

## ИНТЕГРАЛЬНАЯ ОЦЕНКА МАРКЕРОВ ЛОКАЛЬНОГО ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА У ЖЕНЩИН С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМИ РОДАМИ ПРИ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

© О.В. Косякова<sup>1</sup>, О.Н. Беспалова<sup>1</sup>, О.В. Будиловская<sup>1, 2</sup>, А.М. Савичева<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург;

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Для цитирования: Косякова О.В., Беспалова О.Н., Будиловская О.В., Савичева А.М. Интегральная оценка маркеров локального инфекционно-воспалительного процесса у женщин с преждевременными родами при многоплодной беременности // Журнал акушерства и женских болезней. – 2020. – Т. 69. – № 6. – С. 49–60. <https://doi.org/10.17816/JOWD69649-60>

Поступила: 06.10.2020

Одобрена: 19.11.2020

Принята: 07.12.2020

■ **Актуальность.** Преждевременные роды при многоплодии остаются актуальным объектом научных исследований, поскольку служат основным фактором неблагоприятных перинатальных исходов, а гетерогенные механизмы их реализации определяют неэффективность методов прогнозирования и профилактики. В патогенезе преждевременных родов, как известно, одним из ведущих звеньев является воспалительный фактор, обусловленный инфекционными процессами нижних органов генитального тракта (40 %). При многоплодной беременности, которая в большинстве случаев наступает в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий (70 %) и сопровождается осложненным течением, прегравидарная подготовка и антенатальное наблюдение включают коррекцию локальных инфекционно-воспалительных процессов. В связи с этим высокий показатель преждевременных родов при многоплодной беременности (около 54 %) свидетельствует о неоднозначности представления о подавляющей роли инфекционного фактора в индукции преждевременных родов и определяет необходимость изучения степени его вклада в многофакторный генез.

**Цель** — осуществить интегральную оценку маркеров локального инфекционно-воспалительного процесса у женщин с преждевременными родами при многоплодной беременности.

**Материалы и методы исследования.** Проведено комплексное определение бактериологического состава отделяемого нижних отделов генитального тракта посредством микроскопического, бактериологического, молекулярно-биологического исследования (тест «Фемофлор-16»), а также оценен локальный воспалительный статус (тест «ИммуноКвантэкс») у 30 беременных с дихориальной диамниотической двойней. Пациентки с преждевременными родами ( $n = 13$ ) составили основную группу, со срочными ( $n = 16$ ) — контрольную. Пациентки с индуцированными преждевременными родами ( $n = 2$ ) не были включены в сравнительный анализ.

**Результаты исследования.** В исследовании впервые были установлены особенности микробиоценоза влагалища и локального иммунного статуса у женщин с преждевременными родами при многоплодной беременности. У исследуемой когорты отмечен низкий воспалительный статус и нормальный или промежуточный тип биотопа влагалища. Из всех нарушений (24,1 %) наиболее часто выявляли дисбиоз влагалища, выражавшийся в незначительном количестве *Lactobacillus* spp., и неспецифический вагинит, ассоциированный с *Mycoplasma hominis*. Состояние локального иммунного статуса женщин в группе преждевременных родов отличалось относительным снижением экспрессии мРНК таких генов врожденного иммунитета, как *IL-1B*, *TNF $\alpha$* , *TLR4*, *GATA3*. Интегральная оценка показателей на основании полученных данных позволила выстроить математическую модель прогнозирования преждевременных родов (вероятность — 87,6 %).

**Заключение.** Таким образом, интегральная оценка инфекционно-воспалительных маркеров является важным аспектом не только с позиции возможности их идентификации в качестве предикторов, но и общего понимания генеза преждевременных родов.

■ **Ключевые слова:** воспаление; инфекция; маркеры; многоплодная беременность; предикторы; преждевременные роды; прогнозирование.

## INTEGRAL ASSESSMENT OF MARKERS OF THE LOCAL INFECTIOUS AND INFLAMMATORY PROCESS IN WOMEN WITH PRETERM BIRTH IN MULTIPLE PREGNANCIES

© O.V. Kosyakova<sup>1</sup>, O.N. Bespalova<sup>1</sup>, O.V. Budilovskaya<sup>1, 2</sup>, A.M. Savicheva<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Kosyakova OV, Bespalova ON, Budilovskaya OV, Savicheva AM. Integral assessment of markers of the local infectious and inflammatory process in women with preterm birth in multiple pregnancies. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2020;69(6):49-60. <https://doi.org/10.17816/JOWD69649-60>

Received: October 6, 2020

Revised: November 19, 2020

Accepted: December 7, 2020

▪ **Hypothesis/Aims of study.** Premature birth in multiple pregnancies remains an important object of research, since it is the main factor in poor perinatal outcomes, and their heterogeneous mechanisms determine the ineffectiveness of prediction and prevention methods. In the pathogenesis of premature birth, as is known, one of the leading links is inflammation caused by infections of the lower genital tract (40%). In multiple pregnancies, which in most cases occur as a result of assisted reproductive technology treatment (70%) and are mainly accompanied by complications, pregravid preparation and antenatal observation include more careful control and correction of local infectious and inflammatory processes. In this regard, the persisting high rate of premature birth in multiple pregnancies (about 54%) demonstrates the ambiguity of the opinion about the suppressive role of the infectious factor in the induction of premature birth and determines the need for studying its contribution to multifactorial genesis. The aim of this study was to conduct an integral assessment of markers of the local infectious and inflammatory process in women with PB in multiple pregnancies.

▪ **Study design, materials and methods.** We performed a comprehensive study of the bacteriological composition of the lower genital tract discharge using microscopic, bacteriological, and molecular biological methods (Femoflor 16 test) and assessed the local inflammatory status (ImmunoQuantex test) in 30 pregnant women with dichorionic diamniotic twins. The main group consisted of women with premature birth ( $n = 13$ ), the control group comprising those with term birth ( $n = 16$ ), while patients with induced premature birth ( $n = 2$ ) were not included in the comparative analysis.

▪ **Results.** This study was the first to determine the features of vaginal microbiocenosis and the local immune status in women with premature birth in multiple pregnancies. In general, the study cohort had a low inflammatory status and normal or intermediate types of vaginal biotope. The most common disruptions (24.1%) were vaginal dysbiosis, expressed in a small amount of *Lactobacillus* spp., and non-specific vaginitis associated with *Mycoplasma hominis*. The local immune status of women with premature birth was characterized by a relative decrease in the mRNA expression of such innate immunity genes as *IL1B*, *TNF $\alpha$* , *TLR4*, and *GATA3*. An integrated assessment of the studied parameters based on the data obtained allowed us to build a mathematical model for predicting premature birth with the probability of 87.6%.

