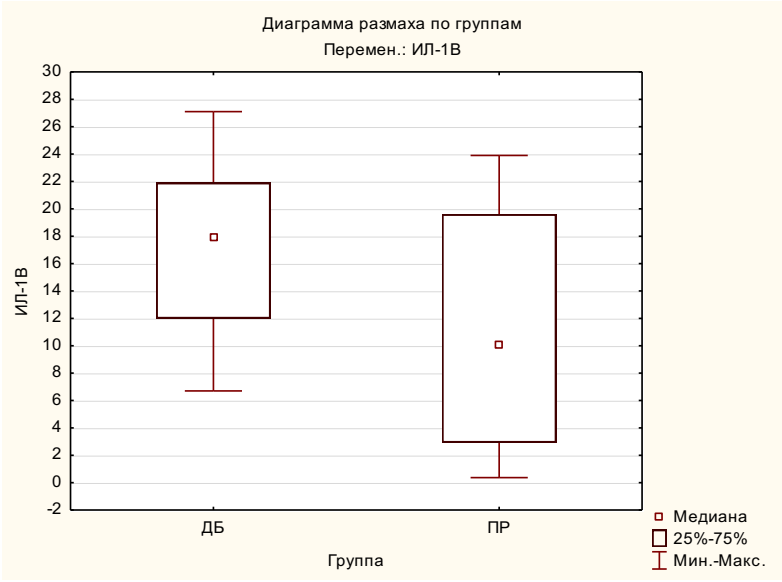
Интерлейкин (ИЛ)-1β играет особую роль среди семейства цитокинов ИЛ-1. ИЛ-1β индуцирует другие провоспалительные цитокины, например, ИЛ-6, который участвует в регуляции адаптивного иммунного ответа. При

том, что ИЛ-1β как провоспалительный цитокин, участвует в развитии воспаления, он же формирует противоинфекционный иммунитет к грибам рода Candida и отдельным внутриклеточным бактериям [27]. Изучение этих цитокинов, которое было проведено нами в клинических группах, представлено в Таблице 20.

Таблица 20 – Уровень цитокинов у родильниц в 1 и 2 клинических группах

Уровень цитокинов у родильниц	1 группа, n=36 M±m Me [25,0%;75,0%]	2 группа, n=35 M±m Me [25,0%;75,0%]	p=
ИЛ-1β, пг/мл	17,04±5,87 17,95 [11,99;21,90]	11,06±8,19 10,1 [2,93;19,6]	0,002
ИЛ-6, пг/мл	3,74±2,39 2,98 [1,78;5,35]	10,48±6,56 9,6 [3,9;17,1]	0,000

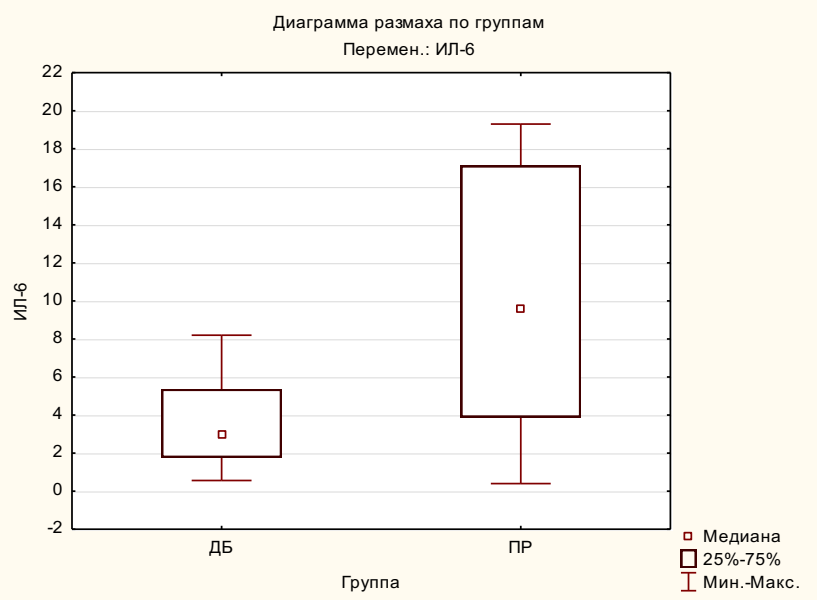
Сравнение показателей ИЛ-1β показало статистическое их отличие по критериям Манна-Уитни (p=0,002) между 1 и 2 группами (Таблица 20 и Рисунок 60).



ДБ – доношенная беременность, ПР – преждевременные роды

Рисунок 60 – Сравнение уровня показателя ИЛ-1β между 1 и 2 группами (пг/мл)

Уровень ИЛ-6 отличался в группах не только по критерию Манна-Уитни, но и по критерию Вальда-Вольфовица (p=0,000), что показано как в Таблице 20, так и на Рисунке 61.



ДБ – доношенная беременность, ПР – преждевременные роды

Рисунок 61 - Показатели ИЛ-6 в клинических группах родильниц (пг/мл)

Согласно исследованиям Е.В. Колесниковой, проведенным в 2013 г. [17], при хронической фетоплацентарной недостаточности (хФПН), сочетающейся с внутриутробным инфицированием (ВУИ) и синдромом задержки развития плода (СЗРП), уровень концентрации ИЛ-1β более низкий, что в нашем исследовании характерно для 2 группы – у родильниц с ПР.

Уровень концентрации ИЛ-6 выше во 2 группе. Сам по себе ИЛ-6 обладает провоспалительным и противовоспалительным действием, попадая в кровь, он обеспечивает сокращение мышц. Известно, что при сокращении мышц матки, происходит его повышение, характерное для ПР [41, 46, 118, 158], что отмечено и в нашем исследовании. Одним из компонентом родового акта является воспаление, которое ассоциируется с активацией иммунного ответа и повышением уровня СРБ, характерного для

преждевременных родов (2 группа). Уровень интерлейкинов в подгруппах 2-ой группы не отличался между собой (p>0,05).

3.7. Микронутриентный состав крови в группах исследования

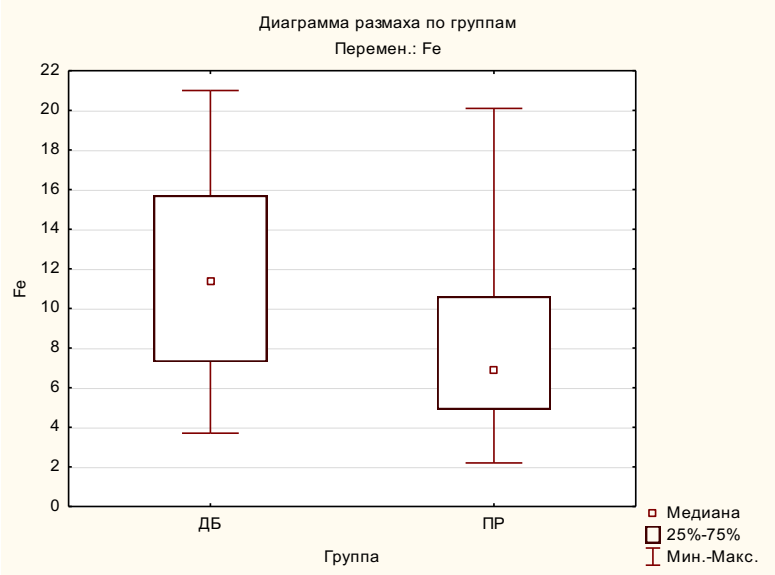
Изучая изменения ЩФ, нами было указано на возможное ее влияние на уровень железа (Fe), магния (Mg) и ионизированного кальция ($Ca^{иониз}$). В Таблице 21 представлен уровень микронутриентов.

Таблица 21 – Показатели микронутриентного состава у родильниц клинических групп

Уровень нутриентов в родах	1 группа, n=36 M±m Me [25,0%;75,0%]	2 группа, n=35 M±m Me [25,0%;75,0%]	p=
Fe, мкмоль/л	11,41±5,33 11,35 [7,3;15,7]	8,46±4,94 6,9 [4,9;10,6]	0,018
Mg, ммоль/л	0,907±0,114 0,88 [0,83;0,98]	0,76±0,107 0,77 [0,68;0,81]	0,000
$Ca^{иониз}$, ммоль/л	2,19±0,25 2,21 [2,1;2,39]	2,07±0,12 2,03 [2,0;2,17]	0,000

По всем показателям имеется статистически достоверная разница (Табл.ица 21). В 1 группе уровень Fe достоверно выше, чем во 2-ой, а показатель «медиана» в группах отличается в 1,6 раза (Рисунок 62), при минимальном уровне Fe в 1 группе 3,7 мкмоль/л и во 2 группе 2,2 мкмоль/л: нормальный уровень Fe у беременных в I-II триместрах находится в диапазоне 8,93-30,4 мкмоль/л и в III триместре 7,2-25,9 мкмоль/л. Таким образом, анемия чаще была диагностирована у родильниц 2 группы (преждевременные роды), что несомненно влияло на внутриутробное развитие плода чаще во 2 группе, чем в 1-ой. Последствиями железодефицитной анемии, по данным многочисленных исследований, являются, в том числе и ПР, а также хроническая плацентарная

недостаточность, СЗРП и др. [2, 8, 33]. На Рисунке 42 показано отличие между группами в частоте анемии: в 1 группе она была у 16,67%; во 2 группе у 62,86%, что в 3,8 раза выше. В подгруппах 2-ой группы наиболее часто анемия была у родильниц подгруппы 2«В» (66,67%).

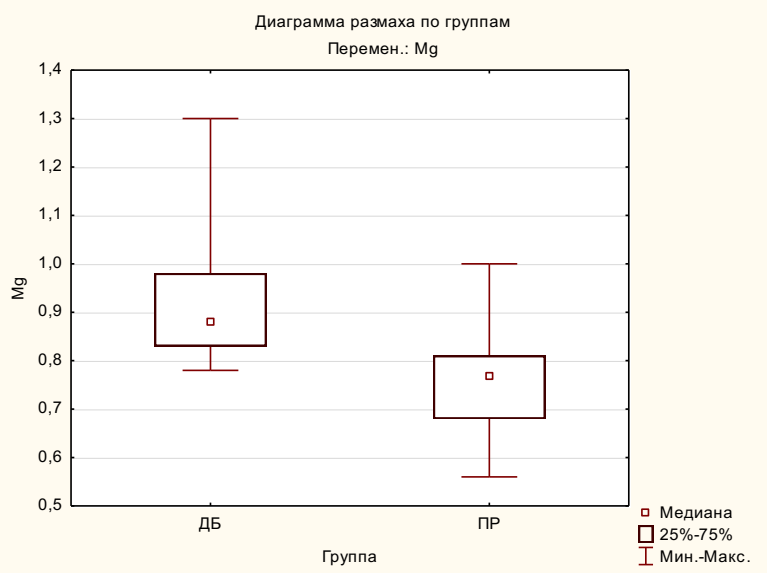


ДБ – доношенная беременность, ПР – преждевременные роды

Рисунок 62 – Уровень Fe в 1 и 2 группах родильниц (мкмоль/л)

Уровень магния при несложненном течении беременности меняет только верхнюю границу: от 2,0 ммоль/л в I триместре беременности до 1,4 ммоль/л в III триместре. А вот нижняя граница стабильна и не должна снижаться менее 0,85 ммоль/л. Между 1 и 2 группами имеется статистически достоверная разница в уровне Mg (p=0,000). Медиана в 1 группе равна 0,88 ммоль/л и во 2 группе 0,77 ммоль/л (Рисунок 63). Таким образом, во 2 группе медиана находится ниже допустимой нормы Mg во время беременности. Известно, что магний способствует формированию генетически здорового плода и у 85% его дефицит приводит к невынашиванию, магний участвует в обмене фолатов, препятствует кардиоваскулярным осложнениям, а дефицит его по данным крупных двух многоцентровых исследований, составляет 80,9% и 81,2% [12, 34, 35]. Магниевый дефицит развивается и на фоне физиологической беременности, что требует своевременнй его профилактики [12].

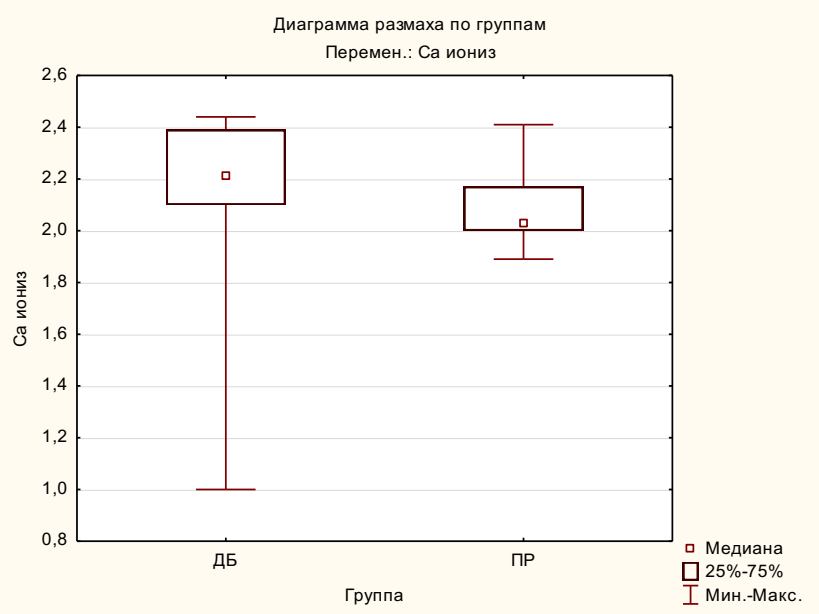
В подгруппах 2 группы не выявлено статистических отличий в уровне магния: в погруппе 2«А» уровень магния составил 0,72(0,07) ммоль/л при дефиците 15,6%; в погруппе 2«В» - 0,76(0,12) ммоль/л с дефицитом 10,6%; в подгруппе 2«С» - 0,75(0,06) ммоль/л, дефицит составил 11,8%, при p=1,0. Таким образом, во всех подгруппах 2 группы имелся дефицит магния.



ДБ – доношенная беременность, ПР – преждевременные роды

Рисунок 63 – Уровень Mg в группах родильниц (ммоль/л)

Нормой во время беременности считается уровень кальция (Ca) в I-II триместрах 2,2-2,5 ммоль/л и в III триместре 2,2-2,55 ммоль/л. Нами выявлено статистически достоверное отличие уровня Ca между 1 и 2 группами, p=0,000 (Рисунок 64). Отличались средние показатели и медиана. Снижение уровня кальция приводит к снижению активности кальцийсвязывающего белка, который участвует в строительстве протеома и поддерживает функцию рецепторов белков, которые участвуют в формировании соединительной ткани, регулируют клеточный апоптоз и воспаление, дефицит Ca способствует формированию глюкозотолерантности [39].



ДБ – доношенная беременность, ПР – преждевременные роды

Рисунок 64 – Уровень $Ca^{иониз}$ в 1 и 2 клинических группах родильниц (ммоль/л)

Низкие уровни кальция ассоциируются с артериальной гипертензией, частота которой была выше во 2 группе: гипертоническая болезнь в 1 группе была у 8,33% и во 2 группе у 34,29%, преэклампсия отсутствовала в 1 группе, а во 2 группе была у 11,43%, что указывает на связь со сниженным, в том числе, Са. Через пуповину кальций воздействует и на скелет, и на рост мозга у плода [39]. Необходимо отметить, что между подгруппами 2-ой группы статистически достоверная разница в покащателях Са отсутствовала ($p>0,05$). Уровень кальция в них варьировал в пределах 2,02(0,10) ммоль/л – 2,12(0,13) ммоль/л, что показано на Рисунке 65.

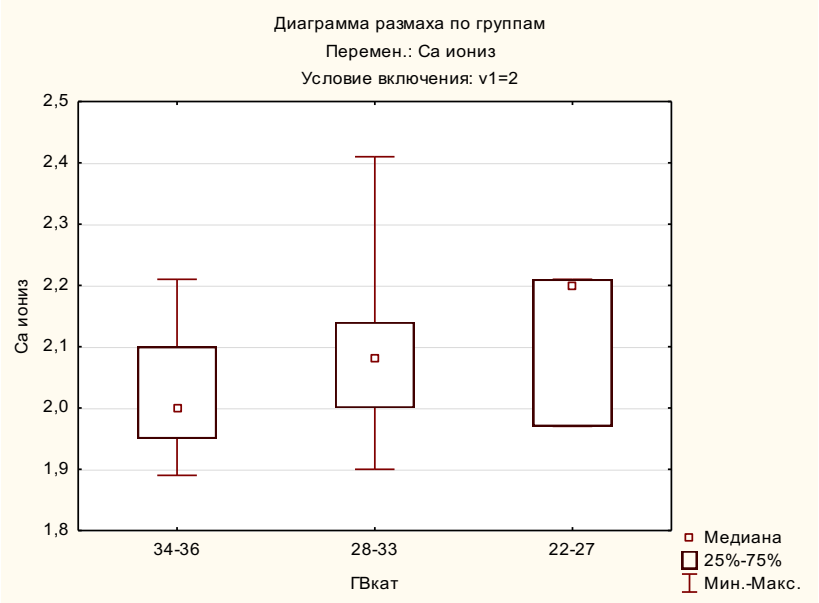


Рисунок 65 – Показатели ионизированного Са в подгруппах 2 группы (ммоль/л)

Дефицит микро- и макронутриентов усугубляет воспалительную реакцию, что в совокупности с уровнем СРБ, изменением цитокинового профиля, может на фоне различного безводного периода и многоводия осложнить течение гестации.

Таким образом, мы можем полученные данные представить в виде «портрета родильницы с преждевременными родами, предварительно проведя корреляционный анализ в группах.

