

DOI: 10.31082/1728-452X-2018-193-7-48-53

УДК 618.396

ИНФЕКЦИОННО–ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ В ЭТИОЛОГИИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

А.С. ДЖУМАГАЛИЕВА¹, Л.М. АКТАЕВА², С.Ш. ИСЕНОВА¹, ЭГЛЕ БАРТУСЯВИЧЕНЕ³, А.И. ЮЛДАШЕВА¹, Д.С. СПАТАЙ⁴, С.К. ТҮЙМЕБАЙ⁴, И.Р. ФАХРАДИЕВ¹¹Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан,²Министерство здравоохранения РК, г. Астана, Республика Казахстан,³Литовский университет медицинских наук, отделение акушерства и гинекологии, г. Каунас, Литва,⁴Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии, г. Алматы, Республика Казахстан

Джумагалиева А.С.

Понимание причин развития преждевременных родов необходимо для разработки эффективных методов их профилактики. Наш литературный обзор сфокусирован на одной из основных известных причин развития преждевременных родов, а именно инфекции. По нашему мнению, качественные и количественные изменения плацентарного микробиома играют немаловажную роль в развитии преждевременных родов. В нашем исследовании осуществлен обзор влияния материнского микробиома из различных областей организма, способных к колонизации плаценты, на развитие преждевременных родов.

Ключевые слова: преждевременные роды, инфекция, плацентарный микробиом.

Для цитирования: Джумагалиева А.С., Актаева Л.М., Исенова С.Ш., Бартусявичене Эгле, Юлдашева А.И., Спатай Д.С., Түймебай С.К., Фахрадиев И.Р. Инфекционно–воспалительные процессы в этиологии преждевременных родов // Медицина (Алматы). – 2018. - №7 (193). – С. 48-53

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

МЕРЗІМНЕН БҰРЫН БОСАНУДАҒЫ ИНФЕКЦИЯЛЫҚ КАБЫНУ ПРОЦЕСІНІҢ ЭТИОЛОГИЯСЫ

А.С. ЖҰМАҒАЛИЕВА¹, Л.М. АҚТАЕВА², С.Ш. ИСЕНОВА¹, ЭГЛЕ БАРТУСЯВИЧЕНЕ³, А.И. ЮЛДАШЕВА¹, Д.С. СПАТАЙ⁴, С.К. ТҮЙМЕБАЙ⁴, И.Р. ФАХРАДИЕВ¹¹С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы,²ҚР Денсаулық Сақтау Министрлігі, Алматы қ., Қазақстан Республикасы³Литва медицина университеті, Каунас қ., Литва,⁴Акушерлік, гинекология және перинатология ғылыми орталығы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

Мерзімінен бұрын босану себептерін түсіну, оның алдын алудың тиімді әдістерін әзірлеу үшін маңызды.

Біздің әдеби шолуымызда мерзімінен бұрын босанудың негізгі себептерінің бірі - инфекция. Біздің ойымызша, плацентарлы микробиоманың сапалық және сандық өзгерістері алдын-ала жұмыс күшін дамытуда маңызды рөл атқарады. Зерттеу барысында плацентаның мерзімінен бұрын босануды дамытуға қабілетті дененің әртүрлі аймақтарынан аналық микробиомның әсері қарастырылады.

Негізгі сөздер: мерзімінен бұрын босану, инфекция, плаценттік микробиома.

SUMMARY

INFECTIOUS INFLAMMATORY PROCESSES IN THE ETIOLOGY OF PREMATURE GENUS

AS DZHUMAGALIYEVA¹, LM AKTAEVA², SSh ISENOVA¹, EGLE BARTUSEVICIENE³, AI YULDASHEVA¹, DS SPATAY⁴, SK TUIMEBAY⁴, IR FAHRADIYEV¹¹SD Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty c., Republic of Kazakhstan,²Ministry of Health of the RK, Astana c., Republic of Kazakhstan,³Litovsky University of Medical Sciences, Department of Obstetrics and Gynecology Kaunas, Lithuania,⁴Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatolog in Almaty, Almaty c., Republic of Kazakhstan

Understanding the causes of premature birth is important for the development of effective methods for its prevention.

Our literature review focuses on one of the main known causes of premature birth, namely infection. In our opinion, qualitative and quantitative changes in the placental microbiome play a significant role in the development of preterm labor. In our study, the effect of the maternal microbioma from various areas of the body, capable of colonizing the placenta on the development of preterm birth, is reviewed.

Keywords: premature birth, infection, placental microbiome.

For reference: Dzhamagaliyeva AS, Aktaeva LM, Isenova SSh, Bartuseviciene Egle, Yuldasheva AI, Spatay DS, Tuimebay SK, Fahradiyev IR. Infectious inflammatory processes in the etiology of premature genus. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2018;7(193): 48-53 (In Russ.). DOI: 10.31082/1728-452X-2018-193-7-48-53

Контакты: Джумагалиева Асель Саматовна, MD, ассистент кафедры «Акушерства и гинекологии №3», КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Индекс 050020. Төле би, 88. E-mail: asse1_160686@mail.ru

Contacts: Assel S. Dzhamagaliyeva, MD, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 3, Asfendiyarov Kazakh Scientific Medical University, Almaty c., Index 050020. Tole bi str., 88. E-mail: asse1_160686@mail.ru

Принято 27.06.2018

Беременность - это уникальное состояние женщины, происходящее с огромными физиологическими изменениями. Не для кого не секрет, что во время беременности организм претерпевает существенные изменения в анатомии, иммунологии, эндокринологии и метаболизме, что может привести к колебаниям физиологических процессов в различных органах и системах [1, 12, 25].