▪ **Conclusion.** The integral assessment of infectious and inflammatory markers is important from the standpoint of not only their possible identification as predictors, but also a general understanding of the genesis of premature birth.

▪ **Keywords:** inflammation; infection; markers; multiple pregnancy; predictors; preterm birth; prognosis.

### Введение

Проблема преждевременных родов (ПР) при многоплодной беременности приобрела статус одного из наиболее важных направлений в современном акушерстве. Приоритетность вопроса в первую очередь обусловлена мировой тенденцией роста частоты многоплодия. Преждевременные роды в силу преобладания в категории осложнений и значимости последствий считают ведущим фактором неблагоприятных исходов [1, 2]. На долю недоношенных детей приходится 60–70 % случаев ранней неонатальной смертности, 50 % всех установленных неврологических заболеваний. При этом треть ПР связана с индукцией родов,

вызванной осложнениями со стороны матери и/или плодов, тогда как остальные происходят спонтанно [3].

Спонтанные ПР — «большой акушерский синдром», характеризующийся многофакторной природой. Известно, что основной вклад в его развитие вносят такие этиологические факторы, как уменьшение рецепции прогестерона, шеечный фактор, сосудистые расстройства, нарушение материнско-плодовой толерантности, плацентарная недостаточность. При многоплодии к наиболее значимым причинам ПР можно отнести перерастяжение матки, специфические осложнения многоплодной беременности, такие как фето-фетальный

синдром, селективная задержка развития одного плода и др. [4–7].

Достаточно сложной, а в ряде случаев и невыполнимой, является задача по определению ведущей причины ПР. В большинстве исследований было показано, что при одноплодной беременности в качестве таковой могут выступать инфекционно-воспалительные процессы нижних органов генитального тракта (40 %) [7–9]. В то же время при многоплодной беременности нет достаточных данных о доли вклада воспаления в полиэтиологический процесс реализации ПР. Недостаточно изучены также пути распространения инфекции (преобладание восходящего или гематогенного пути), возбудители, инициирующие каскад реакций иммунного ответа (патогенные, условно-патогенные микроорганизмы), механизмы, приводящие к ПР.

На сегодняшний день хорошо известно, что воспалительные процессы играют важную роль в развитии родовой деятельности: ремоделировании шейки матки в процессе ее созревания, разрыве плодных оболочек и возникновении регулярных маточных сокращений. Представлено большое число данных, что к началу родовой деятельности в амнионе, хорионе, децидуальной оболочке нарастает число провоспалительных цитокинов, простагландинов. В шейке матки возрастают субпопуляции лейкоцитов, макрофагов, нейтрофилов. Полагают, что изменение соотношения про- и противовоспалительных цитокинов в сторону снижения последних вырабатывалось эволюционно с целью активации воспалительного процесса, необходимого для физиологического родового акта [7, 9].

Общепризнано, что в течении беременности воспалительный ответ на внедрение инфекционных агентов может воспроизводить данную модель реакций, приводящих к досрочному началу родовой деятельности. Микробная инвазия, инициируя воспалительную реакцию со стороны амниотического эпителия плодных оболочек и пуповины, может способствовать выработке провоспалительных цитокинов, хемокинов, простагландинов, которые в свою очередь становятся триггером маточной сократительной активности, укорочения шейки матки, разрыва плодных оболочек и, как следствие, ПР [5–7].

При многоплодной беременности, которая в большинстве случаев наступает в результате применения ВРТ (70 %) и часто сопровождается осложненным течением, в процессе

прегравидарной подготовки и антенатального наблюдения особо тщательно контролируют и корректируют локальные инфекционно-воспалительные процессы. Несмотря на это, сохраняющийся высокий показатель ПР при многоплодной беременности (около 54 %) свидетельствует о неоднозначности представления о подавляющей роли инфекционного фактора в индукции ПР при многоплодии. Изучение степени вклада воспалительных процессов в многофакторные механизмы реализации — важный аспект не только с позиции возможности их идентификации в качестве предикторов и мишеней для воздействия, но и общего понимания генеза ПР при многоплодной беременности.

## Материалы и методы

В данное проспективное когортное исследование было включено 30 многоплодных беременных, которые поступили в ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта» с диагнозом «угрожающие преждевременные роды». Критериями включения в исследование послужили: беременность дихориальной диамниотической двойней, наличие клинических проявлений угрожающих ПР при сроке гестации 22–36 нед. ( $29,4 \pm 2,1$ ).

Всем беременным была выполнена комплексная оценка качественного и количественного состава микроорганизмов отделяемого нижних отделов генитального тракта посредством микроскопического, бактериологического, молекулярно-биологического исследований (тест «Фемофлор-16») и идентифицирован показатель локального воспалительного статуса по соотношению профилей экспрессии генов иммунного ответа при помощи тест-системы «ИммуноКвантэкс».

**Микроскопическое исследование.** Проводили микроскопическое исследование отделяемого урогенитального тракта с оценкой микробиоценоза при окраске препаратов метиленовым синим и по Граму. В вагинальном отделяемом оценивали соотношение полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЯЛ) к клеткам плоского эпителия (ЭК), лактобациллы в соотношении с другими микроорганизмами, ключевые клетки, дрожжеподобные грибы, трихомонады, в цервикальном отделяемом — клетки цилиндрического эпителия, клетки плоского эпителия, ПМЯЛ, слизь, внутриклеточные и внеклеточные грамотрицательные диплококки.

**Бактериологическое исследование.** Микроорганизмы выделяли с помощью стандартных

питательных сред для грамположительных и грамотрицательных бактерий. Выделенные микроорганизмы идентифицировали методом масс-спектрометрии на бактериологическом анализаторе MALDI ToF MS (Bruker, Германия).

**Молекулярно-биологическое исследование.** С помощью тест-системы «Фемофлор-16» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия) исследовали отделяемое нижних отделов генитального тракта методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с количественной оценкой условно-патогенных микроорганизмов, *Lactobacillus* spp. и определением общей бактериальной массы. При интерпретации результатов рассчитывали количественное соотношение *Lactobacillus* spp. и общей бактериальной массы, на основании чего делали заключение о состоянии микробиоценоза: 1) *Lactobacillus* spp. >80 % — состояние нормоценоза, характеризующееся доминированием нормофлоры; 2) *Lactobacillus* spp. от 80 до 20 % — умеренный дисбиоз; 3) *Lactobacillus* spp. <20 % — выраженный дисбиоз.

