

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

*На правах рукописи*

**ДЫБОВА**

**Виолетта Сергеевна**

**ПРЕДИКЦИЯ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ  
ПРЕЖДЕВРЕМЕННОМ РАЗРЫВЕ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК  
В СРОКЕ ДО 28 НЕДЕЛЬ БЕРЕМЕННОСТИ**

3.1.4 – акушерство и гинекология

Диссертация на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, доцент  
Кузнецова Наталья Борисовна

Ростов-на-Дону – 2024

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	4
ГЛАВА 1. ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЙ РАЗРЫВ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК В 22–27 <sup>6</sup> НЕДЕЛЬ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	19
1.1. Преждевременный разрыв плодных оболочек в 22–27 <sup>6</sup> недель: современные взгляды на этиологию и патогенез .....	19
1.2. Перинатальные осложнения при преждевременном разрыве плодных оболочек в 22–27 <sup>6</sup> недель .....	27
1.3. Актуальные клинические рекомендации и международные руководства по ведению и родоразрешению беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек в 22–27 <sup>6</sup> недель.....	31
1.4. Современные представления о роли микробиома влагалища в генезе преждевременного разрыва плодных оболочек в 22–27 <sup>6</sup> недель .....	35
ГЛАВА 2. КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БЕРЕМЕННЫХ, ВКЛЮЧЁННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ .....	40
2.1. Соматический статус, акушерско-гинекологический анамнез беременных, включённых в исследование .....	40
2.2. Особенности течения первой половины беременности пациенток, включённых в исследование .....	42
2.3. Микробиом влагалища при преждевременном разрыве плодных оболочек в 22–27 <sup>6</sup> недель и при физиологической беременности в сопоставимые сроки .....	44
2.4. Многофакторная прогностическая модель расчёта риска преждевременного разрыва плодных оболочек в 22–27 <sup>6</sup> недель.....	57
ГЛАВА 3. АКУШЕРСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОМ РАЗРЫВЕ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК В 22–27 <sup>6</sup> НЕДЕЛЬ.....	60
3.1. Течение беременности при преждевременном разрыве плодных оболочек в 22–27 <sup>6</sup> недель при её пролонгировании .....	60
3.2. Оценка влияния особенностей течения беременности до преждевременного разрыва плодных оболочек на перинатальные исходы.....	63
3.3. Оценка влияния факторов течения беременности после разрыва плодных оболочек на перинатальные исходы.....	67
ГЛАВА 4. ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ У ПАЦИЕНТОК С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ РАЗРЫВОМ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК В 22–27 <sup>6</sup> НЕДЕЛЬ С УЧЁТОМ ОСОБЕННОСТЕЙ МИКРОБИОМА ВЛАГАЛИЩА .....	83
4.1. Корреляции между клинико-лабораторными данными, перинатальными исходами у беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек в 22–27 <sup>6</sup> недель и особенностями в микробиоме влагалища .....	83

4.2. Многофакторная прогностическая модель риска неонатальной смерти при преждевременном разрыве плодных оболочек в 22–27 <sup>6</sup> недель .....	90
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	94
ВЫВОДЫ .....	105
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	107
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....	108
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	109
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	110
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	140
Приложение А. Расшифровка сокращений видов бактерий, представленных на рисунке 7 .....	140
Приложение Б. Иерархическая схема выявленных клинически значимых микроорганизмов.....	143
Приложение В. Алгоритм ведения беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек в 22–27 <sup>6</sup> недель .....	145

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) до 28-й недели беременности неминуемо приводит к ранним преждевременным родам (ПР) и рождению детей с крайне низким весом, что является основной причиной легочных и сердечно-сосудистых болезней, а также расстройств нервной системы, слуха и зрения, часто сопутствующие тяжёлой ретинопатии и общей задержке развития [1–3].

Множество исследований посвящено поиску причин ПРПО, однако мнение большинства исследователей едино в том, что неотъемлемым компонентом этиопатогенеза ПРПО является инфекционно-воспалительный фактор, инициирующий разрыв плодных оболочек или присоединяющийся позже при изначально других причинах ПРПО [4; 5].

В результате колонизации влагалища микроорганизмами, активируется локальный иммунный ответ слизистой оболочки цервикального канала и плодных оболочек, что инициирует воспалительный каскад и приводит к ПРПО [6; 7]. Воспаление включает секрецию ряда провоспалительных цитокинов и факторов роста, секретлируемых иммунными клетками, которые активируются в ответ на присутствие патогенной и условно-патогенной микрофлоры. Даже небольшие изменения микробного состава, которые обычно клинически не очевидны, могут инициировать развитие воспалительной реакции в слизистой цервикального канала и нижнего полюса плодного пузыря [8; 9].

Появление новых технологий секвенирования генетического материала в сочетании с достижениями в области биоинформатики позволило изучить генетический материал всех микроорганизмов, находящихся в микробиоме человека, и накопить потенциал для дальнейших исследований микробиома и его роли в развитии заболеваний и осложнений беременности [10–12].

Открытие микробиома человека привело к переоценке имеющихся данных о причастности бактериально-вирусных агентов к развитию осложнений беременности: ПР, ПРПО, гестационного сахарного диабета и др.

### Степень разработанности темы

Открытие генома всех бактериальных клеток позволило идентифицировать более 40 000 бактериальных штаммов. Основными представителями, около 95%, микрофлоры влагалища женщин репродуктивного возраста являются молочнокислые анаэробные бактерии, принадлежащие к семейству *Lactobacilli*, обеспечивающие *нормоценоз*, а также барьер для патогенных микроорганизмов [13]. Идентифицировано более 20 видов *Lactobacillus*, населяющих вагинальный биотоп, при этом видовое разнообразие условно-патогенных микроорганизмов в разы превышает разнообразие лактобактерий [10–12]. Кроме того, различные виды лактобактерий обладают разной способностью к синтезу молочной кислоты и перекиси водорода, что определяет интенсивность их бактерицидных свойств.

На сегодняшний день известно, что фактором риска ПР является дисбиоз влагалища, характеризующийся не только дефицитом лактобактерий, как было доказано ранее, но и высоким разнообразием условно-патогенной микрофлоры [14–21].

Было показано, что при ПРПО в микробиоме влагалища преобладают бактерии: *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia*, *Prevotella timonensis*, *Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ochrobactrum spp* [14; 17; 18; 21; 22]. Доминирование условно-патогенных микроорганизмов в микробиоме влагалища было ассоциировано с сильным воспалительным ответом и повышенной частотой микробной инвазии амниотической полости [9].

Внедрение в клиническую практику методик секвенирования микробиома значительно расширило наши представления о микробиоте и, как следствие, привело к накоплению больших объёмов информации, что потребовало систематизации полученных данных. France et al. предложено унифицировать все результаты исследования микробиома влагалища женщин репродуктивного

возраста с помощью классификации *VALENCIA* (*VA*ginal *L* community state type *Nearest Centroid Classifier*) [23]. Согласно этой классификации, выделено семь групп вагинальных микробных сообществ (CST), четыре из которых имеют высокую относительную численность видов *Lactobacillus*: CST I – *L. crispatus*, CST II – *L. gasseri*, CST III – *L. iners*, CST V – *L. jensenii*. Остальные три (CST IV-A, IV-B и IV-C) отличаются высокой относительной представленностью бактерий видов *Ca. lachnocurva vaginae*, *G. vaginalis*, *A. vaginae* и обилием разнообразных факультативных и строго анаэробных бактерий [23]. При этом, в CST IV-C типа выделено еще пять подтипов, CST IV-C0 с умеренным содержанием *Prevotella*, тип CST IV-C1 – с преобладанием стрептококков, тип CST IV-C2 с преобладанием энтерококков, тип CST IV-C3 с преобладанием бифидобактерий, тип CST IV-C4 с преобладанием стафилококков [23].

Для анализа микробиома влагалища и наглядного представления данных предложено применять специальные методы оценки: тепловую карту, иллюстрирующую таксономический состав, кластеризацию на подгруппы с определением центроида (рода или вида доминирующего микроорганизма), а также индексы, используемые для исследования разнообразия микробиома у каждой пациентки (альфа) и между группами (бета). Для сравнения долей микроорганизмов (%) предложен термин «относительная представленность».

Таким образом, микробиом влагалища представляет собой сложную саморегулирующуюся экосистему, динамически изменяющуюся под действием внешних факторов и гормональных сигналов. Беременность как состояние с изменённым гормональным фоном сама по себе оказывает влияние на изменение микробиоты влагалища. В норме по мере нарастания уровня эстрогенов во второй половине беременности концентрация лактобактерий во влагалище нарастает, обеспечивая пролонгирование беременности до доношенного срока и далее физиологическую колонизацию лактобактериями желудочно-кишечного тракта новорождённого при прохождении через родовые пути, что способствует формированию иммунной системы ребёнка. При наличии тех или иных облигатно- и условно-патогенных микроорганизмов этот физиологический протективный

механизм повреждается, уступая место формированию патологического микробиома влагалища и запуская каскад воспалительных реакций, приводящий в конечном счёте к преждевременным родам.

Описанное выше подчеркивает необходимость проведения дополнительных исследований, сосредоточенных на выяснении роли микробиома влагалища в инициации преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности.

### **Цель исследования**

Усовершенствовать мероприятия по предикции перинатальных осложнений при преждевременном разрыве плодных оболочек в 22–27<sup>6</sup> недель.

### **Задачи исследования**

1. Оценить и сопоставить данные соматического и акушерского анамнеза, особенности течения беременности у женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек в 22–27<sup>6</sup> недель и в сопоставимые сроки у пациенток, родоразрешённых в срок.

2. Изучить роль генома бактерий влагалища в патогенезе преждевременного излития околоплодных вод в 22–27<sup>6</sup> недель.

3. Определить факторы риска неблагоприятных перинатальных исходов у женщин при преждевременном разрыве плодных оболочек в 22–27<sup>6</sup> недель.

4. Определить зависимость частоты акушерских осложнений и неблагоприятных перинатальных исходов от особенностей микробиома нижних отделов репродуктивного тракта у женщин при преждевременном разрыве плодных оболочек в 22–27<sup>6</sup> недель.

5. Разработать алгоритм ведения пациенток при преждевременном разрыве плодных оболочек в 22–27<sup>6</sup> недель, позволяющий выделять группу риска по неблагоприятным перинатальным исходам.

### Научная новизна работы

1. Впервые проведена сравнительная оценка микробиома влагалища, определённого с помощью секвенирования 16S рРНК по таксономическим группам, у беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек в 22–27<sup>6</sup> недель и в аналогичные сроки при беременности, завершившейся срочными родами.

2. Определены характеристики биоразнообразия в микробиоме влагалища при преждевременном разрыве плодных оболочек в 22–27<sup>6</sup> недель и в аналогичные сроки при беременности, завершившейся срочными родами.

3. Показано, что микробиом у беременных при преждевременном разрыве плодных оболочек в 22–27<sup>6</sup> недель характеризуется низким содержанием бактерий рода *Lactobacillus* ( $p < 0,001$ ) и доминированием бактерий видов *Atopobium vaginae* ( $p = 0,04$ ), *Campylobacter ureolyticus* ( $p = 0,03$ ), *Dialister propionicifaciens* ( $p = 0,005$ ), *Peptostreptococcus anaerobius* ( $p = 0,002$ ), *Prevotella bivia/denticola* ( $p < 0,001$ ), *Prevotella timonensis* ( $p = 0,02$ ), *Ureaplasma parvum/urealyticum* ( $p < 0,001$ ), а также различных видов бактерий рода *Corynebacterium* ( $p < 0,001$ ), *Escherichia* ( $p = 0,02$ ), *Staphylococcus* ( $p < 0,001$ ), что характерно для сообщества IV типа вагинальных микробных сообществ по классификации VALENCIA (VAginaL community state typE Nearest CentroId clAssifier).

4. Выявлены корреляции между особенностями микробиома влагалища при преждевременном разрыве плодных оболочек в 22–27<sup>6</sup> недель и перинатальными исходами:

- увеличение доли бактерий рода *Dialister* и бактерий рода *Ureaplasma* ассоциировано с развитием хориоамнионита ( $p = 0,048$ );

- высокий индекс альфа-разнообразия ассоциирован с развитием сепсиса новорождённых: у женщин, дети которых имели неонатальный сепсис, индекс был выше, чем у женщин, дети которых не переносили неонатальный сепсис (1.51 (0.98; 2.16), 0.9 (0.58; 1.22), соответственно,  $p = 0,02$ ;

- увеличение доли бактерий рода *Ureaplasma* ( $p = 0,049$ ) в микробиоме влагалища ассоциировано с неонатальной смертностью новорождённых.

### Теоретическая и практическая значимость работы

1. Установлены различия в составе каждой таксономической категории (тип, класс, семейство, род, вид) микробиома влагалища беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек в 22–27<sup>6</sup> недель и в сопоставимые сроки у пациентов, родоразрешённых в срок.

2. С помощью индекса бета-разнообразия Жаккара и метода однофакторного анализа сходства ANOSIM для попарного различия по составу микробиоты между группами выявлены различия между микробиомами пациентов с преждевременным разрывом плодных оболочек в 22–27<sup>6</sup> недель и в аналогичные сроки при беременности, завершившейся срочными родами ( $p < 0,001$ ; ANOSIM R = 0.2046, 9999 перестановок), с представлением результатов в двумерном пространстве с использованием метода неметрического многомерного шкалирования.

3. Установлены различия в видовом разнообразии микробиома влагалища: индекс альфа-разнообразия Шеннона был выше при преждевременном разрыве плодных оболочек в 22–27<sup>6</sup> недель – 1,24 (0,73; 2,01), чем в аналогичные сроки при беременности, завершившейся срочными родами, – 0,51 (0,15; 0,82),  $p < 0,001$ .

4. Предложена инновационная персонифицированная модель, позволяющая формировать группы риска беременных по разрыву плодных оболочек в 22–27<sup>6</sup> недель с учётом долевого представительства бактерий рода *Staphylococcus* и *Lactobacillus* в микробиоме влагалища: при величине расчётного риска 48,4% и более можно прогнозировать риск преждевременного разрыва плодных оболочек, чувствительность модели – 90,0%, специфичность – 87,8%.

5. Обоснована целесообразность обследования беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек в 22–27<sup>6</sup> недель на бактерии рода *Dialister* и *Ureaplasma* методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и бактериологического исследования с определением чувствительности к антибактериальным препаратам.

6. С помощью модели показано, что отсутствие терапии эритромицином при наличии бактерий рода *Ureaplasma* в микробиоме влагалища увеличивает

вероятность неонатальной смерти в 8,29 раза ( $ОШ = 8,29$ , 95%-ный доверительный интервал (ДИ):  $[1,31; 77,43]$ ,  $p = 0,035$ ) при любом сроке беременности на момент родов.

7. Предложен алгоритм ведения беременных при преждевременном разрыве плодных оболочек в 22–27<sup>6</sup> недель, который позволяет персонализировать акушерскую тактику, назначив эмпирическую стартовую этиотропную антибактериальную терапию до получения результатов антибиотикочувствительности, а также обосновав необходимость оперативного родоразрешения при тазовом предлежании.

### **Методология и методы исследования**

Исследование проводилось с 2018 по 2021 год на базе ФГБОУ ВО РостГМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации, набор материала осуществлялся в ГБУ РО «Перинатальный центр». Микробиом влагалища был изучен в генетической лаборатории ООО «Сербалаб» (г. Санкт-Петербург) в рамках гранта Фонда содействия инновациям «УМНИК» по теме: «Разработка технологии предикции преждевременного разрыва плодных оболочек с использованием данных о составе микробиома влагалища».

В соответствии с заданной целью и поставленными задачами сформирован дизайн исследования (рисунок 1). В исследование включена 81 женщина, которая соответствует заданным критериям.

Критерии включения в исследование: возрастной промежуток включает в себя женщин от 18 до 40 лет европеоидной расы. Основным критерием включения в 1-ю группу был ПРПО в 22–27<sup>6</sup> недель гестации. Информированное согласие на участие было получено от каждой беременной. Критерии невключения из исследования: беременные после экстракорпорального оплодотворения, применение амниоцентеза, амниоредукции, пороки развития матки, пороки развития плода, многоводие, многоплодие, инфекции, передаваемые половым путем, гестационный сахарный диабет, курение, алкоголизм, а также беременные, у которых антибактериальная терапия была назначена до включения в исследование.

Всего в 1-ю группу включено 40 женщин с ПРПО в гестационном промежутке 22–27<sup>6</sup> недель. Во 2-ю группу вошла 41 беременная без преждевременного разрыва плодных оболочек в аналогичные сроки, родоразрешенная в доношенном сроке (37 недель или более). Данные для клинико-статистического ретроспективного исследования были взяты из первичных медицинских документов, включая обменную карту беременной, роженицы и родильницы (форма № 113/у-20), а также медицинскую карту беременной, роженицы и родильницы, получающей медицинскую помощь в стационарных условиях (форма № 096/1у-20). У всех участниц исследования оценивали анамнез жизни (включая акушерско-гинекологический), течение беременности до включения в исследование и течение беременности с момента ПРПО в 1-й группе и в аналогичные сроки во 2-й группе. После включения проводилось динамическое наблюдение за беременными обеих групп, оценивались данные объективного, инструментального и лабораторного обследований, включая результаты специального метода исследования микробиома влагалища. Затем было оценено течение родов и перинатальные исходы (см. рисунок 1). Локальный этический комитет ФГБОУ ВО РостГМУ МЗ РФ одобрил проведение настоящего исследования.

### **Дизайн исследования: проспективное исследование случай-контроль**

<b>1-я группа, n=40 беременные с ПРПО в 22-27<sup>6</sup> нед</b>		<b>2-я группа, n=41 беременные в 22-27<sup>6</sup> нед со срочными родами</b>	
1.	Соматический, акушерско-гинекологический анамнез, течение беременности до включения в исследование		
2.	Течение беременности с момента включения в исследование	Инструментальное и лабораторное обследование (данные УЗИ, ОАК, СРБ, микробиологическое и микроскопическое исследования)	
		Исследование микробиома влагалища (секвенирование 16s рРНК)	
3.	Течение родов (предлежание и положение плода, показания к оперативному родоразрешению), состояние новорожденного (оценка по шкале Апгар, заболевания, смертность)		

Рисунок 1 – Дизайн диссертационного исследования

Все беременные, включенные в исследование, при поступлении в ГБУ РО ПЦ, были обследованы в соответствии с Приказом МЗ РФ от 1 ноября 2012 года № 572н и Приказом МЗ РФ от 20 октября 2020 года № 1130н [24, 25]. В ходе наблюдения за беременностью и родами следовали актуальным клиническим рекомендациям, таким как: «Преждевременные роды» (2013/2020 гг.), «Оказание медицинской помощи при одноплодных родах в затылочном предлежании (без осложнений) и в послеродовом периоде» (2014 г.), «Нормальная беременность» (2020 г.), «Кесарево сечение. Показания, методы обезболивания, хирургическая техника, антибиотикопрофилактика, ведение послеоперационного периода» (2014г.); «Роды одноплодные, родоразрешение путём кесарева сечения» (2020 г.), «Тазовое предлежание плода» (2017/2020 гг.) и др. – в соответствии с акушерской ситуацией [26–33].

В процессе сбора анамнеза и проведения обследования беременных женщин учитывались различные аспекты их состояния здоровья. Анамнез жизни: проводился сбор сведений о ранее перенесенных болезнях, включая соматические, психические и венерические заболевания, а также информацию об оперативных вмешательствах, аллергических реакциях, вредных привычках и профессиональных рисках. Фиксировали акушерский и гинекологический анамнез, включая менархе, менструальный цикл и предыдущие беременности. Течение беременности: информация о текущей беременности, ее осложнениях, а также результаты лабораторных, инструментальных исследований и консультаций смежных специалистов, проведенных ранее. Объективный осмотр: определялось состояние беременной, проводилась стандартная оценка всех систем организма, измерение основных антропометрических параметров, наружный акушерский осмотр, исследование шейки матки в зеркалах.

Лабораторные исследования выполнялись в клинико-диагностической лаборатории ГБУ РО «ПЦ» и включали общеклинические исследования, а также микроскопическое и микробиологическое исследование выделений из урогенитального тракта. Инструментальные методы включали

электрокардиографическое, ультразвуковое (УЗИ), доплерометрическое (ДПМ) и кардиотокографическое (КТГ) обследования.

УЗИ и ДПМ выполняли на аппарате Philips HD15 XE (2010 г.) и Siemens Acuson Redwood (2021 г.). КТГ осуществлялась на кардиомониторе «Sonicaid Team» (Великобритания, 2010 г.) с одновременной оценкой функционального состояния кардиореспираторной системы плода и регистрацией контрактильной активности матки.

В качестве специального метода применялось исследование микробиома влагалища с использованием технологии секвенирования 16S рРНК, субъединицы 16S рибосомальной РНК, являющейся молекулярным маркером для идентификации различных бактериальных групп. Исследования на основе секвенирования 16S рРНК позволяют получить информацию о присутствии и количественном соотношении бактерий в образцах, что является ключевым для понимания экосистемы микробиома и его роли в здоровье и заболевании человека.

В первой группе для изучения микробиома влагалища в ходе исследования биологический материал был собран из заднего свода в первые 12 часов безводного периода с обязательным соблюдением критериев включения (22 - 27<sup>6</sup> недель, до начала антибактериальной терапии).

Во второй группе был выполнен забор материала в аналогичном гестационном периоде (22 - 27<sup>6</sup> недель).

Собранные образцы помещали в стерильные контейнеры с «транспортной средой с муколитиком» (Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии) и хранили при температуре 4°C до момента выделения ДНК. Выделение общей ДНК проводили с использованием набора «РИБО-преп». Библиотеки ДНК 16S формировались согласно протоколу Illumina «Подготовка библиотеки метагеномного секвенирования 16S» (часть № 15044223 Rev.B). Для анализа результатов секвенирования использовались языки R v.3.6 и Python 3.6.9 [35, 36]. Сравнение полученных данных производилось с помощью байесовской таксономической классификации, применяя базу данных SILVA v132 в качестве стандарта [37].

Микробиом влагалища, определенный методом секвенирования 16S рРНК, анализировался по общепринятой таксономической классификации, включая такие уровни, как тип, класс, семейство, род и вид. Для описания результатов исследования микробиома использовали тепловые карты. В анализ включены микроорганизмы, относительная представленность которых (доля, выраженная в процентах) была более 1%.

Исследование новорожденных включало измерение веса и роста, а также оценку физического, дыхательного и неврологического состояний по шкале Апгар после родов. Также проводился анализ заболеваний, которые могли проявиться как в ранние, так и в поздние сроки неонатального периода. Кроме того, изучали продолжительность нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии, а также выживаемость новорожденных.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Факторами риска преждевременного разрыва плодных оболочек в 22–27<sup>6</sup> недель являются: рецидивирующая угроза выкидыша, острый вагинит и бактериальный вагиноз, развившийся до 22 недель, геном бактерий влагалища, характеризующийся снижением относительной представленности различных бактерий рода *Lactobacillus*, доминированием бактерий видов *Atopobium vaginae*, *Campylobacter ureolyticus*, *Dialister propionificiens*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Prevotella bivia/denticola*, *Prevotella timonensis*, *Ureaplasma parvum/urealyticum*, *Corynebacterium*, *Escherichia*, *Staphylococcus*, соответствующих сообществу IV типа по классификации *VALENCIA*, и высоким уровнем альфа-разнообразия (индекс Шеннона).

2. Ведение беременности при преждевременном разрыве плодных оболочек в 22–27<sup>6</sup> недель, нацеленное на выжидательную тактику, необходимо проводить с учётом особенностей микробиома влагалища, учитывая высокий риск развития хориоамнионита при наличии бактерий рода *Dialister* ( $p = 0,048$ ) и *Ureaplasma* ( $p = 0,04$ ).

3. Антенатальными факторами риска неблагоприятных перинатальных

исходов при преждевременном разрыве плодных оболочек в 22–27<sup>6</sup> недель являются особенности генома бактерий влагалища: высокий индекс альфа-разнообразия Шеннона ассоциирован с развитием сепсиса новорождённых ( $p = 0,02$ ), наличие (ОШ = 18,45,  $p = 0,007$ ) и увеличение доли ( $p = 0,049$ ) бактерий рода *Ureaplasma* ассоциировано с неонатальной смертностью новорождённых.

4. При преждевременном разрыве плодных оболочек в 22–27<sup>6</sup> недель ведение родов через естественные родовые пути повышает риск рождения ребёнка в тяжёлой асфиксии ( $p = 0,04$ ) и частоту внутрижелудочковых кровоизлияний (ОШ = 5,07,  $p = 0,02$ ); при родоразрешении через естественные родовые пути в тазовом предлежании увеличивается риск интранатальной и ранней неонатальной смерти в 2,99 раза ( $p = 0,003$ ).

### Степень достоверности результатов

Сведения в данном исследовании были собраны и систематизированы с применением Microsoft Office 2007. Для статистической обработки этих данных использовалось программное обеспечение RStudio на языке R (версия 3.2, R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). Результаты анализа считались статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

В качестве описательных статистик для количественных показателей были посчитаны средние значения ( $M$ ) и средние квадратические отклонения ( $\sigma$ ) в формате  $M(\sigma)$  в случае нормального распределения, либо медианы ( $Me$ ) и квартили в формате  $Me[Q1; Q3]$  в случае распределений, отличных от нормального. Проверка данных на нормальность распределения была выполнена с помощью теста Шапиро–Уилка. Распределение данных признавалось отличным от нормального при невозможности принять нулевую гипотезу на уровне статистической значимости  $p < 0,05$ . Для качественных показателей были посчитаны частоты встречаемости. Для визуализации использовались гистограммы распределения количественных показателей и гистограммы частот качественных показателей.

Для выявления ассоциаций между количественными признаками в группах, а также различий между группами проводилось сравнение независимых выборок, использовали t-критерий Стьюдента и критерий Манна–Уитни. Для сравнения частот применяли тест Фишера.

Для анализа биоразнообразия внутри и между группами проводился анализа альфа- и бета-разнообразия.

При анализе альфа-разнообразия для всех пациентов был рассчитан индекс Шеннона. При проведении анализа бета-разнообразия в качестве меры сходства использовался индекс Жаккара по наличию бактерий. Так как результат анализа бета-разнообразия является многомерным, для его визуализации применялся метод неметрического многомерного шкалирования (NMDS) в двумерном пространстве. Для оценки статистической значимости различий индекса между исследуемыми группами пациентов использовался метод однофакторного анализа сходства ANOSIM, количество перестановок = 9999.

Для визуализации представленности бактерий у пациентов в исследуемых группах были построены тепловые карты с иерархической кластеризацией пациентов. Насыщенность цвета на карте характеризует величину представленности того или иного микроорганизма у конкретной пациентки и принимает значения от 0% (светло-жёлтый) до 100% (ярко-красный).

Для выявления факторов риска неблагоприятных перинатальных исходов и оценки их влияния были рассчитаны отношение шансов и отношение рисков. Расчёт отношений шансов и рисков проводился по таблицам сопряжённости. При нулевой встречаемости признака применялась поправка Холдейна. Также рассматривались 95%-ные доверительные интервалы к полученным статистическим оценкам отношений шансов и рисков. Статистическая значимость оценивалась методом точного теста Фишера на уровне  $p < 0,05$ .

Сила взаимосвязи между переменными была оценена через использование коэффициентов корреляции. Для количественных показателей применялся коэффициент Пирсона. Взаимосвязь между качественными и количественными переменными исследовалась с помощью коэффициента ранговой корреляции

гамма Гудмана. Для оценки связи отдельных количественных показателей использовалось построение однофакторной линейной регрессии.

Для создания прогностических моделей применялась бинарная логистическая регрессия. В процессе анализа оценивалась значимость коэффициентов регрессии, а для значимых регрессоров также вычисляли отношение шансов и его 95%-ный доверительный интервал.

В целях оценки качества прогноза и выбора наиболее оптимальных моделей среди построенных, был проведен ROC-анализ. После этого модели сравнивались по значению AUC (площадь под ROC-кривой), а также по их чувствительности и специфичности для установленного порогового значения. В дополнение к этому, проводился анализ матрицы ошибок классификации, в результате которого определялись количества ложноположительных, ложноотрицательных, истинноположительных и истинноотрицательных случаев.

Прогностическая сила моделей с  $AUC \geq 0,90$  признавалась чрезвычайно высокой; при  $AUC \geq 0,75$  и  $AUC < 0,90$  – высокой; при  $AUC \geq 0,60$  и  $AUC < 0,75$  – умеренной; при  $AUC < 0,60$  – неудовлетворительной.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.1.4 – Акушерство и гинекология.

### **Личный вклад автора**

Автор осуществил обследование пациенток согласно заранее разработанному плану исследования, а также провел анализ медицинской документации, по результатам которого были выделены ключевые аспекты диссертационной работы.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Итоги проведенного исследования были интегрированы в деятельность поликлиники и отделение патологии беременности ГБУ РО «ПЦ». Научные

результаты были использованы в лекционном материале и включены в темы семинарских занятий в ФГБОУ ВО РостГМУ МЗ РФ.

### **Апробация работы**

Положения данной диссертационной работы были представлены на следующих конференциях: BIRTH: Clinical Challenges in Labor and Delivery (Венеция, Италия, 2018 год); V Общероссийская конференция с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Сочи, 2019 год); 2-й Всемирный конгресс по перинатальной медицине и неонатологии (Лондон, Великобритания, 2019 год); XII Общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2019 год); 6-я и 7-я Итоговая научная сессия РостГМУ (Ростов-на-Дону, 2019 год и 2020 год); XXI, XXII, XXIII, XXIV Всероссийских научно-образовательных форумах «Мать и Дитя» (г. Москва, 2020, 2021, 2022, 2023).

### **Структура и объём диссертации**

Диссертация включает введение, пять глав, выводы, практические рекомендации, список литературы и три приложения. Работа изложена на 145 страницах машинописного текста, включает 20 таблиц и 27 рисунков. Список литературы представлен 250 источниками.

## **ГЛАВА 1. ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЙ РАЗРЫВ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК В 22–27<sup>6</sup> НЕДЕЛЬ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

### **1.1. Преждевременный разрыв плодных оболочек в 22–27<sup>6</sup> недель: современные взгляды на этиологию и патогенез**

Ежегодно происходит около 15 миллионов ПР. За последнее десятилетие 152 миллиона детей родились недоношенными. И каждые 40 секунд один из этих детей умирает. При этом уровень ПР не изменился за последнее десятилетие ни в одном регионе мира. Роды до 28 недель беременности, или экстремально ранние преждевременные роды, являются глобальной проблемой XXI века. В первую очередь эти роды спровоцированы истмико-цервикальной недостаточностью (ИЦН), инфицированием плодных оболочек и их преждевременным разрывом [38; 39].

Выживаемость детей, родившихся ранее 28 недели беременности, значительно улучшилась за последние несколько десятилетий, однако экстремально ранние ПР всё ещё часто связаны с последующей неонатальной или младенческой смертью. Только один из пяти новорождённых, родившихся после ПРПО до 28 недель, доживает до 24 месяцев. Также остаётся высокой заболеваемость: выжившие дети имеют более высокий риск развития хронических респираторных заболеваний на фоне бронхолёгочной дисплазии, сердечно-сосудистых заболеваний, нарушений нервной системы или поведения, включая нарушение зрения на фоне тяжёлой ретинопатии, слуха, неврологические и психические заболевания [38; 40–45].

ПРПО наблюдается в 30% всех случаев ПР [46]. Причины, приводящие к ПРПО, разнообразны и могут включать: аномальное анатомическое ремоделирование слоев, изменение морфологического строения оболочек, перерастяжение, воспаление и генетические факторы, также возможно осложнение после инвазивных процедур [2; 47].

Разбираясь в этиологии, надо учитывать некоторые особенности структуры оболочек [48; 49]. Они полностью развиваются из генетического материала плода, функционально активны, выделяют множество различных биохимических веществ во время беременности и родов, обеспечивая механическую, структурную, иммунную, антимикробную и эндокринную функции. Плодные оболочки образованы соединёнными внеклеточным матриксом амнионом и хорионом. Компоненты амниона постоянно контактируют с внутриутробной жидкостью, поэтому оболочки являются своеобразным индикатором, реагирующим на изменения в амниотической полости. Хорион находится в непосредственной близости к материнской децидуальной оболочке и поддерживает иммунный фетоплацентарный барьер. Таким образом, амниохорион работает как единая система, которая поддерживает и защищает рост плода и плаценты, выполняя жизненно важные механические, биохимические, иммунологические и эндокринные функции на протяжении всей беременности [49].

Слой амниона функционирует как структурная и механическая поддержка плода. Стромальные мезенхимальные клетки образуют слой фибробластов и секретируют коллаген типов I, III и V, обеспечивая волокнистый каркас скелета и укрепляя целостность амниона. Благодаря свойствам эластина и микрофибрилл оболочки выдерживают растяжение от постепенно возрастающего гидростатического давления амниотической жидкости, внезапные удары, растяжение и сжатие от движений плода. Кроме того, амнион может также участвовать в гомеостазе амниотической жидкости путём превращения бикарбоната в углекислый газ с помощью изоферментов карбоангидразы человека, обильно экспрессируемых в эпителиальных клетках амниона, что позволяет регулировать pH и оборот жидкости. Оболочки защищают плод от внешних или эндогенных источников физической, химической и биологической опасности с помощью своей структурной непроницаемости для патогенов, а также с помощью экспрессии антимикробных пептидов, которые нацелены на микроорганизмы в оболочках или амниотической жидкости [50].

При эмбриогенезе рост слоёв амниона и хориона является быстрым и

независимым друг от друга процессом. Формирование амниохориона как единой структуры завершается между 14-й и 17-й неделями беременности [51]. Далее плодные оболочки перестраиваются на протяжении всей беременности в связи с постоянным увеличением объема амниотической полости. Несвоевременное remodelирование оболочек как на клеточном, так и на матриксном уровне является одной из возможных причин их разрыва. Опосредованная матриксными металлопротеиназами (ММП) деградация внеклеточного матрикса представляет собой хорошо сбалансированный процесс, при котором ММП и их специфические ингибиторы в тандеме обеспечивают обмен матрикса. Эпителий внутреннего слоя амниона в норме регулярно слущивается и происходит его обновление с образованием микроканалов (трещин), пропускающих клетки и амниотическую жидкость [52–55]. Небольшое количество микротрещин наблюдается и при нормально развивающейся беременности. Отмечается увеличение их ширины и глубины при приближении к срочным родам. Эксперименты *in vitro* продемонстрировали, что патологические морфометрические изменения микротрещин могут быть вызваны окислительным стрессом. Было показано, что их количество и глубина больше при ПРПО. Это свидетельствует о наличии биологических особенностей мембран при ПРПО, что можно назвать заболеванием плодных оболочек. Вполне вероятно, что повышенное количество микротрещин может предрасполагать мембраны к разрыву [54].

Открытие микротрещин было сделано при изучении ещё одного биологического процесса, называемого сенесценция. Это механизм, связанный с биологическим старением плодных оболочек, при котором клетки с накопленными повреждениями ДНК и истощением механизмов её восстановления перестают делиться [56]. Исследование мембран при ПРПО выявило признаки сенесценции под действием инфекционных, экологических факторов и вредных привычек, провоцирующих окислительный стресс [57].

Ещё одним фактором в патогенезе ПРПО является воспалительный процесс. Его причины в оболочках при недоношенно беременности часто имеют «инфекционный» характер, что связано с микробной инвазией в амниотическую

полость [57]. Тем не менее, существуют также данные, указывающие на наличие «стерильного» патологического воспаления, которое развивается при отсутствии каких-либо признаков инфекций. Сбалансированное «стерильное» воспаление поддерживает целостность оболочек за счёт контролируемого ремоделирования, тогда как патологическая персистенция воспаления, вызванная патологическими процессами, может привести к ослаблению оболочек и их разрыву. При изменении баланса в ремоделировании плодных оболочек, происходит активация окислительного стресса и ускоряется «старение» и «повреждение» плодных оболочек. Это было доказано на моделях *in vitro*, подвергшихся воздействию дыма сигарет, индуктора окислительного стресса [58], загрязнителей окружающей среды, неинфекционного (т.е. стерильного) воспаления и инфекции [57]. Частое и агрессивное воздействие факторов риска вызывает дисбаланс регенеративных возможностей и приводит к укорочению теломер, воспалению и старению [58; 60]. Преждевременное старение распространяет воспалительные сигналы на другие ткани плода и матери и увеличивает общую воспалительную нагрузку, а также способствует дисфункции мембран, о чём свидетельствует увеличение количества микротрещин, ведущих к разрыву мембран. Таким образом, мы видим, что в патогенезе ПРПО старение, воспаление и патологическое ремоделирование с образованием микротрещин не только тесно связаны, но и дополняют друг друга [50; 54].

Другой причиной ПРПО может быть механическое растяжение. События, ведущие к ранним схваткам, могут отличаться от предикторов, ведущих к раннему разрыву плодных оболочек. Kumar et al. показали, что силы растяжения сами по себе не полностью ответственны за ослабление оболочек, поскольку сила, создаваемая сокращениями, недостаточна для разрыва оболочек без предварительного ослабления. Силы растяжения, включая острое растяжение, индуцируют ряд генов, связанных с апоптозом и активацией ММП [62].

Условия, которые приводят к перерастяжению плодных оболочек, включают многоводие (или чрезмерное накопление амниотической жидкости во время беременности) и многоплодную беременность [62]. Статическое растяжение

индуцирует активацию р38 MAPK, но не вызывает старение или активацию MMP-9, что позволяет предположить, что статическое растяжение способствует ремоделированию и росту плодных оболочек, но не изменениям, связанным с родами [63]. Биомеханические исследования плодных оболочек человека показывают, что растяжение индуцирует активность IL-8 и коллагеназы. Перерастяжение плодных оболочек приводит к увеличению продукции циклооксигеназы-2 и простагландинов и индукции родов. Оболочки при недоношенной беременности имеют более высокую чувствительность к внешним воздействиям по сравнению с доношенной беременностью, что может быть потенциальным фактором повышенного образования микротрещин и преждевременного старения плодных оболочек [64]. Таким образом, физические стрессоры, такие как механическое растяжение, также значимо могут влиять на функцию оболочек и вносить значительный вклад в их ослабление [50].

Инфекционный фактор по сей день считается основным в этиопатогенезе разрыва мембран. Наиболее ярким его проявлением является хориоамнионит, также известный как внутриутробная инфекция, вызывающий нарушение баланса воспалительных процессов в плодных оболочках. Хориоамнионит является основной причиной преждевременных родов и обычно возникает в результате восходящей инфекции из нижних отделов половых путей, достигающей внутриматочной полости, с сопутствующей инфильтрацией и активацией иммунных клеток [65; 66].

Неоспоримо значимую роль в нарушении целостности оболочек и в запуске сократительной активности матки имеют медиаторы воспаления, такие как простагландины, цитокины и протеиназы. Они вырабатываются как часть физиологического защитного механизма матери, вызывая воспалительный ответ [67, 68]. Запускающиеся реакции приводят в том числе к разрушению межклеточно-матрикса и участвуют в механизмах, ответственных за ПРПО [14]. Нейтрофилы обычно являются преобладающей инфильтрирующей популяцией в амнионе и хориодецидуальной оболочке, что, вероятно, связано с увеличением числа нейтрофильных хемотаксических факторов, таких как IL-8, в амнионе [69].

Эти нейтрофилы высвобождают несколько медиаторов воспаления, таких как IL-8, TNF- $\alpha$ , макрофагальный воспалительный белок и ММП [70]. Мезенхимальные клетки амниона могут высвобождать IL-8 в ответ на стимуляцию IL1 $\beta$ . IL-8 является мощным хемоаттрактантом нейтрофилов и стимулятором дегрануляции нейтрофилов. Нейтрофилы, в свою очередь, высвобождают ММП-8, которая расщепляет интерстициальные коллагены. IL-8 также участвует в переходе от эпителия к мезенхиме, вовлечённой в патофизиологию ПРПО [71]. Поэтому повышение уровня IL-8 в амниотической жидкости может быть связано с ПРПО и может предсказывать начало ПР. Эти результаты в совокупности предполагают, что мезенхимальные клетки в ответ на воспаление играют роль в инициации механизма, который приводит к ПРПО и ПР. В сочетании с нарушением антимикробных свойств иммунная реакция и воспалительный гомеостаз вредны для беременности, поскольку это способствует активации воспалительной реакции и приводит к механическому разрушению, опосредованному коллагенолизом. Возникающее в результате ослабление оболочек предрасполагает к разрыву [53; 72].