Поэтому неудивительно, что исследования плацентарного микробиома показали временные изменения, которые сопровождаются ремоделированием микробиома во время беременности [13, 18, 35, 43].

Однако, некоторые исследователи считают, что околоплодные воды и плацента стерильны [2], а в работах других авторов описаны выделенные микроорганизмы из вышеуказанных биоптатов как в норме, так и при патологии [3, 4, 33, 43].

Данное утверждение также подтверждает исследование, проведенное Стоутом и др. [5]. Они идентифицировали бактерии в разных регионах плаценты и обнаружили, что их количество увеличивается вдвое к 28 неделям беременности [1, 5, 14, 41].

Необходимо отметить, что современные исследования плацентарного микробиома показали, что плаценты, полученные преждевременно (до 28 недель) имели изменения в численности определенных таксонов бактерий в отличие от плацент, полученных после 39 недель беременности [7].

Однако, являются ли изменения в микробных образцах характерной чертой гестационного возраста или указывают на конкретные функции или физиологические стадии развития плаценты и плода, данный вопрос остается открытым [16].

Несмотря на хорошо известный факт, что состояние плаценты оказывает воздействие на здоровье матери и плода, данные противоречия в современной литературе говорят о недостаточном изучении данного органа [8, 9].

Нарушение функции плаценты чаще всего приводит к серьезным осложнениям беременности, в том числе и к преждевременным родам [2, 3, 4, 41].

В настоящее время одной из актуальных проблем акушерства являются преждевременные роды, так как они сопровождаются высокими показателями перинатальной заболеваемости и смертности [4, 9, 24].

Здравоохранение РК ежегодно на решение этой проблемы тратит огромное количество средств, которые связаны как с прямыми, так и косвенными расходами. Исходя из этого, данная проблема является не только медицинской, но и социальной проблемой.

На сегодняшний день известно, что такие факторы, как курение табака, прием алкоголя или лекарств во время беременности, гипертензия, возраст матери, диабет, инфекции мочеполовых путей достоверно увеличивают риск развития преждевременных родов [15, 19, 21, 41].

Однако, по мнению многих авторов в 25-30% случаев преждевременных родов ни один из указанных факторов не выявляется в анамнезе [9, 16, 19]. В результате чего поиск иных причин остается актуальным.

Исследований многих авторов также показали, что около 30-40% ПР, так же как и преждевременный разрыв плодных оболочек, обусловлены наличием инфекции [1, 6, 10, 12].

По мнению многих авторов за последнее время структура инфекционных заболеваний претерпевает существенные изменения, что в большей степени связано с развитием патологического процесса условно-патогенными микроорганизмами, а также увеличением их доли - а в некоторых случаях и преобладанием - дисбиотических процессов над воспалительными [7, 9, 26, 36, 43, 44, 45].

Поэтому только нормальная микрофлора влагалища, находящаяся между собой в разнообразных взаимоотношениях (нейтрализма, конкуренции, мутуализма, комменсализма, синергизма, паразитизма и др.) способна препятствовать развитию патологического процесса условно-патогенными микроорганизмами [4, 7, 41, 46].

Анализ литературы также показал, что бактериальный вагиноз и урогенитальный кандидоз в 2-5 раз увеличивают риск развития таких осложнений беременности, как хориоамнионит, преждевременные роды, внутриутробное инфицирование плода, многоводие, несвоевременное излитие околоплодных вод [20, 41].

Однако до недавнего времени, традиционная парадигма заключалась в том, что плацента является стерильным органом, и любая внутриутробная инфекция может быть вызвана восходящей инфекцией из нижних половых путей [19].

Действительно, имеются многочисленные исследования того, что инфекция и воспалительный процесс имеют прямую корреляцию с развитием преждевременных родов [1, 21, 32].

Предполагается, что инфекции, вызывающие преждевременные роды, поднимаются вверх через шейку матки и, возможно, нарушают плацентарный барьер [17, 19, 20].

Однако, мнения авторов расходятся в данном предположении. Так как роль восходящей инфекции в развитии преждевременных родов затруднительно обосновать, на фоне целых околоплодных оболочек и отсутствии клинических признаков хориоамнионита [10, 47].

Прежде всего это связано с особенностями анатомо-гистологического строения шейки матки, цервикальной слизи и интактных околоплодных оболочек, где на фоне адекватного иммунного ответа создается эффективный барьер бактериальной инвазии [23, 27, 37, 40, 41, 44].

Однако, на фоне дисгормональных нарушений либо наличия органической патологии антибактериальные свойства шейки матки могут значительно уменьшаться, что соответственно приведет к инфицированию плодного яйца и, возможно, развитию преждевременных родов.

