

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
“НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ  
ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. КУЛАКОВА”  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

КОЗЛОВА АНАСТАСИЯ АНАТОЛЬЕВНА

ВЛИЯНИЕ КИШЕЧНОЙ И ВЛАГАЛИЩНОЙ МИКРОБИОТЫ  
БЕРЕМЕННОЙ НА РАЗВИТИЕ ИНФЕКЦИОННЫХ  
ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕРОДОВОГО И НЕОНАТАЛЬНОГО  
ПЕРИОДОВ

3.1.4. - Акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

к.м.н. Николаева А.В.

член-корреспондент РАН, д.м.н., Припутневич Т.В.

Москва – 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	16
1.1. Введение.....	16
1.2. Состав микробиоты влагалища и его изменения во время беременности .....	18
1.3. Состав микробиоты кишечника и его изменения во время беременности .....	21
1.4. Состав микробиоты влагалища и кишечника в послеродовом периоде .....	23
1.5. Современные методы диагностики состояния микробиоты .....	26
1.6. Особенности состава микробиоты при различных осложнениях беременности .....	31
1.7. Особенности состава микробиоты при развитии послеродовых осложнений у женщин .....	35
1.8. Особенности колонизации кишечника новорожденного при нормальной беременности и различных осложнениях .....	35
1.9. Особенности состава микробиоты новорожденных при различных инфекционно-воспалительных процессах .....	36
Заключение .....	47
ГЛАВА 2. ДИЗАЙН, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	49
2.1. Общая характеристика беременных женщин .....	50
2.2. Методы исследования.....	53
2.2.1. Клинические методы исследования .....	54
2.2.2. Методы исследования образцов биологического материала .....	55

2.2.2.1. Культуральное исследование вагинальной микробиоты.....	56
2.2.2.2. Культуральное исследование мекония .....	56
2.2.3. Видовая идентификация .....	58
2.3. Методы статистической обработки результатов исследования.....	62
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	65
3.1. Сравнительный анализ течения беременности, родов, послеродового периода с особенностями микробиоты кишечника у обследованных женщин.....	65
3.1.1. Клиническая характеристика обследованных женщин .....	65
3.1.2. Характеристика менструальной функции у обследованных женщин .....	67
3.1.3. Особенности планирования и течения беременности у обследованных.....	68
3.1.4. Особенности родов и послеродового периода у обследованных...	73
3.1.5. Особенности микробиоты влагалища и кишечника у обследованных беременных.....	75
3.2. Сравнительный анализ течения беременности, родов, послеродового периода у обследованных женщин с особенностями состава микробиоты кишечника у новорожденных в раннем неонатальном периоде .....	87
3.2.1. Особенности планирования и течения беременности у женщин, в зависимости от наличия или отсутствия инфекционных осложнений у новорожденных в раннем неонатальном периоде .....	87
3.2.2. Особенности течения родов и характеристика детей с инфекционными осложнениями и без инфекционных осложнений в раннем неонатальном периоде.....	93

3.2.3. Клиническая характеристика новорожденных детей с инфекционными осложнениями и без инфекционных осложнений в раннем неонатальном периоде при рождении .....	96
3.2.4. Анализ состава микробиоты кишечника новорожденных детей с инфекционными осложнениями и без инфекционных осложнений .....	105
3.3 . Сравнительный анализ течения беременности, родов, послеродового периода и особенностей микробиоты кишечника у новорожденных, родившихся у женщин с инфекционными осложнениями .....	113
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	123
ВЫВОДЫ .....	134
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	136
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	138
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	139
ПРИЛОЖЕНИЕ А .....	173
ПРИЛОЖЕНИЕ Б .....	176
ПРИЛОЖЕНИЕ В .....	179
ПРИЛОЖЕНИЕ Г .....	183

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность исследования**

На сегодня неоспоримым фактом является влияние микробиоты на здоровье человека [17, 40]. Во многих исследованиях микробиом рассматривается как самостоятельная единица в структуре человеческого организма. Нормобиота и иммунологическая реактивность организма в тандеме выступают в качестве барьера для развития различных инфекционных осложнений. В условиях существующего гомеостаза организм женщины находится в нормальных симбиотических отношениях с огромным количеством видов бактерий [2, 6, 115]. Однако, под влиянием различных экзогенных или эндогенных факторов происходит смещение существующего баланса в системе отношений макроорганизм-микробиота в сторону возникновения различных нарушений, являясь в дальнейшем пусковым механизмом для развития широкого перечня инфекционно-воспалительных заболеваний [100]. В основе снижения колонизационной резистентности лежит нарушение микрофлоры (нормофлоры), которая предотвращает заселение определенного биотопа патогенными микроорганизмами или чрезмерное размножение условно-патогенных микроорганизмов (УПМ), входящих в состав нормального микроценоза, и распространение их за пределы экологической ниши [41, 54, 131, 137]. Актуальным представляется одновременное исследование микроэкологических характеристик микробиоты влагалища и кишечника с целью изучения взаимосвязей нарушения кишечного микроценоза с дисбиотическими процессами в микроценозе влагалища, что несомненно поможет прогнозировать развитие патологического процесса давая нам возможность для своевременного предотвращения развития инфекционно-воспалительных заболеваний в будущем. На стабильность нормальной микрофлоры женщин оказывают влияние нарушения работы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ),

антибиотико- и гормонотерапия, дисбиотические процессы в кишечнике и прочее [43].

При этом концентрация лакто- и бифидобактерий снижается, в связи с чем изменяется баланс остальной микробиоты: увеличивается популяционная плотность других микроорганизмов (типичных как для данного биотопа, так и для других биотопов), что снижает естественную защитную функцию эпителия влагалища и создает угрозу развития острых воспалительных заболеваний в матке и ее придатках [47,]. Резко выраженный дефицит бифидобактерий и лактобацилл, увеличение титра УПМ в кишечном биотопе служат благоприятным условием развития инфекционно-воспалительных заболеваний органов малого таза [14, 220, 227, 264].

Таким образом, прослеживается взаимосвязь двух тесно связанных микробиоценозов — кишечного и вагинального. Известно, что вегетация УПМ (чаще *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., колиформных бактерий) значительно повышает риск возникновения гнойно-септических инфекций органов малого таза, приводящих к развитию хориоамнионита, интраамниальной инфекции, послеродового эндометрита, послеоперационных воспалительных осложнений, перитонита и сепсиса [11, 23, 68, 73, 100, 120, 177].

Несмотря на широкий спектр профилактических мер, направленных на снижение появления и дальнейшего развития послеродовых воспалительных осложнений, по-прежнему остается затруднительным снизить их рост.

По данным ВОЗ (Всемирная организация здравоохранения), в структуре материнской смертности инфекции занимают второе место, а послеродовые осложнения четвертое. Острые и хронические очаги инфекции во время беременности и родов являются предрасполагающими факторами к последующему зарождению и развитию внутриутробных инфекций, воспалительных послеродовых осложнений [62]. Чаще всего именно условно-патогенная микрофлора выступает в роли ведущего этиологического фактора выше приведённых заболеваний [137, 177].

У большинства пациенток внутриматочная патология (92,6%) ассоциировалась с экстрагенитальными заболеваниями, из которых 68,5% составляют заболевания ЖКТ и дисбактериоз кишечника [55], что свидетельствует о необходимости более точного изучения взаимосвязи нарушения кишечной микробиоты с нарушениями микробиоценоза влагалища. Принимая во внимание вышесказанное, особую значимость приобретают исследования, направленные на установление корреляции между составом микробиоты матери в период беременности (кишечной и вагинальной) с микробиотой ЖКТ новорождённых детей и последующим выявлением факторов риска инфекционных осложнений новорождённых и родильниц.

### **Степень разработанности проблемы**

Существует несколько исследований, в которых проводилась оценка влияния микробиоты беременной женщины на развитие различных заболеваний у новорожденных. Так, Е.А. Бойцовой с соавт. (2019 г.) продемонстрировано, что у детей, у матерей которых наблюдалось снижение содержания *Lactobacillus* spp. и повышение содержания *Eubacterium* spp. в цервикальной слизи на 36–38-й неделе, на фоне беременности, протекавшей с угрозой прерывания и преэклампсии, часто развивается ранняя манифестация гастроинтестинальных и кожных симптомов аллергии у ребенка.

В исследовании К.А. Гориной (2021 г.) показано, что риск преждевременных родов повышается на фоне увеличения таких микроорганизмов кишечной микробиоты как *Staphylococcus aureus* и/или *Klebsiella pneumoniae* на фоне «обеднения» облигатно-анаэробными бактериями семейства *Bacteroidaceae*, однако последующего изучения микрофлоры новорожденных в данном исследовании не проводилось.

В связи со стабильно высокой частотой послеродовых инфекционных осложнений и развитием инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных, исследование взаимосвязи микробиоты матери и

новорожденного, и возможные пути коррекции ее нарушений является актуальным.

## **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Оценка взаимосвязи нарушений микробиоты кишечника беременных женщин с возникновением вагинальных инфекций, воспалительных процессов в послеродовом периоде у родильниц и развитием инфекции в раннем неонатальном периоде у новорождённых.

## **ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ**

1. Представить клинико-anamnestическую характеристику обследованных беременных.
2. Провести комплексное изучение состава кишечной и вагинальной микробиоты беременных женщин в конце III триместра беременности.
3. Изучить состав кишечной микробиоты новорожденных в раннем неонатальном периоде, рождённых у матерей, включённых в исследование.
4. Оценить взаимосвязь дисбиотических нарушений кишечной и вагинальной микробиоты беременных с развитием инфекционных осложнений в послеродовом и раннем неонатальном периодах.
5. Определить факторы риска развития послеродовых осложнений на основе диагностики дисбиотических нарушений микробиоты кишечника и влагалища женщин к концу беременности.
6. Разработать алгоритм обследования женщин во время беременности для выявления факторов риска развития инфекционно-воспалительных осложнений в послеродовом периоде у женщин и раннем неонатальном периоде у новорожденных.

## **НАУЧНАЯ НОВИЗНА**

Полученные в рамках исследования данные составили основу для представления о кишечной и влагалищной микробиоте в норме и патологии



накануне родоразрешения и в послеродовом периоде. Продемонстрировано, что у женщин с послеродовыми инфекционными осложнениями нормальная микрофлора влагалища встречается статистически значимо реже по сравнению с женщинами без инфекционных осложнений, а в кишечной микробиоте статистически значимо чаще отсутствуют микроорганизмы родов *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterobacter* и *Bacteroides*.

Впервые показана взаимосвязь между нарушением состава микробиоты кишечника (снижение титра или отсутствие микроорганизмов родов *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterobacter* и *Bacteroides*) с нарушением микробиоты влагалища (наличие представителей кишечной микробиоты: *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Streptococcus agalactiae*, а также снижение титра или отсутствие представителей нормофлоры влагалища - *Lactobacillus* spp.) и последующим возникновением послеродовых инфекционных осложнений у женщин и ранних неонатальных инфекций у их новорожденных детей.

Впервые разработана математическая модель, позволяющая прогнозировать риски развития инфекционно-воспалительных осложнений у женщин и их новорожденных детей с целью их своевременной профилактики.

Впервые определены оптимальные методики комплексного изучения кишечной и вагинальной микробиоты беременных женщин, что позволило более точно подойти к вопросам предотвращения, выявления и лечения оппортунистических послеродовых инфекционных осложнений и инфекционно-воспалительных осложнений у новорожденных в раннем неонатальном периоде.

## **ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ**

Определены факторы развития послеродовых инфекционно-воспалительных осложнений для выявления групп-риска в период беременности. Показано, что беременность с абортивным исходом до 22 недели беременности в анамнезе, наличие угрозы прерывания беременности с

образованием ретрохориальной гематомы в I триместре беременности, бессимптомная бактериурия во II триместре беременности, угрожающие преждевременные роды в III триместре беременности, позволяют относить беременных к группе женщин с наличием факторов высокого риска по осложнённому течению послеродового периода. Продемонстрировано, что беременность после применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), наличие угрозы прерывания беременности с образованием ретрохориальной гематомы в I триместре данной беременности, симптомы угрозы прерывания беременности и наличие бактериального вагиноза (БВ), аэробного вагинита (АВ) во II триместре беременности, а также наличие гестационной артериальной гипертензии (ГАГ) и симптомов угрожающих преждевременных родов в III триместре беременности способствуют развитию инфекционных осложнений у новорожденных в раннем неонатальном периоде.

Определено влияние дисбиотических нарушений кишечной микробиоты (отсутствие микроорганизмов рода *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterobacter* и *Bacteroides*) на сроки реконвалесценции у группы родильниц с послеродовыми осложнениями.

Разработан алгоритм микробиологического обследования беременных женщин для выявления факторов риска по развитию послеродовых осложнений и ранних неонатальных инфекций у их новорожденных детей. На основании полученных результатов микробиологического обследования и в случаях выявления дисбиотических нарушений кишечной и вагинальной микробиоты, акушером-гинекологом может быть принято решение о назначении этиотропной антимикробной терапии или восстановлении нормальной микробиоты пробиотиками, что даст возможность снизить частоту послеродовых инфекционных осложнений у родильниц и их новорожденных детей.

Результаты исследования могут использоваться в клинической практике с целью разработки дифференцированного подхода в диагностике и лечении

пациенток с осложненным течением послеродового периода и новорожденных с инфекционными осложнениями в раннем неонатальном периоде.

### **Методология и методы исследования**

Работа выполнена на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (директор - академик РАН, д.м.н., профессор Г.Т. Сухих). Клиническая часть работы проведена в 1-м акушерском физиологическом отделении (заведующая - к.м.н И.В. Мешалкина), 2-м акушерском физиологическом отделении (заведующая – к.м.н. А.А. Игнатьева), 1-м отделении акушерской патологии беременности (заведующая - к.м.н. К.А. Гладкова), акушерском отделении (заведующий – к.м.н. Э.Ю. Амирасланов), отделении реанимации и интенсивной терапии новорождённых имени профессора А.Г Антонова (заведующий – д.м.н. О.В. Ионов), отделении патологии новорождённых и недоношенных детей (заведующая – д.м.н. И.И. Рюмина), отделении физиологии новорождённых детей №1 (заведующая - к.м.н. Л.А. Тимофеева), отделении физиологии новорождённых №2 (заведующая - к.м.н. М.И. Макиева). Общеклиническое исследование (показатели общего и биохимического анализов крови) проводилось в клинико-диагностической лаборатории (заведующая – д.м.н. Т.Ю. Иванец), комплексный микробиологический анализ влагалищной и кишечной микробиот методом культуромики с последующим MALDI-TOF-MS анализом проведен на базе института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии (директор института – д.м.н, доцент, член-корреспондент РАН, профессор Т.В. Припутневич).

Работа выполнена в рамках Государственного задания «Разработка комплексного подхода к прогнозированию, профилактике и коррекции дисбиотических нарушений кишечной и вагинальной микробиоты и спровоцированных ими патологий у женщин и новорождённых» рег. N НИОКТР АААА-А20-120022790038-4. На первом этапе проведено проспективное исследование беременных женщин (n=160), которые были

разделены на две группы в зависимости от наличия (n=38) или отсутствия (n=122) у них инфекционных осложнений. На втором этапе проведено детальное обследование новорожденных детей (n=167), рожденных у включенных в исследование женщин, которые также были разделены на 2 группы детей: с наличием/отсутствием инфекционных осложнений (29 и 138 соответственно). Перед началом исследования все пациентки подписали добровольное информированное согласие. Проведение исследования одобрено комиссией по этике биомедицинских исследований Центра (протокол № 9 от 22 октября 2020 года).

Всем пациенткам проведен подробный анализ анамнестических данных и течения беременности, анализ исходов беременности, родов, послеродового периода, раннего неонатального периода. Проведен своевременный отбор биологического материала (вагалищное отделяемое, кал, меконий) для получения максимально тождественных результатов с целью сопоставления клинико-анамнестических особенностей пациенток, течения их беременности и родового процесса, послеродового периода, течение раннего неонатального периода у новорождённых с микробиомными профилями кишечника и влагалища, которые были проанализированы с использованием комплексного микробиологического анализа образцов вагалищной и кишечной микробиот методом культуромикрии с применением расширенного спектра питательных сред и последующей идентификацией всех выделенных микроорганизмов методом MALDI-TOF-MS анализа.

Полученные данные проанализированы с применением статистических методов (описательных и аналитических: IBM SPSS Statistics Standard Edition 23.0) и компьютерных программ (Microsoft Excel).

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

1. Наличие послеродовых инфекционных осложнений у женщин чаще сопряжено с наличием беременности с абортивным исходом до 22 недель в анамнезе, угрозой прерывания беременности с образованием ретрохориальной

гематомы в I триместре, бессимптомной бактериурией во II триместре, а также угрожающими преждевременными родами в III триместре беременности.

2. Фактором риска развития инфекционно-воспалительных осложнений у женщин в послеродовом периоде является нарушение микробиоты влагалища, а именно снижение титра или отсутствие *Lactobacillus spp.* и появление представителей кишечной микробиоты, таких как *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Streptococcus agalactiae*, что напрямую коррелирует с нарушением кишечной микробиоты (снижение видового разнообразия и отсутствие микроорганизмов рода *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterobacter* и *Bacteroides*) у беременных женщин.

3. Ранние неонатальные инфекции чаще развиваются у новорожденных, при наличии у матерей в анамнезе беременности с абортивным исходом до 22 недели, при наступлении настоящей беременности в результате использования вспомогательных репродуктивных технологий, а также при наличии различных осложнений беременности в I (угроза прерывания беременности с образованием ретрохориальной гематомы), II (угрожающие преждевременные роды, бактериальный вагиноз, аэробный вагинит) и III (гестационная артериальная гипертензия, угрожающие преждевременные роды) триместрах беременности.

4. Разработанные математические модели, основанные на потенциальных предикторах возникновения инфекционных осложнений у родильниц и у новорождённых, рожденных у женщин с послеродовыми осложнениями, позволяют сформировать когорту пациентов с высоким риском осложнения течения послеродового и раннего неонатального периодов.

### **Личный вклад автора в исследование**

Автор принимала непосредственное участие в обследовании пациенток, а также сборе образцов биологического материала для микробиологического исследования. Автор освоила методы, применяемые для получения и оценки результатов, выполнила статистическую обработку и описание клинико-

лабораторных и инструментальных данных, интерпретацию результатов исследования, сформулировала выводы, основные положения, выносимые на защиту.

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

Представленная диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.4. - акушерство и гинекология. Результаты проведенного исследования соответствуют пунктам 2, 3 и 4 направлений исследования.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных результатов подтверждена количеством пациентов, включенных в исследование (160 женщин и 167 новорожденных), а также использованием современных методов исследования и статистического анализа.

Основные материалы и положения диссертации были доложены и обсуждены на XXIII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя-2022», IV Национальном конгрессе с международным участием Лабораторные технологии в Репродуктивной Медицине и Неонатологии «ЛАБРИН 2022», конгрессе с международным участием «Контроль и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП-2022)».

Апробация диссертационной работы проведена на заседании ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России 17 апреля 2023 года.

### **Внедрение результатов работы в практику**

Алгоритм обследования и лечения пациенток с наличием факторов риска развития инфекционно-воспалительных осложнений во время беременности и послеродовом периоде и/или в паре мать-ребёнок внедрен в практику акушерских отделений ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава

России, а также в учебный процесс – лекции и практические занятия для клинических ординаторов и аспирантов Центра.

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, из них 4 статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации (из них 2 статьи - в журналах, индексируемых в международной базе данных SCOPUS).

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 183 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, двух глав собственных исследований, клинических примеров, обсуждения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы содержит 311 источника, из них 90 отечественных и 221 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 30 рисунками и содержит 28 таблиц.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### *1.1. Введение*

Микробиом человека представляет собой сложную экосистему, расположенную на слизистых оболочках, тканях и на поверхности кожи и находящуюся в симбиотических отношениях с организмом хозяина [81, 162]. Состав микробиоты зависит от ниши, которую она колонизирует, и подвержен влиянию различных факторов. Растущее количество исследований указывает на то, что микробиота активно участвует в физиологических и патологических процессах организма-хозяина [40].

Микробиота кишечника в настоящее время рассматривается как микроэкосистема, которая участвует в поддержании таких физиологических функций как защита слизистой оболочки кишечника, системная иммуномодуляция хозяина, защита против прикрепления патогенных бактерий к эпителиальным клеткам и ограничение абсорбции этими клетками патогенных метаболитов [89, 162]. За счёт этого поддерживается гомеостаз кишечного барьера, который играет важную роль в поддержании здоровья [193, 306]. Первичная бактериальная нагрузка при рождении играет важную роль в жизни младенца и находится под влиянием взаимодействующих между собой внутренних и внешних факторов, включая способ родоразрешения [27, 245], грудное или искусственное вскармливание [260, 296], введение прикорма [302], бактериальную нагрузку в окружающей среде, диету [151], приём антибиотиков [240], этническую принадлежность [164] и географическое положение [164]. Эти факторы влияют на состав и функцию микробиома кишечника и позволяют определить индивидуальный микробный профиль каждого человека, который влияет на его здоровье на протяжении всей жизни [162].

Слизистая оболочка влагалища – это барьер, обеспечивающий защиту от воздействия патогенных микроорганизмов за счет взаимодействия между ними и эпителиальными клетками, клетками иммунной системы и



микроорганизмами, колонизирующими слизистую оболочку влагалища [34, 230]. Состав микробиоты женских половых путей зависит от многих факторов, включая возраст, рН влагалищного отделяемого, гормональный фон, наличие и характер выделений, менструальный цикл, использование контрацептивов и антибиотиков, характер половой жизни [14, 234, 252]. Микробный состав женских половых путей изменяется в зависимости от выработки эстрогена [230]. Недавние исследования с использованием методов молекулярной биологии выявили, что микробиота влагалища женщин репродуктивного возраста состоит преимущественно из бактерий рода *Lactobacillus* (85%), которые важны для поддержания баланса в вагинальном микробиоме [6, 225]. В нижней трети влагалища слизистая оболочка может быть обсеменена и другими видами бактерий, такими как *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus epidermidis* и *Escherichia coli*, которые обычно относятся к микробиомам кожи и ЖКТ [8, 85, 181].

Во время беременности в организме происходят гормональные, метаболические и иммунологические изменения, которые необходимы для нормального развития плода. С иммунологической точки зрения беременность – это сложное состояние, которое характеризуется хроническим вялотекущим воспалением в период имплантации яйцеклетки и перед родами, в то время как на протяжении большей части беременности в организме женщины сохраняется противовоспалительный иммунный профиль, чтобы позволить плоду нормально развиваться [78, 159]. В последнее десятилетие несколько исследований показали, что наряду с физиологической адаптацией организма к беременности, в микробиоте различных органов в это время также происходят значительные изменения [3, 69]. Кроме того, недавние исследования обнаружили присутствие бактерий в тканях, соединяющих материнский организм с плодом, включая плаценту, при здоровой беременности [2, 87, 290].

## **1.2. Состав микробиоты влагалища и его изменения во время беременности**

В последнее десятилетие микробиота, т. е. совокупность популяций микроорганизмов, живущих внутри и на поверхности тела человека, все больше привлекает внимание исследователей в области медицины [15]. Действительно, с момента завершения проекта «Микробиом человека» понимание и интерес к роли микробиоты в здоровье и болезнях, в том числе за счет изучения ее комбинированных геномов, микробиома, неуклонно расширялись.

Во время беременности вагинальная и кишечная микробиота демонстрируют прогрессивное «созревание» вплоть до родов.

В физиологических условиях в микробном пейзаже влагалища доминируют виды *Lactobacillus*, а в роли «соседей» выступают микроорганизмы, в основном представленные анаэробами — *Bacteroides* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Prevotella* spp., *Mobiluncus* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Atopobium vaginae*, и др.. Соотношение «анаэробы/аэробы» в репродуктивном периоде составляет 10:1. Известно, что практически любые микроорганизмы, присутствующие во влагалище женщины, могут стать причиной инфекционно-воспалительного процесса, в основе патогенеза которого лежит разноплановое взаимодействие микрофлоры, иммунных и неиммунных механизмов защиты организма [49]. Продуктами метаболизма молочнокислые бактерии изменяют своё окружение (снижая окислительно-восстановительный потенциал влагалища), что облегчает размножение лактобацилл и исключает «завоевание» слизистой оболочки влагалища конкурирующими видами бактерий [115]. Кроме того стабильность видового разнообразия и численности бактерий рода *Lactobacillus* в микробиоте влагалища [234] зависит от уровня гормонов [238], а также от возраста, гормонального фона, особенностей окружающей среды и

различных поведенческих факторов (снижение половой активности, нарушение интимной гигиены и др.) [35, 234].

Выработка эстрогенов варьируется в течение менструального цикла [230]. Высокий уровень эстрогена приводит к повышению уровня гликогена во влагалище [226], который расщепляется на мальтозу и глюкозу альфа-амилазами, присутствующими в слизистой оболочке влагалища [273]. Бактерии *Lactobacillus*, находящиеся в нижних отделах половых путей ферментируют эти углеводы [273] для производства молочной кислоты, тем самым снижая pH влагалища. Бактерии *Lactobacillus* поддерживают pH влагалища в пределах от 3,5 до 4,5, тем самым создавая неблагоприятную среду для развития патогенов [59, 230].

Согласно недавним исследованиям, *Lactobacillus* во влагалище также продуцируют бактерицидные вещества – бактериоцины [227], обеспечивающие дополнительную защитную функцию [234, 273].

Как было сказано выше, состав вагинального микробиома меняется на всем протяжении беременности и может повлиять на здоровье как матери, так и плода [39, 82, 247, 261]. Изменения в микробиоме важны для подавления роста патогенов и индуцируют выработку метаболитов, например, молочной кислоты, которые помогают поддерживать низкий уровень pH [41, 134]. Плацента производит большое количество эстрогенов (эстриола, эстетрола), который способствует увеличению содержания гликогена и повышению высокой концентрации *Lactobacillus* spp. в нижних отделах половых путей. Снижение уровня эстрогенов в послеродовом периоде также ведет к значительным изменениям микробиома влагалища, характеризующимся уменьшением количества лактобактерий [210].

Гестационный возраст, особенности расположения влагалища [261] и этническая принадлежность [295] могут влиять на разнообразие микробиома влагалища во время беременности. В первом триместре беременности в вагинальной микробиоте наблюдается снижение количества *Lactobacillus*

*crispatus* и сопутствующее увеличение других видов рода *Lactobacillus*, такие как *L. iners* и *L. gasseri* [56, 72, 234].

Разнообразие состава микробиома влагалища менее выражено у беременных, кроме того, влагалищную микробиоту у беременных отличает большая стабильность состава. Известно, что влагалищная микробиота в течение беременности меняется от одного микробного сообщества (CST) к другому с доминированием *Lactobacillus* spp. [185, 256].

В 2020 году в Эквадоре (Кито) А.М. Salinas с соавт. проанализировали 68 образцов вагинальной микробиоты из наружной, средней части и заднего свода влагалища 24 беременных женщин и обнаружили сокращение видового разнообразия бактерий. Они выявили преобладание видов рода *Lactobacillus* (*L. iners*, *L. crispatus*, *L. jensenii*) и других бактерий порядков *Lactobacillales*, а также *Clostridiales*, *Bacteroidales* и *Actinomycetales* [261]. В 2017 году в Канаде А.С. Freitas с соавт. также обнаружили, что вагинальный микробиом здоровых беременных женщин по сравнению с небеременными имеет меньшее видовое разнообразие, например, уменьшается количество *Mycoplasma* и *Ureaplasma* spp., однако при беременности выявляется более высокая бактериальная нагрузка по сравнению с небеременными женщинами [158].

По результатам исследования микробиоты влагалища у беременных и небеременных женщин выявлено изменение распространенности преобладающих видов рода *Lactobacillus* во время беременности [247]. Однако в 2020 году исследователи из Эквадора (Кито) предположили, что стабильность вагинального микробиома во время беременности обеспечивает адаптацию репродуктивного здоровья женщины к этому состоянию [261]. По данным, опубликованным в 2015 году в Университете Северной Каролины (Гринвилл), к концу беременности состав вагинальной микробиоты становится более похожим на таковой у небеременных женщин [156]. С другой стороны, D.B. DiGiulio с соавт. сообщили о значительных изменениях в составе микробиоты влагалища в послеродовом периоде, тогда как в

гестационном периоде вагинальная микробиота не подвергалась существенным изменениям [143].

Микробиом влагалища матери и способ родоразрешения являются важным источником микроорганизмов для формирования микробиома кишечника новорожденного [86, 304] и влияют на метаболизм и иммунитет ребенка [228, 237]. Некоторые исследования сообщают, что в послеродовом периоде большинство женщин переживают изменения в вагинальной микробиоте, характеризующиеся уменьшением количества видов *Lactobacillus* и увеличением количества нескольких видов анаэробов, таких как *Peptoniphilus*, *Prevotella* и *Anaerococcus* с увеличением альфа-разнообразия [143, 210]. Эти данные подтверждают значимость влияния эстрогенов на состав микробиоты влагалища. Высокий уровень эстрогенов во время беременности вызывает преобладание видов рода *Lactobacillus*, тогда как при значительном снижении уровня эстрогенов в послеродовом периоде происходит снижение количества этих бактерий во влагалище [210].

Таким образом, стабильность вагинального микробиома беременной с доминированием *Lactobacillus* spp. играет важную роль в защите репродуктивного тракта женщины [36], формировании микробиома у плода и новорожденного при рождении и определяют в дальнейшем его физическое и ментальное развитие.

### ***1.3. Состав микробиоты кишечника и его изменения во время беременности***

Как и микробиом влагалища, микробиом кишечника также подвергается изменениям, связанным с иммунологической и физиологической адаптацией организма, необходимой для успешного протекания беременности [42, 79, 161, 168]. Кишечная микробиота играет важную роль в поддержании функций иммунной системы и в сохранении гомеостаза кишечника [17, 44, 135]. Например, кишечная микробиота важна для образования субпопуляций Т-

клеток и дифференцировки В-клеток кишечника в IgA-продуцирующие плазматические клетки [119].

На ранних сроках беременности наблюдаются слабые воспалительные процессы на поверхности слизистой оболочки кишечника, характеризующиеся высвобождением провоспалительных цитокинов и присутствием лейкоцитов. Гормонально-иммунологические факторы также вызывают некоторые изменения в составе кишечной микробиоты на этом этапе беременности. M.J. Blaser и M.G. Domingues-Bello предположили, что увеличение синтеза бутирата микроорганизмами кишечника может способствовать увеличению количества регуляторных (T-reg) T-клеток, тем самым препятствуя отторжению плода [111].

Несколько исследователей также сообщили об увеличении количества микроорганизмов в микробиоме кишечника на фоне прогрессирования беременности [128, 194, 303]. Состав микробиоты кишечника в первом триместре беременности такой же, как и у небеременных женщин; однако в 2012 году в Итаке (Нью-Йорк) O. Koren с соавт. сообщили о значительных изменениях микробиоты кишечника в период между первым и последним триместрами беременности, характеризующимися повышением количественного содержания микроорганизмов и снижением их видового разнообразия [194]. Наиболее серьезные изменения наблюдаются в кишечнике к третьему триместру: увеличивается количество *Actinobacteria* и *Proteobacteria*, что соответствует микробиому, выявляемому у тучных людей. Исследователи сообщили о снижении количества бутират-синтезирующих бактерий рода *Faecalibacterium*, которые обладают противовоспалительной активностью и количество которых обычно истощается у пациентов с метаболическим синдромом [124, 167]. Эти изменения могут способствовать увеличению веса матери (ожирение) и развитию инсулинорезистентности, которые в основном возникают в третьем триместре беременности.

