

ДЫБОВА

Виолетта Сергеевна

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

3.1.4 – акушерство и гинекология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Ростов-на-Дону – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России)

Научный руководитель:

Кузнецова Наталья Борисовна – доктор медицинских наук, доцент, профессор центра симуляционного обучения ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России

Официальные оппоненты:

Кан Наталья Енкиновна – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Каткова Надежда Юрьевна – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии факультета дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного общеобразовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 20__ года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д99.2.037.02 при ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте <https://1spbgnu.ru>.

Автореферат разослан «___» _____ 20__ г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Молчанов Олег Леонидович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования.

Преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) до 28-й недели беременности неминуемо приводит к экстремально ранним и очень ранним преждевременным родам (ПР), которые являются основной причиной неонатальной смертности и развития целого ряда хронических заболеваний: бронхолегочной дисплазии и сопутствующей ей патологии легких, сердечно-сосудистых заболеваний, нарушений нервной системы, слуха, зрения на фоне тяжелой ретинопатии, глобальной задержки развития (Иванов Д. О. и др., 2022; Tchirikov M. et al., 2018; Zhuang L. et al., 2020).

Множество исследований посвящено поиску причин ПРПО, при этом 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 (Тютюнник В. Л. и др., 2019; Чистякова О. М. и др., 2022).

Инфекционно-воспалительный ответ при ПРПО объясняют колонизацией влагалища патогенными и/или условно-патогенными микроорганизмами, которые активируют локальный иммунный ответ слизистой оболочки цервикального канала и нижнего полюса плодного пузыря, что индуцирует воспалительный каскад и приводит к ПРПО (Каганова М. А. и др., 2021; Тютюнник В. Л. и др., 2022). Воспаление включает секрецию ряда провоспалительных цитокинов и факторов роста, секретируемых 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 (Болдырева М. Н., 2015; Kacerovsky M., 2015).

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 (Doroftei B. et al., 2023; NIH HMP Working Group, 2009; The Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium, 2019).

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

Степень разработанности темы.

Открытие генома всех бактериальных клеток позволило идентифицировать более 40 000 бактериальных штаммов. Около 95% микрофлоры влагалища женщин репродуктивного возраста представлены молочнокислыми анаэробными бактериями, принадлежащими к семейству *Lactobacillaceae*, обеспечивающими нормоценоз и являющимися барьером для патогенных микроорганизмов (Goodfellow L. et al., 2021). Идентифицировано более 20 видов *Lactobacillus*, населяющих вагинальный биотоп, в разы больше выявлено условно-патогенных микроорганизмов (Doroftei B. et al., 2023; NIH HMP Working Group, 2009; The Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium, 2019). При этом важно отметить, что не все лактобактерии одинаково хороши для поддержания здоровья вагинального биотопа, некоторые из них, как, например, *Lactobacillus iners*, обладают минимальной способностью к синтезу перекиси водорода и молочной кислоты, таким образом, формируя более высокие цифры кислотности влагалища и, по сути, функционируя как анаэробные микроорганизмы.

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 (Гусейнова Г. Э., 2020; Baldwin E.A. et al., 2015; Bennett P. R. et al., 2020; Li Y. Y. et al., 2019; Payne M.S et al., 2021; Romero R. et al., 2015; Suzuki Y. et al., 2018; Yan C. et al., 2022).

Было показано, что при ПРПО в микробиоме влагалища преобладают бактерии: *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia*, *Prevotella timonensis*, *Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ochrobactrum spp* (Гусейнова Г. Э., 2020; Li Y. Y. 2019; Romero R., 2015; Theis K. R., 2021; Yan C., 2022). Доминирование условно-патогенных микроорганизмов в микробиоме влагалища было ассоциировано с сильным воспалительным ответом и повышенной частотой микробной инвазии амниотической полости (Kacarovsky M., 2015).

Внедрение в клиническую практику методик секвенирования микробиома значительно расширило наши представления о микробиоте и, как следствие, привело к накоплению больших объемов информации, что потребовало систематизации полученных данных. М. Т. France et al. (2020) предложено унифицировать все результаты исследования микробиома влагалища женщин репродуктивного возраста с помощью классификации *VALENCIA* (*VAGinaL* community state type *Nearest* *CentroId* *clAssifier*). 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) характеризуются высокой относительной представленностью бактерий видов *Ca. Lachnocurva vaginae*, *G. vaginalis*, *A. vaginae*, а также обилием разнообразных факультативных и строго анаэробных бактерий (France M. T. et al., 2020).

Для оценки микробиома влагалища и наглядного представления данных предложено использовать специальные методы оценки: тепловую карту, отображающую таксономический состав, а также индексы для анализа 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 измененным 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 увеличивается, обеспечивая пролонгирование беременности до доношенного срока. 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 счете к ПР.

Вышеизложенное обуславливает необходимость проведения дальнейших исследований, нацеленных на изучение роли различных микроорганизмов в генезе ПР, инициированных ПРПО, а также других перинатальных осложнений с использованием генных технологий изучения микробиома влагалища.

Цель исследования: усовершенствовать мероприятия по предикции перинатальных осложнений при преждевременном разрыве плодных оболочек в 22–27⁶ недель.

Задачи исследования:

1. Оценить и сопоставить данные соматического и акушерского анамнеза, особенности течения беременности у женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек в 22–27⁶ недель и в сопоставимые сроки у пациенток, родоразрешенных в срок.
2. Изучить роль генома бактерий влагалища в патогенезе преждевременного излития околоплодных вод в 22–27⁶ недель.
3. Определить факторы риска неблагоприятных перинатальных исходов у женщин при преждевременном разрыве плодных оболочек в 22–27⁶ 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 22–27⁶ недель.
5. Разработать алгоритм ведения пациенток при преждевременном разрыве плодных оболочек в 22–27⁶ недель, позволяющий выделять группу риска по неблагоприятным перинатальным исходам.

Научная новизна:

1. Впервые проведена сравнительная оценка микробиома влагалища, определенного с помощью секвенирования 16S рРНК по таксономическим группам у беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек в 22–27⁶ недель и в аналогичные сроки при беременности, завершившейся срочными родами.

2. Определены характеристики биоразнообразия в микробиоме влагалища при преждевременном разрыве плодных оболочек в 22–27⁶ недель и в аналогичные сроки при беременности, завершившейся срочными родами.

3. Показано, что микробиом влагалища у беременных при преждевременном разрыве плодных оболочек в 22–27⁶ 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 propionificiens* ($p = 0,005$), *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* ($p = 0,002$), 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 22–27⁶ недель и перинатальными исходами:

- увеличение доли бактерий рода *Dialister* ($p = 0,03$) и наличие бактерий рода *Ureaplasma* ($p = 0,04$) ассоциировано с развитием хориоамнионита;
- высокий индекс альфа-разнообразия ассоциирован с развитием сепсиса новорожденных: 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) и 0,9 (0,58; 1,22) соответственно, $p = 0,02$);
- увеличение доли бактерий рода *Ureaplasma* в микробиоме влагалища ассоциировано с неонатальной смертностью новорожденных ($p = 0,049$).