Посредством тест-системы «ИммуноКвантэкс» согласно инструкции производителя (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия) определяли показатели локального воспалительного статуса по соотношению профилей экспрессии генов иммунного ответа. Для выделения нуклеиновых кислот использовали наборы «Проба НК» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия). После выделения суммарного пула ДНК и РНК проводили реакцию обратной транскрипции для получения с матрицы мРНК, комплементарной ДНК, которую в дальнейшем амплифицировали методом полимеразной цепной реакции. После этапа амплификации по показателю индикаторного цикла рассчитывали уровень экспрессии мРНК 8 генов врожденного иммунитета (*IL-1B*, *IL-10*, *IL-18*, *TNF $\alpha$* , *TLR4*, *GATA3*, *CD68*, *B2M*). На основе интегральной оценки полученных уровней экспрессии генов делали вывод о наличии или отсутствии локальной воспалительной реакции по величине индекса воспаления. Значение индекса воспаления больше 60 % считали как воспаление, менее 50 % — как отсутствие воспалительной реакции, диапазон 50–60 % означал, что воспалительную реакцию исключить нельзя (серая зона).

Лабораторные исследования были проведены после получения биоматериала от всех беременных (коррекцию на основании полученных результатов не проводили). После получения

данных об исходах беременностей результаты исследования были оценены и проанализированы. В зависимости от срока гестации на момент родов и типа родоразрешения были сформированы группы сравнения. Женщины со спонтанными ПР (13) составили основную группу, со срочными родами (16) — контрольную. Женщины с индуцированными по медицинским показаниям ПР (2) не были включены в сравнительный анализ. Результаты их тестирования описаны только при характеристике данных.

### Статистический анализ

Статистическую обработку результатов осуществляли при помощи программы STATISTICA ver.10. Для анализа качественных признаков применяли критерий хи-квадрат Пирсона ( $\chi^2$ ). Если число ожидаемого признака было меньше 10 при анализе четырехпольных таблиц, использовали критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ ) с поправкой Йейтса; при частотах меньше 5 — двусторонний точный критерий Фишера ( $p$ ). При нормальном распределении количественных данных результаты представляли в виде средней арифметической и среднеквадратичного отклонения ( $M \pm \sigma$ ), достоверность рассчитывали при помощи критерия Стьюдента ( $t$ ). При отсутствии нормального распределения вычисляли медиану с указанием межквартильного интервала  $Me (L - H)$  и критерий Манна – Уитни ( $U$ ).

Разработана математическая модель вероятности реализации ПР, основанная на интегральной оценке маркеров локального воспалительного процесса по уровню мРНК генов врожденного иммунитета в эпителиальных клетках нижних отделов репродуктивного тракта. Для выявления прогностической ценности исследованных параметров, вывода формулы расчета вероятности и проверки работы алгоритма выполнен линейный дискриминантный анализ. Для всех видов анализа за статистически достоверные были приняты значения  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

При микроскопическом исследовании отделяемого влагалища и цервикального канала определен ряд особенностей состояния микробиоценоза органов генитального тракта у женщин при преждевременных и срочных родах.

При исследовании вагинальных выделений примерно в половине случаев как при



спонтанных, так и при преждевременных родах по отношению ПМЯЛ к ЭК было отмечено воспаление (ПМЯЛ > ЭК). Однако статистически значимых отличий по данному показателю в группах установлено не было ( $p > 0,05$ ).

По количеству лактобацилл (*Lactobacillus* spp.) и их соотношению с другими микроорганизмами существенные различия между группами также отсутствовали ( $p > 0,05$ ). Только лактобациллы или превалирование лактобацилл было обнаружено у 84,4 % беременных. У остальных 15,6 % женщин лактобациллы или отсутствовали, или присутствовали в меньшинстве. В обеих группах псевдомонелл был определен в единичных пробах (4,65 %), «ключевые» клетки, трихомонады, не были выявлены.

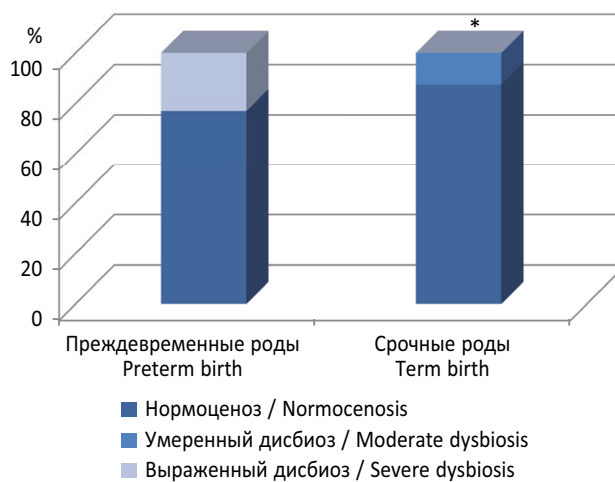
При исследовании отделяемого цервикального канала в группе женщин с преждевременными родами достоверно чаще в сравнении с группой контроля была определена воспалительная реакция, характеризующаяся количеством лейкоцитов более 10 в поле зрения светового микроскопа при увеличении  $\times 1000$  (53,9 и 31,3 % соответственно,  $p = 0,033$ ) и содержанием слизи (73,9 и 26,1 %,  $p = 0,026$ ).

При бактериологическом исследовании отделяемого цервикального канала было выявлено наличие таких микроорганизмов, как *Lactobacillus* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Escherichia coli*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Enterococcus faecalis*, *Corynebacterium* spp., *Klebsiella* spp., *Candida* spp.

В группе женщин с ПР реже выделялись лактобациллы, но чаще условно-патогенные микроорганизмы. В основной группе *Lactobacillus* spp. были выявлены у 15,4 %. В группе женщин, беременность которых закончилась срочными родами, лактобациллы были выделены у 32,5 %, но различия не были достоверны ( $p > 0,05$ ).

В основной группе частота выделения *Enterococcus faecalis* была в 2 раза выше по сравнению с группой контроля, но различия не были статистически значимыми (23,1 и 12,5 %) ( $p > 0,05$ ).

По частоте выделенных *Escherichia coli*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Klebsiella* spp., *Candida* spp. группы были сопоставимы и достоверно не отличались между собой ( $p > 0,05$ ). *Corynebacterium* spp. не были идентифицированы при микробиологическом исследовании, но были обнаружены посредством молекулярно-биологического исследования (полимеразная цепная реакция



Характеристика состояния микробиотенноза влагалища у беременных в исследуемых группах (\* $p < 0,05$ )

Characteristics of vaginal microbiocenosis in the study groups (\* $p < 0,05$ )

в режиме реального времени), что определяет необходимость применять методы идентификации генитальных инфекций в совокупности.