3.8. Корреляционный анализ в клинических группах

В 1 группе (доношенная беременность) выявлена корреляция между беременностью и возрастом (R=0,456), родами и возрастом (R=0,610), а также между беременностью и родами (R=0,795). Безводный период коррелировал с длительностью менструации (R=0,378), как и количество околоплодных вод с длительностью менструации (R=0,433). Выявлена отрицательная корреляционная связь безводного периода и возраста (R= -0,404), безводного периода и беременности (R=0,440), а также безводного периода и родов (R= -0,453).

Во 2 группе также выявлена умеренная корреляционная связь между возрастом и родами (R=0,446), проведением ЭКО и количеством плодов (R=0,364), а также ЭКО и длительностью менструации (R=0,337), сильная между беременностью и родами (R=0,864). На метод родоразрешения умеренно влиял возраст менархе (R=0,398). Отрицательная умеренная корреляция выявлена между методом родоразрешения и гестационным возрастом (R= -0,32), методом родоразрешения и количеством вод (R= -0,342), сильная между методом родоразрешения и безводным периодом (R= -0,917).

Таким образом, мы видим доказанную корреляционную связь преждевременных родов с возрастом, сроком беременности и методом родоразрешения, методом родоразрешения и количеством околоплодных вод, длительностью безводного периода, между многоплодными беременностями и проведением ЭКО, а также длительностью менструации и проведением ЭКО, а возраст менархе влияет на метод родоразрешения. У родильниц с доношенной беременностью имеется корреляция с возрастом (единственное совпадение со 2 группой) и родами, длительность менструации коррелировала с безводным периодом и количеством околоплодных вод.

В 1 группе имеется умеренная корреляция между показателями Fe и Mg (R=0,442), а во 2 группе такая корреляция отсутствовала. В 1 группе выявлена умеренная корреляция между уровнем Mg и ЛПВП (R=0,415), а во 2 группе между Mg и ЛПНП/ЛПВП (R=0,350). Отрицательная умеренная корреляционная связь была определена в 1 группе между Mg и ЛДГ (R= -0,486), Mg и АСТ (R= -0,365). А во 2 группе между Mg и ИЛ-1β (R= -0,511). В 1 группе умеренная корреляция между Ca иониз. и АСТ (R=0,374), Ca иониз. и количеством лейкоцитов в мазке из влагалища (R=0,360). Во 2 группе только между Ca иониз. и количеством лейкоцитов в мазке из влагалища (R=0,552).

Среди ферментов имеется умеренная корреляция в 1 группе между АЛТ и АСТ (R=0,524), АЛТ и амилаза (R=0,413), амилаза и липаза (R=0,623), липаза и альфа 1 антитрипсин (R=0,395), а также между пепсиноген I и пепсиноген II (R=0,715), пепсиноген II и глюкозой (R=0,386), ЩФ и глюкозой (R=0,498) и сильная между АСТ и ЛДГ (R=0,825),

Во 2 группе выявлена умеренная корреляция между АЛТ и АСТ (R=0,711), АСТ и ЛДГ (R=0,518), между пепсиноген I и пепсиноген II (R=0,610), АЛТ и пепсиноген I (R=0,499), ЩФ и пепсиноген II (R= -0,375), уровень мочевины коррелировал с АЛТ (R= -0,594) и АСТ (R= -0,468), а уровень Fe с АЛТ (R=0,552).

В 1 группе ИЛ-1β умеренно коррелировал с АЛТ (R=0,402), ЛПВП (R=0,422), выявлена отрицательная корреляция с ЛПНП/ЛПВП (R= -0,385), а также глюкозой (R=0,344), а ИЛ-6 с ЛПНП (R=0,351). Во 2 группе между ИЛ-1β и СРБ (R= -0,336), а также Mg (R= -0,511).

Таким образом, «портрет» родильницы с преждевременными родами соответствует следующим параметрам: это женшины старше 30 лет, имеющие нарушения менструального цикла, которые проявляются более короткой длиной менструации и МЦ, количество плодов коррелирует с частотой проведения ЭКО, выбираемый метод родоразрешения зависит как от возраста начала менструации, так и от срока беременности, количества околоплодных вод и длительности безводного периода. Имеется корреляция между уровнем Mg (достоверно ниже при ПР) и липидами, а также сниженным уровнем противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1β), ионизированным Ca (достоверно ниже при ПР) и состоянием микробиоты влагалища (при преждевреенных родах БВ чаще в 3 раза, ВВК – чаще в 1,5 раза, что обусловлено наличием в анамнезе в 1,8 раза чаще встречающихся ВЗОМТ, чаще в 1,9 раза ИППП, а также ИМВП – чаще в 1,9 раза), все это проявляется многоводием у 17,14%. Уровень Fe коррелирует с ферментами (при ПР анемия чаще в 3,8 раза), АЛТ и ЛДГ с пепсиногенами, липидами (при преждевременных родах ГБ чаще в 4 раза). Это определяет тактику

ведения пациенток с момента постановки их на учет, требуя дополнительного назначения витаминов и минералов на фоне использования растительных гепатопротекторов, метаболической терапии. Проведенные исследования позволили разработать математическую систему прогнозирования развития ПР

ГЛАВА 4. ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННО И В СРОК (собственные данные)

4.1. Характеристика детей, рожденных в различные сроки гестации

Рожденные в срок и раньше срока дети имеют как общие характеристики, так и существенные различия. Дети, рожденные в срок, составили I группу (n=36), а преждевременно – II группу (n=40).

Гипотрофия плода встречается с одинаковой частотой в обеих группах: у 4-х детей (11,11%), родившихся в срок и у 7 (17,5%) - преждевременно (p=0,436). Синдром дыхательных расстройств (СДР) был только среди недоношенных детей – у 37 (92,5%), p=0,000. Среди детей, родившихся преждевременно у 20 (50,0%), была пневмония (p=0,000). Перинатальные поражения центральной нервной системы (ПП ЦНС) были у 3 (8,33%) доношенных детей и у 20-ти (50,0%) недоношенных, p=0,000 (табл. 22). Оценка общего здоровья такова, что 100% детей, рожденных преждевременно, были не здоровы, были проблемы со здоровьем у 6 (16,67%) детей, рожденных в срок (Таблица 22).

Таблица 22 – Характеристика детей, рожденных от матерей клинических групп

Показатель	I группа, n=36 абс/%	II группа, n=40 абс/%	p=
Здоровы	30/100,0	0/0	0,000
Гипотрофия	4/11,11	7/17,5	0,436
СДР	0/0	37/92,5	0,000
Пневмония	0/0	20/50,0	0,000
ПП ЦНС	3/8,33	20/50,0	0,000

Антропометрическая характеристика рожденных детей: доношенных и рожденных преждевременно, представлена в Таблице 23. Так как группы детей разделены по сроку родоразрешения, то, соответственно, будет достоверная разница в их весе и длине при рождении (p=0,000). Также имеется достоверная разница в окружностях груди и головы (p=0,000). При

этом хотелось бы отметить, что имеется большой разброс в показателях окружности головы среди недоношенных детей (Рисунок 65).

Таблица 23 – Антропометрические характеристики детей клинических групп

Показатель	I группа, n=36 M±m Me [25,0%;75,0%]	II группа, n=40 M±m Me [25,0%;75,0%]	p=
Масса плода, г	3546,3±501,6 3595,0 [3170,0;3835,0]	1765,2±595,3 1715,0 [1335,0;2150,0]	0,000
Рост, см	53,47±2,78 54,0 [52,0;55,5]	41,27±4,83 42,0 [37,0;46,0]	0,000
Окружность головы, см	34,13±1,64 34,0 [33,0;35,5]	28,57±3,87 30,0 [26,0;31,0]	0,000
Окружность груди, см	42,77±5,75 33,0 [32,0;35,0]	26,27±3,98 27,0 [24,0;29,0]	0,000
АПГАР 1 мин	7,94±0,23 8,0 [8,0;8,0]	5,5±1,37 6,0 [5,0;6,0]	0,000
АПГАР 5 мин	8,72±0,45 9,0 [8,0;9,0]	6,02±1,29 6,0 [6,0;7,0]	0,000

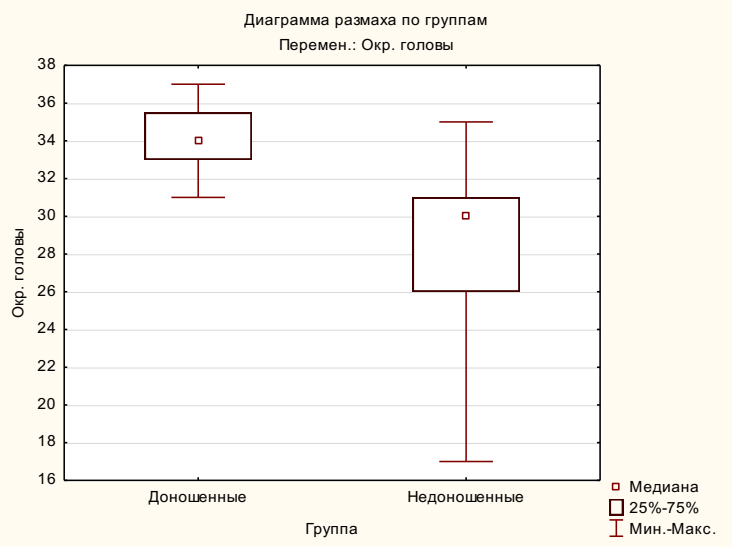


Рисунок 65 – Окружность головы новорожденных в I и II клинических группах

Что касается оценки новорожденных по шкале АПГАР, то, вполне естественно, что во II группе эти показатели были статистически достоверно хуже, как на 1 минуте, так и на 5 минуте, p=0,000 (Рисунок 66). Как мы видим на рисунке, наибольший разброс в показателях имеется в группе недоношенных детей и на 1 минуте, и на 5 минуте (II группа).

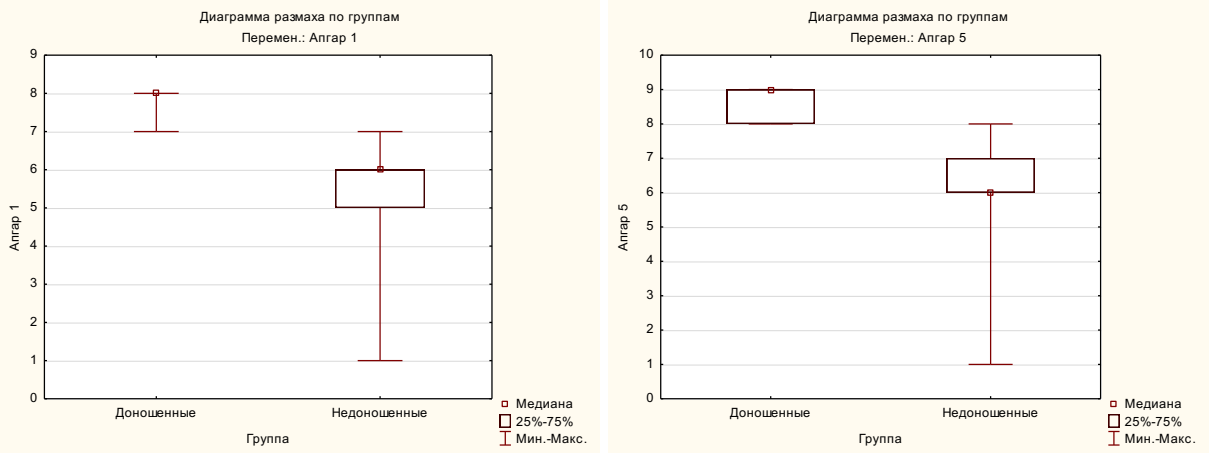


Рисунок 66 – Показатели шкалы АПГАР на 1 и 5 минутах после рождения

Трофологические показатели новорожденных должны соответствовать биохимическим показателям, которые характеризуют зрелость плода. Научные исследования [9] показали, что имеется индуцированное пищеварение в желудочно-кишечном тракте плода, имеющее свои особенности в зависимости от срока гестации. В зависимости от срока беременности происходит становление пищеварительных желез у плода, нарастает их секреторная и ферментативная активность [22], антенатально сформированный дигестивный ферментативный потенциал плода определяет его готовность к внеутробному питанию и, соответственно, поддержке всех витальных функций организма. Изучение ферментов в крови плода на разных сроках гестации, по нашему мнению, может характеризовать постнатальную зрелость, которая зависит от многих факторов, так при недоношенности имеется снижение показателей ферментных систем пищеварения разной степени [26]. Нами изучены показатели гидролаз в крови пуповины плода при разных сроках гестации (Таблица 24).

Таблица 24 – Гидролазы сыворотки крови пуповины плода

Показатель	I группа, n=36 M±m Me [25,0%;75,0%]	II группа, n=40 M±m Me [25,0%;75,0%]	p=
АЛТ, Ед/л	13,21±7,03 11,05 [9,4;15,3]	6,33±2,4 6,0 [5,4;7,1]	0,000
ЛДГ, Ед/л	477,7±365,34 397,5 [342,0;435,0]	626,65±314,2 515,0 [424,0;738,0]	0,000
АСТ, Ед/л	36,43±21,87 27,95 [26,4;36,6]	47,97±38,86 38,0 [27,3;54,5]	0,044
Липаза, Ед/л	10,72±3,3 10,25 [8,2;12,2]	10,49±3,11 9,8 [8,2;12,6]	0,951
Амилаза, Ед/л	9,0±9,24 6,5 [4,0;10,0]	4,61±3,25 4,0 [2,0;6,0]	0,002
Альфа 1 антитрипсин	1,33±0,34 1,3 [1,2;1,41]	1,30±0,43 1,28 [0,97;1,63]	0,617
ЩФ, Ед/л	157,53±43,71 156,0 [115,0;189,0]	166,76±56,18 171,0 [133,0;211,0]	0,284
Пепсиноген I, нг/мл	10,92±10,54 7,9 [6,5;9,6]	4,66±2,55 4,1 [2,5;5,9]	0,000
Пепсиноген II, нг/мл	5,55±6,74 3,55 [2,3;5,4]	3,39±5,0 1,8 [0,9;4,6]	0,001

При сравнении показателей уровня АЛТ и АСТ между группами имеется статистически достоверная разница, p=0,000, что показано на Рисунке 67. Обращает на себя внимание большой разброс показателя АЛТ у доношенных детей и АСТ у недоношенных.

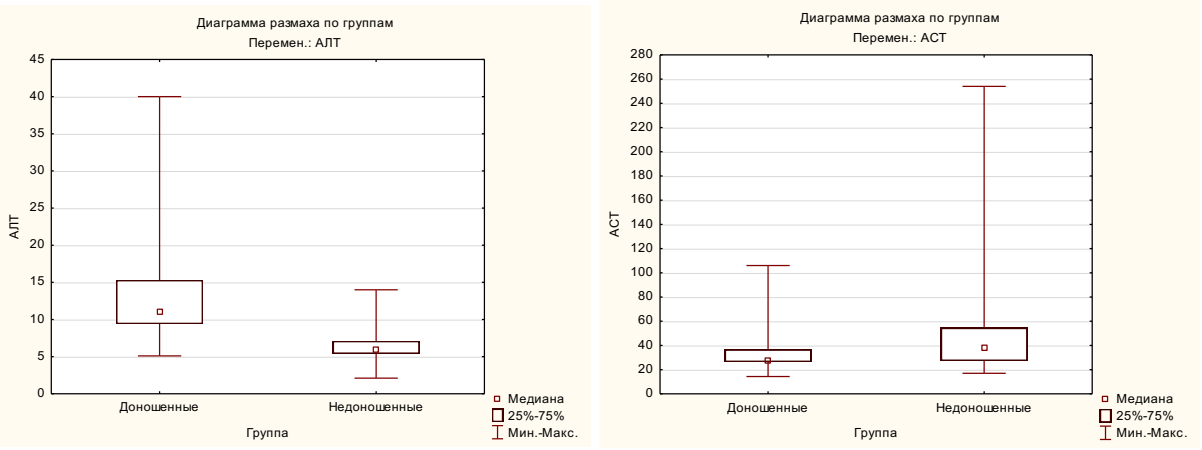


Рисунок 67 – Сравнение уровней показателей АЛТ и АСТ между группами

Стабильно низкий уровень АЛТ и стабильно высокий АСТ в группе недоношенных детей, наряду с высокой ЛДГ, также имеющей большие разбросы в обеих группах (Рисунок 68), могут служить характеристикой полиорганных нарушений у новорожденных за счет утечки внутриклеточных энзимов в кровоток плода.

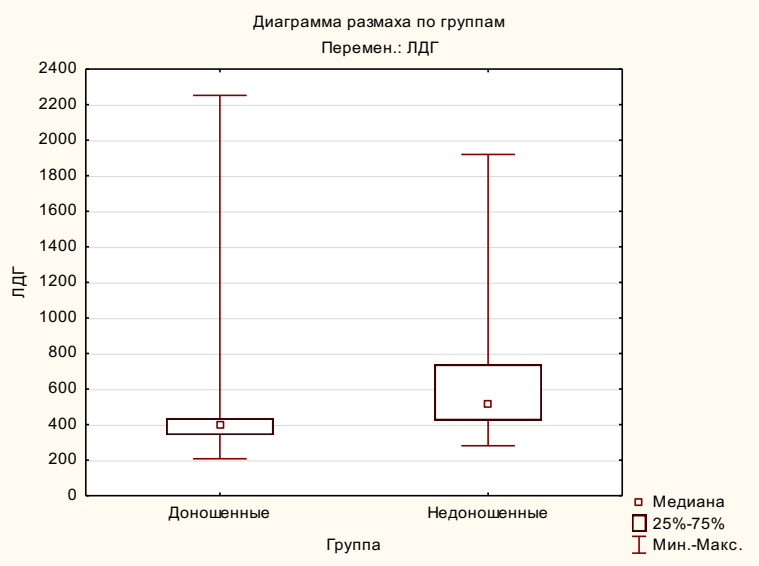


Рисунок 68 – Уровень ЛДГ в группах новорожденных

Исследования J Nakajima et al., опубликованные в 2018 г. [28], оценивали корреляционные связи между уровнем ферментов и исходами у новорожденных с перинатальным стрессом. Было показано, что при исходном АПГАР ниже 7 баллов, новорожденным требовалась механическая

вентиляция легких, которая коррелировала с уровнем ферментов [28]. Таким образом, имеющиеся значимые отличия между новорожденными, рожденными в срок и преждевременно, могут служить критерием имеющихся заболеваний у матери, в том числе патологии ЖКТ. Заболевания ЖКТ у матерей в 1 группе (срочные роды) составили 2,78% и у матерей 2 группы (преждевременные роды) – 25,71%, p=0,005. Преждевременные роды, являясь многофакторной проблемой, имеют одно из вероятных звеньев патогенеза – заболевания ЖКТ у матери [63].