Исследование, проведенное зарубежными коллегами, показало более высокие показатели плацентарного гистологического воспаления и наличия микроорганизмов при беременности, осложненной преждевременными родами, тогда как преэклампсия сопровождалась органическими признаками нарушения плаценты, такими как инфаркт. В свою очередь они предположили, что развитие ПР по этиологическим факторам можно условно разделить на две группы (органическое нарушение плаценты и внутриутробная инфекция / воспаление) [8].

Данное исследование подтверждает тот факт, что аномальная вагинальная микрофлора напрямую связана с развитием преждевременных родов. Однако, даже несмо-

тря на четкую корреляцию, огромное количество хорошо спланированных рандомизированных исследований, где производили лечение аномальной вагинальной микрофлоры, не достигли значительного снижения развития преждевременных родов [6, 24, 41].

Иммунная система и гормональные изменения, которые происходят во время беременности, могут изменять таксоны вагинальных микробиомов по сравнению с небеременным состоянием [21, 28, 29].

Данное предположение подтверждают зарубежные исследователи. Проведенное сравнение микроорганизмов влагалища у беременных по сравнению с небеременной популяцией показало, что беременность дает уникальную «подпись» микробиома по сравнению с небеременным состоянием [17, 18, 19].

Микробиом беременной женщины характеризуется уменьшением видового богатства и разнообразия [1, 5, 9, 14]. Кроме того, количество микроорганизмов уменьшается с увеличением близости к шейке матки [8].

Необходимо также отметить, что многочисленные эпидемиологические исследования установили сильную корреляцию между оральной флорой и развитием преждевременных родов [9].

Данные исследования показывают наличие гематогенного пути инфицирования плаценты.

В поддержку этой концепции современное исследование путем применения секвенированного анализа, проведенное Агардом и др., показало, что плацентарный микробиом наиболее гомологичен оральной флоре, а не флоре влагалища [9, 30, 40].

Однако необходимо отметить, что по мнению многих авторов и их публикаций, влияние инфекции полости рта на течение беременности и родов противоречиво и не содержит доказательной базы [20, 41].

По нашему мнению, данные концепции нуждаются в проведении дополнительных исследований, так как множество вопросов до сих пор остаются без ответов. Например, как оральная микрофлора «уклоняется» от системной иммунной защиты и тем самым проникает в плаценту. Тем самым, только более глубокий анализ обеих микробных биомасс позволит определить, являются ли результаты гематогенного пути передачи инфекции конкретными наблюдениями или происходит плацентарное обсеменение вертикальным путем [21, 22, 31, 41].

Восходящее инфицирование прежде всего провоцирует воспаление плодных оболочек, что в свою очередь повышает риск развития преждевременных родов.

Развитие воспалительного процесса на фоне прогрессирующей восходящей инфекции в ходе беременности, по мнению авторов, возникает поэтапно по следующей схеме: кольпит - цервицит - децидуит - хориоамнионит - плацентит - фуникулит - внутриутробное инфицирование плода [11, 20, 26, 43, 48].

Однако, необходимо отметить, что в развитии воспалительного процесса фетоплацентарной системы ведущая роль принадлежит не моно-, а сочетанной урогенитальной инфекции [12, 44].

Необходимо отметить, что, несмотря на характерные патоморфологические изменения, возникающие на фоне

развившегося хориоамнионита, он не имеет специфических проявлений и поэтому гистологически он верифицируется чаще, чем клинически [20, 34, 41].

По мнению многих зарубежных и отечественных авторов нераспознанный хориоамнионит может являться причиной развития преждевременных родов по неустановленной этиологии и проявляться в 30% случаев [21, 37, 38, 39].

Необходимо отметить, что инфекция новорожденных без преждевременного разрыва амниотической мембраны встречается в 10% случаев. По данным зарубежной литературы первое, наиболее полное упоминание о *Staphylococcus aureus*, как о причине хориоамнионита с неповрежденными амниотическим и мембранами, датировано 1998 годом [10, 41].

Зарубежные литературные данные о хориоамнионитах, возникающих из-за *Staphylococcus aureus*, показали его быстрое прогрессирование и неудовлетворительный прогноз лечения.

В данных исследованиях бактериальное распространение и отсутствие разрыва мембраны, а также наличие бактериемии, предполагают гематогенную, а не восходящую, этиологию хориоамнионита *Staphylococcus aureus* [11].

В микробиологических исследованиях плацент, полученных в случаях преждевременных родов, наиболее часто выявляются *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus* [12].

Staphylococcus aureus относится к числу бактерий, которые колонизируют слизистые оболочки беременных женщин [10].

Систематический обзор литературы показал, что наиболее частыми (55% случаев) причинами неонатальной бактериемии является наличие *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Klebsiella spp* [11].

Исследования микробиологической обсемененности пар, матери и ребенка показали, что дети матерей, у которых в носовой полости обнаружен *S. aureus*, более подвержены колонизации этим микроорганизмом, чем дети матерей без наличия *S. aureus* в носовой полости [12].