При молекулярно-биологическом исследовании с использованием тест-системы «Фемофлор-16» (оценка особенностей состояния микробиотенноза влагалища в исследуемых группах посредством множественного анализа) установлено, что в группе ПР частота дисбиотических нарушений и степень их выраженности по сравнению с группой контроля были выше ( $p = 0,029$ ).

У женщин, беременность которых закончилась ПР, частота физиологического микробиотенноза влагалища была несколько ниже (76,9 %), чем у беременных, у которых произошли срочные роды (87,5 %). При оценке дисбиоза влагалища отмечено, что для пациенток контрольной группы характерна более легкая форма нарушений микробиотенноза — умеренный анаэробный дисбиоз (12,5 %), у пациенток, беременность которых закончилась спонтанными преждевременными родами, умеренный дисбиоз не встречался. В группе ПР наблюдались более выраженные нарушения микробиотенноза влагалища: выраженный анаэробный дисбиоз в 15,38 % случаев и выраженный аэробный дисбиоз в 7,69 %. При срочных родах выраженные дисбиотические нарушения отсутствовали (см. рисунок).

В контрольной группе количество *Lactobacillus* spp., входящих в состав микрофлоры влагалища при беременности, соответствовало

физиологическому показателю в 100 % (16) случаев, в то же время в основной группе физиологический микробиоценоз зарегистрирован в 69 % (9) случаев. Медиана количества лактобацилл в основной группе была достоверно ниже и составила 5,0 ГЭ/образец, в то время как при срочных родах — 6,8 ГЭ/образец ( $p = 0,0019$ ). По частоте факультативно-анаэробных микроорганизмов (бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp.) межгрупповые различия отсутствовали ( $p > 0,05$ ). В основной группе определялись облигатно-анаэробные микроорганизмы (*Lachnobacterium* spp./*Clostridium* spp. и *Peptostreptococcus* spp.) с частотой — 7,69 % (1), в контрольной группе эти микроорганизмы не идентифицированы. Группа микроорганизмов *Sneathia* spp./*Leptotrichia* spp./*Fusobacterium* spp. не выявлена ни в одной из исследуемых групп. Частота обнаружения *Ureaplasma (urealyticum + parvum)* достоверно не отличалась в основной и контрольной группах (46,15 и 31,3 %,  $p > 0,05$ ) (табл. 1).

Существовали достоверные различия в группах женщин по выявлению *Mycoplasma hominis*: в основной группе *M. hominis* обнаружены в 38,5 % случаев (5), медиана количества этого микроорганизма составила 0,92 ГЭ/образец, в контрольной группе эти микроорганизмы не были обнаружены ни в одном случае ( $p = 0,0085$ ).

**Оценка состояния локального иммунного статуса у женщин с дихориальной двойней.** С целью оценки наличия и степени выраженности локального воспаления у беременных дихориальной двойней проведен тест «ИммуноКвантэкс», основанный на определении профиля экспрессии мРНК 8 генов врожденного иммунитета в эпителиальных клетках нижних отделов репродуктивного тракта и 4 показателя их соотношений (табл. 2).

Среди всех обследованных медиана уровня экспрессии гена, который кодирует IL-1b, являющегося важным посредником воспалительного ответа, составил 5,2 lg ГЭ/мл. Одним

Таблица 1 / Table 1

Состав микробиоты влагалища у женщин в основной и контрольной группах  
Vaginal microbiota composition in the study groups

Состав микробиоты	Преждевременные роды, % (абс.) (n = 13)	Срочные роды, % (абс.) (n = 16)	p-value
Нормофлора			
<i>Lactobacillus</i> spp.	69,2 (9)	100 (16)	<b>0,0019</b>
Факультативно-анаэробные микроорганизмы			
<i>Enterobacteriaceae</i>	30,8(4)	18,8 (3)	0,68
<i>Streptococcus</i> spp.	30,8 (4)	18,8 (3)	0,46
<i>Staphylococcus</i> spp.	53,9 (7)	43,8 (7)	0,96
Облигатно-анаэробные микроорганизмы			
<i>Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas</i> spp.	38,5 (5)	37,5 (6)	0,84
<i>Eubacterium</i> spp.	30,8 (4)	50,0 (8)	0,54
<i>Megasphaera</i> spp./ <i>Veillonella</i> spp./ <i>Dialister</i> spp.	15,4 (2)	18,8 (3)	0,84
<i>Lachnobacterium</i> spp./ <i>Clostridium</i> spp.	7,7 (1)	0	0,29
<i>Mobilincus</i> spp./ <i>Corynebacterium</i> spp.	7,7 (1)	18,8 (3)	0,49
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	7,69 (1)	0	0,29
<i>Atopobium vaginae</i>	15,38 (2)	25,0 (4)	0,55
Дрожжеподобные грибы			
<i>Candida</i> spp.	0	12,5 (2)	0,21
Микоплазмы			
<i>Mycoplasma hominis</i>	38,5 (5)	0	<b>0,0085</b>
<i>Ureaplasma (urealyticum + parvum)</i>	46,2 (6)	31,3 (5)	0,84

Примечание. Полужирным шрифтом выделены достоверные значения при  $p < 0,05$ .

Таблица 2 / Table 2

Средние значения показателей локального иммунного статуса у женщин в исследуемой когорте  
Mean values of local immune status parameters in the study cohort

Показатель, lg ГЭ/мл	$M \pm \sigma$	Min	Max
<i>IL-1B</i>	5,0 ± 1,2	2,1	7,0
<i>IL-10</i>	2,3 ± 1,3	0	5,1
<i>IL-18</i>	4,6 ± 1,3	1,4	6,3
<i>TNFα</i>	3,1 ± 1,3	0	5,1
<i>TLR4</i>	2,5 ± 1,5	0	4,6
<i>GATA3</i>	3,7 ± 1,5	0	5,7
<i>CD68</i>	4,3 ± 1,6	0	6,1
<i>B2M</i>	4,9 ± 1,5	1,3	6,9
<i>TLR4/GATA3</i>	0,9 ± 2,1	0	9,2
<i>TNFα/IL-18</i>	0,6 ± 2,3	0	13
<i>IL-10/IL-18</i>	238,9 ± 1162,8	0	6498
<i>IL-1B/CD68</i>	13,5 ± 24,7	0	90,5
Индекс воспаления, %	33,5 ± 44,0	0	100

из ингибиторов клеточного иммунитета служит *IL-10*, значение экспрессии гена данного интерлейкина было равно 2,4 lg ГЭ/мл. Уровень *IL-18*, обладающего плеiotропными эффектами в иммунном ответе, составил 4,9 lg ГЭ/мл.