Подтверждая влияние микробиоты на метаболическую активность, экспериментальные исследования показали, что микробиомы с низким

видовым разнообразием беременных женщин при подсадке стерильным мышам могут вызывать повышение уровней воспалительных маркеров у лабораторных животных [194]. Несколько факторов, такие как генетические особенности, диета, увеличение веса и ожирение, могут повлиять на состав микробиома кишечника и вызвать состояние дисбактериоза, которое может быть ассоциировано с развитием акушерской патологии.

Таким образом, микробиота кишечника оказывает как местное, так и системное воздействие, которое оказывает влияние на ряд процессов, способствующих протеканию беременности [83, 82]. Изменения в составе кишечной микробиоты на протяжении всей беременности, по-видимому, тесно связаны с возникновением или обострением акушерских и/или системных интеркуррентных заболеваний.

Согласно современным представлениям, колонизация кишечника новорожденного начинается уже в антенатальном периоде и имеет принципиальное значение в развитии иммунной системы и метаболизма в целом [222]. Господствовавшая ранее догма о стерильности мекония и потенциально возможном исключительно интра- и постнатальном «заселении» кишечника в настоящее время подвергнута сомнению, как и «парадигма стерильной матки». Роль влагалищной и кишечной микробиоты беременной является определяющей в формировании микробиоты плода и новорожденного.

#### ***1.4. Состав микробиоты влагалища и кишечника в послеродовом периоде***

Современные данные убедительно подтверждают, что резкие изменения вагинального бактериального сообщества происходят после беременности [142, 210]. Послеродовой вагинальный микробиом включает больше вагиноз-ассоциированных бактерий, меньше бактерий рода *Lactobacillus* [26-29, 210], и имеет большее сходство с кишечными сообществами [142]. Кроме того, эти изменения сохраняются до 1 года и не коррелируют с аналогичными

изменениями микробных сообществ в других участках тела [142]. Основные механизмы, которые могут объяснить эти наблюдения, пока неизвестны; однако по мнению многих авторов они не могут быть объяснены просто транслокацией бактерий из кишечника во влагалище во время вагинальных родов, поскольку аналогичные наблюдения были сделаны у женщин после кесарева сечения. Одно из объяснений состоит в том, что щелочная среда лохиальных выделений оказывает ингибирующее действие на *Lactobacilli* [210]. В качестве альтернативной причины, резкое падение уровня эстрогена после родов может усугубить условия окружающей среды, вредные для бактерий рода *Lactobacillus* [210]. Это наблюдение может иметь клиническое значение в контексте разработки будущих рекомендаций относительно минимального интервала между беременностями, чтобы позволить микробному сообществу сохранить стабильное состояние до беременности. Однако, поскольку текущие данные о нарушении состава вагинального микробного сообщества и акушерских осложнениях противоречивы, еще слишком рано делать выводы относительно идеального интервала между беременностями.

Одним из наиболее часто изученных послеродовых инфекционных осложнений является послеродовый эндометрит. В настоящее время проведено несколько исследований, посвященных особенностям микробиоты влагалищного отделяемого у женщин с данным осложнением [11].

Так, К. Rosene с соавт. продемонстрировали, что результаты мазков и культур эндометрия, выделенных из половых путей женщин с ранним послеродовым эндометритом, преимущественно содержат микроорганизмы, связанные с вагинальным дисбиозом, включая *Mycoplasma*, *Chlamydia trachomatis*, *Gardnerella vaginalis*, *Peptococcus spp.*, *Bacteroides spp.*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus agalactiae* (GBS), *Ureaplasma urealyticum* [258], *Clostridium sordellii* [97], *Clostridium perfringens* [182] и *Leptotrichia amnionii*, недавно выявленный возбудитель послеродового эндометрита [216]. Исследование вагинального микробиома на основе



секвенирования ДНК широко изучалось у женщин в постнатальном периоде. Исследования показали, что резкий переход к вагинальному бактериальному сообществу, лишенному видов рода *Lactobacillus*, является обычным явлением после беременности [146, 210, 243, 266, 279, 307]. В большинстве вышеупомянутых исследований послеродового вагинального микробиома изучались образцы, собранные через 6 недель после родов [210, 243] и через 1 неделю после родов [146].

Потенциальным способом предотвращения послеродовых инфекций является скрининг беременных на наличие бактериальных инфекций в конце III триместра. Так, в исследовании когорты из 61 беременной женщины в I и III триместрах беременности, выявлена корреляция между *G. vaginalis* в вагинальной микробиоте и всем вагинальным микробиомом [266]. Таким образом, лечение женщин с БВ в III триместре и скрининг женщин без симптомов инфекции на БВ в III триместре беременности следует рассматривать в качестве меры, позволяющей снизить риск послеродовых инфекций [61].

В 2014 году в Швейцарии (Цюрих) проанализировали микробиом кишечника рожениц и женщин в раннем послеродовом периоде и обнаружили преобладание представителей порядка *Firmicutes* родов *Bacteroidetes* и *Bifidobacterium*, которое оставалось стабильным на протяжении всего послеродового периода [183]. Аналогичным образом, в Стенфорде в 2015 г. D.V. DiGiulio с соавт. оценили микробиом кишечника 40 беременных женщин для выявления еженедельных изменений микробного сообщества на протяжении всей беременности и в течение 12 месяцев после родов. Авторы сообщили, что таксономический состав микробного сообщества и его количественные характеристики оставались стабильными во время и после беременности [143].

### ***1.5. Современные методы диагностики состояния микробиоты***

В течение последнего десятилетия ученые искали более эффективные методы для идентификации микроорганизмов [6, 70, 196]. На протяжении многих лет фенотипическая классификация была единственным идентификационным подходом, но использование этой методологии всегда приводило к получению неточных результатов, что затрудняло их дальнейший анализ. Фактически, многие исследования описывают значительные неточности при определении видовой принадлежности микроорганизмов методом фенотипической классификации [180], в связи с чем разработка и использование современных и точных методов диагностики состояния микробиоты становится все более актуальным.

#### *Идентификация микроорганизмов с использованием метода микроскопии*

Микроскоп является важным инструментом для идентификации микроорганизмов, присутствующих в естественных образцах. Микроскопия позволяет анализировать морфологию, отслеживать двигательную активность микроорганизмов и классифицировать их [88]. Микроскопия все еще часто применяется для определения морфологических различий некоторых бактерий, таких как *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Bacillus* spp., *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli* или *Salmonella* spp. как в клинических, так и в исследовательских целях [94, 116, 169]. Несмотря на значимость автоматической сегментации получаемых изображений, этот процесс остается сложной задачей при применении ряда широко используемых нефлуоресцентных методов визуализации на основе интерференционной микроскопии (например, при контрастной микроскопии) [203, 311]. Тем не менее одной только микроскопии недостаточно для идентификации микроорганизмов по нескольким причинам: мелкие клетки сложно поддаются идентификации; размеры прокариотических клеток сильно варьируют, и некоторые из них настолько малы, что не соответствуют разрешающей

способности оптического микроскопа; при наблюдении нативных микроорганизмов такие клетки можно не увидеть, особенно если образец содержит большое количество сторонних твердых частиц, более крупных клеток; часто бывает трудно различить живые и погибшие микробные клетки, а также отличить микроорганизмы от других клеток, присутствующих в образцах [157]. Кроме того, основное ограничение микроскопирования заключается в том, что ни один из методов микроскопии не раскрывает филогенетическое разнообразие микроорганизмов [157]. Однако, когда микроскопический анализ применяется вместе с другими методами исследования, он становится более перспективным. Кроме того, для идентификации микроорганизмов существуют эффективные варианты электронной микроскопии: просвечивающая электронная микроскопия; сканирующая электронная микроскопия, конфокальная микроскопия и атомно-силовая микроскопия [118, 265].

#### *Метод MALDI-TOF масс-спектрометрии для видовой идентификации микроорганизмов*

Исследования в области идентификации микроорганизмов развивались главным образом по стратегии сокращения временных затрат, необходимых для идентификации конкретного микроорганизма при рутинных исследованиях. Для этого используются полуавтоматические и автоматические системы на основе биохимических методов, которые считаются эффективными, если для получения результатов необходимо максимум 24 часа, а в экстренных случаях этот срок возможно сократить.

Методы, основанные на масс-спектрометрии, приобрели популярность как инструмент микробиологического типирования благодаря скорости получения результатов, относительно невысокой стоимости, а также из-за простоты и применимости для идентификации широкого круга микроорганизмов, таких как бактерии, археи и грибы [70, 72, 173, 206].

Время-пролетная (MALDI-TOF) масс-спектрометрия – это инструмент последнего поколения, используемый для быстрой идентификации и классификации микроорганизмов. Метод MALDI-TOF-MS основан на ионизации микробных клеток коротковолновым импульсным лазерным излучением, затем происходит ускорение частиц в вакуумной системе с помощью электрического поля [375, 141, 263]. После ионизации получается молекулярный отпечаток в виде профиля спектров, индивидуальных для каждого микроорганизма. Затем этот спектр сравнивается с существующей базой данных с помощью автоматизированной программы с целью идентификации микроорганизма. Подготовка образцов для MALDI-TOF масс-спектрометрии происходит с помощью кристаллизации на пластинах-мишенях в тонком слое молярного избытка матрицы, поглощающей УФ-излучение за счёт органических кислот [179].

В 2014 году Т.В. Припутневич была показана высокая диагностическая ценность данной методики при видовой идентификации УПМ у беременных. Автор исследования показала, что MALDI-TOF масс-спектрометрия позволяет существенно сократить сроки тестирования и видовой идентификации бактерий и дрожжевых грибов, что дает возможность ускорить выявление инфекционных агентов с целью проведения соответствующей терапии [70].

Кроме того, в исследовании А.Р. Мелкумян, проведенном в 2013 году было показано, что MALDI-TOF масс-спектрометрия может быть рекомендована для видовой идентификации лактобактерий. У беременных с бактериальным вагинозом (БВ) *L. iners* наблюдались у 84,6% пациенток. Выявлено, что *L. crispatus* доминировали у беременных с абсолютным нормоценозом, в результате чего авторы предложили считать данный вид «показателем стабильности нормы микроэкологии влагалища» [56].

В 2020 году Т.В. Припутневич с соавт. исследовали состав микробиоты кишечника новорожденных с применением MALDI-TOF масс-спектрометрии. Авторам удалось идентифицировать 82% изолятов. Авторы сделали вывод,

что данный метод может быть использован для видовой идентификации микроорганизмов кишечника новорожденных [72].

Альтернатива MALDI-TOF-MS, которая иногда влечет за собой проблемы, связанные с использованием химической матрицы, которая может смешаться с образцом, и лазера, используемого для десорбции и ионизации анализируемого вещества. С помощью этого метода, называемого масс-спектрометрией с ионизацией электрораспылением, анализ образцов проводится в жидком состоянии, ионизация проводится при атмосферном давлении, без использования лазеров, применяемых при MALDI-TOF-MS. В связи с этим, масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением имеет широкий спектр возможностей, связанных с идентификацией микроорганизмов [187, 292, 308].

*Использование метода секвенирования участков гена 16s рРНК для идентификации микроорганизмов*

Для быстрого обнаружения генетического материала микроорганизмов и амплификации целевых нуклеиновых кислот из исходного материала с относительно низким содержанием ДНК используют ПЦР – один из наиболее чувствительных методов [31, 32, 92, 155, 170, 186, 249, 262, 294].

Данный метод в настоящее время используется для диагностики инфекций, передаваемых половым путем, с том числе хламидиоза, уреаплазмоза, микоплазмоза, трихомониоза и гонореи, а также воспалительных заболеваний органов малого таза [53, 75, 76].

Так, с помощью данного метода было показано, что при хроническом эндометриозе выявляется следующий спектр генитальной инфекции: хламидиоз, генитальный герпес, уреаплазмоз, микоплазмоз и цитомегаловирус у 14,9%, 33,6%, 37,8%, 11,6% и 18,9% пациенток соответственно [80]. У женщин с привычным невынашиванием беременности методом ПЦР в 35,6% случаев были выявлены различные нарушения биоценоза влагалища [76].

У женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза методом ПЦР была выделена *Neisseria gonorrhoeae* в большинстве случаев, причем ни как единственный возбудитель, а в сочетании с *Escherichia coli*, *Trichomonas vaginalis*, *Enterococcus faecalis*, *U. Urealyticum* (или *M. Genitalium*) и *Staphylococcus aureus* [45]. Результаты данного исследования были подтверждены в 2018 году С.Н. Сенчуковой с соавт., которые продемонстрировали, что в этиологии воспалительных заболеваний органов малого таза превалируют микст-инфекции (92,5% наблюдений) [74].

#### *Применение ПЦР в режиме реального времени для идентификации микроорганизмов*

Как и обычная ПЦР, ПЦР-РВ также имеет широкое применение в исследовательских лабораториях, а также в клинике [129, 172, 184, 219, 283, 297]. ПЦР-РВ с высоким разрешением – это быстрый, надежный, точный и экономичный инструмент для генотипирования бактерий, например, *Lactobacillus casei*, а также других патогенных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов [176, 281].

У пациенток с хроническим эндометритом на основании метода секвенирования участков гена 16S рРНК при исследовании материала из полости матки было выявлено сочетание  $\geq 4$  возбудителей различных видов (52,8%). Также показана значимость данного метода с целью изучения микробиоты матки и ее влияния на успешность имплантации при использовании ВРТ [43]. У беременных женщин с клиническими признаками урогенитальных инфекций была выявлена взаимосвязь с концентрацией ДНК *M. hominis* и *U. urealyticum*, исследованных методом ПЦР в режиме реального времени, с тяжестью течения инфекции, выраженностью ее клинических проявлений, а также с наличием осложнений течения беременности [84].

Данный метод также используется для оценки микробиоты новорожденных. В 2017 году показано, что на состав микробиоты кишечника

новорожденных оказывают влияние такие факторы как прием антибиотиков, респираторные инфекции во время беременности, что способствует доминированию *Klebsiella pneumoniae* и *Enterococcus durans* соответственно [24].

### ***1.6. Особенности состава микробиоты при различных осложнениях беременности***

Существует мнение, что бактериальные инфекции могут быть связаны с развитием или даже быть одной из причин таких осложнений беременности как отслойка плаценты, внутриутробная гибель плода, преэклампсия, эклампсия, преждевременные роды [107, 244, 251]. По мере накопления данных о микробиоме во время беременности, некоторые авторы предположили, что существует тесная взаимосвязь между здоровьем женщины и микробными сообществами [38, 232], что способствовало поиску микробных маркеров, наличие которых может способствовать развитию осложнений беременности.

Таким образом, необходимо различать физиологические «здоровые» изменения микробиома, развивающиеся во время беременности, и нежелательные изменения, которые могут способствовать развитию состояний, осложняющих течение беременности, родов и послеродового периода.

R. Romero с соавт. не обнаружили какой-либо связи между степенью альфа-разнообразия вагинальной микробиоты и исходом беременности [256], тогда как D.B. DiGiulio с соавт. определили микробиомы-кандидаты, обнаруживаемые во влагалище на ранних сроках беременности, которые были существенно связаны с повышенным риском преждевременных родов - более высокая численность *Gardnerella* и *Ureaplasma*, более низкая численность *Lactobacillus* spp., а также более высокое альфа-разнообразие [143]. Аномальные изменения в вагинальной микробиоте во время беременности,

например, снижение уровня *Lactobacillus* spp., может привести к развитию инфекционных заболеваний и образованию провоспалительных цитокинов и простагландинов, которые могут вызвать сократительную активность матки и привести к нарушению целостности плодных оболочек [197, 270]. Кроме того, даже бессимптомное наличие во влагалищной микробиоте определенных видов дрожжевых грибов, например, *Candida albicans*, коррелирует с более высоким риском преждевременных родов [153]. Некоторые авторы предполагают, что помимо физиологических изменений, связанных непосредственно с беременностью, дисбиоз кишечника может также способствовать развитию различных осложнений беременности [100, 306].

#### *Особенности состава микробиоты при преэклампсии и его роль в патогенезе данного осложнения беременности*

Исследования показали, что женщины с бессимптомной бактериурией, инфекцией мочевыводящих путей, пародонтозом и хроническим пиелонефритом подвержены повышенному риску преэклампсии [108, 221]. Таким образом, в настоящее время фокус научных исследований сместился на изучение роли микробиома в многофакторной этиологии преэклампсии [13, 90].

В исследовании «случай-контроль» авторы сравнили ткани плаценты женщин с преэклампсией и женщин с нормальным артериальным давлением, чтобы проверить образцы на наличие бактерий. В микробиоме образцов также выявлено множество комменсальных и патогенных бактерий, включая *Listeria*, *Salmonella* и *Esherichia* [99]. В выборку исследования, проведенного N. Nizyaeva с соавт., вошли 20 женщин репродуктивного возраста с преэклампсией и 12 женщин с нормальным течением беременности, все женщины находились на сроках от 26 до 39 недель беременности. У 45% женщин с преэклампсией наблюдался хронический виллит ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой, где виллит был выявлен лишь в 8%



случаев. При культивировании тканей плаценты 25% образцов из группы женщин с преэклампсией продемонстрировали патологический микробный рост (включая *S. agalactiae* и *Staphylococcus warneri*), в то время образцы плаценты всех женщин контрольной группы данные микроорганизмы выявлены не были. Плацентарные микроорганизмы идентифицированы только у женщин с преэклампсией, родивших после 34 недели беременности, это позволяет предположить, что изменения микробиоты могут быть особенно важны для женщин на поздних сроках беременности [239]. В совокупности эти результаты исследования показывают, что микроорганизмы могут вносить вклад в воспалительную реакцию и играть важную роль в этиологии и патогенезе преэклампсии.

Инфекция и воспаление также вовлечены в сложный патогенез преэклампсии, при этом особенно подчеркивается влияние микроорганизмов в полости матки [108, 241]. В ретроспективном когортном исследовании D.V. DiGiulio с соавт. обнаружили, что женщины с преэклампсией и микробной инвазией амниотической полости, демонстрировали более высокий средний уровень IL-6 в амниотической жидкости ( $p=0,002$ ) [142]. Хотя у женщин с преэклампсией выявлено микробное обсеменение амниотической полости [148], необходимы дополнительные исследования для выяснения путей, с помощью которых микроорганизмы влияют на физиологию беременной женщины и плода.

### *Особенности состава микробиоты при преждевременных родах*

Преждевременные роды связаны с более высоким интраиндивидуальным  $\alpha$ -разнообразием вагинальной микрофлоры [1, 25]. Тип микробиоты влагиалища, при котором доминируют *Streptococcus* и *Prevotella*, ассоциирован с БВ и характеризуется наличием сообществ смешанного типа, обогащенных различными анаэробными бактериями и с низким уровнем *Lactobacillus* [103]. При БВ наблюдается нарушение состава вагинальной микробиоты и его

наличие связано с повышением риска преждевременных родов на 40% [6, 106]. Когда возникает БВ, наблюдается сдвиг от преобладания популяций *Lactobacillus* к преобладанию других микроорганизмов: *G. vaginalis*, *Prevotella bivia*, *Mobiluncus* spp., *M. hominis* и *Atopobium vaginae* [165]. Это приводит к появлению характерных вагинальных выделений с рядом общих клинических проявлений, в том числе:  $pH \geq 5,5$ , наличие бактериальных клеток и неприятный резкий запах выделений. Использование пробиотиков для предотвращения БВ может быть эффективным и для снижения риска преждевременных родов [191].

В исследовании, проведенном в 2017 году и включавшем 150 женщин, показано, что у женщин с преждевременными родами значимо чаще выделялись следующие микроорганизмы: *Staphylococcus haemolyticus* - 30,6%, *Staphylococcus epidermidis* - 30,6%, *Corynebacterium* spp. - 19,4%, *E. faecalis* и *E. coli* [52]. Полученные результаты соответствовали другому российскому исследованию, проведенному также в 2017 г., в котором было показано, что у женщин с преждевременными родами выявлялись *E. faecalis* (17,6%), *S. aureus* (13,7%), *E. coli* (7,8%), *K. pneumoniae* (5,9%), *S. agalactiae* (3,9%), *S. epidermidis* (2%), *Corynebacterium* spp. (2%) [33]. При анализе 155 женщин с преждевременными родами и преждевременным излитием околоплодных вод значимо чаще обнаруживали стрептококки группы D, стафилококки, *E. coli*, *C. albicans*, *G. vaginalis* [64].

Носительство энтерококка у беременных, которое составляет около 28%, также может способствовать преждевременным родам. Кроме того, у женщин, урогенитальный тракт которых колонизирован энтерококками, наблюдаются такие осложнения в родах как несвоевременное излитие околоплодных вод, гипоксия плода и преждевременные роды в 33%, 20% и 3,3% соответственно [65].

### **1.7. Особенности состава микробиоты при развитии послеродовых осложнений у женщин**

После родов состав микробиоты влагалища значительно перестраивается в связи с различными факторами, в том числе в связи со снижением уровня эстрогена, вымыванием микроорганизмов из влагалища околоплодными водами и/или кровью, травматизацией родового канала, а также его контаминацией кишечной микрофлорой [29].

В настоящее время проведено очень мало исследований, касающихся особенностей микробиоты в послеродовом периоде при наличии тех или иных осложнений. Считается, что гнойно-септические заболевания связаны с преобладанием анаэробных неспорообразующих микроорганизмов, в первую очередь, *Bacteroides fragilis*; послеродовые эндометриты – со *Streptococcus* групп В и D [29], а также *E. faecalis* и *E. faecium* [11]. Мастит, как одно из осложнений послеродового периода, связан с чрезмерным ростом *Staphylococcus* spp, *S. agalactiae*, *E. coli* и др. [215].

Также существуют данные, что послеродовая депрессия связана со снижением *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* в кишечной микробиоте [95].

### **1.8. Особенности колонизации кишечника новорожденного при нормальной беременности и различных осложнениях**

Постоянство микробиоты кишечника является неотъемлемой частью поддержания кишечного гомеостаза у новорожденного, которое имеет решающее значение для его иммунологического и физиологического развития [10, 4, 192].

Микробиота кишечника способствует синтезу и абсорбции основных питательных веществ [202], синтезирует короткоцепочечные жирные кислоты, которые служат источником энергии для колоноцитов [110, 125, 136], поддерживает барьерную функцию слизистой оболочки кишечника,

защищает энтероциты от транслокации патогенных бактерий и эндотоксинов, стимулирует созревающую иммунную систему [282] и влияет на рост ребенка [83, 125, 136]. Нарушение микробиоты кишечника (например, кишечный дисбактериоз) связан с развитием некротического энтероколита, а также некоторых хронических заболеваний, включая ожирение, сахарный диабет, воспалительные заболевания кишечника, онкозаболевания, аллергии, бронхиальную астму и неврологические заболевания, связанные с осью головной мозг-кишечник [5, 236].

### ***1.9. Особенности состава микробиоты новорожденных при различных инфекционно-воспалительных процессах***

По данным исследования, проведенного на базе родильного дома ГБУЗ «ГКБ им. Д.Д. Плетнева» показано, что у матерей новорожденных с внутриутробной инфекцией (ВУИ), не было выявлено TORCH-инфекций. При этом у новорожденных в этиологии внутриутробных инфекций преобладали *S. epidermidis* (44%) и *Streptococcus* spp. (7%) [21].

У матерей новорожденных с ВУИ и их детей выделялись преимущественно коагулазонегативные стафилококки, среди которых доминировал *S. epidermidis*, также отмечались *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. warneri*. Однако информативность микробиологического исследования не превышала 30% [46].

В исследовании, проведенном в 2008 году С.С. Chen установлено, что у новорожденных с конъюнктивитом преобладающими возбудителями были такие виды, как *K. pneumoniae* (23%), *E. coli* (17%), *Serratia marcescens* (17%), *Pseudomonas aeruginosa* (3%) и бактерии рода *Enterobacter* (2%) [126].

В 2022 году А. Alhazmi с соавторами обнаружили, что среди наиболее частых возбудителей неонатального конъюнктивита были грамотрицательные бактерии, в том числе *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* и *E. coli*, которые выделены в 47% случаев (25%, 11% и 11%, соответственно) [98]. Данные бактерии часто

являются причиной развития послеродовых инфекций у новорожденных. Эти данные сопоставимы с турецким исследованием, в котором авторы отметили, что *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* и *E. coli* были наиболее частыми возбудителями бактериального конъюнктивита у новорожденных и составляли 60% всех зарегистрированных случаев [138]. С. Dias с соавторами в 2013 году обнаружили, что эти три вида бактерий были причиной примерно 50% зарегистрированных случаев бактериального конъюнктивита новорожденных [140]. В Индии данные не отличались от упомянутых ранее, так, *Klebsiella* spp., *E. coli* и *Pseudomonas* spp. составляли 60% случаев конъюнктивита [160]. Эти результаты подтверждаются систематическим обзором бактериального профиля глазных инфекций [285], в котором авторы пришли к выводу, что *Pseudomonas* spp., *Klebsiella* spp. и *E. coli* являются распространенными грамотрицательными бактериями, которые, возможно, передаются от матери к плоду.

У новорожденных с врожденной пневмонией основными микроорганизмами, выделенными из крови, были *Acinetobacter calcoaceticus* var. *anitratu*s 44,0%, *Enterobacter* spp. 16,0%, *K. pneumoniae* 16,0%, коагулазонегативные стафилококки 12,0% [250].

Т. Duke в 2005г суммировал данные различных исследований, посвященных сепсису новорожденных, в результате чего автор выделил основные микроорганизмы, которые наиболее часто являются причиной данного инфекционного осложнения: *E. coli*, *Klebsiella* spp., Стрептококк группы В, *S. aureus* и *Streptococcus pneumoniae* [147]. В другом исследовании у 103 новорождённых был установлен диагноз пневмония, результаты посева гемокультуры были положительны в 49 случаях (48%): *Klebsiella* spp. была выявлена у 28 пациентов, *S. aureus* – у 7 пациентов, коагулазонегативные стафилококки – у 7 пациентов [217].

Еще в одном исследовании при неонатальном сепсисе среди грамположительных бактерий было выделено 4 возбудителя с наиболее высокой частотой обнаружения: коагулазонегативные стафилококки (CoNS)

(40,23%), стрептококки (6,81%), энтерококки (6,10%) и *S. aureus* (5,15%); среди грамотрицательных бактерий самые высокие показатели обнаружения были у *Klebsiella* spp. (14,52%), *E. coli* (12,12%), *E. cloacae* (1,90%) и *Pseudomonas* (1,41%) [298].

По данным исследования, проведенного Е.С. Михайловой в 2017 году, у новорожденных с ВУИ выделяется широкий спектр УПМ с преобладанием микроорганизмов рода *Staphylococcus* (*S. epidermidis* - 29,7%, *S. aureus* - 24,3%), *Escherichia* (16,2%) и *Klebsiella* (7%) [57].

#### *Факторы, влияющие на процесс внутриматочной колонизации*

Вопреки распространенному мнению, внутриматочная среда не стерильна [188]. Непатогенные бактерии обнаруживаются в тканях плаценты и пуповины [264], а также в меконии здоровых новорожденных, независимо от способа родоразрешения, а состав микробиоты этих тканей и органов связан со сроком беременности [71, 188].

ДНК *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* обнаруживаются у младенцев, появившихся на свет как в результате естественных родов, так и путем операции кесарево сечение, что подчеркивает транслокацию микробиоты от материнского кишечника к плаценте [264]. Существует мнение, что при здоровой беременности внутриматочная микробиота похожа на микробиоту полости рта матери [91]. Также сообщается, что внутриутробные инфекции могут быть связаны с заболеваниями кишечника матери, что подтверждено обнаружением материнских кишечных микробов в амниотической жидкости у женщин с преждевременным нарушением целостности плодных оболочек [142]. Это предполагает микробную транслокацию от кишечника матери к матке и плаценте. В экспериментах на животных, в которых изучалась микробиота самки, обнаружено, что те же самые бактерии встречаются в плаценте [254] и меконии детенышей, рожденных путем операции кесарево

сечение [188]. Эти данные демонстрируют передачу бактерий от матери к плоду во время беременности.

Также было показано, что плацента содержит короткоцепочечные жирные кислоты и рецепторы к ним, что указывает на потенциальное взаимодействие побочных продуктов метаболизма микроорганизмов с плацентой во время развития плода [113]. Эти результаты предполагают, что первоначальная микробная колонизация ребенка происходит ещё до его рождения. Возможные механизмы взаимодействия микробиома матери и плода, а также передачи микроорганизмов от матери к плоду еще предстоит выяснить. Хотя увеличение плотности и разнообразия кишечных микроорганизмов происходит естественным путём, различные факторы влияют на развитие здоровой микробиоты новорождённого [195].

В соответствии с общей моделью ранней микробной колонизации кишечника у здоровых детей, рожденных естественным путем [195], факультативно-анаэробные бактерии доминируют в кишечнике новорожденного, и по мере взросления и уменьшения количества кислорода в ЖКТ начинается рост анаэробных бактерий [96], этот процесс не зависит от диеты ребёнка [195]. Гестационный возраст новорождённого влияет на состав его микробиоты. У недоношенного ребенка наблюдается задержка бактериальной колонизации кишечника [9, 67, 259], а незрелость ЖКТ может привести к повышению восприимчивости к инфекции [268].

Географическое положение, по-видимому, влияет на особенности микробной колонизации кишечника младенцев. Данные, опубликованные во всем мире, дают общее представление о географических различиях в микробиоте кишечника новорожденных. В исследовании кишечной микробиоты, проведенном К. Korpela и W.M. de Vos в 2018 г. на когорте американцев, после поправки на возраст наблюдалась относительно высокая численность *Bacteroides* spp. и *Enterobacteriaceae* spp и значительно более низкие уровни *Bifidobacterium sub* spp. в течение первых 6 месяцев жизни [195]. Однако данные африканских, азиатских и центральноевропейских

когорт демонстрируют высокую численность *Bifidobacterium* spp. и отсутствие *Clostridium* spp. в кишечной микробиоте детей первого года жизни, что подразумевает более медленное становление кишечной микробиоты у детей из этих регионов. Географические различия в диете матери и ребенка также могут повлиять на раннюю микробную колонизацию кишечника [18, 195].

### *Особенности колонизации кишечника новорожденного в зависимости от способа родоразрешения*

Способ родоразрешения влияет на состав микробиома кишечника ребенка в раннем возрасте [16, 60, 112, 145]. Кишечник младенцев, рожденных естественным путём, колонизирован бактериями, присутствующими во влагалище матери [145], тогда как кишечник младенцев, появившихся на свет путём операции кесарево сечение, колонизирован бактериями, аналогичными тем, что обнаруживаются на коже и в ротовой полости матери [117, 210]. По сравнению с младенцами, родившимися в результате прохождения через родовые пути, дети, рожденные с помощью операции кесарево сечение имеют меньшее  $\alpha$ -разнообразие [178], также у них наблюдается задержка и снижение темпов колонизации *Bacteroides*, сохраняющиеся с течением времени [248] независимо от способа вскармливания [105]. У детей, рожденных с помощью операции кесарево сечение, в кишечнике наблюдается большее количество *C. difficile* [93, 248], *Bacillus* spp. и *Enterobacteriaceae* spp. [195].