Настоящие исследования подтверждают, что преждевременные роды связаны с высокой частотой возникновения хориоамнионита, который представляет собой инфекционное поражение плаценты и пуповины.

Однако, по мнению многих исследователей бактериальный хориоамнионит может также развиваться как следствие на фоне начала преждевременных родов, а не является их причиной [5, 19, 41].

По этой причине, принимая во внимание преобладание микроорганизмов, таких как *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Klebsiella spp.* в этиологии влагалищных инфекций и их определенную роль в развитии преждевременных родов, продолжение изучения патогенетического механизма развития преждевременных родов может привести к улучшению перинатальной диагностики и тем самым усилить профилактическую помощь как для матери, так и для плода.

Необходимость в понимании того, когда беременная женщина считается инфицированной, а когда имеет колонизацию безвредными микроорганизмами, несомненно,

начнут создавать основы для разработки новых стратегий в алгоритме диагностики преждевременных родов.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях
Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получили гонорар за статью.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Савичева А.М., Башмакова М.А., Аржанова О.Н., Кошелева Н.Г. Инфекции у беременных (диагностика, лечение, профилактика) // Журнал Акушерства и женских болезней. – 2002. – Вып. 2. – С. 71–77

2 Сидорова И.С., Кулаков В.И., Марков И.О. Руководство по акушерству. – М.: Медицина, 2006. – С. 841

3 Макаров О.В., Алешкин В.А., Савченко Т.Н. Инфекции в акушерстве и гинекологии. - М.: МЕД пресс-информ, 2007. – С. 464

4 Чайка В.К. Инфекции в акушерстве и гинекологии: Практическое руководство. – Донецк: ООО Альматео, 2006. – С. 640

5 Stout M.J., Conlon B., Landeau M., Lee I., Bower C., Zhao Q., Roehl K.A., Nelson D.M., Macones G.A., Mysorekar I.U. Identification of intracellular bacteria in the basal plate of the human placenta in term and preterm gestations // *Am J Obstet Gynecol.* – 2013. – Vol. 208(3). – P. 226.e1-7. DOI: 10.1016/J.AJOG.2013.01.018

6 Геряк С.Н., Петренко Н.В., Добрянская В.Ю., Якимчук Е.А. Патогенетические подходы к лечению преждевременных родов на фоне хронического очага инфекции // *Здоровье женщины.* – 2017. - №3(119). – С. 54

7 McElrath T.F., Hecht J.L., Dammann O., Boggess K., Onderdonk A., Markenson G., Harper M., Delpapa E., Allred E.N., Leviton A. Pregnancy Disorders That Lead to Delivery Before the 28th Week of Gestation: An Epidemiologic Approach to Classification // *Am J Epidemiol.* – 2008. – Vol. 168(9). – P. 980–989. PMID: 18756014, DOI: 10.1093/AJE/KWN202

8 Aagaard K., Ma J., Antony K.M., Ganu R., Petrosino J., Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome // *SciTransl Med.* – 2014. – Vol. 6(237). – P. 2. 37ra65. DOI: 10.1126/SCITRANSLMED.3008599.

9 Negishi H., Matsuda T., Okuyama K., Sutoh S., Fujioka Y., Fujimoto S.J. Staphylococcus aureus causing chorioamnionitis and fetal death with intact membranes at term. // *J Reprod Med.* – 1998. – Vol. 43(4). – P. 397-400

10 Sorano S., Goto M., Matsuoka S., Tohyama A., Yamamoto H., Nakamura S., Fukami T., Matsuoka R., Tsujioka H., Eguchi F. Chorioamnionitis caused by Staphylococcus aureus with intact membranes in a term pregnancy: A case of maternal and fetal septic shock // *J Infect Chemother.* – 2016. – Vol. 22(4). – P. 261-4. DOI: 10.1016/J.JIAC.2015.10.012

11 Anna Kornete, Natalija Vedmedovska, Solvita Blazuka. Correlation between placental pathology and neonatal morbidity: a case-control study. Available from: <http://dx.doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20170390>

12 Morgan T.K. Role of the Placenta in Preterm Birth: A Review // *Am J Perinatol.* – 2016. – Vol. 33(3). – P. 258-266. DOI: 10.1055/S-0035-1570379

13 Ozer E. Placenta in Preterm Birth. Available from: <http://www.intechopen.com/books/preterm-birth/placenta-in-preterm-birth>

14 Chisholm K.M., Heerema-McKenney A., Tian L., Rajani A.K., Saria S., Koller D., Penn A.A. Correlation of preterm infant illness severity with placental histology // *Placenta.* – 2016. – Vol. 39. – P. 61-69. DOI: 10.1016/J.PLACENTA.2016.01.012

15 Galinsky R., Polglase G.R., Hooper S.B., Black M.J., Moss T.J. The consequences of chorioamnionitis: preterm birth and effects on development // *J Pregnancy.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 412831. DOI: 10.1155/2013/412831

REFERENCES

1 Savicheva AM, Bashmakova MA, Arzhanova ON, Kosheleva NG. Infections in pregnant women (diagnosis, treatment, prevention). *Zhurnal Akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2002;2:71–7 (In Russ.)