Также важно то, что антиапоптотические сигналы к этим нейтрофилам усиливаются, обеспечивая механизм прямой связи, который позволяет им сохраняться дольше и продолжать передачу воспалительных сигналов [69]. Другие врождённые иммунные клетки также играют роль в разрыве мембран, поскольку макрофаги выделяют несколько ММП, а тучные клетки секретируют несколько модуляторов. Изменение этих иммунологических сигнатур или функций может привести к активации провоспалительных путей и нарушению иммунной толерантности, что может вызвать ПР и ПРПО [50].

Еще одним патогенетическим механизмом ПРПО может быть децидуальное кровотечение. Тромбин, находящийся между хорионом и децидуальным слоем запускает патологический механизм в результате которого разрушается коллаген межклеточного матрикса плодных оболочек, в ответ на выброс простагландинов повышается утеротоническая активность. Кроме того, оставшиеся компоненты крови являются питательной средой для роста бактерий.

Имеется данные о синтезе тромбина клетками плодных оболочек под воздействием *U. parvum*. Эти данные представляют собой потенциальный новый механизм, лежащий в основе вызванного *U. parvum* разрыва плодных оболочек [47].

Свое значение в патогенезе ПРПО имеет также место разрыва. Плодные оболочки содержат слабую зону в области внутреннего зева. Это место имеет изменённую морфологию, о чём свидетельствует увеличение толщины соединительной ткани (отёк), уменьшение толщины клеточных слоёв, истончение или отсутствие децидуальной оболочки и снижение прочности на растяжение. Биохимические изменения, связанные с этим участком, включают снижение содержания мембранного коллагена и увеличение количества ферментов, разрушающих матрикс, апоптоз, маркеры воспаления и окислительный стресс. Но в целом мембраны надцервикальной области при недоношенной беременности всё равно должны быть гораздо сильнее, чем оболочки в сроке более 37 недель. Однако если плодные оболочки в этом месте патологически ремоделированы и обсеменены бактериями, то инфекционно-воспалительный может спровоцировать ПРПО [67].

Важную роль в состоянии плодных оболочек могут играть также генетические факторы [71; 73; 74].

Внеклеточный матрикс является организующим субстратом, обеспечивающим прочность ткани на растяжение, резервуаром для факторов роста, а также скрепляет клетки и влияет на их морфологию и функцию посредством взаимодействия с рецепторами клеточной поверхности. Изменения в содержании и составе внеклеточного матрикса определяют его физические и биологические свойства, в том числе прочность и склонность к деградации. Наличие мутаций в ММП может вызвать патологическое разрушение. ММП (1, 2, 8 и 9 типы) под действием воспалительных цитокинов инициируют деградацию коллагена путём расщепления его тройной спирали, что в конечном счёте приводит к ослаблению плодных оболочек и ПРПО. Было отмечено, что однонуклеотидный полиморфизм в промоторной области гена ММП-1 связан с повышенным риском ПРПО, а изменения в метилировании ДНК в промоторной области гена ММП-1 связаны с

повышенным риском ПРПО как в присутствии, так и в отсутствие инфекции [71; 74].

Также была выявлена роль в ПРПО полиморфизмов генов интерлейкинов, факторов некроза опухоли [75–79] и генов, участвующих в гемостазе и ангиогенезе [80].

Наличие у матери аллелей IL10-1082G (rs1800896) и Toll-подобного рецептора 2A (rs4696480) увеличивало риск ПРПО, в то время как фактора некроза опухоли A-238A (rs361525) – снижало [75].

Другими исследователями было обнаружено, что редкие повреждающие мутации в генах врождённого иммунитета, большинство из которых являются гетерозиготными, чаще встречаются у новорождённых после ПРПО [81].

Исследование, направленное на выявление биомаркеров спонтанных ПР и ПРПО на ранних сроках беременности из материнского генома и транскриптома, показало, что со спонтанными ПР был связан SNP rs14675645 (ASTN1), который кодирует астротактин 1 – молекулу нейрональной адгезии, необходимую для миграции молодых постмитотических нейробластов в кортикальные регионы развивающегося мозга. Авторы считают, что нарушения в процессе развития нервной системы через различные молекулярные пути, которые могут привести к неблагоприятному прогнозу у недоношенных детей, на самом деле могут быть обнаружены на ранних сроках беременности.

Транскрипт микроРНК-142 и набор генов PARG1-FOXP3 были связаны с ПРПО, воспалением и иммунным ответом, что указывает на роль эпигенетики в ПРПО [76].

Синдром Элерса–Данло (в отечественной литературе чаще встречается как «дисплазия соединительной ткани») типа I и II включает мутации в генах, кодирующих цепи в белках коллагена. Когда плод имеет данные полиморфизмы, риск ПРПО намного превышает риск в нормальной популяции [82].

Эти исследования определили различные геномные и транскриптомные биомаркеры ПР и ПРПО, которые требуют проверки в больших популяциях.

Излитие околоплодных вод также может произойти после амниоцентеза или

фетоскопической операции либо спонтанно, следуя двум различным вариантам развития. Наиболее распространён «классический» ПРПО в области над внутренним зевом с последующим высоким риском ангидрамниона. Но в некоторых случаях ПРПО может начаться с высокого надрыва и подтекания околоплодных вод, что приводит к повреждению слизистой пробки цервикального канала.

После внедрения хромосомного анализа в клиническую медицину амниоцентез стал наиболее распространённым инвазивным методом пренатальной диагностики. Расчётный риск осложнений, связанных с процедурой, обычно составляет 1%, частота потери плод - 0,06%, но на этот показатель влияют различные факторы [67], такие как наличие хронического эндометрита, вмешательств в полость матки, ретрохориальной гематомы в анамнезе, технические сложности процедуры, опыт оператора, расположение плаценты, длина шейки матки, наличие во влагалище инфекции. Риск ПРПО после фетоскопии достигает 30 % и коррелирует со степенью повреждения оболочек: чем меньше диаметр фетоскопа, тем ниже риск ПРПО [83].

Дальнейшие исследования по изменению некоторых характеристик фетоскопов могут снизить риск перинатальных осложнений в той области [84].

## **1.2. Перинатальные осложнения при преждевременном разрыве плодных оболочек в 22–27<sup>6</sup> недель**

Частота ПР в мире колеблется от 5 до 12%. При этом одна треть всех ПР связана с ПРПО [3; 85; 86]. С апреля 2012 г. в России осуществлен переход на критерии живорождения ВОЗ, ПР принято считать роды, произошедшие с 22 недель. Около 5% ПР происходят до 28 недель [87; 88; 89].

Неонатальные нарушения дыхания встречаются у 93% новорождённых с массой менее 1500 г [90, 91; 92; 93], внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) у 15% детей, рождённых ранее 28-й недели гестации [91; 94]. Также часто к повреждению головного мозга приводит перивентрикулярное кровоизлияние (ПВК) и перивентрикулярная лейкомаляция. Около 80% детей в последующем

имеют дефекты нейронных связей, проявляющиеся в виде церебрального паралича [95].

Ещё одним частым осложнением является сепсис. В исследовании Stoll et al., проведённом на группе из 6215 детей, было показано, что до 21% недоношенных новорожденных имели симптомы бактериемии. Инфекция у таких детей может иметь внезапное начало и активно прогрессировать, быстро приводя к смерти [96].

Перинатальная смертность определяется как мертворождение или смерть живорождённого ребёнка до семи полных дней жизни. Ранняя неонатальная смерть определяется как смерть в период между рождением и 7-м днём жизни, а поздняя неонатальная смерть – как смерть, наступившая между 7-м и 28-м днём после родов. Все рассмотренные выше осложнения ПР могут привести к ранней и поздней перинатальной смерти.

Согласно имеющимся данным, выживаемость новорождённых при ПРПО до 28 недель колеблется от 40 до 80% [90; 97–100]. В исследовании Esteves. у 80% детей, рождённых после ПРПО в 18–26 недель гестации, наблюдались тяжёлые неблагоприятные исходы с 54%-ной перинатальной смертностью. И только у 18% детей не наблюдалось серьёзных осложнений [100].

Продолжаются дискуссии, связанные с тактикой ведения беременных при ПРПО в недоношенном сроке. Время и критерии для родоразрешения являются спорным вопросом, и нет единого мнения в подходе. Согласно многим исследованиям, определяющим фактором выживаемости новорождённых, является срок беременности при рождении: по мере увеличения гестационного возраста при рождении увеличивается выживаемость и снижается частота осложнений у новорожденных. При этом, риски инфицирования новорожденных при продолжительном безводном периоде нарастают, не исключается негативное влияние маловодия на рост [101].

Рядом авторов было показано, что длительность безводного периода у недоношенных новорождённых не оказывает влияние на неонатальные инфекционные заболевания. Не было различий в частоте внутриутробной пневмонии и неонатального сепсиса [44; 102–104], однако наименьшая частота

хориоамнионита (8,6%) была отмечена у беременных с безводным периодом 3-7 дней [44]. Метаанализ, охватывающий пять исследований и 2927 женщин, также продемонстрировал, что нет различий в частоте неонатального сепсиса между женщинами, родившими сразу, и женщинами с выжидательной тактикой ведения ПРПО до 37 недель беременности. Однако было отмечено, что ранние плановые роды ассоциировались с увеличением частоты неонатального РДС, потребности в ИВЛ, неонатальной смертности, госпитализации новорождённых в реанимацию и вероятности родов путём кесарева сечения. Применение выжидательной тактики с тщательным мониторингом было связано с лучшими исходами для матери и ребёнка [105].

При анализе родов, осложнённых безводным периодом не менее семи дней после ПРПО в период между 17-й и 33-й неделями беременности (медиана латентного периода  $16 \pm 21$  день, диапазон 7–105 дней), была описана достаточно высокая выживаемость новорождённых без серьёзных осложнений. Было показано, что выживаемость при применении выжидательной тактики после ПРПО в сроке менее 24 недель составляет 79,2%, а в 24–27 недель – 88,9% [106].

Drassinower et al. показали, что удлинение безводного периода свыше четырех недель связано с понижением шансов возникновения неонатального сепсиса [107]. В другом исследовании было продемонстрировано увеличение риска инфекционных осложнений при снижении срока беременности при родоразрешении [108], что подтверждает выводы Drassinower et al.

Для оценки влияния длительности безводного периода на риск повреждения лёгких, также был проведен ряд исследований. Kachikis et al. провели анализ историй болезни 1554 беременных с ПРПО в 24–34 недели и 175 со спонтанными ПР. После проведения многофакторной логистической регрессии авторами не было выявлено существенной разницы между ПРПО с применением выжидательной тактики и спонтанными ПР [109]. В исследовании с более ранними сроками ПРПО многофакторный анализ показал, что факторами риска развития бронхолёгочной дисплазии (БЛД) были продолжительность маловодия более четырёх дней до родов и ПР при сроке менее чем 24,1 недели [110].

Разделение беременных с ПРПО на две подгруппы по индексу амниотической жидкости (ИАЖ) показало, что различия в способе родоразрешения и наличии осложнений у плода или матери нет за исключением неонатального сепсиса и неонатальной смерти, которые были выше у беременных с ИАЖ менее 5 см в сроке 26-32 недели [111; 112].

В исследовании E. Weiner et al, включающем 580 женщин, родивших после ПРПО в сроке беременности от 20<sup>0</sup> до 28<sup>6</sup> недель с применением выжидательной тактики было показано, что маловодие (OR=3,27; 95%-ный ДИ: [1,84; 5,84] и тяжёлое маловодие (OR=4,11; 95%-ный ДИ: [2,26; 7,56]) связаны с тяжёлой респираторной заболеваемостью [113].

Большой метаанализ (2022 г.) с включением исследований из PubMed (1980–2021), Embase (1968–2021), CINANL (2002–2021), Кокрановской библиотеки (1989–2021) и KoreaMed (1993–2021) показал, что недоношенные дети с олигогидрамнионом в анамнезе подвергаются более высокому риску развития ранней лёгочной гипертензии. А ранняя лёгочная гипертензия значительно связана со смертностью и заболеваемостью [114].

Также было показано, что развитие хориоамнионита в значительной степени связано с БЛД в 28 недель (65 исследований; ОШ = 2,32; 95%-ный ДИ: [1,88; 2,86],  $p < 0,001$ ; гетерогенность:  $I^2 = 84\%$ ,  $p < 0,001$ ) [115], подтверждённым ранним неонатальным сепсисом [116].

Lorthe et al. был проведён анализ отдалённых исходов после ПРПО на 22–25-й неделе беременности (331 – одноплодная, 96 – двойня). Среди 427 плодов 51,7% выжили до выписки (14,1, 39,5, 66,8 и 75,8% с ПРПО в 22, 23, 24 и 25 недель соответственно), 38,8% выжили до выписки без тяжёлой заболеваемости, и 46,4% выжили через два года без церебрального паралича. Выживаемость в течение двух лет без церебрального паралича была низкой ПРПО в 22 и 23 недели, но достигала приблизительно 60 и 70% соответственно при ПРПО в 24 и 25 недель [117].

Таким образом, важными предикторами выживаемости детей были определены антибиотикопрофилактика, срок беременности и масса тела при рождении, отсутствие хориоамнионита [99; 100; 118].

Систематический обзор баз данных Pubmed и EMBASE показал, что у женщин с ПРПО при сроке менее 24 недель средняя длительность безводного периода колебалась от 20 до 43 дней. Частыми материнскими исходами были хориоамнионит и кесарево сечение. Общий коэффициент живорождения составил 63,6%, показатель выживаемости до выписки – 44,9%. Основными предикторами неонатальной выживаемости были более поздний срок беременности на момент ПРПО, адекватный уровень остаточной амниотической жидкости, С-реактивный белок менее 1 мг/л в течение 24 часов после поступления и ПРПО после инвазивных процедур. Однако всё ещё необходимы высококачественные исследования, которые проанализируют другие сопутствующие факторы [119].

### **1.3. Актуальные клинические рекомендации и международные руководства по ведению и родоразрешению беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек в 22–27<sup>6</sup> недель**

Согласно приказу 1130-н при наличии угрозы ПР менее 34 недель нужно осуществлять транспортировку женщин в учреждение III уровня [25].

Диагноз разрыва мембраны обычно подтверждается визуализацией в стерильных зеркалах околоплодных вод, выходящих из цервикального канала и скапливающихся во влагалище. Также применяется симптом кашлевого толчка (увеличение внутрибрюшного давления усиливает подтекание вод из цервикального канала) [26; 27]. Если диагноз не установлен, могут применяться дополнительные тесты (метод определения ветвления высушенной влагалищной жидкости, определение рН отделяемого заднего свода влагалища, использование теста на плацентарный альфа-макроглобулин-1, УЗИ, а также есть опыт применения магнитно-резонансной томографии [120; 121; 122].

Ведение беременных с ПРПО заключается в мониторинге состояния плода и матери на предмет раннего выявления внутриутробного инфицирования, диагностики компрессии пуповины, отслойки плаценты для своевременного родоразрешения.

Выявление потенциально коррегируемых факторов, связанных с

внутриамниотической инфекцией и хориоамнионитом, является на сегодняшний день ключевой задачей для успешного пролонгирования беременности.

В руководствах США, Канады, Великобритании, Франции [123, 124, 125, 126] при ПРПО рекомендует информировать женщину о всех преимуществах и недостатках активной и выжидательной тактик ведения и совместно определиться со временем родоразрешения. Для случаев 24 недели – 33 недели 6 дней рекомендации включают выжидательный подход, введение антибиотиков широкого спектра (курс терапии ампициллина и/или эритромицина (азитромицина) и/или цефалоспоринов третьего поколения) и, при необходимости, профилактику заражения бета-гемолитическим стрептококком. Рекомендации ВОЗ в качестве наилучшего антибиотика для профилактики осложнений у женщин с разрывом оболочек при ПР предлагают использовать эритромицин [127]. Однако исследователями описаны также преимущества профилактики цефалоспоринами третьего поколения [128] и недостатки - макролидами [129; 130].

Респираторная заболеваемость, включая респираторный дистресс-синдром (РДС), является серьёзным осложнением преждевременных родов и причиной ранней неонатальной смертности. С 2006 г. библиотека Cochrane публикует данные, свидетельствующие о благотворном влиянии антенатальных кортикостероидов на созревание лёгких плода [131]. Широко распространены рекомендации по использованию этого лечения в случае риска ПР. ВОЗ, а также ACOG и CNGOF рекомендуют в сроке 24 недели – 33 недели 6 дней однократный курс стероидов для созревания лёгких [123; 126; 127]. На основании руководства, предложенного RCOG, согласно последнему обновлению следует рекомендовать кортикостероиды до 34 недель 6 дней [124; 132]. При выборе терапии в целом остаётся неясным, существуют ли важные различия между дексаметазоном и бетаметазоном или между их дозировками [133; 134].

Токолитические препараты при угрозе ПР имеют особое значение в первые 48 часов. Полученное дополнительное время позволяет полностью реализовать эффект профилактики РДС после применения кортикостероидов [135]. В каждой стране есть свои предпочтительные методы лечения токолиза. ACOG рекомендует

в сроке 24 недели – 33 недели 6 дней токолитическую терапию блокаторами кальциевых каналов (нифедипин) и сульфатом магния [123]. ACOG, RCOG и CNGOF также рекомендует сульфат магния в качестве нейропротекции плода менее 32 недель [124]. В Германии терапия магнием была исключена из рекомендаций по лечению ПР в связи с увеличением риск развития отёка лёгких у матери. Токолитиком первой линии является антагонист рецепторов окситоцина – атозибан [136; 137]. Рассматривался также профилактический приём 17-гидроксипрогестерона капроата (17ОНП-С) с целью снижения риска ПР [138].

Серьёзным осложнением при ПРПО является синдром фетального воспалительного ответа (СФВО, англ. fetal inflammatory response syndrome (FIRS)), по мере прогрессирования которого происходит активация эндотелия и полисистемное воспаление в организме плода в ответ на микробную инвазию. Чтобы прогнозировать СФВО и улучшить клиническое ведение пациентов с ПРПО, различными исследователями было предложено выявлять провоспалительные цитокины в околоплодных водах и в вагинальном секрете [139–143].

Этиологически другим видом ПРПО является ятрогенное осложнение малоинвазивной фетоскопической хирургии. Для ведения применяется стандартная выжидательная тактика. Ведутся попытки закрыть разрыв оболочек для длительного пролонгирования беременности с помощью физического или химического воздействия на плодные оболочки. Был протестирован на модели дефекта эмбриональной оболочки овцы биомиметический клей (выделяемый мидиями). Клей показал многообещающие свойства для герметизации дефектов после фетоскопии и, таким образом, предотвращения ПР [144–149]. С меньшим успехом подобная терапия в рамках исследования применяется и при спонтанном ПРПО [150].

Остаётся открытым вопрос оптимальной стратегии, касающейся сохранения шва на шейке матки после выявления ПРПО [151]. Было показано, что удаление шва после ПРПО значительно повышает вероятность родов через 24 и 48 часов (ОШ 6,27), но сохранение шва также связано с небольшим повышенным риском хориоамнионита (ОШ 1,78). В этой ситуации нет чёткого консенсуса, и тактику

необходимо обсуждать в каждом конкретном случае [152].

Несмотря на то, что антибиотики широкого спектра действия рутинно используются в терапии ПРПО на основании рекомендаций, следует учитывать, что применяемые препараты практически не достигают места бактериальной колонизации. Амниотические оболочки и пуповина не имеют капиллярной сети, которая снабжала бы их поверхности антибиотиками из материнского кровообращения. В то же время развивается СФВО в ответ на бактериальное обсеменение, который является дополнительным независимым фактором риска возникновения тяжёлой неонатальной заболеваемости [153]. В свете всех вышеперечисленных факторов неоднократно предпринимались попытки амниоинфузии с целью восстановления объёма жидкости, а также прицельной антибактериальной терапии. Опубликовано около 30 публикаций о серийных или непрерывных трансабдоминальных амниоинфузиях [154–164]. Согласно обзору, представленному Hofmeur et al., снижался риск неонатальной смерти (ОР 0,33 (0,14–0,66)), неонатального сепсиса (ОР 0,26 (0,11–0,61), лёгочной гипоплазии (ОР 0,22 (0,06–0,88)), послеродового сепсиса у матери (ОР 0,20 (0,05–0,84)). У беременных с проведённой амниоинфузией неонатальная выживаемость была значительно выше на каждом гестационном сроке ( $p < 0,01$ ) [163]. Ирригация и обработка очага инфекции играют важную роль в лечении септических заболеваний и практикуются на протяжении нескольких столетий. Внутриамниотическое введение антибиотика, нацеленного на колонизированные бактерии, в сочетании с инфузией «амниосмыва» через порт-систему также может рассматриваться в качестве одного из вариантов лечения. Однако влияние этого вида терапии на развитие плода и процессы программирования плода, несомненно, требует изучения в будущих проспективных рандомизированных исследованиях [67; 154; 164; 165].

Таким образом, для определения тактики ведения пациентки с ПРПО первым шагом является правильная диагностика для постановки диагноза. После клинической оценки следует разработать стратегию ведения, которая прояснит вопрос, возможно ли пролонгировать беременность на фоне рекомендованной

терапии и постоянного наблюдения или роды неизбежны из-за признаков хориоамнионита и/или СФВО.

Также женщины должны быть информированы о том, что они находятся в группе высокого риска осложнений в последующую беременность и нуждаются в прегравидарной подготовке и более тщательном наблюдении во время беременности.

#### **1.4. Современные представления о роли микробиома влагалища в генезе преждевременного разрыва плодных оболочек в 22–27<sup>6</sup> недель**

В настоящее время интенсивное развитие молекулярной биологии и генетики стало основой для ликвидации пробелов в понимании состава микробиоты и особенностей её взаимодействия с человеком.

Влагалище человека и обитающие в нём бактериальные сообщества представляют собой тонко сбалансированный мутуалистический симбиоз [166]. С момента открытия бактерий рода *Lactobacillus* (*Döderlein Bacillus*) в 1892 г. Густавом Додерляйном общеизвестно, что лактобактерии являются основным и доминирующим родом во влагалище женщины [167]. Их наличие ассоциируется со здоровым состоянием и, как считается, обладает протективным действием [168; 169].

Культуральные анализы использовались в течение десятилетий и позволили получить важные знания о микробах, населяющих организм человека, включая влагалище. Однако методы культивирования трудоёмки и требуют времени, а количественная микробиология полимикробной инфекции или сложных экосистем является трудной задачей при оценке вклада каждого организма в структуру микробной популяции. Более того, многие организмы невозможно культивировать, поскольку неизвестны основные требования для их роста [168].

Разработка методов обнаружения независимых от культуральной среды, прихотливых организмов посредством анализа последовательности маркерных генов, таких как ген 16S рРНК, происходила в рамках таких исследований как «Проект микробиома человека» (Human Microbiome Project), финансируемый

Национальным институтом здоровья (США) [10], европейский проект MetaHit [170], а также благодаря созданию Международного консорциума микробиома человека (ИММС).

Характеристика бактериальных сообществ с использованием амплификации и секвенирования гена 16S рРНК является доступным и быстрым методом, а результаты – удобными с аналитической точки зрения [171].

На сегодняшний день большая часть исследований, касающихся микробной экосистемы влагалища у человека, сосредоточена на здоровых, небеременных женщинах репродуктивного возраста. В результате этих исследований было выявлено, что существует по меньшей мере четыре типа вагинальной микробиоты, обозначаемые как вагинальные микробные сообщества (CST) [23; 168; 172; 173]. В этих сообществах часто наблюдается преобладание одного из видов *Lactobacillus spp.*, таких как *L. crispatus*, *L. iners*, *L. jensenii* и *L. gasseri*. Однако эти четыре вида после их подробного изучения оказались далеко не однозначными с точки зрения своего функционального значения. Лактобактерий вида *L. iners* часто выявляют при нарушениях микробиома [13]. С другой стороны, нередко выявляли здоровый микробиом, в котором практически отсутствуют *Lactobacillus spp.*, но присутствуют разнообразные анаэробные бактерий, включая виды, связанные с бактериальным вагинозом, такие как *Prevotella*, *Megasphaera*, *Gardnerella vaginalis*, *Sneathia* и *Atopobium vaginae* [23; 168].

Опубликована классификация VALENCIA, в соответствии с которой выделено семь групп вагинальных микробных сообществ (CST), четыре из них характеризуются преобладанием *Lactobacillus* (CST I, CST II, CST III, CST V), в CST IV типа отнесены микробиомы с низким количеством лактобактерий и выделено три подгруппы: CST IV-A, IV-B и IV-C, а в CST IV-C типа выделено еще пять подтипов [23].

Таким образом, результаты многочисленных исследований показали, что микробиом влагалища представляет собой сложную экосистему, которая требует дальнейшего изучения и определения наиболее уязвимых ниш, в частности, для профилактики ПРПО и последствий [13; 19–21; 23].

Г. Э. Гусейновой проведён анализ роли микрофлоры влагалища в генезе ПРПО в 22 –36<sup>б</sup> недель. Выявлен дефицит лактобактерий начиная с I триместра беременности и дисбиотические нарушения, а также отмечалось доминирование бактерий видов *E. faecalis* и *E. coli*, *S. aureus*, *S. anginosus*, *S. agalactiae* и др. [18].

Brown et al. было выявлено, что перед ПРПО отмечается снижение содержания *Lactobacillus spp.* и доминирование условно-патогенных микроорганизмов. Также было показано, что при наступлении ПРПО повышенная частота хориоамнионита и раннего неонатального сепсиса связана с увеличением разнообразия микроорганизмов [130]. Позже Brown et al. было отмечено, что микробиом характеризовался увеличением относительной представленности таких микроорганизмов, как *Prevotella*, *Peptoniphilus*, *Streptococcus* и *Dialister* [174].

Обращают на себя внимание бактерии рода *Dialister* (*D. pneumosintes*, *D. invisus*, *D. micraerophilus* и *D. propionicifaciens*). По современной классификации они являются грамотрицательными микроорганизмами из семейства *Veillonellaceae* и относятся к облигатным анаэробам [175]. *D. pneumosintes* - это условно-патогенный микроорганизм полости рта, который ассоциирован с инфекционными процессами [176–181], включая бактериальный вагиноз [182]. *D. micraerophilus*, впервые описанный в 2005 г. [183], был выделен из образцов кожи и мягких тканей, костей и полости рта [175; 184; 185]. Был обнаружен во влагалищных образцах [186; 187] и ассоциирован с абсцессом бартолиновой железы [188] и пиометрой [189].

Также имеются данные о выделении нового вида *D. hominis* из образцов фекалий [190].

При исследовании антибиотикочувствительности бактерий рода *Dialister* было выявлено снижение чувствительности к пиперациллину, метронидазолу, макролидам, фторхинолонам и рифампину. Наиболее активными были амоксициллин, амоксициллин + клавулановая кислота, телитромицин и ципрофлоксацин [175].

Другими авторами была показана патологическая роль энтеробактерий в качестве основного фактора риска неонатальной инфекции [191].

Грамположительные бактерии были выявлены у 18,4% пациентов с ПРПО (наиболее часто: *Streptococcus* группы В [GBS; 14,6%]); грамотрицательные бактерии – у 12,8% пациентов с ПРПО (наиболее часто: *Escherichia coli* [8,0%]). Как грамположительные, так и грамотрицательные бактерии были в значительной степени связаны с ранним неонатальным сепсисом ( $p = 0,036$  и  $p = 0,001$  соответственно). В анализах, стратифицированных по видам бактерий, кишечная палочка была значительно связана с ранним неонатальным сепсисом ( $p = 0,004$ ), тогда как *Streptococcus* группы В не был ( $p = 0,39$ ) [17]. Хотя ПРПО сам по себе может изменить микробный состав влагалища, было также отмечено, что антибактериальная терапия глубоко влияет на структуру сообщества. При изучении влияния на микробиом проводимой антибактериальной терапии было показано, что эритромицин может оказывать положительный эффект при дефиците *Lactobacillus spp.* в микробиоме влагалища. Однако его применение также приводит к негативным последствиям для здорового микробиома [15; 19; 192].

Baldwin et al. обнаружили у пациентов с ПРПО статистически значимое доминирование бактерий рода *Prevotella spp.* и *Peptoniphilus spp.* [15].

По другим данным, *Sneathia amnii* (28,5%) и виды *Ureaplasma* (14,3%) были наиболее часто определяемыми бактериями у пациентов с ПРПО [22].

Кроме того, другими авторами было показано, что *Ureaplasma spp.* является значимым фактором риска не только для хориоамнионита, но и для бронхолёгочной дисплазии и долгосрочных неврологических нарушений [16].

Стоит отметить, что среди всех микроорганизмов бактерии рода *Ureaplasma spp.* являются наиболее распространёнными микроорганизмами, выделяемыми из околоплодных вод у беременных с ПРПО [2; 14; 143; 193–205].

Было показано, что чем раньше срок беременности на момент ПРПО, тем выше интенсивность внутриамниотической воспалительной реакции при наличии в околоплодных водах бактерий рода *Ureaplasma spp.* [206].

Наличие *Ureaplasma spp.* также связывают с неонатальной заболеваемостью, включая неонатальную бактериемию и сепсис [207; 208], ВЖК [207–210], хроническое заболевание лёгких [211–215], менингит [216; 217] и неврологические

нарушения [218].

Проверялись гипотезы о значимости определённых видов *Ureaplasma*. Было показано неблагоприятное влияние серовара 14 *Ureaplasma parvum*, и в связи с этим предложена смена антибиотика на кларитромицин [2; 204].

Несмотря на проведённые исследования, стоит отметить, что бактерии рода *Ureaplasma spp.* выявляются в отделяемом из влагалища беременных женщин достаточно часто, но не во всех случаях это связано с неблагоприятными перинатальными исходами, что вызывает много споров в научных сообществах о значимости данного микроорганизма.

Проведённый метаанализ 19 когортных исследований с участием 11 990 беременных женщин показал, что наличие бактерий рода *Ureaplasma spp.* при беременности может увеличить риск развития ПР, хориоамнионита, ПРПО и БЛД у недоношенного ребёнка. Однако было подчеркнуто, что доказательная база всё ещё низкого качества, и необходимо дальнейшее изучение, а также проведение хорошо спланированных исследований [219].

Таким образом, исследование микробиома влагалища в контексте различных гестационных осложнений, в частности, при ПРПО, остается недостаточно изученной областью и обладает значительным потенциалом для разработки мероприятий по профилактике заболеваний беременной, роженицы, родильницы и новорожденного.

## ГЛАВА 2. КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БЕРЕМЕННЫХ, ВКЛЮЧЁННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

### 2.1. Соматический статус, акушерско-гинекологический анамнез беременных, включённых в исследование

В исследование включено 40 беременных женщин в сроке 22-27<sup>6</sup> недель с ПРПО в эти сроки, из них: 5 (12,5%) – в 22–23<sup>6</sup> недель; 15 (37,5%) – в 24–25<sup>6</sup> недель; 20 (50%) – в 26–27<sup>6</sup> недель. Во 2-ю группу (группа сравнения) включена 41 беременная в сроке 22–27<sup>6</sup> недель без ПРПО, родившая в срок. Анализ беременных обеих групп проводили в сопоставимые сроки.

Средний возраст пациенток, включённых в 1-ю группу, составил 32,43 (5,5) года, во 2-ю группу – 30,29 (4,61) ( $p = 0,052$ ). Индекс массы тела до беременности составил: 24,51 (4,31) кг/м<sup>2</sup> в 1-й группе, 25,5 (5,63) кг/м<sup>2</sup> во 2-й группе, группы сопоставимы по индексу массы тела ( $p = 0,48$ ). Средний срок беременности, при включении в исследование составил 25 недель 5 дней (1 неделя 6 дней), во 2-й группе – 25 недель 1 день (2 недели),  $p = 0,267$ . Данные акушерско-гинекологического анамнеза представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Акушерско-гинекологический анамнез у беременных, включенных в исследование

Акушерско-гинекологический анамнез	1-я группа, <i>n</i> = 40	2-я группа, <i>n</i> = 41	<i>p</i> -value*
Один самопроизвольный выкидыш в анамнезе (до 12 недель)	3 (7,5%)	3 (7,3%)	1,00
Один поздний самопроизвольный выкидыш в анамнезе (12–21 <sup>6</sup> неделя)	3 (7,5%)	2 (4,9%)	0,675
Одна неразвивающаяся беременность до 12 недель в анамнезе	4 (10%)	4 (2,4%)	1,00
Привычное невынашивание беременности	5 (12,5%)	4 (9,8%)	0,737
Один медицинский аборт в анамнезе	5 (12,5%)	4 (9,8%)	0,737
Два и более медицинских аборта в анамнезе	7 (17,5%)	11 (26,8%)	0,424

## Продолжение таблицы 1

Акушерско-гинекологический анамнез	1-я группа, <i>n</i> = 40	2-я группа, <i>n</i> = 41	<i>p</i> -value*
Кесарево сечение в анамнезе	7 (17,5%)	5 (12,2%)	0,547
Другие внутриматочные вмешательства (два и более выскабливания полости матки)	14 (35%)	11 (26,8%)	0,477
Операции на шейке матки в анамнезе	2 (5%)	2 (4,9%)	1,00
Преждевременные роды в анамнезе	3 (7,5%)	1 (2,4%)	0,359

Примечание: \*точный двусторонний критерий Фишера

Один самопроизвольный выкидыш в анамнезе (до 12 недель) у беременных в 1-й группе встречался у четырёх пациенток (10%), во 2-й группе – у трёх (7,3%); один поздний выкидыш в анамнезе (с 12 по 21<sup>6</sup> недели) в 1-й группе – у трёх человек (7,5%), во 2-й группе – у четырёх (9,8%); одна неразвивающаяся беременность до 12 недель в анамнезе отмечена в 1-й группе у четырёх женщин (10%), во 2-й группе – у одной (2,4%); привычное невынашивание беременности в 1-й группе было у пяти пациенток (12,5%), во 2-й группе – у трёх (7,3%); один медицинский аборт в анамнезе имел место у пяти женщин (12,5%) 1-й группы, у четырёх пациенток (9,8%) 2-й группы; два и более медицинских аборта в анамнезе встречалось у семи беременных в 1-й группе (17,5%), у 11 беременных (26,8%) во 2-й группе; кесарево сечение в анамнезе у семи женщин (17,5%) в 1-й группе, у пяти (12,2%) во 2-й группе; другие внутриматочные вмешательства (два и более) в анамнезе были у 14 женщин (35%) в 1-й группе, у 11 (26,8%) во 2-й группе; операции на шейке матки в анамнезе были выполнены у двух женщин (5%) в 1-й группе, у двух (4,9%) во 2-й группе; ПР в анамнезе у трёх беременных (7,5%) в 1-й группе, у одной (2,4%) во 2-й группе.

Беременные обеих обследуемых групп значимо не отличались по анамнезу жизни (экстрагенитальные заболевания, наследственная и семейная патология, операции, травмы, аллергические реакции, вредные привычки и профессиональные вредности), а также по акушерско-гинекологическому анамнезу.

## 2.2. Особенности течения первой половины беременности пациенток, включённых в исследование

Результаты биохимического скрининга I триместра показали сопоставимость показателей бета-ХГЧ и РАРР-А (МоМ) у беременных обследуемых групп: бета-ХГЧ 0,867 (0,527; 1,12) МоМ и РАРР-А 0,907 (0,692; 1,31) МоМ в 1-й группе и бета-ХГЧ 1,24 (0,82; 1,64) МоМ и РАРР-А 1,29 (0,788; 1,78) МоМ ( $p > 0,05$ ) во 2-й группе.

По данным медицинской документации у обследуемых пациенток были проанализированы особенности течения беременности до преждевременного излития околоплодных вод (1-я группа), в сопоставимые сроки (2-я группа) (таблица 2).

Таблица 2 – Течение беременности до ПРПО в 1-й группе и в сопоставимые сроки во 2-й группе

Характеристика	1-я группа, <i>n</i> = 40	2-я группа, <i>n</i> = 41	<i>p</i> *
Токсикоз первой половины беременности, <i>n</i> (%)	8 (20%)	7 (17,1%)	0,781
Один эпизод угрозы прерывания беременности, <i>n</i> (%)	5 (12,5%)	2 (4,9%)	0,264
Рецидивирующая угроза прерывания беременности, <i>n</i> (%)	16 (39,0%)	5 (12,2%)	<b>0,005</b>
Ретрохориальная гематома, <i>n</i> (%)	6 (15,0%)	3 (7,3%)	0,312
ИЦН, <i>n</i> (%)	13 (32,5%)	6 (14,6%)	0,07
- хирургическая коррекция, <i>n</i> (%)	8 (20%)	3 (7,3%)	0,116
- установлен акушерский пессарий, <i>n</i> (%)	5 (12,5%)	3 (7,3%)	0,482
Бактериальный вагиноз, <i>n</i> (%)	11 (27,5%)	3 (7,3%)	<b>0,02</b>
Острый вагинит, <i>n</i> (%)	18 (45,0%)	7 (17,1%)	<b>0,008</b>
Бессимптомная бактериурия, <i>n</i> (%)	3 (7,5%)	1 (2,4%)	0,359
Анемия лёгкой степени (до 22 недель), <i>n</i> (%)	3 (7,5%)	2 (4,9%)	0,675
Характеристика	1-я группа, <i>n</i> = 40	2-я группа, <i>n</i> = 41	<i>p</i> **
Количество лейкоцитов перед включением в исследование, $\times 10^9/\text{л}$ , M(SD)	8,56 (2,21)	8,9 (2,42)	0,339
Относительное количество палочкоядерных форм нейтрофилов перед включением в исследование, %, M(SD)	4,36 (2,05)	4,7 (1,1)	0,340
СОЭ перед включением в исследование, мм/ч, M(SD)	17,8 (9,58)	19,4 (8,57)	0,351
Уровень гемоглобина перед включением в исследование, г/л, M(SD)	120 (11,5)	116 (6,16)	0,058

Примечание: \*точный двусторонний критерий Фишера, \*\*критерий Стьюдента

Ранний токсикоз одинаково часто встречался в 1-й и 2-й группах у восьми женщин в 1-й группе, у семи - во 2-й группе; угрожающий выкидыш у пациенток группы 1 – у пяти женщин (13%), в группе 2 – у двух (5%),  $p = 0,264$ ; формирование ретрохориальной гематомы наблюдалась в 1-й группе у шести (15%), во 2-й группе у трёх (7,3%) беременных,  $p = 0,312$ ; истмико-цервикальная недостаточность в 1-й группе выявлена у 13 (32,5%) женщин, во 2-й группе – у шести (14,6%),  $p = 0,07$ ; бессимптомная бактериурия, выявленная по данным медицинской документации в сроке от 12 до 20 недель, в 1-й группе встречалась у трёх (7,5%), во 2-й группе – у одной (2,4%) беременной,  $p = 0,359$ ; анемия беременных (до 22 недель) была у трёх женщин (8%) группы 1 и у двух (4,9%) группы 2,  $p = 0,675$ . Статистически значимые показатели имела рецидивирующая (два и более эпизода) угроза прерывания беременности: в группе 1 – у 16 беременных (39%), в группе 2 – у пяти женщин (12,2%),  $p = 0,005$ .

Также были проанализированы данные развёрнутого клинического анализа крови, выполненного перед включением в исследование амбулаторно в женской консультации согласно действующему приказу (572н/1130н) в сроке 12–20 недель: количество лейкоцитов ( $\times 10^9/\text{л}$ ) у беременных в 1-й группе составило 8,56 (2,21), во 2-й группе – 8,9 (2,42),  $p = 0,339$ ; относительное количество палочкоядерных форм нейтрофилов у беременных в 1-й группе составило 4,36 (2,05), во 2-й группе – 4,7 (1,1),  $p = 0,401$ ; скорость оседания эритроцитов (СОЭ) у беременных в 1-й группе составила 17,8 (9,58), во 2-й группе – 19,4 (8,57),  $p = 0,311$ ; уровень гемоглобина у беременных в 1-й группе составил 120 (11,5), во 2-й группе – 117 (9,93),  $p = 0,143$ .

У включенных в исследование пациенток была проанализирована частота встречаемости инфекционно-воспалительных и дисбиотических заболеваний влагалища. Вагинит встречался у 18 беременных 1-й группы (45%), у 7 беременных 2-й группы (17,1%),  $p = 0,008$ . Бактериальный вагиноз – у 11 беременных (27,5%) в 1-й группе, у трёх – во 2-й группе (7,3%),  $p = 0,02$ .