Различия в микробиоте кишечника, связанные со способом родоразрешения, могут со временем нивелироваться [117]. Однако, что более важно, изменения в микробиоте в раннем возрасте могут быть связаны с повышенной заболеваемостью неинфекционными хроническими патологиями, возникающими в более позднем возрасте [305]. Сообщается, что у младенцев, рожденных с помощью операции кесарево сечение, повышен риск развития бронхиальной астмы, ожирения и сахарного диабета 1 типа [12, 235].



## Особенности микробиоты мекония по данным исследований

Так же, как плацента и плод, меконий долгое время считался стерильным [192]. Ученые предполагали, что у новорожденного ребенка отсутствует микрофлора кишечника и он начинает колонизоваться только после рождения.

Однако, в настоящее время показано наличие в меконии различных бактериальных сообществ, включая виды родов *Enterococcus*, *Escherichia*, *Leuconostoc*, *Lactococcus* и *Streptococcus* [163, 166]. По сравнению с образцами фекалий взрослых, в меконии выявляется меньшее видовое разнообразие микроорганизмов, высокая индивидуальная вариативность микробиоты, а также преобладание *Proteobacteria* spp. за счет снижения количества представителей *Bacteroidetes* spp. [174]. Во Флориде (Гейнсвилль) в 2014 г. A.N. Ardisone с соавт. обнаружили корреляцию между гестационным возрастом новорожденных и микробным составом мекония. В частности, виды родов *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Photorhabdus* и *Tannerella* более многочисленны в микробиоте мекония у недоношенных детей [102].

Исследование мекония 52 новорожденных со сроком гестации от 23 до 41 недели методом ПЦР обнаружило бактериальную ДНК у 74% (35 младенцев) новорожденных с гестационным возрастом менее 33 недель и у 53% (17 младенцев) с гестационным возрастом более 33 недель. У младенцев с гестационным возрастом менее 33 недель относительное количество микроорганизмов и стандартное отклонение было следующим: *Firmicutes* 44,5±17,6%, *Proteobacteria* 35,4±17,9%, *Actinobacteria* 7,6±7,6% и *Bacteroidetes* 6,0±8,0% [102].

Аналогичная картина микробиоты мекония продемонстрирована у 14 недоношенных детей (новорожденные с гестационным возрастом 24–31 неделя). Самыми многочисленными типами были *Firmicutes* 63,4% с 95% доверительным интервалом (ДИ) 42,2–84,6, *Proteobacteria* 27,7% с 95% ДИ 7,61–47,7 и *Actinobacteria* 3,5% с 95% ДИ 2,2–22,2. Наиболее часто в меконии

встречались представители родов *Bacillus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus* и *Lactobacillus* (все *Firmicutes*). Индекс разнообразия Шеннона-Уивера для микробиоты мекония составил 3,8, а при исследовании кала новорожденных через 3 недели он увеличился до 4,0 [229].

### *Особенности микробиоты при сепсисе новорожденных*

Непосредственно после рождения у детей со снижением микробного разнообразия мекония может развиваться ранний/поздний неонатальный сепсис [22, 30, 211]. Во Флориде (Гейнсвилль) в 2013 году V. Mai с соавт. обнаружили у новорожденных снижение микробного разнообразия за две недели до начала раннего/позднего неонатального сепсиса, однако эта разница не наблюдалась за неделю и менее до постановки этого диагноза [212].

Из всех кишечных микроорганизмов для аэробных и факультативно-анаэробных бактерий наиболее характерно относительно легкое перемещение через стенку слизистой оболочки даже при отсутствии гистологических aberrаций [127]. Напротив, облигатные анаэробы выполняют функцию барьера, расположенного на поверхности слизистой оболочки кишечника и предотвращающего избыточный бактериальный рост и транслокацию через слизистую оболочку УПМ [123]. Облигатно-анаэробные бактерии проникают через слизистую оболочку только при значительных структурных повреждениях эпителия [123].

В постнатальном периоде аэротолерантные микроорганизмы первыми колонизируют ЖКТ. Однако у здоровых новорождённых индивидуумов эта микробиота последовательно заменяется анаэробными бактериями [289]. Дети, у которых развивается ранний/поздний неонатальный сепсис, по сравнению со здоровыми младенцами склонны к более медленной смене кишечной микробиоты. За две недели до начала заболевания, образцы кишечной микробиоты детей с ранним/поздним неонатальным сепсисом и здоровых детей содержат сравнимые количества аэротолерантных и

анаэробных бактерий. Доля облигатных анаэробов значительно увеличивается в группе здоровых детей, однако эта тенденция не прослеживается у детей, склонных к раннему/позднему неонатальному сепсису [268]. Вместо этого у последних наблюдается повышенное число аэротолерантных микробов семейств *Staphylococcaceae* и *Enterobacteriaceae* и низкое содержание облигатных анаэробов в образцах фекалий, полученных за неделю и за несколько дней до начала заболевания [268]. Несколько других исследований связывают более высокую частоту развития сепсиса с микробиотой кишечника, в которой преобладают виды рода *Staphylococcus* [211, 276] или семейства *Enterobacteriaceae* [122].

Состав кишечной микробиоты здоровых младенцев характеризуется преобладанием *Bifidobacterium* spp., тогда как, напротив, снижение численности *Bifidobacterium* spp. [122] или даже полное их отсутствие [274] связано с развитием раннего/позднего неонатального сепсиса [66]. Свойства *Bifidobacterium* spp., способствующие поддержанию гомеостаза в кишечнике объясняются механизмами, изложенными ранее [152]. Здоровая кишечная микробиота включает несколько родов типа *Firmicutes*, таких как *Clostridium* [211], *Veillonella* [211], *Enterococcus* [276] *Lactobacillus* [280] и *Streptococcus* [276], а также бактерии, принадлежащие к типам *Actinobacteria* [275] и *Bacteroidetes*, особенно бактерии, принадлежащие к роду *Bacteroides* [122].

В дополнение к способствующим раннему/позднему неонатальному сепсису изменениям в составе кишечной микробиоты новорожденных, выражающимся в повышении аэротолерантности, в обсеменении ЖКТ УПМ и снижении количества строгих анаэробов, несколько исследований продемонстрировали, что микроорганизмы, вызывающие ранний/поздний неонатальный сепсис, уже в избытке присутствует в кишечнике до начала заболевания в 57–86% случаев [77, 120, 268, 275, 280]. Например, в одном исследовании, секвенирование показало, что бактерии, вызывающие сепсис, такие как *S. agalactiae*, *S. marcescens* и *E. coli* присутствовали в кишечнике до начала раннего/позднего неонатального сепсиса в 64% случаев, по сравнению

с 3% в контрольной группе [120]. Предположительно, кишечник является резервуаром потенциально патогенных микроорганизмов, и во время эпизодов повышенной проницаемости слизистой оболочки кишечника и изменений в составе микробиоты, эти потенциальные патогены могут проникать через слизистую в кровоток, что в итоге приводит к сепсису.

Развитие раннего/позднего неонатального сепсиса связано с замедленным, по сравнению со здоровыми новорожденными, переходом к доминированию облигатно-анаэробной составляющей кишечной микробиоты. Вследствие этого, аэротолерантные УПМ, получив селективное преимущество, остаются в кишечнике в течение длительного времени и, наращивая популяцию, увеличивают риск неонатального сепсиса.

#### *Особенности микробиоты при некротизирующем энтероколите (НЭК)*

В нескольких исследованиях наблюдались композиционные различия в микробиомах мекония пациентов с НЭК и контрольной группы [19, 63, 144, 171, 286]. Преобладание в меконии нескольких представителей семейства *Enterobacteriaceae* было связано с развитием НЭК в более позднем возрасте [144, 286].

Обращает на себя внимание, что среди УПМ этого семейства виды *Enterobacter* [276] и *Klebsiella* [286], присутствовали в большом количестве в образцах фекалий, полученных от детей более позднего возраста вплоть до начала НЭК.

До начала НЭК у таких пациентов наблюдалось замедленное развитие  $\alpha$ -разнообразия [274], тогда как в контрольной группе наблюдалась противоположная тенденция [274, 300]. R.M. Torrazza с соавт. продемонстрировали кластеризацию на основе  $\beta$ -разнообразия, связанную с пропорциональным увеличением *Proteobacteria* и снижением *Bacteroidetes* за две недели до начала НЭК, но это явление исчезало ближе к дню постановки диагноза [286]. Напротив, V. Mai с соавт. продемонстрировали кластеризацию

за неделю до начала заболевания [213], что свидетельствует о повышенных вариациях в составе микробиоты у пациентов с НЭК. В возрасте шести недель недоношенные дети, у которых впоследствии не развивается НЭК, имеют микробиоту кишечника, очень похожую на микробиоту доношенных младенцев, находящихся на грудном вскармливании, этот состав микробиоты отличается от состава микробиоты младенцев за три недели до начала НЭК [130].

В целом, многочисленные исследования продемонстрировали увеличение численности бактерий, принадлежащих к типу *Proteobacteria*, предшествующее возникновению НЭК [130, 144, 212, 286]. В Великобритании в 2015 году определили два отчетливых профиля НЭК микробиоты, один из которых включал повышенное количество *Klebsiella* spp. за 12 дней до начала заболевания, тогда как в других случаях наблюдался избыток представителя семейств *Firmicutes* – *C. perfringens* – за пять дней до начала заболевания [271]. Важно отметить, что подобное относительное увеличение количества *C. perfringens* в кишечной микробиоте за несколько дней до начала заболевания также наблюдали в двух других исследованиях [171, 286], другое исследование показало, что этот вид бактерий присутствует только в случаях заболевания НЭК [137]. Напротив, отсутствие представителей класса *Clostridia* в случае НЭК и увеличение тяжести заболевания с уменьшением численности клостридий было продемонстрировано в 2015 году в исследовании V.E. McMurtry с соавт. [218]. Однако это исследование может дать несколько предвзятую точку зрения, поскольку большинство образцов, были получены после начала лечения НЭК, включая внутривенное введение антибиотиков, потенциально влияющих на состав микробиоты кишечника [218]. За неделю, предшествующую дебюту НЭК, уменьшалось количество ещё двух видов, принадлежащих к типу *Firmicutes*, *Lactobacillus* [Itani T, Ayoub Moubareck C, Melki I, et al., 2018] и *Streptococcus* [218]. В соответствии с этими результатами, PGCT с преобладанием *Bifidobacterium*, *Streptococcus* и *Lactobacillus* выявляется исключительно у младенцев контрольной группы

[275]. Несколько исследований продемонстрировали, что представители порядков *Firmicutes* [130, 144, 213] – *Actinobacteria* [144, 218] и *Bacteroidetes* [286] – присутствуют в меньшем количестве в случаях, предшествующих началу НЭК.

Интересно, что несколько исследований продемонстрировали, что характерный профиль микробиоты НЭК зависит от возраста жизни новорождённого в момент манифестации заболевания. Младенцы с ранним началом НЭК (ранние сроки возникновения НЭК с 1-го дня жизни, поздние – с 30-ых суток ) демонстрировали доминирование в микробиоте кишечника представителей типа *Firmicutes*, в основном *Bacilli* [231, 309]. Повышенное содержание в кишечной микробиоте *Clostridia*, представителей *Firmicutes*, также связаны с ранним началом НЭК. За девять дней до начала НЭК численность *Clostridium sensu stricto* было значительно выше в группе «случай» по сравнению с контрольной группой [309]. Кроме того, три из четырех случаев НЭК, ассоциированного с *Clostridia*, в исследовании, проведенном в Великобритании в 2015 г., К. Sim с соавт. развились у детей в возрасте примерно 20 дней жизни [271]. Одновременно с увеличением числа *Firmicutes* наблюдалось снижение *Gammaproteobacteria* в случаях раннего развития НЭК [309].

В отличие от НЭК с ранним началом, НЭК с поздним началом (диагностированный после 20-дневного возраста) связан с преобладанием представителей типа *Proteobacteria*, а именно, *Gammaproteobacteria* [231, 309]. Интересно, что относительное увеличение количество *Gammaproteobacteria* также наблюдали в 2015 г. в Миссури (Сент-Луис) В.В. Warner с соавт. в группе «случай» у младенцев с гестационным возрастом <27 недель при развитии НЭК в возрасте старше 45 дней (n=10) [300]. В 2015 г. в исследовании К. Sim с соавт., у 6 из 7 младенцев с *Klebsiella*-ассоциированным НЭК (*Klebsiella* относится к классу *Gammaproteobacteria*) заболевание развилось после достижения возраста 20 дней (от 22 до 43 дней) [271]. Седьмой случай *Klebsiella*-ассоциированного НЭК был диагностирован у ребенка в возрасте 6

дней, однако для анализа микробиоты этого младенца был представлен лишь один образец фекалий, тогда как от других участников этого исследования было получено гораздо больше образцов [271].

Наблюдаемое увеличение *Proteobacteria* в случаях позднего начала НЭК сопровождается снижением некоторых Firmicutes, особенно представителей класса *Negativicutes* [300, 309].

Таким образом, раннее начало НЭК связано с увеличением числа *Firmicutes* и уменьшением *Proteobacteria* в кишечной микробиоте, тогда как в составе микробиоты кишечника детей с поздним началом НЭК наблюдается противоположная тенденция.

В многочисленных исследованиях предпринимались попытки идентифицировать «специфический для НЭК» микробный профиль, который является предиктором НЭК. Тем не менее, существенные различия между исследованиями, вследствие применения различных аналитических методов и разницы в глубине таксономической классификации, таргетной области участков генов 16S рРНК, а также различия между исследуемыми популяциями и временными точками отбора образцов препятствуют идентификации универсального «НЭК-специфичного» микробного профиля.

Помимо изложенных ассоциаций нарушения микробиоты новорожденных с инфекционно-септическими заболеваниями в настоящее время активно изучается причинно-следственная связь микробиоты новорожденных с неврологическими заболеваниями в контексте «ось кишечник-головной мозг».

## **Заключение**

Сложные взаимодействия между макроорганизмом и микробиотой во время беременности и раннего развития еще предстоит изучить подробнее. Большинство исследований, проведенных к настоящему моменту, являются ассоциативными и подчеркивающими изменения в составе, богатстве и

разнообразии микробиоты у беременных женщин и новорожденных. Однако в немногих исследованиях анализировалось фактическое влияние микробных изменений кишечника женщин на последующее формирование микробиома влагалищного биотопа и кишечника новорожденных.

Определение позитивного и негативного влияния микробных сообществ различных биотопов женщины во время беременности, родов, послеродового периода и на раннем этапе развития ребёнка может иметь чрезвычайно важное значение с точки зрения подбора диеты, лечения антибиотиками, применения пробиотиков и определения потенциальных методов лечения патологических состояний на всех стадиях беременности и развития ребенка. В качестве альтернативы, лечение пробиотиками или антибиотиками может быть разработано для облегчения осложнений при беременности или, по крайней мере, могут быть определены микробные биомаркеры для ранней диагностики таких состояний. Изучению особенностей влагалищной и кишечной микробиоты беременных, их влиянию на формирование осложнений беременности и послеродового периода, также заболеваний раннего неонатального периода посвящено настоящее исследование.



## ГЛАВА 2. ДИЗАЙН, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В период 2020-2022 гг. проведено сплошное проспективное одноцентровое исследование, в которое включено 160 беременных женщин в возрасте 32 [29; 36] лет, обратившихся в стационар за медицинской помощью.

Все пациентки были разделены на две группы: I группа (основная) – 38 (23,75%) женщин, у которых развились послеродовые инфекционные осложнения (такие как гипертермия, возникшая после родов (n=9), послеродовый эндометрит (n=9), субинволюция матки (n=17), несостоятельность шва на промежности после эпизиотомии (n=2), хориоамнионит и пневмония (n=1)) и II группа (сравнения) – 122 (76,25%) женщин, у которых послеродовых инфекционных осложнений не наблюдалось (без инфекционных осложнений). Исследование влагалищной и кишечной микробиоты проводилось в I и во II периодах родов.

Включенные в исследование 160 женщин, родили 167 детей, которые также были разделены на 2 группы: с инфекционными осложнениями (n=29) и без инфекционных осложнений (n=138) (рисунок 1).

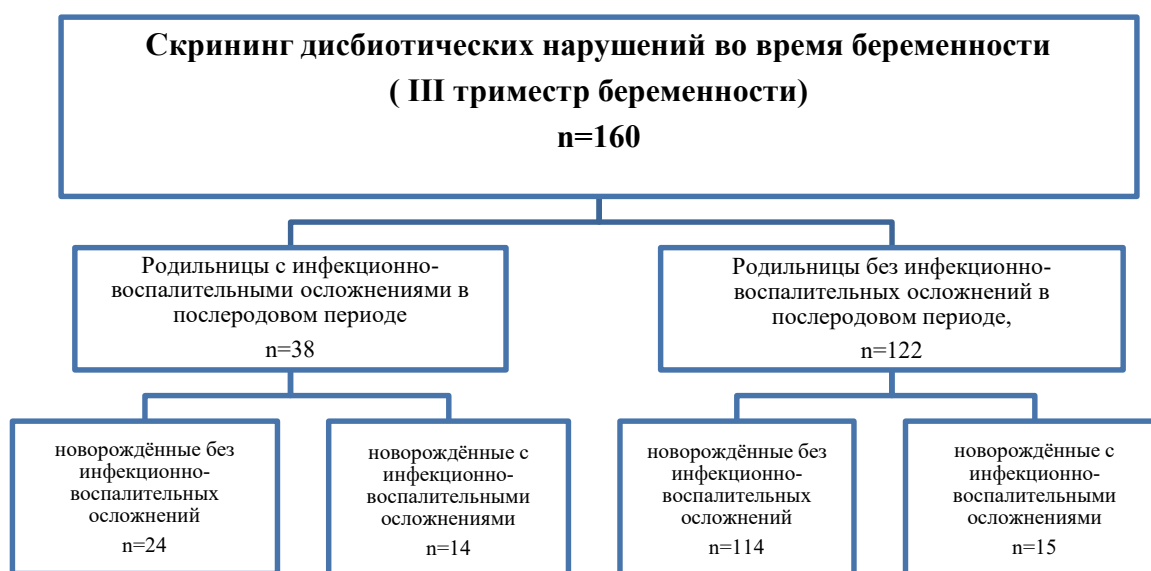


Рисунок 1 – Распределение пациенток, включенных в исследование, по группам

### **Критерии включения пациентов в исследование**

1. Роженицы в I периоде родов с интактными плодными оболочками (влагалищная микробиота) и в потужном периоде (кишечная микробиота).
2. Роды через естественные родовые пути.
3. Возраст 18-45 лет.
4. Подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

### **Критерии невключения пациентов в исследование**

1. Врождённые пороки развития плода.
2. Онкологические заболевания у беременной.
3. Аутоиммунные заболевания, требующие проведения терапии глюкокортикостероидами. Иммуносупрессивная терапия.
4. Гемоконтактные инфекции - ВИЧ, вирусные гепатит.

### **Критерии исключения пациентов из исследования:**

1. Антенатальная гибель плода и мертворождение.
2. Не явка для сдачи биологического материала женщины в установленные сроки.

### **Критерии исключения из исследования пары мать-ребенок**

1. Неявка для сдачи биологического материала ребенка в установленные сроки.
2. Отказ от исследования после рождения ребенка.

#### ***2.1. Общая характеристика беременных женщин***

Женщин в возрасте до 25 лет было 9 (5,6%), 26-30 лет – 52 (32,5%), 31-35 – 55 (34,4%) и 36 лет и старше – 44 (27,5%). Различий по возрасту в сравниваемых группах беременных нами не было выявлено (таблица 1).

**Возрастное распределение беременных**

Возраст, лет	I группа (n=38)	II группа (n=122)	P
Медиана (min-max)	32 [28-34] (22-45)	32 [29-36] (22-46)	>0,05
≤25 лет	1 (2,6%)	8 (6,6%)	>0,05
26-30 лет	16 (42,1%)	36 (29,5%)	>0,05
31-35 лет	14 (36,8%)	41 (33,6%)	>0,05
≥36 лет	7 (18,4%)	37 (30,3%)	>0,05

Среди послеродовых осложнений в I группе у родильниц были выявлены следующие инфекционные осложнения:

1. гипертермия, возникшая после родов (n=9);
2. послеродовой эндометрит (n=9);
3. субинволюция матки (n=17);
4. несостоятельность шва на промежности после эпизиотомии (n=2);
5. другие (хориоамнионит, пневмония) (n=1).

По антропометрическим показателям различий между группами беременных также не выявлено. Средний рост составил 165 [162; 170] см, вес - 71,8 [67; 82] кг, индекс массы тела (ИМТ) - 27 [24; 29] кг/м<sup>2</sup>. Нормальный ИМТ до беременности имели 46 (28,7%) женщин, избыточная масса тела наблюдалась практически у половины пациенток, включенных в исследование - 76 (47,5%), ожирение 1 степени имели 27 (16,9%) человек и 2-3 ст. - 11 (6,9%) (таблица 2).

**Антропометрические данные женщин, включенных в исследование**

Антропометрические показатели	I группа (n=38)	II группа (n=122)	p
Рост	162 [159; 169]	166 [162; 170]	>0,05
Вес	70 [65; 81,5]	72,5 [67; 82]	>0,05
Индекс массы тела	27 [24; 30]	26 [24; 29]	>0,05
18,5-24,9 (норма)	12 (31,6%)	34 (27,9%)	>0,05
25,0-29,9 (избыточная масса тела)	16 (42,1%)	60 (49,2%)	>0,05
30,0-34,9 (ожирение 1 степени)	6 (15,8%)	21 (17,2%)	>0,05
≥35,0 (ожирение 2-3 степени)	4 (10,5%)	7 (5,7%)	>0,05

Примечание: данные для роста, веса и ИМТ представлены в виде средних значений, 50% и нижний и верхний квартили [25%/75%]

Включенные в исследование 160 женщин, родили 167 детей, которые также были разделены на 2 группы: с инфекционными осложнениями (n=29) и без инфекционных осложнений (n=138). У новорожденных детей в раннем неонатальном периоде были выявлены следующие инфекционные осложнения:

1. врожденная пневмония (n=17).
2. кандидоз желудочно-кишечного тракта (n=2).
3. врожденный сепсис (n=1).
4. инфекция мочевыводящих путей (n=2).
5. иные (конъюнктивит гнойный, ринит, отит, инфекция специфичная для перинатального периода) (n=7).

## ***2.2. Методы исследования***

Основными направлениями при выполнении исследования были:

1. Подробный сбор и анализ анамнестических данных и течения беременности, в частности, пристальное внимание уделялось перенесённым заболеваниям как бактериальной, так и вирусной этиологии на любом сроке беременности, а также антибиотикотерапии, терапии пробиотическими препаратами.

2. Анализ исходов беременности, родов, послеродового периода, раннего неонатального периода во всех исследуемых группах с выявлением и описанием факторов риска развития инфекционно-воспалительных процессов.

3. Комплексная оценка выявленных в ходе диссертационной работы факторов риска.

4. Сопоставление клинико-анамнестических особенностей пациенток, течения их беременности и родового процесса, послеродового периода, течение раннего неонатального периода у новорождённых с полученными микробиомными профилями кишечника и влагалища женщин.

5. Применение дифференциальных методов статистической обработки данных для анализа полученных результатов.

В работе применены следующие методы исследования: клинические (детальный сбор анамнеза, общий и акушерско- гинекологический осмотры), клинико-лабораторные (клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, биохимический анализ крови с определением уровня С-реактивного белка) и микробиологические методы: комплексный микробиологический анализ образцов, влагалищной и кишечной микробиот методом культуромикси с идентификацией всех выделенных микроорганизмов методом MALDI-TOF-MS анализа.

### *2.2.1. Клинические методы исследования*

Все пациентки, включенные в исследование, обследовались по стандартной схеме, в соответствии с приказом Минздрава России №1130н от 20.10.2020г. "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология»".

Нами проанализированы данные соматического и акушерско-гинекологического анамнеза пациенток, особенности течения беременности с акцентом на перенесённые заболевания вирусного и бактериального характера в каждом триместре, а также применение антибактериальной и пробиотической терапии, проанализировано состояние влагалищной и кишечной микробиот накануне родоразрешения, течение и исходы родов, особенности раннего неонатального периода и заболеваемости среди новорожденных (с учётом срока гестации, массы и роста новорожденных, длительности родов и безводного промежутка, использования методов преиндукции и индукции родов).

Клиническая характеристика новорожденных детей при рождении включала анализ массы тела при рождении, баллов по шкале Апгар на 1-й и 5й минутах жизни, наличие заболеваний у новорожденных в раннем неонатальном периоде, а также особенности клинического анализа крови у новорожденных в первые и третьи сутки жизни. Анализировалась длительность пребывания новорожденных в неонатальных отделениях Центра разного профиля, а также длительность антибиотикотерапии и приема пробиотических препаратов, а также вид вскармливания (искусственное или грудное). Диагностика послеродовых инфекций основывалась на клинических рекомендациях, которые были разработаны при участии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, а также в соответствии с клиническими рекомендациями, разработанными российским обществом неонатологов и российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины.

На первом этапе нами детально проанализированы клиничко-

анамнестические данные с целью определения соответствия пациента исследованию. На втором этапе исследования, после подписания добровольного информированного согласия пациентками был произведен сбор необходимого биологического материала. На третьем этапе после родоразрешения выполнен отбор мекония и в последующем кала новорождённых детей в раннем неонатальном периоде. На четвертом этапе проведен сравнительный анализ кишечной и влагалищной микробиоты родильниц и кишечной микробиоты детей, рождённых от данных женщин.

### *2.2.2. Методы исследования образцов биологического материала*

В работе использованы современные высокоинформативные методы, для которых применялись реактивы и оборудование ведущих производителей.

Биологический материал включал в себя образцы трех типов:

1. Вагинальное отделяемое беременных женщин.
2. Кал беременных женщин.
3. Меконий/кал новорожденных детей в раннем неонатальном периоде. Материал собирался в течение первых 72 часов жизни новорожденного. При наличии или подозрении на инфекционно-воспалительные осложнения в послеродовом периоде у женщины или в паре мать-ребенок проводился дополнительный сбор биологического материала (фекалии) и/или вагинального отделяемого в акушерском стационаре/неонатальных отделениях различного профиля.
4. Пациенткам, включенным в исследование, выдавали на руки памятку пациента и контейнер для сбора кала для изучения просветной микробиоты кишечника беременной женщины. Собранный кал хранился в контейнере в холодильнике не более 2 часов от момента сбора, а далее доставлялся в лабораторию микробиологии.

После родов у новорожденного ребенка проводили взятие биологического материала для изучения кишечной просветной микробиоты (в

течение первых 72 часов жизни новорожденного) и при установлении или подозрении на возникновение инфекционных осложнений у ребенка или в паре мать-ребенок.

#### *2.2.2.1. Культуральное исследование вагинальной микробиоты*

Шейку матки обнажали в зеркалах и производили сбор материала стерильным дакроновым тампоном из заднего свода влагалища в пробирку с транспортной средой Эймса (Medical Wire, Великобритания). Вагинальное отделяемое засеивали тампоном с последующим рассевом по Голду на стандартные селективные и неселективные питательные среды (колумбийский кровяной агар (Oxoid, Великобритания), маннит-солевой агар (Himedia, Индия), среда для выявления и дифференциации Streptococcus B (CHROMagar, Франция), энтерококковый агар (ФГУН «ГИЦПМ и Б», Оболенск, Россия), декстрозный агар Сабуро (Oxoid, Великобритания); лактобакагар (ФГУН «ГИЦПМ и Б», Оболенск, Россия), агар для бифидобактерий (Himedia, Индия), агар Шедлера (Oxoid, Великобритания) с необходимыми добавками).

#### *2.2.2.2. Культуральное исследование мекония*

Готовили 10-кратное разведение мекония в физиологическом растворе. Посев подготовленного инокулюма (по 100 мкл) осуществляли на следующие питательные среды: колумбийский кровяной агар (Oxoid, Великобритания); хромогенная прозрачная среда Brilliance (Oxoid, Великобритания); маннит-солевой агар (Himedia, Индия); среда для выявления и дифференциации Streptococcus B (CHROMagar, Франция); энтерококковый агар (ФГУН «ГИЦПМ и Б», Оболенск, Россия); агар Эндо-ГРМ (Оболенск); сальмонелла-Шигелла-агар (Oxoid, Великобритания); декстрозный агар Сабуро (Oxoid, Великобритания); лактобакагар (ФГУН «ГИЦПМ и Б», Оболенск, Россия); агар для бифидобактерий (Himedia, Индия); агар Шедлера (Oxoid,



Великобритания) с необходимыми добавками; перфрингенс агаре (Oxoid, Великобритания); железо-сульфитный агар (Oxoid, Великобритания); селективный агар для *Clostridium difficile* (Oxoid, Великобритания).

Для контроля стерильности в случае отсутствия роста на всех чашках Петри 100 мкл вносили в тиогликолевый бульон (Oxoid, Великобритания).

### 2.2.2.3. Культуральное исследование кала

Готовили серию десятикратных разведений исходного биологического материала в физиологическом растворе в следующей концентрации:  $10^{-1}$ ,  $10^{-3}$ ,  $10^{-5}$ ,  $10^{-7}$ ,  $10^{-9}$ .

По 100 мкл соответствующего разведения вносили на следующие питательные среды:

- $10^{-1}$  – агар Сабуро;
- $10^{-3}$  – маннит-солевой агар, хромогенная среда Brilliance, Сальмонелла-Шигелла агар, стрептококк-агар, перфрингенс-агар, железо-сульфитный агар, бифидо-агар, лактобакагар, агар Шедлера, основной агар для анаэробов;
- $10^{-5}$  - кровяной агар, маннит-солевой агар, хромогенная среда Brilliance, агар Эндо, энтерококк-агар, стрептококк-агар, перфрингенс-агар, железо-сульфитный агар, *Clostridium-difficile* агар, бифидо-агар, лактобакагар, агар Шедлера, основной агар для анаэробов;
- $10^{-7}$  - хромогенная среда Brilliance, агар Эндо, энтерококк-агар, *Clostridium-difficile* агар, бифидо-агар, лактобакагар, агар Шедлера, основной агар для анаэробов;
- $10^{-9}$  - бифидо-агар, лактобакагар, агар Шедлера, основной агар для анаэробов;
- перфрингенс-агар и железо-сульфитный агар с засеянным инокулюмом заливали сверху расплавленным и остуженным до  $80^{\circ}\text{C}$  соответствующим агаром.

В термостат (37°C) помещали засеянные чашки Петри: кровяной агар, хромогенную среду Brilliance, Сальмонелла-Шигелла агар, маннит-солевой агар, стрептококк-агар, энтерококк-агар, агар Эндо. Время инкубации – 2 суток.

В термостат (30°C) помещали чашки Петри с агаром Сабуро. Время инкубации – 5 суток.

В CO<sub>2</sub> – инкубатор (Jouan, Франция) в атмосферу 5% CO<sub>2</sub>, 37 °C помещали чашки с лактобакагаром. Время инкубации – 2 суток.