Проведенные исследования показали отсутствие влияния преждевременных родов на уровень липазы, ЩФ, альфа 1 антитрипсина в пуповинной крови плода, что согласуется с данными других исследователей [29]. Выраженность снижения трех гидролаз у недоношенных новорожденных (амилаза, пепсиноген I, пепсиноген II), которые определяются в статистически меньшей концентрации, чем у доношенных детей (Таблица 24, Рисунок 69, 70), скорее всего связаны с незрелостью гландулоцитов желез желудка, поджелудочной железы и слюнных желез. Это может привести к нарушению процесса расщепления компонентов пищи в ЖКТ, что у новорожденного проявится метеоризмом, урчанием, болью и потребует ферментотерапии с первых минут рождения для профилактики этих состояний.

Рисунок 69 – Уровень амилазы в группах новорожденных

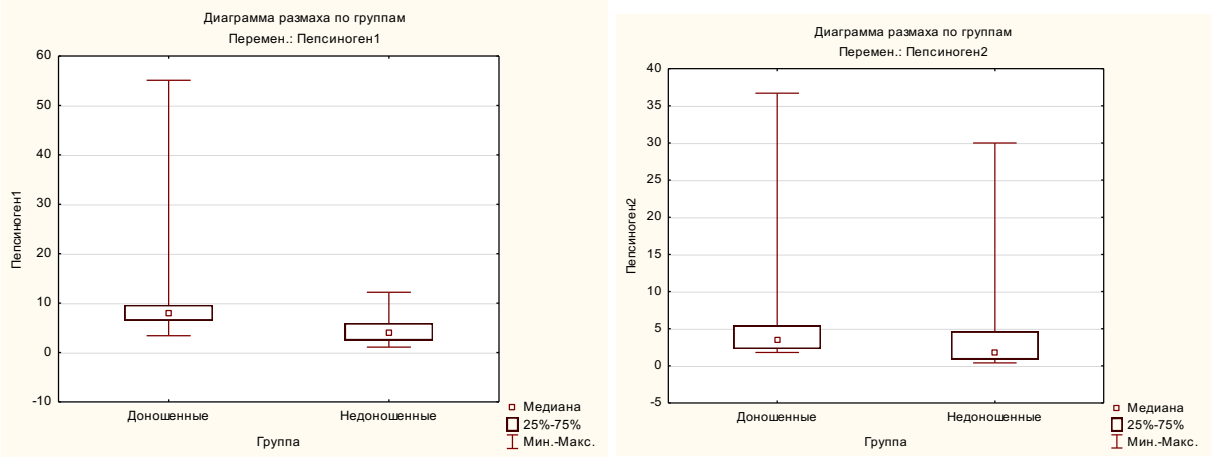


Рисунок 70 – Показатели пепсиногена I и II в группах новорожденных

Таким образом, беременные с заболеваниями ЖКТ требуют дополнительного консультирования гастроэнтеролога для исключения целиакии и выбора адекватной терапии во время беременности. Склонность у них к преждевременным родам приводит к необходимости проведения профилактики ПР путем назначения гестагенов, согласно клиническим рекомендациям, инструкциям. Рожденные преждевременно дети от этих матерей нуждаются с первых часов жизни в назначении ферментных препаратов.

4.2. Сравнение показателей ферментативной активности матерей и новорожденных

В группах родильниц выявлены значимые отличия среди ферментов только в уровне ЩФ (p=0,000). Нами проведено сравнение средних показателей ферментов у мам и у детей I (доношенные) и II (недоношенные) групп. Если между показателями ЩФ у родильниц и доношенных детей статистической разницы не выявлено (p=1,0), то между показателями ЩФ у родильниц и недоношенных детей имеется значимая разница, p=0,017 (Рисунок 71).

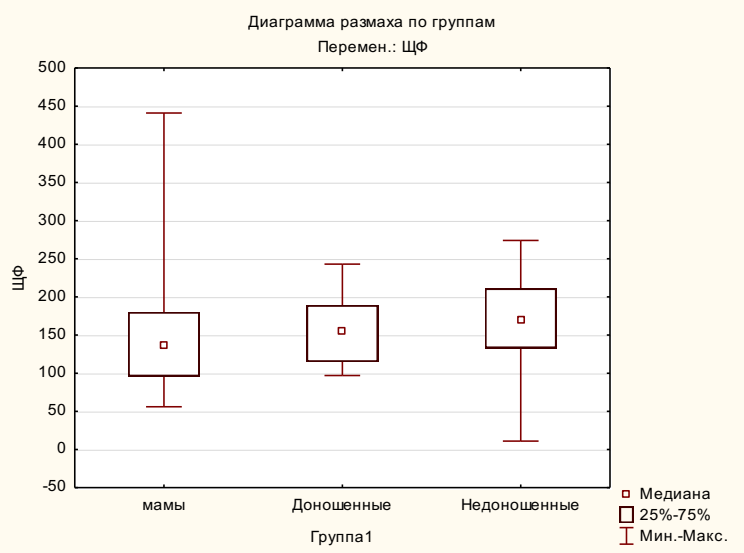


Рисунок 71 – Показатели ЩФ у родильниц и детей I и II групп

Не различающийся между группами родильниц уровень ЛДГ статистически достоверно отличался от его уровня у детей обеих групп, p=0,000 (Рисунок 72).

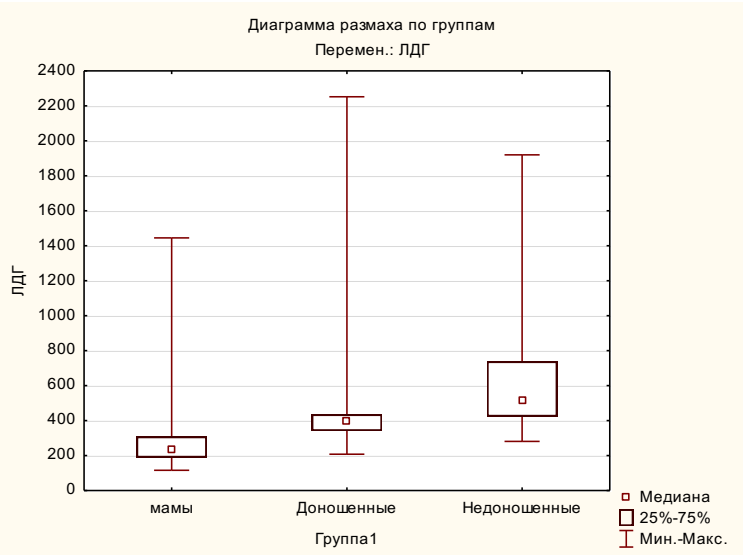


Рисунок 72 – Показатели ЛДГ у родильниц и детей I и II групп

Показатели концентрации липазы и амилазы у родильниц значимо отличались от её уровня у детей I и II групп, p=0,000 (Рисунок 73).

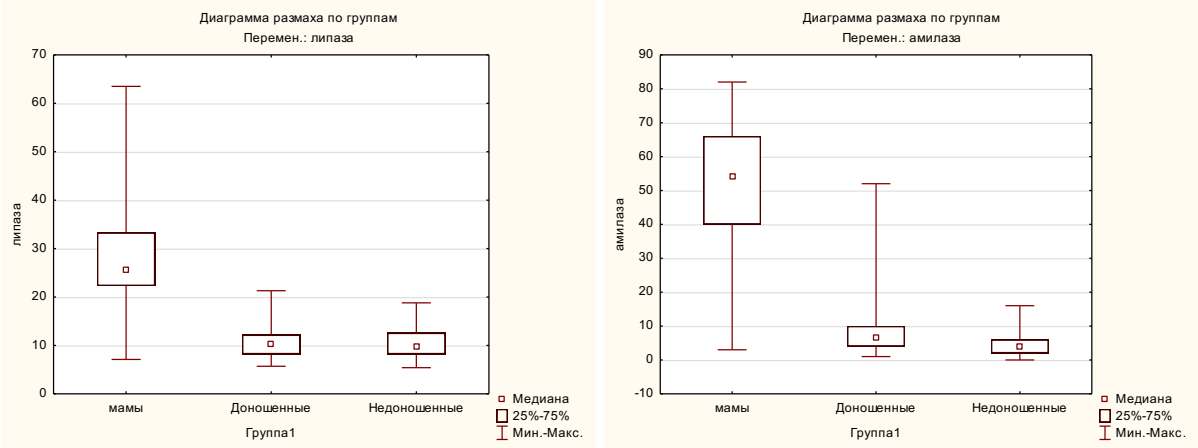


Рисунок 73 - Показатели липазы и амилазы у родильниц и детей I и II групп

Нами выявлены достоверные отличия между показателями концентрации АЛТ, АСТ, альфа 1 антитрипсин, пепсиноген I у родильниц и у детей I и II групп.

Таким образом, определение именно концентрации ЩФ у родильниц, может быт использовано в виде маркера неблагополучия ферментной системы новорожденного, особенно при его недоношенности и незрелости. Это поможет выбрать определенную стратегию ведения новорожденных на постнатальном этапе.

4.3. Корреляции между материнскими и плодовыми показателями ферментов

Между родильницами и доношенными детьми имеются умеренные корреляционные связи между уровнями АЛТ и АСТ (R=0,733), АЛТ и ЛДГ (R=0,654), пепсиноген II и амилазой (R=0,473), пепсиноген I и липазой (R=0,362). Прослеживается отрицательная умеренная корреляция между длиной новорожденного и ЛДГ (R= -0,433), а также АСТ (R= -0,495). Количество баллов по АПГАР на 1 минуте коррелирует с массой плода (R=0,385) и его длиной (R=0,401). Количество баллов по АПГАР на 5 минуте имеет отрицательную корреляцию с ЛДГ (R= -0,479) и АСТ (R= -0,484). Имеется умеренная корреляция между оценкой АПГАР на 1 и 5 минутах (R=0,391).

Корреляция между показателями у недоношеных детей и родильницами была умеренной между АЛТ и АСТ (R=0,469) и была ниже, чем у доношенных. Имелась, в отличии от доношенных, сильная корреляция между ЛДГ и АСТ (R=0,824), умеренная ЛДГ и липазой (R=0,614), АСТ и липазой (R=0,547), пепсиноген II и ЛДГ (R=0,328), пепсиноген II и АСТ (R=0,346). Отрицательная умеренная связь определена между АСТ и амилазой (R= -0,349), пепсиноген II и ЩФ (R= -0,516) – что не характерно для доношенных детей. Выявлены силные корреляционные связи между массой новорожденного и окружностями головы (R=0,786) и груди (R=0,804), а также умеренные между оценкой по шкале АПГАР на 1-ой (R=0,631) и 5 минуте (R=0,677). Длина при рождении сильно коррелировала с окружностями головы (R=0,799) и груди (R=0,776), умеренно с оценкой по шкале АПГАР на 1 минуте (R=0,683) и сильно на 5 минуте (R=0,765). Окружность груди сильно коррелировала с окружностью головы (R=0,934). Окружность головы умеренно коррелировала с оценкой по шкале АПГАР на 1-ой (R=0,652) и 5 минуте (R=0,696), как и окружность груди с оценкой по шкале АПГАР на 1-ой (R=0,610) и 5 минуте (R=0,665). Выявлена сильная корреляция у недоношенных детей между оценками по шкале АПГАР на 1 и 5 минуте (R=0,802).

Таким образом, между родильницами и недоношенными детьми имеются корреляционные связи, отличающие их от аналогичных связей между родильницами и доношенными детьми, связанные с уровнем ЩФ. Во-первых, имеется значимое отличие уровня ЩФ между родильницами с ПР и срочными родами (p=0,000), а также отрицательная корреляция между уровнем пепсиногена II у недоношенных детей и ЩФ у родильниц с преждевременными родами (R= -0,516). Пепсиноген влияет на работу ЖКТ, определяя функциональную зрелость пищеварительной системы и готовность ребенка к самостоятельному питанию [21], что подтверждается зрелостью ферментных систем, характерной для доношенных детей [25] и вариабельностью этих показателей у недоношенных детей. Уровень и

пепсиногена I, и пепсиногена II значимо отличается между доношенными и недоношенными детьми. Продуцентами пепсиногена являются железы желудка, при недоношенной беременности мы отметили значительное снижение уровня концентрации пепсиногена I, II и амилазы, а также ЛДГ. При этом уровни гидролаз у родильниц обеих групп, за исключением ЩФ, не отличались друг от друга. Повышение ЩФ отмечается к концу беременности, а её низкие показатели, характерные для ПР, характеризуют наличие ФПН, что может также сопутствовать преэклампсии и анемии. Полученные нами данные можно использовать для построения математической прогнозной модели ПР.

ГЛАВА 5. ПОСТРОЕНИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

5.1. Построение модели прогнозирования срока родов

Нами для построения математической модели, направленной на прогнозирование ПР использованы метод опорных векторов (МОВ) и метод нейронных сетей. Метод МОВ основан на определении границ гиперповерхностей, разделяющих объекты различных классов. С помощью набора математических функций, называемых преобразованием ядра, переупорядочивают объекты так, чтобы они стали линейно разделимыми. Предикторами модели были следующие показатели: метод родоразрешения (предполагаемый), количество плодов, уровень лейкоцитов во влагалищном мазке, показатели концентрации АЛТ, ЛДГ, ЩФ, глюкозы, Mg, $Ca^{иониз}$, Fe, ЛПНП, ЛПНП/ЛПВП, СРБ, ИЛ-1β, ИЛ-6, возраст родильницы, все они имели корреляционные взаимосвязи с принадлежностью больных к группе по сроку родов.

Для составления адекватной модели вся выборка автоматически, при помощи датчика случайных чисел, была разделена на 2 части: обучающую и тестовую. На обучающей выборке, состоявшей из 75% больных (53 родильницы), строился непосредственно сам классификатор. На тестовой выборке, включающей остальные 25% больных (18 родильниц), проверялись прогностические способности классификатора. Наилучший и наиболее простой классификатор, состоящий из 12 векторов, был построен при следующих параметрах: функция ошибок классификации выбрана Тип 1; параметр Capacity=1; функция преобразование ядра – Радиальная базисная; параметры C и Gamma равны соответственно 6 и 0,0625, процедура Cross-validation включена; остальные параметры приняты по умолчанию. Количество ошибочных классификаций в обучающей выборке составило 0 (Таблица 25), 22 пациентки с преждевременными родами (100%) правильно предсказаны как пациентки с ПР, 31 пациентка со срочными родами (100%)

также правильно предсказаны как пациентки со срочными родами.

Таблица 25 - Итоговая классификация для обучающей выборки

Класс Имя	Результаты классификации (МОВ), группа, обучающая (Таблица прогноз) МОВ: Тип классификации 1 (C=6,000), ядро: радиальная базисная функция (gamma=0,063) Число опорных векторов = 12 (4 ограничения)				
	Всего	Правильная	Неверная	Правильная (%)	Неверная (%)
Преждевременные роды	22	22	0	100,0000	0,00
Срочные роды	31	31	0	100,0000	0,00

При различных комбинациях параметров метода МОВ результат классификации на тестовой выборке с одной ошибочной классификацией – из 13 пациенток с ПР одна из них была ошибочно предсказана как родильница со срочными родами, все 5 пациенток (100%) со срочными родами правильно предсказаны (Таблица 26). Доля правильно классифицированных пациенток составила 92,5%. Из Таблицы 27 видно, что это больная под номером 51, которая возможно находилась в промежуточном состоянии и могла бы родить ребенка в срок.

Таблица 26 - Итоговая классификация для тестовой выборки

Класс Имя	Результаты классификации (МОВ), группа, тестовая (таблица прогноза). МОВ: тип классификации 1 (C=6,000), ядро: радиальная базисная функция (gamma=0,063) Число опорных векторов = 12 (4 ограничения)				
	Всего	Правильная	Неверная	Правильная (%)	Неверная (%)
Преждевременные роды	13	12	1	92,3077	7,692308
Срочные роды	5	5	0	100,0000	0,000000

Таблица 27 - Результаты прогноза для больных тестовой выборки

Наблюд. Имя	Предсказанные (МОВ), тестовая (таблица прогноз) МОВ: тип классификации 1 (C=6,000), ядро: радиальная базисная функция (gamma=0,063) Число опорных векторов = 12 (4 ограничений)		
	Группа Зависимая	Группа Предсказанная	Группа Точность
1	Срочные роды	Срочные роды	Правильно
2	Срочные роды	Срочные роды	Правильно
10	Срочные роды	Срочные роды	Правильно
20	Срочные роды	Срочные роды	Правильно
26	Срочные роды	Срочные роды	Правильно
37	Преждевременные роды	Преждевременные роды	Правильно
38	Преждевременные роды	Преждевременные роды	Правильно
39	Преждевременные роды	Преждевременные роды	Правильно
41	Преждевременные роды	Преждевременные роды	Правильно
42	Преждевременные роды	Преждевременные роды	Правильно
47	Преждевременные роды	Преждевременные роды	Правильно
48	Преждевременные роды	Преждевременные роды	Правильно
53	**Преждевременные роды**	**Срочные роды**	**Неверно**
54	Преждевременные роды	Преждевременные роды	Правильно
60	Преждевременные роды	Преждевременные роды	Правильно
62	Преждевременные роды	Преждевременные роды	Правильно
64	Преждевременные роды	Преждевременные роды	Правильно
65	Преждевременные роды	Преждевременные роды	Правильно

Для построения модели методом нейронных сетей были выбраны показатели, у которых коэффициент корреляции Спирмена больше, чем 0,2.