Расчёт отношения шансов показал, что рецидивирующая угроза прерывания беременности (рецидивирующая) повышала риск развития ПРПО в среднем в 1,9

раза (OR = 1,9, 95%-ный ДИ: [1,29; 2,86],  $p = 0,005$ ), острый вагинит – в 1,83 раза (OR = 1,83, 95%-ный ДИ: [1,24; 2,84],  $p = 0,008$ ), бактериальный вагиноз – в 1,82 раза (OR = 1,82, 95%-ный ДИ: [1,20; 2,70],  $p = 0,02$ ).

Таким образом, изменения микрофлоры влагалища были выявлены уже в первой половине беременности.

### 2.3. Микробиом влагалища при преждевременном разрыве плодных оболочек в 22–27<sup>6</sup> недель и при физиологической беременности в сопоставимые сроки

При исследовании микробиома влагалища методом секвенирования 16S рРНК у беременных, включенных в исследование, ранговый состав был представлен 30 типами, 44 классами, 167 семействами, 492 родами, 540 видами бактерий (рисунок 2).



Рисунок 2 – Ранговый состав микробиома влагалища у беременных, включенных в исследование

Анализ микробиома проводился на основании сравнения доли каждого микроорганизма в микробиоме, выраженной в процентах и частоты встречаемости микроорганизма в обеих группах, представлен тепловыми картами. Величина относительной представленности (%) в тепловой карте выделена цветом: чем ярче цвет, от жёлтого до ярко-красного, тем выше относительная представленность





Таблица 4 – Сравнение относительной представленности классов микробных таксонов у беременных в 1-й и 2-й группе

Класс	1-я группа, $n = 40$	2-я группа, $n = 41$	$p^*$
Bacilli	89,2 (63,1; 97,4)	32,8 (6,92; 83,4)	< 0,001
Actinobacteria	0,11 (0,02; 8,02)	2,17 (0,39; 7,91)	0,03
Bacteroidia	0,07 (0,01; 0,20)	3,24 (0,15; 13,6)	< 0,001
Campylobacteria	0 (0; 0)	0 (0; 0,06)	0,005
Clostridia	0,07 (0,01; 0,37)	1,40 (0,38; 7,20)	< 0,001
Coriobacteriia	0 (0; 0)	0 (0; 0,48)	0,008
Fusobacteriia	0 (0; 0)	0 (0; 0,26)	0,001
Gammaproteobacteria	0,15 (0,07; 0,42)	0,66 (0,07; 3,36)	0,005
Negativicutes	0 (0; 0,04)	0,30 (0,02; 2,70)	< 0,001

Примечание: \*критерий Манна–Уитни.

Было показано, что у беременных в 1-й группе ниже доля бактерий класса *Bacilli*, относящихся к типу *Firmicutes*, в то же время у беременных в 1-й группе была выше относительная представленность бактерий класса *Bacteroidia*, *Actinobacteria*, а также *Campylobacteria*, *Clostridia*, *Coriobacteriia*, *Fusobacteriia*, *Gammaproteobacteria* и *Negativicutes* (таблица 4). Далее был проведён анализ микробиома влагалища *по семействам* (рисунок 5).

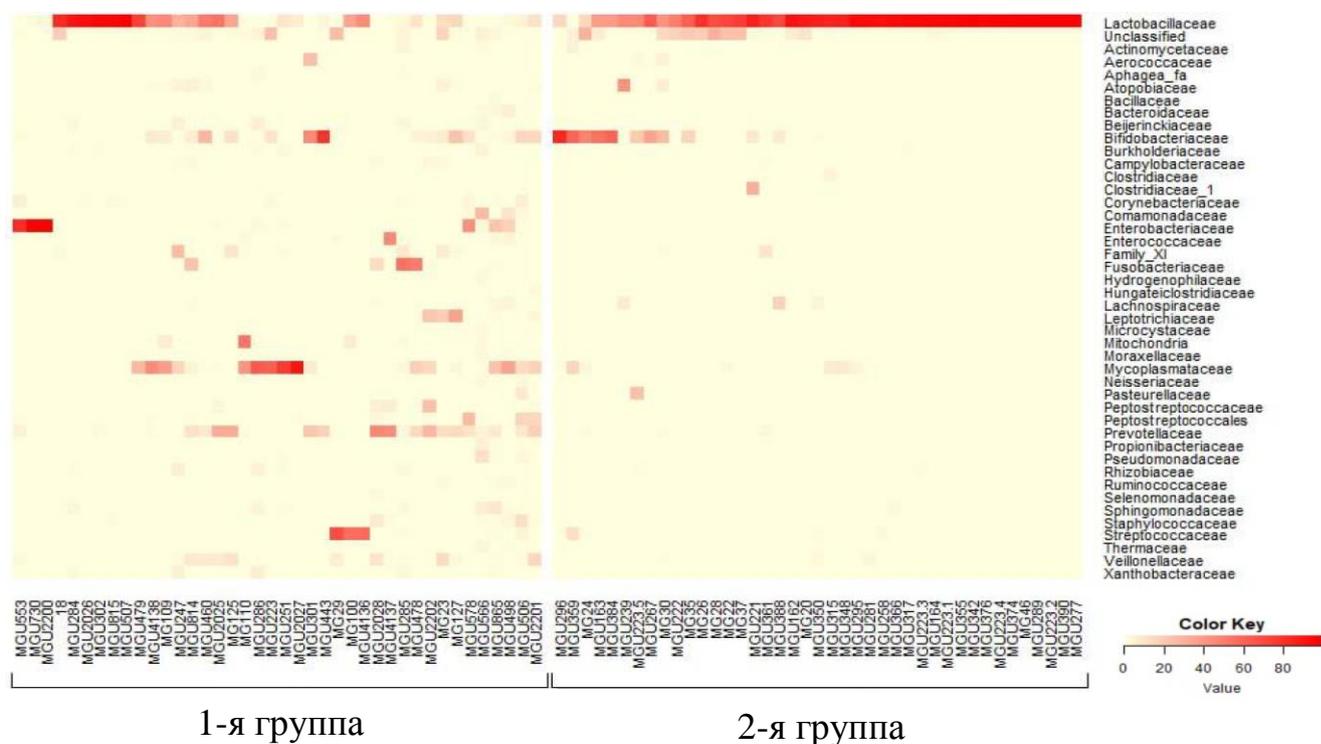


Рисунок 5 – Тепловая карта семейств микробных таксонов у беременных в 1-й и 2-й группах

На тепловой карте (рисунок 5), отражающей относительную представленность семейств микроорганизмов, по яркости цвета видно, что в 1-й группе за счёт снижения концентрации бактерий семейства *Lactobacillaceae* доля остальных микроорганизмов выше. Сравнение показателей представлено в таблице 5.

Таблица 5 – Сравнение относительной представленности семейств микробных таксонов у беременных в 1-й и 2-й группах

Семейство	1-я группа, $n = 40$	2-я группа, $n = 41$	$p^*$
Lactobacillaceae	87,7 (63,1; 97,3)	10,6 (0,76; 44,3)	< 0,001
Actinomycetaceae	0 (0; 0,01)	0,01 (0; 0,08)	0,03
Atopobiaceae	0 (0; 0)	0 (0; 0,41)	0,04
Campylobacteraceae	0 (0; 0)	0 (0; 0,06)	0,009
Corynebacteriaceae	0 (0; 0,01)	0,19 (0,01; 0,65)	< 0,001
Comamonadaceae	0 (0; 0)	0,0015 (0; 0,18)	< 0,001
Enterobacteriaceae	0,01 (0; 0,09)	0,038 (0; 0,83)	0,04
Enterococcaceae	0 (0; 0)	0 (0; 0,095)	0,008
Fusobacteriaceae	0 (0; 0)	0 (0; 0,04)	0,004
Leptotrichiaceae	0 (0; 0)	0 (0; 0,015)	0,005
Mycoplasmataceae	0 (0; 0,03)	0,92 (0; 21)	< 0,001
Peptostreptococcaceae	0 (0; 0)	0 (0; 0,055)	0,004
Peptostreptococcales Tissierellales fa	0 (0; 0)	0 (0; 0,94)	< 0,001
Prevotellaceae	0,01 (0; 0,07)	1,73 (0,07; 12,5)	< 0,001
Staphylococcaceae	0 (0; 0,02)	0,11 (0,02; 0,75)	< 0,001
Veillonellaceae	0 (0; 0,02)	0,29 (0,005; 2,21)	< 0,001

Примечание: \*критерий Манна–Уитни.

У беременных в 1-й группе была ниже относительная представленность бактерий семейства *Lactobacillaceae* (класс *Bacilli*): в 1-й группе – 10,6 (0,76; 44,3), во 2-й группе – 87,7 (63,1; 97,3),  $p < 0,001$ . Различия по другим семействам,

имеющим малую относительную представленность, но статистически значимую, представлены в таблице 5.

Далее проведён анализ микробиома влагалища по родам (рисунок 6).

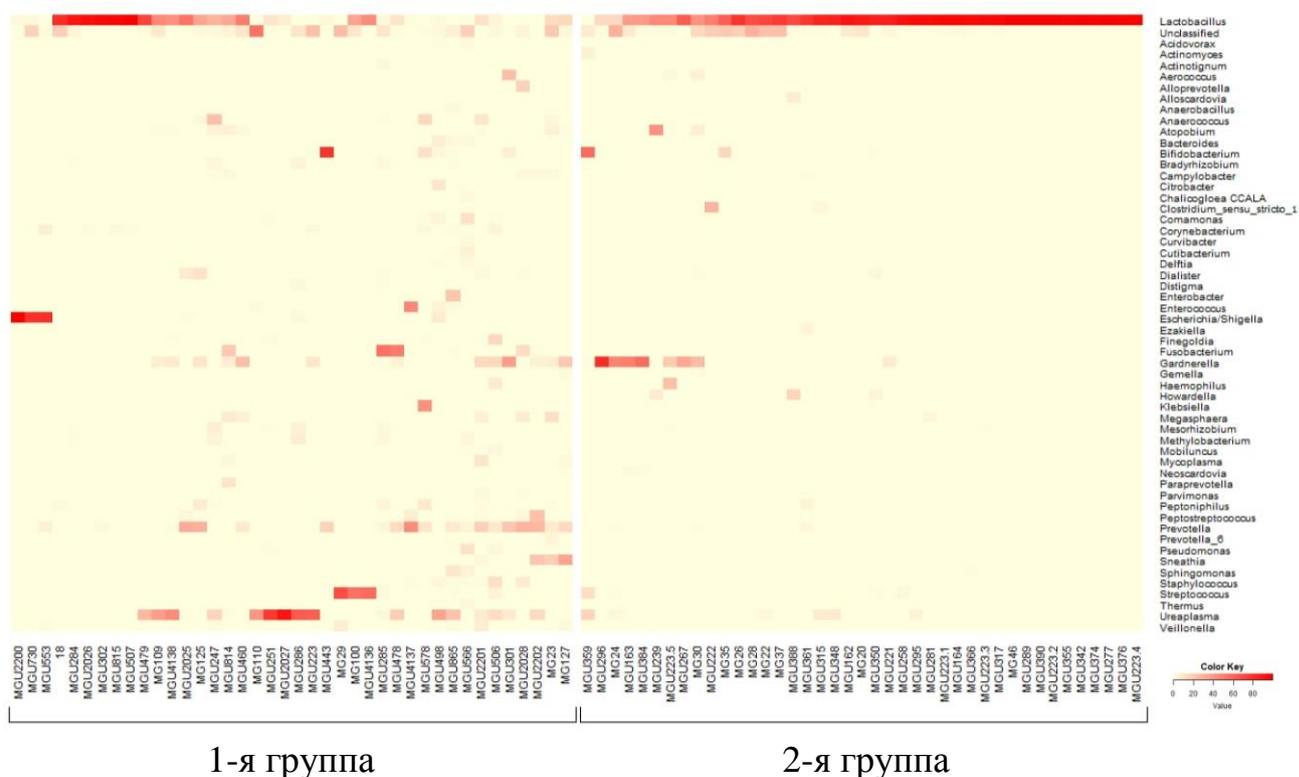


Рисунок 6 – Тепловая карта родов микробных таксонов у беременных в 1-й и 2-й группах

На тепловой карте (рисунок 6), графически отражающей относительную представленность родов микроорганизмов, по яркости цвета заметно, что в 1-й группе за счёт уменьшения количества бактерий рода *Lactobacillus*, доля остальных микроорганизмов выше. Сравнение показателей представлено в таблице 6.

Таблица 6 – Сравнение относительной представленности родов микробных таксонов у беременных в 1-й и 2-й группах

Род	1-я группа, $n = 40$	2-я группа, $n = 41$	$p^*$
<i>Lactobacillus</i>	87,7 (63,1; 97,3)	10,6 (0,78; 44,3)	< 0,001
<i>Anaerococcus</i>	0 (0; 0,01)	0,06 (0; 0,57)	< 0,001

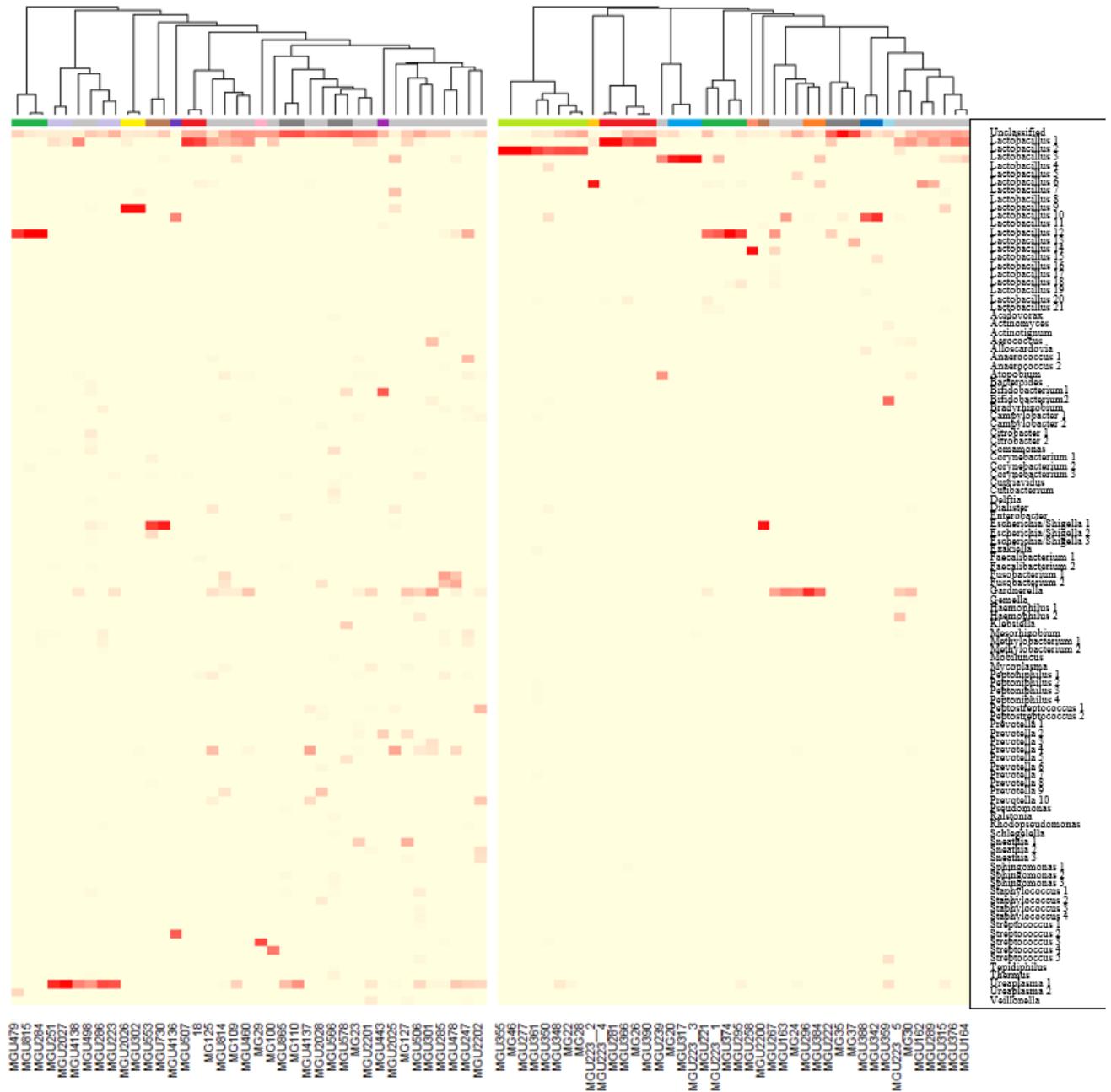
Продолжение таблицы 6

Род	1-я группа, n = 40	2-я группа, n = 41	p*
Atopobium	0 (0; 0)	0 (0; 0,38)	0,04
Campylobacter	0 (0; 0)	0 (0; 0,06)	0,009
Corynebacterium	0 (0; 0,01)	0,10 (0; 0,74)	< 0,001
Dialister	0 (0; 0)	0,085 (0; 0,42)	< 0,001
Enterococcus	0 (0; 0)	0 (0; 0,06)	0,005
Escherichia/Shigella	0 (0; 0,04)	0,01 (0; 0,21)	0,02
Fusobacterium	0 (0; 0)	0 (0; 0,05)	0,004
Peptoniphilus	0 (0; 0,01)	0,03 (0; 0,62)	< 0,001
Peptostreptococcus	0 (0; 0)	0 (0; 0,035)	0,004
Prevotella	0 (0; 0,07)	1,17 (0,05; 11,3)	< 0,001
Staphylococcus	0 (0; 0,01)	0,10 (0,02; 0,75)	< 0,001
Streptococcus	0 (0; 0,06)	0,03 (0; 0,27)	0,03
Ureaplasma	0 (0; 0,03)	0,72 (0; 20,9)	< 0,001
Veillonella	0 (0; 0)	0 (0; 0,10)	0,007

Примечание: \*критерий Манна–Уитни.

Статистический анализ показал, что беременные в 1-й группе имели ниже долю бактерий рода *Lactobacillus* (семейство *Lactobacillaceae*) – 10,6 (0,78; 44,3) в отличие от беременных во 2-й группе – 87,7 (63,1; 97,3),  $p < 0,001$ . Различия по другим бактериям, имеющим малую долю в микробиоме, но статистически значимо отличающиеся между группами, представлены в таблице 6.

Далее, мы провели анализ микробиома влагалища *по видам* (рисунок 7).



1-я группа

2-я группа

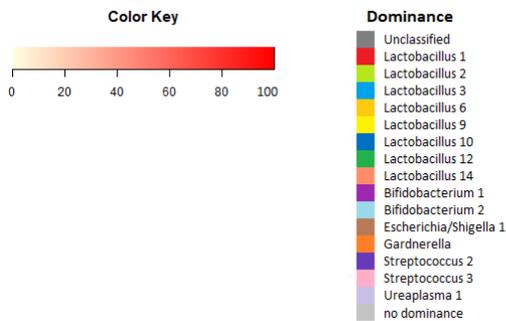


Рисунок 7 – Тепловая карта видов микробных таксонов у беременных в 1-й и 2-й группах. Расшифровка сокращений видов представлена в приложении А.

На тепловой карте (рисунок 7), отражающей относительную представленность видов микроорганизмов, по яркости цвета видно, что в 1-й группе за счёт уменьшения количества бактерий видов *Lactobacillus* доля остальных микроорганизмов выше. Во 2-й группе отмечена высокая концентрация бактерий вида *Gardnerella vaginalis*, что, однако, не подтвердилось при статистическом анализе. В 1-й группе была ниже относительная представленность бактерий различных видов *Lactobacillus* (*fermentum*, *gasseri*, *reuteri*, *vaginalis*), *Lactobacillus* (*fornicalis*, *jensenii*, *psittaci*) ( $p = 0,03$ ). Выше в 1-й группе была относительная представленность бактерий видов *Atopobium vaginae* ( $p = 0,04$ ), *Campylobacter ureolyticus* ( $p = 0,03$ ), *Dialister propionicifaciens* ( $p = 0,005$ ), *Peptostreptococcus anaerobius* ( $p = 0,002$ ), *Prevotella bivia/denticola* ( $p = 0,001$ ), *Prevotella timonensis* ( $p = 0,02$ ), *Ureaplasma parvum/urealyticum* ( $p < 0,001$ ), а также различных видов *Corynebacterium* ( $p < 0,001$ ), *Escherichia* ( $p = 0,02$ ), *Staphylococcus* ( $p = 0,002$ ).

Таким образом, в результате проведённого сравнительного анализа микробиома влагалища у беременных обследуемых групп выявлено снижение различных видов *Lactobacillus* и повышение условно-патогенных микроорганизмов у беременных в 1-й группе. Доминирование в микробиоме у беременных с ПРПО перечисленных видов соответствует сообществу CST IV типа по классификации VALENCIA. Наши результаты показывают, что CST IV типа можно отнести к факторам риска ПРПО в 22–27<sup>6</sup> недель. Доминирование во влагалище беременных облигатных и факультативных анаэробов и снижение относительной представленности лактобактерий ассоциировано с ПРПО.

Следующим этапом было проведено сопоставление по частоте встречаемости микроорганизмов во влагалище у беременных в 1-й и 2-й группах: по типам, классам, семействам, родам и видам. Значимые отличия представлены в таблице 7.

Таблица 7 – частота встречаемости микроорганизмов во влагалище у беременных обследуемых групп

Наименование микроорганизмов	1-я группа, n = 40	2-я группа, n = 41	p*
<i>Тип бактерий</i>			
Bacteroidetes	40 (100%)	31 (76%)	0,001
Fusobacteria	17 (42%)	5 (12%)	0,003
<i>Класс бактерий</i>			
Bacteroidia	40 (100%)	32 (78%)	0,002
Campylobacteria	15 (38%)	5 (12%)	0,01
Coriobacteriia	14 (35%)	4 (10%)	0,008
Fusobacteriia	17 (42%)	5 (12%)	0,003
Negativicutes	32 (80%)	17 (41%)	< 0,001
<i>Семейство бактерий</i>			
Atopobiaceae	11 (28%)	4 (10%)	0,049
Campylobacteraceae	14 (35%)	5 (12%)	0,02
Corynebacteriaceae	30 (75%)	12 (29%)	< 0,001
Comamonadaceae	20 (50%)	0 (0%)	< 0,001
Enterococcaceae	17 (42%)	8 (20%)	0,03
Fusobacteriaceae	14 (35%)	4 (10%)	0,008
Leptotrichiaceae	11 (28%)	2 (5%)	0,007
Mycoplasmataceae	26 (65%)	13 (32%)	0,004
Peptostreptococcaceae	15 (38%)	5 (12%)	0,01
Peptostreptococcales Tissierellales fa	19 (48%)	0 (0%)	< 0,001
Prevotellaceae	36 (90%)	21 (51%)	< 0,001
Staphylococcaceae	32 (80%)	13 (32%)	< 0,001
Veillonellaceae	30 (75%)	14 (34%)	< 0,001
Actinomycetaceae	23 (57%)	14 (34%)	0,046
Streptococcaceae	26 (65%)	17 (41%)	0,046
<i>Род бактерий</i>			
Anaerococcus	27 (68%)	12 (29%)	< 0,001

Продолжение таблицы 7

Наименование микроорганизмов	1-я группа, n = 40	2-я группа, n = 41	p*
Atopobium	11 (28%)	4 (10%)	0,049
Campylobacter	14 (35%)	5 (12%)	0,02
Corynebacterium	29 (72%)	13 (32%)	< 0,001
Dialister	26 (65%)	10 (24%)	< 0,001
Enterococcus	16 (40%)	6 (15%)	0,01
Fusobacterium	14 (35%)	4 (10%)	0,008
Peptoniphilus	24 (60%)	11 (27%)	0,004
Peptostreptococcus	13 (32%)	3 (7%)	0,005
Prevotella	31 (78%)	17 (41%)	0,001
Staphylococcus	33 (82%)	12 (29%)	< 0,001
Streptococcus	26 (65%)	16 (39%)	0,03
Ureaplasma	26 (65%)	13 (32%)	0,004
Veillonella	17 (42%)	8 (20%)	0,03
<i>Вид бактерий</i>			
Lactobacillus jensenii/fornicalis/psittaci	4 (10%)	12 (29%)	0,049
Atopobium vaginae	10 (25%)	3 (7%)	0,04
Corynebacterium aurimucosum/pseudogenitalium/tuberculostrictum	22 (55%)	7 (17%)	< 0,001
Dialister propionificiens	11 (28%)	2 (5%)	0,007
Escherichia/Shigella abertii/boydii/ coli/dysenteriae/fergusonii/flexneri/sonnei/vulneris	20 (50%)	11 (27%)	0,04
Peptostreptococcus anaerobius	12 (30%)	2 (5%)	0,003
Prevotella bivia/denticola	19 (48%)	6 (15%)	0,002
Prevotella timonensis	12 (30%)	4 (10%)	0,03
Staphylococcus aureus/ capitis/ caprae/ cohnii/ epidermidis/ haemolyticus/ saccharolyticus/ saprophyticus/warneri	16 (40%)	5 (12%)	0,005
Ureaplasma parvum/urealyticum	25 (62%)	9 (22%)	< 0,001

Примечание: \*точный двусторонний критерий Фишера

У беременных 1-й группы чаще выявлялись бактерии, относящиеся к условно-патогенной микрофлоре, роды и виды которых представлены в таблице 7, что говорит о гетерогенности микробиома влагалища беременных этой группы.

Для дальнейшего анализа полученных данных были применены общепринятые методы изучения разнообразия популяций. Чтобы оценить степень различия микробиомов у беременных сопоставляемых групп, были использованы индексы разнообразия. Наиболее распространёнными метриками являются индекс Брея–Кертиса, индекс Жаккара, расстояние Серенсена. При проведении анализа использовался индекс бета-разнообразия Жаккара по наличию бактерий. Так как результат анализа бета-разнообразия является многомерным, для его визуализации применяется метод неметрического многомерного шкалирования (NMDS) в двумерном пространстве (рисунок 8).

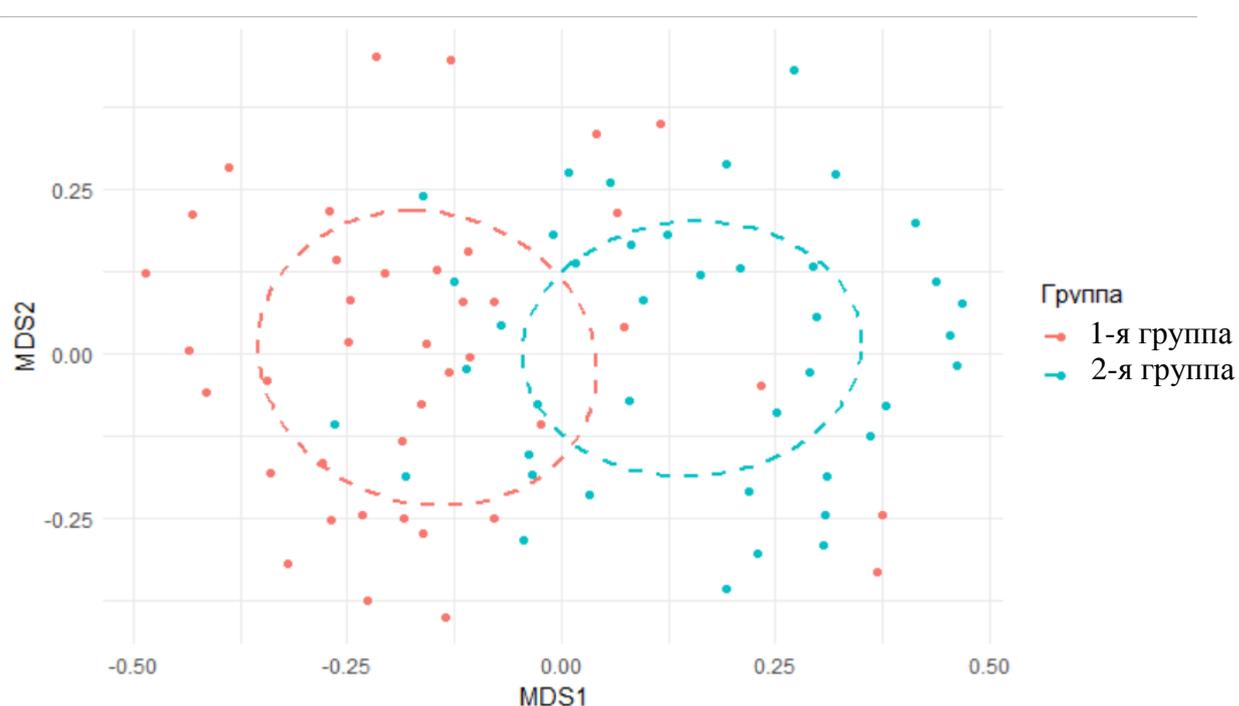


Рисунок 8 – Сравнение индексов бета-разнообразия у беременных между 1-й и 2-й группами (метрика Жаккара, NMDS)

Для оценки статистической значимости попарного различия по составу микробиоты между группами пациентов использовался метод однофакторного анализа сходства ANOSIM, с помощью которого выявлены различия между пациентами 1-й и 2-й группы ( $p = 0.0001$ ; ANOSIM  $R = 0,2046$ , 9999 перестановок).

Параметр  $R$  принимает значения от 0 до 1 и характеризует отношение межгрупповой вариации к внутригрупповой. Таким образом, высокие значения  $R$  можно интерпретировать как высокую степень отличия между двумя группами. При этом выводы о наличии статистически значимых отличий между двумя группами заключаются на основании значения  $p$  ( $p < 0,05$ ). Значение  $R = 0,21$  говорит о том, что группы различаются между собой, но имеют общее пересечение – что и можно наблюдать на рисунке 8. Число перестановок общепринято на уровне от 999 до 9999.

В то время как индексы бета-разнообразия являются мерой сходства/различия микробиомов между пациентами, индексы альфа-разнообразия позволяют оценить степень разнообразия микробиома у каждого пациента (рисунок 9).

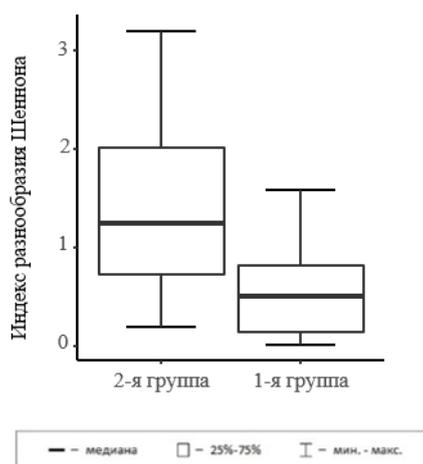


Рисунок 9 – Индекс разнообразия Шеннона у беременных в 1-й и 2-й группах (диаграмма размаха)

Альфа-разнообразие родов бактерий в микробиоме влагалища, оцененное по индексу Шеннона, который отражает степень разнообразия микробиома с учётом численности, родового состава организмов и степени их доминирования у каждого отдельно взятого пациента, было выше у беременных с ПРПО по сравнению с беременными без ПРПО в сопоставимые сроки (1,24 (0,73; 2,01) и 0,51 (0,15; 0,82) соответственно,  $p < 0,001$ ).

Полученные данные показали, что микробиом влагалища у беременных с ПРПО в 22–27<sup>6</sup> недель статистически значимо отличается по составу бактерий от микробиома в сопоставимые сроки у беременных без ПРПО, родоразрешённых в срок, при этом степень разнообразия бактериального состава выше у беременных 1-й группы.

#### **2.4. Многофакторная прогностическая модель расчёта риска преждевременного разрыва плодных оболочек в 22–27<sup>6</sup> недель**

Учитывая проведенный анализ состава микробиома влагалища у беременных с ПРПО в 22 недели – 27<sup>6</sup> недель построена прогностическая модель, позволяющая определять вероятность развития ПРПО. Первичные данные были опубликованы (патент № 2763707), а затем пересчитаны и уточнены с большей выборкой. Для построения модели использован метод бинарной логистической регрессии, значение AUC составило 93,35%, чувствительность модели – 90,0%, специфичность – 87,8%. Оптимальный баланс чувствительности и специфичности достигнут при пороговом уровне в 48,4%, обеспечивающим наивысшую диагностическую точность в 88,9% (рисунок 10).

AUC = 93.3537

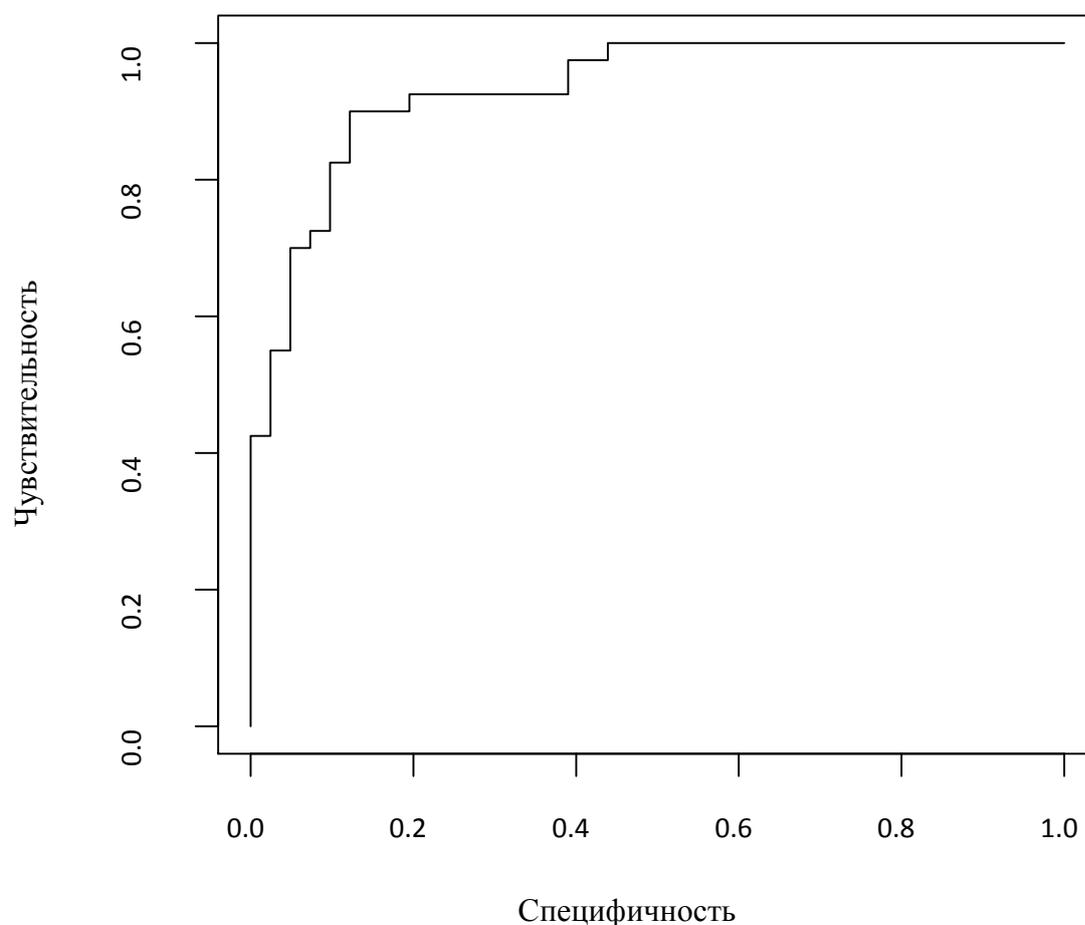


Рисунок 10 – Чувствительность и специфичность модели расчета риска преждевременного разрыва плодных оболочек в 22–27<sup>6</sup> недель

Согласно предложенной модели прогностический индекс, характеризующий вероятность развития ПРПО в 22–27<sup>6</sup> недель, рассчитывают по формуле:

$$p = \frac{1}{1+e^{-z}} \times 100\% \quad (1)$$

где  $p$  – прогностический индекс вероятности развития ПРПО;

$z$  – коэффициент регрессионной функции.

Коэффициент регрессионной функции ( $z$ ) рассчитывают по формуле:

$$z = 1,68 - 0,05 \times X_{Lactobacillus} + 11,01 \times X_{Staphylococcus} \quad (2)$$

где  $X_{Lactobacillus}$  – относительная представленность рода *Lactobacillus*;

$X_{Staphylococcus}$  – относительная представленность рода *Staphylococcus*.

Пороговым значением стало 48,4%. Если величина  $p$  составляет 48,4% и более, прогнозируют риск ПРПО. В соответствии с моделью, используя интерпретацию полученных коэффициентов логистической регрессии, мы выявили, что снижение относительной представленности бактерий рода *Lactobacillus* на 0,01% ассоциировано с повышением рисков ПРПО в среднем на 0,05% (ОШ = 0,95, 95%-ный ДИ: [0,93; 0,97],  $p < 0,001$ ). Повышение доли бактерий рода *Staphylococcus* на 0,01% ассоциировано с повышением риска ПРПО на 8,56% (ОШ = 60292,98, 95%-ный ДИ: [108,56–13,18 × 10<sup>8</sup>],  $p = 0,007$ ).

Таким образом, с помощью бинарной логистической регрессии был разработан прогностический индекс, характеризующий вероятность развития ПРПО, включающий два параметра: относительную представленность бактерий рода *Lactobacillus* и относительную представленность бактерий рода *Staphylococcus*, при значении которого выше 48,4% беременная является угрожаемой по ПРПО.

### ГЛАВА 3. АКУШЕРСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОМ РАЗРЫВЕ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК В 22–27<sup>6</sup> НЕДЕЛЬ

#### 3.1. Течение беременности при преждевременном разрыве плодных оболочек в 22–27<sup>6</sup> недель при её пролонгировании

Клинико-лабораторные характеристики беременных с ПРПО при включении в исследование представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Характеристика беременных 1-й группы при включении в исследование

Характеристика	1-я группа, $n = 40$
Срок беременности на момент ПРПО, недель, $M(SD)$	25 недель 5 дней (1 неделя 6 дней)
Срок беременности на момент родоразрешения, недель, $M(SD)$	27 недель (1 неделя 6 дней)
Длительность безводного периода, час, $Me(IQR)$	187,7 (204,3)
ИАЖ при включении в исследование (0-е сутки), $Me(IQR)$	6,4 (4,5)
ИАЖ перед родами, $Me(IQR)$	3,0 (2,3)
Ангидрамнион перед родами, абс. (%)	13 (32,5%)
Количество лейкоцитов при включении в исследование (0-е сутки), $\times 10^9/л$ , $Me(IQR)$	13,2 (5,5)
Относительное количество палочкоядерных форм нейтрофилов при включении в исследование (0-е сутки), %, $Me(IQR)$	6,0 (5,0)
СОЭ при включении в исследование (0-е сутки), мм в час, $Me(IQR)$	34 (13)
Уровень гемоглобина при включении в исследование, г/л, $Me(IQR)$	113 (12,8)
Уровень СРБ при включении в исследование (0-е сутки), мг/л, $Me(IQR)$	21,4 (21,6)
Количество лейкоцитов перед родами, $\times 10^9/л$ , $Me(IQR)$	14,9 (5,43)
Относительное количество палочкоядерных форм нейтрофилов перед родами, %, $Me(IQR)$	5,9 (3,0)
СОЭ перед родами, мм/ч, $Me(IQR)$	41,0 (11,6)
Уровень гемоглобина перед родами, г/л, $Me(IQR)$	106 (13,3)
СРБ перед родами, мг/л, $Me(IQR)$	27,3 (39,2)
Хориоамнионит, абс. (%)	24 (60%)
Хориоамнионит, подтверждённый патоморфологически, абс. (%)	33 (82,5%)

При УЗ оценке количества околоплодных вод, ИАЖ при включении в исследование в 1-й группе составил 6,4 (4,5), ИАЖ перед родами – 3,0 (2,3), ангидрамнион (ИАЖ 0) перед родами имели 13 (32,5%) женщин в 1-й группе. В динамике проанализированы показатели общего анализа крови и СРБ: 1) при включении в исследование количество лейкоцитов составило  $13,2 (5,5) \times 10^9/\text{л}$ , относительное количество палочкоядерных форм нейтрофилов – 6,0 (5,0) %, СОЭ – 34 (13) мм/ч, уровень гемоглобина – 113 (12,8) г/л, уровень СРБ – 21,4 (21,6) мг/л; 2) перед родами количество лейкоцитов составило  $14,9 (5,43) \times 10^9/\text{л}$ , относительное количество палочкоядерных форм нейтрофилов – 5,9 (3,0)%, СОЭ – 41,0 (11,6) мм/ч, уровень гемоглобина – 106 (13,3) г/л, уровень СРБ – 27,3 (39,2) мг/л. Хориоамнионит с клиническими проявлениями развился у 24 (60%) беременных, патоморфологически хориоамнионит был выставлен у 33 (82,5%) женщин.