Теоретическая и практическая значимость:

1. Установлены различия в составе каждой таксономической категории (тип, класс, семейство, род, вид) микробиома влагалища беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек в 22–27⁶ 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 влагалища пациентов с преждевременным разрывом плодных оболочек в 22–27⁶ 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 22–27⁶ 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 новая персонифицированная модель, позволяющая формировать группы риска беременных по разрыву плодных оболочек в 22–27⁶ недель с учетом долевой представленности бактерий рода *Staphylococcus* и *Lactobacillus* в микробиоме влагалища: при величине расчетного 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 22–27⁶ 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% 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 22–27⁶ 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.

Работа выполнена в 2018–2021 гг. на базе ФГБОУ ВО РостГМУ МЗ РФ, клиническое наблюдение осуществлялось в ГБУ РО «Перинатальный центр», изучение микробиома влагалища проведено в генетической лаборатории ООО «Сербалаб» (г. Санкт-Петербург). Исследование выполнено в рамках гранта Фонда содействия инновациям «УМНИК».

В соответствии с целью и задачами разработан дизайн исследования. Обследована 81 женщина. Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 40 лет, европеоидная раса. Для основной группы критерием включения являлось наличие ПРПО в 22–27⁶ недель гестации. Каждая участница исследования заполнила информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Критерии не включения: беременность, наступившая в результате

вспомогательных репродуктивных технологий, многоплодная беременность, многоводие, врожденные пороки развития матки, пороки развития плода, наличие вируса иммунодефицита человека, гепатита В, гепатита С, сифилиса, тяжелая экстрагенитальная патология, гестационный сахарный диабет, терапия антибактериальными препаратами во время беременности до включения в исследование, инвазивные методы лечения и диагностики (амниоцентез, амниоредукция), наличие вредных привычек (курение, алкоголизм).

В основную группу (1-я) вошли 40 беременных с ПРПО в 22–27⁶ недель. В группу сравнения (2-я) включена в аналогичные сроки 41 беременная, родоразрешённая в срок (37 недель или более). Оценивали соматический, акушерско-гинекологический анамнез, течение беременности до включения в исследование и течение беременности с момента ПРПО у беременных 1-й группы и в аналогичные сроки у женщин 2-й группы. С момента включения в исследование проводили динамическое наблюдение за беременными обеих групп, оценивали данные объективного, лабораторного, инструментального обследований. Затем анализировали течение родов и перинатальные исходы (рисунок 1).

Дизайн исследования: проспективное исследование случай-контроль

1-я группа, n=40 беременные с ПРПО в 22-27 ⁶ нед		2-я группа, n=41 беременные в 22-27 ⁶ нед со срочными родами	
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 рПНК)	
3.	Течение родов (предлежание и положение плода, показания к оперативному родоразрешению), состояние новорожденного (оценка по шкале Апгар, заболевания, смертность)		

Рисунок 1 – Дизайн исследования

Локальный этический комитет ФГБОУ ВО РостГМУ МЗ РФ одобрил проведение настоящего исследования. Все пациентки, включенные в исследование, были обследованы в соответствии с действовавшими на момент проведения исследования нормативными документами (приказы МЗ РФ), ведение беременности и родов осуществляли в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями.

Из числа специальных методов применяли исследование микробиома влагалища с помощью генной технологии секвенирования 16S рРНК. У беременных 1-й группы материал получали после излития околоплодных вод в первые 12 часов до начала антибактериальной терапии из заднего свода влагалища; у беременных 2-й группы отделяемое было получено в аналогичные сроки (22–27⁶ недель). Содержимое влагалища помещали в пробирки с транспортной средой и хранили при температуре +4 °С до выделения ДНК. Библиотеки ДНК 16S были подготовлены в соответствии с протоколом Illumina «Подготовка библиотеки метагеномного секвенирования 16S» (часть № 15044223 Rev. B). Микробиом влагалища был оценен согласно общепринятой таксономической классификации по рангам: тип, класс, порядок, семейство, род, вид. Для описания результатов исследования микробиома использовали тепловые карты. В анализ были включены микроорганизмы, относительная представленность которых (доля, выраженная в процентах) составила более 1%. Величина относительной представленности на тепловой карте выделена цветом: чем ярче цвет, от желтого до ярко-красного, тем выше относительная представленность микроорганизма; по вертикали расположены результаты каждой исследуемой женщины, по горизонтали – ранги бактерий.

Положения, выносимые на защиту:

1. Факторами риска преждевременного разрыва плодных оболочек у беременных в 22–27⁶ 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 у женщин в 22–27⁶ недель, нацеленное на выжидательную тактику, необходимо проводить с учетом особенностей микробиома влагалища, в том числе высокого риска развития хориоамнионита при наличии бактерий рода *Dialister* ($p = 0,03$) и *Ureaplasma* ($p = 0,04$).

3. Антенатальными факторами риска неблагоприятных перинатальных исходов при преждевременном разрыве плодных оболочек в 22–27⁶ недель являются особенности генома бактерий влагалища: высокий индекс альфа-разнообразия Шеннона ассоциирован с развитием сепсиса новорожденных ($p = 0,02$), наличие (ОШ = 18,45, $p = 0,007$) и увеличение доли ($p = 0,049$) бактерий рода *Ureaplasma* ассоциировано с неонатальной смертностью новорожденных.

4. При преждевременном разрыве плодных оболочек в 22–27⁶ недель ведение родов через

естественные родовые пути повышает риск рождения ребенка в тяжелой 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 и апробация результатов.

Статистическая обработка данных проведена с использованием инструментов языка программирования R. Для количественных показателей были посчитаны средние значения (M) и средние квадратические отклонения (σ) в случае нормального распределения либо медианы (Me) и квартили (Q_1 ; Q_3) для распределений, отличных от нормального (по тесту Шапиро–Уилка). Сравнение количественных показателей в независимых группах проводилось с помощью t -критерия Стьюдента и теста Манна–Уитни, частот – с помощью точного теста Фишера. Для оценки корреляций использовался коэффициент Пирсона и гамма Гудмана. Отношение шансов и рисков рассчитывалось по таблицам сопряженности. При анализе альфа-разнообразия был рассчитан индекс Шеннона. При проведении анализа бета-разнообразия применялись методы NMDS и ANOSIM, в качестве меры сходства использовался индекс Жаккара. Для построения прогностических моделей использовалась бинарная логистическая регрессия. Все результаты признавались статистически значимыми на уровне $p < 0,05$.

Основные положения данной работы представлены на V Общероссийской конференции «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (г. Сочи, 2019), 2-м Всемирном конгрессе по перинатальной медицине и неонатологии (г. Лондон, Великобритания, 2019), XII Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (г. Сочи, 2019); 6-й и 7-й Итоговых научных сессиях студентов РостГМУ (г. Ростов-на-Дону, 2019, 2020); XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV Всероссийских научно-образовательных форумах «Мать и Дитя» (г. Москва, 2020, 2021, 2022, 2023, 2024).