Таких показателей оказалось 16 из них один – метод родоразрешения категориальный, остальные 15 количественные (Таблица 28).

Таблица 28 – Ранговые корреляции Спирмена

Переменные	Ранговые корреляции Спирмена (Таблица данных 1) ПД попарно удалены Отмеченные корреляции значимы на уровне p <,05000
	Группа
Метод родоразрешения	0,747667
Количество плодов	0,213021
Показатель лейкоцитов во влагалищном мазке	0,352484
АЛТ	0,236975
ЛДГ	0,276166
ЩФ	-0,543776
Глюкоза	0,710479
Mg	-0,609297
$Ca^{иониз}$	-0,460037
Fe	-0,283300
ЛПНП	0,866243
ЛПНП/ЛПВП	0,688044
СРБ	0,725368
ИЛ-1β	-0,367098
ИЛ-6	0,498363
Возраст	0,248603

Методом автоматические нейронные сети построено 100 искусственных нейронных сетей, из них выбрана сеть под номером 46, обладающая наилучшими прогностическими способностями: она не содержит ни одной неверной классификации, ее прогностическая способность составила 100% (Таблица 29). Тип нейронной сети – многослойный персептрон (MLP). Архитектура (топология) двухслойного персептрона указана в столбце 2. Топология сети состоит из 16 входных нейронов, соответствующих показателям: метод родоразрешения (предполагаемый), количество плодов, уровень лейкоцитов во влагалищном мазке, показатели концентрации АЛТ,

ЛДГ, ЩФ, глюкозы, Mg, $Ca^{иониз}$, Fe, ЛПНП, ЛПНП/ЛПВП, СРБ, ИЛ-1β, ИЛ-6, возраст родильницы. Число скрытых нейронов – 15, а выходных нейронов – 2, определяющих способ родоразрешения у пациентки. Схематично архитектура сети MLP 16-15-2 изображена на Рисунке 74.

Таблица 29 - Параметры построенной нейронной сети

Номер сети	Топология	Обучающая произв.	Тестовая произв.	Контрольная производительность	Алгоритм обучения	Функция ошибки	Функция активации нейронов скрытого слоя	Функция актив выходного слоя
46	MLP 16-15-2	100,0	100,0	100,0	BFGS 3	Entropy	Exponential	Softmax

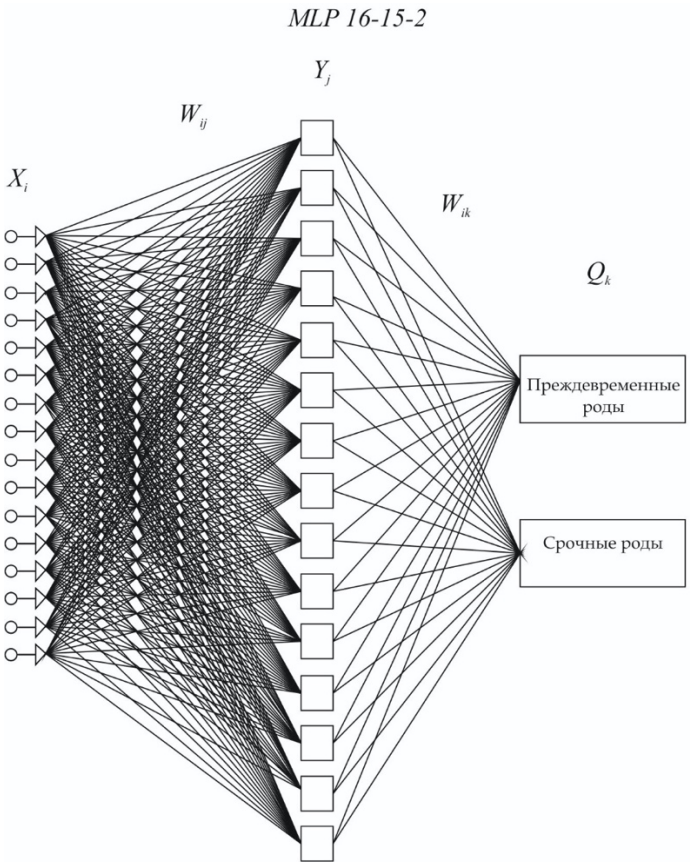


Рисунок 74 - Графическое представление топологии выбранной сети MLP 16-15-2

Как было показано, число слоев в сети три: первый слой входной X_i (i=16) состоит из 16 нейронов; промежуточный слой Y_j (j=15) содержит 15 элементов; последний выходной слой Q_k, (k=2), прогнозирующий срок родоразрешения у пациентки, содержит 2 нейрона. Весовые коэффициенты W_{ij} вычисляются в процессе обучения сети, таким образом, чтобы было наилучшее соответствие между входными и выходными слоями. Случайным образом программой данные были разделены на обучающую – 51 (≈70%), тестовую – 10 (≈15%) и контрольную – 10 (≈15%) выборку. Обучающая выборка используется для обучения сети; тестовая – для тестирования ее производительности в процессе обучения, контрольная – для завершающей проверки, чтобы определить, насколько хорошо сеть прогнозирует «новые» данные, которые не применялись для обучения. В столбцах 3, 4, 5 Таблицы 29 приведены производительности сети, являющиеся долей правильно классифицированных сетью больных, для обучающей, тестовой и контрольной выборки. Как видно из Таблицы 29 во всех трех выборках производительность составила 100%. Для обучения нейронной сети был использован итерационный квазиньютоновский метод численной оптимизации – алгоритм BFGS. Число 3 рядом с наименованием алгоритма обучения указывает на количество итераций, за которые сеть была обучена. В столбцах 7, 8, 9 указаны функции ошибки – Entropy; активации скрытых нейронов – Exponential (экспонента); а также функция выходных нейронов – Softmax.

Развёрнутая информация о прогностических возможностях обучающей и тестовой выборки представлена в Таблице 30. Из которой следует, что в обучающей выборке, состоящей из 51 женщины, из числа которых у 23 были ПР, а у 28 – срочные, все способы родоразрешения классифицированы правильно. В тестовой выборке, состоящей из 10 рожениц, из которых у 7 были ПР, а у 3 срочные все роженицы классифицированы правильно. В контрольной выборке, состоящей из 10 женщин, из которых у 5 были ПР, а у 3 – срочные, также все роженицы классифицированы правильно.

Таблица 30 - Результаты классификации больных нейронной сетью

	Обучающая выборка			
		Группа: Преждевременные роды	Группа: Срочные роды	Группа-All
46.MLP 16-15-2	Total	23	28	51
	Correct	23	28	51
	Incorrect	0	0	0
	Correct (%)	10	100	100
	Incorrect (%)	0	0	0
	Тестовая выборка			
		Группа: Преждевременные роды	Группа: Срочные роды	Группа-All
46.MLP 16-15-2	Total	7	3	10
	Correct	7	3	10
	Incorrect	0	0	0
	Correct (%)	100	100	100
	Incorrect (%)	0	0	0
	Контрольная выборка			
		Группа: Преждевременные роды	Группа: Срочные роды	Группа-All
46.MLP 16-15-2	Total	5	5	10
	Correct	5	5	10
	Incorrect	0	0	0
	Correct (%)	100	100	100
	Incorrect (%)	0	0	0

По сохраненным кодам описанных методов на языке C# (C Sharp) 2015 разработана программа с простым и удобным для пользователя интерфейсом. Для работы с программой необходима операционная система не ниже Windows 7.0. Программа открывается после запуска приложения Childbirth prognosis. Как пример, показан интерфейс программы расчета по данным пациентки 1.

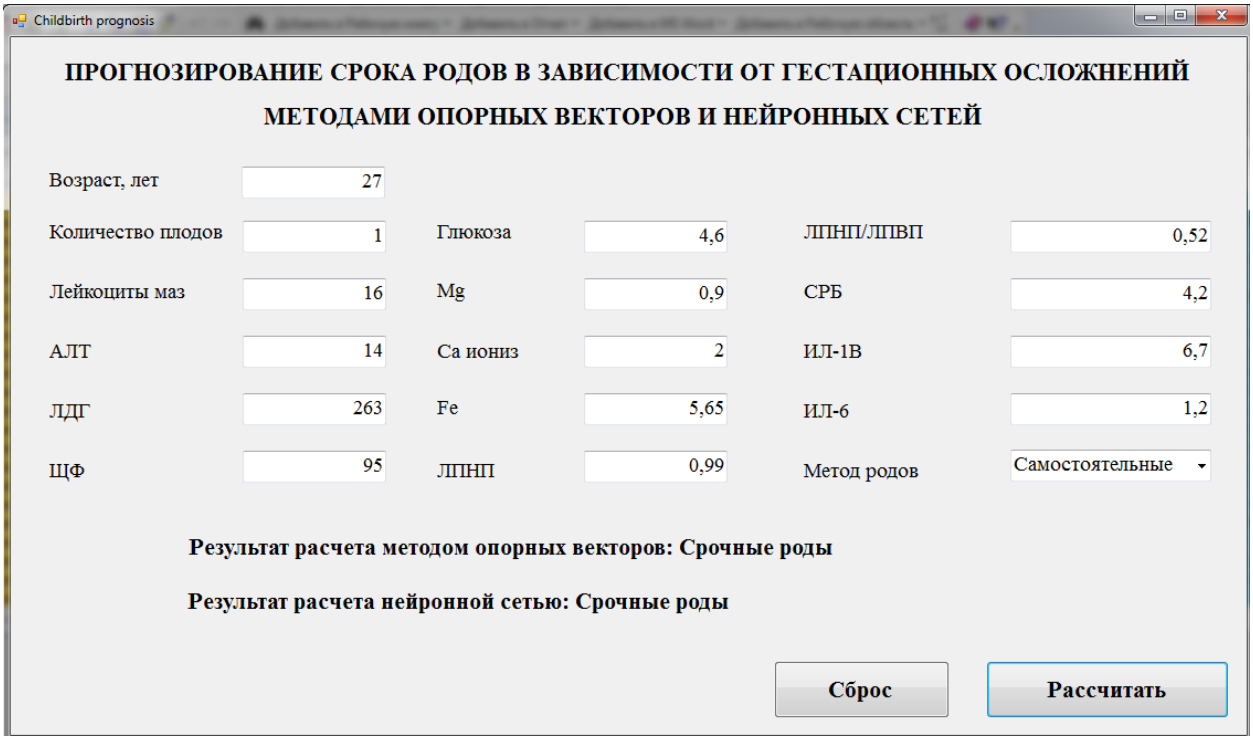


Рисунок 75 - Прогнозирование срока родов в зависимости от гестационных осложнений

5.2. Внедрение прогнозной модели в практику

На базе ГБУЗ ККБ №2, перинатальный центр, проведена апробация математической системы прогнозирования срока родоразрешения методом опорных векторов и нейронных сетей. Из 27 беременных, имеющих в анамнезе ПР, в 100% были спрогнозированы возможные роды раньше срока. Проведенное дополнительное обследование у смежных специалистов (гастроэнтеролога, нефролога и стоматолога) выявило у 63,0% (17 беременных) заболевания ЖКТ; у 33,3% (9 беременных) - патологию мочевыделительной системы и у 18,5% (5 беременных) - заболевания периодонта. Проведенная санация имеющихся очагов и проводимая профилактика гестагенами в соответствии с клиническими рекомендациями и имеющимися инструкциями, позволила пролонгировать беременность до 34 недель и более. Из 27 обследованных беременных в предыдущие роды ЭРПР были у 5 (18,5%), ранние ПР у 3 (11,1%) и ПР у 2-х (7,4%). У 17

беременных (63,0%) были поздние ПР. Таким образом, снижение числа ЭРПР составило 18,5% и ранних ПР 11,1%.

Полученные результаты способствовали разработке программы, направленной на санацию заболеваний ЖКТ, периодонта и мочевыделительной системы на прегравидарном этапе у планирующих беременность с ПР в анамнезе 37 пациенток, что привело к отсутствию угрозы прерывания беременности в первом и втором триместрах и донашиванию беременности до 32 недель и более. Из 37 пациенток у 4-х роды произошли на сроке беременности 32-33^{+6} недель, что составило 10,8%, у 5-ти на сроке 34-36^{+6} недель (13,5%) и у 28 (75,7%) в срок.

Полученные результаты показали, что внедрение прогностической модели, основанной на методе опорных векторов и нейронных сетей, способствует снижению экстремально ранних преждевременных родов на 18,5% от их числа в популяции. При этом ранние ПР снижаются на 11,1% от их числа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мультидисциплинарный подход к ПР обусловливает их многофакторность. Одним из инструментов в поиске этих причин явился анализ соматического и репродуктивного здоровья родильниц с ПР и родившими в срок, что способствовало созданию социального и медицинского портрета пациенток с преждевременным родами.

Обращает на себя внимание сразу возраст пациенток: родильницы с ПР достоверно старше (p=0,038), что соответствует данным исследований [65, 88]. При проведении корреляционного анализа выявлено, что в 1 группе между возрастом на момент исследования и беременностью коэффициент корреояции был умеренный R=0,456; возрастом и родами R=0,610; и сильный между беременностью и родами R=0,795. Во 2 группе выявлена умеренная корреляция между возрастом и родами (R=0,446), сильная между беременностью и родами (R=0,864).

Особые отличия между группами выявлены нами в показателях возраста менархе (p=0,000), длительности менструации (p=0,000) и длительности МЦ (p=0,000). Анализ этих же показателей среди пациенток с ПР в подгруппах показал, что в зависимости от срока родоразрешения (22-27^{+6}; 28-33^{+6}; 34-36^{+6}) различий нами в подгруппах 2«А», 2«В», 2«С» не выявлено. Во 2 группе выявлена умеренная корреляция между длительностью МЦ и проведением ЭКО (R=0,337), между возрастом менархе и методом родоразрешения (R=0,398). Значимая разница выявлена между группами с родами в срок и ПР в количестве теряемой крови во время менструации: в 1,9 раза чаще обильные менструации были во 2 группе (p=0,039). Среди родильниц с ПР обильные менструации чаще были при родоразрешении в сроке беременности 22-27^{+6} (2«А» подгруппа) при отсутствии статистической разницы с другими подгруппами родильниц, родоразрешенными в сроки 28-33^{+6} (2«В» подгруппа) и 34-36^{+6} (2«С» подгруппа). Имелись отличия в частоте болезненных менструаций (p=0,021) между группами. Во 2 группе болезненные менструации чаще были при

родоразрешении в сроке 28-33^{+6} (55,0%) и 34-36^{+6} (63,64%), без статистической разницы между подгруппами.

Выявлены статистически достоверные отличия в частоте перенесенных инфекций в пубертатный период (p=0,000), при этом в сроке родоразрешения 22-27^{+6} этот показатель был 100%, между подгруппами имеются различия, связанные линейной корреляцией со сроком гестации.

По частоте экстрагенитальной патологии статистически достоверно лидировали родильницы с ПР (p=0,015), а среди них родильницы в сроке 28-33^{+6} недель (76,19%) при отсутствии достоверных различий между подгруппами. Достоверно чаще во 2 группе были заболевания ЖКТ (p=0,005) и инфекции мочеполовой системы (p=0,003), а среди родильниц с ПР чаще заболевания ЖКТ и ИМВП были в сроке родоразрешения 28-33^{+6} недель. В связи с наличием достоверной разницы между группами в заболеваемости ЖКТ, нами дополнительно проведен анализ частоты воспалительных заболеваний ротовой полости – болезней периодонта [65, 76, 88]. Оказалось, что чаще в 5,7 раза они были в анамнезе у родильниц с ПР.

Относительно гинекологической патологии: имеется значимая разница в частоте бесплодия между группами (p=0,003), которое чаще было у родильниц с ПР, в частоте ИППП (p=0,039) и БВ (p=0,000), и частоте пролиферативных заболеваний репродуктивной системы (миомы матки и генитальный эндометриоз), p=0,009. Среди родильниц с ПР бесплодие чаще было у родильниц в сроке 34-36^{+6} недель, при отсутствии разницы между группами, ВЗОМТ чаще были у родильниц в 22-27^{+6} недель, ИППП в сроке 34-36^{+6} недель, как и БВ и пролиферативные заболевания репродуктивной системы, при отсутствии статистической разницы этом между подгруппами.

Повышенный инфекционный фон в группе родильниц с ПР, с преимущественным поражением периодонта, почек, заболеваниями ЖКТ и воспалениями влагалища (ИППП) и эндометрия (ВЗОМТ), наличием БВ в анамнезе, характеризуют преморбидный фон, на котором наступила беременность и реализовалась, в том числе, в ПР.

ПР чаще были у родильниц ка с первыми (45,71%), так и вторыми (37,14%) родами, а при родах в срок это преимущественно были первые роды (58,33%). Имелись отличия между группами: во 2 группе были и четвертые (5,71%), и пятые (2,86%) роды, что не было характерно для 1 группы. Статистическая разница между группами несущественная, но просматриваемая стратегия частоты родов во 2 группе подтверждает неблагоприятный анамнез и реализацию детородной функции увеличением числа родов, которые не всегда заканчивались благополучно.