Проведённое лабораторное обследование и полученные данные дали возможность оценить состояние беременных в 1-ой группе от момента ПРПО и до родоразрешения.

Далее были проанализированы перинатальные исходы у беременных в 1-й и 2-й группах (таблица 9).

Таблица 9 – Перинатальные исходы у беременных 1-й и 2-й групп

Исследуемые параметры	1-я группа, <i>n</i> = 40	2-я группа, <i>n</i> = 41	<i>p</i>
Срок беременности при родоразрешении, недель, <i>M(SD)</i>	27 недель (1 неделя 6 дней)	39 недель 6 дней (2 недели 1 день)	<0,001**
Частота кесарева сечения	21 (52,5%)	19 (46,3%)	0,66*
Головное предлежание плода	25 (62,5%)	39 (95,1%)	<0,001*
Тазовое предлежание плода	12 (30%)	2 (4,9%)	0,003*
Поперечное положение плода	3 (7,5%)	–	–
Вес новорождённого, г, <i>M(SD)</i>	979,8 (306,4)	3318 (652)	<0,001**
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте, <i>Me (Q1;Q3)</i>	4,0 (3,0; 5,0)	9,0 (8,5; 10,0)	<0,001**
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте, <i>Me (Q1;Q3)</i>	6,0 (4,75; 6,0)	9,5 (9,0; 10,0)	<0,001**

Продолжение таблицы 9

Исследуемые параметры	1-я группа, <i>n</i> = 40	2-я группа, <i>n</i> = 41	<i>p</i>
Сепсис новорождённого, в том числе:	27 (67,5%)		
– ранний сепсис	19 (47,5%)	–	–
– поздний сепсис	8 (20,0%)		
Количество дней, проведённых выжившими детьми (более 28 дней) в отделении детской реанимации, дней, <i>Me (Q1;Q3)</i>	30,0 (18,0; 49,5)		
Количество дней, проведённых выжившими детьми (более 28 дней) на ИВЛ, дней, <i>Me (Q1;Q3)</i>	9,0 (1,0; 30,0)	–	–
Интранатальная гибель, <i>n</i>	1 (2,5%)	–	–
Ранняя неонатальная смерть, <i>n</i>	5 (12,5%)	–	–
Поздняя неонатальная смерть, <i>n</i>	4 (10%)	–	–
ВЖК	15 (37,5%)	–	–
ПВК	2 (5%)	–	–
БЛД	22 (55%)	–	–
Ателектазы лёгких	28 (70%)	–	–

Примечание: \*точный двусторонний критерий Фишера, \*\*критерий Манна–Уитни.

Частота кесарева сечения не различалась у беременных обеих групп ( $p=0,74$ ). Показаниями для досрочного родоразрешения в 1-й группе явились: хориоамнионит, ангидрамнион более трех дней, первый период родов, выпадение петель пуповины плода и отслойка плаценты. Показаниями к кесареву сечению в 1-й группе явились: отсутствие условий для быстрого и бережного родоразрешения через естественные родовые пути – 5 (23,8%), тазовое и поперечное предлежание плода – 9 (42,9%), рубец на матке после двух операций кесарева сечения – 3 (14,3%), предлежание плаценты – 1 (2,5%), отслойка плаценты – 1 (2,5%), выпадение петель пуповины и предлежание петель пуповины – также по одному (2,5%). Головное предлежание плода в 1-й группе было у 25 (62,5%) женщин, во 2-й группе – у 39 (95,1%),  $p < 0,001$ . Тазовое предлежание плода в 1-й группе – у 12

(30%) женщин, во 2-й группе – у двух (4,9%),  $p = 0,003$ . Поперечное положение плода в 1-й группе было у трёх (7,5%) женщин, во 2-й группе не наблюдалось.

Частота сепсиса новорождённого в 1-й группе составила 67,5% ( $n = 27$ ). Для дальнейшего анализа данная патология была разделена по времени выявления симптомов: ранний сепсис (РНС) – возникает в первые три дня жизни, поздний сепсис (ПНС) развивается с 4-го по 30-й день жизни. Эта классификация отражает важные различия в патогенезе: РНС обусловлен в первую очередь инфекциями, связанными с родами и бактериальным вагинозом, а ПНС является более тяжёлым, обычно вызван внутрибольничными инфекциями [221]. Ранний сепсис новорождённого был выявлен у 19 (47,5%) детей, поздний сепсис новорождённого – у восьми (20,0%).

Количество дней, проведённых выжившими детьми (более 28 дней) в отделении детской реанимации, составило 30,0 [18,0-49,5], количество дней, проведённых выжившими (более 28 дней) детьми на ИВЛ, составило 9,0 [1,0–30,0]. Интранатальная гибель была у одного (2,5%) плода, ранняя неонатальная смерть – у пяти (12,5%), поздняя неонатальная смерть – у четырёх (10%), ВЖК – у 15 (37,5%), ПВК – у двух (5%), БЛД – у 22 (55%), ателектазы лёгких – у 28 (70%).

Полученные данные говорят о тяжёлом состоянии и высоком уровне заболеваемости детей в перинатальном и неонатальном периоде, родившихся после ПРПО в 22–27<sup>6</sup> недель.

### **3.2. Оценка влияния особенностей течения беременности до преждевременного разрыва плодных оболочек на перинатальные исходы**

К факторам, влияющим на исход глубоко недоношенных детей, которые находятся в кураторстве акушеров-гинекологов, относятся факторы, связанные с неблагоприятным течением беременности и родов. У беременных с ПРПО уместно разделить неблагоприятные факторы в течение беременности на факторы до ПРПО (неуправляемые в нашем исследовании, потому что женщины уже поступили с ПРПО) (таблицы 10, 11) и факторы после ПРПО до родов (управляемые, потому что определялись тактикой ведения беременности в стационаре).

Таблица 10 – Оценка влияния особенностей течения беременности, выявленных до преждевременного разрыва плодных оболочек, на перинатальные исходы

Осложнение беременности до ПРПО	Бактериальный вагиноз, $n = 11$ , $p^*$	Острый вагинит, $n = 18$ , $p^*$	РХГ, $n = 6$ , $p^*$	ИЦН, $n = 13$ , $p^*$	ИЦН, коррегированная швом, $n = 8$ , $p^*$	ИЦН, коррегированная пессарием, $n = 5$ , $p^*$	Рецидив угрозы прерывания (2 и более), $n = 16$ , $p^*$	Бессимптомная бактериурия, $n = 3$ , $p^*$	Анемия лёгкой степени, $n = 3$ , $p^*$
Исход									
Хориоамнионит, $n = 24$	0,061	0,414	1,00	0,211	1,00	0,63	0,414	0,243	1,00
Хориоамнионит патоморфологический, $n = 33$	1,00	0,862	0,57	0,66	0,61	1,00	0,60	0,56	0,35
ВЖК, $n = 15$	0,109	0,439	0,39	0,796	0,197	0,35	0,197	0,36	0,66
БЛД, $n = 22$	0,05	0,201	0,30	0,088	0,33	0,66	0,088	0,35	0,10
ПВК, $n = 2$	0,157	1,0	0,157	0,157	0,157	0,157	0,157	0,157	0,157
Ателектазы лёгких, $n = 28$	0,083	0,705	0,15	0,257	0,23	0,18	0,257	0,25	0,19
Сепсис новорождённого, $n = 27$	0,43	0,564	1,00	0,083	1,00	0,62	0,178	0,65	0,35
Ранний сепсис, $n = 19$	0,27	0,819	0,66	0,491	0,69	1,00	0,251	0,89	0,76
Поздний сепсис, $n = 8$	0,48	0,48	0,59	0,22	0,66	0,56	0,480	0,65	0,26
Смертность до 7-х суток, $n = 6$	0,102	0,414	0,14	0,414	0,102	0,102	1,00	0,14	0,102
Смертность на 7–28-е сутки, $n = 4$	0,317	0,317	0,46	0,317	0,46	0,317	0,317	0,46	0,317
Смертность до 28-х суток (общая), $n = 10$	0,058	1,0	0,2	0,206	0,11	0,058	0,527	0,2	0,058

Примечание: \*точный двусторонний критерий Фишера.

В качестве возможных предикторов неблагоприятного течения перинатального периода мы рассматривали бактериальный вагиноз, острый вагинит, ретрохориальную гематому, истмико-цервикальную недостаточность, коррегированную швом или акушерским пессарием, рецидивирующую угрозу

выкидыша, бессимптомную бактериурию и анемию лёгкой степени. Оценивали их влияние на развитие хориоамнионита, ВЖК, перивентрикулярной лейкомаляции, бронхолёгочной дисплазии, ателектазов лёгких, сепсиса и смерть новорождённого. При анализе вышеперечисленных осложнений течения беременности до ПРПО в 22–27<sup>6</sup> недель статистически значимых ассоциаций с перинатальными исходами выявлено не было (таблица 10).

Далее было оценено влияние осложнений беременности на срок наступления ПРПО, срок родоразрешения, массу новорождённого, длительность безводного периода, а также на оценку по шкале Апгар (1-я и 5-я минута) и количество дней, проведённых выжившими детьми (более 28 дней) на ИВЛ, количество дней, проведённых выжившими детьми (более 28 дней) в отделении реанимации и интенсивной терапии новорождённых (ОРИТН) (таблица 11).

Таблица 11 – Оценка влияния особенностей течения беременности, выявленных до преждевременного разрыва плодных оболочек, на перинатальные исходы

Осложнение беременности до ПРПО	Бактериальный вагиноз, $n = 11$ , $p^*$	Острый вагинит, $n = 18$ , $p^*$	РХГ, $n = 6$ , $p^*$	ИЦН, $n = 13$ , $p^*$	ИЦН, коррегированная швом, $n = 8$ , $p^*$	ИЦН, коррегированная пессарием, $n = 5$ , $p^*$	Рецидив угрозы прерывания (2 и более), $n = 16$ , $p^*$	Бессимптомная бактериурия, $n = 3$ , $p^*$	Анемия лёгкой степени, $n = 3$ , $p^*$
Исход									
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте	0,488	0,756	0,127	0,853	0,785	0,945	0,911	0,118	0,876
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте	0,964	0,769	0,499	0,905	0,590	0,629	0,091	0,352	0,990
Количество дней, проведённых выжившими детьми (более 28 дней) на ИВЛ	0,797	0,596	0,716	0,667	0,657	0,187	0,876	0,171	0,935

Продолжение таблицы 11

Осложнение беременности до ПРПО	Бактериальный вагиноз, $n = 11$ , $p^*$	Острый вагинит, $n = 18$ , $p^*$	РХГ, $n = 6$ , $p^*$	ИЦН, $n = 13$ , $p^*$	ИЦН, коррегированная швом, $n = 8$ , $p^*$	ИЦН, коррегированная пессарием, $n = 5$ , $p^*$	Рецидив угрозы прерывания (2 и более), $n = 16$ , $p^*$	Бессимптомная бактериурия, $n = 3$ , $p^*$	Анемия лёгкой степени, $n = 3$ , $p^*$
Исход									
Количество дней, проведённых выжившими детьми (более 28 дней) в ОРИТН	0,641	0,824	0,516	0,770	0,388	0,086	0,592	0,307	0,725
Срок на момент ПРПО	0,747	0,751	0,313	0,211	0,697	0,194	0,708	0,096	0,566
Срок на момент родов	0,728	0,809	0,152	0,920	0,630	0,467	0,640	0,161	0,279
Масса новорождённого	0,730	0,702	0,07	0,951	0,579	0,559	0,691	0,065	0,279
Длительность безводного периода	0,724	0,174	0,436	0,128	0,202	0,549	0,931	0,975	0,559

Примечание: \*критерий Манна–Уитни.

При оценке влияния факторов осложненного течения беременности до развития ПРПО, бактериального вагиноза, острого вагинита, ретрохориальной гематомы (РХГ), ИЦН, угрожающего выкидыша, бессимптомной бактериурии и анемии лёгкой степени на срок беременности на момент ПРПО, срок беременности на момент родов, длительность безводного периода, массу новорождённого, оценку по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте и количество дней, проведённых выжившими детьми (более 28 дней) в ОРИТН и на ИВЛ, связи не выявлено (таблица 11).

Таким образом, на основании полученных данных можно сказать, что особенности течения беременности до ПРПО в 22–27<sup>6</sup> недель не оказывают непосредственного влияния на заболеваемость и состояние новорождённых.

### 3.3. Оценка влияния факторов течения беременности после разрыва плодных оболочек на перинатальные исходы

Сам факт ПРПО в 22–27<sup>6</sup> недель свидетельствует о неизбежности родоразрешения этих беременных в ближайшее время, соответственно, в недоношенном сроке. Вопрос, как долго будет пролонгирована беременность, является одним из самых дискутируемых на сегодняшний день в перинатологии экстремально ранних родов. Факторы течения беременности после ПРПО до родов можно отнести к управляемым, так как они определяются тактикой ведения беременности в стационаре.

Срок беременности при родоразрешении в 1-й группе составил 27 недель (1 неделя 6 дней), масса детей при рождении – 979,8 (306,4) г, рост – 34,8 (4,3) см. Между сроком родоразрешения и массой новорождённого выявлена прямая корреляционная зависимость ( $r = 0,9$  (0,81, 0,94),  $p < 0,001$ ; сильная сила связи), что логично, чем больше срок родоразрешения, тем больше масса плода и новорожденного.

С помощью уравнения линейной регрессии определена зависимость массы тела новорождённого от срока родов:

$$Y = 145,77 \times X - 2942,98 \quad (3)$$

где  $Y$  – масса тела при рождении (г);  $X$  – срок беременности при родоразрешении (неделя).

График линейной регрессии, отражающий зависимость, представлен на рисунке 11.

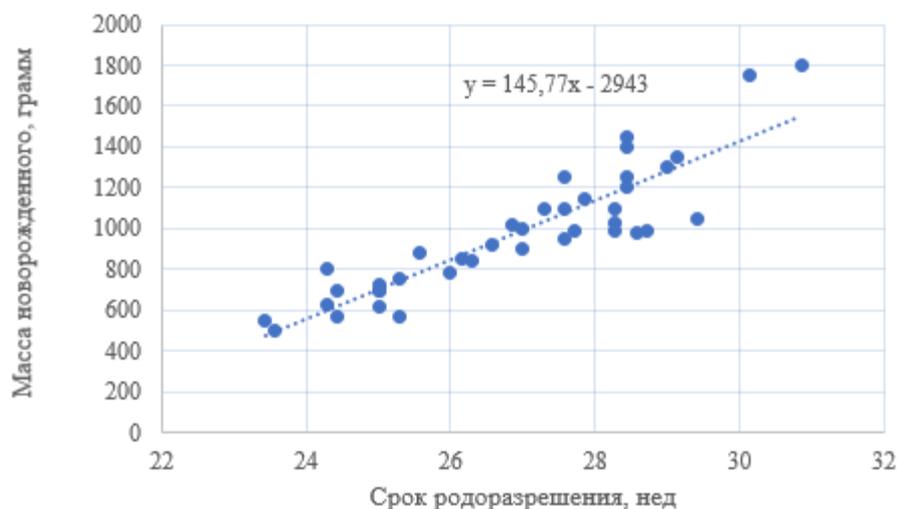


Рисунок 11 – График линейной регрессии, определяющий зависимость массы тела новорождённого от срока беременности при родоразрешении у пациенток в 1-й группе

С помощью уравнения линейной регрессии (рисунок 11) определено, что пролонгирование беременности на одну неделю приводит к увеличению массы новорождённого на 145,77 г (95%-ный ДИ: [122,15; 169,39],  $p < 0,001$ ).

Результаты оценок коэффициентов регрессии, с помощью которых было выведено уравнение, представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Коэффициенты модели линейной регрессии, определяющие зависимость массы тела новорождённого от срока беременности при родоразрешении у женщин в 1-й группе

Показатель	Коэффициент линейной регрессии [95%-ный ДИ]	$p$
Срок родоразрешения, недель	145,77 [122,15; 169,39]	< 0,001
Свободный коэффициент	-2942,98 [-3580,08; -2305,87]	< 0,001

Коэффициент детерминации  $R$ -квадрат = 0,8042. Это означает, что 80,42% вариации массы новорождённого объясняется сроком родоразрешения, что говорит о хорошем качестве построенной модели.

Значимость построенной модели составляет  $p < 0,001$ . Это говорит о том, что построенная модель линейной регрессии имеет общую статистическую значимость.

Одним из важных факторов, оказывающих влияние на перинатальные исходы, является интервал от момента разрыва плодных оболочек до родоразрешения. Возможные позитивные и негативные последствия продолжительности этого периода вызывают много дискуссий в научном сообществе в связи с тем, что она является фактором, который можно отнести исключительно к управляемым и зависящим от выбранной акушерской тактики. В нашем исследовании длительность безводного периода составила 187,7 (204,3) часов. Корреляционный анализ между длительностью безводного периода и массой ребенка при рождении отображен на рисунке 12.

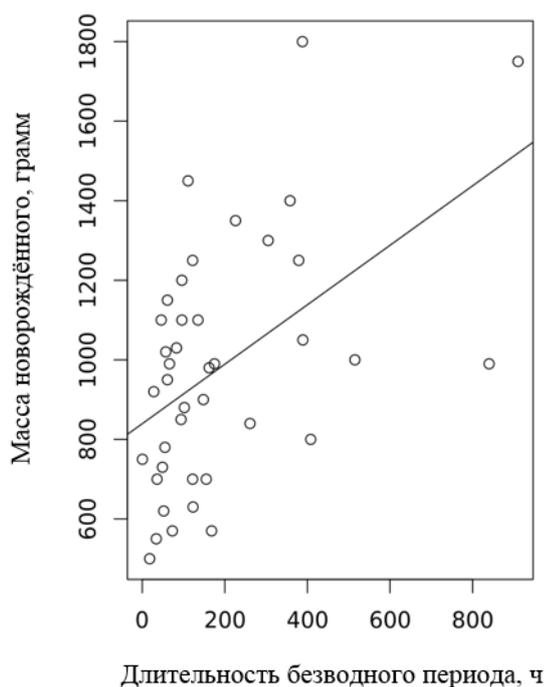


Рисунок 12 – Корреляционный анализ между длительностью безводного периода и массой новорождённых в 1-й группе

Пролонгирование беременности и, соответственно, обусловленное этим

увеличение продолжительность безводного периода сопровождалось рождением новорождённых с большей массой ( $r = 0,5$  (0,22, 0,70),  $p = 0,001$ ; средняя сила связи), которая является одной из самых важных в определении прогноза (доказано, что новорождённые с экстремально низкой массой тела – до 1000 г – имеют самый неблагоприятный прогноз).

Далее мы проверили гипотезу об ассоциации между неправильным положением плода и ИАЖ, учитывая отсутствие прижатия предлежащей части ко входу в малый таз при тазовом предлежании и поперечном положении. Однако статистически значимой ассоциации между выраженным маловодием и неправильным положением плода выявлено не было (ОШ = 1,54, 95%-ный ДИ: [0,28; 11,06],  $p = 0,71$ ).

На следующем этапе были проанализированы инфекционные осложнения – хориоамнионит и сепсис новорождённого (таблица 13, рисунок 13).

Таблица 13 – Взаимосвязь между длительностью безводного периода и инфекционными перинатальными осложнениями у беременных в 1-й группе

Осложнение	Длительность безводного периода, ч	$p^*$
Отсутствие хориоамнионита, $n = 16$	122 (83,5; 244)	0,38
Хориоамнионит, $n = 24$	104 (52; 240)	
Отсутствие хориоамнионита, подтверждённого патоморфологически, $n = 7$	122 (61; 358)	0,80
Хориоамнионит, подтверждённый патоморфологически, $n = 33$	111 (57; 175)	
Отсутствие раннего сепсиса, $n = 19$	102 (61; 305)	0,93
Ранний сепсис новорождённого, $n = 19$	123 (52; 261)	
Отсутствие позднего сепсиса, $n = 30$	122 (61; 305)	0,17
Поздний сепсис новорождённого, $n = 8$	77,5 (45,5; 125)	
Отсутствие сепсиса новорождённого, $n = 11$	122 (66; 388)	0,27
Сепсис новорождённого, $n = 27$	102 (52; 226)	

Примечание: \*критерий Манна–Уитни.

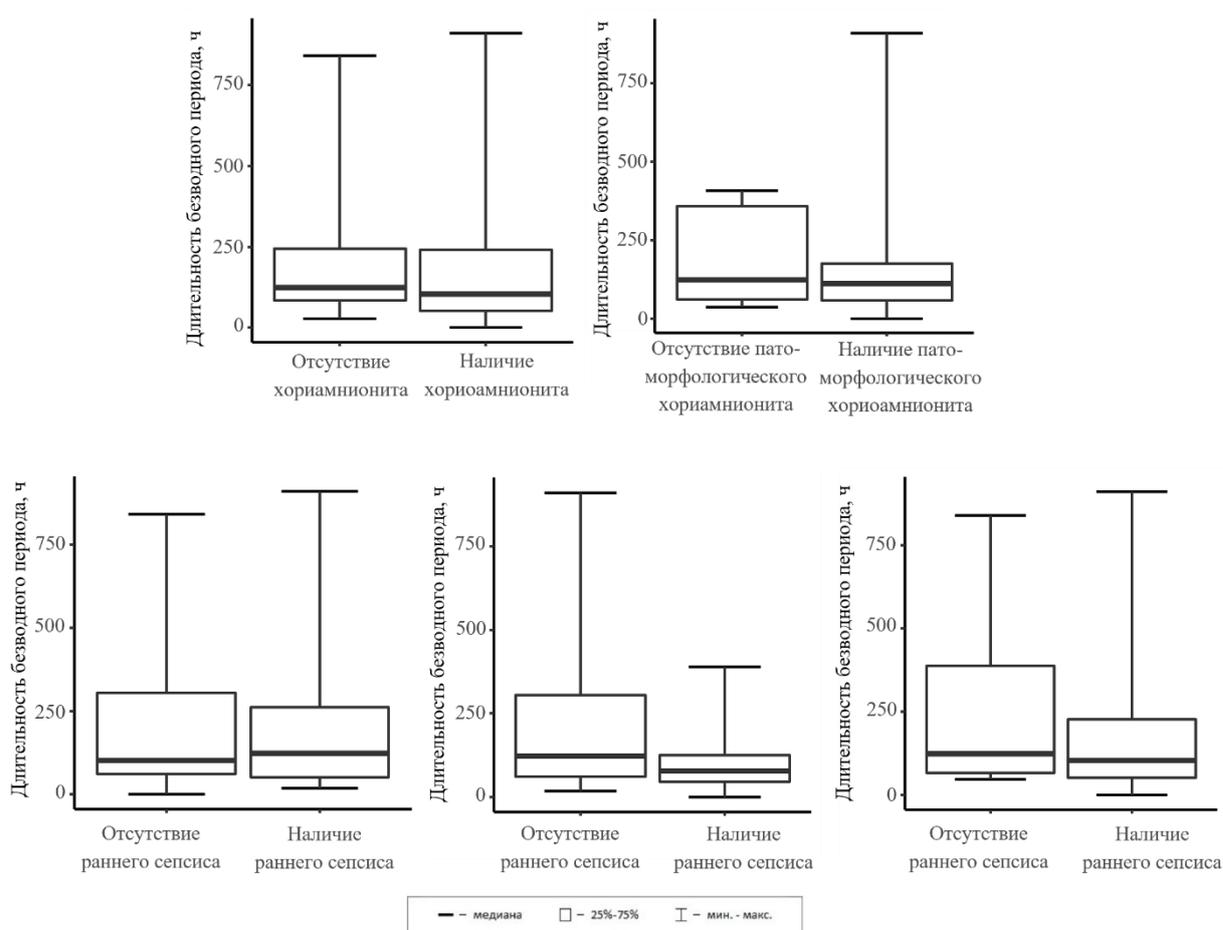


Рисунок 13 – Взаимосвязь между длительностью безводного периода у женщин в 1-й группе и инфекционными перинатальными осложнениями у новорождённых

Результаты нашего исследования показали, что увеличение безводного периода при применении выжидательной тактики не влияет на частоту развития хориоамнионита и сепсиса новорождённого (рисунок 13).

Далее мы оценили частоту развития хориоамнионита и сепсиса при ПРПО, осложнивших беременность в разные сроки: в 22–23<sup>6</sup> недели, 24–25<sup>6</sup> недель и 26–27<sup>6</sup> недель. Для определения количества околоплодных вод выполняли УЗИ с оценкой ИАЖ, ангидрамнионом считали ИАЖ менее 1 см (таблица 14).

Таблица 14 – Сравнение перинатальных исходов при различных сроках преждевременного разрыва плодных оболочек у женщин в 1-й группе

Сроки ПРПО	ИАЖ на момент родов, см, $M(SD)$	Ангидрамнион на момент родов, абс./%	Хориоамнионит, абс./%	Сепсис абс./%
ПРПО в сроке 22-23 <sup>6</sup> недель (n=5)	2,2 (3,5)	3/60	3/60	4/80
ПРПО в сроке 24-25 <sup>6</sup> недель (n=15)	2,8 (4,1)	5/33,3	8/53,3	12/80
ПРПО в сроке 26-27 <sup>6</sup> недель (n=20)	3,0 (3,1)	5/25	13/65	11/55
<b>Итого:</b> ПРПО в 22-27 <sup>6</sup> недель (n=40)	3,0 (2,3)	13/32,5	24/60	27/67,5

Частота развития сепсиса новорожденных была выше при ПРПО в 22–23<sup>6</sup> недель (80%) и 24–25<sup>6</sup> недель (80%).

Общее количество лейкоцитов в ОАК у женщин в 1-й группе при включении в исследование составило  $13,9 (4,2) \times 10^9/\text{л}$ , относительное количество палочкоядерных форм нейтрофилов –  $6,0 (5,0)\%$ , уровень СРБ –  $21,4 (21,6) \text{ мг/л}$ , СОЭ –  $34 (13) \text{ мм/ч}$ , уровень гемоглобина –  $113 (9,5) \text{ г/л}$ . Перед родами количество лейкоцитов составило  $14,9 (5,43) \times 10^9/\text{л}$ , палочкоядерные формы нейтрофилов –  $5,9 (3,0)\%$ , СРБ –  $27,3 (39,2) \text{ мг/л}$ , СОЭ –  $41,8 (11,6) \text{ мм/ч}$ , гемоглобин –  $106,9 (12,7) \text{ г/л}$ . Мы оценили имеют ли показатели крови прогностическую ценность в выявлении неблагоприятных перинатальных исходов. Были проанализированы ассоциации с хориоамнионитом, со степенью асфиксии (оценка по шкале Апгар), длительностью пребывания в ОРИТН и на аппарате ИВЛ, заболеваемостью (БЛД, ВЖК, ПВК, ателектазы легких, сепсис) и смертностью новорожденных. Статистически значимые отличия в показателях анализов крови беременных выявлены при наличии хориоамнионита (таблица 15).

Таблица 15 – Сравнение показателей общего анализа крови и С-реактивного белка в крови у беременных с хориоамнионитом и без хориоамнионита в 1-й группе

Показатель анализа крови	Отсутствие хориоамнионита, $n = 16$	Хориоамнионит, $n = 24$	$p^*$
СРБ перед родами, мг/л	6 (2,35; 9)	25,9 (4,4; 70,5)	0,009
Количество лейкоцитов перед родами, $\times 10^9$	12 (10,7; 13,3)	15,4 (12,7; 19,2)	0,007

Примечание: \*критерий Манна–Уитни

Ассоциированными с развитием хориоамнионита оказались общее количество лейкоцитов и уровень СРБ: при достижении лейкоцитами количества  $15 \times 10^9$  риск хориоамнионита увеличивался в 6,67 раза (ОШ = 6,67, 95%-ный ДИ: [1,14; 73,03],  $p = 0,02$ ), при уровне СРБ 30 мг/л – в 28,11 раза (ОШ = 28,11, 95%-ный ДИ: [1,51; 521,95],  $p = 0,001$ ). Диаграмма размаха, отражающая уровень СРБ и лейкоцитов крови перед родами, приведена на рисунке 14.

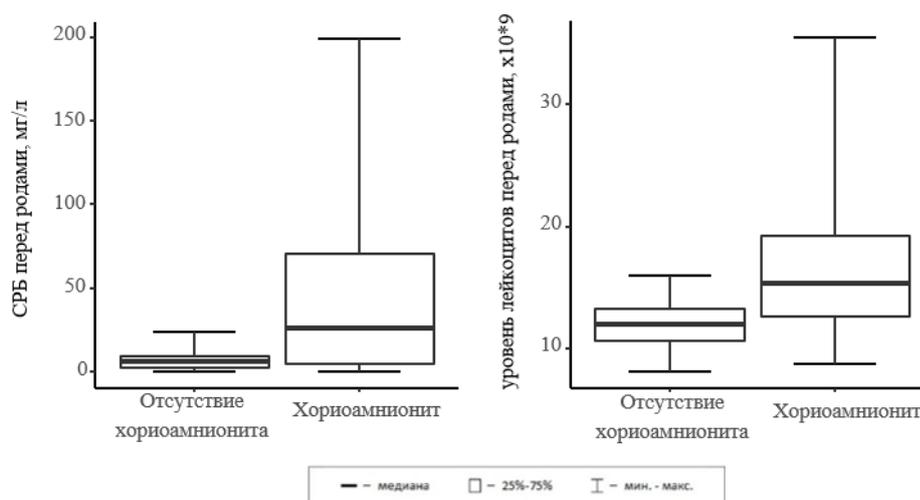


Рисунок 14 – СРБ перед родами у беременных в 1-й группе и хориоамнионит (график слева), общее количество лейкоцитов в крови перед родами и хориоамнионит (график справа)

Факторами, связанными с развитием сепсиса новорождённых, стали: срок беременности на момент ПРПО – 25,2 (24,5; 27); 27,2 (26,6; 27,5) недели,  $p = 0,02$ ; срок беременности при родоразрешении – 26,2 (25; 28,2); 28,2 (27,4; 28,5) недели,  $p = 0,01$ ; масса новорождённого – 880 (700; 1050); 1150 (990; 1300) г,  $p = 0,003$  (рисунок 15).

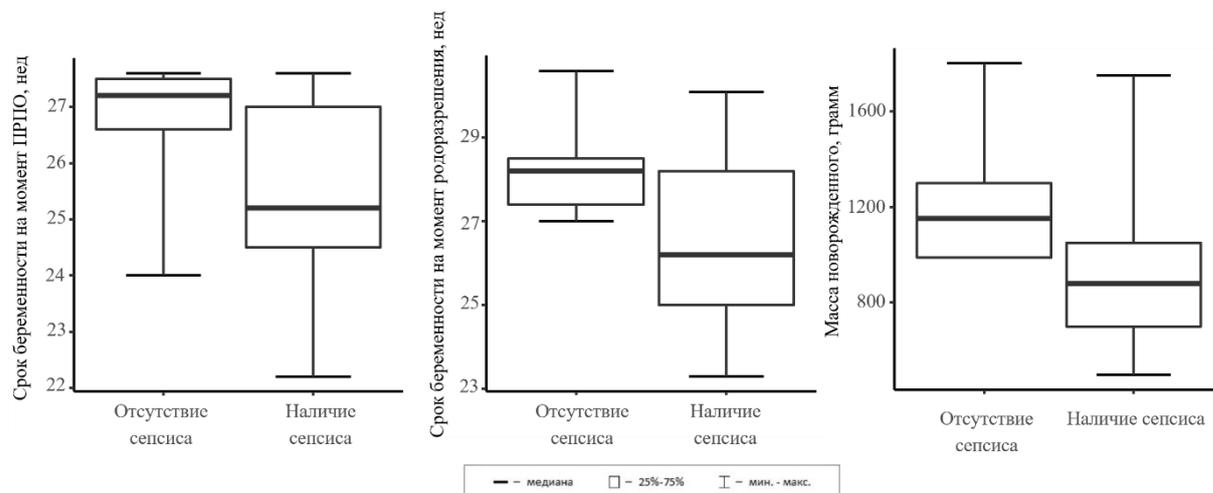


Рисунок 15 – срок беременности при ПРПО, срок беременности при родоразрешении, масса новорождённого в 1-й группе и частота сепсиса новорожденных

Полученные данные говорят о том, что чем меньше срок беременности при ПРПО и родоразрешении и, соответственно, масса новорождённого, тем выше шанс развития сепсиса новорожденных.

Анализ антенатальных факторов у пациенток в 1-й группе выявил корреляции между тяжестью асфиксии новорождённых и сроком на момент родов, а также массой новорождённых (рисунок 16):

– между оценкой по шкале Апгар (1-ая и 5-ая минута) и сроком на момент родов ( $r_s = 0,58, p < 0,001$  и  $r_s = 0,42, p = 0,007$ , соответственно),

– между оценкой по шкале Апгар (1-ая и 5-ая минута) и массой новорождённого ( $r_s = 0,54, p < 0,001$  и  $r_s = 0,39, p = 0,01$ , соответственно).

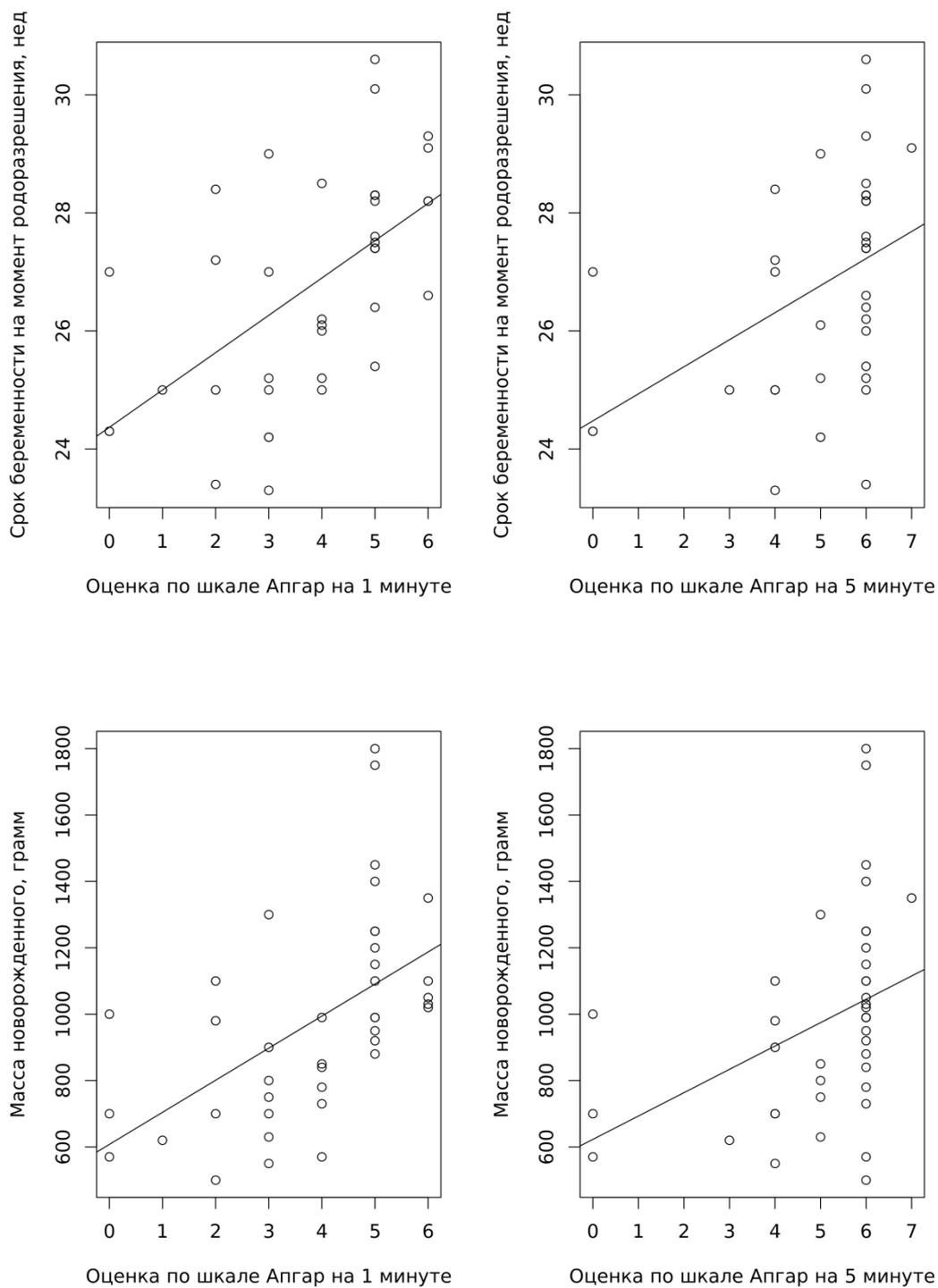


Рисунок 16 – Корреляционный анализ между факторами течения беременности и оценкой новорождённых по шкале Апгар в 1-й группе

Полученные результаты (рисунок 16) говорят о том, что чем меньше срок беременности при родоразрешении и, соответственно, масса новорождённого, тем

выше у ребёнка будет степень асфиксии.

Интранатальным фактором, ассоциированным с рождением детей в более тяжёлой степени асфиксии у пациенток в 1-й группе, стало неправильное положение плода при любом виде родоразрешения (таблица 16).

Таблица 16 – Оценка влияния предлежания плода на степень асфиксии после рождения у пациенток в 1-й группе

Оценка по шкале Апгар	Головное предлежание, <i>n</i> = 25	Другие типы предлежания, <i>n</i> = 15	<i>p</i> *
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте	5 (3; 5)	3 (1; 5)	0,03
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте	6 (5; 6)	5 (3; 6)	0,04

Примечание: \*критерий Манна–Уитни.

Тазовое предлежание плода было отмечено у 12 (30%), поперечное положение плода у трёх (7,5%) пациенток в 1-й группе. Оценка по шкале Апгар (1-ая минута) – 5 [3; 5] при головном предлежании и 3 [1; 5] балла при другом типе предлежания,  $p = 0,03$ . Оценка по шкале Апгар (5-я минута) – 6 [5; 6] при головном предлежании и 5 [3; 6] баллов при другом типе предлежания,  $p = 0,04$  (рисунок 17).

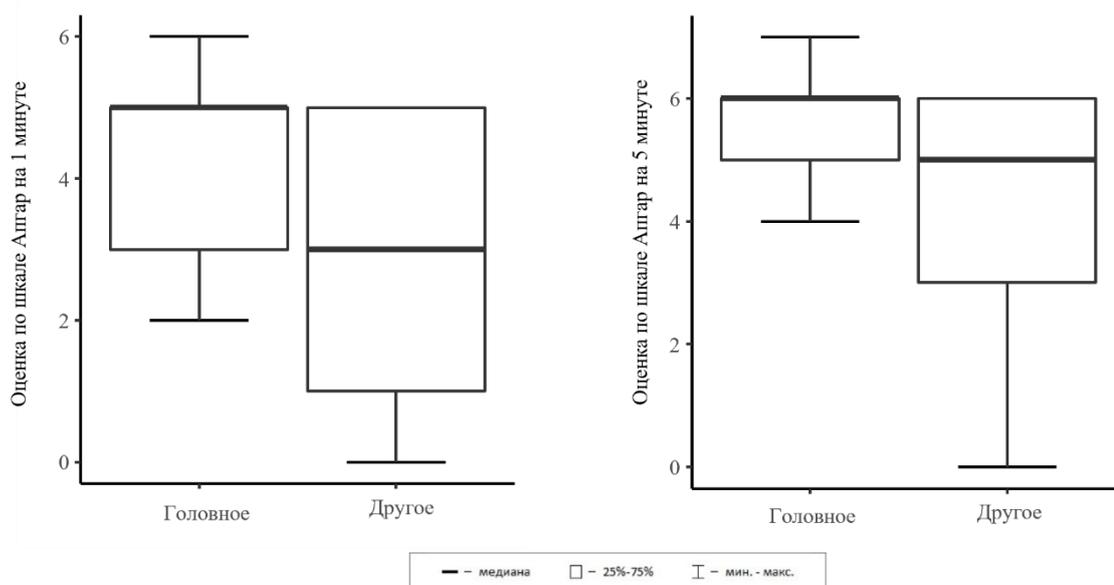


Рисунок 17 – Оценка влияния предлежания плода на степень асфиксии после рождения (диаграмма размаха) у пациенток в 1-й группе

Проведен анализ перинатальных исходов, анализировали метод родоразрешения при головном и тазовом предлежании (таблица 17).

