

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ НА ОСНОВАНИИ ИССЛЕДОВАНИЯ МИКРОБИОТЫ ВЛАГАЛИЩА МЕТОДОМ ПЦР В РЕАЛЬНОМ ВРЕМЕНИ В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Е. С. Ворошилина^{1,2}✉, Л. В. Хаютин², Е. В. Кудрявцева¹, В. В. Ковалев¹, Е. Э. Плотко²

¹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

² Медицинский центр «Гармония», Екатеринбург, Россия

Раннее выявление высокого риска развития преждевременных родов (ПР) дает возможность их предупреждения. Целью работы было разработать математическую прогностическую модель для оценки риска преждевременных родов на основании количественного анализа микробиоты влагалища в первом триместре беременности. В исследование было включено 199 беременных, из которых у 41-й беременность закончилась преждевременными родами, у 158 — срочными родами. Всем участницам проводили исследование микробиоты влагалища методом ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ). Для разработки прогностической модели использовали метод дискриминантного анализа. Был разработан способ прогнозирования ПР с расчетом прогностического индекса ПРИМА (сокр. от «Преждевременные роды. Индекс микробиологического анализа»). Если значение ПРИМА > 0, риск ПР низкий, если ПРИМА < 0, риск высокий. Чувствительность и специфичность метода составляют соответственно 70,7 и 79,75%, эффективность — 77,89%. Оценка микробиоты влагалища в первом триместре дает возможность определения группы высокого риска ПР и проведения своевременных профилактических мероприятий.

Ключевые слова: микробиота влагалища, преждевременные роды, прогнозирование, ПЦР в реальном времени, дискриминантный анализ

Вклад авторов: Е. С. Ворошилина — организация исследования, выполнение ПЦР-РВ, анализ полученных данных, написание статьи; Л. В. Хаютин — организация исследования, отбор пациентов, анализ полученных данных, написание статьи; Е. В. Кудрявцева, В. В. Ковалев — статистическая обработка, анализ полученных данных, написание статьи; Е. Э. Плотко — организация исследования, отбор пациентов, анализ полученных данных, написание статьи.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (протокол № 7 от 28 марта 2011 г.). Все участницы подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

✉ **Для корреспонденции:** Екатерина Сергеевна Ворошилина
ул. Тверитина, д. 16, г. Екатеринбург, 620100, Россия; voroshilina@gmail.com

Статья получена: 28.04.2022 **Статья принята к печати:** 22.05.2022 **Опубликована онлайн:** 19.06.2022

DOI: 10.24075/vrgmu.2022.032

PREDICTING PRETERM BIRTH BASED ON VAGINAL MICROBIOTA ASSESSMENT BY REAL-TIME PCR IN THE FIRST TRIMESTER

Voroshilina ES^{1,2}✉, Khautin LV², Kudryavtseva EV¹, Kovalev VV¹, Plotko EE²

¹ Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

² "Garmonia" Medical Center, Yekaterinburg, Russia

Detecting high risk of preterm birth (PB) early makes its prevention possible. The aim of the work was to develop a mathematical predictive model for assessing the risk of preterm birth based on a quantitative analysis of the vaginal microbiota in the first trimester of pregnancy. The study included 199 pregnant women, i.e. 41 pregnancies that ended in preterm birth, and 158 — in term birth. Vaginal microbiota was analyzed in all patients in the 1st trimester of pregnancy by quantitative real-time PCR (qPCR). The method of discriminant analysis was used to develop a predictive model. A method for predicting PB was developed with the calculation of the PRIMA prognostic index (Premature Birth. Index Of Microbiological Analysis). If the value of PRIMA > 0 — the risk of premature birth is low, if PRIMA < 0 — the risk is high. The sensitivity and specificity of the method are respectively 70.7% and 79.75%, the effectiveness is 77.89%. Evaluation of vaginal microbiota in the 1st trimester makes it possible to identify a high-risk group of PB and perform timely preventive measures.

Keywords: vaginal microbiota, premature birth, Femoflor-16, prediction, real-time PCR, discriminant analysis

Author contribution: Voroshilina ES — organization of the study, conducting real-time PCR, data analysis, writing the article; Khautin LV — organization of the study, data analysis, patient selection, writing the article; Kudryavtseva EV, Kovalev VV — statistical processing, data analysis, writing the article; Plotko EE — organization of the study, data analysis, patient selection, writing the article.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of Ural State Medical University, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education under the Ministry of Health of the Russian Federation (Protocol № 7 dated March 28, 2011). All patients signed the informed written consent to participation in the study.