Течение настоящей беременности во 2 группе в 3,1 раза чаще осложнялось угрозой её прерывания в I триместре (p=0,006): чаще угроза прерывания в I триместре была у родивших в сроке $28\text{-}33^{+6}$ недель, но статистическая разница между подгруппами отсутствовала (p=0,763). Во II триместре статистически достоверно чаще угроза прерывания беременности также была во 2 группе (p=0,021) и чаще в сроке беременности $28\text{-}33^{+6}$ недель (p=0,576). Выявленная повышенная частота угрозы прерывания беременности как в I, так и во II триместре беременности у родильниц с ПР в сроке $28\text{-}33^{+6}$ недель беременности, связана, скорее всего, с тем, что именно эта группа беременных подвергается во время беременности повышенному вниманию и эффективной терапии угрозы, что позволяет преодолеть срок беременности 28 недель. А группа беременных, родоразрешенных в сроке $22\text{-}27^{+6}$ недель, характеризуется развитием угрозы без выраженных клинических проявлений, что реализовалось в экстремально ранние ПР.

Характерным для ПР (2 группа) является, в подавляющем числе, родоразрешение путем операции кесарева сечения (71,43%) при отсутствии оперативного родоразрешения в 1 группе. Во 2 группе родоразрешение операцией кесарева сечения было у 57,1% в сроке беременности $28\text{-}33^{+6}$ недель. На метод родоразрешения во 2 группе влиял возраст менархе (R=0,398), отрицательная умеренная корреляция выявлена между методом родоразрешения и гестационным возрастом (R= -0,32), методом

родоразрешения и количеством вод (R= -0,342), сильная между методом родоразрешения и безводным периодом (R= -0,917).

Многоплодие было только во 2 группе. Оценка околоплодных вод показала, что нормальное их количество между группами не отличалось. А маловодие в 4,4 раза чаще было в 1 группе (25,0% против 5,71% во 2-ой группе), многоводие было только во 2 группе (17,14%). И маловодие, и многоводие у родильниц с ПР чаще было при сроке родоразрешения от 28 до 37 недель. При этом разница между группами несущественная, p=0,539. В 1 группе имелась умеренная корреляция между длительностью безводного периода и возрастом (R= -0,404), длительностью безводного периода и беременностью (R=0,440), а также безводного периода и родов (R= -0,453).

Необходимо при этом отметить, что многоводие и, соответственно, риски внутриутробного инфицирования, наличия другой экстрагенитальной патологии и др., присущи только беременным с ПР, что характеризует качество недоношенной беременности. Важным является показатель длительность безводного периода, который значимо выше в 1 группе, что объясняется имеющимся при доношенной беременности выбором метода родоразрешения, p=0,004, во 2 группе разницы между подгруппами нет.

Во время настоящей беременности ОРВИ чаще были у родильниц 2 группы, при отсутствии статистической разницы (p=0,193): но во 2 группе частота ОРВИ была в 1,4 раза выше, чем в 1-ой. Среди экстрагенитальной патологии значимо чаще во 2 группе была анемия у 62,86% (p=0,000) и гипертоническая болезнь у 34,29% (p=0,006), на фоне которой во 2группе выше была преэклампсия - у 11,43% (p=0,036), отсутствовавшая в 1 группе. Во 2 группе ГБ чаще была при сроке родоразрешения 28-33^{+6} недель (42,86%) без значимой разницы между подгруппами. Анемия чаще была во 2 группе у родильниц при родоразрешении в 28-33^{+6} недель (66,67%), различия между подгруппами были слабые и недостоверные. ГСД чаще был во 2 группе (8,57%), чем в 1-ой (5,56%). Значимая разница между частотой ИМВП медлу группами отсутствовала (p=0,210), но в 1,9 раза чаще она была во 2

группе, особенно при сроке родоразрешения 34-36^{+6} недель с различиями между подгруппами (p=0,054).

Микробиота влагалища отличалась у родильниц 1 и 2 групп: во 2 группе чаще был БВ: 16,67% в 1 группе и 51,43% во 2-ой (p=0,001); чаще, но не достоверно, ВВК: 16,67% в 1 группе и 25,71% во 2-ой (p=0,350). БВ чаще был во 2 группе в сроке родоразрешения 28-33^{+6} недели, ВВК - 34-36^{+6} недель. БВ сопровождается снижением числа лактобактерий [24, 141], которые и влияют на эндометрий. При недостатке ЛБ происходит манифестация инфекции, что ведет к внутриутробному инфицированию [147, 153]. Во 2 группе достоверно чаще выделяли *Gardnerella vaginae:* в 1 группе у 13,89% и во 2-ой у 37,14% (p=0,024); *Atopobium vaginae:* в 1 группе у 13,89% и во 2-ой у 48,57% (p=0,001). У части беременных причиной БВ были полимикробные ассоциации. У беременных 2 группы чаще выделяли и *Gardnerella vaginae,* и *Atopobium vaginae,* и *Mobiluncus spp.* во 2«В» подгруппе (28-33^{+6} недели). Анализ данных показал, что имеется значимая разница между количеством беременных в 1 и 2 группах с выделенными *Gardnerella vag*. (p=0,024) и *Atopobium vag.* (0,001), что способствует повышению pH влагалищного отделяемого и повышает риски внутриутробного инфицирования.

Особая роль в профилактике инфицирования влагалища и эндометрия принадлежит лактобактериям. Нами определено, что с достоверной разницей отличается частота выделения *L. crispatus:* в 1 группе она определена у 80,56% и во 2-ой у 51,43% (p=0,009), которая относится к перекись-продуцирующим ЛБ. Более высокий уровень *L. crispatus* при практически равном содержании *L. iners* в обеих группах (p=0,280), препятствует развитию патогенов [58], что отличало 1 группу от 2-ой и способствовало донашиванию беременности. *L. iners* влияют на локальный иммунитет, повышая вероятность инфицирования плода, а повышенный уровень *L. crispatus* мы можем расценить как положительный признак [7, 176]. Голландские исследователи показали, что между наличием *L. iners* и риском

развития инфекции имеется связь, а присутствие *L. crispatus,* препятствует развитию инфекционного процесса [113], что реализовалось в нашем исследовании. Наиболее высокие показатели *L. crispatus* были во 2«А» подгруппе (66,67%) и во 2«С» (54,55%), при отсутствии достоверных отличий (p=1,0). А *L. iners* чаще выделялась во 2«В» подгруппе (52,38%), при отсутствии существенных различий между подгруппами.

Таким образом, *L. crispatus* препятствует развитию инфекции и ПР, что характерно для 1 группы и не характерно для 2-ой. Наиболее высокая частота осложнений была во 2«В» подгруппе (28-33^{+6} недели), в которой при сравнении с другими подгруппами, уровень *L. iners* был наиболее высокий*,* что подчеркивает актуальность изучения и коррекции вагинальной микробиоты для профилактики внутриутробного инфицирования и соответствует исследованиям Л.Ю. Карахалис, Н.С. Иванцив [14].

Учитывая достоверно повышенный уровень экстрагенитальной заболеваемости у родильниц с ПР, особенно это касалось заболеваний ЖКТ, мы изучили биохимические показатели, являющиеся маркерами заболеваний ЖКТ. Из целого ряда показателей, значимая разница выявлена только между уровнями ЩФ (p=0,000), СРБ (p=0,000), Х-ЛПНП (p=0,000), ЛПНП/ЛПВП (p=0,000), глюкозы (p=0,000) и ЛДГ (p=0,030). Уровень ЛДГ может быть использован в качестве маркера воспалительного процесса. Более высокие её показатели во 2 группе мы рассматриваем как наличие воспалительной реакции при ПР, которые, по всей видимости, сопровождаются системным воспалительным ответом. Данные исследований показали, что повышенный уровень ЛДГ характеризует наличие гипоксии как у мамы, так и у плода [110], что может способствовать ПР. У родильниц с ПР выявлена отрицательная умеренная корреляция между ЛПНП и СРБ (R= -0,482), соотношением ЛПНП/ЛПВП и ЛПНП (R=0,483) и силтная между ЛПНП/ЛПВП и ЛПВП (R= -0,862).

Уровень ЩФ во 2 группе был значимо ниже, чем в 1 группе, (p=0,000), что может служить критерием наличия ФПН, сопутствовать ПЭ, ПР,

гипотиреозу и анемии [5, 45]. При проведении корреляционного анализа в 1 группе уровень ЩФ умеренно коррелировал с длительностью менструации (R=0,409) и МЦ (R=0,379). Во 2 группе уровень ЩФ умеренно коррелировал с альфа 1 антитрипсин (R=0,486) и с пепсиноген 2 (R= -0,375). При отсутствии отличий между 1 и 2 группами в уровне пепсиногенов у родильниц, при ПР обнаружена умеренная корреляция у мам между пепсиноген 1 и 2 (R=0,610), пепсиноген 1 и АЛТ (R=0,499), АЛТ и АСТ (R=0,711). ЛДГ и АСТ (R=0,518), мочевиной и АСТ (R= -0,468), мочевиной и АЛТ (R= -0,594).

Повышение при ПР уровня СРБ подтверждает наличие системного воспалительного ответа и напрямую связано с уровнем провоспалительных и воспалительных цитокинов. Повышение СРБ затрудняет проведение родовозбуждения [3], что увеличивает частоту оперативного родоразрешения, которая во 2 группе составила 71,43%. Уровень СРБ в 1 группе умеренно коррелировал с длительностью менструации (R=0,416). Метод родоразрешения во 2 группе умеренно коррелировал с возрастом менархе (R=0,398), сроком беременности (R= -0,32), количеством околоплодных вод (R= -0,342), длительностью безводного периода (R= -0,917).

Таким образом, можно рассматривать отсутствие повышения в динамике ЩФ как маркер ПР при параллельной оценке повышения уровня ЛДГ и СРБ.

Нарушение выработки холестерина и триглицеридов у новорожденного в раннем неонатальном периоде может вызвать дыхательную недостаточность, что особенно важно при ПР [23, 30]. Учитывая это, нами проведено сравнение уровня липидов у мам в разные сроки гестации: выявлена значимая разница между уровнями Х-ЛПНП и ЛПНП/ЛПВП (p=0,000). Х-ЛПНП транспортируют холестерин из печени к тканям, его повышение влияет на частоту забоеваний ССС. При беременности угнетается липаза (ее уровень в группах сравним, p=0,895), которая разделяет жиры на

фракции. Х-ЛПНП содержат больше холестерина, поэтому беременные с высоким его уровнем угрожаемы по развитию заболеваний ССС [28], в том числе артериальной гипертензии, преэклампсии [11, 36].

Возможно, что одним из механизмов ПР может быть более высокий уровень Х-ЛПНП и повышенное соотношение ЛПНП/ЛПВП.

Рассматривая системный воспалительный ответ как один из механизмов, приводящих к ПР, мы изучили изменение уровня провоспалительных и воспалительных цитокинов. ИЛ-1β, как провоспалительный цитокин, участвует в развитии воспаления, он же формирует противоинфекционный иммунитет к грибам рода Candida и отдельным внутриклеточным бактериям [27], между 1 и 2 группами выявлено статистическое отличие концентрации ИЛ-1β (p=0,002) и ИЛ-6 (p=0,000). При хФПН, сочетающейся с ВУИ и СЗРП, концентрация ИЛ-1β более низкая, что характерно для родильниц с ПР и соответствует ранее проведенным исследованиям [17]. ИЛ-6 обеспечивает сокращение мышц, повышается при ПР: во 2 группе ИЛ-6 составил 10,48(6,56) пг/мл, что выше в 2,8 раза, чем в 1 группе и совпадает с целым рядом исследований [41, 46, 118, 158]. Одним из компонентом родового акта является воспаление, которое ассоциируется с активацией иммунного ответа и повышением СРБ и ЛДГ, характерным для ПР и доказаном в нашем исследовании. Выявлена умеренная корреляция между СРБ и ИЛ-1β (R= -0,336), последний участвует в формировании противоинфекционного иммунитета [27], уровень ИЛ-1β значимо выше в 1 группе (p=0,002). Важно то, что низкий уровень ИЛ-1β, характерный для 2 группы, коррелирует с хФПН, ВУИ и СЗРП [17].

Данные научных исследований ассоциируют более низкие показатели ЩФ, характерные для 2 группы, с наличием анемии и уровнем Fe, уровнем Mg [5, 45]. Между группами имеется значимая разница в уровне Fe (p=0,018), Mg (p=0,000), $Ca^{иониз}$ (p=0,000). Среди родильниц 1 группы анемия была в 3,8 раза реже (16,67%) по сравнению со 2-ой (62,86%). В группе с ПР чаще анемия была у родильниц 2«В» подгруппы (66,67%). Последствиями

железодефицитной анемии, по данным многочисленных исследований, являются ПР, хроническая плацентарная недостаточность, СЗРП [2, 8, 33].

Магний способствует формированию генетически здорового плода, при его дефиците у 85% беременость прерывается, он участвует в обмене фолатов, препятствует кардиоваскулярным осложнениям. Дефицит Mg по данным двух крупных многоцентровых исследований, составляет 80,9% и 81,2% [12, 34, 35]. Дефицит магния может развиваться и на фоне физиологической беременности, что требует его профилактики [12]. Между 1 и 2 группами имеется значимая разница в его уровне (p=0,000). Расчитанный нами дефицит магния во 2 группе составил: в подгруппе 2«A» - 15,6%; 2«B» - 10,6%; 2«C» - 11,8%, при p=1,0. В 1 группе выявлена умеренная корреляция между количеством Fe и Mg, при нормальных их показателях, что объясняется приемом витаминно-минеральных комплексов, R=0,442. Выявлена умеренная корреляция во 2 группе между Mg и ИЛ-1β (R= -0,511) и Mg и ЭКО (R= -0,342). В 1 группе Mg умеренно коррелировал с ЛДГ (R= -0,486), АСТ (R= -0,365), ЛПВП (R=0,415), последние вместе с магнием влияют на развитие заболеваний ССС. Во 2 группе уровень Mg умеренно коррелировал с ЛПНП/ЛПВП (R=0,350). Повышенное соотношение ЛПНП/ЛПВП, характерное для ПР, может служить их маркером, так как имеются значимые отличия между группами (p=0,000). Таким образом, низкий уровень Mg, высокие показатели ЛПНП/ЛПВП и Х-ЛПНП, можно рассматривать как маркеры ПР.

Понижение кальция, характерное для 2 группы (p=0,000), ассоциируется с артериальной гипертензией, которая чаще была во 2 группе (в 1 группе у 8,33% и во 2 группе у 34,29%), преэклампсия была у 11,43% только во 2 группе. Через пуповину кальций воздействует и на скелет, и на рост мозга у плода [39]. Между подгруппами 2-ой группы статистически достоверной разницы не выявлено: уровень кальция в них варьировал от 2,02(0,10) ммоль/л до 2,12(0,13) ммоль/л. В обеих группах имелась умеренная

корреляция уровня $Ca^{иониз}$ и показателя числа лейкоцитов во влагалищном мазке: в 1 группе R=0,360 и во 2 группе R=0,552.

Проведенное сравнение состояния новорожденных обеих групп пказало, что для ПР характерно наличие СДР у 82,5%; пневмонии у 50,0%; ПП ЦНС у 50,0%. Значимо ниже при ПР показатели по шкале АПГАР, а нам известно, что при АПГАР ниже 7 баллов, новорожденным по данным исследований J Nakajima et al. [71], была необходима механическая вентиляция легких, которая коррелировала с уровнем ферментов, что подтверждается нашим исследованием.

Способность адаптации новорожденных оценивалась при помощи дигестивного потенциала, сформированный антенатально, он определяет готовность ребенка к внеутробному питанию и поддержке витальных функций организма. Поиск связи между показателями ферметов между новорожденными и их мамами, может быть использован для выбора тактики ведения угрожающих ПР. Определена разница в показателях трансаминаз между доношенными и недоношенными новорожденными, для последних характернен стабильно низкий уровень АЛТ и стабильно высокий АСТ с высокой ЛДГ, что характеризует возможные полиорганные нарушения за счет утечки внутриклеточных энзимов в кровоток плода.

Такая многофакторная проблема как ПР, одним из вероятных звеньев патогенеза имеет, по нашему мнению, заболевания ЖКТ у матери, что совпадает с исследованиями других авторов [63]. ПР сопровождаются у детей снижением амилазы, пепсиноген I, пепсиноген II, которые определяются в статистически меньшей концентрации, чем у доношенных детей, что, скорее всего, связано с незрелостью гландулоцитов желез желудка, поджелудочной железы и слюнных желез. Это ведет к нарушениям расщепления компонентов пищи в ЖКТ, а у новорожденного проявляется метеоризмом, урчанием, болью и требует ферментотерапии с первых минут рождения для профилактики этих состояний. Беременные с заболеваниями ЖКТ с момента постановки на учет в женской консультации требуют

наблюдения гастроэнтеролога для исключения целиакии и выбора адекватной терапии во время беременности. Имеющаяся у них склонность к ПР требует их профилактики путем назначения гестагенов согласно инструкции. Преждевременно рожденные дети от этих матерей нуждаются с первых часов жизни в назначении ферментных препаратов.

Сравнение ферментных систем мам и новорожденных показало, что между родильницами с доношенной беременностью и ПР имеются отличия в уровне ЩФ. Только между родильницами с ПР и недоношенными выявлены отличия в уровне ЩФ. Таким образом, именно ЩФ родильниц, может быть использована как маркер неблагополучия ферментной системы новорожденного, особенно при его недоношенности и незрелости, что поможет выбрать стратегию его ведения на постнатальном этапе. Повышение ЩФ отмечается к концу беременности, её снижение характеризует наличие ФПН, что может сопутствовать преэклампсии, преждевременным родам и анемии.