Строгие анаэробы культивировали в анаэробном боксе в атмосфере трехкомпонентной газовой смеси (N<sub>2</sub>-80%; CO<sub>2</sub>-10 %; H<sub>2</sub>-10 %). В анаэро-термостат помещали чашки: перфрингенс-агар, железо-сульфитный агар, Clostridium-difficile агар, бифидо-агар, лактобакагар, агар Шедлера, основной агар для анаэробов. Время инкубации – 3-4 суток.

### *2.2.3. Видовая идентификация*

Видовую идентификацию микроорганизмов проводили методом времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI-TOF MS) с помощью масс-спектрометра Microflex L с программным обеспечением Maldi BioTyper версии 5.0 (Bruker Daltoniks, Германия). При получении значений SCORE>2 культуру считали идентифицированной до вида. При значениях SCORE в диапазоне от 1,7 до 2 культуру считали идентифицированной до рода.

Полученные результаты классифицировали в соответствии с рисунками 2-5.

Среди микроорганизмов отдела B13 Firmicutes были выявлены микроорганизмы родов Staphylococcus (6 видов), Streptococcus (9 видов), Enterococcus (10 видов), Eubacterium (1 вид), Lactobacillus (13 видов) и Clostridium (7 видов).

Отдел B13 Firmicutes						
Класс Bacilli					Класс Clostridia	
Порядок Bacillales	Порядок Lactobacillales				Порядок Clostridiales	
Семейство Staphylococcaceae	Семейство Streptococcaceae	Семейство Enterococcaceae	Семейство Leuconostocaceae	Семейство Lactobacillaceae	Семейство Eubacteriaceae	Семейство Clostridiaceae
Род Staphylococcus	Род Streptococcus	Род Enterococcus	Роды Leuconostoc	Род Lactobacillus	Род Eubacterium	Род Clostridium
Staphylococcus aureus	Streptococcus agalactiae	Enterococcus faecium (рем-)	Leuconostoc camosum	Lactobacillus brevis	Eubacterium limosum	Clostridium beijerinckii
Staphylococcus caprae	Streptococcus anginosus	Enterococcus avium (рем-)		Lactobacillus crispatus		Clostridium butyricum
Staphylococcus epidermidis	Streptococcus equinus	Enterococcus durans (рем-)		Lactobacillus fermentum		Clostridium cochlearium
Staphylococcus haemolyticus	Streptococcus gallolyticus	Enterococcus faecalis (рем-)		Lactobacillus gasseri		Clostridium paraputrificum
Staphylococcus hominis	Streptococcus infantarius	Enterococcus faecalis (рем+)		Lactobacillus jensenii		Clostridium perfringens
Staphylococcus lugdunensis	Streptococcus parasanguinis	Enterococcus faecium (рем-)		Lactobacillus mucosae		Clostridium sordellii
Staphylococcus warneri	Streptococcus pneumoniae	Enterococcus faecium (рем+)		Lactobacillus oris		Clostridium tertium
	Streptococcus salivarius	Enterococcus gilvus		Lactobacillus paracasei		
	Streptococcus vestibularis	Enterococcus hirae		Lactobacillus plantarum		
	Lactococcus garvieae	Enterococcus raffinosus		Lactobacillus reuteri		
				Lactobacillus rhamnosus		
				Lactobacillus ruminis		
				Lactobacillus salivarius		

Рисунок 2. Классификация микроорганизмов отдела B13 Firmicutes

Среди микроорганизмов отдела B24 Actinobacteria были выявлены микроорганизмы родов *Rothia* (1 вид), *Corynebacterium* (2 вида), *Dermabacter* (1 вид), *Propionibacterium* (2 вида), *Bifidobacterium* (8 видов).

Отдел B24 Actinobacteria					
Класс Actinobacteria					
Порядок Actinomycetales					Порядок Bifidobacteriales
Семейство Micrococccaceae	Семейство Corynebacteriaceae	Семейство Dermabacteraceae	Семейство Micrococccaceae	Семейство Propionibacteriaceae	Семейство Bifidobacteriaceae
Род Rothia	Род Corynebacterium	Род Dermabacter	Род Arthrobacter	Род Propionibacterium	Род Bifidobacterium
Rothia mucilaginosa	Corynebacterium afermentans	Dermabacter hominis	Arthrobacter woluwensis	Propionibacterium acnes	Bifidobacterium animalis
	Corynebacterium aurimucosum			Propionibacterium avidum	Bifidobacterium bifidum
					Bifidobacterium breve
					Bifidobacterium dentium
					Bifidobacterium fragillis
					Bifidobacterium longum
					Bifidobacterium pseudocatenulatum
					Bifidobacterium adolescentis

Рисунок 3. Классификация микроорганизмов отдела B24 Actinobacteria

Среди микроорганизмов микроорганизмов отдела B12 Proteobacteria были выявлены микроорганизмы родов Citrobacter (4 вида), Enterobacter (5 видов), Escherichia (4 вида), Klebsiella (2 вида), Proteus (1 вид), Pantoea (1 вид), Serratia (1 вид).

Отдел B12 Proteobacteria								
Класс Gammaproteobacteria								
Порядок Enterobacteriales							Порядок Pseudomonadales	Порядок Pasteurellales
Семейство Enterobacteriaceae							Семейство Pseudomonadaceae	Семейство Pasteurellaceae
Род Citrobacter	Род Enterobacter	Род Escherichia	Род Klebsiella	Род Proteus	Род Pantoea	Род Serratia	Род Pseudomonas	Род Haemophilus
Citrobacter braakii	Enterobacter aerogenes	Escherichia coli (гем-;лак-)	Klebsiella oxytoca	Proteus mirabilis	Pantoea agglomerans	Serratia marcescens	Pseudomonas aeruginosa	Haemophilus parainfluenzae
Citrobacter freundii	Enterobacter asburiae	Escherichia coli (гем-;лак+)	Klebsiella pneumoniae					
Citrobacter koseri	Enterobacter cloacae	Escherichia coli (гем+;лак-)						
Citrobacter murlinae	Enterobacter kobei	Escherichia coli (гем+;лак+)						
	Enterobacter ludwigii							

Рисунок 4. Классификация микроорганизмов отдела B12 Proteobacteria

Среди микроорганизмов микроорганизмов отдела B14 Bacteroidetes были выявлены микроорганизмы родов Bacteroides (8 видов) и Parabacteroides (1 вид).

Отдел B14 Bacteroidetes	
Класс Bacteroidia	
Порядок Bacteroidales	
Семейство Bacteroidaceae	Семейство Porphyromonadaceae
Род Bacteroides	Род Parabacteroides
Bacteroides caccae	Parabacteroides distasonis
Bacteroides fragilis	
Bacteroides intestinalis	
Bacteroides massiliensis	
Bacteroides ovatus	
Bacteroides thetaiotaomicron	
Bacteroides uniformis	
Bacteroides vulgatus	

Рисунок 5. Классификация микроорганизмов отдела B14 Bacteroidetes

### ***2.3. Методы статистической обработки результатов исследования***

Статистическая обработка полученных результатов диссертационной работы проводилась с использованием Microsoft Excel и статистического программного обеспечения SPSS 23.0, Statistica 8.0 for Windows (StatSoftInc., USA).

Описательная статистика непрерывных количественных данных представлена в виде:

## Используемые статистические показатели

Нормальное распределение	Распределение, отличное от нормального
Среднее значение (M)	Медиана (Me)
Стандартное отклонение ( $\pm$ SD)	Значение верхнего (75%) и нижнего (25%) квартиля
Стандартная ошибка среднего значения (m)	

Нормальным принималось распределение, у которого критерий отличия Колмогорова–Смирнова от теоретически нормального распределения был более 0,05.

Аналитическая статистика выполнялась с использованием *t*-теста Стьюдента для количественных данных с нормальным распределением. Для сравнения двух независимых непараметрических выборок использовали критерий Манна–Уитни. Для сравнения двух зависимых непараметрических выборок использовали критерий Уилкоксона, для множественного сравнения – Фридмана. Качественные переменные сравнивались с помощью теста  $\chi^2$  (кси-квадрат, анализ таблиц сопряженности). Значение вероятности <0,05 (двусторонняя проверка значимости) демонстрировало статистическую достоверность.

Индекс биоразнообразия Маргалёфа, отражающий видовое богатство, вычислялся по следующей формуле:

$$D_{Mg} = \frac{S-1}{\ln N} - \text{формула индекса Маргалёфа, где}$$

S -число выявленных видов

N -общее число особей всех S видов.

Чем выше значение индекса, тем большим видовым богатством характеризуется сообщество.

Эмпирическая кумулятивная функция (CDF) представляет собой ступенчатую функцию, которая асимптотически приближается к 0 и 1 по вертикальной оси  $Y$  и представляет наблюдаемые значения и соответствующие процентиля данных. Ступенчатая функция увеличивается на процент, равный  $1/N$ , для каждого наблюдения в вашем наборе данных из  $N$  наблюдений. Для визуализации использовалась обратная кумулятивная функция распределения (ICDF) с логарифмической абсцисс осью.

Бинарная логистическая регрессионная модель строилась с использованием обратного метода Вальда. Многофакторный анализ выполнялся с помощью метода бинарной логистической регрессии, с построением моделей логистической регрессии. Качество построенных прогностических моделей анализировалось на основании построения ROC-кривых. Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, определялись чувствительность и специфичность теста. Полученная регрессионная модель являлась статистически значимой при  $p \leq 0,001$ .



## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### *3.1. Сравнительный анализ течения беременности, родов, послеродового периода с особенностями микробиоты кишечника у обследованных женщин*

#### *3.1.1. Клиническая характеристика обследованных женщин*

На первом этапе исследования были проанализированы особенности течения беременности, родов, послеродового периода 160 женщин, включенных в исследование, в зависимости от наличия или отсутствия послеродовых инфекционных осложнений. Основную группу составили 38 (23,75%) женщин с инфекционными осложнениями, контрольную – 122 (76,25%) – без инфекционных осложнений.

Проведённый нами анализ экстрагенитальных заболеваний у беременных женщин не выявил различий между сравниваемыми группами пациенток ( $p>0,05$ ) (таблица 4).

Гинекологические заболевания в целом чаще встречались в группе женщин без инфекционных осложнений по сравнению с женщинами с инфекционными осложнениями (62,3% и 36,8% соответственно;  $p<0,05$ ), однако при анализе отдельных нозологий различия между группами были выявлены по частоте встречаемости полипов эндометрия: 11,5% в группе женщин без инфекционных осложнений и 2,6% в группе женщин с инфекционными осложнениями ( $p<0,05$ ). Рубец на матке после операции кесарево сечение и миомэктомии наблюдался в общей выборке у 39 (24,4%) (у 7 (18,4%) и 32 (26,2%) в I и II группах соответственно).

**Анализ экстрагенитальных заболеваний у исследуемых беременных женщин**

Экстрагенитальные заболевания	I группа (n=38)	II группа (n=122)	P (Критерий Стьюдента)
Сердечно-сосудистые заболевания	3 (7,9%)	11 (9,0%)	>0,05
Варикозная болезнь вен и нижних конечностей	7 (18,4%)	17 (13,9%)	>0,05
Заболевания желудочно-кишечного тракта	5 (13,2%)	20 (16,4%)	>0,05
Заболевания органов зрения	18 (47,4%)	54 (44,3%)	>0,05
Заболевания щитовидной железы	8 (21,1%)	27 (22,1%)	>0,05
Заболевания мочевыделительной системы	4 (10,5%)	20 (16,4%)	>0,05
Болезни органов дыхания	-	4 (3,3%)	>0,05
Онкологические заболевания в анамнезе	-	2 (1,6%)	>0,05

Другие гинекологические заболевания встречались практически с одинаковой частотой. В общей выборке женщин миома матки наблюдалась у 33 (20,6%) пациенток, кисты яичников – у 15 (9,4%), лейкоплакия шейки матки – у 3 (1,9%), кандидозный вульвовагинит (КВВ) в анамнезе был у 11 (6,9%) женщин, врожденные пороки развития (ВПР) матки отмечались у 9 (5,6%) беременных, аэробный вагинит (АЭ)/бактериальный вагиноз (БВ) – у 6 (3,8%), синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – у 6 (3,8%), ИППП – у 20 (12,5%), из них вирус простого герпеса (ВПГ) – у 6 (3,8%) и вирус папилломы человека (ВПЧ) – у 3 (1,9%) женщин, эктопия шейки матки – у 46 (28,7%) и эндометриоз – у 9 (5,6%) человек (таблица 5).

**Анализ гинекологических заболеваний у исследуемых беременных женщин**

Заболевания	I группа (n=38)	II группа (n=122)	P (Критерий Стьюдента)
Полипы эндометрия*	1 (2,6%)	14 (11,5%)	>0,05
Миома матки	8 (21,1%)	25 (20,5%)	>0,05
Киста яичника	3 (7,9%)	12 (9,8%)	>0,05
Эндометриоз	2 (5,3%)	7 (5,7%)	>0,05
Эктопия и лейкоплакия шейки матки	10 (26,3%)	39 (31,9%)	>0,05
Инфекции, передающиеся половым путем	5 (13,2%)	15 (12,3%)	>0,05
Аэробный вагинит/бактериальный вагиноз	2 (5,3%)	4 (3,3%)	>0,05
Кандидозный вульвовагинит	3 (7,9%)	8 (6,6%)	>0,05
Врожденные пороки развития матки	1 (2,6%)	8 (6,6%)	>0,05
Синдром поликистозных яичников	-	6 (4,9%)	>0,05
Всего	14 (36,8%)	76 (62,3%)*	0,032

*3.1.2. Характеристика менструальной функции у обследованных женщин*

Возраст менархе был сопоставим в обеих группах женщин и составил 13 [13; 14] лет (рисунок 6).

Доля раннего, своевременного и позднего менархе у обследованных женщин была сопоставима в обеих группах и составила 10,0%, 75,6% и 14,4% соответственно. Различий между группами выявлено не было ( $p > 0,05$ ). Регулярный менструальный цикл отмечался у 36 (94,7%) женщин в группе с инфекционными осложнениями и 104 (85,2%) – в группе без инфекционных осложнений. Продолжительность менструации была одинаковой в обеих

группах - 5 [5; 5] дней, как и длительность менструального цикла - 28 [28; 28] дней.

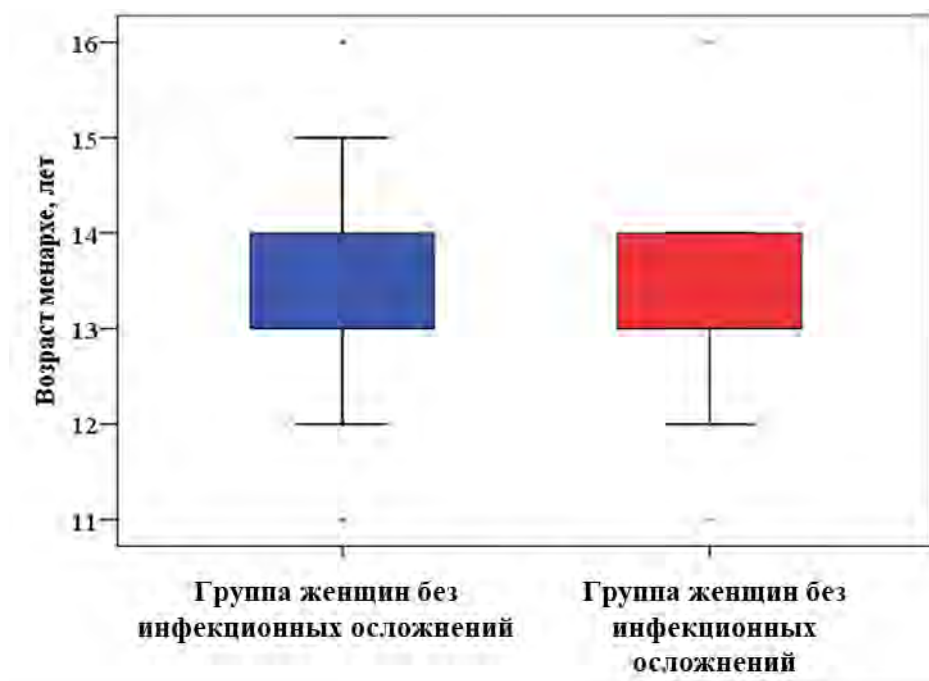


Рисунок 6 - Возраст менархе

Данные сравнительного анализа представлены в виде интегративного 95% размаха показателя без экстремальных значений и контуров, срединного диапазона, ограниченного значениями 25% и 75% квантиля, медианы

Женщины из группы с инфекционными осложнениями начали вести половую жизнь в возрасте 18 - 19 лет, а в группе без инфекционных осложнений – в 17 – 19 лет.

### 3.1.3. Особенности планирования и течения беременности у обследованных

В проведенном нами исследовании не выявлено различий в паритете в исследуемых группах ( $p > 0,05$ ). У 62 (38,75%) женщин беременность была первая (62; 38,75%), вторая беременность была у 50 женщин (31,25%), третья – у 27 (16,9%), четвертая-пятая – у 14 (8,8%) и шесть и более – у 7 (4,3%).

Обнаружено, что среди состояний, отягощающих акушерский анамнез, беременность с абортным исходом до 22 недели беременности

статистически значимо чаще наблюдался в группе женщин с послеродовыми инфекционными осложнениями по сравнению с группой женщин без инфекционных осложнений (13,2% и 2,5% соответственно;  $p < 0,05$ ) (таблица 6).

Таблица 6

**Состояния, отягощающие акушерско-гинекологический анамнез у  
исследуемых беременных женщин**

Состояния, отягощающие акушерский анамнез	I группа (n=38)	II группа (n=122)	P
Беременность с абортным исходом до 22 недели беременности	5 (13,2%)	3 (2,5%)	0,034
Преждевременные роды в анамнезе	1 (2,6%)	3 (2,5%)	>0,05

Анализ осложнений течения беременности в I триместре выявил, что угроза прерывания беременности с образованием ретрохориальной гематомы статистически значимо чаще наблюдалась среди женщин с инфекционными осложнениями по сравнению с женщинами, у которых после родов их не наблюдалось (50,0% и 21,3% соответственно;  $p < 0,05$ ). Другие осложнения, отмеченные в I триместре, встречались с одинаковой частотой ( $p > 0,05$ ) (таблица 7). Системную антибиотикотерапию в I триместре беременности получали 5 (3,1%) беременных: 2 (5,3%) из I группы и 3 (2,5%) из II.

**Осложнения течения I триместра беременности у обследованных**

Осложнения беременности	I группа (n=38)	II группа (n=122)	P (Критерий Стьюдента)
Ранний токсикоз (тошнота, рвота)	10 (26,3%)	44 (36,1%)	>0,05
Угроза прерывания беременности с образованием ретрохориальной гематомы	19 (50,0%)	26 (21,3%)	0,032
Анемия	1 (2,6%)	4 (3,3%)	>0,05
Острые респираторные вирусные инфекции	4 (10,5%)	24 (19,7%)	>0,05
Носительство стрептококк группы В или инфекции	1 (2,6%)	2 (1,6%)	>0,05
Кандидозный вульвовагинит	-	4 (3,3%)	>0,05
Бактериальный вагиноз	1 (2,6%)	3 (2,5%)	>0,05
Бессимптомная бактериурия	4 (10,5%)	9 (7,4%)	>0,05

Во II триместре беременности ОРВИ чаще развивались в группе женщин без инфекционных осложнений по сравнению с группой женщин с инфекционными осложнениями, однако полученные различия не были статистически значимыми (17,2% и 7,9% соответственно;  $p > 0,05$ ).

Анемия в данный период наблюдалась у 29 (18,1%) пациенток (у 21,1% и 17,2% женщин в I и II группах соответственно), ГАГ – у 5 (3,1%) [у 2,6% и 3,3% женщин в I и II группах соответственно], истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) – у 37 (23,1%) [у 18,4% и 24,6% женщин в I и II группах соответственно]: швы были наложены 14 (8,8%) беременным (у 7,9% и 9,0% женщин в I и II группах соответственно), акушерский пессарий установлен – 6 (3,8%) [у 2,6% и 4,1% женщин в I и II группах соответственно]. Симптомы угрожающих преждевременных родов наблюдались у 31 (19,4%)

женщины (у 26,3% и 17,2% женщин в I и II группах соответственно), КВВ – у 12 (7,5%) [у 5,3% и 8,2% женщин в I и II группах соответственно], БВ – у 5 (3,1%) [у 2,6% и 3,3% женщин в I и II группах соответственно]. Бессимптомная бактериурия была диагностирована у 28 (17,5%) женщин, причем в I группе статистически значимо чаще, чем во II ( $p < 0,05$ ).

Антибиотикотерапия была назначена 17 (10,6%) женщинам, из которых 2 (5,3%) были из I группы (во всех случаях системная антибиотикотерапия) и 15 (12,3%) из II (в 8 случаях местная и в 7 случаях системная антибиотикотерапия) ( $p > 0,05$ ). Стоит отметить, что назначение антибактериальной терапии являлось необходимой мерой при таких осложнениях беременности как бессимптомная бактериурия и иные заболевания урогенитального тракта беременной, осложнённое течение ОРВИ (таблица 8).

Таблица 8

#### Осложнения течения беременности во II триместре

Осложнения беременности	I группа (n=38)	II группа (n=122)	P (Критерий Стьюдента)
Анемия	8 (21,1%)	21 (17,2%)	$>0,05$
Гестационная артериальная гипертензия	1 (2,6%)	4 (3,3%)	$>0,05$
Истмико-цервикальная недостаточность	7 (18,4%)	30 (24,6%)	$>0,05$
Угрожающие преждевременные роды	10 (26,3%)	21 (17,2%)	$>0,05$
Острые респираторные вирусные инфекции	3 (7,9%)	21 (17,2%)	0,054
Кандидозный вульвовагинит	2 (5,3%)	10 (8,2%)	$>0,05$
Бактериальный вагиноз	1 (2,6%)	4 (3,3%)	$>0,05$
Бессимптомная бактериурия	17 (44,7%)	11 (9,0%)	0,026

В III триместре у пациенток с инфекционными осложнениями симптомы угрожающих преждевременных родов отмечались статистически значимо чаще по сравнению с женщинами без инфекционных осложнений (28,9% и 10,7% соответственно;  $p < 0,05$ ). КВВ отмечался реже, а в группе женщин без инфекционных осложнений, однако значимых различий выявлено не было (2,6% и 10,7% соответственно;  $p > 0,05$ ).

Таблица 9

### Осложнения течения беременности в III триместре

Осложнения во время беременности	I группа (n=38)	II группа (n=122)	P (Критерий Стьюдента)
Анемия	24 (63,2%)	75 (61,5%)	$>0,05$
Гестационная артериальная гипетензия	2 (5,3%)	8 (6,6%)	$>0,05$
Преэклампсия умеренная	3 (7,9%)	3 (2,5%)	$>0,05$
Синдром задержки развития плода	2 (5,3%)	3 (2,5%)	$>0,05$
Угрожающие преждевременные роды	11 (28,9%)	13 (10,7%)	0,042
Многоводие	-	6 (4,9%)	$>0,05$
Маловодие	3 (7,9%)	6 (4,9%)	$>0,05$
Острые респираторные вирусные инфекции	1 (2,6%)	5 (4,1%)	$>0,05$
Носительство СГВ или инфекции	9 (24%)	12 (10%)	$>0,05$
Кандидозный вульвовагинит	1 (2,6%)	13 (10,7%)	0,058
Бактерильный вагиноз	1 (2,6%)	4 (3,3%)	$>0,05$

Суммарно анемия была выявлена более, чем в половине случаев (61,9%;  $n=99$ ) в обеих группах (у 63,2% и 61,5% женщин в I и II группах



соответственно), ГАГ наблюдалась у 10 (6,3%) женщин (ГАГ у 5,3% и 6,6% женщин в I и II группах соответственно), умеренная преэклампсия – у 6 (3,8%) [у 7,9% и 2,5% женщин в I и II группах соответственно], синдром задержка развития плода (СЗРП) – у 5 (3,1%) [у 5,3% и 2,5% женщин в I и II группах соответственно], многоводие – у 6 (3,8%) [у 0% и 4,9% женщин в I и II группах соответственно], маловодие – у 9 (5,6%) [у 7,9% и 4,9% женщин в I и II группах соответственно], ОРВИ – у 6 (3,8%) [у 2,6% и 4,1% женщин в I и II группах соответственно], носительство СГВ или инфекция – у 21 (13%) [у 24% и 10% женщин в I и II группах соответственно], БВ – у 5 (3,1%) беременных (у 2,6% и 3,3% женщин в I и II группах соответственно). Антибиотикопрофилактику получали 22 (13,8%) женщины: 5 (13,2%) из I группы и 17 (13,9%) из II (таблица 9).

В результате нашего анализа полученные анамнестические данные позволяют сделать выводы и описать ряд особенностей, присущих когорте беременных женщин, находящихся в группе риска по развитию инфекционно-воспалительных осложнений в послеродовом периоде – наличие беременности с абортивным исходом до 22 недели беременности. Акушерская история данной беременности сопровождается угрозой прерывания беременности с образованием ретрохориальной гематомы в I триместре беременности, бессимптомной бактериурией во II триместре и угрожающими преждевременными родами в III триместре беременности.

#### *3.1.4. Особенности родов и послеродового периода у обследованных*

Срок родоразрешения у женщин I группы составил 39,05 [37,4; 40,4] недель, а у женщин II группы 39,5 [38,6; 40,2] недель. Роды были индуцированы в 9,4% (n=15) случаев. Длительность родов составила 6,67 [5,69; 7,29] и 6,0 [4,83; 7,17] часов в I и II группах соответственно ( $p < 0,05$ ), а безводного промежутка – 3,29 [1,68; 4,98] и 2,5 [2,23; 3,11]. Частота разрывов

промежности у пациенток составила 55,6% (n=89), кровопотеря - 351 [243; 396] мл (таблица 10).

Таблица 10

### Особенности родов у обследованных

Особенности родов	I группа (n=38)	II группа (n=122)	P (Критерий Стьюдента)
Срок родоразрешения (недели)	39,05 [37,4; 40,4]	39,5 [38,6; 40,2]	>0,05
Индукция родов	2 (5,3%)	13 (10,7%)	>0,05
Частота разрывов промежности	21 (55,3%)	68 (55,7%)	>0,05
Объем кровопотери (мл)	337 [283; 411]	372 [239; 371]	>0,05

Примечание: данные для срока родоразрешения и объема кровопотери представлены в виде средней квантили 50% и нижний и верхний квантили [25%/75%]

Остатки плацентарной ткани были выявлены у 1 (0,6%) участницы исследования в I группе.

Клинический анализ крови у женщин после родов выявил статистически значимое повышение уровня лейкоцитов, увеличение как абсолютного количества нейтрофилов так и в процентном соотношении, а также незрелых гранулоцитов в процентном значении, снижение уровня абсолютного количества лимфоцитов и в процентном значении, гемоглобина и тромбоцитов у женщин из группы развивших инфекционные послеродовые осложнения по сравнению с группой женщин без инфекционных послеродовых осложнений ( $p < 0,05$ ) [таблица 11].

В группе женщин с послеродовыми инфекционными осложнениями антибиотикотерапия была назначена в 100% случаев, тогда как в группе женщин без инфекционных осложнений ни одна женщина не нуждалась в ее проведении.

**Особенности общего анализа крови у обследованных на 3-и сутки после  
родоразрешения**

Показатели общего анализа крови	Женщины I группы (n=38)	Женщины II группы (n=122)	P (Критерий Манна-Уитни)
Лейкоциты (x 10 <sup>9</sup> /л)	15,01 [11,51; 17,22]	10,53 [9,25; 11,96]	<0,001
Лимфоциты абс.	1,4 [1,13; 1,86]	2,29 [1,87; 2,71]	<0,001
Лимфоциты %	9,8 [6,4; 16,0]	21,3 [17,65; 25,6]	<0,001
Гемоглобин (г/л)	104 [91; 109]	113 [100,5; 121]	0,001
Нейтрофилы абс.	11,79 [7,11; 14,04]	7,19 [6,06; 8,24]	<0,001
Нейтрофилы %	79,6 [74,7; 86,0]	68,4 [63; 72,15]	<0,001
Незрелые гранулоциты абс.	0,08 [0,06; 0,22]	0,04 [0,03; 0,07]	<0,001
Незрелые гранулоциты отн.	0,5 [0,4; 0,9]	0,3 [0,3; 0,6]	0,001
Тромбоциты (тыс)	237 [200; 273]	245 [205,5; 294]	>0,05

Примечание: данные представлены в виде средний квартиль 50% и нижний и верхний квартили [25%/75%]

В результате в группе женщин с послеродовыми инфекционными осложнениями длительность антибиотикотерапии в среднем составила 5 [5; 7] суток.

### *3.1.5. Особенности микробиоты влагалища и кишечника у обследованных беременных*

С целью проведения оценки зависимости между дисбиотическими нарушениями кишечной и вагинальной микробиоты в период беременности и развитием инфекции в послеродовом периоде у родильниц нами проведено

комплексное микробиологическое исследование кишечной и вагинальной микробиоты беременных женщин в III триместре беременности. Всем женщинам проводился сбор кишечного содержимого и влагалищного отделяемого на микробиологическое исследование для идентификации полного спектра микроорганизмов культуральным методом с последующей идентификацией всех выделенных микроорганизмов MALDI-TOF-MS анализом.

### *3.1.5.1. Особенности микробиоты влагалища беременных*

Нами проведено комплексное микробиологическое исследование отделяемого влагалища женщин I (n=38) и II (n=122) групп. Критерием нормы считали результаты, полученные в соответствии с интегральной оценкой состояния микробиоты влагалища и диагностикой оппортунистических инфекций А.С. Анкирской и В.В. Муравьевой (2020), которые основывались в том числе и на культуральном исследовании вагинального отделяемого [6].

Нормоценозом при культуральном исследовании считали:

- наличие общей микробной обсемененности в количестве 6-8 Lg КОЕ/мл;
- абсолютное преобладание лактобацилл;
- отсутствие УПМ или возможность их наличия в низком титре (<4 Lg КОЕ/мл).

В результате нормоценоз был выявлен только у 7 (18,4%) основной и у 57 (46,7%) женщин контрольной группы ( $\chi^2=9,669$ ;  $p=0,002$ ) (рисунок 7).