Таблица 17 – Перинатальные исходы в зависимости от предлежания плода и метода родоразрешения у пациенток в 1-й группе

Метод родоразрешения	Естественные роды, $n = 19$		Кесарево сечение, $n = 21$		
	головное предле- жание, $n = 15$	тазовое предле- жание, $n = 4$	головное предле- жание, $n = 10$	тазовое предлежа- ние, $n = 8$	попереч- ное поло- жение, $n = 3$
Перинатальный исход					
Мертворождение и неонатальная смерть, $n = 10$ , в том числе	3	4	2	1	0
интранатальная смерть, $n = 1$	0	1	0	0	0
ранняя неонатальная смерть, $n = 5$	1	3	1	0	0
поздняя неонатальная смерть, $n = 4$	2	0	1	1	0
Выжили, $n = 30$	12	0	8	7	3

Родоразрешение через естественные родовые пути при тазовом предлежании было ассоциировано с риском рождения ребёнка с оценкой по шкале Апгар равной 1 и менее (ОШ = 12,48, 95%-ный ДИ: [1,63; 249,22],  $p = 0,04$ ) и повышенным риском развития ВЖК (ОШ = 5,07, 95%-ный ДИ: [1,06; 28,37],  $p = 0,02$ ) по сравнению с головным предлежанием. Оба показателя выявлены не случайно, они также взаимосвязаны (таблица 18).

Таблица 18 – Оценка влияния степени асфиксии на развитие внутрижелудочкового кровоизлияния у пациенток в 1-й группе

Оценка по шкале Апгар	Отсутствие ВЖК, $n = 22$	Наличие ВЖК, $n = 15$	$p^*$
Оценка по шкале Апгар, 1-я минута	5 (4; 5)	4 (2; 5)	0,04

Примечание: \*критерий Манна–Уитни.

При низкой оценке по шкале Апгар (1-ая минута) статистически значимо

чаще наблюдалось ВЖК у новорождённого (рисунок 18).

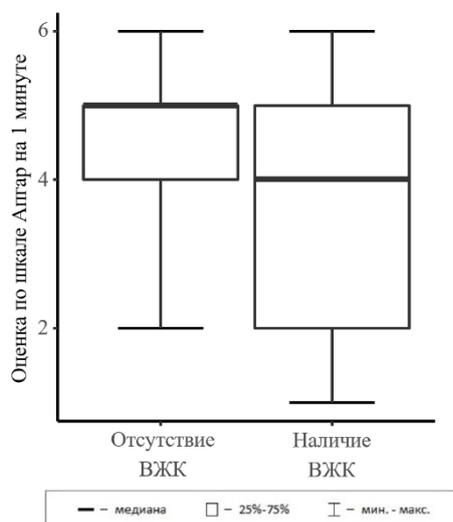


Рисунок 18 – Оценка влияния степени асфиксии на развитие ВЖК (диаграмма размаха) у пациенток в 1-й группе

Ассоциация между оценкой по шкале Апгар (1-ая минута) и развитием ВЖК может быть рассмотрена как кровоизлияние в результате асфиксии новорождённого.

При более детальном анализе беременных, родоразрешённых только через естественные родовые пути ( $n = 19$ ), было выявлено, что у новорождённых с тазовым предлежанием в 2,99 раза выше риск интранатальной или ранней неонатальной смерти (ОШ = 87,00, 95%-ный ДИ: [2,99; 2532,08],  $p = 0,003$ , при расчётах была использована поправка Холдейна, для интерпретации использовалась нижняя граница ДИ, так как при естественных родах в тазовом предлежании в исследуемых сроках ни один ребёнок не выжил, при кесаревом сечении различий выявлено не было. Таким образом, можно сказать, что именно роды через естественные родовые пути в тазовом предлежании неблагоприятно влияют на перинатальные исходы.

На следующем этапе мы анализировали смертность новорождённых (таблица 19).

Таблица 19 – Перинатальные исходы в зависимости от срока на момент преждевременного разрыва плодных оболочек у женщин в 1-й группе

Срок ПРПО, недель	Средний срок ПРПО, недель, $M(SD)$	Срок родов, недель, $M(SD)$	Безводный период, ч, $M(SD)$	Масса при рождении, г, $M(SD)$	Сепсис, абс./%	Ранняя неонатальная смерть, абс./%	Поздняя неонатальная смерть, абс./%
22–23 <sup>6</sup> ( $n = 5$ )	23,1 (0,51)	23,9 (0,49)	148 (157)	636 (119)	4/80	1/20	2/40
24–25 <sup>6</sup> ( $n = 15$ )	24,7 (0,47)	26,07 (1,56)	228,3 (291)	842 (285)	12/80	3/20	2/13,3
26–27 <sup>6</sup> ( $n = 20$ )	27,1 (0,5)	28,1 (1,0)	167,2 (127)	1169 (215)	11/55	1/5	0
Итого: 22–27 <sup>6</sup> ( $n = 40$ )	25,7 (1,6)	26,8 (1,87)	187,7 (204,3)	979,8 (306,4)	27/67,5	5/12,5	4/10

У женщин с неонатальной смертью по сравнению с пациентками, у которых дети выжили статистически значимо был ниже срок беременности при ПРПО – 24,1 (23,4; 25); 26,5 (25; 27,3) недели,  $p = 0,001$ . Самая высокая смертность была среди детей, у которых ПРПО произошло в сроки от 22 до 24 недель (60%) (таблица 19).

Также при неонатальной смерти по сравнению с выжившими детьми статистически значимо были ниже: срок беременности при родоразрешении – 25,1 (24,3; 26,2); 27,6 (26,1; 28,3),  $p = 0,002$ ; масса новорождённого – 660 (570; 840); 1005 (880; 1250),  $p = 0,001$ ; оценка по шкале Апгар (1-я минута) – 2 (0; 4); 5 (3; 5),  $p < 0,001$ , соответственно (рисунок 19).

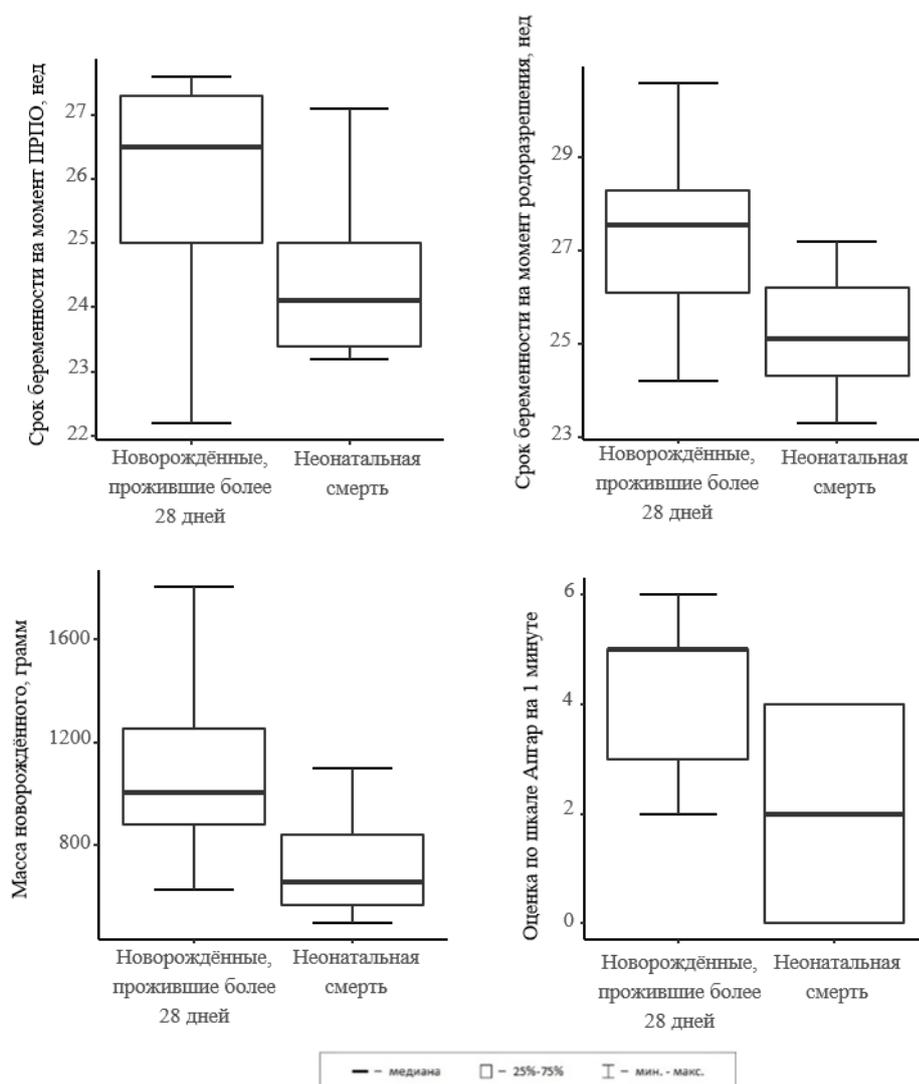


Рисунок 19 – Зависимость между факторами течения беременности и родов и неонатальной смертью новорождённых (диаграмма размаха) у пациенток в 1-й группе

Было показано, что родоразрешение в сроке 27 недель и выше снижает риск неонатальной смерти в 7,69 раз по сравнению с родоразрешением в сроке менее 27 недель (ОШ = 0,13, 95%-ный ДИ: [0,01; 0,83],  $p = 0,02$ ). Рождение ребёнка с весом более 800 г снижает риск неонатальной смерти в 11,11 раза (ОШ = 0,09, 95%-ный ДИ: [0,01; 0,57],  $p = 0,003$ ).

Срок беременности на момент ПРПО менее 25 недель увеличивает риск неонатальной смерти новорождённого в 7,2 раза (ОШ = 7,2, 95%-ный ДИ: [1,25; 55,24],  $p = 0,02$ ). Родоразрешение в сроке менее 27 недель увеличивает риск смерти

в 9,33 раза (ОШ = 9,33, 95%-ный ДИ: [1,65; 52,92],  $p = 0,009$ ). Рождение ребёнка весом менее 800 г увеличивает риск его смерти в 10,71 раза (ОШ = 10,71, 95%-ный ДИ: [1,75; 88,25],  $p = 0,003$ ).

Анализ неонатального периода детей, проживших более 28 дней, показал, что длительность пребывания на ИВЛ была выше у детей с коротким безводным периодом ( $r = -0,38$ ,  $p = 0,04$ ), низкой массой новорождённого ( $r = -0,54$ ,  $p = 0,002$ ) и малым сроком беременности при родоразрешении ( $r = -0,66$ ,  $p < 0,001$ ) (рисунок 20).

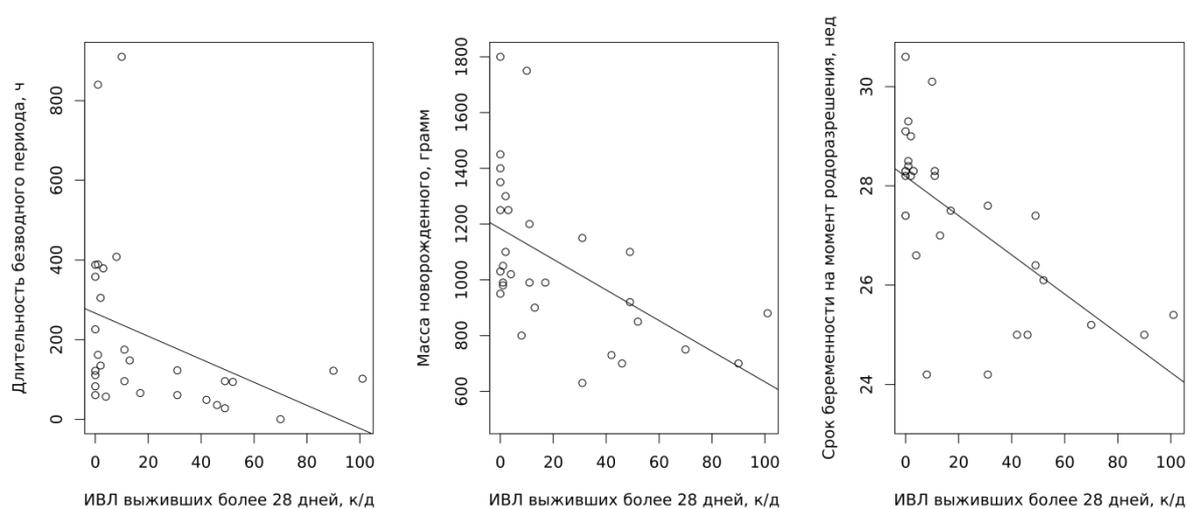


Рисунок 20 – Зависимость между факторами течения беременности и родов и количеством дней, проведённых новорождёнными на ИВЛ (среди проживших более 28 дней) у пациенток в 1-й группе

Анализ новорождённых, проживших более 28 дней, показал, что длительность пребывания в отделении реанимации была связана с массой тела ребёнка при рождении ( $r = -0,54$ ,  $p = 0,002$ ), сроком беременности при родоразрешении ( $r = -0,55$ ,  $p = 0,001$ ) и длительностью пребывания на ИВЛ ( $r = 0,85$ ,  $p < 0,001$ ) (рисунок 21).

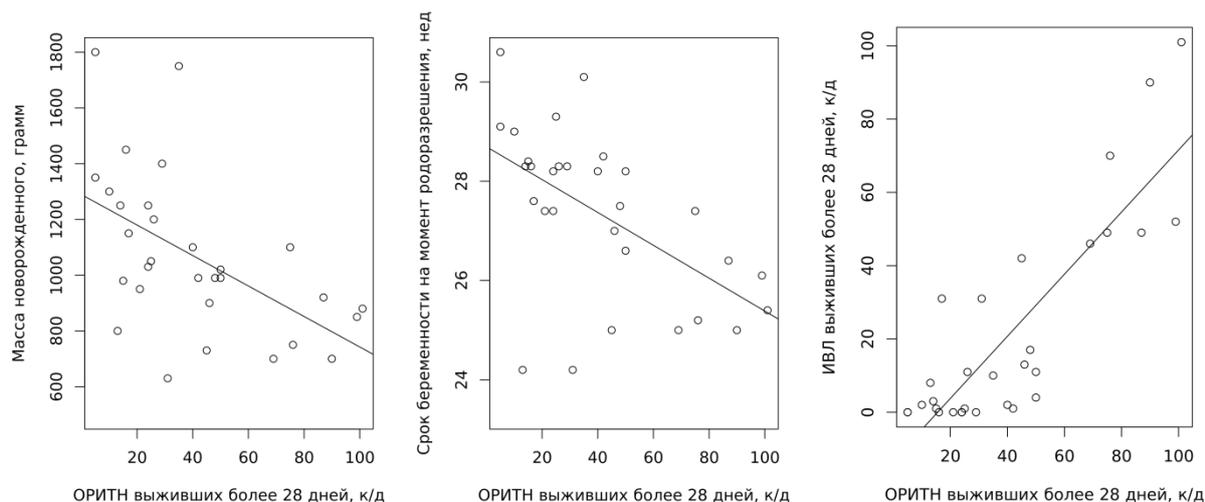


Рисунок 21 – Анализ влияния особенностей течения беременности и родов на количество дней, проведённых новорождёнными в ОРИТН (среди проживших более 28 дней) у пациенток в 1-й группе

Полученные данные говорят о том, что на состояние новорождённых и длительность их лечения значимо влияет срок беременности при родоразрешении, масса новорождённого, а также длительность безводного периода.

Таким образом, было выявлено, что длительность безводного периода, приводящая к увеличению срока на момент родоразрешения, положительно влияет на массу новорождённого при родах, не приводя при этом к увеличению частоты хориоамнионита, патоморфологического хориоамнионита или неонатального сепсиса. Возникновение хориоамнионита независимо ассоциировано с уровнем лейкоцитов в ОАК и С-реактивным белком крови. С развитием сепсиса новорождённого ассоциирован срок беременности при ПРПО, срок беременности при родоразрешении, масса новорождённого. На тяжесть асфиксии новорождённых (оценка по шкале Апгар) влияет срок беременности при родоразрешении и масса новорождённого, а также метод родоразрешения и предлежание плода. На длительность пребывания на ИВЛ, длительность пребывания в отделении реанимации и смертность новорождённых влияет срок беременности при ПРПО, срок беременности при родоразрешении, масса новорождённого.

## ГЛАВА 4. ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ У ПАЦИЕНТОК С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ РАЗРЫВОМ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК В 22–27<sup>6</sup> НЕДЕЛЬ С УЧЁТОМ ОСОБЕННОСТЕЙ МИКРОБИОМА ВЛАГАЛИЩА

### 4.1. Корреляции между клинико-лабораторными данными, перинатальными исходами у беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек в 22-27<sup>6</sup> недель и особенностями в микробиоме влагалища

Далее был проведён анализ перинатальных исходов у пациенток в 1-й группе (ПРПО в 22-27<sup>6</sup> недель) с учётом особенностей микробиома влагалища и установленных нами ранее значимых микроорганизмов.

Были выявлены корреляции между СРБ в крови у беременных с ПРПО в 22-27<sup>6</sup> недель и наличием во влагалище бактерий рода *Dialister* ( $p = 0,04$ ), *Peptoniphilus* ( $p = 0,02$ ), *Campylobacter* ( $p = 0,03$ ), *Fusobacterium* ( $p < 0,001$ ), *Escherichia* ( $p < 0,001$ ) и *Corynebacterium* ( $p = 0,004$ ). Общее количество лейкоцитов в крови у беременных с ПРПО в 22-27<sup>6</sup> недель в первые сутки после излития околоплодных вод коррелировало с наличием в микробиоме влагалища бактерий рода *Campylobacter* ( $p = 0,005$ ), относительное количество палочкоядерных форм нейтрофилов перед родоразрешением – с *Campylobacter* ( $p = 0,03$ ) и *Peptoniphilus* ( $p = 0,04$ ) (рисунок 22).

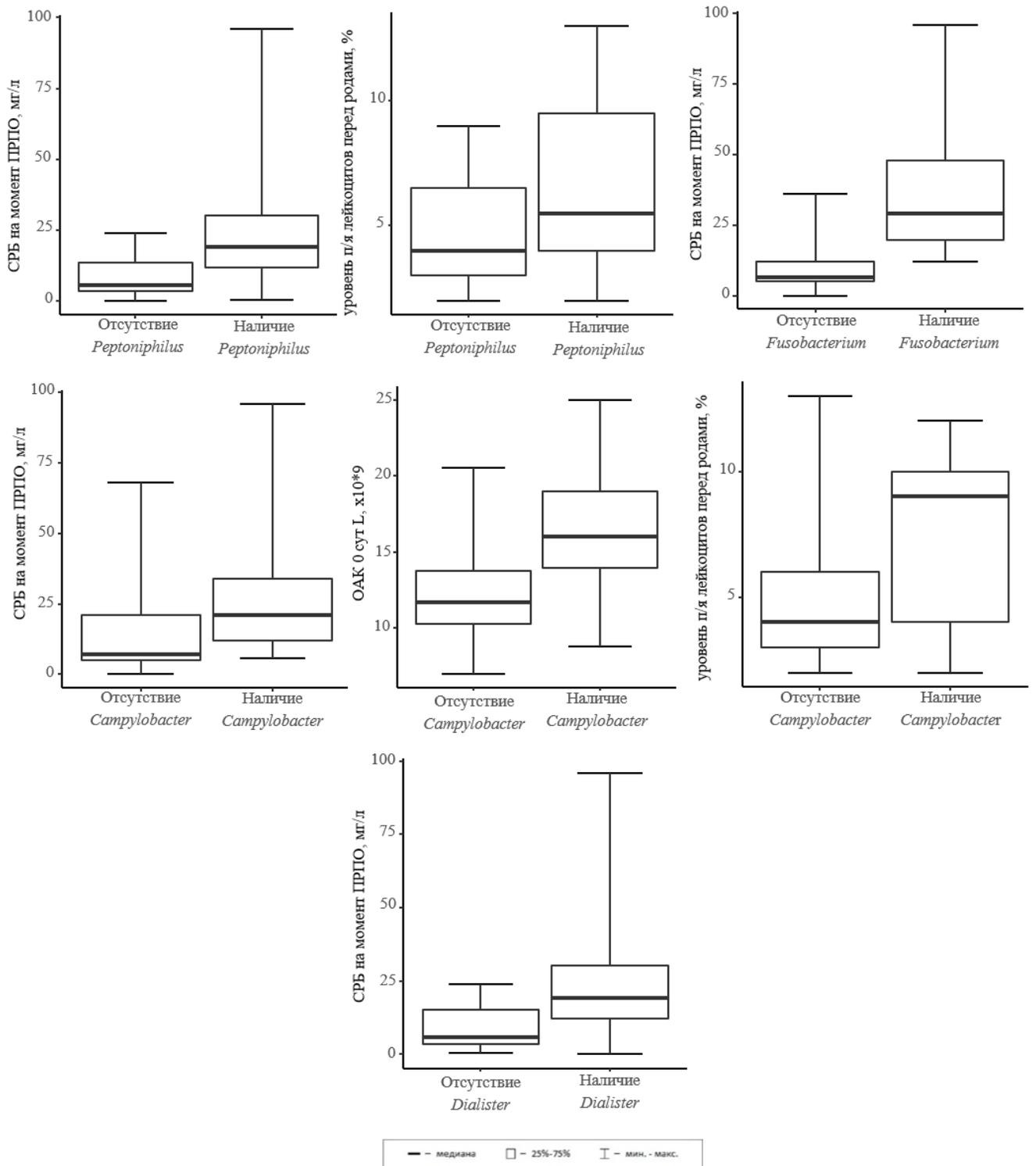


Рисунок 22 – Ассоциации между общим количеством лейкоцитов, относительным количеством палочкоядерных форм нейтрофилов, уровнем СРБ у беременных в 1-й группе и относительной представленностью родов различных бактерий (лист 1 из 2).

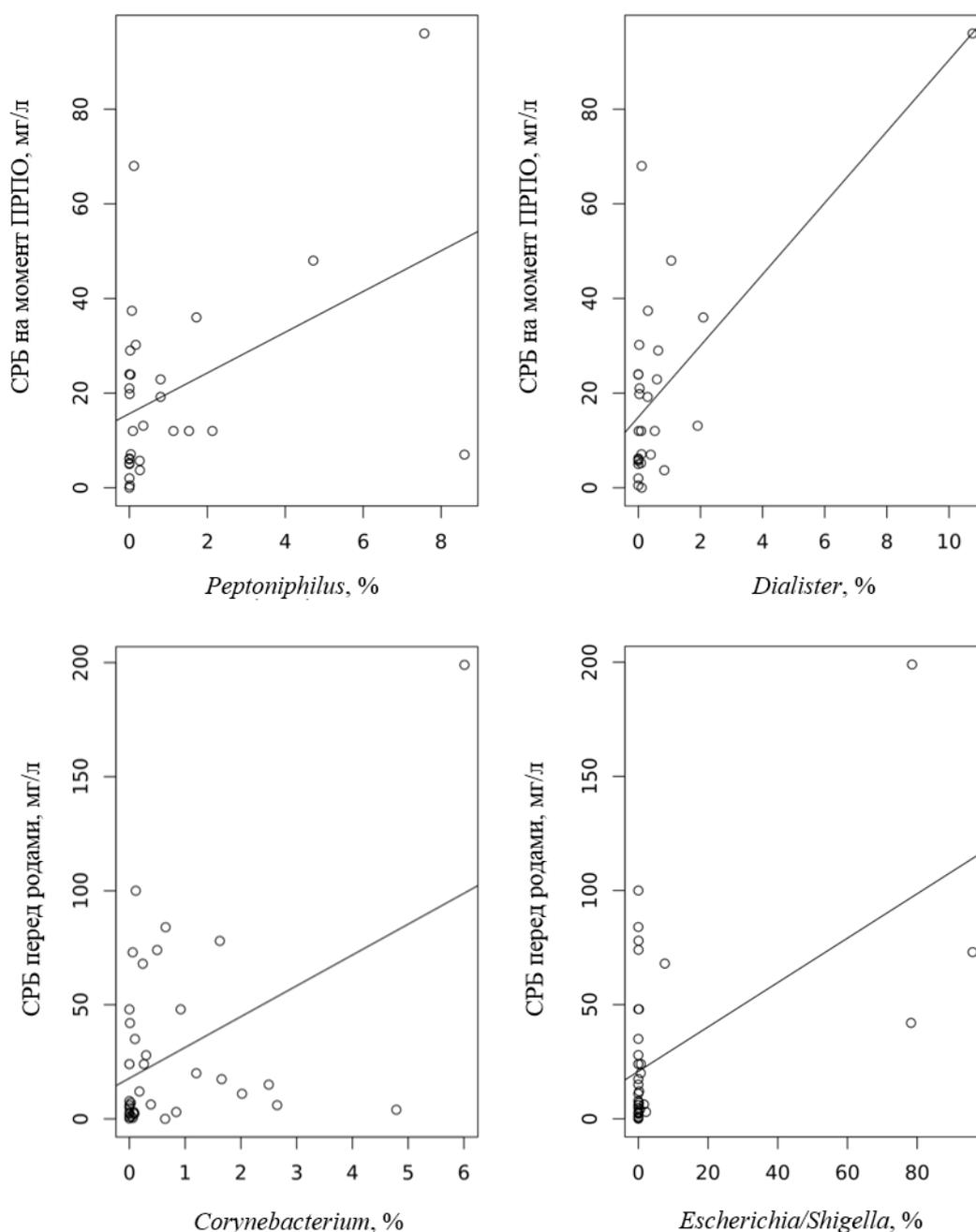


Рисунок 22 (лист 2 из 2).

С развитием хориоамнионита были ассоциированы бактерии рода *Dialister*: при наличии *Dialister* в микробиоме влагалища более 0,1% риск хориоамнионита был выше в пять раз (ОШ = 5,00, 95%-ный ДИ: [1,23; 20,30],  $p = 0,03$ ).

Связь бактерий рода *Dialister* с хориоамнионитом подтверждается также полученными нами данными о повышении маркера воспалительного процесса в крови (СРБ) при наличии и увеличении в микробиоме влагалища бактерий рода

*Dialister* (рис. 22).

Анализ состояния новорожденных у женщин в 1-й группе показал (рисунок 23), что оценка по шкале Апгар на 5-й минуте была выше у детей, в микробиоме матерей которых были выявлены бактерии видов *Lactobacillus jensenii*, *formicalis*, *psittaci* (на рисунке 23 слева, соответствует CST V,  $p = 0,04$ ) и *Lactobacillus gasseri*, *fermentum*, *reuteri*, *vaginalis* (на рисунке 23 справа, соответствует CST II,  $p = 0,04$ ). На 1-й минуте статистически значимой разницы выявлено не было ( $p = 0,151$  и  $p = 0,330$ , соответственно).

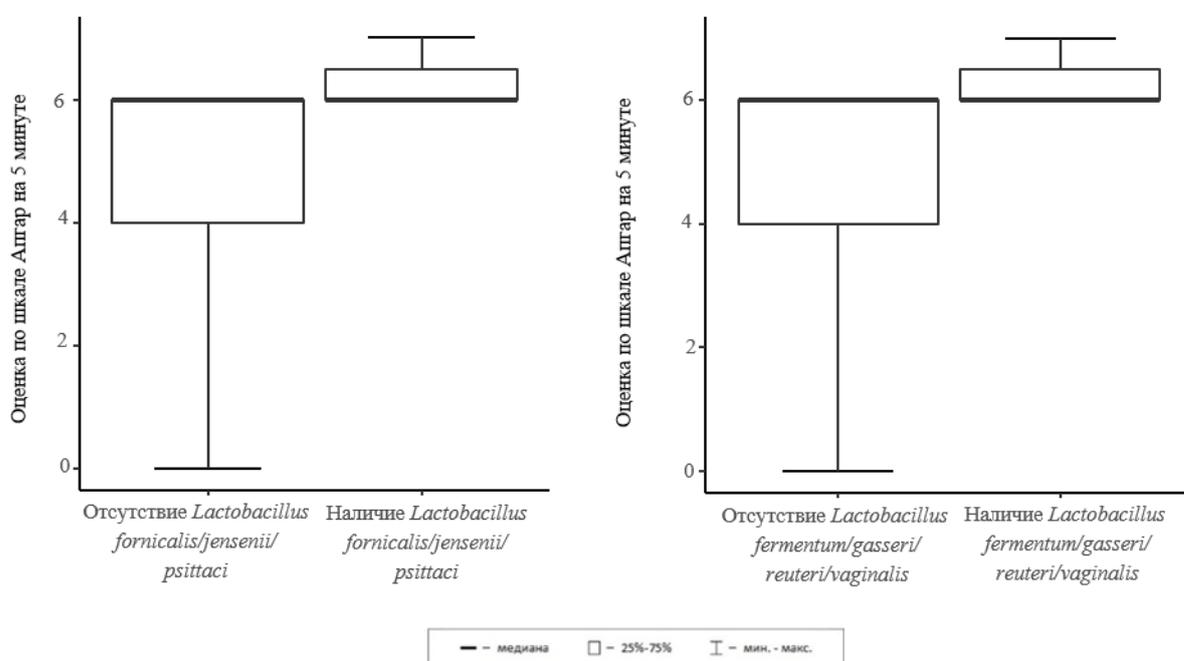


Рисунок 23 – Связь между оценкой новорожденных по шкале Апгар (5-я минута) и составом микробиома влагалища

Полученные нами результаты показали, что наличие во влагалище бактерий рода *Lactobacillus* выше перечисленных видов ассоциировано с низкой вероятностью развития асфиксии новорождённого.

Сепсис новорождённых чаще развивался у детей, рождённых от пациенток, имеющих высокий индекс разнообразия Шеннона во влагалищном микробиоме: 1,51 (0,98; 2,16) у женщин, дети которых имели неонатальный сепсис, против 0,9 (0,58; 1,22) без сепсиса,  $p = 0,02$  (рисунок 24).

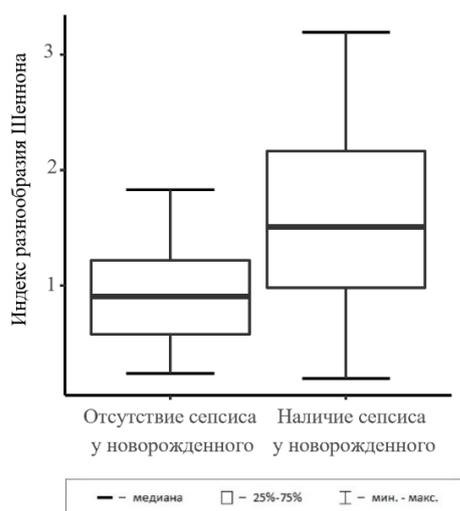


Рисунок 24 – Связь между сепсисом новорождённых и индексом разнообразия Шеннона у пациенток в 1-й группе

Наши данные говорят о том, что у беременных с ПРПО в 22-27<sup>6</sup> недель, имеющих высокий уровень разнообразия микроорганизмов в микробиоме влагалища выше вероятность развития сепсиса новорождённых. Учитывая, выявленные в нашей работе сведения о роли бактерий рода *Ureaplasma* мы проанализировали перинатальные исходы в 1-й группе в зависимости от наличия или отсутствия *Ureaplasma* в микробиоме влагалища (таблица 20).

Таблица 20 – Перинатальные исходы у пациенток в 1-ой группе в зависимости от наличия или отсутствия бактерии рода *Ureaplasma* в микробиоме влагалища

Перинатальный исход	Бактерии рода <i>Ureaplasma</i>		$p^*$
	отсутствие, $n = 14$	наличие, $n = 26$	
Срок беременности на момент ПРПО, недель	27,1 (26,1; 27,5)	25 (24,2; 27,1)	0,02
Срок беременности при родоразрешении, недель	28,2 (27,4; 28,3)	26,3 (25; 27,5)	0,03
Масса новорождённого, г	1175 (1030; 1300)	875 (700; 990)	0,002
Оценка по шкале Апгар, 1-я минута	5 (5; 5)	4 (2; 5)	0,03
Хориоамнионит, подтверждённый патоморфологически	9 (64,3%)	24 (92,3%)	0,04
Неонатальная смерть	0	10 (38,5%)	0,007

Примечание: \*критерий Манна–Уитни.

У женщин в 1-й группе, во влагалище которых обнаруживали бактерии рода

*Ureaplasma*, при патоморфологическом исследовании был выявлен хориоамнионит (ОШ = 6,31, 95%-ный ДИ: [1,08; 77,47],  $p = 0,04$ ) (рисунок 25).

Корреляционный анализ между особенностями микробиома при ПРПО в 22–27<sup>6</sup> недель и неблагоприятными исходами показал, что состояние биоценоза, при котором выше относительная представленность бактерий рода *Ureaplasma* (5,02 (0,87; 26,4), 0,15 (0; 16,3),  $p = 0,049$ ), ассоциировано с неонатальной смертностью новорожденных. Было показано, что наличие бактерий рода *Ureaplasma* (*parvum* и *urealyticum*) в микробиоме влагалища у женщин с ПРПО в 22–27<sup>6</sup> недель повышает риск неонатальной смертности в 18 раз (ОШ = 18,45, 95%-ный ДИ: [1,09; 343,37],  $p = 0,007$ ), а увеличение относительной представленности бактерий рода *Ureaplasma* в микробиоме влагалища более 0,1% повышает риск неонатальной гибели в 21 раз (ОШ = 21,0, 95%-ный ДИ: [1,13; 390,59],  $p = 0,02$ ) (рисунок 25).

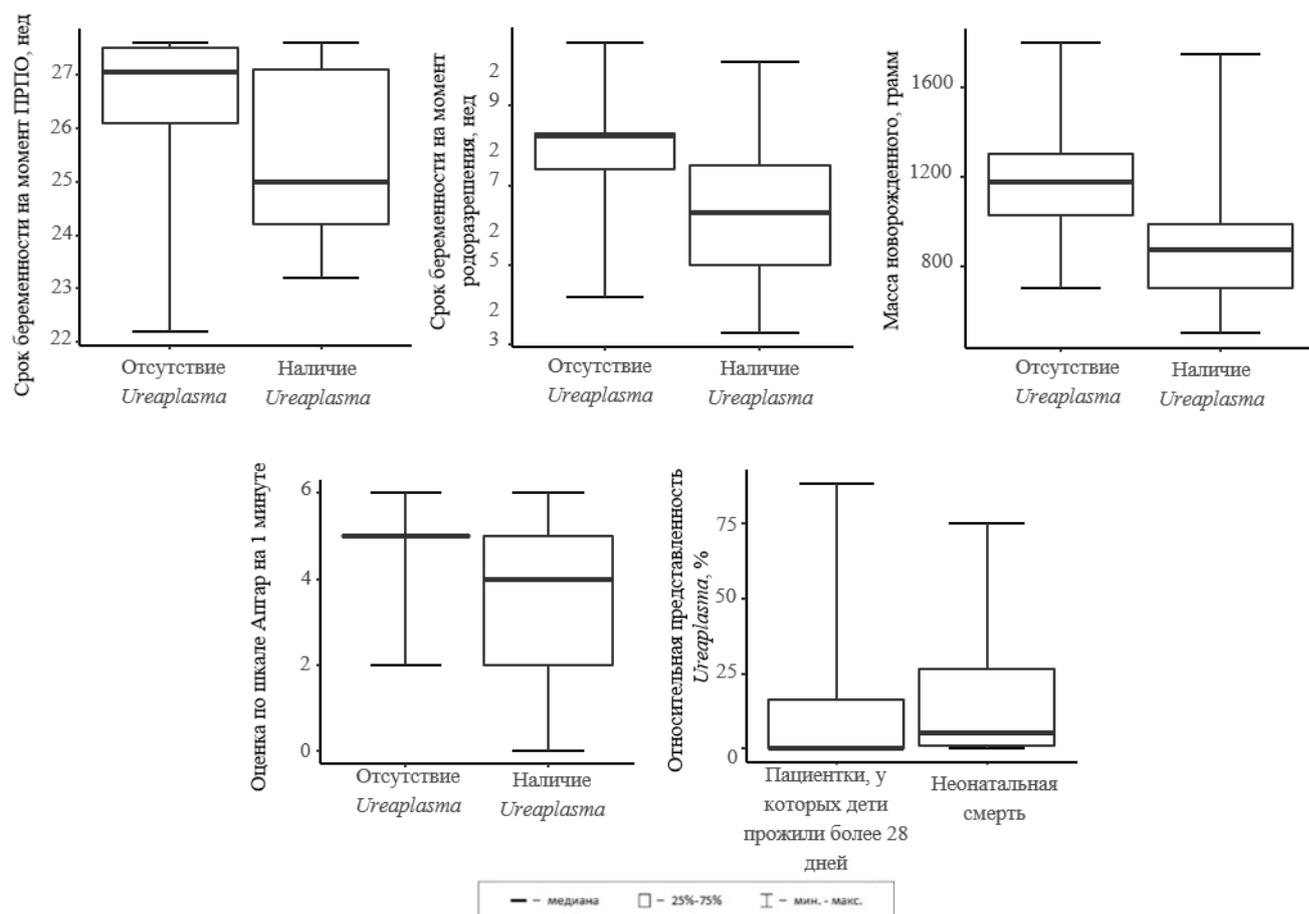


Рисунок 25 – Влияние бактерий рода *Ureaplasma* на перинатальные исходы у пациенток в 1-й группе

Учитывая, что частота встречаемости бактерий рода *Ureaplasma* была выше у женщин с меньшим сроком беременности при ПРПО ( $p = 0,02$ ) и с меньшим сроком на момент родов ( $p = 0,03$ ), а также с хориоамнионитом, подтверждённым патоморфологически ( $p = 0,04$ ), можно говорить о цепочке патогенетически связанных событий, ассоциированных с бактериями рода *Ureaplasma* (*parvum* и *urealyticum*).

Было отмечено, что у беременных с наличием в микробиоме влагалища бактерий рода *Streptococcus* были меньше длительность безводного периода ( $p = 0,02$ ) и срок беременности при родоразрешении ( $p = 0,008$ ) (рисунок 26).

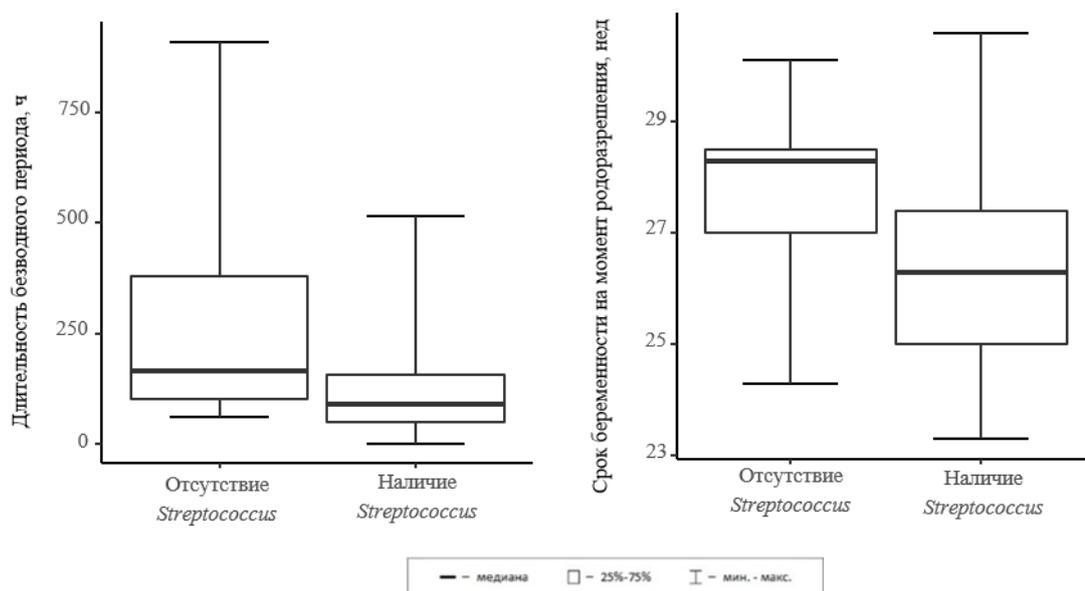


Рисунок 26 – длительность безводного периода в часах и срок родоразрешения у пациенток в 1-й группе при наличии и отсутствии бактерий рода *Streptococcus* в микробиоме влагалища

Наличие бактерий вида *Streptococcus agalactiae* является известным фактором риска неонатального сепсиса. Однако в нашем исследовании статистически значимой была только ассоциация наличия в микробиоме влагалища беременных с ПРПО в 22-27<sup>6</sup> недель бактерий рода *Streptococcus* с длительностью безводного периода и сроком беременности при родоразрешении. Ассоциаций с сепсисом новорождённых и с неонатальной смертью выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, в нашем исследовании были получены ассоциации между увеличением маркеров воспалительного процесса в крови (СРБ, общее количество

лейкоцитов, относительное количество палочкоядерных форм нейтрофилов) и бактериями рода *Dialister*, *Campylobacter*, *Fusobacterium*, *Peptoniphilus*, *Escherichia*, *Corynebacterium*. Меньше длительность безводного периода и срок родоразрешения были у женщин с наличием бактерий рода *Streptococcus*. С развитием хориоамнионита было ассоциировано наличие бактерий рода *Dialister*. Бактерии рода *Ureaplasma* были ассоциированы с меньшим сроком, при котором наблюдалось ПРПО, с меньшим сроком родоразрешения, с меньшей массой детей при рождении, с низкой оценкой по шкале Апгар, а также с развитием хориоамнионита и с неонатальной смертью. Сепсис новорождённых наблюдался при высоком индексе разнообразия Шеннона. А присутствие бактерий рода *Lactobacillus* было ассоциировано с низкой вероятностью развития асфиксии новорождённого (приложение Б).