Полученные нами данные легли в основу создания математической прогностической модели «Прогнозирование срока родов в зависимости от гестационных осложнений методами опорных векторов и нейронных сетей». Внедрение данного способа в реальную клиническую практику способствовало пролонгированию беременности у пациенток с преждевременными родами в анамнезе. При выявлении угрозы ПР им проводилось дополнительное обследование у гастроэнтеролога, нефролога и стоматолога. Исследования показали, что частота экстрагенитальной патологии, способствующая развитию ПР, составила по патологии ЖКТ 63,0%; заболеваниям мочевыделительной системы 33,3% и болезням периодонта 18,5%. Целенаправленная терапия и обследование способствовали пролонгированию беременности до 34 недель и более. Из 27 обследованных беременных в анамнезе ЭРПР были у 18,5%, ранние ПР у 11,1% и ПР у 7,4%. У 63,0% были поздние ПР. Таким образом, снижение числа ОРПР составило 18,5% и ранних ПР 11,1%.

Это способствовало разработке программы, направленной на превентивную санацию заболеваний ЖКТ, периодонта и мочевыделительной системы на прегравидарном этапе у планирующих беременность с ПР в анамнезе. У 37 таких пациенток прегравидарная подготовка привела к отсутствию угрозы прерывания беременности в I и II триместрах и донашиванию беременности до 32 недель и более в 100%. Разработанная программа включала в себя прием энтеросгеля, направленный на коррекцию микробиоты ЖКТ, витаминно-минеральные комплексы, включающие железо, магний, кальций. Из 37 пациенток у 10,8% роды произошли на сроке беременности 32-33^{+6} недель, у 13,5% на сроке 34-36^{+6} недель и у 75,7% в срок.

Таким образом, внедрение прогностической модели, основанной на методе опорных векторов и нейронных сетей, а также система подготовки (осмотр гастроэнтеролога, стоматолога и нефролога, а также витаминно-минеральные комплексы в сочетании с приемом энтеросгеля) способствуют снижению экстремально ранних преждевременных родов на 18,5% и ранних ПР на 11,1% от их числа, а также родоразрешению в срок у 75,7%.

ВЫВОДЫ

1. Значимыми предикторами преждевременных родов являются возраст менархе (p=0,000), объем менструальной кровопотери (p=0,039), болезненность менструаций (p=0,021), частота инфекций в пубертате (p=0,000), особенно у родильниц в сроке 22-27^{+6} недель (100%), низкие показатели ЩФ у родильниц с ПР (p=0,000) и их детей (p=0,017).
2. Звеном патогенеза преждевременных родов являются заболевания ЖКТ у беременной, встречавшиеся у родивших преждевременно в 9 раз чаще (p=0,005). Повышение ЛДГ и СРБ на фоне низкого уровня ЩФ является предиктором преждевременных родов и сопровождается повышением липопротеинов плазмы крови (Х-ЛПНП и ЛПНП/ЛПВП), как факторов риска заболеваний ССС. Недоношенные дети при рождении имеют низкую оценку состояния по шкале Апгар (p=0,000), что связано с незрелостью сердечно-сосудистой и дыхательной систем и вызывает необходимость проведения искусственной вентиляции легких. Также у недоношенных детей снижены уровни гидролаз, как свидетельство незрелости желез пищеварительной системы.
3. У родильниц с ПР низкие концентрации ЩФ ассоциируются с анемией (в 3,8 раза чаще, чем у родивших в срок, p=0,000), низкими уровнями Fe (p=0,018) и Mg (p=0,000), снижением уровня $Ca^{иониз}$ (p=0,000). Уровень Mg в динамике беременности снижается с 22-27 недель до 34-36 недель в 1,3 раза. Это является факторами риска для течения послеродового периода у матери, влияет на постнатальное развитие ребенка и требует коррекции.
4. Число родильниц со штаммом *L. crispatus*, препятствующего патогенам и способствующего донашиванию беременности, статистически ниже при ПР (p=0,009), что сопровождается более высоким уровнем *Atopobium vaginae* (p=0,001) и *Gardnerella vaginae* (0,024) и умеренно коррелирует при ПР с уровнем ЩФ (R=0,372) и повышенным уровнем пепсиногена II у рожденных ими детей (R=0,415).

5. Корреляционные связи уровней ферментов при своевременных родах между родильницами и новорожденными характеризуются высокой корреляцией между АЛТ и АСТ (R=0,733), умеренной между АЛТ и ЛДГ (R=0,654). Корреляция между родильницами и новорожденными при преждевременных родах ниже между АЛТ и АСТ (R=0,469), выше между ЛДГ и АСТ (R=0,824), умеренные между ЛДГ и липазой (R=0,614) и АСТ и липазой (R=0,547). Имеется достоверное отличие между парами родильница-новорожденный по уровню ЩФ (p=0,000), что можно считать маркером неблагополучия в состоянии ферментной системы недоношенного новорожденного и требует своевременной коррекции.
6. Созданная и внедренная в реальную клиническую практику прогностическая математическая модель, способствовала снижению экстремально ранних преждевременных родов на 18,5% и ранних преждевременных родов на 11,1% от их числа в популяции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью реабилитации родильниц с ПР в послеродовом периоде необходимы консультации смежных специалистов: гастроэнтеролог, уролог/нефролог, стоматолог и определение печеночных ферментов, а также назначение витаминно-минеральных комплексов, содержащих энтеросгель, железо, магний, кальций.
2. На прегравидарном этапе и у беременных с ПР в анамнезе необходимо проведение консультаций гастроэнтеролога, нефролога/уролога, стоматолога, а также определение уровня ЩФ, железа, магния, кальция ионизированного.
3. Подготовка на прегравидарном этапе пациенток с угрозой ПР и/или имевших ПР в анамнезе, должна включать терапию энтеросгелем, гепатопротекторами, витаминно-минеральными комплексами, включающими магний, железо и кальций.
4. На прегравидарном этапе и у беременных с ПР в анамнезе необходимо определение штаммов лактобактерий и при снижении уровня *L. crispatus* назначать соответствующие препараты как перорально, так и интравагинально.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза,

АСТ – аспартатаминотрансфераза,

БВ – бактериальный вагиноз,

ВВК – вульвовагинальный кандидоз,

ГБ - гипертоническая болезнь,

ГСД – гестационный сахарный диабет,

ИЛ – интерлейкины,

ИМВП – инфекции мочевыводящих путей,

ИППП – инфекции, передаваемые половым путем,

ЛБ – лактобактерии,

ПР – преждевременные роды,

ПЭ – преэклампсия,

СРБ - С-реактивный белок,

ЛДГ - лактатдегидрогеназа,

Х-ЛПВП - холестерин-липопротеиды высокой плотности,

Х-ЛПНП - холестерин-липопротеиды низкой плотности,

$Ca^{иониз}$ – кальций ионизированный,

Fe – железо,

L. - *Lactobacillus*

Mg – магний,

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Активность ферментов метаболизма аминокислот в плаценте в разные сроки физиологической и осложненной беременности / Погорелова Т.Н., Гунько В.О., Михельсон А.А., и др. // Клиническая и лабораторная диагностика. – 2019. – Том 64(5). – С.260-264. doi: 10.18821/0869-2084-2019-64-5-260-264;
2. Атаджанян, А.М. Особенности течения родов и послеродового периода у женщин с железодефицитной анемией / А.М. Атаджанян, М.С. Зайнулина, О.Л. Молчанов // Учебные записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, 2019. –Том XXVI, №2. – С.56-61;
3. Афанасьева, М.Х. Особенности проведения родовозбуждения у пациенток с преждевременным излитием околоплодных вод на фоне отсутствия биологической готовности к родам при доношенном сроке / М.Х. Афанасьева, В.М. Болотских, Т.У. Кузьминых // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. Том LXV, выпуск 1. – С.4-8. doi: 10.17816/JOWD6514-8;
4. Будиловская, О.В. Современные представления о лактобациллах влагалища женщин репродуктивного возраст / О.В. Будиловская // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016 г.– LXV выпуск 4;
5. В поисках гипофосфатазии (скрининг пациентов с низким уровнем щелочной фосфатазы) / А.В. Витебская, Б.П. Кулиева, А.А. Гиндис, Г.В. Тугаринова // Медицинский Совет. – 2017. – №19. – С.182-187. doi:10.21518/2079-701X-2017-19-182-187;
6. Взаимосвязь функционального статуса нейтрофилов цервикального секрета у беременных женщин с видовым составом микрофлоры / Ю.С. Шишкова, В.Ф. Долгушина, Е.Л. Графова, и др. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2018. – Том 95(4). – С.51-6;

7. Видовой состав лактобактерий при неспецифических вагинитах и бактериальном вагинозе и его влияние на локальный иммунитет / О.В Бурменская, Г.Р. Байрамова, О.С. Непша, Д.Ю.Т рофимов, В.В. Муравьева, П.Р. Абакарова, Д.А. Стрельченко, В.С. Кряжева, Г.Т. Сухих // Акушерство и гинекологияю – 2014. – №1. – С.41-45;
8. Виноградова, М.А. Железодефицитная анемия во время беременности: особенности терапии / М.А. Виноградова // Медицинский Совет. –2017. – Т.20. – С.194-197;
9. Гидролазы амниотической жидкости в комплексной характеристике новороженных / Г.А. Пенжоян, Г.Ю. Модель, Г.Ф. Коротько, В.А. Хорольский // Акушерство и гинекология. – 2017. – №1. – С.66-70;
10. Глушанова, Н.А. Масс-спектрометрическая идентификация микроорганизмов / Н.А. Глушанова, А.И. Блинов, Н.Б. Алексеева // Медицина в Кузбассе. – 2015. – №2. – С.36-41
11. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. 2018. Национальные рекомендации / Р.И. Стрюк, Ю.А. Бунин, Е.М. Гурьева, и др. // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Том 3(155). – С.91-134. http://dx.doi.org/1015829/1560-4071-2018-3-91-134;
12. Дикке, Г.Б. Роль магния при физиологической беременности: контраверсии и доказательства / Г.Б. Дикке // Медицинский совет. – 2016. – №19. – С.96-101;
13. Карахалис, Л.Ю. Болезни периодонта в патогенезе неблагоприятных исходов беременности / Карахалис Л.Ю., Иванцив Н.С., Ли Н.В. // Доктор.Ру. – 2021. – Т.20. – №1. – С.21-25. doi: 10.31550/1727-2378-2021-20-1-21-25;
14. Карахалис, Л.Ю. Влияние влагалищной микробиоты на течение беременности и роды / Л.Ю. Карахалис, Н.С. Иванцив // Кубанский научный медицинский вестник. – 2020. – Т.27(6). – С.30-43. https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-6-30-43;

15. Карахалис, Л.Ю. Репродуктивная система женщин в различные возрастные периоды жизни: дис. … доктора мед. наук / Л.Ю. Карахалис. – М., 2007. – 355 с.;
16. Клинические рекомендации (протокол лечения) «Преждевременные роды», 2020;
17. Колесникова, Е.В. Профили функционирования врожденного иммунитета у беременных с хронической фетоплацентарной недостаточностью: автореф. … канд. мед. наук / Е.В. Колесникова. – М., 2013. – 24 с.;
18. Колодкина, Е.В. Клинические данные о гомеостазе инкретируемых гидролаз при беременности / Е.В. Колодкина, И.В. Попова // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути решения. – 2016. – Вып. 60, – №709. – С.900-904;
19. Колодкина, Е.В. Ферментный гомеостаз при беременности и его роль в амниотрофном питании плода / Е.В. Колодкина, Н.Ф. Камакин // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2012. – Вып. 4, Сер. 11. – С.66-70;
20. Коротько, Г.Ф. Гидролазы грудного молока в лактотрофии ребенка / Г.Ф. Коротько // Журнал фундаментальной медицины и биологии. - 2018. – №2. – С.3-12;
21. Коротько, Г.Ф. Гидролазы пищеварительных желез в крови: не только информационно-диагностические аспекты / Г.Ф. Коротько // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2017. – №3. – С.14-20;
22. Коротько, Г.Ф. Характеристика дигестивного потенциала новорожденного в прогнозировании эффективности естественной лактотрофии / Г.Ф. Коротько, Г.А. Пенжоян, Г.Ю. Модель // В сборнике: Материалы XXIII съезда Физиологического общества им. И.П. Павлова с международным участием. – 2017. – С.2345-2347;
23. Маршалл, В. Дж. Клиническая биохимия / В. Дж. Маршалл. 6-е изд. М.:БИНОМ. – 2015. – 408с.;

24. Михайлова, Н.А. Коррекция дисбиоза – основа регенеративной медицины / Н.А. Михайлова, Д.А. Воеводин, А.В. Поддубиков // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2018. – Т.95(5). – С.107-13;
25. Модель, Г.Ю. Биохимическая характеристикастартового полиферментного дигестивного потенциала новорожденного / Г.Ю. Модель. – 2019. – дис. …кмн. – 153 с.
26. Модель, Г.Ю. Гидролазы крови пуповины в зарактеристике дигестивного потенциала новорожденного / Г.Ю. Модель, Г.Ф. Коротько // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2017. – №3. – С.97-102. doi: 10.24411/2308-2402-2017-00044;
27. Насонов, Е.Л. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека / Е.Л. Насонов, М.С. Елисеев // Научно-практическая ревматология. – 2016. – Том.54(1). – С.60-70;
28. Панин, Л.Е. Обмен липопротеинов и атеросклероз / Л.Е. Панин Бюллетень СО РАМН. – 2006. – №2(120). – С.15-22;
29. Пенжоян, Г.А. Стартовый дигестивный потенциал системы пищеварения новорожденного ребенка / Г.А. Пенжоян, Г.Ю. Модель, Г.Ф. Коротько // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2017. – №2. – С.20-27;
30. Перепелица, С.А. Респираторный дистресс-синдром новорожденных: ранняя диагностика, профилактика, лечение / С.А. Перепелица, А.М. Голубев, В.В. Мороз // Общая реаниматология. – 2012. – Т.8(4). – С.95-102. http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-95
31. Перепелица, С.А. Респираторный дистресс-синдром новорожденных: ранняя диагностика, профилактика, лечение / С.А. Перепелица, А.М. Голубев, В.В. Мороз // Общая реаниматология. – 2012. – Том 8(4). – С.95-102. http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2012-4-95
32. Письмо МЗ РФ от 13 февраля 2020г. №15-4/368-07 о клинических рекомендациях «Нормальная беременность»;

33. Радзинский, В.Е. Железодефицитная анемия как фактор плацентарной недостаточности и перинатальных осложнений / В.Е. Радзинский, И.М. Ордиянц, О.С. Побединская // Акушерство и гинекология. – 2016. – №12. – С.125-130;
34. Распространенность дефицита магния у беременных женщин / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, Д.Х. Хизроева, Э.М. Джобава // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2012. – 5(11). – С.25-34;
35. Результаты исследования распространенности дефицита магния у беременных / В.Н. Серов, Д.В. Блинов, У.В. Зимовина, Э.М. Джобава // Акушерство и гинекология. – 2014. – №4. – С.33-40;
36. Рекомендации Европейского общества кардиологов по лечению сердечно-сосудистых заболеваний у беременных / V. Regitz-Zagrosek, J-W. Roos-Hesselink, J. Bauersachs, C. Blomström-Lundqvist, R. Cífková, M. De Bonis, B. Iung, M. R. Johnson, U. Kintscher, P. Kranke, I. Marthe Lang, J. Morais, P. G. Pieper, P. Presbitero, S. Price, G. M. C. Rosano, U.Seeland, T. Simoncini, L. Swan, C. A. Warnes. // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Том. 24(6). – С.151–228 http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-6-151-228
37. Сазонов, В.Ф. Ферменты пищеварительной системы [Электронный ресурс] // Кинезиолог, 2009-2014: [сайт]. Дата обновления: 24.11.2014. URL: http://kineziolog.bodhy.ru/content/fermenty-pishchevaritelnoy-sistemy (дата обращения: 08.04.2020)
38. Семенова, Т.Ф. Особенности гомеостазирования инкретируемых пищеварительными железами ферментов у женщин при беременности / Т.Ф. Семенова. Автореф. …канд.биол.наук. – 2003;
39. Современные аспекты применения кальция и витамина D_3 при беременности / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, Н.К. Тетруашвили, И.Н. Захарова, Т.Р. Гришина // Гинекология. – 2016. – Том 18. – №4. – С.16-25;

40. Стебло, Е.И. – Роль ожирения в реализации репродуктивных нарушений у пациенток с невынашиванием: дис….кандидата мед. наук / Е.И. Стебло. – Краснодар, 2020. –143 с.;
41. Уровень интерлейкина-6, растворимых рецепторов интерлейкина-6, сосудисто-эндотелиального фактора роста при срочных родах, угрозе преждевременных родов и преэклампсии / В.И. Щербаков, И.М. Поздняков, А.В. Ширинская, М.В. Волков // Акушерство и гинекология. – 2017. – Т.3. – С.50-4. http://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.3.50-4;
42. Халафян, А.А. STATISTICA 6. Математическая статистика с элементами теории вероятностей / А.А. Халафян. Учебник. М.:БИНОМ. – 2010. – 496 с.;
43. Шехтман, М.М. Физиология и патология органов пищеварения у беременных / М.М. Шехтман, Г.Ф. Коротько, С.Г. Бурков. Ташкент: Медицина. – 1989. – 160 с.;
44. A comprehensive review of celiac disease/gluten-sensitive enteropathies / B.P. McAllister, E. Williams, K. Clarke // Clin Rev Allergy Immunol. – 2019. – Vol.57. – P.226-43. doi: 10.1007/s12016-018-8691-2;
45. A diagnostic algorithm for children with low alkaline phosphatase activities: lessons learned from laboratory screening for hypophosphatasia / V. Saraff, V.K. Narayanan, A.J. Lawson, ET AL. // J Pediatr. – 2016. – Vol.172: 181-186.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.01.045. Epub 2016 Feb 16
46. A new role for monocytes in modulating myometrial inflammation during human labor / K. Srikhajon, O. Shynlova, A. Preechapornprasert, et al. // Biol. Reprod. – 2014. – Vol. 91(1). – P.10-21;
47. A prospective cohort for the investigation of alteration in temporal transcriptional and microbiome trajectories preceding birth: a study protocol / T. Brummaier, B.S.A. Kabeer, S. Lindow, et al. // BMJ Open. – 2019. – Vol.9(1). – P.e023417. doi: 10.1136/bmjopen-2018-023417;