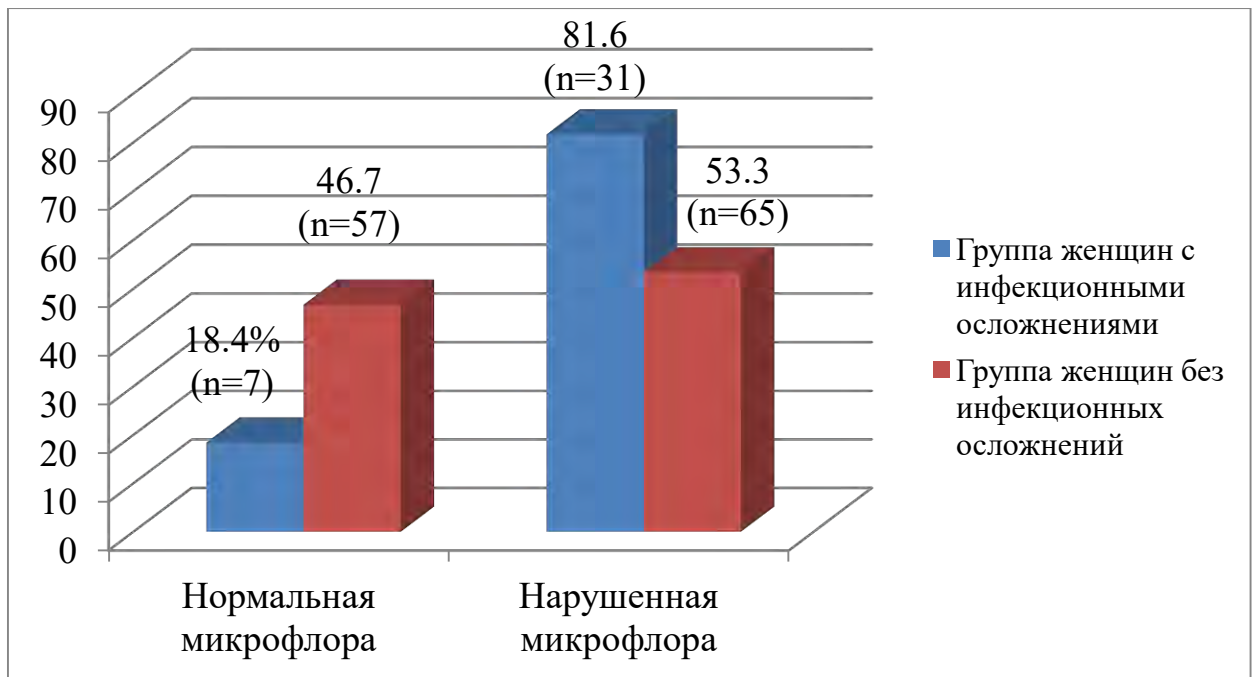


Рисунок 7. Сравнение состояния влагалищной микрофлоры женщин в зависимости от инфекционных осложнений

На рисунках 8 и 9 представлено видовое распределение микроорганизмов, выделенных из отделяемого влагалища женщин с и без инфекционных осложнений.

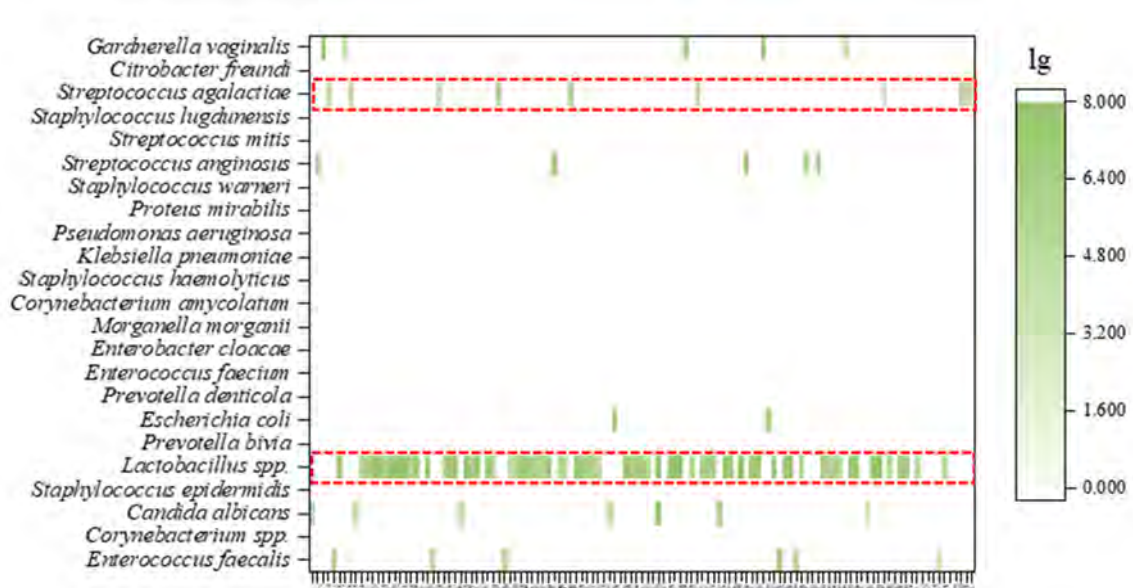


Рисунок 8. Тепловая карта видового разнообразия микроорганизмов микробиоты влагалища в группе женщин без инфекционных осложнений (n=122)

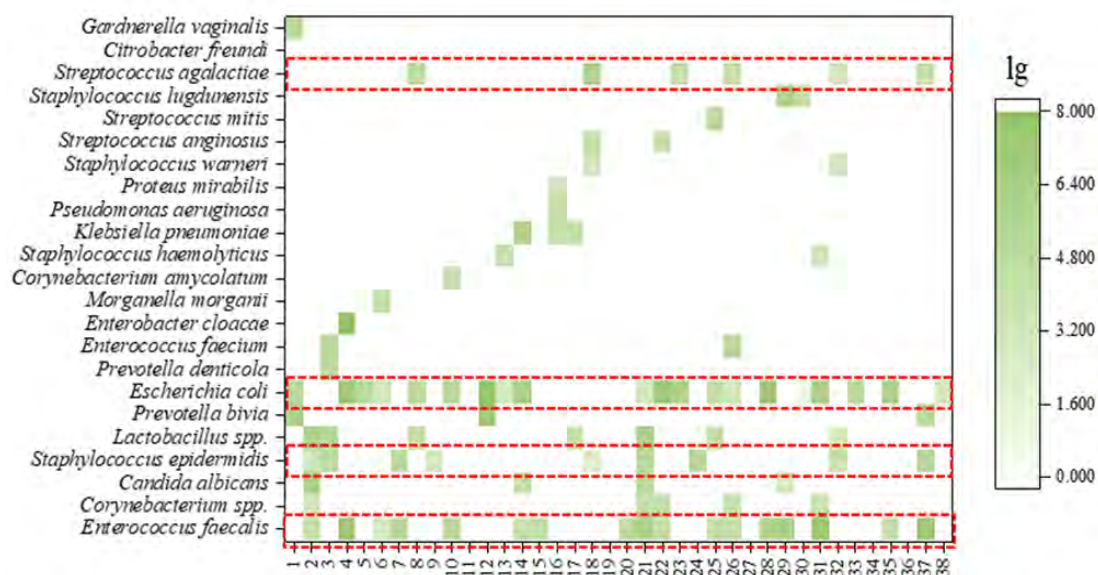


Рисунок 9. Тепловая карта видового разнообразия микроорганизмов микробиоты влагалища в группе женщин с инфекционными осложнениями (n=38)

В микробиоте влагалища выявлено снижение видов *Lactobacillus spp.* среди пациенток с инфекционными осложнениями по сравнению с женщинами без них: *Lactobacillus crispatus* (2,6% и 17,2%, соответственно), *Lactobacillus gasseri* (2,6% и 20,7%, соответственно), *Lactobacillus iners* (2,6% и 12,9%, соответственно), *Lactobacillus jensenii* (2,6% и 26,1%, соответственно), *Lactobacillus rhamnosus* (0% и 9,8%, соответственно).

Значимым показателем, который характеризует состав микробиоты, является ее видовое разнообразие. В группе родильниц с осложненным течением послеродового периода было выявлено 22 вида микроорганизмов, а в группе нормы 7. Анализ видового разнообразия микроорганизмов микробиоты влагалища продемонстрировал, что у пациенток II группы (без инфекционных осложнений) микрофлора была богата *Lactobacillus spp.* (нормофлора влагалища; отсутствовали у 13,1% женщин), тогда как в I группе женщин (с инфекционными осложнениями) отмечалось снижение данных микроорганизмов (отсутствовали у 86,8% женщин), что сопровождалось появлением и/или повышением титра таких микроорганизмов как *E. coli*

(52,6% и 3,3% у женщин с и без инфекционных осложнений соответственно;  $p < 0,05$ ), *E. faecalis* (44,7% и 3,3% у женщин с и без инфекционных осложнений соответственно;  $p < 0,05$ ), относящихся к представителям нормобиоты кишечника) и *S. agalactiae* (26,3% и 0,8% у женщин с и без инфекционных осложнений соответственно;  $p < 0,05$ ). Так же смещение баланса вагинальной микробиоты в сторону дисбиотических процессов способствовало росту УПМ (рисунок 10).

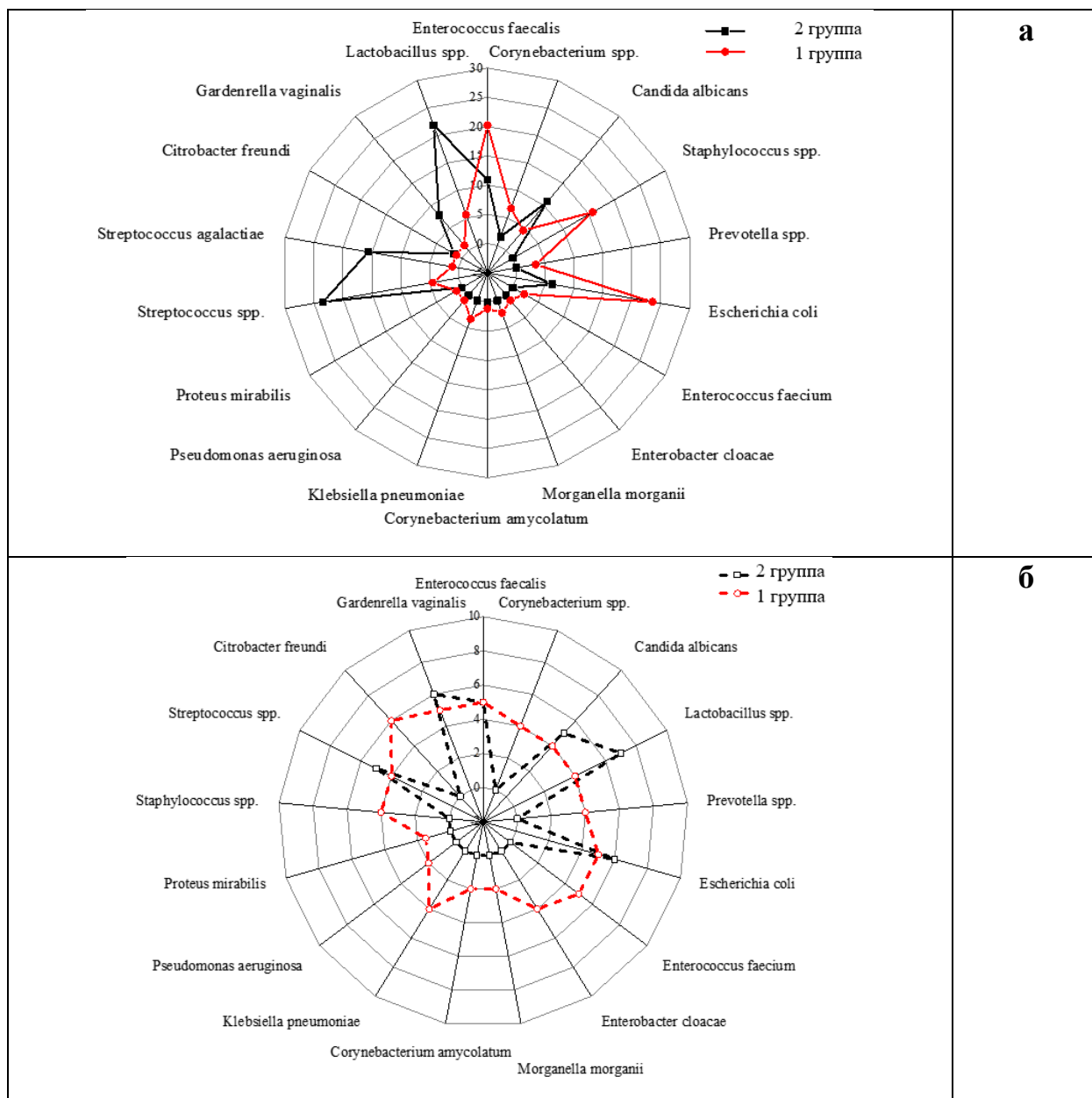


Рисунок 10. Радарная диаграмма видового разнообразия микроорганизмов микробиоты влагалища [частоты встречаемости (а) микроорганизмов и их титров (б)] у женщин с и без инфекционных осложнений

В зависимости от инфекционного осложнения во влагалищном отделяемом выделялись различные микроорганизмы. Так, при субинволюции матки у женщин были выделены *E. faecalis*, *E. coli*, *S. mitis*, *S. epidermidis*, *P. bivia*, *C. amycolatum*, *G. vaginalis*, при этом у 6 из 17 женщин (35,3%) отмечалось одновременное наличие *E. faecalis* и *E. coli*. Характерными микроорганизмами, выявляемыми при эндометрите, были *E. faecalis*, *E. coli*, *P. bivia*, *K. pneumoniae*, *E. faecium*, *C. albicans*, *S. epidermidis*, а у 2 из 9 (22,2%) женщин также как и при субинволюции наблюдалось одновременное наличие *E. faecalis* и *E. coli*. При гипертермии были выявлены такие микроорганизмы как *E. faecalis*, *E. coli*, *P. bivia*, *E. faecium*, *C. albicans*, *S. epidermidis*, *C. amycolatum*, *E. cloacae*, *S. warneri*, *S. lugdunensis*, *M. morgani*, *S. agalactiae*. Одновременное наличие *E. faecalis* и *E. coli* во влагалищном отделяемом при развитии гипертермии отмечалось в 3 из 9 (33,3%) случаев. У женщин с несостоятельностью шва на промежности после эпизиотомии в вагинальной микробиоте были выделены *C. albicans*, *S. epidermidis*, *E. coli*.

Интересным явился факт, что *Streptococcus agalactiae*, один из основных возбудителей инфекционно-воспалительных осложнений течения беременности и послеродового периода у женщин, а также ранних неонатальных инфекций у новорожденных, редко выявлялся во влагалищном биотопе женщин обеих групп, это объясняется тем, что всем женщинам проводился скрининг на носительство стрептококка группы В в 35-37 недель гестации, с последующей антибиотикопрофилактикой перед или во время родов, поэтому в нашем исследовании данный микроорганизм не являлся основным возбудителем инфекционно-воспалительных заболеваний ни у матери, ни у новорожденных.

### 3.1.5.2. Особенности микробиоты кишечника у обследованных

Параллельно нами проведен анализ микробиоты кишечника женщин. Оценку полученных результатов проводили в соответствии с критериями,



обозначенными в Отраслевом стандарте "Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника" 2003 года., в соответствии с которым:

«Под дисбактериозом кишечника понимают клинико-лабораторный синдром, связанный с изменением качественного и/или количественного состава микрофлоры кишечника с последующим развитием метаболических и иммунологических нарушений с возможным развитием желудочно-кишечных расстройств.

Соотношение разнообразных популяций микробов отдельных органов и систем, поддерживающее биохимическое, метаболическое и иммунологическое равновесие, необходимое для сохранения здоровья человека, называют нормофлорой.

В толстой кишке у здорового человека количество микроорганизмов составляет  $10^{11} - 10^{12}$  КОЕ/г фекалий. Преобладают анаэробные виды бактерий (90-95% всего состава): бифидобактерии, бактероиды, лактобактерии, вейлонеллы, пептострептококки, клостридии. Около 5-10% микрофлоры толстого кишечника представлено аэробами: кишечной палочкой, лактозонегативными энтеробактериями (протей, энтеробактер, цитробактер, серрации и др.), энтерококками (фекальные стрептококки), стафилококками, дрожжеподобными грибами».

В результате исследования выявлено, что прокариоты с грамположительным типом клеточной стенки (отдел B13 Firmicutes) рода *Lactobacillus* статистически значимо реже выявлялись в группе женщин с инфекционными осложнениями по сравнению с группой женщин без инфекционных осложнений ( $p < 0,05$ ) (рисунок 11; приложение А, таблица 1).

Установлено снижение таксономического богатства микробиоты кишечника у пациенток с инфекционными осложнениями по сравнению с женщинами без инфекционных осложнений, в первую очередь за счет снижения или исчезновения *Parabacteroides* spp., *Bacteroides* spp. и *Enterobacter* spp.

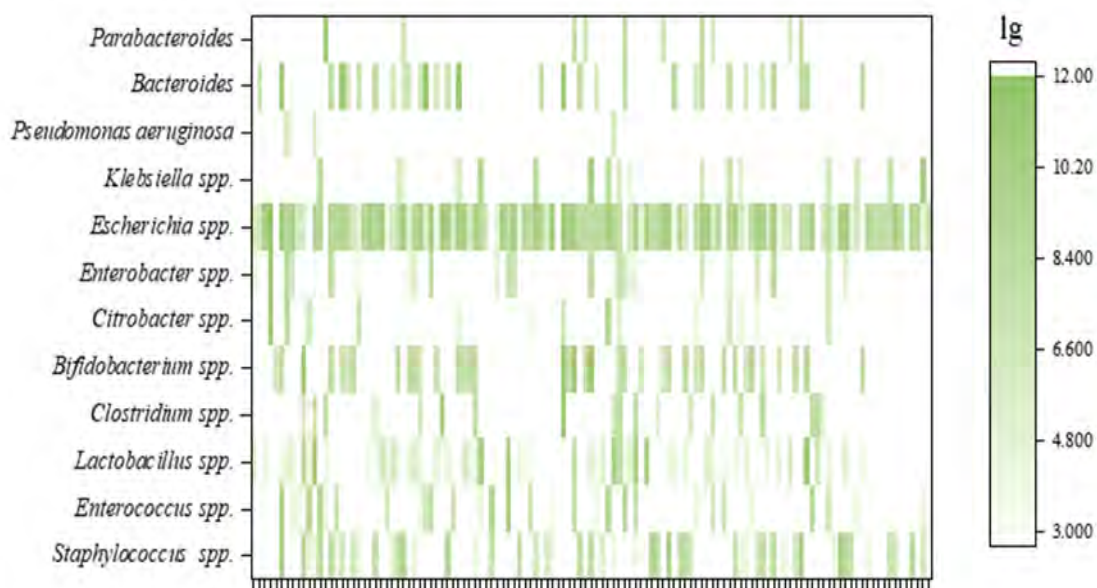


Рисунок 11. Тепловая карта разнообразия микроорганизмов микробиоты кишечника в группе женщин без инфекционных осложнений (n=122)

На рисунке 12 представлено разнообразие микроорганизмов микробиоты кишечника в группе женщин с инфекционными осложнениями.

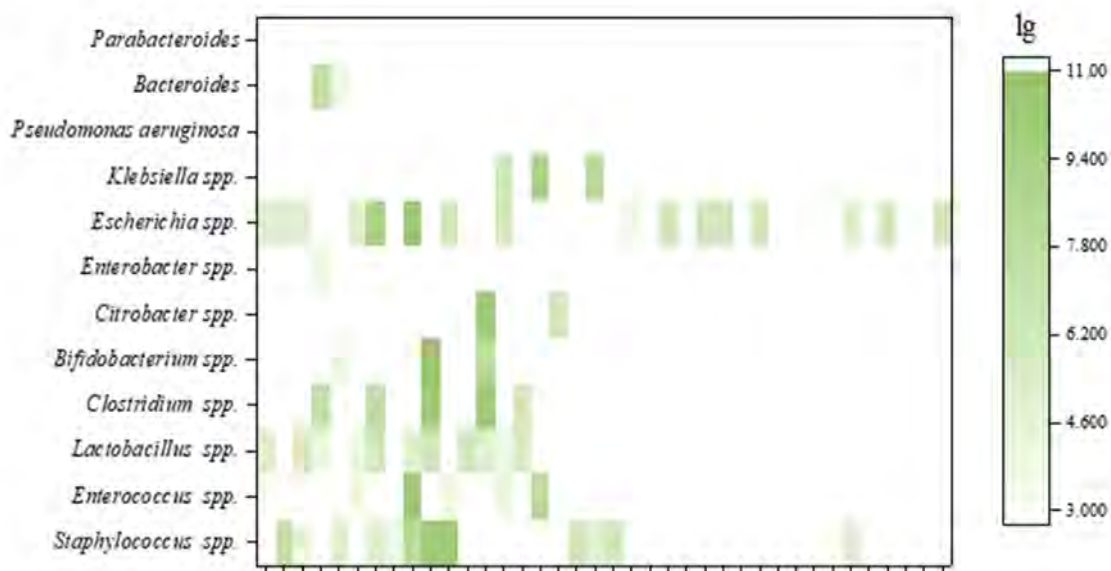


Рисунок 12. Тепловая карта разнообразия микроорганизмов микробиоты кишечника в группе женщин с инфекционными осложнениям (n=38)

Как было указано выше, в нашем исследовании *Streptococcus agalactiae* (СГВ) не явился основным возбудителем ранних инфекционных осложнений, так как на сегодняшний день вызываемые им инфекции являются управляемыми в акушерско-гинекологической практике, посредством проведения скрининга беременных в 35-37 недель и своевременной антибиотикопрофилактике в случае его обнаружения.

Анализ титра прокариот с грамположительным типом клеточной стенки (отдел B13 Firmicutes) не выявил значимых различий между женщинами I и II групп (рисунок 13; приложение А, таблица 2).

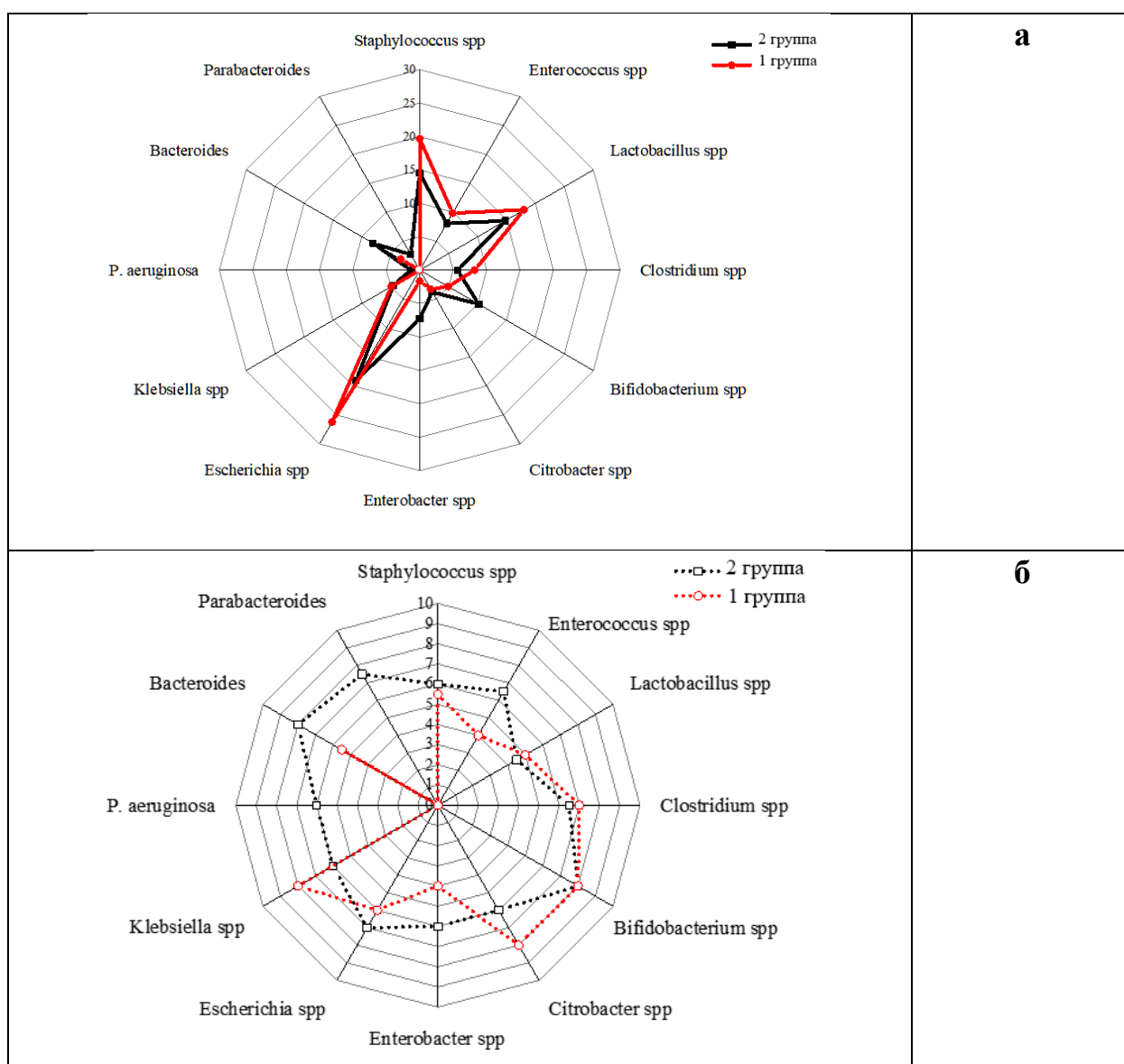


Рисунок 13. Радарная диаграмма видового разнообразия микроорганизмов микробиоты кишечника [частоты встречаемости (а) микроорганизмов и их титров (б)] у женщин с и без инфекционных осложнений

Выявлено, что актинобактерии (отдел B24 Actinobacteria; класс Actinobacteria) рода *Bifidobacterium* в I группе в микробиоте кишечника обнаруживались статистически значимо реже по сравнению со II группой ( $p < 0,05$ ) (приложение А, таблица 3). Различий по титру выделенных актинобактерий (отдел B24 Actinobacteria; класс Actinobacteria) рода *Bifidobacterium* между женщинами из групп с и без инфекционных осложнений выявлено не было ( $p > 0,05$ ) (приложение А, таблица 4).

Кроме того, в проведенном исследовании выявлено, что протеобактерии (Отдел B12 Proteobacteria; класс Gammaproteobacteria) рода *Enterobacter* статистически значимо реже обнаруживались в микробиоте кишечника женщин с инфекционными осложнениями по сравнению с женщинами без инфекционных осложнений ( $p < 0,05$ ) (приложение А, таблица 5). Нами обнаружено, что частота выявления протеобактерий (Отдел B12 Proteobacteria; класс Gammaproteobacteria) рода *Escherichia* была выше в группе женщин без инфекционных осложнений, их титр был незначительно ниже в группе женщин с инфекционными осложнениями по сравнению с группой женщин без инфекционных осложнений ( $p < 0,05$ ) (приложение А, таблица 6).

В ходе исследования оказалось, что бактероиды (Отдел B14 Bacteroidetes; Класс Bacteroidia; Порядок Bacteroidales) рода *Bacteroides* и *Parabacteroides* статистически значимо реже выявлялись в микробиоте кишечника женщин с инфекционными осложнениями по сравнению с группой женщин без инфекционных осложнений ( $p < 0,05$ ) (приложение А, таблица 7). Однако, в связи с незначительным объемом выборки обнаруженных бактероидов (Отдел B14 Bacteroidetes; Класс Bacteroidia; Порядок Bacteroidales), сравнить их титр в группах женщин не представлялось возможным (приложение А, таблица 8).

Нами показано, что в составе микробиоты кишечника женщин с инфекционными осложнениями статистически значимо чаще отсутствовали такие микроорганизмы как *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Bacteroides* spp. по сравнению с группой женщин без инфекционных осложнений ( $p < 0,05$ ) (таблица 12).

**Микроорганизмы, отсутствующие в составе микробиоты кишечника  
женщин, в зависимости от наличия инфекционных осложнений**

Род микроорганизма	I группа (n=38)	II группа (n=122)	P (Критерий Стьюдента)
<i>Bifidobacterium</i> spp.	35 (92,1%)	61 (50%)	0,037
<i>Lactobacillus</i> spp.	27 (71,7%)	53 (43,4%)	0,029
<i>Bacteroides</i> spp.	32 (84,2%)	54 (44,3%)	0,003
<i>Escherichia</i> spp.	21 (55,3%)	39 (32,0%)	0,021

На рисунке 14 показано статистически значимое снижение индекса разнообразия микроорганизмов (Манна Уитни тест,  $***p < 0,001$ ). Сравнение кумулятивных функций распределения видов микроорганизмов статистически значимого различия не показал (тест Колмогорова – Смирнова, ns  $p > 0,05$ ).

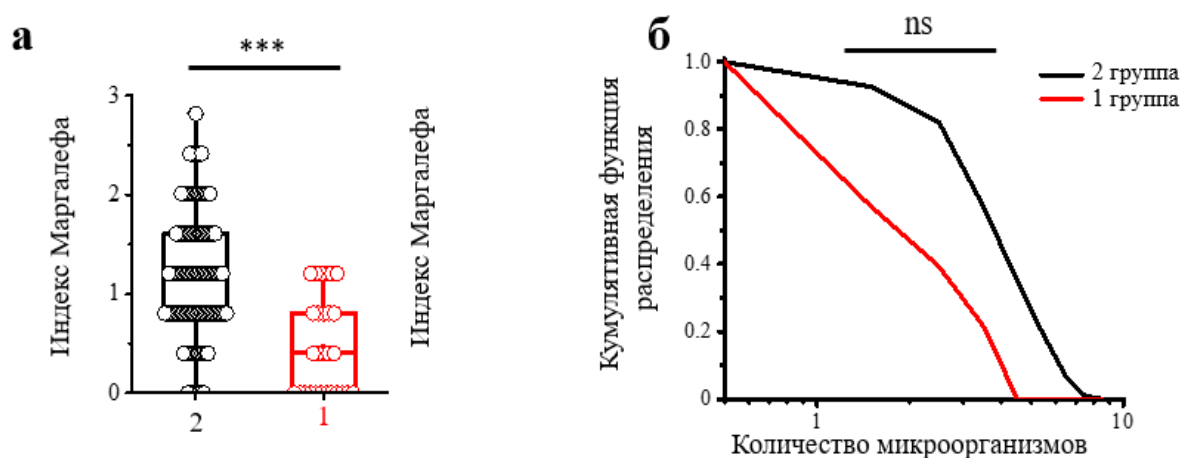


Рисунок 14. Сравнение индекса видового богатства Маргалефа (а) и кумулятивная функция распределения (б) микроорганизмов интестинального отделяемого у женщин

Нами было идентифицировано, что абсолютное количество условно патогенных изолятов микроорганизмов в кишечной микробиоте женщин с неосложненным течением послеродового периода составило 360, а у родильниц, развивших послеродовые инфекционно-воспалительные

осложнения 61. У родильниц, не развивших послеродовые инфекционно-воспалительные осложнения число видов микроорганизмов, составило 179, в то время как у женщин с осложнённым течением послеродового периода 50.

Анализ видового состава микроорганизмов во влагалище и кишечнике женщин с инфекционными осложнениями (I группа) продемонстрировал, что среди 20 женщин, у которых *E. coli* выявлена в кишечнике, данный микроорганизм был выявлен у 11-ти (55%) пациенток во влагалище, что не является нормофлорой для данного биотопа. *E. faecalis*, который выявлен у всех женщин в кишечном отделяемом, у 18 (47,4%) женщин обнаружен в вагинальном отделяемом. Микроорганизмы рода *Klebsiella* отмечались у 7 женщин в кишечнике, из них у 3 женщин в влагалищной микробиоте (42,9%). При этом, во влагалищном отделяемом по 1 из данных микроорганизмов присутствовали у 22 (57,9%) женщин и по 2 – у 5 (13,2%), а в кишечном – по одному у 13 (34,2%) [*E. faecalis*], по 2 – у 23 (60,5%) и по 3 микроорганизма – у 2 (5,3%) женщин.