Практические рекомендации внедрены в работу консультативно-диагностической поликлиники и отделения патологии беременности ГБУ РО «Перинатальный центр». Основные положения научно-квалификационной работы использованы при подготовке лекционного материала и семинарских занятий в Центре симуляционного обучения ФГБОУ ВО РостГМУ МЗ РФ.

Автором лично проведено обследование пациенток по установленному плану исследования, а также анализ медицинской документации. Самостоятельно выполнена обработка и анализ полученного материала, сформулированы основные положения диссертационной работы.

По результатам выполненных исследований опубликовано 12 печатных работ, из них две – в журналах, входящих в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий,

рекомендованных ВАК; получен патент на изобретение № 2763707 «Способ прогнозирования преждевременного разрыва плодных оболочек в сроке от 22 до 28 недель беременности», дата государственной регистрации в Государственном реестре изобретений РФ – 30.12.2021.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 5 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и трех приложений. Работа изложена на 145 страницах машинописного текста, включает 20 таблиц и 27 рисунков. Список литературы представлен 250 источниками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты работы и их обсуждение. В основную группу (1-я группа) вошли 40 женщин, из них: 5 (12,5%) – женщины с ПРПО в 22–23⁶ недели, 15 (37,5%) – с ПРПО в 24–25⁶ недель и 20 (50%) – с ПРПО в 26–27⁶ недель. В группу сравнения (2-я группа) включена 41 беременная в 22–27⁶ недель, родившая в срок. Анализ беременных обеих групп проводили в сопоставимые сроки.

Средний возраст пациенток, включенных в 1-ю группу, составил 32,43 (5,5) года, во 2-ю группу – 30,29 (4,61) года, $p = 0,052$. Индекс массы тела до беременности составил: 24,51 (4,31) кг/м² в 1-й группе, 25,5 (5,63) кг/м² – во 2-й группе, $p = 0,48$. При оценке анамнеза жизни, гинекологического анамнеза статистически значимых различий между пациентками обеих групп обнаружено не было. Анализ течения беременности до 22 недель, проведенный по данным медицинской документации, показал, что у пациенток основной (1-я) группы чаще беременность осложнялась угрозой прерывания, развитием бактериального вагиноза и острого вагинита. При этом риск ПРПО до 28 недель у беременных основной группы при рецидивирующей угрозе выкидыша был выше в 1,9 раза (ОР = 1,9, 95%-ный ДИ: [1,29; 2,86], $p = 0,005$), при остром вагините – в 1,83 раза (ОР = 1,83, 95%-ный ДИ: [1,24; 2,84], $p = 0,008$), при бактериальном вагинозе – в 1,82 раза (ОР = 1,82, 95%-ный ДИ: [1,20; 2,70], $p = 0,02$) по сравнению с беременными 2-й группы.

Анализ микробиома влагалища с помощью методики секвенирования 16S рРНК показал, что у беременных основной группы отмечалось более низкое содержание лактобактерий и доминирование условно-патогенных аэробных и анаэробных микроорганизмов по сравнению с беременными 2-й группы. Сравнение показателей относительной представленности продемонстрировано в таблице 1.

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

Наименование микроорганизма	1-я группа, $n = 40$	2-я группа, $n = 41$	p^*
Типы бактерий			
Firmicutes	52,2 (17,8; 85,5)	91,8 (69,6; 98,1)	< 0,001

Продолжение таблицы 1

Наименование микроорганизма	1-я группа, n = 40	2-я группа, n = 41	p*
Bacteroidetes	3,24 (0,15; 13,6)	0,07 (0,01; 0,2)	< 0,001
Fusobacteria	0 (0; 0,26)	0 (0; 0)	0,001
Классы бактерий			
Bacilli	32,8 (6,92; 83,4)	89,2 (63,1; 97,4)	< 0,001
Actinobacteria	2,17 (0,39; 7,91)	0,11 (0,02; 8,02)	0,03
Bacteroidia	3,24 (0,15; 13,6)	0,07 (0,01; 0,20)	< 0,001
Campylobacteria	0 (0; 0,06)	0 (0; 0)	0,005
Clostridia	1,40 (0,38; 7,20)	0,07 (0,01; 0,37)	< 0,001
Coriobacteriia	0 (0; 0,48)	0 (0; 0)	0,008
Fusobacteriia	0 (0; 0,26)	0 (0; 0)	0,001
Gammaproteobacteria	0,66 (0,07; 3,36)	0,15 (0,07; 0,42)	0,005
Negativicutes	0,30 (0,02; 2,70)	0 (0; 0,04)	< 0,001
Семейства бактерий			
Lactobacillaceae	10,6 (0,76; 44,3)	87,7 (63,1; 97,3)	< 0,001
Actinomycetaceae	0,01 (0; 0,08)	0 (0; 0,01)	0,03
Atopobiaceae	0 (0; 0,41)	0 (0; 0)	0,04
Campylobacteraceae	0 (0; 0,06)	0 (0; 0)	0,009
Corynebacteriaceae	0,19 (0,01; 0,65)	0 (0; 0,01)	< 0,001
Comamonadaceae	0,0015 (0; 0,18)	0 (0; 0)	< 0,001
Enterobacteriaceae	0,038 (0; 0,83)	0,01 (0; 0,09)	0,04
Enterococcaceae	0 (0; 0,095)	0 (0; 0)	0,008
Fusobacteriaceae	0 (0; 0,04)	0 (0; 0)	0,004
Leptotrichiaceae	0 (0; 0,015)	0 (0; 0)	0,005
Mycoplasmataceae	0,92 (0; 21)	0 (0; 0,03)	< 0,001
Peptostreptococcaceae	0 (0; 0,055)	0 (0; 0)	0,004
Peptostreptococcales	0 (0; 0,94)	0 (0; 0)	< 0,001
Prevotellaceae	1,73 (0,07; 12,5)	0,01 (0; 0,07)	< 0,001
Staphylococcaceae	0,11 (0,02; 0,75)	0 (0; 0,02)	< 0,001
Veillonellaceae	0,29 (0,005; 2,21)	0 (0; 0,02)	< 0,001
Роды бактерий			
Lactobacillus	10,6 (0,78; 44,3)	87,7 (63,1; 97,3)	< 0,001
Anaerococcus	0,06 (0; 0,57)	0 (0; 0,01)	< 0,001
Atopobium	0 (0; 0,38)	0 (0; 0)	0,04
Campylobacter	0 (0; 0,06)	0 (0; 0)	0,009
Corynebacterium	0,10 (0; 0,74)	0 (0; 0,01)	< 0,001
Dialister	0,085 (0; 0,42)	0 (0; 0)	< 0,001
Enterococcus	0 (0; 0,06)	0 (0; 0)	0,005
Escherichia/Shigella	0,01 (0; 0,21)	0 (0; 0,04)	0,02
Fusobacterium	0 (0; 0,05)	0 (0; 0)	0,004
Peptoniphilus	0,03 (0; 0,62)	0 (0; 0,01)	< 0,001
Peptostreptococcus	0 (0; 0,035)	0 (0; 0)	0,004
Prevotella	1,17 (0,05; 11,3)	0 (0; 0,07)	< 0,001
Staphylococcus	0,10 (0,02; 0,75)	0 (0; 0,01)	< 0,001
Streptococcus	0,03 (0; 0,27)	0 (0; 0,06)	0,03
Ureaplasma	0,72 (0; 20,9)	0 (0; 0,03)	< 0,001
Veillonella	0 (0; 0,10)	0 (0; 0)	0,007

Примечание: *критерий Манна–Уитни.