Уровень экспрессии гена, кодирующего *TNFα* — белок острой фазы воспаления, составил 3,2 lg ГЭ/мл. Уровень экспрессии *TLR4*, определяющего первую линию местной антибактериальной защиты, соответствовал 2,7 lg ГЭ/мл, транскрипционного фактора *GATA3* — 4,1 lg ГЭ/мл. Величина экспрессии гена, кодирующего *CD68*, играющего важную роль в фагоцитарной активности клеточных макрофагов, была равна 4,7 lg ГЭ/мл. Уровень экспрессии гена, кодирующего *B2M*, связанного с увеличением активности иммунной системы, составил 5,5 lg ГЭ/мл.

Соотношение параметров: *TLR4/GATA3* — 0,04 lg ГЭ/мл, *TNFα/IL-18* — 0,02 lg ГЭ/мл, *IL-10/IL-18* — 2,1 lg ГЭ/мл, *IL-1B/CD68* — 2,8 lg ГЭ/мл. По соотношению уровней экспрессии мРНК генов про- и противовоспалительных цитокинов рассчитывали индекс воспаления, медиана составила 3,3 %. При индексе воспаления менее 50 % тест расценен как отрицательный: сделано заключение об отсутствии воспаления в 58 % случаев. При индексе 50–60 % («серая зона») достоверная оценка локального иммунного статуса была невозможна в 3 % случаев, а при индексе больше 60 % тест определен

как положительный — констатировано наличие локальных воспалительных процессов в 26 %.

Оценить значение индекса воспаления в 13 % случаев не представилось возможным ввиду уровня экспрессии *B2M* ниже критического значения (не менее 4 lg ГЭ/мл), определяющего валидность теста. Было отмечено, что все пациентки с «сомнительными» тестами родили преждевременно. Дальнейший анализ показал, что у 28,57 % (8) пациенток, у которых в пробе уровень экспрессии *B2M* составил менее 4 lg ГЭ/мл, произошли спонтанные ПР. Уровень экспрессии гена, кодирующего *B2M*, достоверно отличался в группе ПР, медиана была значимо ниже (4,5 lg ГЭ/мл) в сравнении со срочными родами (6,0 lg ГЭ/мл,  $p = 0,035$ ).

В группе ПР по сравнению со срочными родами также выявлено достоверное снижение экспрессии большинства генов, в том числе *IL-1B*, *TNFα*, *TLR4*, *GATA3* (табл. 3).

При ПР медиана экспрессии гена *IL-1B* — провоспалительного цитокина, являющегося важным медиатором воспалительного ответа, индуцирующего синтез простагландинов, активацию нейтрофилов, выработку антител, составила 4,6 lg ГЭ/мл, а при срочных родах — 5,8 lg ГЭ/мл ( $p = 0,064$ ).

Отмечено относительное снижение экспрессии гена *TNFα*, являющегося многофункциональным провоспалительным цитокином, синтезируемым в основном моноцитами

Таблица 3 / Table 3

Показатели теста «ИммуноКвантэкс» у пациенток в сравниваемых группах  
ImmunoQuantex test values in the study groups

Показатель, lg ГЭ/мл	Преждевременные роды (n = 13)		Срочные роды (n = 16)		p-value
	M ± σ	min-max	M ± σ	min-max	
<i>IL-1B</i>	4,4 ± 1,3	2,1–6,2	5,5 ± 1,0	3,9–7,0	<b>0,034</b>
<i>IL-10</i>	2,2 ± 1,5	0–5,1	2,2 ± 1,2	0–3,7	>0,05
<i>IL-18</i>	4,4 ± 1,5	1,4–6,3	4,9 ± 0,6	2,3 ± 6,1	>0,05
<i>TNFα</i>	2,5 ± 1,5	0–4,3	3,8 ± 0,9	2,1–5,1	<b>0,024</b>
<i>TLR4</i>	1,7 ± 1,6	0–4,1	3,2 ± 1,0	1,9–4,6	<b>0,048</b>
<i>GATA3</i>	3,1 ± 1,7	0–5,2	4,5 ± 1,0	1,9–5,7	<b>0,023</b>
<i>CD68</i>	3,6 ± 1,9	0–5,9	5,0 ± 0,84	3,2–6,1	<b>0,077</b>
<i>B2M</i>	4,3 ± 1,7	1,3–6,7	5,7 ± 0,79	4,2–6,9	<b>0,035</b>
<i>TLR4/GATA3</i>	0,9 ± 2,0	0–7,5	1,0 ± 2,6	0,001–9,2	>0,05
<i>TNFα/IL-18</i>	1,0 ± 3,3	0–13,0	0,2 ± 0,26	0,009–0,81	>0,05
<i>IL-10/IL-18</i>	84,2 ± 169,1	0–649,8	14,2 ± 35,8	0–125	>0,05
<i>IL-1B/CD68</i>	10,5 ± 19,3	0–64	13,5 ± 24,5	0,25–78,8	>0,05
Индекс воспаления, %	31,6 ± 44,3	0–100	37,7 ± 45,8	0–100	>0,05

Примечание. Полу жирным шрифтом выделены достоверные значения при  $p < 0,05$ .

и макрофагами, оказывающим значительное влияние на функционирование эндотелия, стимуляцию продукции ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, интерферона-гамма, активацию лейкоцитов. Медианный уровень экспрессии *TNFα* у пациенток с ПР составил 2,8 lg ГЭ/мл, в то время как у женщин со срочными родами — 4,35 lg ГЭ/мл ( $p = 0,024$ ).

Сходные данные получены при анализе экспрессии генов рецепторов, определяющих первую линию естественной локальной защиты, при внедрении патогенных микроорганизмов — *TLR4*: медиана была достоверно ниже при ПР и составила 1,7 lg ГЭ/мл, при срочных родах — 3,7 lg ГЭ/мл ( $p = 0,048$ ).

Экспрессия гена фактора транскрипции *GATA3*, регулирующего экспрессию спектра генов, участвующих в развитии воспалительных и аллергических реакций, была также достоверно ниже при ПР в сравнении со срочными родами (3,8 и 4,9 lg ГЭ/мл;  $p = 0,023$ ).

При ПР также наблюдалась тенденция к снижению уровня *CD68* — гликопротеина, играющего важную роль в фагоцитарной активности тканевых макрофагов, как во внутриклеточном лизосомальном метаболизме, так и во внеклеточных взаимодействиях клетка – клетка и клетка – патоген. У пациенток, родивших

досрочно, уровень экспрессии *CD68* составил 4,2 lg ГЭ/мл, у родивших при доношенном сроке — 5,4 lg ГЭ/мл ( $p = 0,077$ ), что не согласуется с данными литературы о преобладании провоспалительных факторов при ПР.