✉ **Correspondence should be addressed:** Ekaterina S. Voroshilina
Tveritina, 16, Yekaterinburg, 620100, Russia; voroshilina@gmail.com

Received: 28.04.2022 **Accepted:** 22.05.2022 **Published online:** 19.06.2022

DOI: 10.24075/brsmu.2022.032

Профилактика и ранняя диагностика гестационных осложнений имеют определяющее значение для уменьшения показателей материнской и младенческой смертности, а также для снижения уровня заболеваемости в течение всей дальнейшей жизни человека [1]. Преждевременные роды (ПР) являются причиной неонатальной смертности в 70% случаев, младенческой смертности — в 36%, отдаленных последствий в виде неврологических нарушений у детей — в 25–50% случаев [2], и следовательно, представляют не только медицинскую, но и социальную проблему во всем мире.

Преждевременными считают роды, наступившие в сроке беременности от 22 до 36,6 недель [2]. ПР относят к большим акушерским синдромам, которые характеризуются длительной доклинической стадией [1–5]. В России ПР составляют около 6% от общего числа родов [2]. В 70–80% случаев имеют место спонтанные ПР и лишь в 20–30% — индуцированные в связи с наличием показаний со стороны матери и/или плода [2, 3].

В последние годы широкую популярность приобрели взгляды, объединяющие ряд наиболее значимых осложнений беременности (преждевременные роды,

плацентарная недостаточность, синдром задержки роста плода, преэклампсия) в единую группу под названием «большие акушерские синдромы» [4, 5]. В основе этих патологических состояний лежат нарушения формирования плаценты уже на ранних этапах беременности, связанные с дефектами гестационной трансформации спиральных артерий, которые в свою очередь могут быть обусловлены рядом этиологических факторов (лютеиновая недостаточность, нарушения в формировании иммунологической толерантности, приобретенные или врожденные тромбофилии, непосредственные или опосредованные воздействия инфекционных агентов) [6, 7]. В клинической практике, как правило, наблюдается сложное сочетание нескольких этиологических факторов и патогенетических механизмов.

В клинических рекомендациях «Преждевременные роды» (2020 г.) отмечено, что научно доказана взаимосвязь ПР и инфекций половых путей (ИПП), которые в большинстве случаев протекают бессимптомно [2, 8]. Изменение микробиоты половых путей приводит к увеличению сократительной активности миометрия и деградации внеклеточного матрикса с ремоделированием шейки матки и амниотической мембраны [2, 8, 9].

Среди генитальных инфекционных заболеваний у беременных преобладают нарушения микробиоценоза влагалища. Более чем у половины женщин в течение беременности возникает хотя бы один эпизод генитальной патологии, связанной с дисбиотическими нарушениями [10]. Сама беременность является фактором риска развития патологии, вызываемой условно-патогенной микрофлорой и микроорганизмами со слабой вирулентностью и факторами агрессии [11].

В основе вагинального дисбиоза лежит дисбаланс между условно-патогенной и физиологической микрофлорой. Крайней степенью дисбаланса становится выраженный дисбиоз, необходимость коррекции которого не вызывает сомнений [12–14]. Состояние микробиоценоза влагалища, при котором доля лактофлоры находится в диапазоне 20–80% от ОБМ, расценивают как умеренный дисбиоз [15]. Является ли данный вариант нормальным или необходима коррекция, остается невыясненным в настоящее время.

Появление количественных молекулярно-биологических методов оценки существенно расширило представления о количественном и качественном составе микробиоты влагалища в норме и при патологии, в том числе при беременности [16].

В связи с длительной преคลินิกической стадией ПР нам представляется крайне актуальной разработка новых прогностических моделей этого состояния. Исследование микробиоты влагалища и своевременная коррекция у женщин группы высокого риска в перспективе могут привести к снижению частоты преждевременных родов и, следовательно, улучшению перинатальных исходов.

Целью исследования была разработка математической прогностической модели для оценки риска преждевременных родов на основании количественного анализа микробиоты влагалища в первом триместре беременности.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

В одноцентровое когортное ретроспективное сравнительное исследование было включено 199 пациенток, находившихся

на диспансерном наблюдении по поводу беременности в Медицинском центре «Гармония» (г. Екатеринбург) с 2012 по 2021 г.