На рисунке 2 представлен состав по родам микробиома влагалища в 22–27⁶ недель у беременных, включенных в исследование. Анализ показал, что у беременных основной группы была ниже относительная представленность бактерий рода *Lactobacillus* по сравнению с беременными группы сравнения (10,6 (0,78; 44,3) и 87,7 (63,1; 97,3) соответственно, $p < 0,001$), но выше доля бактерий рода *Anaerococcus*, *Atopobium*, *Campylobacter*, *Corynebacterium*, *Dialister*, *Enterococcus*, *Escherichia*, *Fusobacterium*, *Peptoniphilus*, *Peptostreptococcus*, *Prevotella*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Ureaplasma*, *Veillonella*.

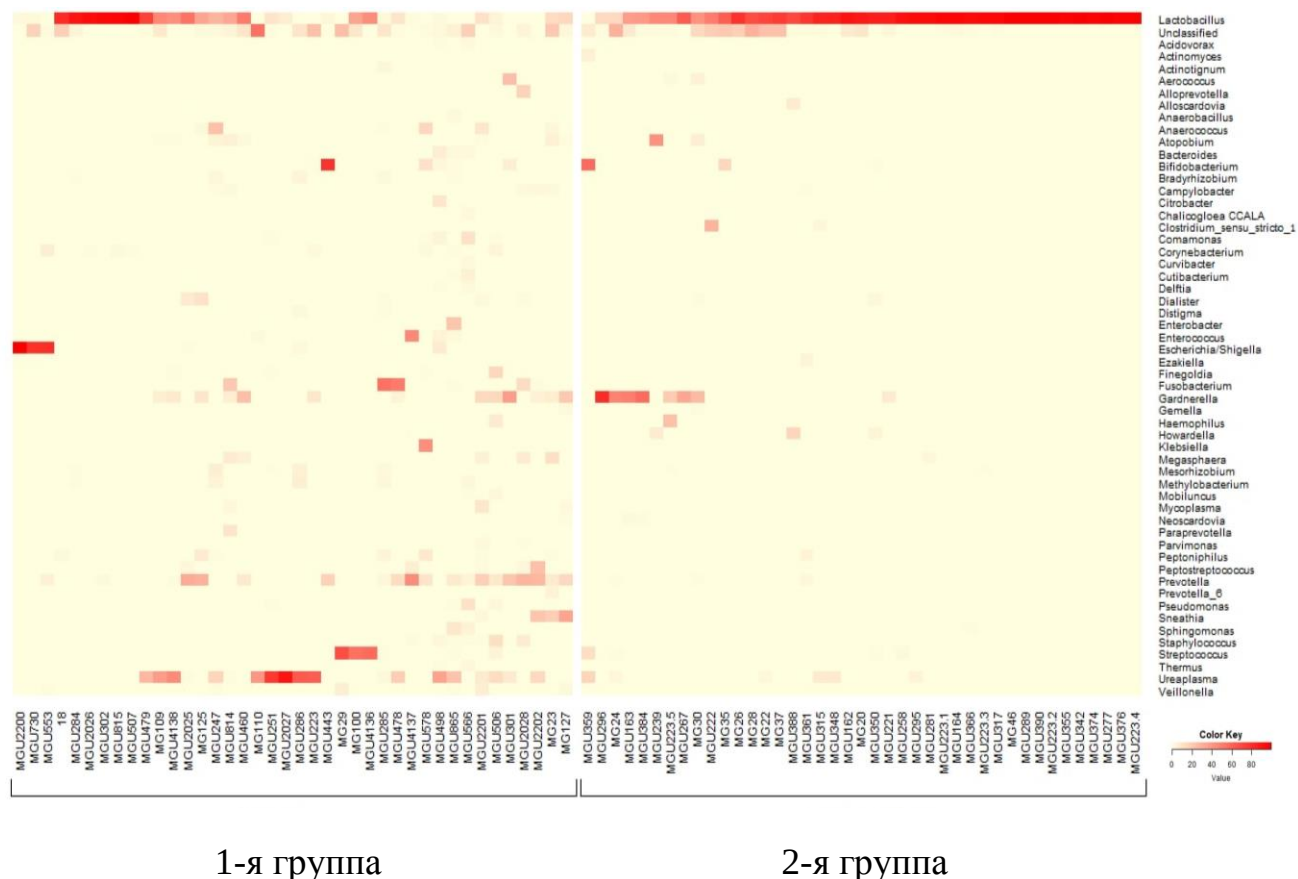


Рисунок 2 – Тепловая карта родов микробных таксонов в микробиоме влагалища у беременных в 1-й и 2-й группах

В результате проведенного исследования выявлено снижение бактериальной нагрузки *Lactobacillus* и высокая доля условно-патогенных микроорганизмов в микробиоме влагалища у беременных с ПРПО в 22–27⁶ недель.

Анализ микробиома влагалища по видам показал, что у беременных основной группы по сравнению с беременными группы сравнения ниже была относительная представленность бактерий видов *Lactobacillus* (*fermentum*, *gasseri*, *reuteri*, *vaginalis*, *fornicalis*, *jensenii*, *psittaci*) ($p = 0,03$) и выше – бактерий видов *Atopobium vaginae* ($p = 0,04$), *Campylobacter ureolyticus* ($p = 0,03$), *Dialister propionificiens* ($p = 0,005$), *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* ($p = 0,002$). Доминирование в микробиоме у беременных с ПРПО перечисленных видов соответствует сообществу CST IV типа по классификации VALENCIA (France M. T. et al., 2020). Это сообщество связывают с бактериальным вагинозом – дисбиотическим состоянием, сопряженным с многочисленными неблагоприятными гинекологическими, акушерскими и перинатальными осложнениями, включая риск ПР, воспалительных заболеваний органов малого таза, заражения инфекциями, передаваемыми половым путем (Tsamir-Rimon M. et al., 2023). Это позволяет говорить о том, что микробиом влагалища, соответствующий CST IV типа, во время беременности является возможным фактором риска ПРПО в экстремально ранние сроки – с 22 недель.

Чтобы оценить степень различия микробиомов влагалища у беременных сопоставляемых групп, был использован индекс бета-разнообразия Жаккара (рисунок 3).