2 Sidorova IS, Kulakov VI, Markov IO. *Rukovodstvo po akusherstvu* [Manual on Obstetrics]. Moscow: Medicine; 2006. P. 841

3 Makarov OV, Aleshkin VA, Savchenko TN. *Infektsii v akusherstve i ginekologii* [Infections in obstetrics and gynecology]. Moscow: MED press-inform; 2007. P. 464

4 Chayka VK. *Infektsii v akusherstve i ginekologii: Prakticheskoe rukovodstvo* [Infections in Obstetrics and Gynecology: A Practical Guide]. Donetsk: Open Company Almateo; 2006. P. 640

5 Stout MJ, Conlon B, Landeau M, Lee I, Bower C, Zhao Q, Roehl KA, Nelson DM, Macones GA, Mysorekar IU. Identification of intracellular bacteria in the basal plate of the human placenta in term and preterm gestations. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(3):226.1-7. DOI: 10.1016/J.AJOG.2013.01.018

6 Geryak SN, Petrenko NV, Dobryanskaya VYu, Yakimchuk EA. Pathogenetic approaches to the treatment of premature births against the backdrop of a chronic foci of infection. *Zdorov'e zhenschiny = Women's Health.* 2017;3(119):54

7 McElrath TF, Hecht JL, Dammann O, Boggess K, Onderdonk A, Markenson G, Harper M, Delpapa E, Allred EN, Leviton A. Pregnancy Disorders That Lead to Delivery Before the 28th Week of Gestation: An Epidemiologic Approach to Classification. *Am J Epidemiol.* 2008;168(9):980-9. PMID: 18756014, DOI: 10.1093/AJE/KWN202

8 Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *SciTransl Med.* 2014;21;6(237):2. DOI: 10.1126/SCITRANSLMED.3008599.

9 Negishi H, Matsuda T, Okuyama K, Sutoh S, Fujioka Y, Fujimoto SJ. Staphylococcus aureus causing chorioamnionitis and fetal death with intact membranes at term. A case report. *J Reprod Med.* 1998;43(4):397-400

10 Sorano S, Goto M, Matsuoka S, Tohyama A, Yamamoto H, Nakamura S, Fukami T, Matsuoka R, Tsujioka H, Eguchi F. Chorioamnionitis caused by Staphylococcus aureus with intact membranes in a term pregnancy: A case of maternal and fetal septic shock. *J Infect Chemother.* 2016;22(4):261-4. DOI: 10.1016/J.JIAC.2015.10.012

11 Anna Kornete, Natalija Vedmedovska, Solvita Blazuka. Correlation between placental pathology and neonatal morbidity: a case-control study. Available from: <http://dx.doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20170390>

12 Morgan TK. Role of the Placenta in Preterm Birth: A Review. *Am J Perinatol.* 2016;33(3):258-66. DOI: 10.1055/S-0035-1570379

13 Ozer E. Placenta in Preterm Birth. Available from: <http://www.intechopen.com/books/preterm-birth/placenta-in-preterm-birth>

14 Chisholm KM, Heerema-McKenney A, Tian L, Rajani AK, Saria S, Koller D, Penn AA. Correlation of preterm infant illness severity with placental histology. *Placenta.* 2016;39:61-9. DOI: 10.1016/J.PLACENTA.2016.01.012

15 Galinsky R, Polglase GR, Hooper SB, Black MJ, Moss TJ. The consequences of chorioamnionitis: preterm birth and effects on development. *J Pregnancy.* 2013;2013:412831. DOI: 10.1155/2013/412831