Критерии включения и исключения

Критерии включения в основную группу: возраст 20–42 года, спонтанные преждевременные роды (в сроке беременности 28–36 недель), согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в группу сравнения: возраст 20–42 года, срочные роды, согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: тяжелые эндокринные заболевания; артериальная гипертензия 2–3-й степени; заболевания щитовидной железы в стадии декомпенсации; коагулопатии; антифосфолипидный синдром; внутриматочные инфекционные процессы при беременности; тяжелые хронические заболевания (почек, печени, органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, центральной нервной системы); психические заболевания; онкологические заболевания в анамнезе или в настоящее время; хроническая алкогольная или никотиновая интоксикация, употребление психоактивных веществ; пороки развития матки.

Критерии исключения: отказ женщины от участия в исследовании, наличие показаний для проведения индуцированных преждевременных родов или преждевременного оперативного родоразрешения, наличие инфекций половых путей, вызванных облигатными патогенами.

Группы обследованных пациенток

В исследуемую группу (группа 1) вошли пациентки, у которых беременность закончилась преждевременными родами ($n = 41$). Группу сравнения (группа 2) составили женщины с благополучным завершением беременности ($n = 158$).

Методы исследования

Всем участницам проводили клинико-лабораторное обследование, в соответствии с действующими стандартами ведения беременных, а также исследование микробиоты влагалища методом ПЦР-РВ на сроке 6–12 недель гестации (первый триместр). Материал для исследования собирали в пробирку Эппендорф, содержащую 1 мл стерильного физиологического раствора с заднебоковой стенки влагалища. ДНК выделяли с использованием комплекта реагентов ПРОБА-ГС («ДНК-Технология»; Россия), ПЦР-РВ проводили с использованием набора реагентов Фемофлор-16 («ДНК-Технология»; Россия) согласно инструкции производителя. Проводили типирование и определение количества 16 микроорганизмов. По результатам проведенного теста каждый образец влагалищного отделяемого был автоматически охарактеризован при помощи программного обеспечения, предоставляемого производителем.

Методы статистического анализа

Статистическую обработку результатов проводили с использованием компьютерных программ Statistica 7.0 (StatSoft Inc.; США), Microsoft Excel 2016 и StatPlus:mac 8.0.3 (AnalystSoft; США). Проверку на нормальность

распределения проводили по критерию Колмогорова–Смирнова. Распределение не соответствовало нормальному. Для количественных показателей указывали значение медианы (Me) и интерквартильный размах (Q_1 – Q_3). Для оценки статистической значимости различий использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Для качественных показателей представляли абсолютные и относительные величины (%), статистическую значимость различий определяли с помощью критерия χ^2 . Силу ассоциации полученных величин оценивали в значениях показателя отношения шансов (ОШ) с 95%-ным доверительным интервалом (95% ДИ). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для формирования уравнения регрессии, которое легло в основу прогностической модели, использовали метод дискриминантного анализа с расчетом канонических коэффициентов дискриминантной функции (ККДФ). Для оценки эффективности предлагаемой прогностической модели был применен ROC-анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинико-anamnestическая характеристика обследованных

Первоначально было проведено сравнение групп по анамнестическим показателям. Учитывали данные соматического и акушерско-гинекологического анамнеза. Средний возраст обследованных составил $29,04 \pm 4,62$ лет для основной группы и $28,53 \pm 4,03$ лет для контрольной группы ($p > 0,05$). По массо-ростовым показателям различия были несущественными ($p > 0,05$). Частота выявления соматической патологии (заболеваний сердечно-сосудистой, мочевыводящей, дыхательной, нервной систем, эндокринопатий, патологии желудочно-кишечного тракта и аутоиммунных заболеваний) также не имела различий между группами ($p > 0,05$). Таким образом, группы оказались клинически сопоставимыми.

Анализ микробиоты влагалища

Состояние микробиоты влагалища оценивали методом ПЦР-РВ. В соответствии с ранее предложенными критериями [16] были выделены четыре варианта микробиоценоза влагалища, частота выявления которых различалась у беременных исследуемых групп (рис. 1).

В исследуемой группе дисбиоз различной степени выраженности был обнаружен у 16 (39,0%) пациенток, у 18 (11,39%) беременных — в группе сравнения ($\chi^2 = 17,457$; $p < 0,001$ [2.9E-5]). Значительно различалась частота выявления *Ureaplasma spp.* в количестве более 10^4