Не были получены статистически значимые различия в уровнях экспрессии генов таких регуляторных про- и противовоспалительных цитокинов, как ИЛ-18 и ИЛ-10, выполняющих множественные плейотропные функции в иммунорегуляции и воспалении. При ПР уровни экспрессии генов *IL-18* и *IL-10* составили 4,9 и 2,3 lg ГЭ/мл, при срочных родах — 5,5 и 3,1 lg ГЭ/мл ( $p > 0,05$ ). При помощи различных статистических методов также не было выявлено достоверных различий в группах по параметрам соотношения *TLR4/GATA3*, *TNFα/IL-18*, *IL-10/IL-18*, *IL-1B/CD68* ( $p > 0,05$ ).

Сравниваемые группы не отличались и по индексу воспаления, рассчитанному по разнице данных соотношений ( $p > 0,05$ ). При интерпретации теста как «воспалительного» пробы достоверно отличались от «невоспалительных» по относительному снижению уровня экспрессии генов ИЛ-18 — 4,0 и 5,2 lg ГЭ/мл ( $p = 0,015$ ), тенденции к снижению уровня экспрессии *GATA3* — 3,3 и 4,4 lg ГЭ/мл ( $p = 0,055$ ) и повышению *TLR4* — 3,5 и 2,5 lg ГЭ/мл ( $p = 0,055$ ).



Таблица 4 / Table 4

Параметры функции в модели вероятности реализации преждевременных родов при многоплодии  
Function parameters in the probability model of preterm birth in multiple pregnancies

Показатели	Обозначение показателя	Коэффициенты	
		преждевременные роды	срочные роды
<i>IL-1B</i>	X	45,199	45,155
<i>IL-10</i>	Y	-11,166	-11,123
<i>TNFα</i>	Z	-45,49	-45,375
<i>TLR4</i>	M	-64,028	-63,212
<i>GATA3</i>	K	10,267	11,983
<i>CD68</i>	L	-71,962	-72,564
<i>B2M</i>	S	129,403	129,102
<i>IL-18</i>	R	5,985	5,209
	Constant	-151,299	-153,151

По соотношению факторов положительные тесты, определившие наличие воспаления, достоверно отличались от отрицательных относительно более высокими показателями *TLR4/GATA3* — 3,11 и 0,04 ( $p = 0,0001$ ), *TNFα/IL-18* — 2,13 и 0,05 ( $p = 0,0002$ ), *IL-1B/CD68* — 39,8 и 4,9 ( $p = 0,0004$ ).

### Прогностическая модель вероятности реализации преждевременных родов при многоплодии

На основании полученных данных выстроена прогностическая модель вероятности реализации ПР при многоплодной беременности по уровню мРНК генов врожденного иммунитета в эпителиальных клетках нижних отделов репродуктивного тракта.

Для выявления прогностической ценности исследованных параметров, вывода формулы для расчета вероятности ПР и проверки работы алгоритма его прогнозирования использован линейный дискриминантный анализ.

Значения дискриминантных функций рассчитывали по следующим формулам:

$$F = -151,299 + 45,199 \cdot X - 11,166 \cdot Y - 45,49 \cdot Z - 64,028 \cdot M + 10,267 \cdot K - 71,962 \cdot L + 129,403 \cdot S + 5,985 \cdot R;$$

$$F_1 = -153,151 + 45,155 \cdot X - 11,123 \cdot Y - 45,375 \cdot Z - 63,212 \cdot M + 11,983 \cdot K - 72,564 \cdot L + 129,102 \cdot S + 5,209 \cdot R,$$

где  $F$  — вероятность преждевременных родов;  $F_1$  — вероятность срочных родов;  $X$  — уровень экспрессии гена *IL-1B*;  $Y$  — уровень экспрессии гена *IL-10*;  $Z$  — уровень экспрессии гена *TNFα*;  $M$  — уровень экспрессии гена *TLR4*;

$K$  — уровень экспрессии гена *GATA3*;  $L$  — уровень экспрессии гена *CD68*;  $S$  — уровень экспрессии гена *B2M*;  $R$  — уровень экспрессии гена *IL-18*; при  $F < F_1$  прогнозируют ПР, при  $F < F_1$  — срочные роды (табл. 4).

При проверке данной формулы программа относила пациенток в группу с вероятным развитием ПР в 100 % случаев. Вероятность срочных родов программа определила верно в 86,7 % случаев. В 13,3 % получен ложноположительный результат по ПР.

При расчете по указанной формуле, если вероятность по контролю (срочным родам) меньше, чем вероятность по ПР, то с вероятностью 100 % можно предположить, что у данной пациентки произойдут спонтанные ПР. Если вероятность по контролю больше, чем по ПР, то с вероятностью 86,7 % можно предположить, что у данной пациентки произойдут срочные роды.

### Обсуждение

В исследовании впервые были оценены характеристики состояния микробиоценоза влагалища и локального иммунного статуса у женщин с многоплодной беременностью и ПР. Обращало внимание, что в целом у беременных исследуемой когорты выявлен низкий инфекционно-воспалительный статус, но нарушения биотопа влагалища с относительно большей частотой встречались в группе ПР.

Микроскопическая картина микробиоценоза влагалища и цервикального канала у женщин с ПР характеризовалась достоверно большим содержанием лейкоцитов и слизи по сравнению

с пациентками, родившими на доношенном сроке. Более выраженная степень лейкоцитарной реакции в основной группе может отражать как активизацию мукозального иммунитета, так и процессы ремоделирования шейки матки (отхождение «слизистой пробки») [8].

При определении спектра микроорганизмов в составе микробиоты влагалища при бактериологическом исследовании *Enterococcus faecalis* в группе ПР выделяли в 2 раза чаще, чем в группе контроля, но различия не были достоверны. Известно, что колонизация *E. faecalis* урогенитального тракта беременных, как правило, не имеет значимых последствий, но избыточное количество этих микроорганизмов может быть ассоциировано с такими осложнениями беременности, как ПР, хроническая плацентарная недостаточность, гипотрофия плодов [9].

При молекулярно-биологическом исследовании в группе ПР был достоверно чаще в сравнении с контрольной группой обнаружен дисбиоз влагалища, выражающийся в незначительном количестве или полном отсутствии лактобацилл в составе микробиоценоза влагалища [6, 10, 11]. Общеизвестно, что лактобациллы имеют большое значение для поддержания нормального микробиоценоза влагалища за счет высокой конкуренции и антагонизма по отношению к большинству патогенных и условно-патогенных бактерий [11]. При отсутствии лактобацилл создаются благоприятные условия для активации микроорганизмов, проявляющих патогенные свойства. Возникающее в ответ воспаление становится триггером преждевременной сократительной маточной активности, повышение уровня протеолитических ферментов может приводить к укорочению шейки матки, досрочному разрыву плодных оболочек [12, 13].