- 16 Kim C.J., Romero R., Kusanovic J.P., Yoo W., Dong Z., Topping V., Gotsch F., Yoon B.H., Chi J.G., Kim J.S. The frequency, clinical significance, and pathological features of chronic chorioamnionitis: a lesion associated with spontaneous preterm birth // *Mod Pathol.* – 2010. – Vol. 23(7). – P. 1000-1011. DOI: 10.1038/MODPATHOL.2010.73
- 17 Kim C.J., Romero R., Chaemsaithong P., Chaiyasit N., Yoon B.H., Kim Y.M. Acute Chorioamnionitis and Funisitis: Definition, Pathologic Features, and Clinical Significance // *Am J Obstet Gynecol.* – 2015. – Vol. 213(40). – P. 29–52. PMID: 26428501, DOI: 10.1016/J.AJOG.2015.08.040
- 18 Stout M.J., Conlon B., Landeau M., Lee I., Bower C., Zhao Q., Roeh K.A., Nelson D.M., Macones G.A., Mysorekar I.U. Identification of intracellular bacteria in the basal plate of the human placenta in term and preterm gestations // *Am J Obstet Gynecol.* – 2013. – Vol. 208(3). – P. 226. PMID: 23333552, DOI: 10.1016/J.AJOG.2013.01.018
- 19 Mehta R., Nanjundaswamy S., Shen-Schwarz S., Petrova A. Neonatal Morbidity and Placental Pathology // *Indian J Pediatr.* – 2006. – Vol. 73. – P. 25-28
- 20 Beta J., Akolekar R., Ventura W., Syngelaki A., Nicolaides K.H. Prediction of spontaneous preterm delivery from maternal factors, obstetric history and placental perfusion and function at 11-13 weeks // *Prenat Diagn.* – 2011. – Vol. 31(1). – P. 75-83. DOI: 10.1002/PD.2662.
- 21 Stout M.J., Busam R., Macones G.A., Tuuli M.G. Spontaneous and Indicated Preterm Birth Subtypes: Inter-observer Agreement and Accuracy of Classification // *Am J Obstet Gynecol.* – 2014. – Vol. 211(5). – P. 530-537. PMID: 24844852, DOI: 10.1016/J.AJOG.2014.05.023
- 22 Salafia C.M., Charles A.K., Maas E.M. Placenta and fetal growth restriction // *Clin Obstet Gynecol.* – 2006. – Vol. 49(2). – P. 236-256
- 23 Edmondson N., Bocking A., Machin G. The prevalence of chronic deciduitis in cases of preterm labour without clinical chorioamnionitis // *Pediatric and Developmental Pathology.* – 2009. – Vol. 12(1). – P. 16-21. DOI: 10.2350/07-04-0270.1
- 24 Потемина Т.Е. Эпидемиологические, патофизиологические и диагностические аспекты проблемы наличия микст-инфекции урогенитального тракта у лиц с алкоголизмом // *Медицинский альманах.* – 2012. – №2. – С. 42-43
- 25 Серов В.Н., Дубницкая Л.В., Тютюнник В.Л. Воспалительные заболевания органов малого таза: диагностические критерии и принципы лечения // *Русский медицинский журнал.* – 2011. – №19. – Вып. 1 (395). – С. 46–50
- 26 Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции (вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений): практическое руководство. – СПб.: Элби СПб., 2002. – С. 352
- 27 Шевченко Е.А. Анализ заболеваемости урогенитальными инфекциями в Приволжском Федеральном Округе // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* – 2010. – №1. – С. 14-16
- 28 Шевченко Е.А. Особенности изменения некоторых биохимических показателей крови при вирусных урогенитальных инфекциях // *Вопросы вирусологии.* – 2011. – Т. 56, №2. – С. 39-41
- 29 Gencay M., Koskiniemi M., Fellman V et al. Chlamydia trachomatis infection in mothers with preterm delivery and in their newborn infants // *APMIS.* – 2001. – Vol. 109(9). – P. 636–640
- 30 Kwak D.W., Hwang H.S., Kwon J.Y. et al. Co-infection with vaginal Ureaplasmaurealyticum and Mycoplasma hominis increases adverse pregnancy outcomes in patients with preterm labor or preterm premature rupture of membranes // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. Early Online.* – 2013. – Vol. 18. – P. 1–5
- 31 Costa S.L., Proctor L., Dodd J.M., Toal M., Okun N., Johnson J.A., Windrim R., Kingdom J.C. Screening for placental insufficiency in high-risk pregnancies: is earlier better? // *Placenta.* – 2008. – Vol. 12. – P. 34–40
- 32 Новиков Е.И., Глуховец Б.И., Кравченко П.Б. Клини-
- 16 Kim CJ, Romero R, Kusanovic JP, Yoo W, Dong Z, Topping V, Gotsch F, Yoon BH, Chi JG, Kim JS. The frequency, clinical significance, and pathological features of chronic chorioamnionitis: a lesion associated with spontaneous preterm birth. *Mod Pathol.* 2010;23(7):1000-11. DOI: 10.1038/MODPATHOL.2010.73
- 17 Kim CJ, Romero R, Chaemsaithong P, Chaiyasit N, Yoon BH, Kim YM. Acute Chorioamnionitis and Funisitis: Definition, Pathologic Features, and Clinical Significance. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(40):29-52. PMID: 26428501, DOI: 10.1016/J.AJOG.2015.08.040
- 18 Stout MJ, Conlon B, Landeau M, Lee I, Bower C, Zhao Q, Roeh KA, Nelson DM, Macones GA, Mysorekar IU. Identification of intracellular bacteria in the basal plate of the human placenta in term and preterm gestations. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(3):226-6. PMID: 23333552, DOI: 10.1016/J.AJOG.2013.01.018
- 19 Mehta R, Nanjundaswamy S, Shen-Schwarz S, Petrova A. Neonatal Morbidity and Placental Pathology. *Indian J Pediatr.* 2006;73:25-8
- 20 Beta J, Akolekar R, Ventura W, Syngelaki A, Nicolaides KH. Prediction of spontaneous preterm delivery from maternal factors, obstetric history and placental perfusion and function at 11-13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011;31(1):75-83. DOI: 10.1002/PD.2662.
- 21 Stout MJ, Busam R, Macones GA, Tuuli MG. Spontaneous and Indicated Preterm Birth Subtypes: Inter-observer Agreement and Accuracy of Classification. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(5):530-7. PMID: 24844852, DOI: 10.1016/J.AJOG.2014.05.023
- 22 Salafia CM, Charles AK, Maas EM. Placenta and fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol.* 2006;49(2):236-56
- 23 Edmondson N, Bocking A, Machin G. The prevalence of chronic deciduitis in cases of preterm labour without clinical chorioamnionitis. *Pediatric and Developmental Pathology.* 2009;12(1):16-21. DOI: 10.2350/07-04-0270.1
- 24 Potemina TE. Epidemiological, pathophysiological and diagnostic aspects of the problem of the presence of mixed infection of the urogenital tract in persons with alcoholism. *Meditinskij almanah = Medical Almanac.* 2012;2:42-3 (In Russ.)
- 25 Serov VN, Dubnitskaya LV, Tyutyunnik VL. Inflammatory diseases of the pelvic organs: diagnostic criteria and treatment principles. *Russkij meditsinskij zhurnal = Russian Medical Journal.* 2011;19:1(395):46–50
- 26 Tsinzerling VA, Melnikova VF. *Perinatalnyie infektsii (voprosy patogeneza, morfologicheskoy diagnostiki i klinikomorfologicheskikh sopostavleniy): prakticheskoe rukovodstvo* [Perinatal infections (questions of pathogenesis, morphological diagnosis and clinical and morphological comparisons): practical guidance]. St. Petersburg: Elbi SPb; 2002. P. 352
- 27 Shevchenko EA. Analysis of the incidence of urogenital infections in the Privolzhsky Federal District. *Epidemiologiya i infektsionnyie bolezni = Epidemiology and infectious diseases.* 2010;1:14-16 (In Russ.)
- 28 Shevchenko EA. Features of changes in some biochemical indices of blood in viral urogenital infections. *Voprosy virusologii = Questions of virology.* 2011;56(2):39-41
- 29 Gencay M, Koskiniemi M, Fellman V, et al. Chlamydia trachomatis infection in mothers with preterm delivery and in their newborn infants. *APMIS.* 2001;109(9):636–40
- 30 Kwak DW, Hwang HS, Kwon JY, et al. Co-infection with vaginal Ureaplasmaurealyticum and Mycoplasma hominis increases adverse pregnancy outcomes in patients with preterm labor or preterm premature rupture of membranes. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. EarlyOnline.* 2013;18:1–5
- 31 Costa SL, Proctor L, Dodd JM, Toal M, Okun N, Johnson JA, Windrim R, Kingdom JC. Screening for placental insufficiency in high-risk pregnancies: is earlier better? *Placenta.* 2008;12:34-40
- 32 Novikov EI, Gluhovets BI, Kravchenko PB. Clinical and morphological features of late spontaneous miscarriages accompanied by systemic inflammatory response. *Zhurnal «Infektsii v hirurgii» = Journal of Infections in Surgery.* 2010;8(1):9-13 (In Russ.)