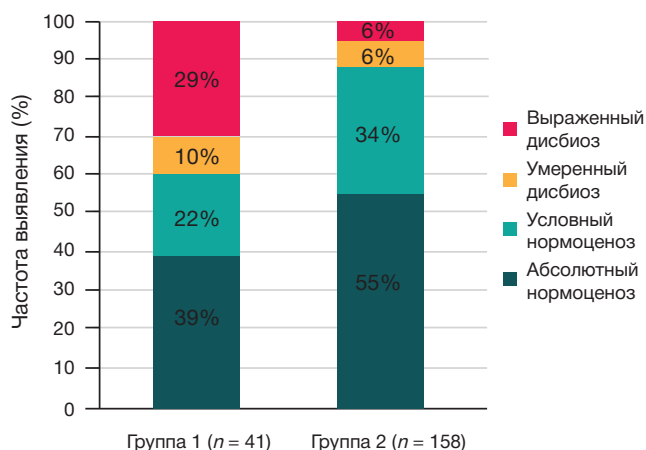


Рис. 1. Структура микробиоценоза влагалища в обследованных группах беременных ($\chi^2 = 19,066$; $p < 0,001$ [1.2E-5])

геномэквивалентов в мл (ГЭ/мл): у 18 (43,9%) в основной группе, у 39 (24,7%) — в группе сравнения ($\chi^2 = 5,853$; $p = 0,016$), причем в группе 1 дисбиоз в сочетании с *Ureaplasma spp.* в количестве более 10^4 ГЭ/мл выявлен у 11 (26,8%) женщин, а в группе сравнения — у 6 (3,8%) беременных ($\chi^2 = 21,991$; $p < 0,001$ [2.7E-6]). Частота выявления условного нормоценоза, ассоциированного с *Ureaplasma spp.* в количестве более 10^4 ГЭ/мл, не отличалась между группами. Не было также установлено статистически значимых различий по частоте выявления абсолютного нормоценоза и условного нормоценоза, ассоциированного с *Candida spp.*

Дискриминантный анализ

Для удобства оценки риска ПР и распределения беременных в группы низкого или высокого риска с учетом результатов исследования микробиоты влагалища методом ПЦР-РВ нами был разработан способ прогнозирования с расчетом прогностического индекса ПРИМА (сокр. от «Преждевременные роды. Индекс микробиологического анализа»). Для разработки прогностического индекса в полученных матрицах лабораторных показателей пациенток исследуемых групп проведен дискриминантный анализ.

Наиболее значимыми микроорганизмами в прогнозировании риска ПР оказались *Lactobacillus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Sneathia spp.* / *Leptotrichia spp.* / *Fusobacterium spp.*, *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas spp.*, *Eubacterium spp.*, *Lachnobacterium spp.* / *Clostridium spp.*, *Mobiluncus spp.* / *Corynebacterium spp.*, *Ureaplasma spp.* Также учитывали общую бактериальную массу (ОБМ). Данные определяли в формате Lg ГЭ/мл. ККДФ представлены в табл. 1.

Таблица 1. ККДФ при расчете индекса ПРИМА

Параметр, Lg ГЭ/мл	Нестандартизированный ККДФ	Стандартизированный ККДФ
ОБМ	0,46	0,33
<i>Lactobacillus spp.</i>	-0,69	-0,76
<i>Staphylococcus spp.</i>	-0,28	-0,44
<i>Sneathia spp.</i> + <i>Leptotrichia spp.</i> + <i>Fusobacterium spp.</i> ,	0,04	0,07
<i>Gardnerella vaginalis</i> + <i>Prevotella bivia</i> + <i>Porphyromonas spp.</i>	0,15	0,29
<i>Eubacterium spp.</i>	0,2	0,36
<i>Lachnobacterium spp.</i> + <i>Clostridium spp.</i>	0,21	0,36
<i>Mobiluncus spp.</i> + <i>Corynebacterium spp.</i>	0,03	0,04
<i>Ureaplasma spp.</i>	0,03	0,06

Индекс ПРИМА рассчитывали по формуле:

$$\text{ПРИМА} = 0,25 - 0,49 \times X_1 + 0,74 \times X_2 - 0,16 \times X_3 - 0,22 \times X_4 - 0,04 \times X_5 - 0,22 \times X_6 - 0,03 \times X_7 - 0,03 \times X_8 + 0,3 \times X_9,$$
 где X_1 — ОБМ, Лг ГЭ/мл;
 X_2 — *Lactobacillus spp.*, Лг ГЭ/мл;
 X_3 — *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas spp.*, Лг ГЭ/мл;
 X_4 — *Eubacterium spp.*, Лг ГЭ/мл;
 X_5 — *Sneathia spp.* / *Leptotrichia spp.* / *Fusobacterium spp.*, Лг ГЭ/мл;
 X_6 — *Lachnobacterium spp.* / *Clostridium spp.*, Лг ГЭ/мл;
 X_7 — *Mobiluncus spp.* / *Corynebacterium spp.*, Лг ГЭ/мл;
 X_8 — *Ureaplasma spp.*, Лг ГЭ/мл;
 X_9 — *Staphylococcus spp.*, Лг ГЭ/мл;

Если значение ПРИМА > 0, риск преждевременных родов низкий, если ПРИМА < 0, риск высокий.