#### **4.2. Многофакторная прогностическая модель риска неонатальной смерти при преждевременном разрыве плодных оболочек в 22–27<sup>6</sup> недель**

Все беременные после установления диагноза ПРПО получали стартовую антибактериальную терапию антибиотиками широкого спектра действия. Проведена оценка влияния особенностей микробиома влагалища на неонатальную смерть с учётом срока беременности при родоразрешении и проведённой антибактериальной терапии. В качестве стартовой антибактериальной терапии пациентам были назначены: эритромицин (17 беременных), амоксициллин (12 беременных), ампициллин (5 беременных), цефалоспорины II поколения (6 беременных).

Учитывая большую вариативность терапии, а также полученную нами клиническую значимость бактерий рода *Ureaplasma*, мы сравнили пациентов в 1-й группе с наличием во влагалище бактерий рода *Ureaplasma* (15 беременных), которым **не назначена** терапия эритромицином, и остальных пациентов (25 беременных: 11 женщин которым назначен эритромицин и 14 женщин которым назначен другой антибактериальный препарат, но бактерии рода *Ureaplasma* не были выявлены во влагалище).

Было установлено, что у младенцев, рожденных от женщин с наличием *Ureaplasma* на момент ПРПО, которым не проводилась терапия эритромицином, риск неонатальной смерти был в 8,29 раз выше (ОШ = 8,29, 95%-ный ДИ: [1,31; 77,43],  $p = 0,035$ ) по сравнению с остальными новорожденными. При этом, увеличение срока беременности при родоразрешении на одну неделю снижало риск неонатальной смерти в 2,38 раза (ОШ = 0,42, 95%-ный ДИ: [0,20; 0,73],  $p = 0,007$ ).

С учётом выявленных факторов была построена модель, согласно которой вероятность неонатальной смерти рассчитывается по формуле:

$$Z = \text{logistic} (20.76 + 2.11 \times X - 0.87 \times Y) \quad (4)$$

где  $Z$  – вероятность неонатальной смерти;

$X$  – равно 1 в случае наличия бактерий рода *Ureaplasma*, но без терапии эритромицином, во всех других случаях равно 0;

$Y$  – срок беременности при родоразрешении, в неделях

Проведен ROC-анализ модели с определением чувствительности и специфичности (рисунок 27).

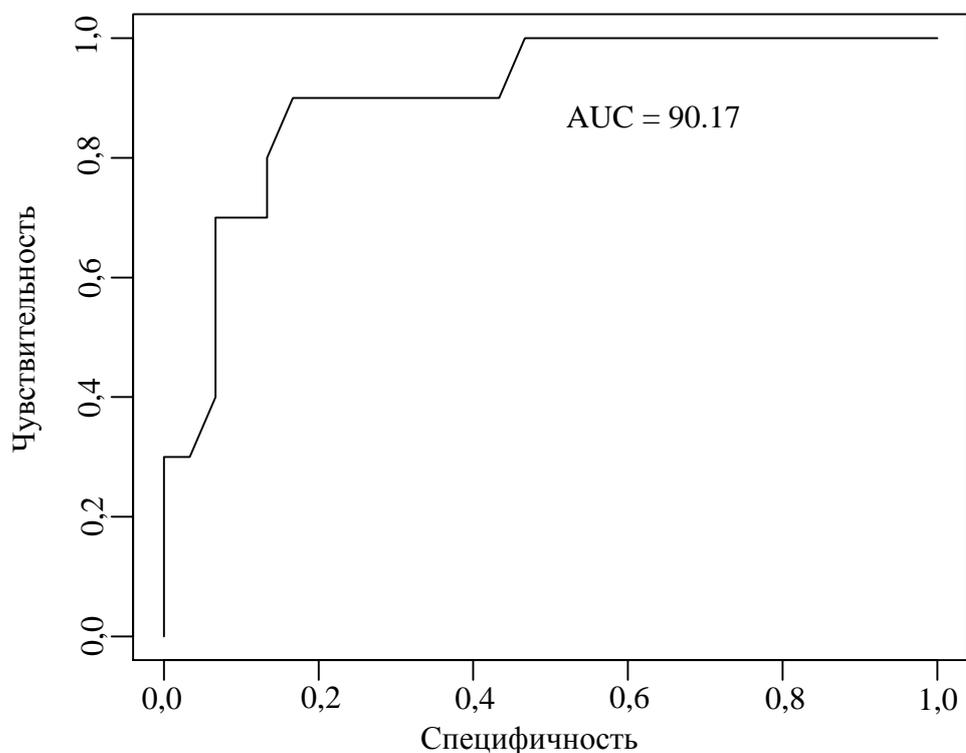


Рисунок 27 - ROC-анализ модели риска неонатальной смерти

Площадь под кривой (AUC) составила 90,17%, что говорит о высокой прогностической силе модели в отношении расчёта риска неонатальной смерти, оптимальный баланс чувствительности и специфичности достигнут при уровне в 52,36%, который обеспечивает наивысшую диагностическую точность в 87,50%. Se модели составила 70,00%, Sp – 93,33%.

Представленные данные говорят о том, что отсутствие терапии эритромицином при наличии бактерий рода *Ureaplasma* в микробиоме влагалища увеличивает вероятность неонатальной смерти в 8,29 раз независимо от срока на момент родов.

С учетом полученных корреляций между особенностями микробиома влагалища беременных с ПРПО в 22-27<sup>6</sup> недель и неблагоприятными перинатальными исходами был построен алгоритм ведения беременных с ПРПО в 22 - 27<sup>6</sup> недель (приложение В). Алгоритм предусматривает стандартные процедуры при ПРПО, включая микробиологическое исследование и отличающие наш алгоритм действия - ПЦР исследование влагалищного отделяемого на *Ureaplasma* и *Dialister*. При признаках хориоамнионита рекомендовано родоразрешение, при отсутствии признаков – выжидательная тактика, назначение стартовой антибактериальной терапии. После получения результатов ПЦР рекомендовано выполнить расчёт риска неонатальной смерти (Z) согласно предложенной формуле (4). При получении результата равном 52,36% и более и выявлении методом ПЦР бактерий рода *Ureaplasma* рекомендовано дополнить антибактериальную терапию эритромицином. При выявлении методом ПЦР бактерий рода *Dialister* рекомендовано дополнить антибактериальную терапию амоксициллином, активность которого доказана в отношении четырех видов *Dialister* [175]. После получения результатов микробиологического исследования рекомендована коррекция антибактериальной терапии согласно чувствительности выявленных микроорганизмов. Родоразрешение через естественные родовые пути рекомендовано при головном предлежании, удовлетворительном состоянии матери, плода и зрелых родовых путях, в иных случаях – кесарево сечение.

Таким образом, наибольшее значение в нашем исследовании приобрели

бактерии рода *Dialister* и *Ureaplasma* благодаря выявленным ассоциациям с серьезными перинатальными осложнениями, такими как хориоамнионит, сепсис новорожденных и неонатальная смерть. Полученные данные позволили разработать модель риска неонатальной смерти и использовать ее при построении алгоритма ведения беременных с ПРПО в 22 - 27<sup>6</sup> недель.

## ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Этиология ПРПО при недоношенной беременности в современной литературе не определена. Имеется множество теорий о роли различных факторов в развитии данного осложнения [222–225]. Однако среди них инфекционно-воспалительный компонент занимает лидирующую позицию. Контаминация оболочек микроорганизмами может инициировать ПРПО или присоединиться вторично при изначально других этиопатогенетических причинах [174; 226; 227–230].

Наше исследование было направлено на разработку мероприятий по предикции перинатальных осложнений при ПРПО, случившемся в сроках 22–27<sup>6</sup> недель. Для достижения поставленной цели обследована 81 беременная: 40 беременных с ПРПО в 22–27<sup>6</sup> недель (1-я группа), 41 беременная без ПРПО в аналогичные 22–27<sup>6</sup> недель, родившие в срок (2-я группа).

Первостепенной задачей исследования являлся поиск этиопатогенетических паттернов развития ПРПО в сроках 22–27<sup>6</sup> недель и выявление предикторов развития акушерских осложнений и неблагоприятных перинатальных исходов. Важной научной составляющей стало доскональное изучение микробиома влагалища с помощью метода секвенирования 16S.

Для решения прикладной составляющей выполняемой работы была поставлена задача по разработке алгоритма ведения пациенток с ПРПО в 22–27<sup>6</sup> недель, позволяющего выделять высокую группу риска по развитию неблагоприятных перинатальных исходов.

На начальном этапе нашего исследования было выявлено, что у беременных 1-й группы течение беременности до 22 недель чаще было осложнено угрозой прерывания (ОР = 1,9, 95%-ный ДИ: [1,29; 2,86],  $p = 0,005$ ), развитием бактериального вагиноза (ОР = 1,82, 95%-ный ДИ: [1,20; 2,70],  $p = 0,02$ ) и острого вагинита (ОР = 1,83, 95%-ный ДИ: [1,24; 2,84],  $p = 0,008$ ). Полученные нами результаты сопоставимы с результатами других исследований. Так, согласно

исследованиям В.Л. Тютюнник с соавт., З. С. Ходжаевой и Г. Э. Гусейновой, Romero et al., Feng et al., бактериальный вагиноз или вагинит в первой половине беременности, угрожающий выкидыш с РХГ повышал вероятность ПРПО [6, 14, 18, 47]. По данным Brown et al., у 17 из 46 (37%) женщин с ПРПО до 37 недель наблюдались дисбиотические нарушения микрофлоры влагалища [174]. О.П. Сарыева с соавт. сообщили, что частота встречаемости восходящей инфекции с развитием париетального хориоамнионита (68,2%) и париетального децидуита (81,8%) была выше у беременных с ПРПО [230]. По данным Ott et al., у женщин в группе с угрозой прерывания беременности, сопровождающейся возникновением ретроплацентарной и ретроамниотической гематомы, чаще возникали ПРПО ( $p = 0,012$ ) и ПР ( $p < 0,001$ ) [231].

Для изучения микробиома влагалища в нашем исследовании мы использовали методику секвенирования 16S рРНК. Проведя анализ полученного микробиома влагалища по типам, классам, семействам, родам и видам, мы выявили, что у беременных с ПРПО в 22–27<sup>6</sup> недель (1-я группа) отмечалось снижение лактобактерий по сравнению с беременными во 2-й группе в 22–27<sup>6</sup> недель без ПРПО, родившими впоследствии в срок (10,6, (0,78; 44,3), и 87,7 (63,1; 97,3), соответственно,  $p < 0,001$ ) и доминирование условно-патогенных аэробных и анаэробных микроорганизмов, соответствующих CST IV типа по классификации VALENCIA, предложенной France M.T. et al. [23]: была выше относительная представленность бактерий рода *Anaerococcus*, *Atopobium*, *Campylobacter*, *Corynebacterium*, *Dialister*, *Enterococcus*, *Escherichia*, *Fusobacterium*, *Peptoniphilus*, *Peptostreptococcus*, *Prevotella*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Ureaplasma*, *Veillonella*. Преобладание у беременных в 1-й группе нарушений микробиоценоза, соответствующих CST IV типа говорит о том, что это фактор риска ПРПО при недоношенной беременности в сроки 22–27<sup>6</sup> недель. В работе Tsamir-Rimon et al. также было показано, что сообщество CST IV типа часто связывают с бактериальным вагинозом и ассоциируют с неблагоприятными акушерскими и перинатальными осложнениями [220]. Однако нами впервые были получены данные о связи нарушений микробиома, соответствующих CST IV типа, с ПРПО в

экстремально ранние сроки.

Сопоставление частоты обнаружения микроорганизмов в вагинальном микробиоме среди беременных женщин с ПРПО в период 22–27<sup>6</sup> недель и беременных без ПРПО в тот же временной диапазон, родивших в срок, показало аналогичные значимые отличия в типовом, классовом, семейственном, родовом и видовом составах. Тот факт, что у беременных с ПРПО частота выявления бактерий, относящихся к условно-патогенной микрофлоре, была выше, говорит о гетерогенности микробиома влагалища у беременных в 1-й группе. Чтобы оценить степень различия микробиомов между двумя группами, нами был использован индекс бета-разнообразия Жаккара по наличию бактерий. Было подтверждено с помощью специального метода анализирующего бета-разнообразие, что состав микробиома влагалища отличается у беременных в 1-й группе (с ПРПО) и во 2-й группе ( $p < 0,001$ ; ANOSIM  $R = 0,2046$ , 9999 перестановок). Анализ альфа-разнообразия родов бактерий в микробиоме влагалища показал, что индекс Шеннона был выше у беременных с ПРПО, по сравнению с беременными без ПРПО в те же сроки 22-27<sup>6</sup> недель: 1,24 (0,73; 2,01) у беременных в 1-й группе, 0,51 (0,15; 0,82) у беременных во 2-й группе,  $p < 0,001$ . Полученные данные позволили сделать вывод о том, что микробиом влагалища у беременных с ПРПО в 22–27<sup>6</sup> недель статистически значимо отличается по составу бактерий от микробиома беременных в аналогичные сроки в группе сравнения, при этом индекс видового разнообразия выше у беременных с ПРПО. Наши данные согласуются с результатами других исследователей. Brown et al. выявили снижение количества *Lactobacillus spp.* и увеличение *Prevotella*, *Peptoniphilus*, *Streptococcus* и *Dialister* во II триместре, предшествующее ПРПО [174]. Stout et al. показали, что ПР связаны с нестабильностью вагинального микробиома по сравнению с доношенными родами [232]. Согласно данным Kindinger, доминирование бактерий вида *L. iners* в вагинальной микробиоте на 16-й неделе беременности является фактором риска ПР, тогда как доминирование *L. crispatus* ассоциировано со срочными родами [233]. В исследовании Callahan et al. также показано, что бактерии вида *Lactobacillus crispatus* связаны с низким риском ПР, в то время как *Gardnerella*

*vaginalis*, особенно в сочетании с *L. iners*, – с высоким риском [234].

В исследовании, проведенном Stafford et al. были получены созвучные с нашим исследованием данные, у родивших в срок женщин доля *L.* во влагалище на 20–22-й неделе была в два раза больше, чем у женщин, родивших преждевременно, где этот показатель равнялся 16,7% ( $p = 0,0002$ ) [235]. В работе Fettweis et al. было показано, что у женщин с преждевременными родами во влагалище была снижена доля *Lactobacillus crispatus* и повышена доля *BVAB1*, *Sneathia amnii*, *TM7-H1* и *Prevotella* [236].

Выявленное в нашем исследовании снижение *Lactobacillus spp.* во влагалище у беременных с ПРПО в 22-27<sup>6</sup> недель сочеталось с доминированием условно-патогенных микроорганизмов. Согласно имеющимся данным, это состояние может повышать вероятность возникновения как специфических, так и неспецифических воспалительных заболеваний вульвы, влагалища и органов таза, а также риск осложненного течения беременности, включая ПР и ПРПО [4; 6; 7; 14; 21; 47; 229; 230; 240; 241]. С помощью бинарной логистической регрессии нами была построена прогностическая модель, позволяющая определить вероятность развития ПРПО с учётом относительной представленности бактерий рода *Lactobacillus* и *Staphylococcus* (патент № 2763707). Значение AUC составило 93,35%. Чувствительность модели – 90,0 %, специфичность – 87,8%.

Rayne et al. был разработан подобный алгоритм, позволяющий рассчитать риск спонтанных ПР в сроке менее 37 и 34 недель (Se 37,9 и 44,4% соответственно) на основании наличия в микробиоме влагалища бактерий видов *Gardnerella vaginalis*, *Lactobacillus iners*, *Ureaplasma parvum* и *Fusobacterium nucleatum*, отличающийся определением наличия вышеперечисленных микроорганизмов на фоне снижения *L. crispatus/gasseri/jensenii* менее 20 000 копий 16S рНК [20].

Yan et al. предложили для расчёта риска ПРПО использовать модель, предусматривающую наличие бактерий *Ochrobactrum spp.*, *Prevotella timonensis* и *Gardnerella vaginalis* на фоне снижения относительной представленности бактерий вида *L.crispatus* [21]. Theis et al. представили доказательства роли бактерии рода *Sneathia* в патогенезе ПРПО и спонтанных ПР [22]. Многими исследователями

подчёркивается роль *Ureaplasma spp.* в качестве самостоятельного микробного фактора в развитии ПРПО и последующих осложнений [2; 143; 193–206].

Таким образом, большинство авторов однозначно сходятся во мнении о неблагоприятном влиянии дефицита лактобактерий на риск развития ПРПО при недоношенной беременности. Роль условно-патогенных микроорганизмов в генезе ПРПО всё ещё продолжает изучаться.

На следующем этапе мы определили ассоциации между особенностями течения беременности и родов после ПРПО в 22–27<sup>6</sup> недель (срок беременности при ПРПО, длительность безводного периода, ИАЖ, хориоамнионит, срок беременности при родоразрешении, предлежание плода, метод родоразрешения, масса новорождённого) и перинатальными исходами. Была определена зависимость массы тела новорождённого от срока родов. Установлено, что пролонгирование беременности на одну неделю приводит к увеличению массы новорождённого на 145,77 г. Пролонгирование беременности при отсутствии признаков инфекционно-воспалительного процесса и, соответственно, обусловленное этим увеличение длительности безводного периода сопровождалось рождением новорождённых с большей массой ( $r = 0,5 (0,22, 0,70)$ ,  $p = 0,001$ ), без повышения риска хориоамнионита или сепсиса новорождённых. Результаты большинства исследований согласуются с нашими данными и говорят об отсутствии значимого влияния длительного безводного периода на перинатальные исходы [44; 102–104]. Другими авторами было показано улучшение перинатальных исходов, вплоть до снижения риска неонатального сепсиса, с увеличением латентного периода [44; 105–107].

Однако в ряде других исследований, оценивающих преимущества и недостатки выжидательной тактики, имеются данные о неблагоприятном влиянии маловодия [110; 112; 113; 116] и хориоамнионита при ПРПО [115]. Показано, что безводный период более семи дней ассоциирован с ранним неонатальным сепсисом, вызванным грамотрицательными бактериями [242].

Несмотря на имеющиеся данные о возможном неблагоприятном влиянии маловодия, длительного безводного периода и их последствий, в целом

руководства ведущих акушерско-гинекологических сообществ (RCOG, SOGC, CNGOF), а также клинические рекомендации «Преждевременные роды» МЗ РФ (2020 г.) рекомендуют придерживаться выжидательной тактики при ПРПО до 28 недель [124–126]. Условием динамического наблюдения является удовлетворительное состояние матери и плода при отсутствии признаков инфекционного процесса.

Согласно нашему исследованию, лейкоцитоз в общем анализе крови беременной ( $p = 0,02$ ) и увеличение уровня С-реактивного белка ( $p = 0,001$ ) были ассоциированы с хориоамнионитом. При увеличении уровня лейкоцитов до  $15 \times 10^9$  и более риск хориоамнионита был выше в 6,67 раза (ОШ = 6,67, 95%-ный ДИ: [1,14; 73,03],  $p = 0,02$ ), при увеличении уровня С-реактивного белка до 30 мг/л и более – в 28,11 раза (ОШ = 28,11, 95%-ный ДИ: [1,51; 521,95],  $p = 0,001$ ).

Полученные результаты согласуются с данными Musilova et al., которые показали, что наличие внутриутробной инфекции и хориоамнионита при ПРПО ассоциировано с высокими концентрациями СРБ [243]; а также частично согласуются с данными Sim et al., показавшими, что уровень СРБ менее 1 мг/дл (низкий) ассоциирован с хорошими показателями выживаемости [119].

Отдельным предметом для дискуссий является метод родоразрешения у беременных при ПРПО в сверхранние сроки.

Нами было показано, что у беременных с ПРПО в сроки 22–27<sup>6</sup> недель естественные роды ассоциированы с риском рождения ребёнка с оценкой по шкале Апгар равной 1 баллу и менее ( $p = 0,04$ ), а также с развитием ВЖК (ОШ = 5,07, 95%-ный ДИ: [1,06; 28,37],  $p = 0,02$ ). При естественных родах с тазовым предлежанием плода ( $n = 19$ ) в 2,99 раза выше риск интранатальной или ранней неонатальной смерти (ОШ = 87,00, 95%-ный ДИ: [2,99; 2532,08],  $p = 0,003$ , с поправкой Холдейна).

Согласно рекомендациям ВОЗ, опубликованным в 2015 г., плановое кесарево сечение при тазовом предлежании не рекомендуется в связи с отсутствием доказательств улучшения перинатальных исходов у недоношенных детей. Метод определяется по общим акушерским показаниям [127]. Однако наши данные о

преимущество кесарева сечения для детей, рождённых крайне преждевременно, полностью или частично согласуются с результатами масштабных исследований, представленных в 2017, 2018 и 2019 гг. [244–246]. По данным метаанализа, проведённого в 2018 г., в который вошли 15 исследований и 12 335 новорождённых, было установлено, что кесарево сечение связано со снижением риска смерти на 41% и риска тяжёлого ВЖК на 49% у реанимированных детей с тазовым предлежанием, рождённых ранее 28-й недели [245].

В другом европейском когортном исследовании (2019 г.), в котором проанализировали одноплодные спонтанные роды при тазовом предлежании в сроках гестации 24–31 неделя, было показано, что кесарево сечение ассоциировано с низкой заболеваемостью и смертностью новорождённых [246].

Результатом, отражающим правильность выбранной тактики и проводимых мероприятий, являются показатели неонатальной заболеваемости и смертности. Выживаемость новорождённых более 28 дней в нашем исследовании составила 75%, смертность – 25%. Наивысшая смертность наблюдалась у детей, у которых ПРПО произошло в 22 - 23<sup>6</sup> недели (60%), в 24–25<sup>6</sup> недель (33,3%), в то время как в сроке беременности 26–27<sup>6</sup> недель показатель смертности был минимальный - 5%.

Наши данные в целом согласуются с результатами других работ, которые показали, что дети, рожденные до 28 недель беременности, имеют шанс на выживание примерно в 60%, хотя этот показатель может варьироваться в зависимости места оказания медицинской помощи. Esteves et al. (Бразилия) показали, что после ПРПО в сроке от 18 до 26 недель новорождённые имели высокую заболеваемость и смертность (54%), а единственным значимым независимым предиктором тяжёлых неблагоприятных неонатальных исходов была масса тела при рождении [100]. По данным Sim et al. (Австралия), у женщин с ПРПО ранее 24 недель общая частота живорождения составила 63,6%, а показатель выживаемости до выписки – 44,9% [119]. Lorthé et al. (Франция) показали, что выживаемость в течение двух лет без церебрального паралича была крайне низкой при ПРПО в 22 и 23 недели, но достигала приблизительно 60 и 75% при ПРПО в 24

и 25 недель соответственно [117].

Далее в нашем исследовании мы оценивали связь изменений в микробиоме влагалища с особенностями течения беременности после ПРПО в 22–27<sup>6</sup> недель. Мы учитывали факторы, такие как срок беременности при ПРПО, длительность безводного периода, хориоамнионит и показатели крови, срок беременности при родоразрешении, масса новорождённого, степень асфиксии новорождённого, а также возникновение перинатальных осложнений (степень асфиксии новорождённого, заболеваемость, смертность). Благодаря применению методов секвенирования, нам удалось выявить определенные роды и виды бактерий, связанные с исходами перинатального периода.

С рождением детей с высокой оценкой по шкале Апгар было ассоциировано наличие в микробиоме влагалища *Lactobacillus gasseri* (а также *fermentum*, *reuteri* и *vaginalis*) ( $p = 0,04$ ) и *Lactobacillus jensenii* (а также *fornicalis* и *psittaci*) ( $p = 0,04$ ). Наличие в вагинальных образцах перечисленных видов бактерий соответствует сообществам CST II и CST V типов по классификации VALENCIA [23], которые характеризуются доминированием *L. gasseri* и *L. jensenii* соответственно. Согласно данным других исследований, положительная корреляция отмечена между оценкой по шкале Апгар и *Actinomyces neuii* и *Anoxybacillus flavithermus* во влагалище, отрицательная между оценкой по шкале Апгар и *Bacteroides plebeius*, *Bifidobacterium pseudopodium* и *Staphylococcus petrasii* [247].

В нашем исследовании с неблагоприятными перинатальными исходами были ассоциированы бактерии рода *Ureaplasma* и *Dialister* в микробиоме влагалища, а также высокий индекс разнообразия Шеннона во влагалищном микробиоме ( $p < 0,001$ ).

Согласно нашим данным, у беременных с ПРПО в 22–27<sup>6</sup> недель развитие хориоамнионита было связано с изменениями во влагалищном микробиоме. Мы наблюдали увеличение относительной численности бактерий рода *Dialister* ( $p = 0,048$ ) и обнаружение бактерий рода *Ureaplasma* ( $p = 0,04$ ). Эти данные совпадают с выводами работы Suzuki et al., которые также выявили, что присутствие бактерий *Ureaplasma* во влагалище представляет собой значимый риск для развития

хориоамнионита у глубоко недоношенных новорожденных, рождённых после ПРПО на сроке менее 28 недель (ОШ = 9,5, 95%-ный ДИ: [1,10; 82,00],  $p = 0,041$ ) [16].

Согласно результатам нашего исследования, у пациенток с высоким индексом разнообразия Шеннона во влагалищном микробиоме дети чаще имели сепсис новорождённых (0,9 (0,58; 1,22); 1.51 (0,98; 2,16),  $p = 0.02$ ). Эти результаты частично согласуются с результатами Guo al., в которых было показано, что высокий индекс разнообразия Шеннона был ассоциирован с развитием хориоамнионита. При этом в микробиоме влагалища наблюдалось увеличение содержания таких микроорганизмов, как *Dialister*, *Prevotella*, *Ligilactobacillus* и *Anaerococcus* [248].

Другие исследователи выяснили, что неонатальный сепсис, возникающий после ПРПО, связан со снижением относительного уровня лактобактерий и увеличением количества бактерий рода *Sneathia* [130]. Кроме того, у женщин была отмечена колонизация влагалища бактериями видов *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* [249], а также другими энтеробактериями [191].

В нашем исследовании была проведена корреляция между характеристиками микробиома при ПРПО в 22–27<sup>6</sup> недель и перинатальными исходами. Результаты показали, что состояние биоценоза, при котором наблюдается увеличение бактерий рода *Ureaplasma*, связано с неонатальной смертностью новорождённых. Установлено, что присутствие *Ureaplasma (parvum u urealyticum)* в микробиоме влагалища у женщин в указанный период увеличивает риск неонатальной смертности в 18 раз (ОШ = 18,45, 95%-ный ДИ: [1,09; 343,37],  $p = 0,007$ ). А частота встречаемости бактерий рода *Ureaplasma* была выше у женщин с меньшим сроком беременности при ПРПО ( $p = 0,02$ ), с меньшим сроком при родоразрешении ( $p = 0,03$ ), а также с хориоамнионитом, подтверждённым патоморфологически (ОШ = 6,31, 95%-ный ДИ: [1,08; 77,47],  $p = 0,04$ ).

О связи между бактериями рода *Ureaplasma* в отделяемом влагалища при ПРПО, низким сроком беременности при родоразрешении и массой тела новорождённого сообщили Paramel Jayaprakash et al. [192]. Другими авторами были

выявлены ассоциации между наличием *Ureaplasma* в микробиоме влагалища и неонатальной смертностью, заболеваемостью, включая сепсис, ВЖК, бронхолёгочную дисплазию, что согласуется с результатами нашего исследования [204; 207–219].

С учётом срока беременности, данных о составе микробиома влагалища и проведённой антибактериальной терапии нами была рассчитана модель для прогноза неонатальной смерти. Полученная AUC (площадь под кривой) составила 90,17%, что говорит о чрезвычайно высокой прогностической силе модели. Оптимальный баланс чувствительности (70%) и специфичности (93,33%) достигается при пороговом уровне в 52,36%. Диагностическая точность модели составляет 87,50%. Было показано, что отсутствие терапии эритромицином при выявлении бактерий рода *Ureaplasma* в отделяемом влагалища увеличивает вероятность неонатальной смерти в среднем в 8,29 раза (ОШ = 8,29, 95%-ный ДИ: [1,31; 77,43],  $p = 0,035$ ) и остаётся статистически значимым вне зависимости от срока беременности при родоразрешении.

Аналогичной модели в опубликованных исследованиях мы не встретили. Однако стоит отметить, что важность подбора антибактериальной терапии при ПРПО также была описана в рекомендациях ВОЗ [127], в руководствах ведущих сообществ акушеров-гинекологов [123–126], а также отдельными исследователями [100; 108; 129; 130; 250].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Главной целью при ПРПО в 22–27<sup>6</sup> недель, является адекватная стратегия и индивидуально подобранное лечение, направленные на минимизацию перинатальных рисков и смертности. Результаты нашего исследования подтвердили эффективность продления беременности при данных условиях на сроках 22–27<sup>6</sup> недель.

Была продемонстрирована клиническая важность применения выжидательной тактики и её влияние на перинатальные исходы. Также было оценено значение положения плода при различных методах родоразрешения и выявлено увеличение неблагоприятных исходов при естественных родах, в том числе в тазовом предлежании. Благодаря изучению состава микробиома влагалища на основании секвенирования 16S рРНК отделяемого из влагалища в ходе нашей работы были установлены предикторы развития осложнений: снижение относительной представленности бактерий рода *Lactobacillus*, увеличение *Staphylococcus*, увеличение *Dialister* и *Ureaplasma*. Разработан алгоритм ведения пациенток с ПРПО в 22 – 27<sup>6</sup> недель, позволяющий оценить риск неблагоприятных перинатальных исходов, включая неонатальную смерть (при индексе выше 53), основанный на оценке клиничко-лабораторных показателей, микробиома влагалища, срока беременности и метода родоразрешения. Знание и применение разработанного алгоритма позволит подобрать адекватную тактику ведения беременных при ПРПО в 22–27<sup>6</sup> недель и персонализировать каждое назначение.

## ВЫВОДЫ

1. Факторами риска преждевременного разрыва плодных оболочек в 22–27<sup>6</sup> недель являются рецидивирующая угроза выкидыша (ОР = 1,9), острый вагинит (ОР = 1,83) и бактериальный вагиноз (ОР = 1,82) в течение настоящей беременности; при этом соматические заболевания и отягощенный акушерский анамнез женщины не влияют на частоту преждевременного разрыва плодных оболочек в эти сроки беременности.

2. В патогенезе преждевременного излития околоплодных вод в 22–27<sup>6</sup> недель имеют значение особенности генома бактерий влагалища (по сравнению с микробиомом, исследованным в сопоставимые сроки у беременных, родоразрешенных в срок): высокий индекс альфа-разнообразия (индекс Шеннона 1,24 (0,73; 2,01) и 0,51 (0,15; 0,82), соответственно,  $p < 0,001$ ), низкая относительная представленность бактерий рода *Lactobacillus* (10,6 (0,78; 44,3) и 87,7 (63,1; 97,3), соответственно,  $p < 0,001$ ) и доминирование бактерий, соответствующих IV типу вагинальных микробных сообществ по классификации VALENCIA.

3. Способ родоразрешения у беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек в 22–27<sup>6</sup> недель является фактором, определяющим степень риска неблагоприятных перинатальных исходов: при родоразрешении через естественные родовые пути по сравнению с оперативным родоразрешением выше риск рождения детей в тяжёлой асфиксии (ОШ 12,48,  $p = 0,04$ ) и с внутрижелудочковыми излияниями (ОШ 5,07,  $p = 0,02$ ), а при естественных родах в тазовом предлежании в три раза выше риск интранатальной и ранней неонатальной гибели (ОШ = 87,00, 95%-ный ДИ: [2,99; 2532,08],  $p = 0,003$ , с поправкой Холдейна).

4. Факторами риска неонатальной смертности являются: срок беременности менее 25 недель на момент преждевременного разрыва плодных оболочек (ОШ = 7,2, 95%-ный ДИ: [1,25; 55,24],  $p = 0,02$ ) и менее 27 недель на момент родов (ОШ = 9,33, 95%-ный ДИ: [1,65; 52,92],  $p = 0,009$ ), а также вес новорождённого менее 800 г (ОШ = 10,71, 95%-ный ДИ: [1,75; 88,25],  $p = 0,003$ ).

5. Фактором риска развития хориоамнионита у беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек в 22–27<sup>6</sup> недель является увеличение относительной представленности в микробиоме влагалища бактерий рода *Dialister* (ОШ = 5,00,  $p = 0,03$ ) и *Ureaplasma* (ОШ = 6,31,  $p = 0,04$ ); антенатальным фактором риска развития сепсиса новорождённого – увеличение индекса альфа-разнообразия Шеннона родов бактерий по сравнению с новорождёнными, не имеющими сепсиса (1,51 (0,98; 2,16) и 0,9 (0,58; 1,22) соответственно,  $p = 0,02$ ).

6. Факторами риска неонатальной смертности при преждевременном разрыве плодных оболочек в 22–27<sup>6</sup> недель по сравнению с выжившими новорождёнными являются наличие в микробиоме влагалища у беременных в момент излития околоплодных вод бактерий рода *Ureaplasma* (ОШ = 18,45,  $p = 0,007$ ) и увеличение относительной представленности бактерий рода *Ureaplasma* (ОШ = 21,0,  $p = 0,02$ ).

7. Разработан алгоритм ведения беременных при преждевременном разрыве плодных оболочек в 22–27<sup>6</sup> недель, позволяющий оценить риск неблагоприятных перинатальных исходов, включая неонатальную смерть (при индексе выше 53), основанный на оценке клинико-лабораторных показателей, микробиома влагалища, метода родоразрешения и срока беременности на момент родов.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В группу риска по развитию преждевременного разрыва плодных оболочек в 22–27<sup>6</sup> недель следует включать беременных с рецидивирующей угрозой выкидыша, острым вагинитом, бактериальным вагинозом.

2. При выявлении бактериального вагиноза и/или вагинита во время беременности рекомендовано обследование беременных на наличие в отделяемом влагалища бактерий рода *Ureaplasma* и *Dialister* методом количественной ПЦР, а также микробиологическим методом с определением чувствительности к антибиотикам.

3. При отсутствии признаков хориоамнионита у беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек в 22–27<sup>6</sup> недель рекомендована выжидательная тактика с применением антибактериальной терапии и ПЦР-исследование отделяемого заднего свода влагалища для выявления ДНК бактерий рода *Dialister* и *Ureaplasma*.

4. При обнаружении бактерий рода *Dialister* и *Ureaplasma* в отделяемом из заднего свода влагалища у пациенток с преждевременным разрывом плодных оболочек в 22–27<sup>6</sup> недель рекомендуется применять алгоритм лечения, предусматривающий подбор индивидуальной антибактериальной терапии: при выявлении бактерий рода *Ureaplasma* рекомендована терапия эритромицином, бактерий рода *Dialister* – терапия амоксициллином; после получения результатов микробиологического исследования возможна коррекция антибактериальной терапии согласно чувствительности.

4. При тазовом предлежании плода у беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек в 22–27<sup>6</sup> недель родоразрешение рекомендовано проводить путём операции кесарева сечения.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

На основании проведенного исследования были выявлены особенности микробиома влагалища, предрасполагающие к развитию ПРПО в сверхранние сроки гестации. Также установлены антенатальные факторы риска неблагоприятных перинатальных исходов при ПРПО в 22–276 недель, среди которых, наряду с акушерскими факторами, весомый вклад вносят особенности микробиома влагалища.

Полученные результаты могут послужить основой для проведения новых исследований, в том числе полногеномного секвенирования микробиома влагалища в I триместре и при планировании беременности, что позволит провести соответствующую коррекцию выявленных нарушений и профилактировать развитие ПРПО в сроки до 28 недель беременности.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БЛД – бронхолёгочная дисплазия  
 ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние  
 ДИ – доверительный интервал  
 ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота  
 ИАЖ – индекс амниотической жидкости  
 ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких  
 ИЦН – истмико-цервикальная недостаточность  
 ММП – матриксная металлопротеиназа  
 ОШ – отношение шансов  
 ОР – отношение рисков  
 ОРИТН – отделение реанимации и интенсивной терапии новорождённых  
 ПВК – перивентрикулярное кровоизлияние  
 ПР – преждевременные роды  
 ПРПО – преждевременный разрыв плодных оболочек  
 РХГ – ретрохориальная гематома  
 СОЭ – скорость оседания эритроцитов  
 СФВО – синдром фетального воспалительного ответа  
 ПЦР – полимеразная цепная реакция  
 УЗИ – ультразвуковое исследование  
 CST – англ. community state type (микробное сообщество)  
 IL – англ. interleukin (интерлейкин)  
 MAPK – англ. mitogen-activated protein kinase (митоген-активируемая протеинкиназа)  
 SNP – англ. single nucleotide polymorphism (однонуклеотидный полиморфизм)  
 TLR – англ. Toll-like receptor (Toll-подобный рецептор)  
 TNF – англ. tumor necrosis factor (фактор некроза опухоли)  
 VALENCIA – англ. VAGinal community state type Nearest Centroid classifier  
 (классификация вагинальных микробных сообществ по основному центроиду)  
 16S рРНК –рибонуклеиновая кислота малой субъединицы рибосомы прокариот с коэффициентом седиментации 16 единиц Сведберга

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Иванов, Д. О. История и перспективы показателя перинатальной смертности в России (обзор литературы) / Д. О. Иванов, В. В. Ветров, Л. В. Курдынко // Педиатр. – 2022. – Т. 13. – № 1. – С. 5–18. – Doi 10.17816/PED1315-18.

2. Mid-trimester preterm premature rupture of membranes (PPROM): etiology, diagnosis, classification, international recommendations of treatment options and outcome / M. Tchirikov, N. Schlabritz-Loutsevitch, J. Maher [et al.] // Journal of Perinatal Medicine. – 2018. – Vol. 46. – P. 465–488. – Doi: 10.1515/jpm-2017-0027.

3. Estimated fetal weight and severe neonatal outcomes in preterm prelabor rupture of membranes / J.R. Duncan, K.M. Dorsett, M.M. Aziz [et al.] // J Perinat Med – 2020. – Vol. 48, № 7. – P. 687-693. – Doi: 10.1515/jpm-2019-0474.

4. Микробиологические особенности и перинатальные исходы у пациенток с досрочным преждевременным разрывом плодных оболочек и маловодием / О. М. Чистякова, В. М. Червинец, Ю. В. Червинец [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2022. – Т. 71, № 4. – С. 75–84. – Doi: 10.17816/JOWD105169.

5. Лечение дисбиотических нарушений влагалища у беременных перед родами / В. Л. Тютюнник, А. А. Балущкина, О. И. Михайлова, Н. Е. Кан // Медицинский совет. – 2019. – № 13. – С. 64–69.

6. Особенности лечения бактериального вагиноза при беременности / В. Л. Тютюнник, О. И. Михайлова, Н. Е. Кан, Д. Д. Мирзабекова // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16, № 14. – С. 171–177.

7. Анаэробный дисбиоз цервикального канала как фактор риска преждевременного разрыва плодных оболочек / М. А. Каганова, Н. В. Спиридонова, В. А. Петянова [и др.] // Аспирантский вестник Поволжья. – 2021. – № 1–2. – С. 100–109. – Doi 10.55531/2072-2354.2021.21.1.100-109.

8. Болдырева, М. Н. Диагностические возможности метода ПЦР в режиме реального времени для оценки биоты и локального воспаления в тканях

урогенитального тракта / М. Н. Болдырева, Г. Р. Байрамова, О. В. Бурменская // Справочник заведующего КДЛ. – 2015. – № 1. – С. 9–17.

9. Cervical microbiota in women with preterm prelabor rupture of membranes / М. Kacerovsky, F. Vrbacky, R. Kutova [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 10. – P. e0126884.

10. The NIH Human Microbiome Project / NIH HMP Working Group // Genome Res. – 2009. – Vol. 19, № 12. – P. 2317–2323. – Doi: 10.1101/gr.096651.109. Epub 2009 Oct 9.