ко-морфологические особенности поздних самопроизвольных выкидышей, сопровождающихся системной воспалительной реакцией // Журнал «Инфекции в хирургии». – 2010. – Т. 8(1). – С. 9-13

33 Новиков Е.И., Сердюков С.В., Кравченко П.Б. Проблемы невынашивания беременности при восходящем инфицировании последа. Тезисы и материалы сборов военных гинекологов Московского региона. – М., 2009. – С. 42-44

34 Новиков Е.И., Громов М.И., Кравченко П.Б. Роль восходящего инфицирования последа в патогенезе поздних самопроизвольных выкидышей. Материалы десятой юбилейной Поволжской научно-практической конференции «Современные пути решения актуальных проблем акушерства и гинекологии». – Саратов, 2012. – С. 134-136

35 Островская О.В., Комиссарова Т.В., Ваганова Е.В. и соавт. Прогностическая ценность маркеров активизации внутриутробных инфекций // Дальневосточный медицинский журнал. – 2007. – №1. – С. 50-53

36 Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., Четвертакова Э.С. Двухэтапная терапия вагинальных инфекций // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 5. – С. 78-81

37 Савичева А.М., Шипицына Е.В. Перинатальные инфекции: проблемы и пути решения // Акушерство и гинекология. – 2009. – №3. – С. 33-38

38 Черняховский О.Б. Поляничкова О.Л., Трошина И.Н., Кузнецова В.А. Внутриутробные инфекции у новорожденных с неврологическими нарушениями // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2011. – Т. 56, №6. – С. 66-68

39 Юрасова Е.А. Преждевременные роды // Дальневосточный медицинский журнал. – 2008. – №3. – С. 118-122

40 Харитонов Л.А. Формирование микроэкологии кишечника и способы коррекции нарушений микробиоценоза кишечника у детей раннего возраста // Педиатрия «Приложение Consilium Medicum». – 2007. – №2. – С. 36-41

41 Кузьмин В.Н., Мурриева Г.А. Роль неспецифических урогенитальных инфекций в патогенезе самопроизвольных преждевременных родов // Лечащий врач. – 2013. – №6. – С. 60

42 Солт Идо. Микробиом человека и синдромы, представляющие собой тяжелые осложнения в акушерстве: Новый рубеж перинатологии // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучение. – 2016. – №1(11)

43 Глуховец Б. И. Восходящее инфицирование фетоплацентарной системы. – М.: МЕД пресс-информ, 2006. – 240 с.