У беременных с ПР в составе микробиоты влагалища была выявлена *Mycoplasma hominis*, которая у женщин, родивших на доношенном сроке, не была идентифицирована ни в одном случае. *Mycoplasma hominis*, как известно, играет значимую роль в генезе невынашивания беременности на всех сроках гестации [14, 15]. Микоплазменные мембранные структуры способны активировать макрофаги и моноциты, повышая секрецию основных провоспалительных цитокинов, особенно фактора некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкинов (IL-1, IL-1b, IL-6, IL-8, IL-12, IL-16), интерферона-гамма, вызывая локальные воспалительные процессы, вносящие значимый вклад в инициацию ПР [16–18].

В настоящем исследовании впервые проанализировано состояние локального иммунного статуса у женщин с дихориальной двойней по профилю экспрессии мРНК генов *IL-1B*, *IL-10*, *IL-18*, *TNF $\alpha$* , *TLR4*, *GATA3*, *CD68*, *B2M*. В ходе исследования было установлено значимое снижение экспрессии генов *IL-1B*, *TNF $\alpha$* , *TLR4*, *GATA3* у женщин, родивших преждевременно, по сравнению с женщинами контрольной группы. Многомерный факторный анализ позволил охарактеризовать взаимосвязь данных параметров со сроком родов как прямо пропорциональную: чем ниже был уровень экспрессии данных маркеров, тем срок родов был меньше.

Исследователи, получившие в своих работах аналогичные данные при одноплодной беременности, сходятся во мнении, что наиболее большое значение имеет не повышение экспрессии этих генов, а дисбаланс в сторону уменьшения содержания провоспалительных цитокинов, который и приводит к ПР [19–22]. Такие данные объясняются гипореактивным состоянием локального иммунитета, определяющим благоприятные условия для восходящей инфекции и развития хориоамнионита, являющегося важным патогенетическим звеном в механизмах реализации ПР.

В то же время стоит отметить, что особенность более ранних исследований заключалась в изолированном определении содержания воспалительных маркеров без комплексной оценки локального иммунитета. В настоящем исследовании впервые была сформирована математическая модель, основанная на интегральной оценке параметров локального иммунного статуса. Полученные результаты показали как важность комплексной оценки локальных воспалительных процессов для понимания многофакторных механизмов реализации ПР при многоплодной беременности, так и возможность прогнозирования ПР посредством данной модели с высокой эффективностью (86,7 %).

## Заключение

Оценка маркеров инфекционно-воспалительных процессов ПР является важным аспектом не только с целью идентификации этих маркеров в качестве предикторов и мишеней воздействия, но и с целью понимания патогенеза ПР при многоплодии.

В соответствии с полученными результатами маркерами ПР при многоплодной беременности могут служить повышение уровня лейкоцитов

в цервикальном канале более 10 в поле зрения при микроскопическом исследовании шеечного отделяемого, дисбиоз влагалища (снижение числа лактобацилл), наличие в составе микробиоценоза влагалища генитальных микоплазм, выявленных с помощью метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Изученные показатели экспрессии мРНК генов врожденного иммунитета (*IL-1B*, *IL-10*, *IL-18*, *TNF $\alpha$* , *TLR4*, *GATA3*, *CD68*, *B2M*) во влагалище (метод полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией) и разработанная на основании интегральной оценки полученных данных математическая модель (вероятность — 87,6 %) продемонстрировали перспективность их оценки с целью прогнозирования ПР при многоплодной беременности.

В свою очередь общий низкий воспалительный профиль в исследуемой когорте, в том числе снижение экспрессии мРНК генов *IL-1B*, *TNF $\alpha$* , *TLR4*, *GATA3* в отделяемом влагалища, обуславливает необходимость дальнейших исследований для изучения степени вклада инфекционно-воспалительных факторов в механизмы развития ПР при многоплодии и поиска маркеров других путей их реализации.

## Литература

- Romero R, Conde-Agudelo A, El-Refaie W, et al. Vaginal progesterone decreases preterm birth and neonatal morbidity and mortality in women with a twin gestation and a short cervix: An updated meta-analysis of individual patient data. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(3):303-314. <https://doi.org/10.1002/uog.17397>.
- Краснопольский В.И., Новикова С.В., Цивцивадзе Е.Б., Жарова А.А. Ведение беременности и родов при многоплодной беременности // Альманах клинической медицины. – 2015. – № 37. – С. 32–40. [Krasnopol'skiy VI, Novikova SV, Tsvitsivadze EB, Zharova AA. Management of pregnancy and delivery in multiple pregnancy. *Almanac of clinical medicine.* 2015;(37):32-40. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2015-37-32-40>.
- Скрипниченко Ю.П., Баранов И.И., Токова З.З. Статистика преждевременных родов // Проблемы репродукции. – 2014. – Т. 20. – № 4. – С. 11–14. [Skripnichenko YuP, Baranov II, Tokova ZZ. Statistics of the preterm births. *Russian journal of human reproduction.* 2014;20(4):11-14. (In Russ.)]
- Радзинский В.Е., Костин И.Н., Оленев А.С., и др. Преждевременные роды – нерешенная мировая проблема // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2018. – № S3. – С. 55–64. [Radzinsky VE, Kostin IN, Olenev AS, et al. Preterm delivery is an unsettled world problem. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie.* 2018;(S3):55-64. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2018-13909>.
- Безнощенко Г.Б. Синдром системного воспалительного ответа в акушерской клинике: решенные вопросы и нерешенные проблемы // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. – Т. 18. – № 4. – С. 6–10. [Beznozhchenko GB. Systemic inflammatory response syndrome in an obstetric clinic: resolved and unresolved problems. *Russian bulletin of obstetrician-gynecologist.* 2018;18(4):6-10. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/rosakush20181846>.
- Айламазян Э.К., Шипицына Е.В., Савичева А.М. Микробиота женщины и исходы беременности // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. 65. – № 4. – С. 6–14. [Ailamazian EK, Shipitsyna EV, Savicheva AM. Woman's microbiota and pregnancy outcomes. *Journal of obstetrics and women's diseases.* 2016;65(4):6-14. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/JOWD6546-14>.
- Пустотина О.А., Остроменский В.В. Инфекционный фактор в генезе невынашивания беременности // Эффективная фармакотерапия. – 2019. – Т. 15. – № 13. – С. 26–33. [Pustotina OA, Ostromensky VV. Infectious factor in the miscarriage genesis. *Effective pharmacotherapy.* 2019;15(13):26-33. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-13-26-33>.
- Кузьмин В.Н., Мурриева Г.А. Роль неспецифических урогенитальных инфекций в патогенезе самопроизвольных преждевременных родов // Лечащий врач. – 2013. – № 6. – С. 60–62. [Kuz'min VN, Murrieva GA. Meaning of non-specific uro-genital infections in the pathogenesis of the spontaneous premature births. *The Practitioner.* 2013;(6):60-62. (In Russ.)]
- Оганян К.А., Аржанова О.Н., Зацюрская С.Л., Савичева А.М. Энтерококки и их роль в перинатальной патологии // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – Т. 64. – № 5. – С. 48–54. [Oganyan KA, Arzhanova ON, Zatsiorskaya SL, Savicheva AM. Enterococci and their role in perinatal pathology. *Journal of obstetrics and women's diseases.* 2015;64(5):48-54. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/JOWD64548-54>.
- Апресян С.В., Аракелян В.Ф., Абашидзе А.А. Роль бактериального вагиноза в структуре преждевременных родов // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2013. – Т. 7. – № 1. – С. 6–7. [Apresyanyan SV, Arakelyan VF, Abashidze AA. The role of bacterial vaginosis in preterm labor. *Obstetrics, gynecology and reproduction.* 2013;7(1):6-7. (In Russ.)]
- US Preventive Services Task Force; Owens DK, Davidson KW, Krist AH, et al. Screening for bacterial vaginosis in pregnant persons to prevent preterm delivery: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2020;323(13):1286-1292. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2684>.
- Будиловская О.В., Шипицына Е.В., Переверзева Н.А., и др. Сравнение методов оценки воспалительной реакции нижних отделов женского репродуктивного