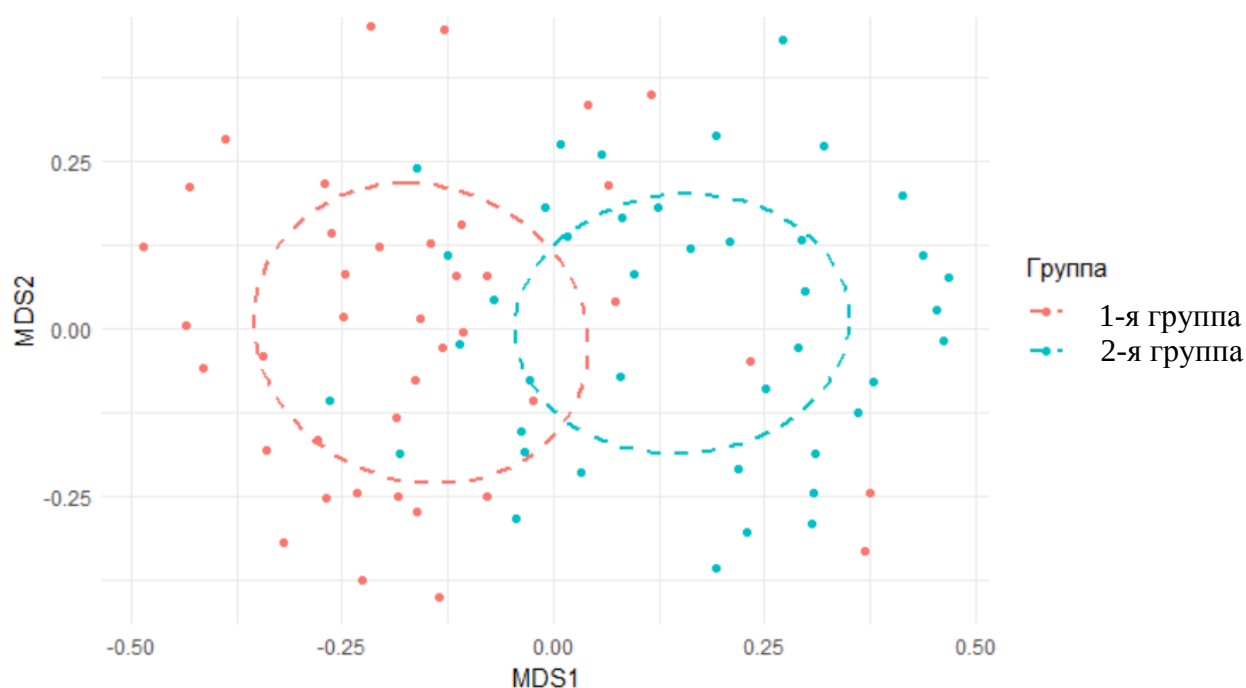


Рисунок 3 – Сравнение индексов бета-разнообразия бактерий в микробиоме влагалища у беременных в 1-й и 2-й группах (метрика Жаккара, NMDS)

Два выделенных облака с незначительным перекрытием в центре графика на рисунке 3 показывают, что состав микробиома влагалища отличается у беременных основной и группы сравнения ($p < 0,001$; ANOSIM $R = 0,2046$, 9999 перестановок).

Анализ альфа-разнообразия родов бактерий в микробиоме влагалища показал, что индекс Шеннона, оценивающий степень разнообразия микробиома с учетом численности, родового состава организмов и степени их доминирования у каждого отдельно взятого пациента, был выше

у беременных с ПРПО по сравнению в сопоставимые сроки с беременными, родоразрешенными в срок (1,24 (0,73; 2,01) и 0,51 (0,15; 0,82) соответственно, $p < 0,001$).

Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что микробиом влагалища у беременных с ПРПО в 22–27⁶ недель статистически значимо отличается по составу бактерий от микробиома в сопоставимые сроки у беременных, родоразрешенных в срок, при этом степень разнообразия бактериального состава выше у беременных основной группы.

С помощью бинарной логистической регрессии была построена прогностическая модель, позволяющая при наступлении беременности определять вероятность развития ПРПО в 22–27⁶ недель. Первичные данные были опубликованы (патент № 2763707), а затем пересчитаны и уточнены с большей выборкой. Согласно предложенной модели, прогностический индекс, характеризующий вероятность развития ПРПО в 22–27⁶ недель, рассчитывают по формуле (1):

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

где p –прогностический индекс, характеризующий вероятность развития ПРПО;

z – коэффициент регрессионной функции.

Коэффициент регрессионной функции (z) рассчитывают по формуле (2):

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

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

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

Значение AUC составило 93,35%. Оптимальный баланс чувствительности и специфичности достигается при пороговом уровне в 48,4%, который обеспечивает наивысшую диагностическую точность в 88,9%. Чувствительность модели – 90,0 %, специфичность – 87,8%. Другими словами, если величина p составляет 48,4% и более, прогнозируют риск ПРПО. В соответствии с моделью, используя интерпретацию полученных коэффициентов логистической регрессии, мы получили, что снижение относительной представленности бактерий рода *Lactobacillus* на 0,01% ассоциировано с повышением риска ПРПО в среднем на 0,05% (ОШ = 0,95, 95%-ный ДИ: [0,93; 0,97], $p < 0,001$). Увеличение относительной представленности бактерий рода *Staphylococcus* на 0,01% ассоциировано с повышением риска ПРПО на 8,56% (ОШ = 60292,98, 95%-ный ДИ: [108,56; $13,18 \times 10^8$], $p = 0,007$).

Далее проанализировали у женщин основной группы ассоциации между особенностями течения беременности после ПРПО и перинатальными исходами. Срок беременности при ПРПО составил 25 недель 5 дней, срок беременности на момент родоразрешения – 27 недель, масса

детей при рождении – 979,8 (306,4) г, рост – 34,8 (4,3) см. Выявлена прямая корреляционная зависимость между сроком беременности и массой новорожденных ($r = 0,9$ (0,81, 0,94), $p < 0,001$). С помощью уравнения линейной регрессии определена зависимость массы тела новорожденного от срока родов, показывающая, что пролонгирование беременности на одну неделю приводит к увеличению массы новорожденного на 145,77 г (95%-ный ДИ: [122,15; 169,39], $p < 0,001$). Длительность безводного периода у женщин 1-й группы составила от 1 до 910 часов, в среднем – 187,7 часа. Пролонгирование беременности на фоне увеличения длительности безводного периода сопровождалось рождением детей с большей массой ($r = 0,5$ (0,22, 0,70), $p = 0,001$).

Хориоамнионит с клиническими проявлениями развился у 24 (60%) беременных, в последующем подтвержден патоморфологическим исследованием у 33 (82,5%) женщин. С хориоамнионитом были ассоциированы увеличение количества лейкоцитов в общем анализе крови беременной ($p = 0,02$) и увеличение уровня С-реактивного белка ($p = 0,001$). При увеличении общего количества лейкоцитов $\geq 15 \times 10^9$ 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 ≥ 30 мг/л – в 28,11 раза (ОШ = 28,11, 95%-ный ДИ: [1,51; 521,95], $p = 0,001$).