Данные микроорганизмы в 100% случаях присутствовали в кишечной микробиоте и являются абсолютной нормой для кишечника. Из 14 женщин, у которых во влагалище высевались *Staphylococcus* spp., в кишечной микробиоте данные микроорганизмы присутствовали у 6 (42,8%) женщин. Нами отмечена корреляция между нарушением состава микробиоты кишечника беременных женщин, проявлявшегося в виде снижения видового разнообразия, отсутствия микроорганизмов родов *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterobacter* и *Bacteroides*, а также увеличения популяции *E.coli*, *E. faecalis* и *S. agalactiae*, с колонизацией вагинального биотопа микроорганизмами из группы кишечных бактерий.

При наличии во влагалище женщин I группы (с инфекционными осложнениями) других УПМ: *Corynebacterium* spp., *C. albicans*, *Prevotella* spp., *Morganella* spp., *Proteus mirabilis* не коррелировало с их обнаружением в кишечной микробиоте.

Таким образом, развитие послеродовых инфекционных осложнений у женщин чаще сопряжено с отсутствием во влагалищном отделяемом прокарриот с грамположительным типом клеточной стенки рода *Lactobacillus*, а в кале таких микроорганизмов как *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Bacteroides* spp. и *Escherichia* spp. В свою очередь каскад дисбиотических нарушений как в кишечной, так и в вагинальной микробиоте способствует росту УПМ, что является отправной точкой в развитии инфекционно-воспалительных осложнений в послеродовом периоде.

### **3.2. Сравнительный анализ течения беременности, родов, послеродового периода у обследованных женщин с особенностями состава микробиоты кишечника у новорожденных в раннем неонатальном периоде**

У 160 женщин, включенных в исследование, родилось 167 новорожденных, которые также были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия у них инфекционных осложнений в раннем неонатальном периоде. Группу новорожденных с инфекционными осложнениями составили 29 детей (17,4%), группу без инфекционных осложнений – 138 (82,6%). Первой задачей стал поиск особенностей течения беременности, родов, послеродового периода женщин, у детей которых развились инфекционные осложнения.

#### *3.2.1. Особенности планирования и течения беременности у женщин, в зависимости от наличия или отсутствия инфекционных осложнений у новорожденных в раннем неонатальном периоде*

Нами проспективно проанализированы особенности планирования и течения беременности женщин, у новорожденных которых развились и не развились инфекционные осложнения в раннем неонатальном периоде:

1 группа – 29 новорожденных, у которых развились инфекционные осложнения

2 группа - 138 новорожденных, у которых инфекционные осложнения не развились.

В результате проведенного анализа выявлено, что у 23 (79,3%) женщин, чьи новорожденные составили I группу (дети с инфекционными осложнениями) беременность наступила естественным способом зачатия и у 6 (20,7%) – с применением ВРТ. Среди женщин, чьи новорожденные дети составили II группу (дети без инфекционных осложнений) ВРТ проводилось значительно реже ( $n=12$ ), чем в I группе (8,7% и 20,7% соответственно;  $p<0,05$ ), а естественный способ зачатия отмечен у 126 (91,3%) женщин, родивших детей II группы.

У большинства матерей обследованных новорожденных беременность по счету была первой ( $n=66$ ; 39,5%), вторая по счету беременность была у 52 (31,7%) женщин, третья – у 26 (15,6%), четвертая – у 9 (5,4%), пятая – у 5 (3,0%), шестая – у 7 (4,2%) и восьмая – у 1 (0,6%) женщины (из группы новорожденных без инфекционных осложнений). Различий между группами новорожденных с и без инфекционных осложнений по количеству беременностей у матерей нами не выявлено ( $p>0,05$ ).

Женщины, у детей которых развились инфекционные осложнения, статистически значимо чаще имели в анамнезе состояния, отягощающие акушерский анамнез ( $n=19$ ; 65,5%) по сравнению с матерями детей из II группы (без инфекционных осложнений) ( $n=48$ ; 34,8%) ( $p<0,05$ ). Так, беременность с abortивным исходом до 22 недель отмечалась в 2,1 раза чаще ( $p<0,05$ ) по сравнению с матерями детей II группы. Преждевременные роды в анамнезе наблюдались в 2,9% ( $n=4$ ) случаев у матерей I группы новорождённых, что было статистически не значимо ( $p>0,05$ ) по сравнению со II группой новорожденных, у матерей которых преждевременные роды в анамнезе отсутствовали (таблица 13).



В I триместре беременности наиболее часто встречающимся осложнением у женщин был токсикоз, который наблюдался у 58 (34,7%) матерей обследуемых новорожденных, однако статистически значимых различий по частоте его встречаемости в обеих группах новорожденных не выявлено ( $p>0,05$ ). Угроза прерывания беременности с образованием ретрохориальной гематомы диагностирована у 45 (28,1%) женщин, при этом у женщин, дети которых развили инфекционные осложнения в 3,2 раза чаще по сравнению с женщинами II группы новорожденных ( $p<0,05$ ). Анемия наблюдалась лишь у 5 (3,0%) женщин, ОРВИ – у 28 (16,8%), носительство СГВ или инфекции – у 3 (1,8%), КВВ – у 4 (2,4%) и БВ – у 4 (2,4%) женщин.

Таблица 13

**Отягощенный акушерский анамнез матерей новорожденных с и без инфекционных осложнений в раннем неонатальном периоде**

Состояния, отягощающие акушерский анамнез	Новорожденные I группы (n=29)	Новорожденные II группы (n=138)	P (Критерий Стьюдента)
Беременность с абортным исходом до 22 недель	19 (65,5%)	44 (31,8%)	0,026
Преждевременные роды в анамнезе	-	4 (2,9%)	>0,05

Антибиотикотерапия проводилась 5 (3,0%) женщинам, при этом статистически значимых различий по указанным осложнениям между группами не выявлено (I группа 1 (3,4%) и II группа 4 (2,9%) женщин соответственно) (таблица 14).

При оценке осложнений течения беременности во II триместре различия между женщинами детей I – II групп наблюдались по таким осложнениям как угрожающие преждевременные роды, БВ и аэробный вагинит, которые отмечались у 33 (19,8%) и 5 (3,0%) матерей соответственно и в 3,1 и 7,4 раза

чаще наблюдались у матерей группы новорожденных с инфекционными осложнениями ( $p < 0,05$ ). Анемия была диагностирована у 30 (18,0%) женщин, ГАГ – у 6 (3,6%), ИЦН – у 39 (23,4%), симптомы угрожающих преждевременных родов – у 33 (19,8%), ОРВИ – у 27 (16,2%), КВВ – у 12 (7,2%) женщин.

Таблица 14

**Осложнения течения беременности в I триместре у женщин,  
в зависимости от наличия или отсутствия инфекционных осложнений у  
их детей**

Осложнения беременности	Новорожденные I группы (n=29)	Новорожденные II группы (n=138)	p (Критерий Стьюдента)
Токсикоз	19 (65,5%)	90 (65,2%)	$>0,05$
Угроза прерывания беременности с образованием ретрохориальной гематомы	18 (62,1%)	27 (19,6%)	0,012
Анемия	-	5 (3,6%)	$>0,05$
Острые респираторные вирусные инфекции	3 (10,3%)	25 (18,1%)	$>0,05$
Носительство СГВ или инфекции	1 (3,4%)	2 (1,4%)	$>0,05$
Кандидозный вульвовагинит	1 (3,4%)	3 (2,2%)	$>0,05$
Бактериальный вагиноз	-	4 (2,9%)	$>0,05$

Хирургическая коррекция ИЦН путём наложения швов на шейку матки проведена 14 (8,4%) женщинам, а акушерские пессарии – 7 (4,2%). Антибиотикотерапию во II триместре беременности получали 19 (11,4%) женщин: 6 (20,7%) из I группы и 13 (9,4%) из II таблицы 15.

**Осложнения течения беременности во II триместре у женщин,  
в зависимости от наличия или отсутствия инфекционных осложнений у  
их детей**

Осложнения во время беременности	Новорожденные I группы (n=29)	Новорожденные II группы (n=138)	p (Критерий Стьюдента)
Анемия	4 (13,8%)	26 (18,8%)	>0,05
Гестационная артериальная гипертензия	3 (10,3%)	3 (2,2%)	>0,05
Истмико-цервикальная недостаточность	9 (31,0%)	30 (21,7%)	>0,05
Угрожающие преждевременные роды	13 (44,8%)	20 (14,5%)	0,036
Острые респираторные вирусные инфекции	3 (10,3%)	24 (17,4%)	>0,05
Кандидозный вульвовагинит	2 (6,9%)	10 (7,2%)	>0,05
Бактериальный вагиноз и аэробный вагинит	3 (10,3%)	2 (1,4%)	0,043

В III триместре беременности ГАГ наблюдалась у 11 (6,6%) женщин, при этом у матерей в I группе новорожденных в 8,3 раза чаще по сравнению с матерями II группы новорожденных ( $p < 0,05$ ). Симптомы угрожающих преждевременных родов отмечались у 27 (16,2%) женщин, в группе детей с инфекционными осложнениями в 3,8 раза чаще по сравнению с группой новорожденных без инфекционных осложнений ( $p < 0,05$ ). По остальным осложнениям, наблюдающимся в III беременности различий между группами не выявлено.

Среди всей обследуемой выборки анемия была диагностирована у 64 (38,3%) женщин, умеренная преэклампсия – у 6 (3,6%), синдром задержки развития плода – у 6 (3,6%), многоводие – у 6 (3,6%), маловодие – у 9 (5,4%), ОРВИ – у 6 (3,6%), носительство СГВ или инфекции, вызванные СГВ – у 10 (6%), КВВ – у 14 (8,4%), БВ – у 5 (3,0%) женщин. Антибиотикотерапия была

назначена 22 (13,2%) женщинам: 5 (17,2%) из I и 17 (12,3%) из II группы (таблица 16).

Таблица 16

**Осложнения течения беременности в III триместре у женщин,  
в зависимости от наличия или отсутствия инфекционных осложнений у  
их детей**

Осложнения во время беременности	Новорожденные I группы (n=29)	Новорожденные II группы (n=138)	P (Критерий Стьюдента)
Анемия	10 (34,5%)	54 (39,1%)	>0,05
Гестационная артериальная гипертензия	7 (24,1%)	4 (2,9%)	<0,001
Преэклампсия умеренная	2 (6,9%)	4 (2,9%)	>0,05
Синдром задержки развития плода	3 (10,3%)	3 (2,2%)	>0,05
Угрожающие преждевременные роды	12 (41,4%)	15 (10,9%)	0,034
Внутрипечёночный холестаз	2 (6,9%)	4 (2,9%)	>0,05
Многоводие	2 (6,9%)	4 (2,9%)	>0,05
Маловодие	1 (3,4%)	8 (5,8%)	>0,05
Острые респираторные вирусные инфекции	1 (3,4%)	5 (3,6%)	>0,05
Носительство СГВ или инфекции	3 (10,3%)	7 (5,1%)	>0,05
Кандидозный вульвовагинит	3 (10,3%)	11 (8,0%)	>0,05
Бактериальный вагиноз	1 (3,4%)	4 (2,9%)	>0,05

Причинами для назначения антибактериальной терапии являлись: профилактические мероприятия с целью предотвращения развития инфекции у новорождённого вызванной стрептококком группы В, бактериальный вагиноз, осложнённое течение ОРВИ.

### 3.2.2. Особенности течения родов и характеристика детей с инфекционными осложнениями и без инфекционных осложнений в раннем неонатальном периоде

Далее нами были проанализированы особенности течения родов и характеристика новорожденных в зависимости от наличия или отсутствия у них инфекционных осложнений в раннем неонатальном периоде.

Срок гестации составил 39,2 [37,3; 40,2] недель в группе новорожденных с инфекционными осложнениями и 39,5 [38,3; 40,3] недель в группе новорожденных без инфекционных осложнений ( $p>0,05$ ).

В результате анализа срока гестации при рождении в зависимости от наличия или отсутствия инфекционных осложнений у новорожденных не было выявлено статистически значимых различий (таблица 17).

Таблица 17

#### Распределение групп новорожденных в зависимости от срока гестации при рождении

Срок гестации при рождении (неделя)	Новорожденные I группы (n=29)	Новорожденные II группы (n=138)	P (Критерий Стьюдента)
>41	5 (17,2%)	13 (9,4%)	>0,05
40	9 (31,0%)	99 (71,7%)	>0,05
39	9 (31,0%)	24 (17,4%)	>0,05
38	4 (13,8%)	2 (1,4%)	>0,05
37	2 (6,9%)	-	>0,05

В группе новорожденных без инфекционных осложнений продолжительность родов составила 6,08 [4,83; 7,25] часов, тогда как в группе детей с инфекционными осложнениями – 5,8 [5,33; 7,42] часов ( $p>0,05$ ) (рисунок 15).

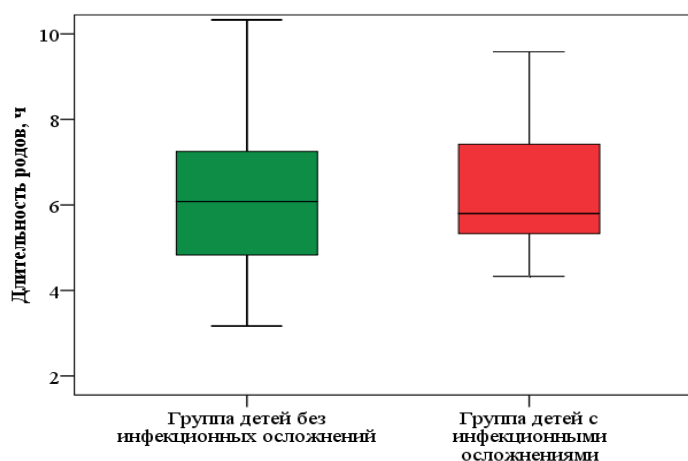


Рисунок 15. Длительности родов у женщин, включенных в исследование, в зависимости от наличия или отсутствия инфекционных осложнений у их детей в раннем неонатальном периоде

\* Данные сравнительного анализа представлены в виде интегративного 95% размаха показателя без экстремальных значений и контуров, срединного диапазона, ограниченного значениями 25% и 75% квантиля, медианы

Продолжительность безводного промежутка в группах новорожденных детей с и без инфекционных осложнений составила 3,4 [2,48; 7,15] часов и 3,08 [1,68; 4,47] часов соответственно ( $p > 0,05$ ) (рисунок 16).

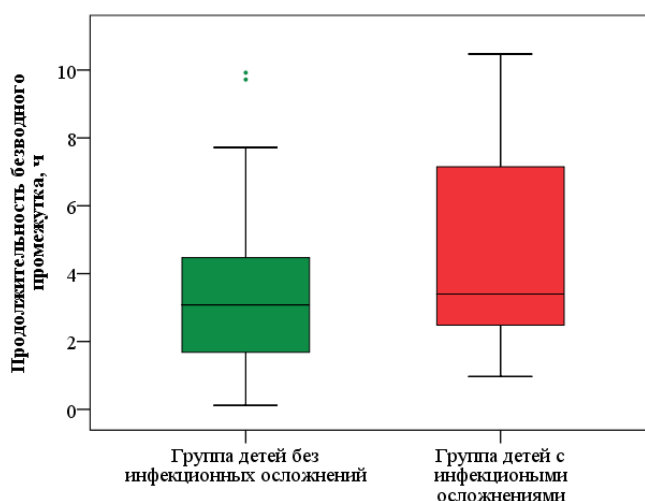


Рисунок 16. Длительность безводного промежутка у женщин, включенных в исследование, в зависимости от наличия или отсутствия инфекционных осложнений у их детей в раннем неонатальном периоде

\* Данные сравнительного анализа представлены в виде интегративного 95% размаха показателя без экстремальных значений и контуров, срединного диапазона, ограниченного значениями 25% и 75% квантиля, медианы

Индукция родов была проведена у женщин I группы новорожденных в 3,6 раза чаще по сравнению со II группой новорожденных: у матерей 5 и 10 детей соответственно ( $p < 0,05$ ) (рисунок 17).

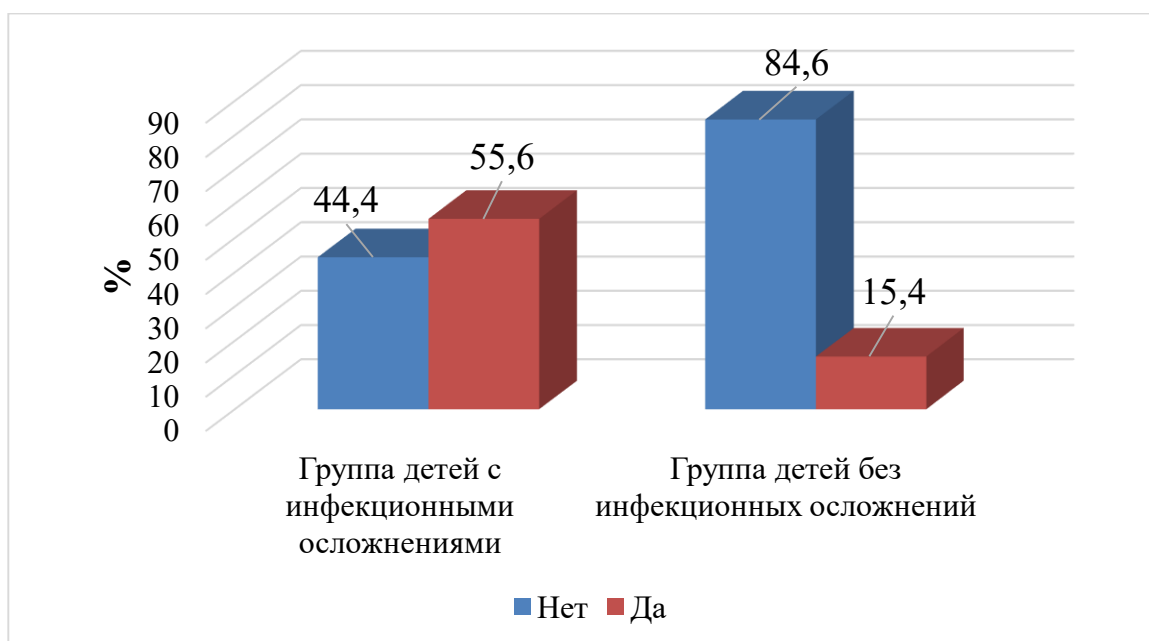


Рисунок 17. Индуцированные роды у женщин, включенных в исследование, в зависимости от наличия или отсутствия инфекционных осложнений у их детей в раннем неонатальном периоде

Среди новорожденных с инфекционными осложнениями в раннем неонатальном периоде хроническая гипоксия отмечалась у 7 (5,1%) детей и только во II группе. Отсутствовала гипоксия у 26 (69,0%) и 119 (86,2%) новорожденных I - II групп соответственно ( $p > 0,05$ ).

У большинства новорожденных I и II групп околоплодные воды были светлые (89,7% и 91,3%;  $p > 0,05$ ). Зеленые околоплодные воды были отмечены в 3,4% и 7,2% случаев в группах новорожденных с и без инфекционных осложнений соответственно. Мекониальные околоплодные воды в 4,9 раза чаще наблюдались в группе детей с инфекционными осложнениями (6,9%;  $n=2$ ) по сравнению с детьми из группы без инфекционных осложнений (1,4%;  $n=2$ ) ( $p < 0,05$ ).

### *3.2.3. Клиническая характеристика новорожденных детей с инфекционными осложнениями и без инфекционных осложнений в раннем неонатальном периоде при рождении*

Для дальнейшей оценки клинической характеристики новорождённых детей с инфекционными осложнениями, развившимися в раннем неонатальном периоде нами была рассмотрена группа из 29 детей, которая являлась основной, и группа из 138 детей – контрольная.

Среди новорожденных, включенных в исследование, было 82 (49,1%) мальчика и 85 (50,9%) девочек. Новорожденных, родившихся с массой тела 2200-2999 граммов было 34 (20,4%), причем среди них новорожденных составивших I группу оказалось в 2,3 раза больше по сравнению с детьми II группы - без инфекционных осложнений ( $p < 0,05$ ); новорожденных с массой тела 3000-3499 граммов оказалось 56 (33,9%), различия между I и II группами отсутствовали; детей, родившихся с массой тела  $> 3500$  г было 75 (45,5%), в группе детей с инфекционными осложнениями было в 2,1 раза меньше по сравнению со II группой ( $p < 0,05$ ).

У большинства новорожденных оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни была 7-8 ( $n=158$ ; 94,6%), при этом 4-6 баллов было у 9 (5,4%) новорожденных, все оказались из группы с инфекционными осложнениями. На 5-й минуте жизни у большинства детей оценка по шкале Апгар составила 9 баллов ( $n=123$ ; 73,7%), при этом в группе детей с инфекционными осложнениями их оказалось в три раза меньше по сравнению с группой детей без инфекционных осложнений ( $p < 0,05$ ). Детей с 7-8 баллами по шкале Апгар на 5-й минуте жизни было 41 (24,6%), большинство из которых были из группы с инфекционными осложнениями (в 3,7 раза чаще по сравнению с детьми из группы без инфекционных осложнений;  $p < 0,05$ ). У 3-х (1,8%) детей балл по шкале Апгар на 5-й минуте жизни составил 5-6, все эти дети были из группы с инфекционными осложнениями (таблица 18).



**Клиническая характеристика новорожденных детей при рождении**

Клиническая характеристика	Новорожденные I группы (n=29)	Новорожденные II группы (n=138)
<i>Пол</i>		
Мальчики	17 (58,6%)	65 (47,1%)
Девочки	12 (41,1%)	73 (52,9%)
<i>Баллы по шкале Апгар на 1-й минуте жизни (<math>\chi^2=45,267</math>; <math>p&lt;0,001</math>)</i>		
3-4	3 (10,3%)	-
5-6	6 (20,7%)	-
7-8	20 (69,0%)	138 (100%)
<i>Баллы по шкале Апгар на 5-й минуте жизни (<math>\chi^2=44,508</math>; <math>p&lt;0,001</math>)</i>		
5-6	3 (10,3%)	-
7-8	18 (62,1%)	23 (16,7%)
9	8 (27,6%)	115 (83,3%)

На 1-й минуте жизни оценка по шкале Апгар составила 7 [6;8] баллов в I группе новорожденных и 8 [8;8] баллов во II группе ( $p<0,001$ ), а на 5-й минуте жизни - 8 [7; 9] баллов в I группе новорожденных и 9 [9;9] баллов во II группе ( $p<0,001$ ).

Все выявленные заболевания у новорожденных в раннем неонатальном периоде статистически значимо чаще наблюдались в группе детей с инфекционными осложнениями ( $p<0,001$ ) (таблица 19).

**Наличие заболеваний у новорожденных в раннем неонатальном периоде**

Заболевания	Новорожденные I группы (n=29)	Новорожденные II группы (n=138)	p (Критерий Стьюдента)
Врожденная пневмония	17 (58,6%)	-	<0,001
Другие инфекционные процессы (гнойный конъюнктивит, инфекция специфичная для перинатального периода, кандидоз желудочно-кишечного тракта, острый ринит, двусторонний отит, ИМП, сепсис)	25 (86,2%)	-	<0,001
Транзиторное тахипноэ новорождённых	9 (31,0%)	1 (0,7%)	<0,001
Диссеминированное внутрисосудистое свертывание	4 (13,8%)	-	0,001
Внутрижелудочковое кровоизлияние	9 (31,0%)	5 (3,6%)	<0,001

При оценке особенностей клинического анализа крови у новорожденных в 1-е сутки жизни нами выявлено, что уровень гемоглобина в I группе детей был статистически значимо меньше по сравнению со II группой детей ( $p=0,003$ ). По остальным показателям не выявлено статистически значимых различий между группами (таблица 20).

На 3-и сутки жизни доля лимфоцитов у новорожденных с инфекционными осложнениями была значимо меньше ( $p=0,045$ ), а нейтрофилов – значимо больше ( $p=0,024$ ) по сравнению с детьми без инфекционных осложнений (таблица 21).

**Особенности общего анализа крови у новорожденных  
в первые сутки жизни**

Показатели общего анализа крови	Новорожденные I группы (n=29)	Новорожденные II группы (n=138)	p (Критерий Манна-Уитни)
Лейкоциты ( $\times 10^9$ /л)	15,7 [11,6; 20,8]	16,5 [13,6; 20,5]	>0,05
Лимфоциты абс.	4,28 [2,75; 6]	4,99 [4,39; 5,83]	>0,05
Лимфоциты %	29,15 [20,65; 41,6]	30,3 [24,7; 36,7]	>0,05
Гемоглобин (г/л)	155 [148,5; 172,5]	180 [165; 193]	0,003
Нейтрофилы абс.	8,55 [4,93; 12,4]	8,42 [6,1; 11,7]	>0,05
Нейтрофилы %	53,4 [37,6; 63,7]	53,8 [44,9; 59,0]	>0,05
Тромбоциты (тыс)	295 [215; 351]	306, 5 [248,5; 351]	>0,05

Примечание: данные представлены в виде средней квартиль 50% и нижний и верхний квартили [25%/75%]

В связи с подозрением на инфекционный процесс у детей I группы было проведено биохимическое исследования уровня СРБ в сыворотке крови, показатель которого составил 12,2 [9,4; 15,7].

**Особенности общего анализа крови у новорожденных на 3-и сутки жизни**

Показатели общего анализа крови	Новорожденные I группы (n=29)	Новорожденные II группы (n=138)	p (Критерий Манна-Уитни)
Лейкоциты (x 10 <sup>9</sup> /л)	17,22 [14,5; 19,7]	8,01 [6,48; 8,98]	>0,05
Лимфоциты абс.	2,03 [1,24; 2,41]	2,15 [1,72; 2,64]	>0,05
Лимфоциты %	17,1 [10; 22,7]	20,7 [16; 24,7]	0,045
Гемоглобин (г/л)	131 [124; 143,5]	120 [111; 129]	>0,05
Нейтрофилы абс.	12,67 [9,97; 15,2]	5,05 [3,8; 6,4]	>0,05
Нейтрофилы%	73,6 [67,7; 76,6]	67,9 [59,1; 71,5]	0,024
Незрелые гранулоциты абс.	0,17 [0,1; 0,2]	0,005 [0; 0,14]	>0,05
Незрелые гранулоциты отн.	1,0 [0,5; 1,0]	0,5 [0; 1,5]	>0,05
Тромбоциты (тыс)	224,5 [195; 260]	238 [220,5; 273,5]	>0,05

Примечание: данные представлены в виде средние, квартиль 50% и нижний и верхний квартили [25%/75%]

Сразу после рождения в проведении реанимационных мероприятий нуждалось 30 (18,0%) детей, из которых детей с инфекционными осложнениями было в 30,9 раз больше по сравнению с детьми из группы без инфекционных осложнений ( $p < 0,001$ ) (рисунок 18).

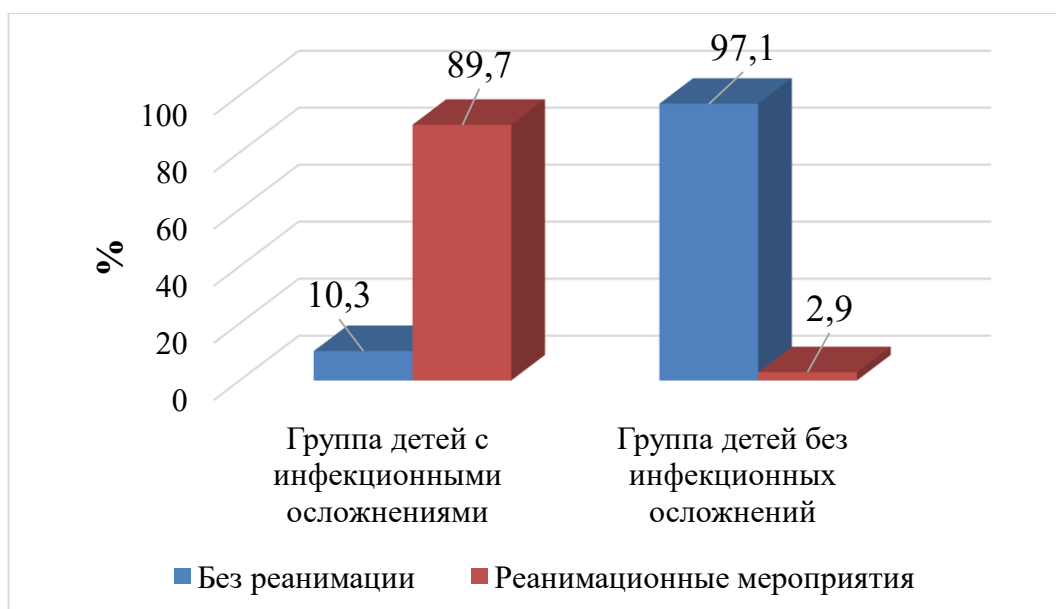


Рисунок 18. Проведение реанимационных мероприятий новорожденным с и без инфекционных осложнений в раннем неонатальном периоде

Новорожденные с инфекционными осложнениями находились в неонатальных отделениях Центра разного профиля (ОРИТН – отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных и ОПНД – отделение патологии новорожденных детей) статистически значимо дольше по сравнению с детьми без инфекционных осложнений: 14 [8; 20] дней и 4 [3;5] дня соответственно ( $p < 0,001$ ) (рисунок 19).

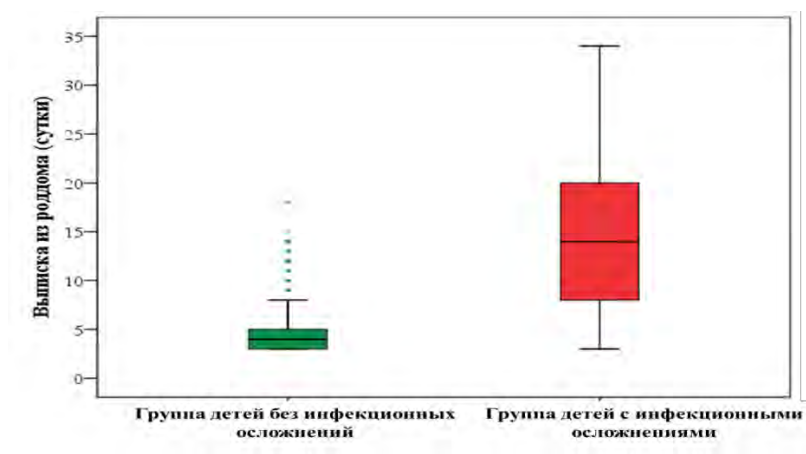


Рисунок 19. Длительность пребывания новорожденных с и без инфекционных осложнений в неонатальных отделениях Центра разного профиля

\* Данные сравнительного анализа представлены в виде интегративного 95% размаха показателя без экстремальных значений и контуров, срединного диапазона, ограниченного значениями 25% и 75% квантиля, медианы

Большинство детей, включённых в исследование, находились в неонатальных отделениях Центра разного профиля 3-4 дня (n=80; 47,9%). Более длительное время - 5-6 дней в акушерском стационаре находились 50 (29,9%) детей, 7-10 – 22 (13,2%), 10-15 – 9 (5,4%) и более 15 дней – 6 (3,6%) детей, абсолютное большинство из которых были из группы детей с инфекционными осложнениями (таблица 22).