Среднее значение ПРИМА в группах 1 и 2 составило соответственно -0,39 (-1,43 - 0) и 0,33 (-0,15 - 0,84). Различия статистически значимы ($p < 0,001$) (рис. 2).

Для оценки эффективности представленного способа прогнозирования был проведен ROC-анализ. ROC-кривая для индекса ПРИМА представлена на рис. 3. Площадь под кривой (area under curve, AUC) составила 0,76 (95% ДИ: 0,68–0,84), что соответствует хорошему качеству модели прогнозирования.

Для определения чувствительности и специфичности представленного способа прогнозирования использовали экзаменационную выборку. Показатели чувствительности и специфичности составили соответственно 70,7 и 79,75%, эффективность способа — 77,89% (табл. 2).

Чувствительность и специфичность при различных значениях индекса ПРИМА представлены на рис. 4.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Согласно данным предшествующих исследований, для благополучного течения и завершения беременности в срок наиболее благоприятен лактобациллярный вариант вагинальной микробиоты, который устанавливается к началу второго триместра [17]. При этом состояние нормоценоза у таких беременных, как правило, сохраняется во втором и третьем триместрах [18]. В нашем исследовании мы не выявили статистически значимых различий по частоте встречаемости в первом триместре беременности абсолютного нормоценоза и относительного нормоценоза, однако было показано, что выраженный дисбиоз — это фактор риска преждевременных родов: в группе 1 он встречался существенно чаще.

Присутствие разнообразных условно-патогенных микроорганизмов, особенно из числа ассоциированных с бактериальным вагинозом, в составе вагинальной микробиоты прогностически неблагоприятно [17]. Попытки коррекции бактериального вагиноза во время беременности часто безуспешны, а доказанная элиминация *G. vaginalis* не снижает риска ПР за счет сохранения других облигатно анаэробных бактерий на фоне пониженной доли лактофлоры [12]. В некоторых научных работах ранее было показано, что наличие *Ureaplasma spp.* в высоком титре — это фактор риска ПР [19]. В нашей работе мы подтвердили эти данные: в основной группе частота выявления *Ureaplasma spp.* в количестве более 10^4 ГЭ/мл была существенно выше. Причем в группе 1 дисбиоз в сочетании с *Ureaplasma spp.* в количестве более 10^4 ГЭ/мл выявлен у 11 (26,8%) женщин, а в группе сравнения — у шести (3,8%) беременных ($\chi^2 = 21,991$; $p < 0,001$). Частота выявления