48. Altered productions of prostaglandins and prostamides by human amnion in response to infectious and inflammatory stimuli identified by multiplex mass spectrometry / H.N. Peiris, K. Vaswani, O. Holland, et al. // Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. – 2020; 154:102059. doi: 10.1016/j.plefa.2020.102059;
49. Amabebe, E. The vaginal microenvironment: the physiologic role of *Lactobacilli*. / E. Amabebe, D.O.C. Anumba // Front Med (Lausanne). – 2018; 5:181. doi: 10.3389/fmed.2018.00181;
50. Amniotic fluid as a marker of intra-amniotic infection and histological chorioamnionitis in cervical insufficiency: a report of four cases and literature review / C. Paules, E. Moreno, A. Gonzales, et al. // J Matern Fetal Neonata Med. – 2016. – Vol.29(16). – P.2681-4. doi: 10.3109/14767058.2015.1101445;
51. An immune clock of human pregnancy / Aghaeepour N., Ganio E.A., Mcilwain D., et al. // Sci Immunol. – 2017; 2(15):eaan2946. doi: 10.1126/sciimmunol.aan2946;
52. Antibiotic treatment for patients with amniotic fluid “sludge” to prevent spontaneous preterm birth: a historically controlled observational study / A.R. Hatanaka, M.S. Franca, T.E. Nishimoto, et al. // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2019. – Vol. 98(9). – P.1157-1163. doi: 10.1111/aogs.13603;
53. Antimicrobial compounds produced by vaginal Lactobacillus crispatus are able to strongly inhibit Candida albicans growth, hyphal formation and regulate virulence-related gene expressions / S. Wang, Q. Wang, E. Yang, et al. // Front Microbiol. – 2017. – Vol.8. –P.564. doi: 10.3389/fmicb.2017.00564;
54. Antimicrobial resistance genes and modelling of treatment failure in bacterial vaginosis: clinical study of 289 symptomatic women / D.G. Bostwick, J. Woody, C. Hunt, et al. // J Med Microbiol. – 2016. – Vol.65(5). – P.377-386. doi: 10.1099/jmm.0.000236;

55. Ascending vaginal infection using bioluminescent bacteria evokes intrauterine inflammation, preterm birth, and neonatal brain injury in pregnant mice / N. Suff, R. Karda, J.A. Diaz, et al. // Am J Pathol. – 2018. – Vol. 188(10). – P.2164-2176. doi: 10.1016/j.ajpath.06.016;
56. Association of amniotic fluid sludge with preterm labor and histologic chorioamnionitis in pregnan Japanese women with intact membranes: a retrospective study / S. Yasuda, M. Tanaka, H. Kyozuka, et al. // J Obstet Gynaecol Res. 2020; 46(1):87-92. doi: 10.1111/jog.14141;
57. Association of chorioamnionitis with aberrant neonatal gut colonization and adverse clinical outcomes / K. Puri, D.H. Taft, N. Ambalavan, et al. // PLoS One. – 2016; 11(9):e0162734. doi: 10.1371/journal.pone.0162734;
58. Bacteria in the vaginal microbiome alter the innate immune response and barrier properties of the human vaginal epithelia in a species-specific manner / S.Y. Doerfiinger, A.L. Throop, M.M. Herbst-Kralovetz // J Infect Dis. –2014. –Vol. 209. – P.1989-99. doi: 10.1093/infdis/jiu0046;
59. Bacterial hyaluronidase promotes ascending GBS infection and preterm birth / J. Vornhagen, P. Quach, E. Boldenow, et al. // mBio. – 2016; 7(3):e00781-16. doi: 10.1128/mBio.00781-16;
60. Bennett, P.P. Vaginal microbiome in preterm rupture of membranes / P.P. Bennett, R.G. Brown, D.A. MacIntyre // Obstet Gynecol North Am. – 2020. – Vol.47(4). – P.503-521. doi: 10.1016/j.ogc.2020.08.001;
61. Bifidobacteria and their molecular communication with the immune system / L. Ruiz, S. Delgado, P. Ruas-Madiedo, et al. // Front Microbiol. – 2017. – Vol.8. – P.2345. doi: 10.3389/fmicb.2017.02345;
62. Bifidobacterial dialogue with its human host and consequent modulation of the immune system / G. Alessandri, M.C. Ossiprandi, J. MacSharry, et al. // Front Immunol. – 2019; 10:2348. doi:10.3389/fimmu.2019.02348;
63. Boers, K. Pregnancy and coeliac disease / K. Boers, T. Vlasveld, R. van der Waart // BMJ Case Rep. – 2019. – Vol.12(12). – P.e233226. doi: 10.1136/bcr-2019-233226;

64. Caruso, R. Host-microbiota interactions in inflammatory bowel / R. Caruso, B.C. Lo, G. Núñez // Nat Rev Immunol. – 2020. – Vol.20(7). – P.411-426. doi: 10.1038/s41577-019-0268-7;
65. Cause of preterm birth as a prognostic factor for mortality / P. Delorme, F. Goffinet, P-Y. Ancel, et al. // Obstet Gynecol. – 2016. – 127(1). – P.40-8. doi: 10.1097/AOG.0000000000001179;
66. Celiac disease and obstetric complications: a systematic review and meta-analysis / G. Saccone, V. Berghella, L. Sarno, et al. // Am J Obstet Gynecol. – 2016. – Vol.214(2). – P.225-34. doi: 10.1016/j.ajog.2015.09.080;
67. Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity/ Mitra A., MacIntyre D.A., Lee Y.S., et al. // Sci Rep. – 2015. – Vol.5. – P.16865. doi: 10.1038/srep16865;
68. Cervical microbiome is altered in cervical intraepithelial neoplasia after loop electrosurgical excision procedure in China / H. Zhang, J. Lu, Y. Lu, et al. // Sci Rep. – 2018. – Vol. 8(1). –P.4923. doi: 10.1038/s41598-018-23389-0;
69. Cervical microbiota in women with cervical intraepithelial neoplasia, prior to and after local excisional treatment, a Norwegian cohort study / J. Wiik, V. Sengpiel, M. Kyrgiou, et al. // BMC Women Health. – 2019. – Vol.19(1). – P.30. doi: 10.1186/s12905-019-0727-0;
70. Chee, W.J.Y. Vaginal microbiota and the potential of Lactbacillus derivates in maintaining vaginal health / W.J.Y. Chee, S.Y. Chew, L.T.L. Than // Microb Cell Fact. – 2020. – VCol.19(1). – P.203. doi: 10.1186/s12934-020-01464-4;
71. Correlation of enzyme levels at birth in stressed neonates with short-term outcomes / J Nakajima, N. Tsutsumi, S. Nara, et al. // Fetal Pediatr Pathol. – 2018. – Vol.37(3). – P.157-165. doi: 10.1080/15513815.2018.1458928;
72. Deindl, P. From structural modalities in perinatal medicine to the frequency of preterm birth / P. Deindl, A. Diemert // Semin Immunopathol. – 2020. – Vol.42. – P.377-383. doi: 10.1007/s00281-020-00805-0;

73. Detection of vaginal metabolite changes in premature rupture of membrane patients in third trimester pregnancy: a prospective cohort study / L. Liu, H-J. Xu, J-L. Chen, et al. // Reprod Sci. – 2021. – Vol. 28(2). – P.585-594. doi: 10.1007/s43032-020-00338-9;
74. Determinants of vaginal microbiota composition / Y. Moosa, D. Kwon, T. de Oliveira, et al. // Front Cell Infect Microbiol. – 2020. – Vol.10. – P.467. doi: 103389/fcimb.2020.00467;
75. Diemert, A. Preterm birth: pathogenesis and clinical consequences revisited / A. Diemert, P.C. Arck // Seminars in immunopathology. – 2020. – Vol. 42. P.375-376. doi.: 10.1007/s00281-020-00809-w;
76. Diemert, A. Preterm birth: pathogenesis and clinical consequences revisited / A. Diemert, P.C. Arck // Seminars in immunopathology. 2020; 42:375-376. doi.: 10.1007/s00281-020-00809-w;
77. Differing in vitro potencies of tocolytics and progesterone in myometrium from singleton and twin pregnancies / S. Arrowsmith, J. Neilson, L. Bricker, et al. // Reprod Sci. – 2016. – Vol.23(1). – P.98-111. doi: 10.1177/1933719115597788;
78. Ding, T. Dynamics and associations of microbial community types across the human body / T. Ding, P.D. Schloss // Nature.2014; 509(7500):357-60
79. Diversity of the vaginal microbiome correlates with preterm birth / R.W. Hyman, M. Fukushima, H. Jiang, et al. // Reprod Sci. – 2014. – Vol. 21(1). – P.32-40. doi: 10.1177/1933719113488838;
80. Does the human placenta delivered at term have a microbiota? Results of cultivation, quantitative real-time PCR, 16S rRNA gene sequencing, and metagenomics / K.R. Theis, R. Romero, A.D. Winters, et al. // Am J Obstet Gynecol. – 2019. – Vol.220(3). – P.267.e1-267.e39. doi: 10.1016/j.ajog.2018.10.018;
81. Donaldson, G.P. Gut biogeography of the bacterial microbiota / G.P. Donaldson, S.M. Lee, S.K. Mazmanian // Nat Rev Microbiol. – 2016. – Vol. 14(1). – P.20-32. doi: 10.1038/nrmicro3552;

82. Early clindamycin for bacterial vaginosis in pregnancy (PREMEVA): a multicenter, double-blind, randomized controlled trial / D. Subtil, G. Brabant, E. Tilloy, et al. // Lancet. – 2018. – Vol. 392(10160). – P.2171-2179. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31617-9;
83. Early pregnancy vaginal microbiome trends and preterm birth / M.J. Stout, Y. Zhou, K.M. Wylie, et al. // Am J Obstet Gynecol. – 2017. – Vol.217(3). – P.356.e1-356.e18. doi: 10.1016/j.ajog.2017.05.030;
84. Effect of oral probiotic Lactobacillus rhamnosus GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14 on the vaginal microbiota, cytokines and chemokines in pregnant women / S. Yang, G. Reid, J.R.G. Challis, et al. // Nutrients. – 2020. – Vol.12(2). –P.368. doi: 10.3390/nu12020368;
85. Effects of oral probiotic supplements on vaginal microbiota during pregnancy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with microbiome analysis / S. Husain, J. Allotey, Z. Drymoussi, et al. // BJOG. – 2020. – Vol.127(2). – P.275-284. doi: 10.1111/1471-0528.15675;
86. Elovitz, M.A. Cervicovaginal microbiota and local immune response modulate the risk of spontaneous preterm delivery / M.A. Elovitz, P. Gajer, V. Riis // Nat Commun. – 2019. – Vol.10(1). – P.1305. doi: 10.1038/s41467-019-09285-9;
87. Enrichment of clinically relevant organisms in spontaneous preterm-delivered placentas and reagent contamination across all clinical groups in a large pregnancy cohort in the United Kingdom / L.J. Leon, R. Doyle, Diez-E. Benavente, et al. // Appl Environ Microbiol. – 2018; 84(14):e00483-18. doi: 10.1128/AEM.00483-18;
88. Epidemiology and causes of preterm birth / R.L. Goldenberg, J.F. Culhane, J.D. Iams, et al. // Lancet. – 2008. – Vol.371(9606). – P.75-84. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60074-4;
89. Establishment of vaginal microbiota composition in early pregnancy and its association with subsequent preterm prelabor rupture of the fetal membranes

/ R.G. Brown, M. Al-Memar, J.R. Marchesi, et al. // Trans Res. – 2019; 207. – P.3043. doi: 10.1016/j.trsl.2018.12.005;

90. Evolving cervical imaging technologies to predict preterm birth / S. Pizzella, N. El Helou, J. Chubiz, et al. // Semin Immunopathol. – 2020. – Vol.42(4). – P.385-396. doi: 10.1007/s00281-020-00800-5;
91. Fetal exposure to the maternal microbiota in humans and mice / N. Younge, J.R. McCann, J. Ballard, et al. // JCI Insight. – 2019; 4(19):e127806. doi: 10.1172/jci.insight.127806;
92. Figliuolo da Paz, V.R. Intestinal regulatory T cells / V.R. Figliuolo da Paz, D.R. Jamwal, P.R. Kiela // Adv Exp Med Biol. – 2021. – Vol. 1278. – P.141-190. doi: 10.1007/978-981-15-6407-9_9;
93. Foetal therapies and their influence on preterm birth / I. Valenzuela, J. van der Merwe, L. De Catte, et al. // Semin Immunopathol. – 2020. – Vol.42(4). – P.501-514. doi: 10.1007/s00281-020-00811-2;
94. Freitas, A.C. Quantification, isolation and characterization of Bifidobacterium from the vaginal microbiomes of reproductive aged women / A.C. Freitas, J.E. Hill // Anaerobe. – 2017. – Vol.47. – P.145-156. doi: 10.1016/anaerobe.2017.05.012;
95. Fusobacterium nucleatum and adverse pregnancy outcomes: epidemiological and mechanistic evidence / E.L.V. Haar, J. So, C. Gyamfi-Bannerman, et al. // Anaerobe. – 2018. – Vol. 50. – P.55-59. doi: 10.1016/anaerobe.2018.01.008;
96. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis / L. Liu, S. Oza, D. Hogan, et al. // Lancet. – 2015. – Vol.385(9966). – P.430-440. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61698-6;
97. Goodnight, W. Clinical application of progesterone for the prevention of preterm birth / W. Goodnight // Am J Perinatol. – 2016. – Vol.33(3). – P.253-7. doi: 10.1055/s-0035-1570378;

98. Green, E.S. Pathogenesis of preterm birth: bidirectional inflammation in mother and fetus / E.S. Green, P.C. Arck // Semin Immunopathol. – 2020. – Vol.42(4). – P.413-429. doi: 10.1007/s00281-020-00807-y;

99. Grev, J. Maternal probiotic supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm infants / J. Grev, M. Berg, R. Soll // Cochrane Database Syst Rev. – 2018; 12(12):CD012519. doi: 10.1002/14651858.CD12519.pub2;

100. Growth trajectories and bone mineral density in anti-tissue transglutaminase antibody-positive children: the Generation R Study / M.A. Jansen, J.C. Kiefte-de Jpng, R. Gaillard, et al. // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2015. – Vol.13(5). – P.913-20.e5. doi: 10.1016/j.cgh.2014.09.032;

101. Gut microbiome of mathers delivering prematurely shows reduced diversity and lower relative abundance of Bifidobacterium and Streptococcus / C. Dahl, M. Stanislawski, N. Iszatt, et al. // PLoS One. – 2017; 12(10):e0184336. doi: 10.1371/journal.pone.0184336;

102. Hematologic manifestation in celiac disease – a practical review / D.V. Balaban, A. Popp, F.I. Radu, et al. // Medicina (Kaunas). – 2019. – Vol.55(7). – P.373. doi: 10.3390/medicina55070373;

103. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy / O. Koren, J.K. Goodrich, T.C. Cullender, et al. // Cell. –2012. – Vol. 150(3). – P.470-8 0. doi: 10.1016/j.cell.2012.07.008;

104. Human placenta has no microbiome but can contain potential pathogens / M.C. de Goffau, S. Lager, U. Sovio, et al. // Nature. – 2019. – Vol. 572(7769). – P.329-334. doi: 10.1038/s41586-019-1451-5;

105. Human vaginal pH and microbiota: an update / K. Godha, K.M. Tucker, D.F. Archer, et al. // Gynecol Endocrinol. – 2018. – Vol.34(6). – P.451-455. doi: 10.1080/09513590.2017.1407753;

106. Hyaluronidase impairs neutrophil function and promotes group B Streptococcus invasion and preterm labor in nonhuman primates / M.