Таблица 22

Длительность пребывания новорожденных в неонатальных отделениях Центра разного профиля ( $\chi^2=19,181$ ;  $p=0,001$ )

Количество дней пребывания в стационаре	Новорожденные I группы (n=29)	Новорожденные II группы (n=138)	P (Критерий Стьюдента)
3-4	6 (20,7%)	74 (53,6%)	0,021
5-6	10 (34,5%)	40 (29,0%)	>0,05
7-10	7 (24,1%)	15 (10,9%)	>0,05
10-15	2 (6,9%)	7 (5,1%)	>0,05
Более 15	4 (13,8%)	2 (1,4%)	0,028

Антибиотикотерапия в течение первых 7 суток после рождения назначена 27 (16,8%) новорожденным, среди которых лишь двое (1,4%) были из группы без инфекционных осложнений (рисунок 20). Антибактериальная терапия новорождённым из II группы была назначена сразу при рождении в связи с подозрением на развитие ранней неонатальной инфекции, в дальнейшем при повторном обследовании на третьи сутки жизни и после получения предварительных результатов микробиологических исследований терапия была отменена.

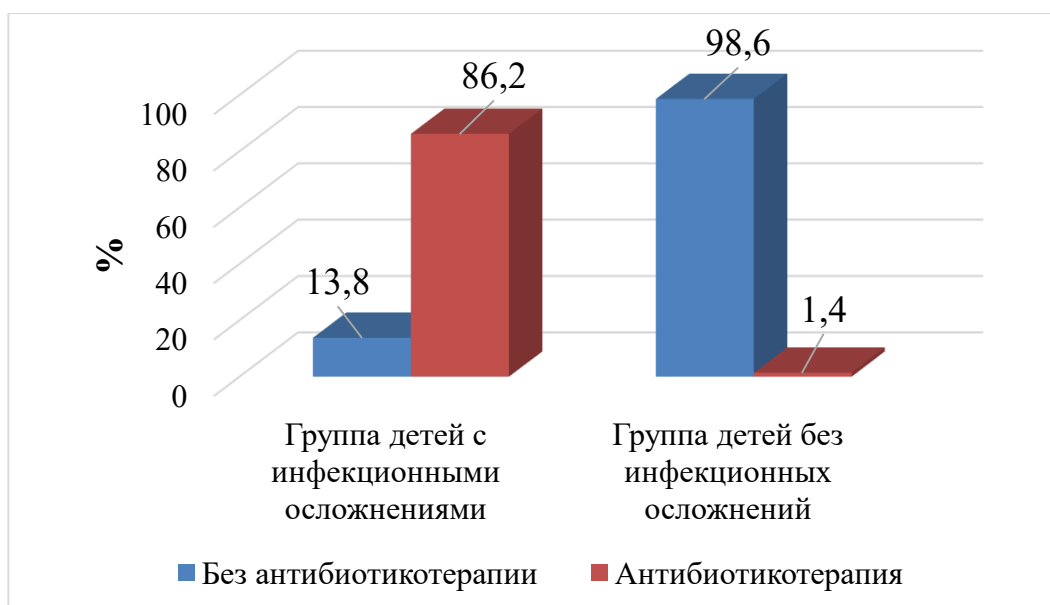


Рисунок 20. Антибиотикотерапия у новорожденных с и без инфекционных осложнений в раннем неонатальном периоде в течение первых 7-ми суток жизни

Терапию пробиотиками в течение первых 7 суток после рождения получали 34 (20,4%) новорожденных, большинство из которых были из группы с инфекционными осложнениями (рисунок 21).

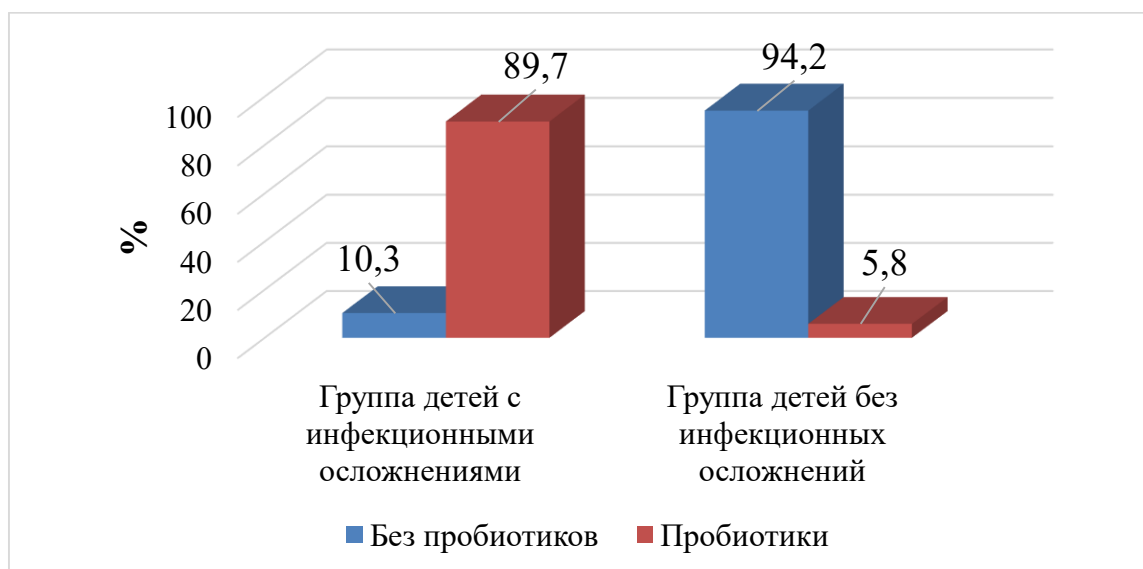


Рисунок 21. Пробиотическая терапия новорожденных с и без инфекционных осложнений в раннем неонатальном периоде в течение первых 7-ми суток жизни

Необходимость в назначении антибиотикотерапии новорожденным в течение первых 30 суток жизни была у 17 (58,6,0%) детей, из группы с инфекционными осложнениями (рисунок 22). Длительность антибиотикотерапии среди тех новорожденных, кто получал ее больше 7 суток, составила 9 [8;15] суток в группе новорожденных с инфекционными осложнениями.

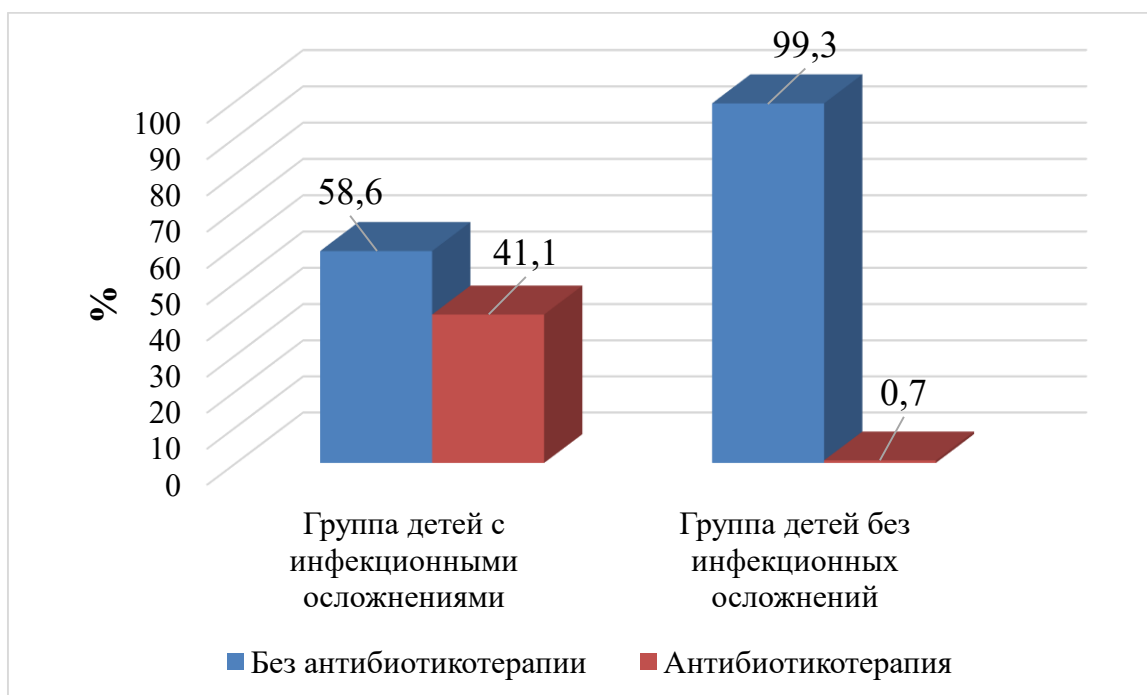


Рисунок 22. Антибиотикотерапия у новорожденных с и без инфекционных осложнений в раннем неонатальном периоде в течение первых 30 суток жизни

Терапию пробиотическими препаратами в течение первых 30 суток жизни получали 39 (23,4%) детей, из которых 19 (65,5%) были из I группы и 20 (14,5%) – со II группы (рисунок 23).



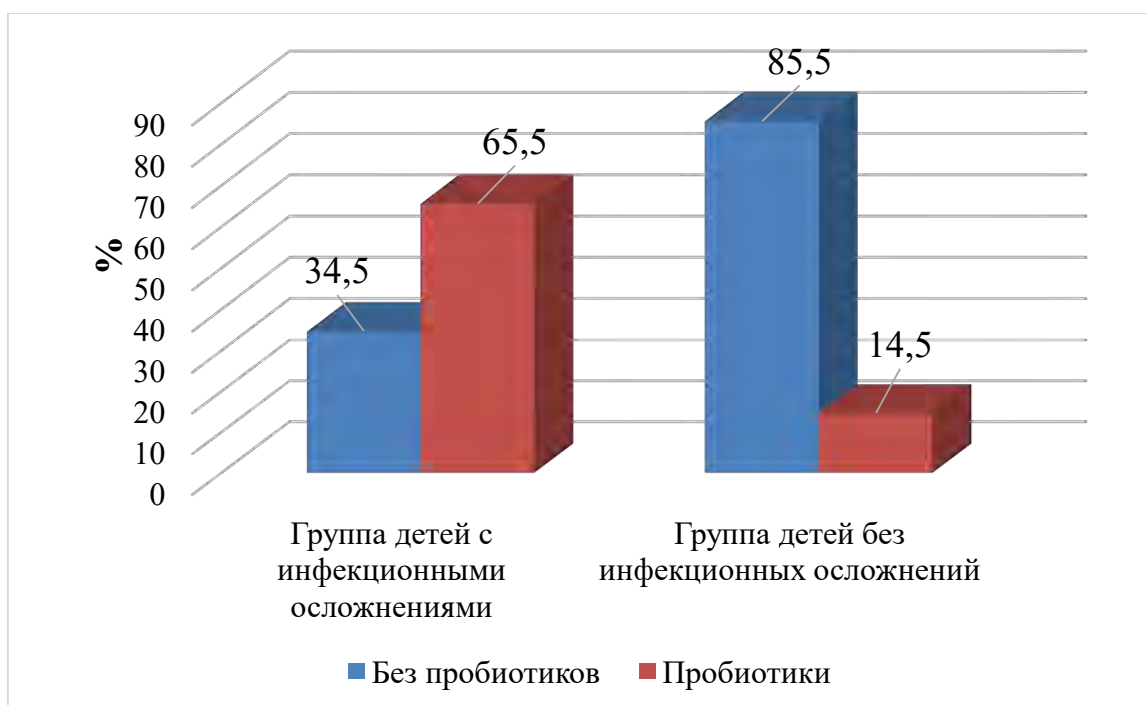


Рисунок 23. Пробиотическая терапия новорожденных с и без инфекционных осложнений в раннем неонатальном периоде в течение первых 30 суток жизни

#### 3.2.4. Анализ состава микробиоты кишечника новорожденных детей с инфекционными осложнениями и без инфекционных осложнений

Следующим этапом нашего исследования явилась комплексная оценка кишечной микробиоты у детей, рождённых от матерей, включённых в исследование, и анализ зависимости между дисбиотическими нарушениями кишечной микробиоты и развитием инфекции у новорождённых.

В связи с чем нами было проведено комплексное микробиологическое исследование состава микробиоты кишечника новорожденных на 3-5 сутки после рождения (рисунок 24 и 25).

У новорожденных с инфекционными осложнениями в раннем неонатальном периоде отмечалось снижение видового состава микробиома кишечника по сравнению с новорожденными без инфекционных осложнений, что, возможно, и явилось основополагающим фактором риска развития

неблагоприятных инфекционно-воспалительных осложнений в раннем неонатальном периоде.

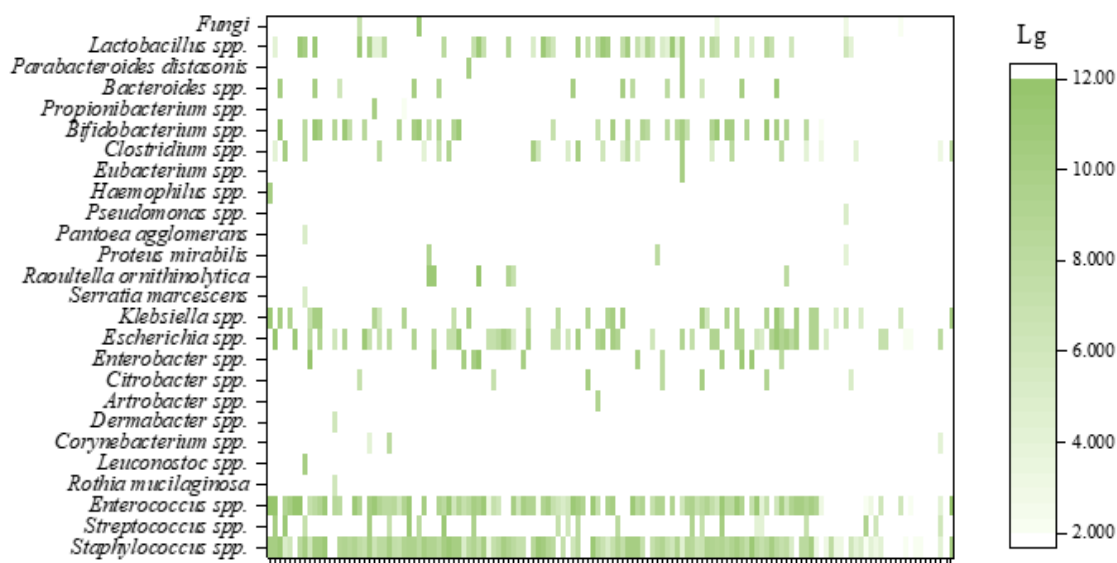


Рисунок 24. Тепловая карта разнообразия микроорганизмов кишечной микробиоты у новорождённых в группе без инфекционных осложнений в раннем неонатальном периоде (n=138)

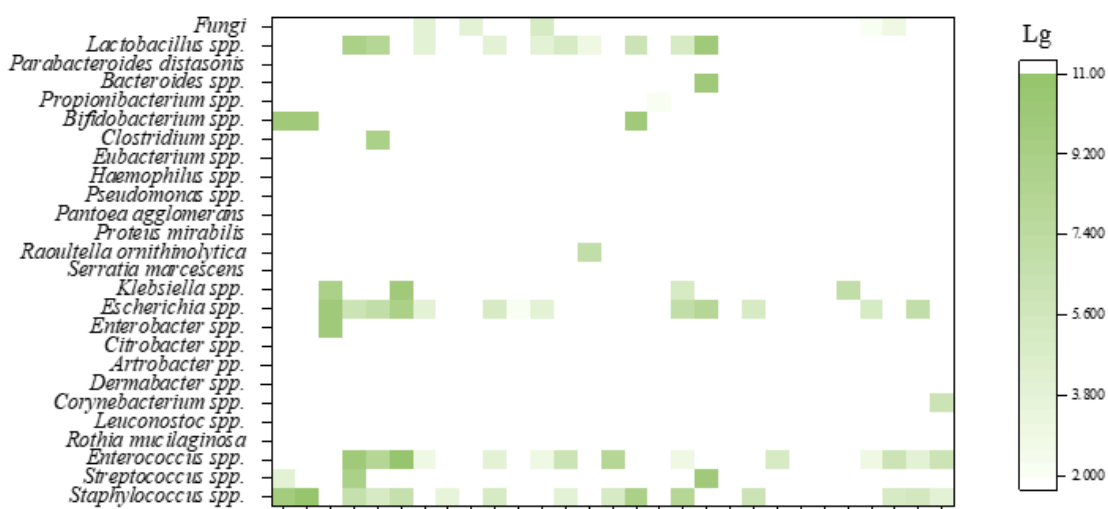


Рисунок 25. Тепловая карта разнообразия микроорганизмов кишечной микробиоты у новорождённых в группе с инфекционными осложнениями в раннем неонатальном периоде (n=29)

Так, среди микроорганизмов отдела B13 Firmicutes, класса Bacilli *Staphylococcus spp.* (семейство Staphylococcaceae) статистически значимо реже

выявлялись в группе новорожденных с инфекционными осложнениями, также как и *Enterococcus* spp. (семейство Enterococcaceae) ( $p < 0,05$ ). Кроме того, *Clostridium* spp. (семейство Clostridiaceae, порядок Clostridiales, класс Clostridia) в группе новорожденных с инфекционными осложнениями выявлялись статистически значимо реже по сравнению с микробиотой новорожденных без инфекционных осложнений ( $p < 0,05$ ) (приложение В, таблица 1).

Кроме того, у новорожденных с инфекционными осложнениями в раннем неонатальном периоде отличался титр выявляемых микроорганизмов отдела B13 Firmicutes по сравнению с новорожденными без инфекционных осложнений. Статистически значимо был повышен титр *Staphylococcus* spp. ( $p < 0,05$ ), *Enterococcus* spp. ( $p < 0,05$ ), тогда как титр *Lactobacillus* spp. был статистически значимо снижен ( $p < 0,05$ ) (приложение В, таблица 2).

Анализ частоты выявления актинобактерий (отдел B24 Actinobacteria; класс Actinobacteria) выявил значимо меньшее число *Bifidobacterium* spp. (семейство Bifidobacteriaceae) в микробиоте новорожденных с инфекционными осложнениями по сравнению с новорожденными без инфекционных осложнений ( $p < 0,05$ ) (приложение В, таблица 3).

При этом различий по титру актинобактерий (отдел B24 Actinobacteria; класс Actinobacteria) выявлено не было ( $p > 0,05$ ), что может быть связано с небольшим объемом выборки (приложение В, таблица 4). Протеобактерии (Отдел B12 Proteobacteria; класс Gammaproteobacteria) выявлялись с одинаковой частотой в группах новорожденных с и без инфекционных осложнений ( $p > 0,05$ ). Несмотря на то, что *Klebsiella* spp. чаще встречалась во II группе новорожденных, статистически значимых различий между группами выявлено не было ( $p > 0,05$ ) (приложение В, таблица 5).

И, соответственно, различия по титру микроорганизмов отдела B12 Proteobacteria, класса Gammaproteobacteria также отсутствовали ( $p > 0,05$ ) (приложение В, таблица 6).

По частоте выявления бактериоидов (Отдел B14 Bacteroidetes; Класс Bacteroidia; Порядок Bacteroidales) не выявлено статистически значимых различий как *Bacteroides* spp., так и *Parabacteroides* spp. в группах новорожденных с и без инфекционных осложнений ( $p > 0,05$ ) (приложение В, таблица 7).

По титру бактериоидов (Отдел B14 Bacteroidetes; Класс Bacteroidia; Порядок Bacteroidales) отсутствовали статистически значимые различия между группами новорожденных с и без инфекционных осложнений ( $p > 0,05$ ) в раннем неонатальном периоде (приложение В, таблица 8).

В приложении С представлено видовое распределение микроорганизмов в кишечной микробиоте новорожденных. Нами было выявлено что абсолютное количество микроорганизмов в группе нормы составило 486, а в группе детей развивших инфекционно-воспалительные осложнения 73. У новорождённых с неосложнённым течением раннего неонатального периода число видов микроорганизмов составило 97, в то время как в группе новорождённых из группы с инфекционными осложнениями - 30.

Нами показано, что в группе с инфекционными осложнениями статистически значимо ниже индекс Маргалефа (тест Манна-Уитни,  $p < 0,001$ ) (рисунок 26).

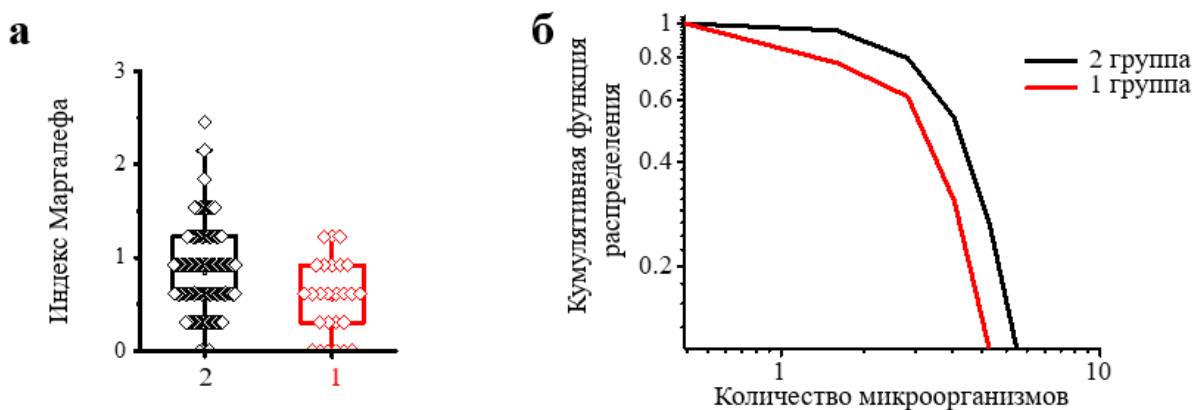


Рисунок 26. Сравнение индекса видового богатства Маргалефа(а) и обратная кумулятивная функция распределения (б) микроорганизмов интестинального отделяемого у детей в раннем неонатальном периоде

На рисунке 27 представлена частота встречаемости микроорганизмов кишечной микробиоты и их титров в группах сравнения у детей в раннем неонатальном периоде.

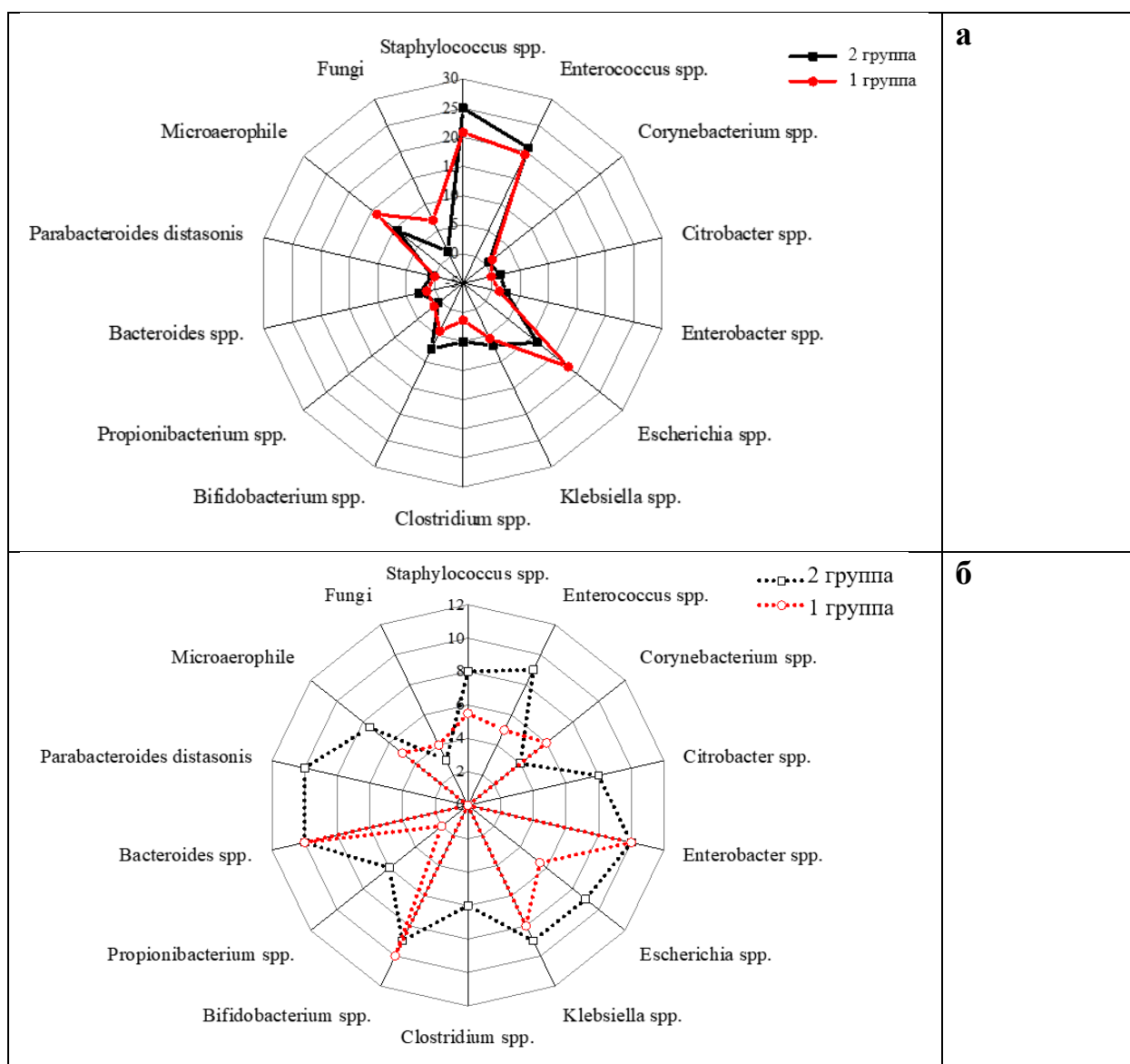


Рисунок 27. Радарная диаграмма видового разнообразия микроорганизмов микробиоты кишечника [частоты встречаемости (а) микроорганизмов и их титров (б)] у новорожденных с и без инфекционных осложнений

Таким образом, проведенное исследование выявило, что развитие инфекционных осложнений у новорожденных сопряжено со снижением видового состава микробиома кишечника, в связи с чем данный фактор можно рассматривать как фактор риска развития неблагоприятных инфекционно-воспалительных осложнений в раннем неонатальном периоде.

3.2.5. Сопоставление факта выявления микроорганизмов в кишечной и влагалищной микробиоте женщин с инфекционными осложнениями и микроорганизмов, обнаруженных в кишечной микробиоте новорожденных с развитием у них инфекционных осложнений в раннем неонатальном периоде

Следующим этапом исследования мы провели сопоставление состава микробиоты у женщин и новорожденных с инфекционными осложнениями в раннем неонатальном периоде при помощи тепловых диаграмм (рисунок 28).

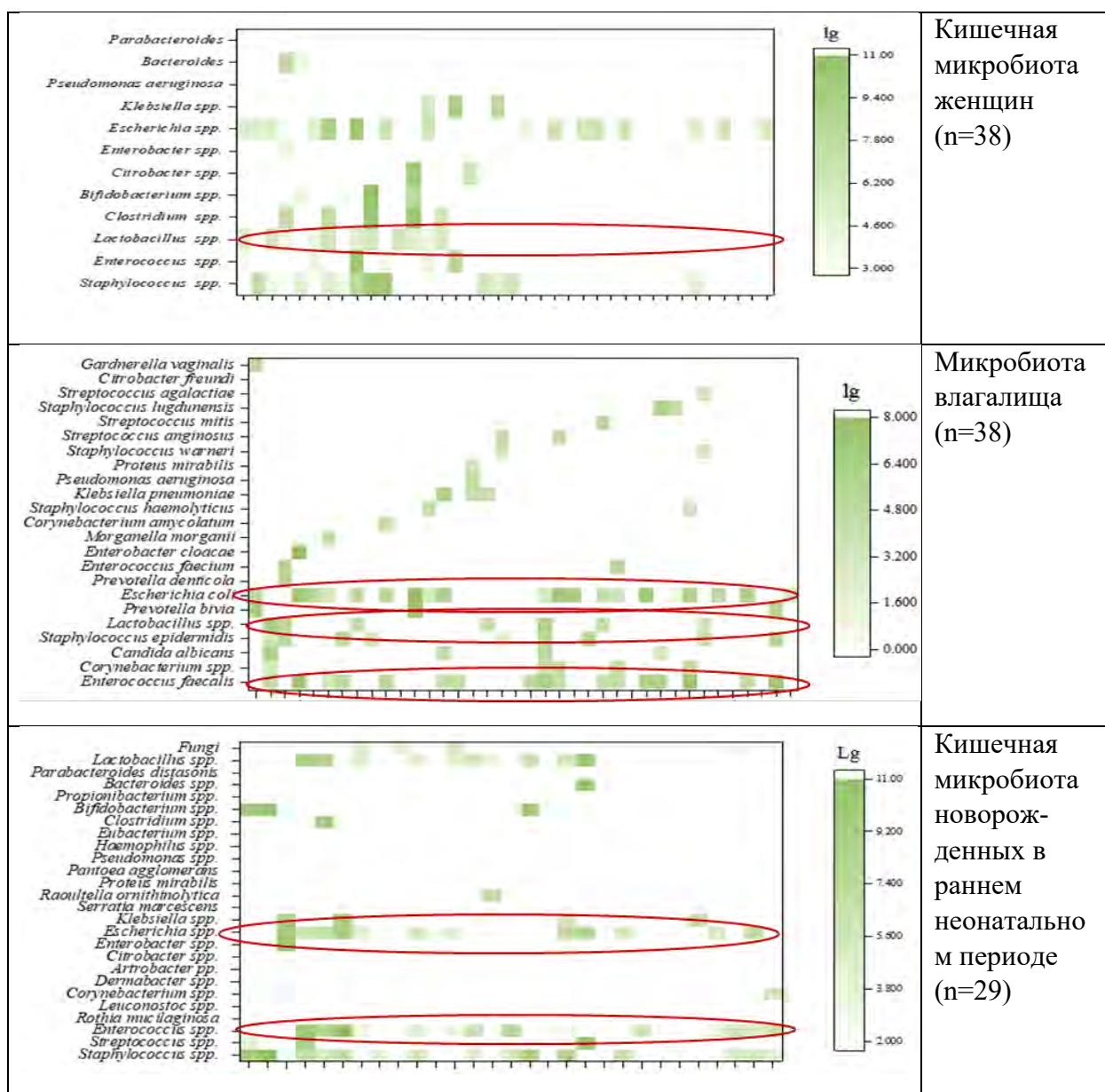


Рисунок 28. Тепловая диаграмма разнообразия микроорганизмов кишечной и влагалищной микробиоты у женщин и кишечной микробиоты у новорождённых в группе с инфекционными осложнениями

Оказалось, что на фоне нарушения кишечной микробиоты и снижения в ней видовой разнообразия, наблюдается нарушение микробиоты влагалища, проявляющееся, в первую очередь, снижением *Lactobacillus* spp., и появлением микроорганизмов интестинальной микрофлоры в биотопе влагалища. Возможно, именно эти изменения и способствуют развитию инфекционно-воспалительных осложнений как во время беременности и послеродового периода у женщин, так и соответственно ранних неонатальных инфекций у их новорожденных детей. Более того, снижение видовой разнообразия в кишечной микробиоте новорожденных с инфекционными осложнениями, позволяет предположить, что именно этот фактор является значимым в развитии ранних неонатальных инфекций.