Течение неонатального периода осложнилось развитием сепсиса у 27 (67,5%) новорожденных основной группы, при этом развитием раннего сепсиса (диагностированный в первые трое суток жизни ребенка) – у 19 (47,5%), позднего сепсиса (выявленный позднее третьего дня жизни) – у 8 (20,0%) (таблица 2).

Таблица 2 – Перинатальные исходы у беременных в 1-й и 2-й группах

Исследуемые параметры	1-я группа, $n = 40$	2-я группа, $n = 41$	p
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте, $Me[Q_1-Q_3]$	4,0 [3,0–5,0]	9,0 [8,5–10,0]	<0,001
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте, $Me[Q_1-Q_3]$	6,0 [4,75–6,0]	9,5 [9,0–10,0]	<0,001
Сепсис новорождённого, в том числе: – ранний сепсис – поздний сепсис	27 (67,5%) 19 (47,5%) 8 (20,0%)	–	–
Количество дней, проведённых выжившими детьми (более 28 дней) в отделении детской реанимации, дней, $Me[Q_1-Q_3]$	30,0 [18,0–49,5]	–	–
Интранатальная гибель, n	1 (2,5%)	–	–
Ранняя неонатальная смерть, n	5 (12,5%)	–	–
Поздняя неонатальная смерть, n	4 (10%)	–	–

Перинатальные исходы беременных основной группы были закономерно хуже: смертность новорожденных составила 25% (10 новорожденных), сепсис – 67,5% (27

новорожденных), длительность нахождения в отделении реанимации – 30,0 [18,0–49,5] дней. Также были изучены перинатальные исходы в зависимости от срока ПРПО (таблица 3).

Таблица 3 – Перинатальные исходы в зависимости от срока ПРПО

Срок ПРПО, недель	Средний срок ПРПО, недель, $M(SD)$	Средний 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 ⁶ ($n = 5$)	23,1 (0,51)	23,9 (0,49)	148 (157)	636 (119)	4/80	1/20	2/40
24–25 ⁶ ($n = 15$)	24,7 (0,47)	26,07 (1,56)	228,3 (291)	842 (285)	12/80	3/20	2/13,3
26–27 ⁶ ($n = 20$)	27,1 (0,5)	28,1 (1,0)	167,2 (127)	1169 (215)	11/55	1/5	0
Итого: 22–27 ⁶ ($n = 40$)	25,7 (1,6)	26,8 (1,87)	187,7 (204,3)	979,8 (306,4)	27/67,5	5/12,5	4/10

Отмечено, что самая высокая смертность была среди детей, у которых ПРПО произошло в сроки от 22 до 24 недель (60%). При ПРПО в 24–25⁶ недель смертность составила 33,3% и в 26–27⁶ недель – 5%. Сепсис новорожденных чаще встречался при ПРПО в 22–23⁶ недели (80%) и 24–25⁶ недель (80%). Показаниями для родоразрешения явились: хориоамнионит – у 8 беременных (20%), ангидрамнион более трех дней – у 11 (27,5%), выпадение петель пуповины – у 1 (2,5%), отслойка плаценты – у 1 (2,5%), начало регулярной родовой деятельности – у 19 (47,5%). Частота кесарева сечения у женщин 1-й группы (ПРПО) составила 52,5% (21%). Интранатальным фактором, ассоциированным с тяжестью асфиксии, стал способ родоразрешения при ПРПО в 22–27⁶ недель: роды через естественные родовые пути ассоциированы с риском рождения ребенка по шкале Апгар ≤ 1 (ОШ = 12,48, 95%-ный ДИ: [1,63; 249,22], $p = 0,04$), а также с развитием внутрижелудочкового кровоизлияния (ОШ = 5,07, 95%-ный ДИ: [1,06; 28,37], $p = 0,02$). При родоразрешении через естественные родовые пути ($n = 19$) было выявлено, что у новорожденных с тазовым предлежанием в 2,99 раза выше риск интранатальной или ранней неонатальной смерти (ОШ = 87,00, 95%-ный ДИ: [2,99; 2532,08], $p = 0,003$, с поправкой Холдейна).

Аntenатальными факторами, ассоциированными с неонатальной смертностью, явились срок беременности при ПРПО ($p = 0,001$); срок беременности на момент родов ($p = 0,002$); масса новорожденного ($p = 0,001$); оценка по шкале Апгар на 1-й минуте ($p < 0,001$). При этом срок беременности на момент ПРПО менее 25 недель повышал риск неонатальной смерти в 7,2 раза (ОШ = 7,2, 95%-ный ДИ: [1,25; 55,24], $p = 0,02$). Родоразрешение в сроке менее 27 недель – в 9,33 раза (ОШ = 9,33, 95%-ный ДИ: [1,65; 52,92], $p = 0,009$). Рождение ребенка весом менее 800 г – в 10,71 раза (ОШ = 10,71, 95%-ный ДИ: [1,75; 88,25], $p = 0,003$).

В ходе исследования проанализирован риск неблагоприятных перинатальных исходов у женщин основной группы в зависимости от особенностей их микробиома влагалища. С развитием хориоамнионита у беременных с ПРПО в 22–27⁶ недель были ассоциированы

изменения во влагалищном микробиоме, характеризующиеся наличием бактерий рода *Ureaplasma* (ОШ = 6,31, 95%-ный ДИ: [1,08; 77,47], $p = 0,04$) и увеличением доли бактерий рода *Dialister* более 0,1% (ОШ = 5,00, 95%-ный ДИ: [1,23; 20,30], $p = 0,03$).

Сепсис чаще развивался у детей, рожденных от пациенток в основной группе с высоким индексом 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, $p = 0,02$.

Корреляционный анализ между особенностями микробиома влагалища при ПРПО в 22–27⁶ 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. Было показано, что наличие бактерий рода *Ureaplasma* в микробиоме влагалища у женщин с ПРПО в 22–27⁶ недель повышает риск неонатальной смертности в 18 раз (ОШ = 18,45, 95%-ный ДИ: [1,09; 343,37], $p = 0,007$), а увеличение доли бактерий рода *Ureaplasma* более 0,1% – в 21 раз (ОШ = 21,0, 95%-ный ДИ: [1,13; 390,59], $p = 0,02$). Учитывая, что частота встречаемости бактерий рода *Ureaplasma* была выше у женщин с меньшим сроком беременности на момент ПРПО ($p = 0,02$) и на момент родов ($p = 0,03$), а также с хориоамнионитом, подтвержденным патоморфологически (ОШ = 6,31, 95%-ный ДИ: [1,08; 77,47], $p = 0,04$), можно говорить о цепочке событий, патогенетически связанных с бактериями рода *Ureaplasma*.