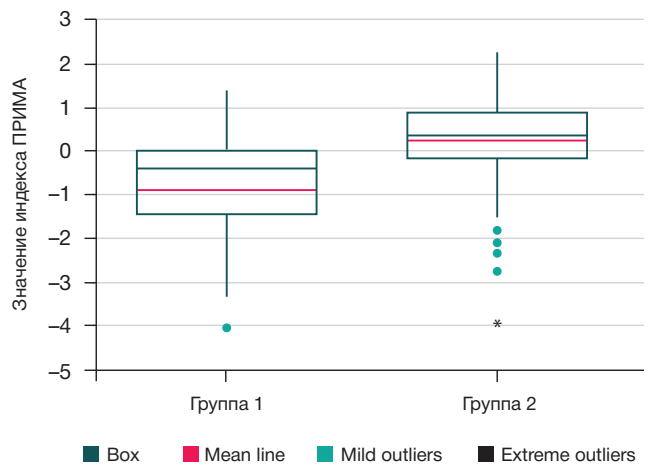


Рис. 2. Значение индекса ПРИМА в исследуемых группах

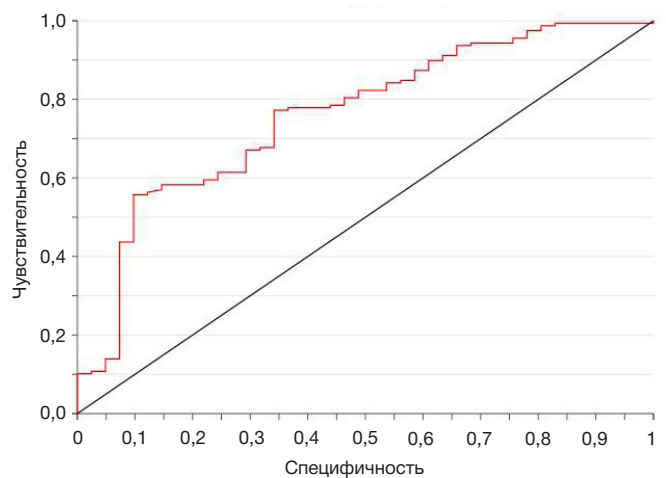


Рис. 3. ROC-кривая индекса ПРИМА

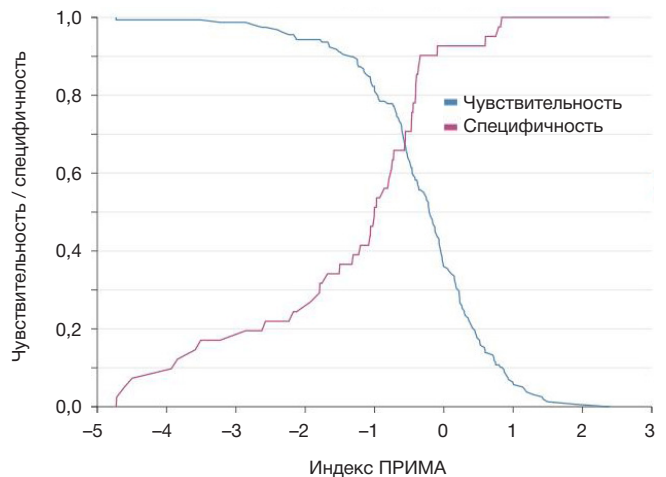


Рис. 4. Чувствительность и специфичность при различных значениях индекса ПРИМА

условного нормоценоза, ассоциированного с *Ureaplasma spp.* в количестве более 10^4 ГЭ/мл, не различалась между группами. Вероятно, наличие *Ureaplasma spp.* имеет наибольшее значение при наличии дисбиоза.

Наличие других условно патогенных микроорганизмов существенного самостоятельного значения не имеет, однако в совокупности они могут способствовать формированию микробиоценоза влагалища, повышающего либо снижающего риск ПР. Для эффективного прогнозирования данного состояния необходима комплексная оценка.

Таблица 2. Чувствительность и специфичность индекса ПРИМА

Группа / Прогноз	1	2	Всего	Число правильных, %
1	29	12	41	70,7
2	32	126	158	79,75
Всего	61	138	199	77,89

Ранее была предпринята попытка разработки прогностической модели для оценки риска ПР по результатам исследования микробиоты влагалища [17]. Однако авторы использовали метод NGS-секвенирования (целевой участок бактериального генома — ген 16S рРНК). При высокой информативности этот подход обладает рядом недостатков: сложной пробоподготовкой, трудностью контроля отбора материала, длительной продолжительностью анализа, сложностью интерпретации результатов, высокой стоимостью приборной базы и реагентов для исследования. Данные недостатки делают практически невозможным применение NGS-секвенирования в рутинной врачебной практике. Для этой цели гораздо более удобен метод ПЦР в реальном времени.

На этом основании нами разработан метод прогноза недонашивания беременности с учетом данных о качественном и количественном составе вагинальной микробиоты беременных женщин, полученных с помощью ПЦР-РВ. Новизна предлагаемого способа заключается в том, что впервые исключительно на основании качественного и количественного состава микробиоты влагалища проводится высокоэффективное прогнозирование преждевременных родов. Предлагаемый прогностический индекс ПРИМА учитывает вклад восьми из 16 определяемых параметров в формирование сложного микробного сообщества, населяющего влагалище. Примечательно, что помимо *G. vaginalis*, которую традиционно связывают с повышенным риском ПР [17], в формировании прогностического индекса значение имели еще четыре группы облигатных анаэробов. Данный факт подчеркивает целесообразность комплексного изучения микробиоты влагалища с оценкой значимости всех потенциально присутствующих микроорганизмов.

Ограничением настоящего исследования является исключение из числа параметров, используемых для составления прогностического индекса, клинико-анамнестических данных и результатов других исследований. Мы понимаем, что преждевременное завершение гестации происходит не только в связи с нарушениями микробиоты влагалища, но и в силу иных причин. Поэтому возможно повышение чувствительности и специфичности прогностической модели за счет включения дополнительных маркеров.