11. The Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium. The Integrative Human Microbiome Project // Nature. – 2019. – Vol. 569. – P. 641–648. URL: <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1238-8>.

12. A narrative review discussing the obstetric repercussions due to alterations of personalized bacterial sites developed within the vagina, cervix, and endometrium / B. Doroftei, O. D. Ilie, T. Armeanu [et al.] // J. Clin. Med. – 2023. – Vol. 12, № 15. – P. 5069. – Doi: 10.3390/jcm12155069.

13. Vaginal bacterial load in the second trimester is associated with early preterm birth recurrence: a nested case-control study / L. Goodfellow, M. C. Verwijs, A. Care [et al.] // BJOG. – 2021. – Vol. 128, № 13. – P. 2061–2072. – Doi: 10.1111/1471-0528.16816.

14. Sterile and microbial-associated intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes / R. Romero, J. Miranda, P. Chaemsaihong [et al.] // J. Matern. Fetal Neonatal Med. – 2015. – Vol. 28. – P. 1394–1409.

15. Persistent microbial dysbiosis in preterm premature rupture of membranes from onset until delivery / E. A. Baldwin, M. Walther-Antonio, A. M. MacLean [et al.] // PeerJ. – 2015. – Vol. 3. – P. e1398. Doi: 10.7717/peerj.1398.

16. Vaginal Ureaplasma species increase chorioamnionitis in very preterm infants with preterm premature rupture of the membranes at < 28 weeks of gestation / Y. Suzuki, K. Horie, Y. Yada [et al.] // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2018. – Vol. 37, № 12. – P. 2371–2380. – Doi: 10.1007/s10096-018-3385-5.

17. Li, Y.Y. Pathogens in preterm prelabour rupture of membranes and erythromycin for antibiotic prophylaxis: a retrospective analysis / Y.Y. Li, C. W. Kong, W. W. K. To // *Hong Kong Med. J.* – 2019. – Vol. 25, № 4. – P. 287–294. – Doi: 10.12809/hkmj197991.
18. Гусейнова, Г. Э. Прогнозирование и оптимизация тактики ведения пациенток с преждевременным разрывом плодных оболочек при преждевременных родах: дис. .. канд. мед. наук / Г. Э. Гусейнова. – М., 2020. – 128 с.
19. Bennett, P.R. Vaginal microbiome in preterm rupture of membranes / P. R. Bennett, R. G. Brown, D. A. MacIntyre // *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* – 2020. – Vol. 47, № 4. – P. 503–521. – Doi: 10.1016/j.ogc.2020.08.001.
20. A specific bacterial DNA signature in the vagina of Australian women in midpregnancy predicts high risk of spontaneous preterm birth (the Predict1000 study) / M. S. Payne, J. P. Newnham, D. A. Doherty [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2021. – Vol. 224, № 2. – P. 206.e1–206.e23. – Doi: 10.1016/j.ajog.2020.08.034.
21. Alterations in the vaginal microbiota of patients with preterm premature rupture of membranes / C. Yan, F. Hong, G. Xin [et al.] // *Front. Cell Infect. Microbiol.* – 2022. – Vol. 12. – P. 858732. – Doi: 10.3389/fcimb.2022.858732.
22. Sneathia: an emerging pathogen in female reproductive disease and adverse perinatal outcomes / K. R. Theis, V. Florova, R. Romero [et al.] // *Crit. Rev. Microbiol.* – 2021. – Vol. 47, № 4. – P. 517–542. – Doi: 10.1080/1040841X.2021.1905606.
23. VALENCIA: a nearest centroid classification method for vaginal microbial communities based on composition / M. T. France, B. Ma, P. Gajer [et al.] // *Microbiome.* – 2020. – Vol. 8, № 1. – P. 166. – Doi: 10.1186/s40168-020-00934-6.
24. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю “акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)”». – URL: <https://minzdrav.gov.ru/documents/9154-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-1-noyabrya-2012-g-572n-ob-utverzhdanii-poryadka-okazaniya-meditsinskoj-pomoschi-po-profilyu-akus>.
25. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 октября 2020 г.

№ 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология"». – URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202011130037>.

26. Клинические рекомендации (протокол лечения) «Преждевременные роды» (2013). – URL: [https://rokptd.ru/uploads/userfiles/organization\\_267/klinictskie-rekomendacii/15\(1\).pdf](https://rokptd.ru/uploads/userfiles/organization_267/klinictskie-rekomendacii/15(1).pdf).

27. Клинические рекомендации (протокол лечения): «Преждевременные роды» (2020). – URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/331\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/331_1).

28. Клинические рекомендации (протокол лечения) «Оказание медицинской помощи при одноплодных родах в затылочном предлежании (без осложнений) и в послеродовом периоде» (2014). – URL: [https://library.mededtech.ru/rest/documents/rody\\_zad\\_2014\\_5/](https://library.mededtech.ru/rest/documents/rody_zad_2014_5/).

29. Клинические рекомендации (протокол лечения) «Нормальная беременность» (2020). – URL: <https://louhicrb.ru/wp-content/uploads/2023/02/klinicheskie-rekomendaczii-2022g.pdf>.

30. Клинические рекомендации (протокол лечения) «Кесарево сечение. Показания, методы обезболивания, хирургическая техника, антибиотикопрофилактика, ведение послеоперационного периода» (2014). – URL: <https://rokptd.ru/uploads/userfiles/shared/StandartMed/Protokol-acusher/3.pdf>.

31. Клинические рекомендации (протокол лечения) «Роды одноплодные, родоразрешение путём кесарева сечения» (2020). – URL: <https://www.arfpoint.ru/wp-content/uploads/2021/06/kr-kesarevo-sechenie.pdf>.

32. Клинические рекомендации (протокол лечения) «Тазовое предлежание плода» (2017). – URL: <https://legalacts.ru/doc/pismo-minzdrava-rossii-ot-18052017-n-15-4102-3299-o-napravlenii/>.

33. Клинические рекомендации (протокол лечения) «Тазовое предлежание плода» (2020). – URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/626\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/626_1).

34. Goldenfeld, N. Retrospective: Carl R. Woese (1928–2012) / Goldenfeld N., N. R. Pace // *Science*. – 2013. – Vol. 339. – P. 661.

35. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing /

R Foundation for Statistical Computing, Vienna. 2014. – URL: <https://www.gbif.org/ru/tool/81287/r-a-language-and-environment-for-statistical-computing>.

36. DADA2: High-resolution sample inference from Illumina amplicon data / B. J. Callahan, P. J. McMurdie, M. J. Rosen [et al.] // *Nat. Methods*. – 2016. – Vol. 13, № 7. – P. 581–583. – Doi:10.1038/nmeth.3869.

37. The SILVA ribosomal RNA gene database project: improved data processing and web-based tools // C. Quast, E. Pruesse, P. Yilmaz [et al.] // *Nucleic Acids Res.* – 2013. – Vol. 41. – P. D590–D596. – Doi:10.1093/nar/gks1219.

38. Born too soon: decade of action on preterm birth. – Geneva: WHO, 2023. – 108 p.

39. A predictive neonatal mortality score for women with premature rupture of membranes after 22–27 weeks of gestation / M. E., M. Luisin, J. Chevreau [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2019. – Vol. 32, № 2. – P. 258–264. – Doi: 10.1080/14767058.2017.1378327. Epub 2017 Sep 26.

40. Early neurodevelopmental outcomes after previable preterm prelabour rupture of membranes (pPPROM) / C. L. Pylypjuk, K. Nickel, C. Day [et al.] // *Case Rep. Pediatr.* – 2022. – Vol. 2022. – P. 3428841. – Doi: 10.1155/2022/3428841. PMID: 36193210;

41. Pylypjuk, C., Perinatal outcomes and influence of amniotic fluid volume following previable, preterm prelabor rupture of membranes (pPPROM): A historical cohort study / C. Pylypjuk, L. Majeau // *Int. J. Womens Health*. – 2021. – Vol. 13. – P. 627–637. – Doi: 10.2147/IJWH.S303120.

42. Neonatal survivability following previable PPRM after hospital readmission for intervention / F. LeMoine, R. C. Moore, A. Chapple [et al.] // *AJP Rep.* – 2020. – Vol. 10, № 4. – P. e395–e402. – Doi: 10.1055/s-0040-1721421.

43. Sim, W. H. Maternal and neonatal outcomes following expectant management of preterm prelabor rupture of membranes before viability / W. H. Sim, H. Ng, P. Sheehan // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2020. – Vol. 33, № 4. – P. 533–541. – Doi: 10.1080/14767058.2018.1495706.

44. The effects of latency period in PPRM cases managed expectantly / E. Baser, D. Aydogan Kirmizi, D. Ulubas Isik [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2020. – Vol. 33, № 13. – P. 2274–2283. – Doi: 10.1080/14767058.2020.1731465.
45. Latency duration of preterm premature rupture of membranes and neonatal outcome: a retrospective single-center experience / H. Müller, A. C. Stähling, N. Bruns [et al.] // *Eur. J. Pediatr.* – 2022. – Vol. 181, № 2. – P. 801–811. – Doi: 10.1007/s00431-021-04245-2.
46. The preterm cervix reveals a transcriptomic signature in the presence of premature prelabor rupture of membranes / S. Makieva, A. Dubicke, S. Fio Rinaldi [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2017. – Vol. 216, № 6. – P. 602.e1–602.e21. – Doi: 10.1016/j.ajog.2017.02.009.
47. Infection-induced thrombin production: a potential novel mechanism for preterm premature rupture of membranes (PPROM) / L. Feng, T. K. Allen, W. P. Marinello, A. P. Murtha // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 219, № 1. – P. 101.e1–101.e12. – Doi: 10.1016/j.ajog.2018.04.014.
48. 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. Poletini, L. S. Richardson // *Semin. Immunopathol.* – 2020. – Vol. 42, № 4. – P. 431–450. – Doi: 10.1007/s00281-020-00808-x.
49. Menon, R. Fetal membrane architecture, aging and inflammation in pregnancy and parturition / R. Menon, L. S. Richardson, M. Lappas // *Placenta.* – 2019. – Vol. 79. – P. 40–45. – Doi: 10.1016/j.placenta.2018.11.003.
50. Spontaneous preterm birth: Involvement of multiple feto-maternal tissues and organ systems, differing mechanisms, and pathways / M. S. Vidal Jr, R. C. V. Lintao, M. E. L. Severino [et al.] // *Front. Endocrinol.* – 2022. – Vol. 13. – P. 1015622. – Doi: 10.3389/fendo.2022.1015622.
51. The human chorion contains definitive hematopoietic stem cells from the fifteenth week of gestation / M. O. Muench, M. Kapidzic, M. Gormley [et al.] // *Development.* – 2017. – Vol. 144, № 8. – P. 1399–1411.
52. Redefining 3Dimensional placental membrane microarchitecture using

multiphoton microscopy and optical clearing / L. Richardson, G. Vargas, T. Brown [et al.] // *Placenta*. – 2017. – Vol. 53. – P. 66–75.

53. Menon, R. Preterm prelabor rupture of the membranes: A disease of the fetal membranes / R. Menon, L. S. Richardson // *Semin. Perinatol.* – 2017. – Vol. 41, № 7. – P. 409–419. – Doi: 10.1053/j.semperi.2017.07.012.

54. Discovery and characterization of human amniochorionic membrane microfractures / L. S. Richardson, G. Vargas, T. Brown [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2017. – Vol. 187, № 12. – P. 2821–2830. – Doi: 10.1016/j.ajpath.2017.08.019.

55. Richardson, L. Characteristics, properties, and functionality of fetal membranes: an overlooked area in the field of parturition / L. Martin, L. Richardson, R. Menon // *Encyclopedia of Reproduction*. – San Diego: Academic Press, 2018. – P. 387–398.

56. Damage-associated molecular pattern markers HMGB1 and cell-free fetal telomere fragments in oxidative-stressed amnion epithelial cell-derived exosomes / S. Sheller-Miller, R. Urrabaz-Garza, G. Saade, R. Menon // *Journal of Reproductive Immunology*. – 2017. – Vol. 123. – P. 3–11.

57. A distinct mechanism of senescence activation in amnion epithelial cells by infection, inflammation, and oxidative stress / C. L. Dixon, L. Richardson, S. Sheller-Miller [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2018. – Vol. 79, № 3. – Doi: 10.1111/aji.12790.

58. Oxidative stress induces p38MAPK-dependent senescence in the fetomaternal interface cells / J. Jin, L. Richardson, S. Sheller-Miller [et al.] // *Placenta*. – 2018. – Vol. 67. – P. 15–23. – Doi: 10.1016/j.placenta.2018.05.008.

59. Poletti, J. Oxidative stress induces senescence and sterile inflammation in murine amniotic cavity / J. Poletti, L. S. Richardson, R. Menon // *Placenta*. – 2018. – Vol. 63. – P. 26–31. – Doi: 10.1016/j.placenta.2018.01.009.

60. Oxidative stress-induced TGF-beta/TAB1-mediated p38MAPK activation in human amnion epithelial cells / L. Richardson, C. L. Dixon, L. Aguilera-Aguirre, R. Menon // *Biol. Reprod.* 2018. – Vol. 99, № 5. – P. 1100–1112. – Doi: 10.1093/biolre/iory135.

61. The physiology of fetal membrane weakening and rupture: insights gained from the determination of physical properties revisited / D. Kumar, R. M. Moore, B. M. Mercer [et al.] // *Placenta*. – 2016. – Vol. 42. – P. 59–73.
62. Perinatal outcome in pregnancy with polyhydramnios in comparison with normal pregnancy in department of obstetrics at Shiraz University of Medical Sciences / N. Asadi, A. Khalili, Z. Zarei [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2018. – Vol. 31, № 13. – P. 1696–1702. – Doi: 10.1080/14767058.2017.1325864.
63. Stretch, scratch, and stress: Suppressors and supporters of senescence in human fetal membranes / L.S. Richardson, E. Radnaa, R. Urrabaz-Garza [et al.] // *Placenta*. – 2020. – Vol. 99. – P. 27–34. – Doi: 10.1016/j.placenta.2020.07.013.
64. New approaches suggest term and preterm human fetal membranes may have distinct biomechanical properties / S. Bhunia, S. O'Brien, Y. Ling [et al.] // *Sci. Rep.* – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 5109. – Doi: 10.1038/s41598-022-09005-2.
65. Cellular immune responses in amniotic fluid of women with preterm labor and intra-amniotic infection or intra-amniotic inflammation / N. Gomez-Lopez, R. Romero, J. Galaz [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2019. – Vol. 82, № 5. – P. e13171. – Doi: 10.1111/aji.13171.
66. Antimicrobial activity of human fetal membranes: From biological function to clinical use / T. Ž. Ramuta, T. Šket, M. Starčič Erjavec, M. E. Kreft // *Front. Bioeng. Biotechnol.* – 2021. – Vol. 9. – P. 691522. – Doi: 10.3389/fbioe.2021.691522.
67. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis / R. Akolekar, J. Beta, G. Picciarelli [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 45. – P. 16–26.
68. 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. – P. 143–157.
69. IL-1 signaling mediates intrauterine inflammation and chorio-decidua neutrophil recruitment and activation / P. Presicce, C. W. Park, P. Senthamarai Kannan [et al.] // *JCI Insight*. – 2018. – Vol. 3, № 6. – P. e98306. – Doi: 10.1172/jci.insight.98306.

PMID: 29563340; PMCID: PMC5926925.

70. Clinical chorioamnionitis at term VII: the amniotic fluid cellular immune response / A. Martinez-Varea, R. Romero, Xu Y [et al.] // *J. Perinat. Med.* – 2017. – Vol. 45, № 5. – P. 523–538. – Doi: 10.1515/jpm-2016-0225.

71. The role of epithelial to mesenchymal transition in human amniotic membrane rupture / C. Janzen, S. Sen, M. Y. Y. Lei [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2017. – Vol. 102. – P. 1261–1269.

72. Menon, R. Fetal membranes, not a mere appendage of the placenta, but a critical part of the fetal-maternal interface controlling parturition / R. Menon, J. J. Moore // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* – 2020. – Vol. 47, № 1. – P. 147–162. – Doi: 10.1016/j.ogc.2019.10.004.

73. Genetics, epigenetics, and transcriptomics of preterm birth / V. G. Jain, N. Monangi, G. Zhang, L. J. Muglia // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2022. – Vol. 88, № 4. – P. e13600. – Doi: 10.1111/aji.13600.

74. Pandey, M. Role of MMP-1, MMP-8 and MMP-9 gene polymorphisms in preterm birth / M. Pandey, S. Awasthi // *J. Genet.* – 2020. – Vol. 99, № 1. – Doi: 10.1007/s12041-019-1161-7.

75. Ancestry informative markers and selected single nucleotide polymorphisms in immunoregulatory genes on preterm labor and preterm premature rupture of membranes: a case control study / B. R. Ramos, N. D. Mendes, A. A. Tanikawa [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2016. – Vol. 16. – P. 30. – Doi: 10.1186/s12884-016-0823-1.

76. Genome and transcriptome profiling of spontaneous preterm birth phenotypes / J. K. Gupta, A. Care, L. Goodfellow [et al.] // *Sci. Rep.* – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 1003. – Doi: 10.1038/s41598-022-04881-0.

77. IL-6 and IL-8: An overview of their roles in healthy and pathological pregnancies / A. Vilotić, M. Nacka-Aleksić, A. Pirković [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol. 23, № 23. – P. 14574. – Doi: 10.3390/ijms232314574.

78. Targeting mechanotransduction mechanisms and tissue weakening signals in the human amniotic membrane / D. W. Barrett, R. K. John, C. Thrasivoulou [et al.] // *Sci.*

Rep. – 2019. – Vol. 9, № 1. – P. 6718. – Doi: 10.1038/s41598-019-42379-4.

79. Progesterins inhibit tumor necrosis factor  $\alpha$ -induced matrix metalloproteinase 9 activity via the glucocorticoid receptor in primary amnion epithelial cells / T. K. Allen, M. N. Nazzal, L. Feng [et al.] // *Reprod. Sci.* – 2019. – Vol. 26, № 9. – P. 1193–1202. – Doi: 10.1177/1933719118811646.

80. Single nucleotide polymorphisms from *csf2*, *flt1*, *tfpi* and *tlr9* genes are associated with prelabor rupture of membranes / W. I. Wujcicka, M. Kacerovsky, M. Krekora [et al.] // *Genes.* – 2021. – Vol. 12, № 11. – P. 1725. – Doi: 10.3390/genes12111725.

81. Mutations in fetal genes involved in innate immunity and host defense against microbes increase risk of preterm premature rupture of membranes (PPROM) / B. P. Modi, M. E. Teves, L. N. Pearson [et al.] // *Mol. Genet. Genomic Med.* – 2017. – Vol. 5, № 6. – P. 720–729. – Doi: 10.1002/mgg3.330.

82. Association of maternal versus fetal Ehlers-Danlos syndrome status with poor pregnancy outcomes / L. A. Underhill, C. Barbarita, S. Collis [et al.] // *Reprod. Sci.* – 2022. – Vol. 29, № 12. – P. 3459–3464. – Doi: 10.1007/s43032-022-00992-1.

83. Ex-vivo mechanical sealing properties and toxicity of a bioadhesive patch as sealing system for fetal membrane iatrogenic defects / T. Micheletti, E. Eixarch, S. Berdun [et al.] // *Sci. Rep.* – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 18608. – Doi: 10.1038/s41598-020-75242-y.

84. From a disposable ureteroscope to an active lightweight fetoscope-characterization and usability evaluation / J. Legrand, M. Ourak, A. Javaux [et al.] // *IEEE Robot. Autom. Lett.* – 2018. – Vol. 3, № 4. – P. 4359–4366. – Doi: 10.1109/LRA.2018.2866204.

85. Maternal and perinatal outcome in preterm pre-labor rupture of membranes / Shazia Sultana, Shahina Ishtiaq, Urooj Malik [et al.] // *Pakistan Journal of Surgery.* – 2019. – Vol. 35, № 1. – P. 77–81.

86. Committee on Practice B-O ACOG practice bulletin no. 188: prelabor rupture of membranes // *Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 131, № 1. – P. e1–e14.

87. Скрипниченко, Ю. П. Статистика преждевременных родов //

Ю. П. Скрипниченко, И. И. Баранов, З. З. Токова // Проблемы репродукции. – 2014. – № 4. – Р. 11–14.

88. Орлова, В. С. Подходы к ведению недоношенной беременности при преждевременном излитии околоплодных вод / В. С. Орлова, И. В. Калашникова, Ю. И. Набережнев // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Сер. Медицина. Фармация. – 2010. – № 16, вып. 11. – С. 13–22.

89. Протопопова, Н. В. Современный взгляд на проблему преждевременных родов / Н. В. Протопопова, М. А. Шапошникова // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – № 3. – С. 28–33.

90. Mandy, G. T. Incidence and mortality of the preterm infant / G. T. Mandy. URL: <https://www.uptodate.com/contents/incidence-and-mortality-of-the-preterm-infant>.

91. Martin, R. Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis of respiratory distress syndrome in the newborn / R. Martin. – URL: [https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-respiratory-distress-syndrome-in-the-newborn?search=respiratorydistresssyndromeinneonate&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&dis](https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-respiratory-distress-syndrome-in-the-newborn?search=respiratorydistresssyndromeinneonate&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&dis).

92. Global incidence of bronchopulmonary dysplasia among extremely preterm infants: A systematic literature review / C. Siffel, K. D. Kistler, J. F. M. Lewis, S. P. Sarda // J. Matern. Fetal Neonatal Med. – 2019. – Vol. 34. – P. 1721–1731. – Doi: 10.1080/14767058.2019.1646240.].

93. Eichenwald, E. C. Bronchopulmonary dysplasia: definition, pathogenesis, and clinical features / E. C. Eichenwald, A. R. Stark. – URL: <https://pro.uptodatefree.ir/Show/4987>.

94. Hong, H. S. Intracranial hemorrhage in term neonates / H. S. Hong, J. Y. Lee // Childs Nerv. Syst. – 2018. – Vol. 34. – P. 1135–1143. – Doi: 10.1007/s00381-018-3788-8.

95. Association between perinatal hypoxic-ischemia and periventricular leukomalacia in preterm infants: A systematic review and meta-analysis / J. Huang,

L. Zhang, B. Kang [et al.] // PLoS ONE. – 2017. – Vol. 12. – P. e0184993. – Doi: 10.1371/journal.pone.0184993.

96. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network / B. J. Stoll, N. Hansen, A. A. Fanaroff [et al.] // Pediatrics. – 2002. – Vol. 110, № 2, pt. 1. – P. 285–291. – Doi: 10.1542/peds.110.2.285. PMID: 12165580.

97. Mathews, T. J. Infant mortality statistics from the 2013 period linked birth / infant death data set / T. J. Mathews, M. F. Macdorman, M. E. Thoma. – URL: <https://www-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-100022cfw1475.han3.wum.edu.pl/pubmed?term=26270610>.

98. Getiye, Y. Factors associated with perinatal mortality among public health deliveries in Addis Ababa, Ethiopia, an unmatched case control study / Y. Getiye, M. Fantahun // BMC Pregnancy Childbirth. – 2017. – Vol. 17. – P. 245. – Doi: 10.1186/s12884-017-1420-7.

99. 436 is the preterm rupture of membranes before 24 gestational week the lethal disorder? / S. Feduniw, K. Muzyka-Płaszczyńska, A. Kajdy [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2022. – Vol. 270. – P. e115–e116. – Doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.11.366.

100. Maternal and perinatal outcomes in midtrimester rupture of membranes / J. S. Esteves, P. R. Nassar de Carvalho, R. Sa, S. C. Gomes Jr // J. Matern. Fetal Neonatal Med. – 2022. – Vol. 35, № 18. – P. 3460–3466. – Doi: 10.1080/14767058.2020.1821641.

101. Predicting previable preterm premature rupture of membranes (pPPROM) before 24 weeks: maternal and fetal/neonatal risk factors for survival / A. Günes, H. Kiyak, S. Yüksel [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. – 2022. – Vol. 42, № 4. – P. 597–606. – Doi: 10.1080/01443615.2021.1935818.

102. Impact of latency duration on the prognosis of preterm infants after preterm premature rupture of membranes at 24 to 32 weeks' gestation: A national population-based cohort study / E. Lortie, P. Y. Ancel, H. Torchin [et al.] // J. Pediatr. – 2017. – Vol. 182. – P. 47–52.e2. – Doi: 10.1016/j.jpeds.2016.11.074.

103. Yan, C. Analysis of maternal and neonatal outcome of patients with preterm

prelabor rupture of membranes / C. Yan, X. Deng, F. Hong // *J. Health. Eng.* – 2022. – Vol. 2022. – P. 8705005. – Doi: 10.1155/2022/8705005.

104. Intentional early delivery versus expectant management for preterm premature rupture of membranes at 28–32 weeks' gestation: A multicentre randomized controlled trial (MICADO STUDY) / J. C. Pasquier, O. Claris, M. Rabilloud [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2019. – Vol. 233. – P. 30–37. – Doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.11.024.

105. Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome / D. M. Bond, P. Middleton, K. M. Levett [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2017. – Vol. 3, № 3. – P. CD004735. – Doi: 10.1002/14651858.CD004735.pub4.

106. Neonatal outcomes in women with preterm premature rupture of membranes at periviable gestational age / J. Herzlich, L. Mangel, A. Halperin [et al.] // *Sci. Rep.* – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 11999. – Doi: 10.1038/s41598-022-16265-5.

107. Prolonged latency of preterm premature rupture of membranes and risk of neonatal sepsis / D. Drassinower, A. M. Friedman, S. G. Obican [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 214. – P. 743.e1–6.

108. The correlation between prelabour rupture of the membranes and neonatal infectious diseases, and the evaluation of guideline implementation in China: a multi-centre prospective cohort study / L. Zhuang, Z. K. Li, Y. F. Zhu [et al.] // *Lancet Reg. Health West Pac.* – 2020. – Vol. 3. – P. 100029. – Doi: 10.1016/j.lanwpc.2020.100029.

109. Phenotypic overlap in neonatal respiratory morbidity following preterm premature rupture of membranes versus spontaneous preterm labor / A. Kachikis, C. L. Walker, R. M. McAdams [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2021. – Vol. 34, № 12. – P. 1941–1948. – Doi: 10.1080/14767058.2019.1651280.

110. Risk factors for neonatal bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm premature rupture of membranes: a retrospective study / E. Nakamura, S. Matsunaga, Y. Ono [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 662. – Doi: 10.1186/s12884-020-03366-0.

111. The association of the amniotic fluid index (AFI) with perinatal fetal and

maternal outcomes in pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes (PPROM) / T. Günay, G. Erdem, R. A. Bilir [et al.] // *Ginekol. Pol.* – 2020. – Vol. 91, № 8. – P. 465–472. – Doi: 10.5603/GP.2020.0069.

112. Comparison between maternal and neonatal outcome of PPRM in the cases of amniotic fluid index (AFI) of more and less than 5 cm / A. S. Mousavi, N. Hashemi, M. Kashanian [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2018. – Vol. 38, № 5. – P. 611–615. – Doi: 10.1080/01443615.2017.1394280.

113. Amniotic fluid volume at presentation with early preterm prelabor rupture of membranes and association with severe neonatal respiratory morbidity / E. Weiner, J. Barrett, A. Zaltz [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2019. – Vol. 54, № 6. – P. 767–773. – Doi: 10.1002/uog.20257.

114. Risk factors of early pulmonary hypertension and its clinical outcomes in preterm infants: a systematic review and meta-analysis / Y. J. Kim, S. H. Shin, H. W. Park [et al.] // *Sci. Rep.* – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 14186. – Doi: 10.1038/s41598-022-18345-y.

115. Association of chorioamnionitis with bronchopulmonary dysplasia among preterm infants: A systematic review, meta-analysis, and metaregression / E. Villamor-Martinez, M. Álvarez-Fuente, A. M. T. Ghazi [et al.] // *JAMA Netw. Open.* – 2019. – Vol. 2, № 11. – P. e1914611. – Doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.14611.

116. Chorioamnionitis and risk for maternal and neonatal sepsis: A systematic review and meta-analysis / C. Beck, K. Gallagher, L. A. Taylor [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2021. – Vol. 137, № 6. – P. 1007–1022. – Doi: 10.1097/AOG.0000000000004377..

117. Preterm premature rupture of membranes at 22–25 weeks' gestation: perinatal and 2-year outcomes within a national population-based study (EPIPAGE-2) / E. Lorthe, H. Torchin, P. Delorme [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 219, № 3. – P. 298.e1–298.e14. – Doi: 10.1016/j.ajog.2018.05.029.

118. The management of pregnancy complicated with the previable preterm and preterm premature rupture of the membranes: what about a limit of neonatal viability? – A review / S. Feduniw, Z. Gaca, O. Malinowska [et al.] // *Diagnostics.* – 2022. – Vol. 12, № 8. – P. 2025. – Doi: 10.3390/diagnostics12082025.

119. Maternal and neonatal outcomes following expectant management of preterm prelabour rupture of membranes before viability / W. H. Sim, E. Araujo Júnior, F. Da Silva Costa, P. M. Sheehan // *J. Perinat. Med.* – 2017. – Vol. 45, № 1. – P. 29–44. – Doi: 10.1515/jpm-2016-0183.

120. Outcomes following intra-amniotic instillation with indigo carmine to diagnose prelabor rupture of membranes in singleton pregnancies: a single center experience / H. Adekola, N. Gill, S. Sakr [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2016. – Vol. 29. – P. 544–549.

121. Comparative analysis of Insulin-like growth factor binding protein-1, placental alpha-microglobulin-1, phenol and pH for the diagnosis of preterm premature rupture of membranes between 20 and 36 weeks / M. A. K. Galletta, R. E. Bittar, A. S. Rodrigues [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2019. – Vol. 45, № 8. – P. 1448–1457. – Doi: 10.1111/jog.13991.

122. Magnetic resonance imaging of the supra-cervical fetal membrane detects an increased risk of prelabor rupture of membranes / Qi W., Zhao P., Wang W. [et al.] // *Front. Endocrinol.* – 2022. – Vol. 13. – P. 1001538. – Doi: 10.3389/fendo.2022.1001538.

123. Prelabor rupture of membranes: ACOG Practice Bulletin, Number 217 // *Obstet. Gynecol.* – 2020. – Vol. 135, № 3. – P. e80–e97. – Doi: 10.1097/AOG.0000000000003700.

124. Thomson, A. J. Care of women presenting with suspected preterm prelabour rupture of membranes from 24 + 0 weeks of gestation / A. J. Thomson // *BJOG.* – 2019. – Vol. 126, № 9. – P. e152–166. – Doi: 10.1111/1471-0528.15803.

125. Yudin, M. H. No. 233-Antibiotic Therapy in Preterm Premature Rupture of the Membranes / M. H. Yudin, J. van Schalkwyk, N. van Eyk // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* – 2017. – Vol. 39, № 9. – P. e207–e212. – Doi: 10.1016/j.jogc.2017.06.003.

126. Preterm premature rupture of the membranes: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF) / T. Schmitz, L. Sentilhes, E. Lorthé [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2019. – Vol. 236. – P. 1–6. – Doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.02.021.

127. Recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes. –

Geneva: WHO, 2015. – 162 p.

128. EPIPAGE-2 Obstet.ric Writing Group. Antibiotic prophylaxis in preterm premature rupture of membranes at 24–31 weeks' gestation: Perinatal and 2-year outcomes in the EPIPAGE-2 cohort / E. Lorthe, M. Letouzey, H. Torchin [et al.] // *BJOG*. – 2022. – Vol. 129, № 9. – P. 1560–1573. – Doi: 10.1111/1471-0528.17081.

129. Meeraus, W. H. Association between antibiotic prescribing in pregnancy and cerebral palsy or epilepsy in children born at term: a cohort study using the health improvement network / W. H. Meeraus, I. Petersen, R. Gilbert // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10. – P. e0122034.

130. 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.

131. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth / E. McGoldrick, F. Stewart, R. Parker, S. R. Dalziel // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2020. – Vol. 12, № 12. – P. CD004454. – Doi: 10.1002/14651858.CD004454.

132. Stock, S. J. Antenatal corticosteroids to reduce neonatal morbidity and mortality / S. J. Stock, A. J. Thomson, S. Papworth // *BJOG*. – 2022. – Vol. 129. – P. e35–e60. – Doi: 10.1111/1471-0528.17027.

133. Williams, M. J. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for babies at risk of preterm birth / M J. Williams, J. A. Ramson, F. C. Brownfoot // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2022. – Vol. 8, № 8. – P. CD006764. – Doi: 10.1002/14651858.

134. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes / A. Walters, C. McKinlay, P. Middleton [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2022. – Vol. 4, № 4. – P. CD003935. – Doi: 10.1002/14651858.

135. WHO recommendation on tocolytic therapy for improving preterm birth outcomes. – Geneva: WHO, 2022. – 121 p.

136. Committee opinion No 652: magnesium sulfate use in obstetrics // *Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 127. – P. e52–e53. – Doi: 10.1097/AOG.0000000000001267.
137. Nifedipine versus atosiban for threatened preterm birth (APOSTEL III): a multicentre, randomised controlled trial / E. O. G. van Vliet, T. A. J. Nijman, E. Schuit [et al.] // *Lancet.* – 2016. – Vol. 387. – P. 2117–2124.
138. 17-hydroxyprogesterone caproate for preterm rupture of the membranes: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial / C. A. Combs, T. J. Garite, K. Maurel [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 213. – P. 364.e1–12.
139. Cytokines in noninvasively obtained amniotic fluid as predictors of fetal inflammatory response syndrome / M. Kunze, M. Klar, C. A. Morfeld [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 215. – P. 96.e1–8.
140. A point of care test for interleukin-6 in amniotic fluid in preterm prelabor rupture of membranes: a step toward the early treatment of acute intra-amniotic inflammation/infection / P. Chaemsathong, R. Romero, S. J. Korzeniewski [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2016. – Vol. 29. – P. 360–367.
141. Prognostic markers for chorioamnionitis: IL-6, TNF- $\alpha$ , and MMP-8 in vaginally obtained amniotic fluid / G. Balciuniene, V. Gulbinienė, I. Dumalakiene [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2021. – Vol. 10, № 5. – P. 1136. – Doi: 10.3390/jcm10051136.
142. A value of soluble Toll-like receptor 2 and 4 in vaginally obtained amniotic fluid for the prediction of histological chorioamnionitis / G. Balciuniene, V. Gulbinienė, G. Kvederaite-Budre [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2021. – Vol. 100, № 12. – P. 2209–2215. – Doi: 10.1111/aogs.14228.
143. Cervical fluid interleukin 6 and intra-amniotic complications of preterm prelabor rupture of membranes / I. Musilova, C. Andrys, M. Drahosova [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2018. – Vol. 31, № 7. – P. 827–836. – Doi: 10.1080/14767058.2017.1297792.
144. In vivo sealing of fetoscopy-induced fetal membrane defects by mussel glue / E. Avilla-Royo, F. Seehusen, Y. R. Devaud [et al.] // *Fetal. Diagn. Ther.* – 2022. – Vol. 49, № 11–12. – P. 518–527. – Doi: 10.1159/000528473.

145. Amniopatch treatment of iatrogenic preterm premature rupture of membranes (iPPROM) after fetoscopic laser surgery for twin-twin transfusion syndrome / R. H. Chmait, E. V. Kontopoulos, A. H. Chon [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2016. – Vol. 30. – P. 1–6. – Doi: 10.1080/14767058.2016.1214123.

146. Application of tissue engineering and regenerative medicine in prelabor rupture of membranes: A review of the current evidence / Y. M. Jung, C. W. Park, J. S. Park [et al.] // *Reprod. Sci.* – 2021. – Vol. 28, № 6. – P. 1774–1784. – Doi: 10.1007/s43032-021-00525-2.

147. Minimally Invasive Surgical Device for Precise Application of Bioadhesives to Prevent iPPROM / Y. R. Devaud, S. Züger, R. Zimmermann [et al.] // *Fetal Diagn. Ther.* – 2019. – Vol. 45, № 2. – P. 102–110. – Doi: 10.1159/000487393.

148. All-trans retinoic acid promotes wound healing of primary amniocytes through the induction of LOXL4, a member of the lysyl oxidase family / M. Rouzaire, A. Comptour, C. Belville [et al.] // *Int. J. Biochem. Cell B.* – 2016. – Vol. 81. – P. 10–19. – Doi: 10.1016/j.biocel.2016.10.007.

149. Tissuepatch is biocompatible and seals iatrogenic membrane defects in a rabbit model / A. C. Engels, L. Joyeux, J. Van der Merwe [et al.] // *Prenat. Diagn.* – 2018. – Vol. 38, № 2. – P. 99–105. – Doi: 10.1002/pd.5191.

150. The value of amniopatch in pregnancies associated with spontaneous preterm premature rupture of fetal membranes: a randomized controlled trial / A. M. Maged, H. H. Kamel, A. S. Sanad [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2019. – Vol. 34. – P. 1–7. – Doi: 10.1080/14767058.2019.1605348.

151. Removal vs. retention of cervical cerclage in pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes: a retrospective study / D. Vitner, N. Melamed, D. Elhadad [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2020. – Vol. 302, № 3. – P. 603-609. – Doi: 10.1007/s00404-020-05642-y.

152. Retention of cervical cerclage after preterm premature rupture of the membranes: a critical appraisal / V. Pergialiotis, E. Gkioka, I. Bakoyiannis [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2015. – Vol. 291. – P. 745–53.

153. Muraskas, J. FIRS: Neonatal considerations / J. Muraskas, L. Astrug,

S. Amin Semin. Fetal Neonatal Med. – 2020. – Vol. 25. – P. 101142. – Doi: 10.1016/j.siny.2020.101142.

154. Treatment of preterm premature rupture of membranes with oligo-/anhydramnion colonized by multiresistant bacteria with continuous amnioinfusion and antibiotic administrations through a subcutaneously implanted intrauterine port system: A case report / M. Tchirikov M., Z. Zhumadilov, A. S. Winarno [et al.] // Fetal Diagn. Ther. – 2017. – Vol. 42. – P. 71–76. – Doi: 10.1159/000438483.

155. Continuous amnioinfusion for treatment of mid-trimester preterm premature rupture of membranes with oligoamnios / T. Ono, K. Tsumura, I. Kawasaki [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. Res. – 2020. – Vol. 46. – P. 79–86. – Doi: 10.1111/jog.14151.

156. Continuous amnioinfusion in women with PPROM at periviable gestational ages / M. Esaki, Y. Maseki, A. Tezuka, M. Furuhashi // J. Matern. Fetal Neonatal Med. – 2020. – Vol. 33. – P. 1151–1156. – Doi: 10.1080/14767058.2018.1517307.

157. Transabdominal amnioinfusion treatment of severe oligohydramnios in preterm premature rupture of membranes at less than 26 gestational weeks / M. De Santis, M. Scavo, G. Noia [et al.] // Fetal Diagn Ther. – 2003. – Vol. 18, № 6. – P. 412–417.

158. Amnioinfusion in very early preterm prelabor rupture of membranes (AMIPROM): pregnancy, neonatal and maternal outcomes in a randomized controlled pilot study / D. Roberts, S. Vause, W. Martin [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2014. – Vol. 43, № 5. – P. 490–499.

159. Amnioinfusion in preterm premature rupture of membranes (AMIPROM): a randomised controlled trial of amnioinfusion versus expectant management in very early preterm premature rupture of membranes – A pilot study / D. Roberts, S. Vause, W. Martin [et al.] // Health Technol. Assess. – 2014. – Vol. 18, № 21. – P. 1–135. – Doi: 10.3310/hta18210.

160. Extra-pontine myelinolysis secondary to hypernatremia induced by postpartum water restriction / A. Chhabra, R. Kaushik, R. M. Kaushik, D. Goel // Neuroradiol. J. – 2017. – Vol. 30. – P. 84–87.

161. Amnioinfusion compared with no intervention in women with second-trimester rupture of membranes: A randomized controlled trial / L. E. M. van Kempen,

A. S. van Teeffelen, A. A. de Ruigh [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2019. – Vol. 133. – P. 129–136. – Doi: 10.1097/AOG.0000000000003003.

162. Fitzsimmons, E. D. *StatPearls: Embryology, amniotic fluid* / E. D. Fitzsimmons, T. Bajaj. – Treasure Island, FL: StatPearls Publishing, 2020.

163. Hofmeyr, G. J. Amnioinfusion for third trimester preterm premature rupture of membranes / G. J. Hofmeyr, A. C. Eke, T. A. Lawrie // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2014. – Vol. 2014, № 3. – P. CD000942.