Все беременные после установления диагноза ПРПО получали стартовую антибактериальную терапию антибиотиками широкого спектра действия (эритромицин – 17 беременных, амоксициллин – 12, ампициллин – 5, цефазолин – 6). Ретроспективно проведена оценка неонатальных исходов. С помощью метода логистической регрессии были рассчитаны факторы риска неонатальной смерти (коэффициенты модели). Результаты показали, что у беременных с ПРПО в 22–27⁶ недель с *Ureaplasma* в микробиоме влагалища, не получавших эритромицин, риск неонатальной смерти был в 8,29 раза выше (ОШ = 8,29, 95%-ный ДИ: [1,31; 77,43], $p = 0,035$). Также было показано, что увеличение срока беременности на момент родов на одну неделю снижает риск неонатальной смерти в 2,38 раза (ОШ = 0,42, 95%-ный ДИ: [0,20; 0,73], $p = 0,007$). Была построена модель, согласно которой вероятность неонатальной смерти рассчитывается по формуле (3):

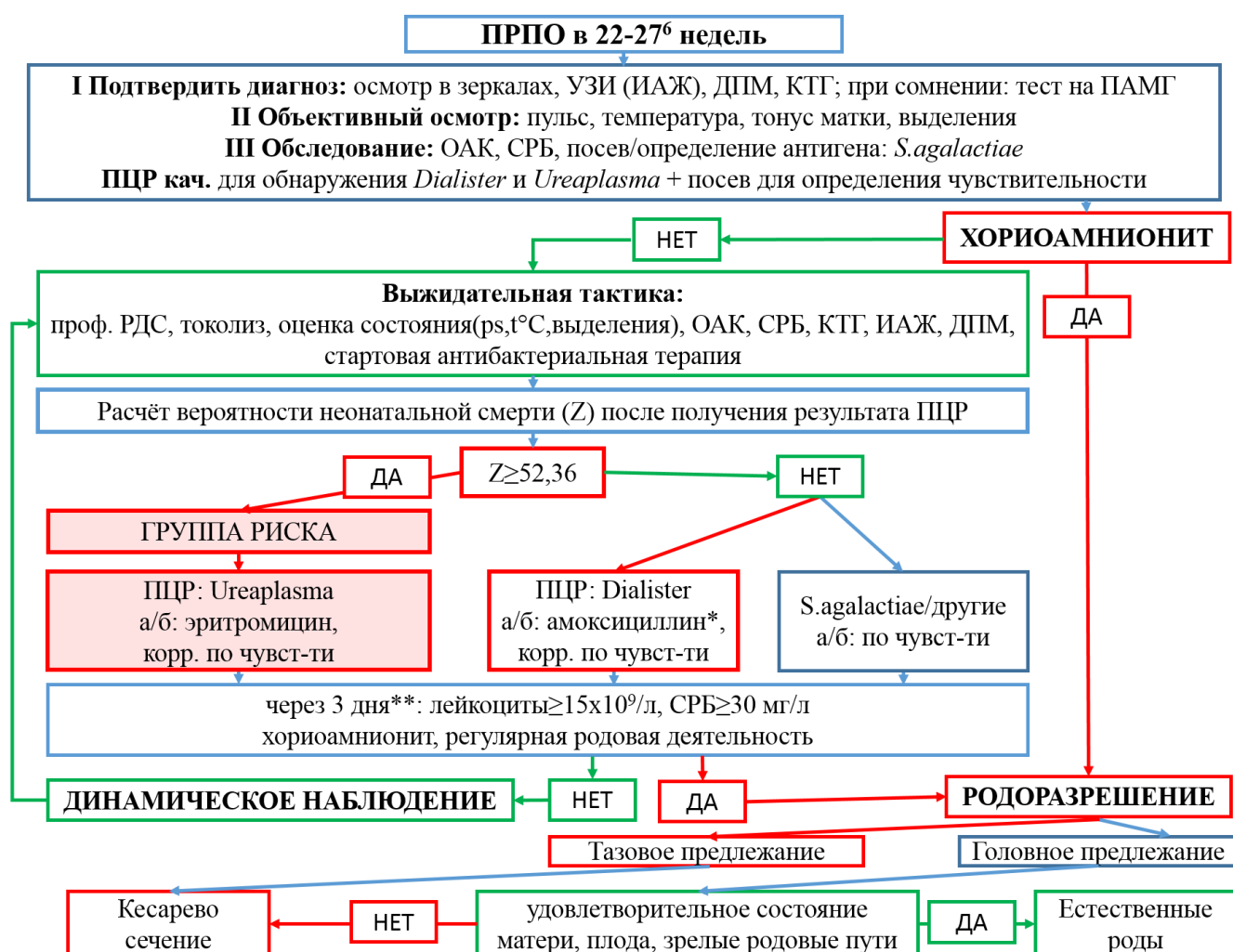
$$Z = \text{logistic}(20,76 + 2,11 \times X - 0,87 \times Y) \quad , \quad (3)$$

где Z – вероятность неонатальной смерти;

X – равно единице при наличии бактерий рода *Ureaplasma* без терапии эритромицином, во всех других случаях равно нулю;

Y – срок беременности на момент родов, недель.

Для оценки качества модели был проведен ROC-анализ. Площадь под кривой (AUC) составила 90,17%, что говорит о чрезвычайно высокой прогностической силе модели в отношении расчета риска неонатальной смерти. Оптимальный баланс чувствительности и специфичности достигается при пороговом уровне в 52,36%, который обеспечивает наивысшую диагностическую точность в 87,50%. Чувствительность модели – 70,00%, специфичность – 93,33%. Таким образом, представленные данные говорят о том, что отсутствие терапии эритромицином при наличии бактерий рода *Ureaplasma* в микробиоме влагалища увеличивает вероятность неонатальной смерти в среднем в 8,29 раза независимо от срока беременности на момент родов. Был разработан алгоритм ведения беременных с ПРПО в 22–27⁶ недель, предусматривающий формирование группы риска по развитию неблагоприятных перинатальных исходов с учетом результатов секвенирования микробиома влагалища и построенной модели (рисунок 4).



*Амоксициллин был препаратом, наиболее активным против четырех видов *Dialister* (Morio F et al., 2007).

**Наблюдается повышение лейкоцитов через 24 часа после введения дексаметазона и снижение через три дня (протокол лечения «Преждевременные роды», 2020).