ВЫВОДЫ

Разработанная нами прогностическая модель дает возможность раннего выявления беременных группы риска преждевременных родов на основании комплексной оценки микробиоты влагалища методом ПЦР в реальном времени в первом триместре беременности. Использование предлагаемого прогностического индекса ПРИМА обосновывает необходимость коррекции дисбиоза влагалища уже в первом триместре беременности для снижения рисков развития преждевременных родов и, следовательно, снижения перинатальной заболеваемости и смертности. Выделение пациенток группы риска по преждевременным родам на основании расчета индекса ПРИМА создает предпосылки использования у них уже известных профилактических методов, например, назначение вагинального микронизированного прогестерона с 22-й по 34-ю неделю беременности [2]. Предлагаемый метод прогноза можно широко использовать в клинической практике, он не требует значительных материальных затрат и организационных усилий.

Литература

1. Кудрявцева Е. В. «Большие акушерские синдромы»: патогенез, прогнозирование, тактика [диссертация]. М., 2020.
2. Преждевременные роды. Клинические рекомендации. М.: Министерство здравоохранения РФ, 2020; 66 с.
3. Ananth CV, Vintzileos AM. Medically indicated preterm birth: recognizing the importance of the problem. Clin Perinatol. 2008; 35 (1): 53–67.
4. Romero R. Prenatal medicine: The child is the father of the man. J Matern Fetal Neonatal Med. 2009; 22 (8): 636–9.
5. Di Renzo GC. The great obstetrical syndromes. J Matern Fetal Neonatal Med. 2009; 22: 633–5.
6. Tosto V, Giardina I, Tsibizova V, Di Renzo GC. Preterm Birth, from the biological knowledges to the prevention: an overview, maternal-fetal medicine. 2020; 2 (3): 162–71. DOI: 10.1097/FM9.0000000000000054.
7. Tantengco OAG, Menon R. Breaking down the barrier: the role of cervical infection and inflammation in preterm birth. Front Glob Womens Health. 2022; 2: 777643. DOI: 10.3389/fgwh.2021.777643.
8. Kemp MW. Preterm birth, intrauterine infection, and fetal inflammation. Front Immunol. 2014; 5: 574.
9. Keelan JA. Intrauterine inflammatory activation, functional progesterone withdrawal, and the timing of term and preterm birth. J Reprod Immunol. 2018; 125: 89–99.
10. Хаютин ЛВ, Плотко ЕЭ, Ворошилина ЕС. Анаэробный дисбиоз влагалища во время беременности: особенности течения и возможности коррекции. Уральский медицинский журнал. 2016; 2 (135): 55–60.
11. Стрижаков А. Н., Буданов П. В. Состояние микроценоза влагалища и способы коррекции его нарушений во время беременности. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2007; 5: 37–43.
12. Shimaoka M, Yo Y, Doh K, Kotani Y, Suzuki A, Tsuji I, et al. Association between preterm delivery and bacterial vaginosis with or without treatment. Sci Rep. 2019; 9 (1): 509. DOI: 10.1038/s41598-018-36964-2.
13. Han Y, Liu Z, Chen T. Role of Vaginal Microbiota Dysbiosis in Gynecological Diseases and the Potential Interventions. Front Microbiol. 2021; 12: 643422. DOI: 10.3389/fmicb.2021.643422.
14. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. Российское общество акушеров-гинекологов. М., 2019; 57 с.
15. Ворошилина Е. С., Плотко Е. Э., Хаютин Л. В., Тищенко Н. А., Зорников Д. Л. Преобладание *Lactobacillus iners* в микробиоценозе

влагалища женщин с умеренным дисбиозом ассоциировано с наличием клинических признаков инфекционно-воспалительной патологии влагалища. Вестник РГМУ. 2017; 2: 47–51.

16. Ворошилина Е. С., Тумбинская Л. В., Донников А. Е., Плотко Е. Э., Хаютин Л. В. Биocenoz влагалища с точки зрения количественной полимеразной цепной реакции: что есть норма? Акушерство и гинекология. 2011; 1: 57–65.
17. Fettweis JM, Serrano MG, Brooks JP, Edwards DJ, Girerd PH, Parikh HI et al. The vaginal microbiome and preterm birth. Nat

Med. 2019; 25: 1012–21.

18. Ворошилина Е. С., Тумбинская Л. В., Донников А. Е., Плотко Е. Э., Хаютин Л. В. Биocenoz влагалища с точки зрения количественной ПЦР: изменения и коррекция во время беременности. Уральский медицинский журнал. 2010; 3 (68): 105–12.
19. Kikhney J, von Schöning D, Steding I, Schulze J, Petrich A, Hiergeist A, et al. Is *Ureaplasma* spp. the leading causative agent of acute chorioamnionitis in women with preterm birth? Clinical Microbiology and Infection. 2017; 23 (2): 119.e1–119.e7.