44 Сидорова И.С., Макаров О.В. Бактериальный вагиноз // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2006. – №6. – С. 50-54

45 Чемуриева Н.В. Совершенствование лабораторной диагностики инфекционных процессов, ассоциированных с условно-патогенными микроорганизмами, с использованием компьютерных технологий: Авторефер. дисс. канд. биол. наук. – Пермь, 2008. – 25 с.

46 Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г. Бактериальный вагиноз: некоторые аспекты этиологии, патогенеза, клиники, диагностики и лечения // Гинекология. – 2004. – №2. – С. 62-65

47 Peltier M.R. Immunology of term and preterm labor // Reproductive Biology and Endocrinology. – 2003. – Vol. 1(122). – P. 11

48 Крыжановская М. В. Роль инфекционного фактора в развитии преждевременных родов // Медико-социальные проблемы семьи. – 2011. – №16 (1). – С. 104-107

33 Novikov EI, Serdyukov SV, Kravchenko PB. *Problemy nevyinashivaniya beremennosti privoshodyaschem infitsirovaniya posleda. Tezisy i materialy sborov voennykh ginekologov Moskovskogo regiona* [Problems of miscarriage of adulthood infection after infection. Abstracts and materials of the collections of military gynecologists of the Moscow region]. Moscow; 2009. P. 42-4

34 Novikov EI, Gromov MI, Kravchenko PB. *Rolvshodyaschego infitsirovaniya posleda v patogeneze pozdnykh samoproizvolnykh vyikidyshy. Materialy desyatoy yubileynoy Povolzhskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Sovremennyye puti resheniya aktualnykh problem akusherstva i ginekologii»* [The role of ascending infection of the afterbirth in the pathogenesis of late spontaneous miscarriages // Proceedings of the tenth anniversary Povolzhsk scientific-practical conference "Modern ways of solving actual problems of obstetrics and gynecology"]. Saratov; 2012. P. 134-6

35 Ostrovskaya OV, Komissarova TV, Vaganova EV, et al. Prognostic value of markers of activation of intrauterine infections. *Dalnevostochnyy meditsinskiy zhurnal = Far Eastern Medical Journal*. 2007;1:50-3 (In Russ.)

36 Radzinskiy VE, Ordians IM, Chetvertakova ES. Two-stage therapy of vaginal infections. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and gynecology*. 2011;5:78-1 (In Russ.)

37 Savicheva AM, Shipitsyna EV. Perinatal infections: problems and solutions. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and gynecology*. 2009;3:33-8 (In Russ.)

38 Chernyahovskiy OB, Polyanchikova OL, Troshina IN, Kuznitsova VA. Intrauterine infections in newborns with neurological disorders. *Rossiyskiy vestnik perinatologiya i pediatrii = Russian Journal of Perinatology and Pediatrics*. 2011;56(6):66-8 (In Russ.)

39 Yurasova EA. Premature delivery. *Dalnevostochnyy meditsinskiy zhurnal = Far Eastern Medical Journal*. 2008;3:118-22 (In Russ.)

40 Haritonova LA. Formation of intestinal microecology and methods for correcting intestinal microbiocenosis disorders in young children. *Pediatriya «Prilozhenie Consilium Medicum» = Pediatrics «Consilium Medicum application»*. 2007;2:36-41 (In Russ.)

41 Kuzmin VN, Murrieva GA. The role of nonspecific urogenital infections in the pathogenesis of spontaneous premature births. *Lechaschiy vrach = The attending physician*. 2013;6:60 (In Russ.)

42 Solt Ido. Human microbiomas and syndromes, which are severe complications in obstetrics: A new frontier of perinatology. *Akusherstvo i ginekologiya: Novosti. Mneniya. Obucheniya = Obstetrics and Gynecology: News. Opinions. Training*. 2016;1(11) (In Russ.)

43 Gluhovets BI. *Voshodyascheye infitsirovanie fetoplatsentarnoy sistemy* [Ascending Infection of the Fetoplacental System]. Moscow: MED press-inform; 2006. P. 240

44 Sidorova IS, Makarov OV. Bacterial vaginosis. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian bulletin of the obstetrician-gynecologist*. 2006;6:50-4 (In Russ.)

45 Chemurzieva NV. *Sovershenstvovanie laboratornoy diagnostiki infektsionnykh protsessov, assotsirovannykh s uslovno-patogennyimi mikroorganizmami, s ispolzovaniem kompyuternykh tekhnologiy: Avtorefer. diss. kand. biol. Nauk* [Improvement of laboratory diagnostics of infectious processes associated with conditionally pathogenic microorganisms, using computer technologies: Autorefer. diss. Cand. Biol. Sciences]. Perm; 2008. P. 25

46 Tihomirov AL, Oleynik ChC. Bacterial vaginosis: certain aspects of etiology, pathogenesis, clinical picture, diagnosis and treatment. *Ginekologiya = Gynecology*. 2004;2:62-5.

47 Peltier MR. Immunology of term and preterm labor. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2003;1:122

48 Kryzhanovskaya MV. The role of the infectious factor in the development of premature delivery. *Mediko-sotsialnyiproblyemy sim'i = Medico-social problems of the family*. 2011;16(1):104-7 (In Russ.)