Рисунок 4 – Алгоритм ведения беременных группы риска по неблагоприятным перинатальным исходам при ПРПО в 22–27⁶ недель

Согласно алгоритму, при поступлении беременной с подозрением на ПРПО в 22–27⁶ недель необходимо подтвердить диагноз, провести объективный осмотр, обследование, взять отделяемое из влагалища для микробиологического исследования, в том числе ПЦР на выявление в отделяемом из влагалища бактерий рода *Ureaplasma* и *Dialister*. При наличии признаков хориоамнионита рекомендовано родоразрешение, при отсутствии признаков – выжидательная тактика, назначение стартовой антибактериальной терапии. После получения результатов ПЦР рекомендовано выполнить расчет риска неонатальной смерти (Z) согласно предложенной формуле. При получении результата $Z \geq 52,36\%$ и выявлении методом ПЦР бактерий рода *Ureaplasma* рекомендовано дополнить антибактериальную терапию эритромицином. При Z менее 52,36%, но выявлении методом ПЦР бактерий рода *Dialister* рекомендовано дополнить антибактериальную терапию амоксициллином, активность которого доказана в отношении четырех видов *Dialister* (Morio F. et al., 2007). При Z менее 52,36% и отсутствии бактерий рода *Dialister* после получения результатов микробиологического исследования необходимо провести коррекцию антибактериальной терапии согласно чувствительности выявленных микроорганизмов. Родоразрешение рекомендовано через естественные родовые пути при головном предлежании и удовлетворительном состоянии матери плода, зрелых родовых путях, в иных случаях – кесарево сечение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволило установить факторы риска преждевременного разрыва плодных оболочек в 22–27⁶ недель. Дифференцирован подход к применению выжидательной тактики при ПРПО в 22–27⁶ недель. Вместе с тем установлены предикторы неблагоприятных исходов при ПРПО до 28 недель: срок беременности менее 25 недель на момент ПРПО, менее 27 недель на момент родов, вес новорожденного менее 800 г и высокий индекс альфа-разнообразия Шеннона в микробиоме влагалища. Определены особенности генома бактерий влагалища, ассоциированные с развитием хориоамнионита, сепсиса новорожденных и неонатальной смертностью. Установлены интранатальные факторы риска неблагоприятных перинатальных исходов. С учетом выявленных факторов разработан алгоритм ведения пациенток при ПРПО в 22–27⁶ недель беременности.

ВЫВОДЫ

1. Факторами риска преждевременного разрыва плодных оболочек в 22–27⁶ 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 22–27⁶ 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 22–27⁶ 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 тяжелой асфиксии (ОШ = 12,48, $p = 0,04$) и с внутрижелудочковыми кровоизлияниями (ОШ = 5,07, $p = 0,02$), а при естественных родах в тазовом предлежании в три раза выше риск интранатальной и ранней неонатальной смерти (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 новорожденного 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 22–27⁶ 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 новорожденного – увеличение индекса альфа-разнообразия Шеннона родов бактерий по сравнению с новорожденными, 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 22–27⁶ недель по сравнению с выжившими новорожденными 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 22–27⁶ 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 22–27⁶ 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 22–27⁶ 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 22–27⁶ 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 22–27⁶ недель родоразрешение рекомендовано проводить путем операции кесарева сечения.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

На основании проведенного исследования были выявлены особенности микробиома влагалища, предрасполагающие к развитию ПРПО в экстремально ранние 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 своевременную коррекцию выявленных нарушений и профилактировать развитие ПРПО в сроки до 28 недель беременности.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Дыбова, В. С.** Микробиологическая картина содержимого цервикального канала и влагалища у беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек / В.С. Дыбова, Г.М. Ильясова, Н.Б. Кузнецова // Сборник материалов 6-й Итоговой научной сессии молодых ученых РостГМУ. – Ростов н/Д, 2019. – С. 62–63.
2. Кузнецова, Н. Б. Этиология преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности / Н. Б. Кузнецова, И. О. Буштырева, **В. С. Дыбова**, В. В. Барина, М. П. Дмитриева // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. – 2019. – Т.14 – № 4. – С. 57–61.
3. Kuznetsova, N. The effect of the volume of amniotic fluid at the time of delivery on the neonatal outcomes in patients with PROM / N. Kuznetsova, I. Bushtyрева, V. Barinova, M. Dmitrieva, **V. Dybova** // 2nd World congress on maternal fetal neonatal medicine: abstract book. – London, 2019. – P. 462.
4. **Дыбова, В. С.** Секвенирование микробиома влагалища у беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек / В. С. Дыбова, Н. Б. Кузнецова // Сборник материалов 7-й Итоговой научной сессии, посвященной 90-летию РостГМУ. – Ростов н/Д, 2020. – С. 20–21.
5. Кузнецова, Н. Б. Особенности микробиома влагалища у беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек в сроке от 22 до 28 недель беременности / Н. Б. Кузнецова, **В. С. Дыбова** // Мать и Дитя – 2020: сборник материалов XXI Всероссийского научно-образовательного форума. – М., 2020. – С. 29.
6. Кузнецова, Н. Б. Полиморфизмы гена интерлейкина-18 у беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек / Н. Б. Кузнецова, М. П. Дмитриева, **В. С. Дыбова** // Мать и Дитя – 2020: сборник материалов XXI Всероссийского научно-образовательного форума. – М., 2020. – С. 28.
7. **Дыбова, В.С.** Пролонгирование беременности при ПРПО в сроке гестации до 28 недель. Опыт ГБУ РО «Перинатальный центр» / В. С. Дыбова, Н. Б. Кузнецова, А. В. Буштырев, М.Н. Уманский // Сборник материалов XIV Международного конгресса по репродуктивной медицине. – М., 2020. – С. 172–173.
8. Кузнецова, Н. Б. Локальный цитокиновый профиль у женщин с преждевременными родами, обусловленными преждевременным разрывом плодных оболочек / Н. Б. Кузнецова, И. О.

Буштырева, В. В. Барина, М. П. Дмитриева, **В. С. Дыбова** // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. – 2020. – Т.15 – № 1. – С. 43–47.

9. Кузнецова, Н. Б. Микробиом влагалища у беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек в сроке от 22 до 28 недель беременности / Н. Б. Кузнецова, И. О. Буштырева, **В. С. Дыбова**, В. В. Барина, Д. Е. Полев, М. В. Асеев, В. В. Дудурич // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 1. – С. 94–102.

10. Пат. 2763707 РФ. Способ прогнозирования преждевременного разрыва плодных оболочек в сроке от 22 до 28 недель беременности / Н. Б. Кузнецова, **В. С. Дыбова**, И. О. Буштырева. – № 2763707; заявл. 01.06.2021; опубл. 30.12.2021, Бюл. № 1. – 12 с.

11. Кузнецова, Н. Б. Родоразрешение при преждевременном разрыве плодных оболочек в сроке от 22 до 28 недель: тактика ведения, перинатальные исходы / Н. Б. Кузнецова, **В. С. Дыбова** // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 11. – С. 61–68.

12. Кузнецова, Н. Б. Роль микробиома влагалища в развитии неблагоприятных перинатальных исходов у беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек в сроке от 22 до 28 недель / Н. Б. Кузнецова, **В. С. Дыбова** // Мать и Дитя – 2022: сборник материалов XXIII Всероссийского научно-образовательного форума. – М., 2022. – С. 46–47.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДИ – доверительный интервал

ОШ – отношение шансов

ПР – преждевременные роды

ПРПО – преждевременный разрыв плодных оболочек

ПЦР – полимеразная цепная реакция

CST – community state type

16S рРНК – рибонуклеиновая кислота малой субъединицы рибосомы прокариот с коэффициентом седиментации 16 единиц Сведберга