References

1. Kudryavtseva EV «Bol'shie akusherskie sindromy»: patogenez, prognozirovaniye, taktika [dissertaciya]. M., 2020. Russian.
2. Prezhdvremennyye rody. Klinicheskie rekomendacii. M.: Ministerstvo zdravooxraneniya RSFSR, 2020; 66 s. Russian.
3. Ananth CV, Vintzileos AM. Medically indicated preterm birth: recognizing the importance of the problem. Clin Perinatol. 2008; 35 (1): 53–67.
4. Romero R. Prenatal medicine: The child is the father of the man. J Matern Fetal Neonatal Med. 2009; 22 (8): 636–9.
5. Di Renzo GC. The great obstetrical syndromes. J Matern Fetal Neonatal Med. 2009; 22: 633–5.
6. Tosto V, Giardina I, Tsibizova V, Di Renzo GC. Preterm Birth, from the biological knowledges to the prevention: an overview, maternal-fetal medicine. 2020; 2 (3): 162–71. DOI: 10.1097/FM9.0000000000000054.
7. Tantengco OAG, Menon R. Breaking down the barrier: the role of cervical infection and inflammation in preterm birth. Front Glob Womens Health. 2022; 2: 777643. DOI: 10.3389/fgwh.2021.777643.
8. Kemp MW. Preterm birth, intrauterine infection, and fetal inflammation. Front Immunol. 2014; 5: 574.
9. Keelan JA. Intrauterine inflammatory activation, functional progesterone withdrawal, and the timing of term and preterm birth. J Reprod Immunol. 2018; 125: 89–99.
10. Khautin LV, Plotko EEh, Voroshilina ES. Anaerobnyy disbioz vlagalishha vo vremya beremennosti: osobennosti techeniya i vozmozhnosti korrekcii. Ural'skij medicinskij zhurnal. 2016; 2 (135): 55–60.
11. Strizhakov AN, Budanov PV. Sostoyaniye mikroecenoza vlagalishha i sposoby korrekcii ego narushenij vo vremya beremennosti. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2007; 5: 37–43. Russian.
12. Shimaoka M, Yo Y, Doh K, Kotani Y, Suzuki A, Tsuji I, et al. Association between preterm delivery and bacterial vaginosis with or without treatment. Sci Rep. 2019; 9 (1): 509. DOI: 10.1038/s41598-018-36964-2.
13. Han Y, Liu Z, Chen T. Role of Vaginal Microbiota Dysbiosis in Gynecological Diseases and the Potential Interventions. Front Microbiol. 2021; 12: 643422. DOI: 10.3389/fmicb.2021.643422.
14. Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu zabolovaniy, soprovozhdayushhixsya patologicheskimi vydeleniyami iz polovyx putej zhenshhin. Rossijskoe obshhestvo akusherov-ginekologov. M., 2019; 57 s. Russian.
15. Voroshilina ES, Plotko EEh, Khautin LV, Tishhenko NA, Zornikov DL. Preobladaniye Lactobacillus iners v mikrobiocenoze vlagalishha zhenshhin s umerennym disbiozom associirovano s nalichiem klinicheskix priznakov infekcionno-vospalitel'noj patologii vlagalishha. Vestnik RGMU. 2017; 2: 47–51. Russian.
16. Voroshilina ES, Tumbinskaya LV, Donnikov AE, Plotko EEh, Khautin LV. Biocenoz vlagalishha s tochki zreniya kolichestvennoj polimeraznoj cepnoj reakcii: chto est' norma? Akusherstvo i ginekologiya. 2011; 1: 57–65. Russian.
17. Fettweis JM, Serrano MG, Brooks JP, Edwards DJ, Girerd PH, Parikh HI et al. The vaginal microbiome and preterm birth. Nat Med. 2019; 25: 1012–21.
18. Voroshilina ES, Tumbinskaya LV, Donnikov AE, Plotko EEh, Khautin LV. Biocenoz vlagalishha s tochki zreniya kolichestvennoj PCR: izmeneniya i korrekciya vo vremya beremennosti. Ural'skij medicinskij zhurnal. 2010; 3 (68): 105–12. Russian.
19. Kikhney J, von Schöning D, Steding I, Schulze J, Petrich A, Hiergeist A, et al. Is *Ureaplasma* spp. the leading causative agent of acute chorioamnionitis in women with preterm birth? Clinical Microbiology and Infection. 2017; 23 (2): 119.e1–119.e7.