Coleman, B. Armistead, A. Orvis, et al. // mBio. – 2021; 12(1):e03115-20. doi: 10.1128/mBio.-3115-20;

107. Immunological profile and bacterial drug resistance in pregnant women: a cross sectional study / O.J. Ngalani, W.J. Marbou, A.T. Mbaveng, et al. // Osong Public Health Res Perspect. – 2020. – Vol.11(5). – P.319-326. doi: 10.21471/j.phrp.2020.11.5.08;

108. Influence of periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight / R.K. Thakur, B.K. Yadav, R. Sultana, et al. // J Pharm Bioallied Sci. – 2020. – Vol.12(Suppl 1). – P.S613-S618. doi: 10.4103/jpbs.JPBS_73_20;

109. Kindinger, L.M. Relationship between vaginal microbial dysbiosis, inflammation, and pregnancy outcomes in cervical cerclage / L.M. Kindinger, D.A. MacIntyre, Y.S. Lee // Sci Transl Med. – 2016. – Vol. 8(350). – P.350ra102. doi: 10.1126/scitranslmed.aag1026;

110. Lactate dehydrogenase activity in human placenta related to smoking habit of mothers / A. Kaiglova, E. Reichrtova, A. Gvozdjakova, J. Kusharska, A. Adamcakova // Epidemiology. – 2000. – Vol.11(4). – P.S66;

111. Lactobacillus crispatus dominant vaginal microbiota in pregnancy / P. Veščičik, I.K. Musilová, J. Stránik, et al. // Ceska Gynekol. – 2020. – Vol.85(1). – P.67-70;

112. Lactobacillus crispatus inhibits growth of Gardnerella vaginalis and Neisseria gonorrhoeae on a porcine vaginal mucosa model / L.M. Breshears, V.L. Edwards, J. Ravel, M.L. Peterson// BMC Microbiol. – 2015. –Vol.15 P 276. doi: 10.1186/s12866-015-0608-0.;

113. *Lactobacillus iners-dominated vaginal microbiota is associated with increased susceptibility to Chlamydia trachomatis infection in Dutch women: a case-control study / R. van Houdt, B. Ma, S.M. Bruisten, et al. // Sex Transm Infect. – 2018. – Vol.94(2). – P.117-123;*

114. Lactobacillus iners: friend or foe? / M.I. Petrova, G. Reid, M. Vaneechoutte, et al. // Trends Microbiol. – 2017. – Vol.25(3). – P.182-191. doi: 10.1016/j.tim.2016.11.007;

115. Lamont, R.F. Advances in the prevention of infection-related preterm birth / R.F. Lamont // Front Immunol. – 2015. – Vol. 6. – P.566. doi: 103389/fimmu.2015.00566;

116. Lamont, R.F. Spontaneous preterm labour that leads to preterm birth: an update and personal reflection / R.F. Lamont // Placenta. – 2019. – Vol. 79. – P.21-29. doi: 10.1016/j.placenta.2019.03.010;

117. Lavigne, S.E. An umbrella review of systematic review of the evidence of a causal relationship between periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: a position paper from the Canadian dental hygienists association / S.E. Lavigne, J.L. Forrest // Can J Dent Hyg. – 2020. – Vol.54(2). – P.92-100;

118. Leukocytes infiltrate the myometrium during human parturition: further evidence that labour is s an inflammatory process / A.J. Thomson, J.F. Telfer, A. Young, et al. // Hum. Reprod. – 1999. – Vol. 14(1). – P.229-36;

119. Loftus, M. Bacterial associations in the healthy human gut microbiome across populations / M. Loftus, S.A-D. Hassouneh, S. Yooseph // Sci Rep. – 2021. – Vol.11(1). – P.2828. doi: 10.1038/s41598-021-82449-0;

120. Machine Learning (ML) based-method applied in recurrent pregnancy loss (RPL) patients diagnostic work-up: a potential innovation in common clinical practice / V. Bruno, M. D'Orazio, C. Ticconi, et al. // Sci Rep. – 2020. – Vol.10(1). – P.7970. doi: 10.1038/s41598-020-64512-4;

121. MacIntyre, D.A. The human female urogenital microbiome: complexity in normality / D.A. MacIntyre, L. Sykes, P.R. Bennett // Emerg Top Life Sci. – 2017. – Vol.1(4). –P.363-372. doi: 10.1042/ETLS20170042;

122. Maternal regulation of inflammatory cues is required for induction of preterm birth / M. Cappelletti, J.R. Doll, T.E. Stankiewicz, et al. // JCI Insight. – 2020; 5(22):e138812. doi: 10.1172/jci.insight.138812;

123. McAllister, B.P. A comprehensive review of celiac disease/gluten-sensitive enteropathies / B.P. McAllister, E. Williams, K. Clarke // Clin Rev Allergy Immunol. – 2019. – Vol.57. – P.226-43. doi: 10.1007/s12016-018-8691-2;

124. Mls, J. Lactobacillus iners-dominated vaginal microbiota in pregnancy / J. Mls, J. Stráník, M. Kacerovsky // Ceska Gynekol. – 2019. – Vol.84(6). – P.463-467. doi: 10.

125. Mor, G. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy / G. Mor, P. Aldo, A.B. Alvero // Nat Rev Immunol. – 2017. – Vol.17(8). – P.469-482. doi: 10.1038/nri.2017.64;

126. Multiomic immune clockworks of pregnancy / L.S. Petersen, I.A. Stelzer, A.S. Tsai, et al. // Semin Immunopathol. – 2020. – Vol.42(4). – P.397-412. doi: 10.1007/s00281-019-00772-1;

127. No evidence for a placental microbiome in human pregnancies at term / I. Sterpu, E. Fransson, L.W. Hugerth, et al. // Am J Obstet Gynecol. – 2020; S0002-9378(20)30984-4. doi: 10.1016/j.ajog.2020.08.103;

128. Nour, N.M. Premature delivery and the millennium development goal / N.M. Nour // Rev Obstet Gynecol. – 2012. – Vol.5(2). – P.100-105. PMCID: PMC3410509;

129. Novel pathways of inflammation in human fetal membranes associated with preterm birth and preterm pre-labor rupture of the membranes / R. Menon, F. Behnia, J. Polettini, et al. // Semin Immunopathol. – 2020. – Vol.42(4). – P.431-450. doi: 10.1007/s00281-020-00808-x;

130. Onset of menarche is not delayed in Slovenian patients with celiac disease / D. Mičetić-Turk, V. Vlaisavijević, E. Turk, et al. // J Int Med Res. – 2019. – Vol.47(2). – P.815-822. doi: 10.1177/0300060518812623;

131. Oxidative stress damage-associated molecular signaling pathways differentiate spontaneous preterm birth and preterm premature rupture of the membranes / E.H. Dutta, F. Behnia, I. Boldogh, et al. // Mol Hum Reprod. – 2016. – Vol. 22(2). – P.143-57. doi: 10.1093/molehr/gav074;

132. Parallel detection of lactobacillus and bacterial vaginosis-associated DNA in the chorioamnion and vagina of pregnant women at term / S.M.R. Lannon, K.M.A. Waldof, T. Fiedler, et al. // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2019. – Vol.32(16). – P.2702-10. doi: 10.1080/14767058.2018.1446208;

133. Pierce, S. Interaction between progesterone and interleukin-1ß in modulating progesterone receptor expression and the inflammatory phenotype in human cervical fibroblast / S. Pierce, A.E. Robertson, A.E. Hyatt // Reprod Sci. – 2018. – Vol. 25(4). – P.598-608;

134. Preterm birth and sustained inflammation: consequences for neonate / A. Humberg, I. Fortmann, I. Siller, et al. // Semin Immunopathol. – 2020. – Vol.42(4). – P.451-468. doi: 10.1007/s00281-020-00803-2;

135. Propotion of cervical exision for cervical intraepithelial neoplasia as a predictor of pregnancy outcomes / M. Kyrgiou, G. Valasoulis, S-M. Stasinou, et al. // Int J Gynaecol Obstet. – 2015. – Vol. 128(2). – P.141-7. doi: 10.1016/j.ijgo.2014.07.038;

136. Rackaityte, E. The human microbiome in the 21st century / E. Rackaityte, S.V. Lynch // Nat Commun. – 2020; 11(1):5256. doi: 10.1038/s41467—020-18983-8;

137. Randomized trial of Lactin-V to prevent recurrence of bacterial vaginosis / C.R. Cohen, M.R. Wierbicki, A.L. French, et al. // N Engl J Med. – 2020. – Vol.382(20). – P.1906-1915. doi: 10.1056/NEJMoa1915254;

138. Reproductive aspects in Brazilian celiac women / L.M. da Silva Kotze, A. Mallmann, R.C. Miecznikowski, et al. // Arg Gastroenterol. – 2020. – Vol.57(1). – P.107-109. doi: 10.1590/S0004-2803.202000000-18;

139. Reproductive life in women with celiac disease: a nationwide, population-based matched cohort study / L. Grode, B.H. Bech, O. Plana-

Ripoll, et al. // Hum Reprod. – 2018. – Vol.33(8). – P.1538-1547. doi: 10.1093/humrep/dey214;

140. Risk factors for intraventricular hemorrhage in preterm infants born at 34 weeks of gestation or less following preterm premature rupture of membranes / H. Lu, Q. Wang, J. Lu, et al. // J Stroke Cerebrovasc Dis. – 2016. – Vol.25(4). – P.807-12. doi: 10.1016/j.strokecerebrovasdis.2015.12.011;

141. Risks associated with bacterial vaginosis in infertility patients: a systematic review and meta-analysis / N. Van Oostrum, P. De Sutter, Meys J., H. Verstraelen // Hum. Reprod. – 2013. – Vol. 28(7). – P.1809-15;

142. Role of galectin-glycan circuits in reproduction: from healthy pregnancy to preterm birth (PTB) / S.M. Blois, S. Verlohem, G. Wu, et al. // Semin Immunopathol. – 2020. – Vol.42(4). – P.469-486. doi: 10.1007/s00281-020-00801-4;

143. Russo, R. Evidence-based mixture containing Lactobacillus strains and lactoferrin to prevent recurrent bacterial vaginosis: a double blind, placebo controlled, randomized clinical trial / R. Russo, E. Karadja, F. de Seta // Benef Microbes. – 2019. – Vol. 10(1). – P.19-26. doi: 10.3920/BM2018.0075;

144. Shotgun sequencing of the vaginal microbiome reveals both a species and functional potential signature of preterm birth / C. Feehily, D. Crosby, C.J. Walsh, et al. // NPJ Biofilms Microbiomes. – 2020. – Vol. 6(1). – P.50. doi: 10.1038/s1522-020-00162-8;

145. Specific lipopolysaccharide serotype induce differential maternal and neonatal inflammatory responses in a murine model of preterm labor / R. Migale, B.R. Herbert, Y.S. Lee, et al. // Am J Pathol. – 2015. – Vol.185(9). – P.2390-2401. doi: 10.1016/j.ajpath.2015.05.015;

146. Stability of the vaginal, oral, and gut microbiota across pregnancy among African American women: the effect of socioeconomic status and

antibiotic exposure / A.L. Dunlop, A.K. Knight, G.A. Satten, et al. // Peer J. – 2019; 7:e8004. doi:10.7717/peerj.8004;

147. Stine, L. Infectiin: Vaginal microbiota and infectious infertility / L. Stine // Nat. Rev. Urol. – 2018. – Vol.15(3). – P.136;

148. Systematic review and meta-analysis of prevalence of coeliac disease in women with infertility / M. Castaño, R. Gómez-Gordo, D. Cuevas, et al. // Nutrients. – 2019. – Vol.11(8). – P.1950. doi: 10.3390/nu11081950;

149. Systemic manifestations of the periodontal disease: a bibliometric review / P. Ahmad, A.I. Arshad, E.D. Bella, et al. // Molecules. – 2020; 25(19):4508. doi: 103390/molecules25194508;

150. Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy / D.O. DiGiulio, B.J. Callahan, P.J. McMurdie, et al. // Proc Natl Acad Sci USA. – 2015. – Vol. 112(35). – P.11060-5. doi: 10.1073/pnas.1502875112;

151. The gestational vaginal microbiome and spontaneous preterm birth among nulliparous African American women / D.B. Nelson, H. Shin, J. Wu, et al. // Am J Perinatol. – 2016. – Vol.33(9). – P.887-93. doi: 10.1055/s-0036-1581057;

152. The interaction between vaginal microbiota, cervical length, and vaginal progesterone treatment for preterm birth risk / L.M. Kindinger, P.P. Bennett, Y.S. Lee, et al. // Microbiome. – 2017. – Vol.5(1):6. doi: 10.1186/s40168-016-0223-9;

153. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases / C. Chen, H. Song, W. Wei, et al. // Nat. Commun. – 2017. – Vol. 8(1). – P.875;

154. The oral microbiome and adverse pregnancy outcomes / C.M. Cobb, P.J. Kelly, K.B. Williams, et al. // Int J Womens Health. – 2017. – Vol.9. – P.551-559. doi: 10.2147/IJWH.S142730;

155. The placental membrane microbiome is altered among subjects with spontaneous pretermbirth with and without chorioamnionitis / L.A. Prince, J.

Ma, P.S. Kannan, et al. // Am J Obstet Gynecol. – 2016. – Vol. 214(5). – P.627.e1-627.e16. doi: 10.1016/j.ajog.2016.01.193;

156. The pregnancy microbiome and preterm birth / E. Bayar, P.R. Bennett, D. Chan, et al. // Semin Immunopathol. – 2020. – Vol.42(4). – P.487-499. doi: 10.1007/s00281-020-00817-w;

157. The pregnancy microbiome and preterm birth / E. Bayar, P.R. Bennett, D. Chan, et al. // Semin Immunopathol. – 2020. – Vol.42(4). – P.487-499. doi: 10.1007/s00281-020-00817-w;

158. The role of chemokine in term and premature rupture of the fetal membranes: a review / N. Gomez-Lopez, E. Laresgoiti-Servitje, Olson, et al. // Biol. Reprod. – 2010. – Vol.82(5). – P.809-14;

159. The role of infection in miscarriage / S Giakoumelou, N Wheelhouse, K Cuschieri, at al. // Human Reproduction Update. – 2016. – Vol. 22(1) P.116-133. doi:10.1093/humupd/dmv041;

160. The significance of Lactobacillus crispatus and L. vaginalis for vaginal health and the negative effect of recent sex: a cross-sectional descriptive study across groups of African women. / V. Jespers, J van de Wijgert, P. Cools, et al. // BMC Infect Dis. –2015. – Vol. 15(4) P.115.doi:10.1186/s12879-015-0825-z;

161. The treatment of bacterial vaginosis in pregnancy with clindamycin to reduce the risk of infection-related preterm birth: a response to the Danish Society of Obstetrics and Gynecology guideline group's clinical recommendations / R.F. Lamont, J.A. Keelan, P.G. Larsson, et al. // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2017. – Vol.96(2). – P.139-143. doi: 10.1111/aogs.13065;07/s00281-020-00817-w;

162. The vaginal microbiome and preterm birth / J.M. Fettweiss, M.G. Serrano, J.P. Brooks, et al. // Nat Med. – 2019. – Vol. 25(6). – P.1012-1021. doi: 10.1038/s41591-019-0450-2;

163. The vaginal microbiota associates with the regression of untreated cervical intraepithelial neoplasia 2 lesions / Mitra A., MacIntyre D.A.,

Ntritsos, et al. // Nat Commun. – 2020. – Vol.11(1). P.1999. doi: 10.1038/s41467-020-15856-y;

164. The vaginal microbiota of pregnant women who subsequently have spontaneous preterm labor and delivery and those with a normal delivery at term / R. Romero, S.S. Hassan, P. Gajer, et al. // Microbiome. – 2014. – Vol.2. – P.18. doi: 10.1186/2049-2618-2-18;

165. Timing of probiotic milk consumption during pregnancy and effects on the incidence of preeclampsia and preterm delivery: a prospective observational cohort study in Norway / M. Nordqvist, B. Jacobsson, A-L. Brantsæter, et al. BMJ Open. – 2018; 8(1):e018021. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018021;

166. Tissue transglutaminase on trophoblast cells as a possible target of autoantibodies contributing to pregnancy complications in celiac patients / C. Sóñora, G. Calo, L. Fraccaroli, et al. // Am J Reprod Immunol. – 2014. – Vol.72(5). – P.485-95. doi: 10.1111/aji.12290;

167. Tools used to measure the physical state of women with celiac disease: a review with a systematic approach / A. Martinez-Rodriguez, D.A. Loaiza-Martinez, J. Sánchez-Sánchez, et al. // Int J Environ Res Public Health. – 2020. – Vol.17(2). – P.539. doi: 10.3390/ijer17020539;

168. Toxicant disruption of immune defenses: potential implications for fetal membranes and pregnancy / S.M. Harris, E. Boldenow, S.E. Domino, et al. // Front Physiol. – 2020;11:565. doi: 10.3389/fphys.2020.00565;

169. Use of Lactobacillus spp. to prevent recurrent urinary tract infection in females / Q.X. Ng, C. Peters, N. Venkatanarayanan, et al. // Med Hypotheses. – 2018. – Vol.114. – P.49-54. doi: 10.1016/j.mehy.2018.03.001;

170. Vaginal biomarkers that predict cervical length and dominant bacteria in the vaginal microbiomes of pregnant women / S.S. Witkin, A.F. Moron, B.J. Redenhour, et al. // mBio. – 2019; 10(5):e02242-19. doi: 10.1128/mBio.02242-19;

171. Vaginal dysbiosis increases risk of preterm fetal membrane rupture, neonatal sepsis and is exacerbated by erythromycin / R.G. Brown, J.R. Marchesi, Y.S. Lee, et al. // BMC Med. – 2018. – Vol.16(1). – P.9. doi: 10.1186/s12916-017-0999-x;

172. Vaginal microbiome in early pregnancy and subsequent risk of spontaneous preterm birth: a case-control study / N. Tabatabaei, A.M. Eren, L.B. Barreiro, et al. // BJOG. – 2019. – Vol.126(3). – P.349-358. doi: 10.1111/1471-0528.15299;

173. Vaginal microbiome-hormonal contraceptive interaction associate with the mucosal proteome and HIV acquisition / L. Noël-Romas, M. Perner, R. Molatlhegi, et al. // PLoS Pathol. – 2020; 16(12):e1009097. doi: 10.1371/journal.ppat.1009097;

174. Women with celiac disease present with fertility problems no more often than women in the general population / N.N. Dhalwani, J. West, A.A. Sultan, et al. // Gastroenterology. – 2014. – Vol.147(6). – P.1267-74.e1. quiz e13-4. doi: 10.1053/j.gastro.2014.08.025;

175. World Health Organization. Preterm birth. 2018. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth;

176. Yan, D.H. Comparison of main Lactobacillus species between healthy women and women with bacterial vaginosis / D.H. Yan, Z. Lü, J.R. Su // Chin. Med. J. (Engl.). – 2009. – Vol.122(22). – P.2748-51;

177. Zhou, Z-Y. Research progress on carbohydrate active enzymes on human microbiome / Z-Y. Zhou, X. Xu, Y. Zhou // Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi. – 2019. – Vol.37(6). – P.666-670. [Article in Chinese]. doi: 10.7518/hxkq.2019.06.017;