164. Treatment of mid-trimester preterm premature rupture of membranes (PPROM) with multi-resistant bacteria-colonized anhydramnion with continuous amnioinfusion and meropenem: A case report and literature review / M. Tchirikov, R. Ocker, G. Seliger [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2022. – Vol. 306, № 3. – P. 585–592. – Doi: 10.1007/s00404-021-06319-w.

165. Continuous amnioinfusion via a subcutaneously implanted port system with PPRM and anhydramnios < 28 + 0 weeks of gestation: an international prospective randomized trial: abstracts of the ISPD 20th International Conference on Prenatal Diagnosis and Therapy, Berlin, Germany, 10–13 July 2016 / S. Goebel, Y. Naberezhnev, G. Seliger, M. Tchirikov // *Prenat. Diagn.* – 2016. – Vol. 36, S. 1. – P. 75.

166. Ma, B. *Vaginal microbiome: rethinking health and disease* / B. Ma, L. J. Forney, J. Ravel // *Annu. Rev. Microbiol.* – 2012. – Vol. 66. – P. 371–389.

167. Döderlein A. *Das Scheidensekret und seine Bedeutung fuer das Puerperalfieber. Die Arten des Scheidensekretes.* – Leipzig: Besold, 1892. – 91 S.

168. The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women / R. Romero, S. S. Hassan, P. Gajer [et al.] // *Microbiome.* – 2014. – Vol. 2, № 1. – P. 4. – Doi: 10.1186/2049-2618-2-4. PMID: 24484853; PMCID: PMC3916806.

169. Maternal serum C-reactive protein in women with preterm prelabor rupture of membranes / M. Stepan, T. Cobo, I. Musilova [et al.] // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11. – P. e0150217.

170. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing / J. Qin, R. Li, J. Raes [et al.] // *Nature.* – 2010. – Vol. 464. – P. 59–65.

171. Metagenomics of human microbiome: beyond 16S rDNA / M. J. Gosalbes, J. J. Abellan, A. Durban [et al.] // *Clin. Microbiol. Infec.* – 2012. – Vol. 18, S. 4. – P. 47–49
172. Оценка состава и стабильности микробиоты влагалища у беременных в процессе динамического наблюдения / З. С. Ходжаева, Т. В. Припутневич, В. В. Муравьева [и др.] // *Акушерство и гинекология.* – 2019. – № 7. – С. 30–38. – Doi 10.18565/aig.2019.7.30-38.
173. Evidence Based Clinical Guidelines Co-ordinator. Preterm Prelabour rupture of membranes (PPROM): Clinical practice guideline: government of Western Australia, North Metropolitan Health Service (2016). – URL: [http://www.kemh.health.wa.gov.au/development/manuals/O&G\\_guidelines/sectionb/2/b2.6.1.pdf](http://www.kemh.health.wa.gov.au/development/manuals/O&G_guidelines/sectionb/2/b2.6.1.pdf).
174. 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.] // *Transl. Res.* – 2019. – Vol. 207. – P. 30–43. – Doi: 10.1016/j.trsl.2018.12.005.
175. Antimicrobial susceptibilities and clinical sources of *Dialister* species / F. Morio, H. Jean-Pierre, L. Dubreuil [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2007. – Vol. 51, № 12. – P. 4498–4501. – Doi: 10.1128/AAC.00538-07.
176. Microbial analysis of root canal and periradicular lesion associated to teeth with endodontic failure / R. S. Pereira, V. A. A. Rodrigues, W. T. Furtado [et al.] // *Anaerobe.* – 2017. – Vol. 38. – P. 12–18. – Doi: 10.1016/j.anaerobe.2017.06.016.
177. A case of bacteremia caused by *Dialister pneumosintes* and *Slackia exigua* in a patient with periapical abscess / M. Y. Lee, Y. J. Kim, H. J. Gu, H. J. Lee // *Anaerobe.* – 2016. – Vol. 38. – P. 36–38. – Doi: 10.1016/j.anaerobe.2015.11.006.
178. Severe pneumonia and sepsis caused by *Dialister pneumosintes* in an adolescent / M. Kaiser, M. Weis, K. Kehr [et al.] // *Pathogens.* – 2021. – Vol. 10, № 6. – P. 733. – Doi: 10.3390/pathogens10060733.
179. A case of *Dialister pneumosintes* bacteremia-associated neck and mediastinal abscess / S. Mannan, T. Ahmad, A. Naeem, V. Patel // *Am. J. Case Rep.* –

2021. – Vol. 22. – P. e930559. – Doi: 10.12659/AJCR.930559.

180. *Dialister pneumosintes* bacteremia caused by dental caries and sinusitis / M. Kogure, H. Suzuki, S. Ishiguro [et al.] // *Intern. Med.* – 2015. – Vol. 54, № 6. – P. 663–667. – Doi: 10.2169/internalmedicine.54.2904.

181. Hepatic abscess due to *Dialister pneumosintes* – A case report / C. Soeiro, I. R. Quilici, A. Legoff [et al.] // *Anaerobe.* – 2019. – Vol. 59. – P. 35–37. – Doi: 10.1016/j.anaerobe.2019.05.006.

182. Lepargneur, J.-P. Isolation of *Dialister pneumosintes* isolated from a bacteremia of vaginal origin / J.-P. Lepargneur, L. Dubreuil, J. Levy // *Anaerobe.* – 2006. – Vol. 12, № 5–6. – P. 274–275. – Doi: 10.1016/j.anaerobe.2006.07.004.

183. *Dialister micraerophilus* sp. nov. and *Dialister propionicifaciens* sp. nov., isolated from human clinical samples / E. Jumas-Bilak, H. Jean-Pierre, J. P. Carlier [et al.] // *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* – 2005. – Vol. 55, pt. 6. – P. 2471–2478. – Doi: 10.1099/ijs.0.63715-0.

184. The oral bacterial microbiome of occlusal surfaces in children and its association with diet and caries / A. A. Ribeiro, A. Azcarate-Peril, M. B. Cadenas [et al.] // *PLoS ONE.* – 2017. – Vol. 12, № 7. – P. e0180621. – Doi: 10.1371/journal.pone.0180621.

185. Association between microbial composition, diversity, and function of the maternal gastrointestinal microbiome with impaired glucose tolerance on the glucose challenge test / C. Dreisbach, S. Prescott, J. L. Alhusen [et al.] // *PLoS ONE.* – 2022. – Vol. 17, № 12. – P. e0271261. – Doi: 10.1371/journal.pone.0271261.

186. Evaluation of the association between the concentrations of key vaginal bacteria and the increased risk of HIV acquisition in African women from five cohorts: a nested case-control study / R. S. McClelland, J. R. Lingappa, S. Srinivasan [et al.] // *Lancet Infect. Dis.* – 2018. – Vol. 18, № 5. – P. 554–564. – Doi: 10.1016/S1473-3099(18)30058-6.

187. Associations between vaginal bacteria implicated in HIV acquisition risk and proinflammatory cytokines and chemokines / M. C. Sabo, D. A. Lehman, B. Wang [et al.] // *Sex. Transm. Infect.* – 2020. – Vol. 96, № 1. – P. 3–9. – Doi: 10.1136/sextrans-

2018-053949.

188. Bartholin's abscess due to *Dialister micraerophilus* in a woman presenting with repetitive bartholinitis episodes / F. Cobo, J. Rodríguez-Granger, A. Sampedro, J. M. Navarro-Marí // *Med. Mal. Infect.* – 2018. – Vol. 48, № 3. – P. 225–226. – Doi: 10.1016/j.medmal.2017.12.008. Epub 2018 Feb 1. PMID: 29397243.

189. A case of bacteremia caused by *Dialister micraerophilus* with *Enterocloster clostridioformis* and *Eggerthella lenta* in a patient with pyometra / H. Kitagawa, K. Tadera, K. Omori [et al.] // *BMC Infect. Dis.* – 2024. – Vol. 24, № 1. – P. 128. – Doi: 10.1186/s12879-024-08999-6. PMID: 38267864; PMCID: PMC10809547.

190. *Dialister hominis* sp. nov., isolated from human faeces / M. Sakamoto, N. Ikeyama, A. Toyoda [et al.] // *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* – 2020. – Vol. 70, № 1. – P. 589–595. – Doi: 10.1099/ijsem.0.003797.

191. Enterobacteria vaginal colonization among patients with preterm premature rupture of membranes from 24 to 34 weeks of gestation and neonatal infection risk / M. Merello, L. Lotte, S. Gonfrier [et al.] // *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* – 2019. – Vol. 48, № 3. – P. 187–191. – Doi: 10.1016/j.jogoh.2018.12.007.

192. High diversity and variability in the vaginal microbiome in women following preterm premature rupture of membranes (PPROM): A prospective cohort study / T. Paramel Jayaprakash, E. C. Wagner, J. van Schalkwyk [et al.] // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11, № 11. – P. e0166794. – Doi: 10.1371/journal.pone.0166794.

193. Gauthier, D. W. Comparison of gram stain, leukocyte esterase activity, and amniotic fluid glucose concentration in predicting amniotic fluid culture results in preterm premature rupture of membranes / D. W. Gauthier, W. J. Meyer // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1992. – Vol. 167. – P. 1092–1095.

194. Intra-uterine infection in women with preterm premature rupture of membranes: maternal and neonatal characteristics / B. Averbuch, M. Mazor, I. Shoham-Vardi [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 1995. – Vol. 62. – P. 25–29.

195. Microbial invasion of the amniotic cavity with *Ureaplasma urealyticum* is associated with a robust host response in fetal, amniotic, and maternal compartments / B. H. Yoon, R. Romero, J. S. Park [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1998. – Vol. 179.

– P. 1254–1260.

196. Interleukin-6 concentrations in cervical secretions in the prediction of intrauterine infection in preterm premature rupture of the membranes / G. Rizzo, A. Capponi, A. Vlachopoulou [et al.] // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 1998. – Vol. 46. – P. 91–95.

197. Clinical implications of detection of *Ureaplasma urealyticum* in the amniotic cavity with the polymerase chain reaction / B. H. Yoon, R. Romero, M. Kim [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2000. – Vol. 183. – P. 1130–1137.

198. Goncalves, L. F. Intrauterine infection and prematurity / L. F. Goncalves, T. Chaiworapongsa, R. Romero // *Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.* – 2002. – Vol. 8. – P. 3–13.

199. Amniotic cavity cultures, blood cultures, and surface swabs in preterm infants – useful tools for the management of early-onset sepsis? / A. Berger, A. Witt, N. Haiden [et al.] // *J. Perinat. Med.* – 2004. – Vol. 32, № 5. – P. 446–452. – Doi: 10.1515/JPM.2004.145.

200. Intraamniotic infection with genital mycoplasmas exhibits a more intense inflammatory response than intraamniotic infection with other microorganisms in patients with preterm premature rupture of membranes / K. J. Oh, K. A. Lee, Y. K. Sohn [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 203. – P. 211 e1–8.

201. Prevalence and diversity of microbes in the amniotic fluid, the fetal inflammatory response, and pregnancy outcome in women with preterm pre-labor rupture of membranes / D. B. DiGiulio, R. Romero, J. P. Kusanovic [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2010. – Vol. 64, № 1. – P. 38–57. – Doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00830.x.

202. Differential amniotic fluid cytokine profile in women with chorioamnionitis with and without funisitis / R. Revello, M. J. Alcaide, D. Dudzik [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2016. – Vol. 29, № 13. – P. 2161–2165. – Doi: 10.3109/14767058.2015.1077512.

203. LC-MS-based metabolomics identification of novel biomarkers of chorioamnionitis and its associated perinatal neurological damage / D. Dudzik, R. Revello, C. Barbas, J. L. Bartha // *J. Proteome. Res.* – 2015. – Vol. 14, № 3. – P. 1432–

1444. – Doi: 10.1021/pr501087x.

204. Intra-amniotic infection with *Ureaplasma parvum* causes preterm birth and neonatal mortality that are prevented by treatment with Clarithromycin / K. Motomura, R. Romero, Y. Xu [et al.] // *mBio*. – 2020. – Vol. 23 № 11(3). – P. e00797-20. – Doi: 10.1128/mBio.00797-20.

205. Sterile and microbial-associated intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes / R. Romero, J. Miranda, P. Chaemsaihong [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2015. – Vol. 28, № 12. – P. 1394–1409. – Doi: 10.3109/14767058.2014.958463.

206. The earlier the gestational age, the greater the intensity of the intra-amniotic inflammatory response in women with preterm premature rupture of membranes and amniotic fluid infection by *Ureaplasma* species / K. J. Oh, R. Romero, J. Y. Park [et al.] // *J. Perinat. Med.* – 2019. – Vol. 47, № 5. – P. 516–527. – Doi: 10.1515/jpm-2019-0003. PMID: 31141489; PMCID: PMC6656366.

207. Role of genital mycoplasmas in young infants with suspected sepsis / S. Likitnukul, H. Kusmiesz, J. D. Nelson, G. H. McCracken Jr. // *J. Pediatr.* – 1986. – Vol. 109. – P. 971–974.

208. The Alabama Preterm Birth Study: umbilical cord blood *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* cultures in very preterm newborn infants / R. L. Goldenberg, W. W. Andrews, A. R. Goepfert [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol. 198. – P. 43e1–5. – Doi: 10.1016/j.ajog.2007.07.033.

209. Incidence of invasive *ureaplasma* in VLBW infants: relationship to severe intraventricular hemorrhage / R. M. Viscardi, N. Hashmi, G. W. Gross [et al.] // *J. Perinatol.* – 2008. – Vol. 28. – P. 759–765. – Doi: 10.1038/jp.2008.98.

210. In utero exposure to *Ureaplasma* spp. is associated with increased rate of bronchopulmonary dysplasia and intraventricular hemorrhage in preterm infants / D. C. Kasper, T. P. Mechtler, J. Bohm [et al.] // *J. Perinat. Med.* – 2011. – Vol. 39. – P. 331–336. – Doi: 10.1515/jpm.2011.022.

211. Association of *Ureaplasma urealyticum* infection of the lower respiratory tract with chronic lung disease and death in very-low-birth-weight infants / G. H. Cassell,

K. B. Waites, D. T. Crouse [et al.] // *Lancet*. – 1988. – Vol. 2. – P. 240–245. – Doi: 10.1016/s0140-6736(88)92536-6.

212. Sanchez, P. J. *Ureaplasma urealyticum* colonization and chronic lung disease in low birth weight infants / P. J. Sanchez, J. A. Regan // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1988. – Vol. 7. – P. 542–546.

213. New prospective studies of the association of *Ureaplasma urealyticum* colonization and chronic lung disease / N. R. Payne, S. S. Steinberg, P. Ackerman [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 1993. – Vol. 17, S. 1. – P. S117–S121. – Doi: 10.1093/clinids/17.supplement\_1.s117.

214. Association between pulmonary *ureaplasma* colonization and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: updated systematic review and meta-analysis / J. Lowe, W. J. Watkins, M. O. Edwards [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2014. – Vol. 33. – P. 697–702. – Doi: 10.1097/INF.0000000000000239.

215. Viscardi, R. M. Role of *Ureaplasma* respiratory tract colonization in bronchopulmonary dysplasia pathogenesis: Current concepts and update / R. M. Viscardi, S. G. Kallapur // *Clin. Perinatol.* – 2015. – Vol. 42. – P. 719–738. – Doi: 10.1016/j.clp.2015.08.003.

216. Hentschel, J. *Ureaplasma urealyticum* in the cerebrospinal fluid of a premature infant / J. Hentschel, M. Abele-Horn, J. Peters // *Acta Paediatr.* – 1993. – Vol. 82. – P. 690–693. – Doi: 10.1111/j.1651-2227.1993.tb18042.x.

217. Neonatal *Ureaplasma parvum* meningitis: a case report and literature review / Q. Wang, K. Wang, Y. Zhang [et al.] // *Transl. Pediatr.* – 2020. – Vol. 9, № 2. – P. 174–179. – Doi: 10.21037/tp.2020.02.04.

218. Intrauterine infection with *Ureaplasma* species is associated with adverse neuromotor outcome at 1 and 2 years adjusted age in preterm infants / A. Berger, A. Witt, N. Haiden [et al.] // *J. Perinat. Med.* – 2009. – Vol. 37. – P. 72–78. – Doi: 10.1515/JPM.2009.016.

219. Maternal *Ureaplasma* exposure during pregnancy and the risk of preterm birth and BPD: a meta-analysis / Y. P. Xu, J. M. Hu, Y.Q. Huang, L. P. Huang // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2022. – Vol. 306, № 6. – P. 1863–1872. – Doi: 10.1007/s00404-022-

06491-7.

220. Tsamir-Rimon, M. A manifold-based framework for studying the dynamics of the vaginal microbiome / M. Tsamir-Rimon, E. Borenstein // *NPJ Biofilms Microbiomes*. – 2023. – Vol. 9, № 1. – P. 102. – Doi: 10.1038/s41522-023-00471-8.

221. Payne, O. B. Empiric antimicrobials for neonatal sepsis / O. B. Payne, J. E. Ericson // *Infectious disease and pharmacology*. – Elsevier, 2019. – P. 15–25.

222. Mechanism of human fetal membrane biomechanical weakening, rupture and potential targets for therapeutic intervention / D. Kumar, R. M. Kumar, B. M. Mercer [et al.] // *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* – 2020. – Vol. 47, № 4. – P. 523–544. – Doi: 10.1016/j.ogc.2020.08.010.

223. Interleukin-6 measured using the automated electrochemiluminescence immunoassay method for the identification of intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes / I. Musilova, C. Andrys, M. Holeckova [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2020. – Vol. 33, № 11. – P. 1919–1926. – Doi: 10.1080/14767058.2018.1533947.

224. The role of caspase-dependent and caspase-independent pathways of apoptosis in the premature rupture of the membranes: A case-control study / K. S. Negara, K. Suwiyoga, R. Sudewi [et al.] // *Int. J. Reprod. Biomed.* – 2020. – Vol. 18, № 6. – P. 439–448. – Doi: 10.18502/ijrm.v13i6.7285.

225. Inflammasome components and ADAMTS4 in premature rupture of membranes / J. Zhu, C. Ma, X. Luan [et al.] // *Mol. Med. Rep.* – 2021. – Vol. 23, № 2. – P. 101. – Doi: 10.3892/mmr.2020.11740.

226. Khandre, V. Preterm birth: An overview / V. Khandre, J. Potdar, A. Keerti // *Cureus*. – 2022. – Vol. 14, № 12. – P. e33006. – Doi: 10.7759/cureus.33006.

227. Novel genetic variants linked to prelabor rupture of membranes among Chinese pregnant women / H. Kan, H. Liu, Y. Mu [et al.] // *Placenta*. – 2023. – Vol. 137. – P. 14–22. – Doi: 10.1016/j.placenta.2023.04.007.

228. Differences in clinical practice regarding screening and treatment of infections associated with spontaneous preterm birth: An international survey / D. E. Werter, I. Dehaene, L. Gurney [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* –

2021. – Vol. 266. – P. 83–88. – Doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.09.009.

229. Thrombin weakens the amnion extracellular matrix (ECM) directly rather than through protease activated receptors / M. Puthiyachirakkal, K. Lemerand, D. Kumar [et al.] // *Placenta*. – 2013. – Vol. 34, № 10. – P. 924–931. – Doi: 10.1016/j.placenta.2013.07.064.

230. Сарыева, О. П. Патоморфология плодных оболочек при их преждевременном разрыве / О. П. Сарыева, А. П. Вахромеев, В. В. Парейшвили // *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение*. – 2020. – Т. 8, № 1. – С. 105–106.

231. Intra-versus retroplacental hematomas: a retrospective case-control study on pregnancy outcomes / J. Ott, P. Pecnik, R. Promberger [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 366. – Doi: 10.1186/s12884-017-1539-6.

232. Early pregnancy vaginal microbiome trends and preterm birth / M. J. Stout, Y. Zhou, K. M. Wylie // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2017. – Vol. 217, № 3. – P. 356.e1–356.e18. – Doi: 10.1016/j.ajog.2017.05.030.

233. The interaction between vaginal microbiota, cervical length, and vaginal progesterone treatment for preterm birth risk / L. M. Kindinger, P. R. Bennett, Y. S. Lee [et al.] // *Microbiome*. – 2017. – Vol. 5, № 1. – P. 6. – Doi: 10.1186/s40168-016-0223-9.

234. Replication and refinement of a vaginal microbial signature of preterm birth in two racially distinct cohorts of US women / B. J. Callahan, D. B. DiGiulio, D. S. A. Goltsman [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2017. – Vol. 114, № 37. – P. 9966–9971. – Doi: 10.1073/pnas.1705899114.

235. Spontaneous preterm birth is associated with differential expression of vaginal metabolites by Lactobacilli-dominated microflora / G. P. Stafford, J. L. Parker, E. Amabebe [et al.] // *Front. Physiol.* – 2017. – Vol. 8. – P. 615. – Doi: 10.3389/fphys.2017.00615.

236. The vaginal microbiome and preterm birth / J. M. Fettweis, M. G. Serrano, J. P. Brooks [et al.] // *Nat Med*. – 2019. – Vol. 25, № 6. – P. 1012–1021. – Doi: 10.1038/s41591-019-0450-2.

237. Nelson, D. B. The gestational vaginal microbiome and spontaneous preterm

birth among nulliparous African American women / D. B. Nelson, H. Shin, J. Wu, M. G. Dominguez-Bello // *Am. J. Perinatol.* – 2016. – Vol. 33, № 9. – P. 887–893. – Doi: 10.1055/s-0036-1581057.

238. Prospective observational study of vaginal microbiota pre- and post-rescue cervical cerclage / R. G. Brown, D. Chan, V. Terzidou [et al.] // *BJOG.* – 2019. – Vol. 126, № 7. – P. 916–925. – Doi: 10.1111/1471-0528.15600.

239. Vaginal and neonatal microbiota in pregnant women with preterm premature rupture of membranes and consecutive early onset neonatal sepsis / L. G. Dos Anjos Borges, J. Pastuschek, Y. Heimann [et al.] // *BMC Med.* – 2023. – Vol. 21, № 1. – P. 92. – Doi: 10.1186/s12916-023-02805-x.

240. Diversity and dynamics of bacteriocins from human microbiome / J. Zheng, M. G. Gänzle, X. B. Lin [et al.] // *Environ. Microbiol.* – 2015. – Vol. 17, № 6. – P. 2133–2143. – Doi: 10.1111/1462-2920.12662.

241. Lactobacillus-dominated cervicovaginal microbiota associated with reduced HIV/STI prevalence and genital HIV viral load in African women / H. Borgdorff, E. Tsivtsivadze, R. Verhelst [et al.] // *ISME J.* – 2014. – Vol. 8, № 9. – P. 1781–1793. – Doi: 10.1038/ismej.2014.26.

242. Comparison of changes in etiologic microorganisms causing early-onset neonatal sepsis between preterm labor and preterm premature rupture of membranes / H. Jeong, S. J. Han, H. N. Yoo [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2015. – Vol. 28, № 16. – P. 1923–1928. – Doi: 10.3109/14767058.2014.972928.

243. Maternal serum C-reactive protein concentration and intra-amniotic inflammation in women with preterm prelabor rupture of membranes / I. Musilova, M. Kacerovsky, M. Stepan [et al.] // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12, № 8. – P. e0182731. – Doi: 10.1371/journal.pone.0182731.

244. Effect of delivery mode on neonatal outcome among preterm infants: an observational study / I. Holzer, R. Lehner, R. Ristl [et al.] // *Wien Klin Wochenschr.* – 2017. – Vol. 129, № 17–18. – P. 612–617. – Doi: 10.1007/s00508-016-1150-2.

245. What is the safest mode of birth for extremely preterm breech singleton infants who are actively resuscitated? A systematic review and meta-analysis /

M. Grabovac, J. N. Karim, T. Isayama [et al.] // BJOG. – 2018. – Vol. 125, № 6. – P. 652–663. – Doi: 10.1111/1471-0528.14938.

246. Mode of delivery and mortality and morbidity for very preterm singleton infants in a breech position: A European cohort study / S. Schmidt, M. Norman, B. Misselwitz [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2019. – Vol. 234. – P. 96–102. – Doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.01.003.

247. Characterization of cervical canal and vaginal bacteria in pregnant women with cervical incompetence / M. Sun, H. Geng, J. Bai [et al.] // Front. Microbiol. – 2022. – Vol. 13. – P. 986326. – Doi: 10.3389/fmicb.2022.986326.

248. Relationship between vaginal microbiota and chorioamnionitis: A prospective cohort study / X. Guo, X. Guo, H. Qian [et al.] // Microb. Pathog. – 2024. – Vol. 186. – P. 106458. – Doi: 10.1016/j.micpath.2023.106458.

249. Differential impact of abnormal vaginal colonization on perinatal outcome and association with early-onset neonatal sepsis: preterm labor vs. preterm premature rupture of membrane / D. Y. Kwon, M. R. Kwon, H. Park [et al.] // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2022. – Vol. 35, № 25. – P. 8338–8344. – Doi: 10.1080/14767058.2021.1974384.

250. Antibiotic prophylaxis in preterm premature rupture of membranes at 24–31 weeks' gestation: Perinatal and 2-year outcomes in the EPIPAGE-2 cohort / E. Lorthe, M. Letouzey, H. Torchin [et al.] // BJOG. – 2022. – Vol. 129, № 9. – P. 1560–1573. – Doi: 10.1111/1471-0528.17081.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

### Приложение А. Расшифровка сокращений видов бактерий, представленных на рисунке 7

Сокращение	Расшифровка
Lactobacillus 1	Lactobacillus iners
Lactobacillus 2	Lactobacillus acidophilus/amylovorus/casei/rispatus/delbrueckii/equicursoris/gallinarum/helveticus/jensenii/kalixensis/kitasatonis/ultunensis
Lactobacillus 3	Lactobacillus jensenii
Lactobacillus 4	Lactobacillus antri/fermentum/gasseri/reuteri/vaginalis
Lactobacillus 5	Lactobacillus acidophilus/rispatus/delbrueckii/kitasatonis
Lactobacillus 6	Lactobacillus fornicalis/jensenii/psittaci
Lactobacillus 7	Lactobacillus fornicalis/jensenii
Lactobacillus 8	Lactobacillus antri/fermentum/frumenti/gasseri/mucosae/reuteri/secaliphilus/vaginalis
Lactobacillus 9	Lactobacillus acidophilus/casei/rispatus/gallinarum
Lactobacillus 10	Lactobacillus rispatus/gasseri/helveticus/iatae/johnsonii/kefiranofaciens/taiwanensis
Lactobacillus 11	Lactobacillus rispatus/gasseri/helveticus/iatae/johnsonii/kefiranofaciens/paragasseri/taiwanensis
Lactobacillus 12	Lactobacillus acidophilus/amylovorus/casei/rispatus/gallinarum/helveticus/jensenii/kitasatonis/ultunensis
Lactobacillus 13	Lactobacillus rispatus
Lactobacillus 14	Lactobacillus_rispatus/gasseri/helveticus/iatae/johnsonii/kefiranofaciens/taiwanensis
Lactobacillus 15	Lactobacillus ghanensis/mobilis/nagelii/sicerae/vini
Lactobacillus 16	Lactobacillus_delbrueckii
Lactobacillus 17	Lactobacillus reuteri
Lactobacillus 18	Lactobacillus fermentum/gasseri/reuteri/vaginalis
Lactobacillus 19	Lactobacillus brevis/casei/helveticus/paracasei/plantarum/rhamnosus/salivarius/zeae
Lactobacillus 20	Lactobacillus coleohominis
Lactobacillus 21	Lactobacillus acidophilus/rispatus/kitasatonis
Acidovorax	Acidovorax anthurii/delafieldii
Actinomyces	Actinomyces neuii
Actinotignum	Actinotignum schaalii/timonense
Aerococcus	Aerococcus christensenii
Alloscardovia	Alloscardovia omnicolens
Anaerococcus 1	Anaerococcus prevotii/tetradus
Anaerococcus 2	Anaerococcus lactolyticus
Atopobium	Atopobium vaginae
Bacteroides	Bacteroides dorei/vulgatus
Bifidobacterium1	Bifidobacterium breve
Bifidobacterium2	Bifidobacterium longum
Bradyrhizobium	Bradyrhizobium arachidis/canariense/cytisi/ganzhouense/guangdongense/iriomotense/japonicum/kavangens/liaoningense/mausense/subterraneum/yuanmingense
Campylobacter 1	Campylobacter ureolyticus
Campylobacter 2	Campylobacter rectus/showae

Citrobacter 1	Citrobacter braakii/freundii/koseri
Citrobacter 2	Citrobacter freundii/koseri/murlinae/youngae
Comamonas	Comamonas testosteroni/thiooxydans
Corynebacterium 1	Corynebacterium amycolatum/jeikeium/urealyticum/vitaeruminis
Corynebacterium 2	Corynebacterium aurimucosum
Corynebacterium 3	Corynebacterium aurimucosum/pseudogenitalium/tuberculostearicum
Cupriavidus	Cupriavidus gilardii
Cutibacterium	Cutibacterium acnes/avidum
Delftia	Delftia acidovorans/lacustris/tsuruhatensis
Dialister	Dialister micraerophilus/microaerophilus
Enterobacter	Enterobacter aerogenes/asburiae/bugandensis/cancerogenus/cloacae/hormaechei/ludwigii/ mori/ roggenkampii/soli/tabaci
Escherichia/Shigella a 1	Escherichia/Shigella albertii/boydii/coli/dysenteriae/fergusonii/flexneri/sonnei/vulneris
Escherichia/Shigella a 2	Escherichia/Shigella coli/dysenteriae/fergusonii/flexneri/sonne
Escherichia/Shigella a 3	Escherichia/Shigella flexneri
Ezakiella	Ezakiella massiliensis/peruensis
Faecalibacterium 1	Faecalibacterium CM04-06/prausnitzii
Faecalibacterium 2	Faecalibacterium prausnitzii
Fusobacterium 1	Fusobacterium nucleatum/simiae
Fusobacterium 2	Fusobacterium nucleatum
Gardnerella	Gardnerella vaginalis
Gemella	Gemella asaccharolytica
Haemophilus 1	Haemophilus haemolyticus/influenzae
Haemophilus 2	Haemophilus parainfluenzae
Klebsiella	Klebsiella aerogenes/oxytoca/pneumoniae/quasivariicola/variicola
Mesorhizobium	Mesorhizobium amorphae/callicola/erdmanii/huakuii/jarvisii/loti/opportunistum/plurifarum/ shonense/ waimense
Methylobacterium 1	Methylobacterium aerolatum/komagatae/radiotolerans
Methylobacterium 2	Methylobacterium brachiatum/fujisawaense/longum/mesophilicum/oryzae/phyllospherae/phyll ostachyos/ pseudosasicola/radiotolerans/tardum
Mobiluncus	Mobiluncus curtisii
Mycoplasma	Mycoplasma hominis
Peptoniphilus 1	Peptoniphilus asaccharolyticus/gorbachii/grossensis/harei/rhinitidis/timonensis
Peptoniphilus 2	Peptoniphilus duerdenii
Peptoniphilus 3	Peptoniphilus harei
Peptoniphilus 4	Peptoniphilus lacrimalis
Peptostreptococcus 1	Peptostreptococcus anaerobius
Peptostreptococcus 2	Peptostreptococcus stomatis
Prevotella 1	Prevotella 6 corporis
Prevotella 2	Prevotella amnii
Prevotella 3	Prevotella bivia
Prevotella 4	Prevotella bivia/denticola
Prevotella 5	Prevotella buccalis

Prevotella 6	Prevotella nigrescens
Prevotella 7	Prevotella timonensis
Prevotella 8	Prevotella_6_salivae
Prevotella 9	Prevotella_7_denticola
Prevotella 10	Prevotella_bivia
Pseudomonas	Pseudomonas aeruginosa/baetica/brenneri/collierea/corrugata/flavescens/fluorescens/fulva/ gessardii/ helmanticensis/jessenii/koreensis/kuykendallii/libanensis/mandelii/migulae/ mohnii/ moraviensis/panacis/proteolytica/punonensis/putida/seleniipraecipitans/umso ngensis/ veronii/yamanorum
Ralstonia	Ralstonia detusculanense/insidiosa/mannitolilytica/pickettii/solanacearum/syzygii
Rhodopseudomona s	Rhodopseudomonas faecalis/palustris/pentothentatexigens/thermotolerans
Schlegelella	Schlegelella aquatica
Sneathia 1	Sneathia sanguinegens
Sneathia 2	Sneathia_ammii
Sneathia 3	Sneathia_ammii/sanguinegens
Sphingomonas 1	Sphingomonas canadensis
Sphingomonas 2	Sphingomonas alpina/echinoides/mali/oligophenolica/rhizogenes/sanxanigenens
Sphingomonas 3	Sphingomonas parapaucimobilis/paucimobilis/pseudosanguinis/yabuuchiae/zeae
Staphylococcus 1	Staphylococcus aureus/capitis/caprae/cohnii/epidermidis/haemolyticus/saccharolyticus/sapro phyticus/ warneri
Staphylococcus 2	Staphylococcus argenteus/aureus/equorum/phage/schweitzeri/simiae
Staphylococcus 3	Staphylococcus aureus/devriesei/epidermidis/haemolyticus
Staphylococcus 4	Staphylococcus epidermidis/haemolyticus/hominis
Streptococcus 1	Streptococcus agalactiae/pyogenes
Streptococcus 2	Streptococcus mitis/parasanguinis
Streptococcus 3	Streptococcus anginosus/australis/cristatus/infantis/mitis/oralis/peroris/phage/pneumoniae/ pseudopneumoniae/pyogenes/sanguinis/timonensis
Streptococcus 4	Streptococcus anginosus/cristatus/infantis/mitis/oralis/pneumoniae/pseudopneumoniae/sang uinis/ timonensis
Streptococcus 5	Streptococcus anginosus/milleri/mitis
Tepidiphilus	Tepidiphilus succinatimandens
Thermus	Thermus scotoductus
Ureaplasma 1	Ureaplasma parvum/urealyticum
Ureaplasma 2	Ureaplasma urealyticum
Veillonella	Veillonella montpellierensis

**Приложение Б. Иерархическая схема выявленных клинически значимых микроорганизмов**

Тип	Класс	Семейство	Род	Вид	
Firmicutes	Bacilli	Lactobacillaceae	<u><b>lactobacillus</b></u>	<u><b>Lactobacillus fermentum/gasseri/reuteri/vaginalis</b></u>	
				<u><b>Lactobacillus fornicalis/jensenii/psittaci</b></u>	
		Staphylococcaceae	Staphylococcus	Staphylococcus aureus/capitis/caprae/cohni i/epidermidis/haemolyticus/saccharolyticus/saprophyticus/warneri	
		Enterococcaceae	Enterococcus		
		Streptococcaceae	Streptococcus		
	Clostridia	Peptostreptococcales Tissierellales fa			
		Peptostreptococcaeae	Peptostreptococcus	Peptostreptococcus anaerobius	
	Tissierellia	Peptoniphilaceae	Peptoniphilus		
		Peptoniphilaceae	Anaerococcus		
	Negativicutes	Veillonellaceae	<u><b>Dialister</b></u> Veillonella	<u><b>Dialister propionicifaciens</b></u>	
Actinomycetota	Coriobacteriia	Atopobiaceae	Atopobium	Atopobium vaginae	
Proteobacteria	Epsilonproteobacteria	Campylobacteraceae	Campylobacter		
	Gammaproteobacteria	Enterobacteriaceae	Escherichia	Escherichia albertii/boydii/coli/dysenteriae/fergusonii/flexneri/sonnei/vulneris	
	Betaproteobacteria	Comamonadaceae			
	Campylobacteria				
Actinobacteria	Actinobacteria	Corynebacteriaceae	Corynebacterium	Corynebacterium aurimucosum/pseudogenitalium/tuberculostearicum	
		Actinomycetaceae			
Bacteroidetes/Bacteroidota	Bacteroidia	Prevotellaceae	Prevotella	Prevotella bivia/denticola	
				Prevotella timonensis	
Mycoplasmataota	Mollicutes	Mycoplasmataceae	<u><b>Ureaplasma</b></u>	<u><b>Ureaplasma parvum/urealyticum</b></u>	
Fusobacter	Fusobacter	Fusobacteriaceae	Fusobacterium		

<b>ia</b>	<b>ii</b>	<b>Leptotrichiaceae</b>		
-----------	-----------	-------------------------	--	--

 – по относительной представленности и по частоте встречаемости

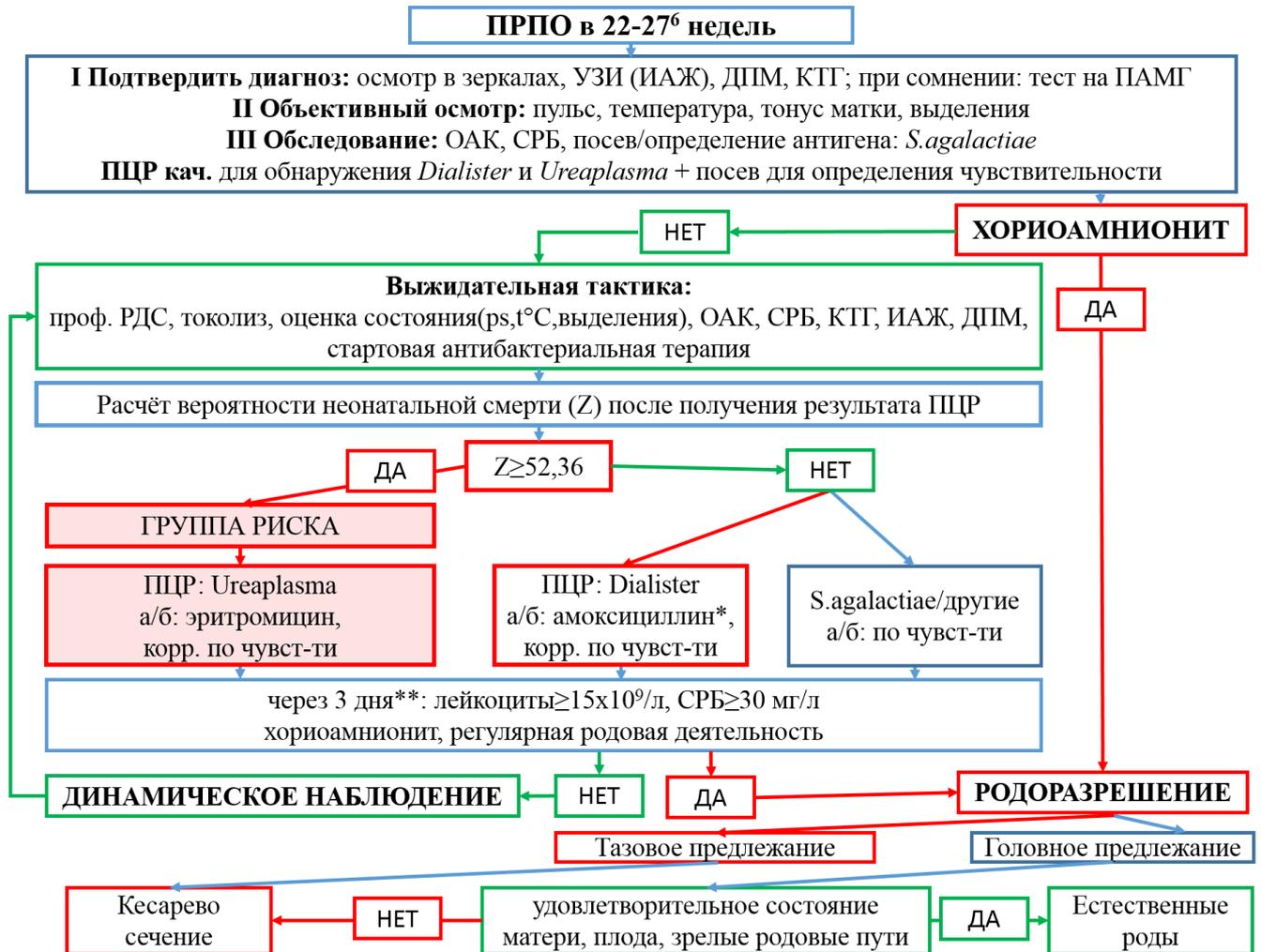
 – ТОЛЬКО по относительной представленности

 – ТОЛЬКО по частоте встречаемости

 – БЕЗ статистической значимости

**Dialister** – имели клиническое значение

## Приложение В. Алгоритм ведения беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек в 22–27<sup>6</sup> недель



\*Амоксициллин был препаратом, наиболее активным против четырех видов *Dialister* [175].

\*\*Наблюдается повышение уровня лейкоцитов через 24 часа после проф. РДС и снижение через три дня [27].