- тракта // Журнал акушерства и женских болезней. – 2018. – Т. 67. – № 5. – С. 13–20. [Budilovskaya OV, Shitsyna EV, Pereverzeva NA, et al. Comparison of methods for assessing the inflammatory response of the lower parts of the female reproductive tract. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2018;67(5):13-20. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/JOWD67513-20>.
13. Меджидова М.К., Зайдиева З.С., Вересова А.А. Микробиоценоз влагалища и факторы, влияющие на его состояние // Медицинский совет. – 2013. – № 3-2. – С. 118–125. [Medzhidova MK, Zaydiyeva ZS, Veresova AA. Vaginal microbiocenosis and factors affecting its status. *Medical council*. 2013;(3-2):118-125. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2013-3-2-118-125>.
  14. Shimaoka M, Yo Y, Doh K, et al. Association between preterm delivery and bacterial vaginosis with or without treatment. *Sci Rep*. 2019;9(1):509. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36964-2>.
  15. Савичева А.М., Башмакова М.А. Генитальные микоплазмы и вызываемая ими патология // Лечащий врач. – 2008. – № 10. – С. 11–16. [Savicheva AM, Bashmakova MA. Genital'nye mikoplazmy i vyzyuvaemaya imi patologiya. *The Practitioner*. 2008;(10):11-16. (In Russ.)]
  16. Рухляда Н.Н., Тайц А.Н., Романова Л.А., и др. Бактериальный вагиноз как фактор риска преждевременных родов // Педиатр. – 2019. – Т. 10. – № 4. – С. 97–101. [Rukhlyada NN, Tait AN, Romanova LA, et al. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm birth. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2019;10(4):97-101. <https://doi.org/10.17816/PED10497-101>.
  17. Donders GG, Van Bulck B, Caudron J, et al. Relationship of bacterial vaginosis and mycoplasmas to the risk of spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183(2):431-437. <https://doi.org/10.1067/mob.2000.105738>.
  18. Amabebe E, Reynolds S, He X, et al. Infection/inflammation-associated preterm delivery within 14 days of presentation with symptoms of preterm labour: A multivariate predictive model. *PLoS One*. 2019;14(9):e0222455. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222455>.
  19. Amabebe E, Chapman DR, Stern VL, et al. Mid-gestational changes in cervicovaginal fluid cytokine levels in asymptomatic pregnant women are predictive markers of inflammation-associated spontaneous preterm birth. *J Reprod Immunol*. 2018;126:1-10. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2018.01.001>.
  20. Simhan HN, Caritis SN, Krohn MA, Hillier SL. The vaginal inflammatory milieu and the risk of early premature preterm rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(1):213-218. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.07.021>.
  21. Kalinka J, Sobala W, Wasiela M, Brzezińska-Błaszczuk E. Decreased proinflammatory cytokines in cervicovaginal fluid, as measured in midgestation, are associated with preterm delivery. *Am J Reprod Immunol*. 2005;54(2):70-76. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2005.00289.x>.
  22. Каткова Н.Ю., Бодрикова О.И., Сергеева А.В., и др. Состояние локального иммунного статуса, содержание неоптерина и кортизола при различных вариантах преждевременных родов // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66. – № 3. – С. 60–70. [Katkova NY, Bodrikova OI, Sergeeva AV, et al. The state of the local immune status, the content of neopterin and cortisol in different variants of preterm labor. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2017;66(3):60-70. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/JOWD66360-70>.

#### ■ Информация об авторах (Information about the authors)

Ольга Владимировна Косякова — аспирант отделения патологии беременности № 1. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0003-4116-0222>. SPIN-код: 1204-3160. **E-mail:** for.olga.kosyakova@gmail.com.

Олеся Николаевна Беспалова — д-р мед. наук, заместитель директора по научной работе. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-6542-5953>. SPIN-код: 4732-8089. **E-mail:** shiggerra@mail.ru.

Ольга Викторовна Будилковская — научный сотрудник отдела медицинской микробиологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург; ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. **E-mail:** o.budilovskaya@gmail.com.

Алевтина Михайловна Савичева — д-р мед. наук, профессор, засл. деят. науки РФ, заведующая отделом медицинской микробиологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург; заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. **E-mail:** savitcheva@mail.ru.

Olga V. Kosyakova — MD, Post-Graduate Student. The Department of Pathology of Pregnancy No. 1, the Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-4116-0222>. SPIN-code: 1204-3160. **E-mail:** for.olga.kosyakova@gmail.com.

Olesya N. Bepalova — MD, PhD, DSci (Medicine), Deputy Director for Research. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-6542-5953>. SPIN-code: 4732-8089. **E-mail:** shiggerra@mail.ru.

Olga V. Budilovskaya — Researcher. The Department of Medical Microbiology, the Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia; Assistant. The Department of Clinical Laboratory Diagnostics, the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** o.budilovskaya@gmail.com.

Alevtina M. Savicheva — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Department of Medical Microbiology. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia; Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics. The Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** savitcheva@mail.ru.