Из 11 женщин с инфекционными осложнениями, у которых выявлялась *E. coli* в вагинальной микробиоте, данным микроорганизмом на 1-3 сутки были колонизированы 10 новорожденных, среди которых у 5 развилась инфекция (врожденная пневмония (n=1); врожденная пневмония, септическое течение, острый ринит (n=1); врожденная инфекция, ринит, катаральный двусторонний отит (n=1); врожденная пневмония, острый ринит, двусторонний туботит (n=1); кандидоз ЖКТ, врожденная пневмония (n=1)).

Из 18 женщин, у которых в вагинальной микробиоте выделены *Enterococcus* spp., в 12 случаев микроорганизмы данной группы обнаруживались в кишечной микробиоте новорожденных на 1-3 сутки жизни, при этом четверо из них развили инфекционные осложнения (инфекция специфичная для перинатального периода (n=1); врожденная пневмония (n=2); врожденная пневмония, острый ринит, двусторонний туботит (n=1)).

У 1 новорожденного, у матери которого во влагалище выявлена *C. albicans*, на 1-3 сутки жизни в кишечной микробиоте также был обнаружен данный микроорганизм, что привело к развитию у новорожденного кандидоза ЖКТ.

У 4 новорожденных, у матерей которых в вагинальной микробиоте выявлялись коагулазонегативные стафилококки (*S. epidermidis*, *S. haemolyticus*,

*S. warneri*), данные микроорганизмы были обнаружены в кишечнике, причем у одного из этих детей развилась инфекция специфичная для перинатального периода.

У 2-х новорожденных, у матерей которых во влагалище была обнаружена *Klebsiella pneumoniae*, данный микроорганизм присутствовал в кишечной микробиоте на 1-3 сутки жизни, и у этих детей развились инфекционные осложнения (врожденная пневмония, острый ринит и двусторонний туботит).

Протеобактерии выявлялись с одинаковой частотой среди матерей новорожденных с и без инфекционных осложнений ( $p > 0,05$ ). Также нами не выявлено различий по частоте встречаемости бактероидов в микробиоте кишечника матерей новорожденных с и без инфекционных осложнений ( $p > 0,05$ ). В подгруппе матерей, у детей которых развились инфекционные осложнения, значимо чаще в микробиоте кишечника и влагалища отсутствовали *Lactobacillus* spp. ( $p < 0,05$ ). В 93% (13 из 14) случаев развития инфекционных осложнений у детей было показано наличие у женщин микроорганизма *Escherichia coli* в микробиоте влагалища, а также отсутствие *Lactobacillus* в 100% случаев.



### ***3.3 . Сравнительный анализ течения беременности, родов, послеродового периода и особенностей микробиоты кишечника у новорожденных, родившихся у женщин с инфекционными осложнениями***

Логичным завершением анализа полученных результатов, была оценка течения беременности, родов и послеродового периода у новорожденных, родившихся от женщин с инфекционными осложнениями, в зависимости от наличия или отсутствия у них инфекционных осложнений в раннем неонатальном периоде. Из 38 женщин с инфекционными осложнениями, у 14 детей развились ранние инфекционные осложнения (подгруппа 1.1) и у 24 детей нет (подгруппа 1.2).

Нами проведено сопоставление особенностей течения беременности и родов, а также состава микроорганизмов кишечной микробиоты женщин с послеродовыми инфекционными осложнениями в зависимости от того развились или нет инфекционные осложнения у их детей.

Среди матерей новорожденных с инфекционными осложнениями, у которых развились инфекционные осложнения, в I триместре беременности значимо чаще наблюдалась угроза прерывания беременности с образованием ретрохориальной гематомы ( $p < 0,05$ ). Антибиотикотерапия была назначена 1 (7,1%) женщине I подгруппы и 1 (4,2%) - II подгруппы (таблица 23).

Во II триместре беременности наблюдалась ИЦН и проводились хирургическая коррекция, путём наложения швов на шейку матки и антибиотикотерапия только у матерей новорожденных I группы.

**Осложнения течения беременности в I триместре у женщин с  
инфекционными осложнениями**

Осложнения беременности	Женщины, у детей которых развились инфекционные осложнения <b>Подгруппа 1</b> (n=14)	Женщины, у детей которых не развились инфекционные осложнения <b>Подгруппа 2</b> (n=24)	p (Критерий Стьюдента)
Токсикоз	4 (28,6%)	6 (25,0%)	>0,05
Угроза прерывания беременности с образованием ретрохориальной гематомы	11 (78,6%)	8 (33,3%)	0,037
Анемия	-	1 (4,2%)	>0,05
Острые респираторные вирусные инфекции	1 (7,1%)	3 (12,5%)	>0,05
Носительство СГВ или инфекции	1 (7,1%)	-	>0,05
Кандидозный вульвовагинит	-	-	>0,05
Бактериальный вагиноз	-	1 (4,2%)	>0,05
Бессимптомная бактериурия	1 (7,1%)	3 (12,5)	>0,05

Такие осложнения как угрожающие преждевременные роды и ОРВИ значительно чаще наблюдались среди матерей новорожденных I группы по сравнению с детьми, у которых инфекционные осложнения не развились. Антибиотикотерапию получали 2 (14,3%) женщины из I подгруппы (таблица 24).

**Осложнения течения беременности в II триместре у матерей с  
инфекционными осложнениями**

Осложнения беременности	Женщины, у детей которых развились инфекционные осложнения <b>Подгруппа 1</b> (n=14)	Женщины, у детей которых не развились инфекционные осложнения <b>Подгруппа 2</b> (n=24)	P (Критерий Стьюдента)
Анемия	4 (28,6%)	4 (16,7%)	>0,05
Гестационная артериальная гипертензия	1 (7,1%)	-	>0,05
Истмико-цервикальная недостаточность	7 (50%)	-	0,025
Угрожающие преждевременные роды	9 (64,3%)	1 (4,2%)	0,017
Острые респираторные вирусные инфекции	2 (14,3%)	1 (4,2%)	>0,05
Кандидозный вульвовагинит	1 (7,1%)	1 (4,2%)	>0,05
Бактериальный вагиноз	1 (7,1%)	-	>0,05
Бессимптомная бактериурия	6 (42,9%)	11 (45,8%)	>0,05

В III триместре беременности ГАГ отмечалась только в подгруппе матерей с инфекционными осложнениями, у детей которых также впоследствии развились инфекционные осложнения. Кроме того, в данной подгруппе значительно чаще наблюдались такие осложнения как угрожающие преждевременные роды ( $p < 0,05$ ). Антибиотикотерапию получали 2 (14,3%) женщины из I подгруппы и 3 (12,5%) из II (таблица 25). Причинами для назначения антибактериальной терапии являлись: профилактические мероприятия с целью предотвращения развития инфекции у новорождённого

вызванной стрептококком группы В, наличие БВ и осложнённого течения ОРВИ.

Таблица 25

**Осложнения течения беременности в III триместре у матерей с  
инфекционными осложнениями**

Осложнения беременности	Женщины, у детей которых развились инфекционные осложнения <b>Подгруппа 1</b> (n=14)	Женщины, у детей которых не развились инфекционные осложнения <b>Подгруппа 2</b> (n=24)	P (Критерий Стьюдента)
Анемия	6 (42,9%)	8 (33,3%)	>0,05
Гестационная артериальная гипертензия	2 (14,3%)	-	>0,05
Преэклампсия умеренная	1 (7,1%)	2 (8,3%)	>0,05
Синдром задержки развития плода	1 (7,1%)	1 (4,2%)	>0,05
Угрожающие преждевременные роды	9 (64,3%)	2 (8,3%)	0,032
Внутрипечёночный холестаз	-	2 (8,3%)	>0,05
Многоводие	-	-	-
Маловодие	1 (7,1%)	2 (8,3%)	>0,05
Острые респираторные вирусные инфекции	-	1 (4,2%)	>0,05
Носительство СГВ или инфекции	2 (14,3%)	4 (16,7%)	>0,05
Кандидозный вульвовагинит	-	1 (4,2%)	>0,05
Бактериальный вагиноз	-	1 (4,2%)	>0,05

Срок гестации в подгруппе новорожденных с инфекционными осложнениями в раннем неонатальном периоде составил 38,25 [37,3; 39,0]

недель, а в подгруппе без инфекционных осложнений – 39,55 [37,8; 40,45] недель ( $p>0,05$ ).

Длительность безводного промежутка составила 2,74 [1,97; 3,5] часа в подгруппе с инфекционными осложнениями и 2,9 [2,47; 3,3] часа в подгруппе новорожденных без инфекционных осложнений ( $p<0,05$ ), а продолжительность родов – 5,19 [4,58; 5,8] и 7,25 [6,67; 7,33] часов соответственно ( $p<0,05$ ). Основные осложнения послеродового периода представлены в таблице 26, различий между подгруппами выявлено не было.

Таблица 26

### Осложнения послеродового периода у женщин из I группы

Осложнения беременности	Женщины, у детей которых развились инфекционные осложнения <b>Подгруппа 1</b> (n=14)	Женщины, у детей которых не развились инфекционные осложнения <b>Подгруппа 2</b> (n=24)	P (Критерий Стьюдента)
Остатки плацентарной ткани	-	1 (4,2%)	$>0,05$
Субинволюция матки	8 (57,1%)	9 (37,5%)	$>0,05$
Эндометрит	3 (21,4%)	6 (25,0%)	$>0,05$
Гипертермия	3 (21,4%)	6 (25,0%)	$>0,05$
Несостоятельность швов	1 (7,1%)	1 (4,2%)	$>0,05$

### *Прогноз развития инфекционных осложнений у новорожденных, родившихся у женщин с послеродовыми инфекционными осложнениями*

В результате проведенного анализа результатов исследований нами была разработана модель прогноза развития инфекционных осложнений у новорожденных, родившихся у женщин с послеродовыми инфекционными осложнениями с использованием метода бинарной логистической регрессии.

У 14 (36,8%) детей, родившихся от женщин с инфекционными осложнениями после родов, развивались инфекционные осложнения, а у 24 (63,2%) - нет.

При анализе зависимости вероятности развития инфекционных осложнений у новорожденных в зависимости от анамнестических факторов с помощью метода бинарной логистической регрессии получена следующая модель (1):

$P = 1 / (1 + e^{-z})$ , где

$$z = 2,268 * X_{K. Escherichia} + 3,856 * X_{ретрохор(I)} - 2,351 * X_{Lactobacillus} - 3,458$$

(1)

P – вероятность развития инфекционных осложнений у новорожденных в долях единицы,  $X_{Escherichia}$  – наличие в вагинальном отделяемом беременной женщины *Escherichia*,  $X_{ретрохор(I)}$  – наличие угрозы прерывания беременности с образованием ретрохориальной гематомы в I триместре беременности,  $X_{Lactobacillus}$  – отсутствие в кишечной микробиоте женщин с инфекционными осложнениями микроорганизмов рода *Lactobacillus*.

В соответствии с коэффициентами регрессии нами установлено, что вероятность развития инфекционных осложнений у новорожденных увеличивалась при наличии у женщин указаний на наличие угрозы прерывания беременности с образованием ретрохориальной гематомы в I триместре беременности (в 1,57 раза), а также отсутствие микроорганизмов рода *Lactobacillus* в микробиоте кишечника (1,031 раза) и наличии в влагалищной микробиоте микроорганизмов рода *Escherichia* (в 1,211 раза). Характеристики влияния каждого фактора на шансы развития инфекционных осложнений у новорожденных сопоставлены в таблице 27.

**Характеристики влияния факторов, включенных в первую прогностическую модель на вероятность развития инфекционных осложнений у новорожденных в раннем неонатальном периоде**

Наименование фактора	ОШ (AOR)	95% ДИ	P
Угроза прерывания беременности с образованием ретрохориальной гематомы в I триместре беременности	47,283	2,177-1026,7	0,014
Отсутствие <i>Lactobacillus</i> spp. в микробиоте кишечника матери	10,497	1,392-79,170	0,023
Наличие <i>Escherichia</i> spp. в микробиоте влагалища	9,662	0,900-103,71	0,061

Полученная прогностическая модель оказалась статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Исходя из значения коэффициента детерминации  $R^2$  Найджелкерка, в модели были учтены 56,9% факторов, оказывающих влияние на вероятность развития инфекционных осложнений у новорожденных (рисунок 29).

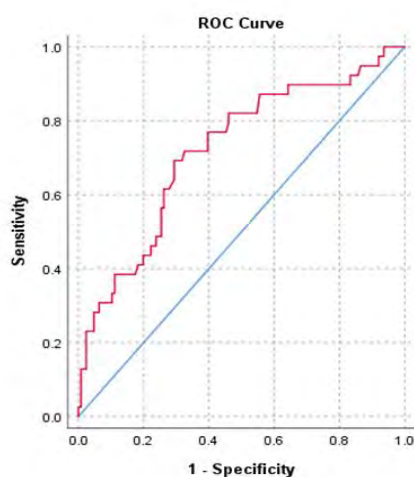


Рисунок 29. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития послеродовых инфекционных осложнений у новорожденных в раннем неонатальном периоде, рожденных у матерей с инфекционными осложнениями, от значений логистической функции P

Пороговое значение логистической функции Р составило 0,5 баллов. При заданном пороговом значении прогностической функции Р чувствительность метода составила 78,6% (11 верных прогнозов среди 14 новорожденных с инфекционными осложнениями), а специфичность – 91,7% (22 верных прогнозов среди 24 новорожденных без инфекционных осложнений).

### ***Прогноз развития инфекционных осложнений у женщин***

Далее нами была разработана модель прогноза развития инфекционных осложнений у женщин с помощью метода бинарной логистической регрессии. При анализе зависимости вероятности развития инфекционных осложнений у женщин в зависимости от анамнестических факторов с помощью метода бинарной логистической регрессии получена следующая модель (1):

$P = 1 / (1 + e^{-z})$ , где

$$z = 2,167X_{\text{Бессимп.бактериурия}} - 2,197X_{\text{Bacteroides}} - 0,945X_{\text{Escherichia spp.}} + 1,126X_{\text{Угрож.роды}} - 0,434 \quad (1)$$

Р – вероятность развития послеродовых инфекционных осложнений у женщин в долях единицы,  $X_{\text{Бессимп.бактериурия}}$  – бессимптомная бактериурия во II триместре беременности,  $X_{\text{Bacteroides}}$  – отсутствие в кишечной микробиоте женщин микроорганизмов рода *Bacteroides*,  $X_{\text{Escherichia spp.}}$  - отсутствие в кишечной микробиоте женщин *Escherichia spp.*,  $X_{\text{Угрож.роды}}$  – наличие симптомов угрожающих преждевременных родов в III триместре беременности.

В соответствии с коэффициентами регрессии нами установлено, что вероятность развития послеродовых инфекционных осложнений увеличивалась у пациенток с наличием указаний на угрожающие преждевременные роды в III триместре беременности (в 1,126 раза), при наличии бессимптомной бактериурия во II триместре беременности, отсутствии *Bacteroides* в кишечной микробиоте (в 2,197 раза), а также отсутствии *Escherichia spp.* в кишечной микробиоте (в 1,06 раза).



Характеристики влияния каждого фактора на шансы развития инфекционных осложнений у новорожденных сопоставлены в таблице 28.

Таблица 28

**Характеристики влияния факторов, включенных в первую прогностическую модель на вероятность развития послеродовых инфекционных осложнений у женщин**

Наименование фактора	ОШ (AOR)	95% ДИ	p
Бессимптомная бактериурия во II триместре беременности	0,114	0,015-0,901	0,039
Отсутствие <i>Bacteroides</i> в кишечной микробиоте	0,111	0,014-0,870	0,036
Отсутствие <i>Escherichia</i> spp. в кишечной микробиоте	0,389	0,174-0,867	0,021
Угрожающие преждевременные роды в III триместре беременности	3,084	1,135-8,382	0,027

Полученная прогностическая модель оказалась статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Исходя из значения коэффициента детерминации  $R^2$  Найджелкерка, в модели были учтены 25,0% факторов, оказывающих влияние на вероятность развития инфекционных осложнений у новорожденных.

Пороговое значение логистической функции P было определено с помощью ROC-анализа. Полученная кривая представлена на рисунке 30.

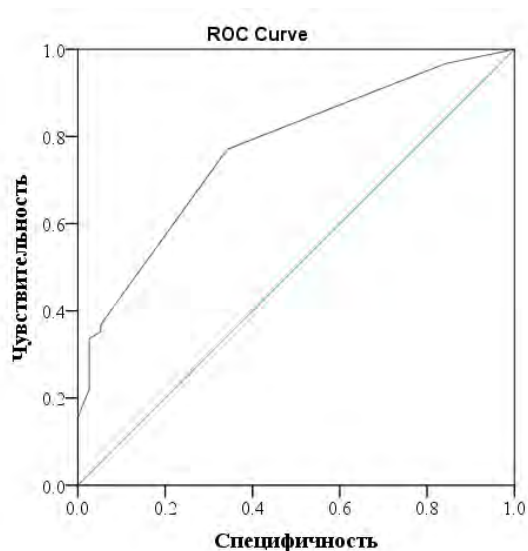


Рисунок 30. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития послеродовых инфекционных осложнений у женщин от значений логистической функции Р

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза удовлетворительного исхода и баллам по разработанной модели, составила  $0,769 \pm 0,041$  с 95% ДИ: 0,688-0,849. Полученная модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ).

Пороговое значение логистической функции Р в точке *cut-off* составило 0,297 балл. При Р равном или превышающем данное значение прогнозировался высокий риск развития послеродовых инфекционных осложнений у женщин.

При заданном пороговом значении прогностической функции Р чувствительность метода составила 65,8% (25 верных прогнозов среди 38 пациенток с инфекционными осложнениями), а специфичность - 77,0% (94 верных прогноза среди 122 пациенток без инфекционных осложнений).

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Микробиота новорожденных детей очень динамична и претерпевает быстрые изменения в течение первых лет жизни в сторону стабильной взрослой структуры с отчетливыми микробными сообществами с уникальным составом и функциями. Исследования показали возможность вертикальной передачи микроорганизмов от матери к ребенку, что может способствовать особенностям колонизации организма новорожденного [154]. В раннем возрасте микробный состав кишечника быстро меняется в зависимости от состава микробиоты матери, метода родоразрешения, режима кормления ребенка, использования антибиотической терапии и различных факторов окружающей среды (например, наличие домашних животных, братьев и сестер) [246].

Нарушение микробиоты кишечника (то есть дисбиоз кишечника) часто связано с различными инфекционными осложнениями в раннем неонатальном периоде, например некротизирующим энтероколитом, а также с некоторыми хроническими заболеваниями в зрелом возрасте, включая ожирение, сахарный диабет, воспалительные заболевания кишечника, онкологические заболевания, аллергии, бронхиальную астму и неврологические заболевания, связанные с осью кишечник-мозг [209, 305].

Микробиом кишечника в раннем возрасте играет важную роль в развитии иммунной системы и метаболизма. Новые данные, демонстрирующие важность развития кишечного микробиома в раннем возрасте как защитного фактора от заболеваний, связанных с дисбактериозом кишечника в более позднем возрасте, подтверждают обоснованность таргетной терапии для восстановления микробиома кишечника с первых дней жизни. Таким образом, понимание особенностей передачи микробиома от матери к ребенку, а также изменение микробиоты кишечника младенцев в раннем неонатальном периоде являются значимой проблемой в акушерстве и гинекологии. Это обуславливает актуальность продолжения исследований в области оценки

микробиоты у женщин во время беременности и после родов, а также у новорожденных, поиска их взаимосвязей и причин ее нарушений с целью разработки профилактических и терапевтических методов коррекции.

В связи с чем, целью данного исследования явилась оценка взаимосвязи нарушений микробиоты кишечника беременных с возникновением вагинальных инфекций, воспалительных процессов в послеродовом периоде у родильниц и развитием инфекции в раннем и позднем неонатальном периоде у новорождённых.

Для реализации поставленной цели было проведено комплексное исследование кишечной микробиоты новорожденных, а также интестинальной и вагинальной микробиоты родильниц с и без инфекционных осложнений. В ходе работы планировалось провести комплексное исследование кишечной и вагинальной микробиоты беременных женщин, а также кишечной микробиоты их детей; оценить зависимость между дисбиотическими нарушениями кишечной и вагинальной микробиоты в период беременности и развитием инфекции в послеродовом периоде у родильниц и новорождённых и определить факторы риска развития послеродовых осложнений на основе диагностики дисбиотических нарушений во время беременности.

В исследование было включено 160 беременных женщин, которые после родов были разделены на 2 группы: с послеродовыми инфекционными осложнениями (n=38; 23,75%) и без послеродовых инфекционных осложнений (n=122; 76,25%). Кроме того, нами проанализированы 167 детей в раннем неонатальном периоде, рожденных этими женщинами, которые также были разделены на 2 группы: с и без инфекционных осложнений (29 (17,4%) и 138 (82,6%) новорожденных соответственно).

В ходе проведения исследования нами не обнаружена взаимосвязь экстрагенитальных и гинекологических заболеваний и развитием/отсутствием инфекционных осложнений у женщин в послеродовом периоде ( $p>0,05$ ). Анализ характеристики менструальной функции также не выявил различий в

группах с и без инфекционных осложнений ( $p > 0,05$ ). При изучении особенностей планирования и течения беременности, анализ данных был оптимизирован и представлен в хронологическом порядке в соответствии с типичными осложнениями, характерными для каждого триместра беременности. Оказалось, что в группе женщин с инфекционными осложнениями статистически значимо чаще в анамнезе имелись выкидыши (13,2% и 2,5%), в I триместре беременности чаще диагностировалась угроза прерывания беременности с образованием ретрохориальной гематомы (18,4% и 7,4%), во II триместре реже отмечались ОРВИ (7,9% и 17,2%), бессимптомная бактериурия во II триместре беременности (44,7% и 9%), а III триместр значимо чаще осложнялся угрожающими преждевременными родами (28,9% и 10,7%) по сравнению с группой женщин без инфекционных осложнений. Детальный анализ особенностей родов и послеродового периода выявил, что в дополнительной утеротонической терапии нуждались значимо большее число женщин с инфекционными осложнениями (60,5% и 23,0%).

Анализ влагалищной микробиоты показал доминирование в подгруппах *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* и *Streptococcus agalactiae* (в целом как минимум 1 микроорганизм выявлялся у 33 (86,8%) женщин) и более частое отсутствие *Lactobacillus* spp. в группе женщин с инфекционными осложнениями по сравнению с женщинами без инфекционных осложнений ( $p < 0,05$ ).

Многие исследования, изучающие связь между микробиотой влагалища и исходами беременности, носят описательный характер без учета механизмов, вызывающих данные осложнения. Значительное количество работ посвящено исследованию защитной роли лактобацилл против колонизации влагалища патогенными и УППМ. Известно, что *Lactobacillus* spp. используют продукты распада гликогена во влагалище для производства молочной кислоты, которая создает кислый pH, сдерживающий рост многих других бактерий, а также активируют аутофагию, способствуя элиминации внутриклеточных патогенов из вагинальных эпителиальных клеток [301].

*Lactobacillus* spp. также продуцируют бактериоцины для уничтожения других микроорганизмов и усиления своего доминирования [220]. Большинство лактобацилл - *L. crispatus*, *L. gasseri* и *L. jensenii* продуцируют как l-, так и d-изомеры молочной кислоты, тогда как *L. iners* имеет меньший геном, в котором отсутствует ген, кодирующий фермент, необходимый для синтеза d-молочной кислоты. D-изомер молочной кислоты имеет отношение к здоровью репродуктивного тракта, показано, что молочная кислота подавляет выработку матричной металлопротеиназы-8, которая разрушает цервикальную пробку, препятствующую проникновению бактерий в верхние отделы половых путей [301]. Кроме того, вагинальная микробиота с доминированием *L. crispatus*, демонстрирует повышенную аутофагию и более низкий клеточный стресс по сравнению с вагинальной микробиотой женщин, у которых преобладает *L. iners* [205]. Однако даже в пределах рода *Lactobacillus* некоторые виды, такие как *L. iners*, не так эффективны в конкуренции с другими видами бактерий и, таким образом, связаны с переходами в микробные состояния «высокого разнообразия» [293]. Недавнее исследование взаимодействия между различными видами лактобацилл и децидуальными клетками эндометрия *in vitro* показало, что *L. crispatus* значительно успешнее прикреплялись к клеткам-хозяевам по сравнению с другими видами *Lactobacillus*. Взаимодействие между *Lactobacillus* и клетками эндометрия не вызывало воспаления или их гибели [269]. Все это подтверждает уникальную роль лактобацилл в обеспечении колонизационной резистентности вагинального биотопа. Дефицит лактобацилл – основного представителя облигатной составляющей нормобиоты влагалища – фактор риска пролиферации УППМ, что и было показано в нашем исследовании на примере женщин с инфекционными осложнениями послеродового периода.

Кроме того, в нашей работе в группе женщин с инфекционными осложнениями выявлена взаимосвязь влагалищной и кишечной микробиоты, а также кишечной микробиоты новорожденного по ряду групп микроорганизмов: *E.coli*, *Enterococcus* spp., *Staphylococcus* spp. и *Klebsiella*

spp., колонизирующих все три биотопа, что позволяет предположить, что эти микроорганизмы в результате транслокации из кишечника женщины во влагалище вносят финальный вклад в развитие инфекционных осложнений как у матери, так и у новорожденного в раннем неонатальном периоде.

Также в ходе анализа полученных данных нами обнаружена взаимосвязь между кишечной микрофлорой матери и новорожденных по таким родам микроорганизмов как *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Clostridium*, *Citrobacter*, *Escherichia* и *Bacteroides*, из которых *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Escherichia* и *Bacteroides* были выявлены не только у женщин с инфекционными осложнениями, но и у их детей, у которых также после рождения развились инфекционные осложнения, что также позволяет предположить, что эти 4 представителя кишечной микрофлоры способствуют развитию инфекционных осложнений у женщин и их детей.

Микроорганизмы родов *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides* и *Parabacteroides*, составляющих значительную часть нормообиоты кишечника, значимо реже встречались в группе женщин с инфекционными осложнениями, что свидетельствует о целесообразности восполнения данных микроорганизмов во время беременности с целью профилактики послеродовых инфекционных осложнений.

В неонатальном периоде в связи с незрелостью иммунитета возрастает риск развития инфекционных осложнений. Так, например, нозокомиальный сепсис у недоношенных детей часто связан с использованием катетеров, основными возбудителями являются грамположительные микроорганизмы рода *Staphylococcus* и грамотрицательные бактерии, преимущественно *Enterobacteriaceae* spp., такие как *E. coli* или *Klebsiella* spp [101]. Более того, у недоношенных новорожденных возрастает риск не только сепсиса, но и некротизирующего энтероколита, который является очень серьезным и часто смертельным состоянием [274]. В значительном числе случаев младенцы, у которых развивается НЭК, также страдают от сепсиса, обычно вызванного

энтеробактериями, доминирующими в составе кишечной микробиоты недоношенных детей [101].

Хотя в качестве возбудителей НЭК был предложен ряд микроорганизмов [299], этиология этого заболевания остается неясной. Однако в микробиоте новорожденных, у которых развивается НЭК наблюдаются определенные маркеры. У этих младенцев обычно проявляется снижение бактериального разнообразия в сочетании с повышенным уровнем условно патогенных микроорганизмов [201]. Проводимые исследования до сих пор не выявили четкой картины дисбактериоза кишечника, хотя во многих исследованиях был выявлен высокий уровень *Proteobacteria*, а также *Clostridium perfringens*, на фоне которых у новорожденных развивался НЭК [286, 300]. Было продемонстрировано, что высокий уровень бифидобактерий играет защитную роль в развитии НЭК [277].

Существует мнение, что риск бактериальной транслокации и сепсиса может увеличивать усиленный иммунный ответ, который, в свою очередь, может быть связан с высоким уровнем кишечных протеобактерий [133]. В метагеномных исследованиях, проведенных различными авторами, у новорожденных с сепсисом был выявлен более низкий уровень и низкое *Bacteroides* spp. и *Bifidobacterium* spp. с одновременным преобладанием *Enterobacteria* spp. по сравнению с новорожденными без сепсиса [122, 212]. Однако для понимания значимости ранних изменений микробиоты требуется проведение дополнительных исследований.

Далее нами был проведен анализ клинических и микробиологических особенностей новорожденных, рожденных у женщин, включенных в исследование. У матерей детей с инфекционными осложнениями беременность чаще наступала с использованием вспомогательных репродуктивных технологий (20,7% и 8,7% соответственно;  $p < 0,05$ ), также в анамнезе чаще наблюдалась беременность в абортивном исходе до 22 недель (65,5% и 31,8% соответственно;  $p < 0,05$ ), в I триместре беременности чаще наблюдали такие осложнения, как угроза прерывания беременности с



образованием ретрохориальной гематомы (62,1% и 19,6%;  $p < 0,05$ ), во II триместре такие как угрожающие преждевременные роды (44,8% и 14,5%;  $p < 0,05$ ) и бактериальный вагиноз, аэробный вагинит (10,3% и 1,4%;  $p < 0,05$ ), а в III триместре такие как ГАГ (24,1% и 2,9%;  $p < 0,05$ ), угрожающие преждевременные роды (41,4% и 10,9%;  $p < 0,05$ ) встречались значительно чаще по сравнению с матерями детей без инфекционных осложнений. Интересно отметить, что если на 1-е сутки жизни не было выявлено различий по клиническому анализу крови между новорожденными 2-х групп, то на 3-и сутки в группе новорожденных с инфекционными осложнениями он соответствовал имеющимся осложнениям.

Микробиологический анализ кишечной микробиоты новорожденных с инфекционными осложнениями в раннем неонатальном периоде выявил меньшее число таких микроорганизмов как *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Bifidobacterium* spp. и *Clostridium* spp., по сравнению с анализом кишечной микробиоты новорожденных без инфекционных осложнений, что может быть связано с назначенной антибиотикотерапией вследствие развития инфекционных осложнений.

При этом титр некоторых микроорганизмов был выше при наличии у новорожденного инфекционных осложнений в раннем неонатальном периоде: *Staphylococcus* spp. ( $8,0 \pm 2,1$  и  $7,7 \pm 2,4$ ;  $p < 0,05$ ), *Enterococcus* spp. ( $11,4 \pm 5,9$  и  $8,3 \pm 2,4$ ;  $p < 0,05$ ). Титр *Lactobacillus* spp. в подгруппе новорожденных с инфекционными осложнениями был значительно ниже по сравнению с группой новорожденных без инфекционных осложнений ( $5,8 \pm 2,4$  и  $7,06 \pm 2,4$ ;  $p < 0,05$ ).

Многие исследования были сосредоточены на корреляции между разнообразием микробиоты влагалища и уровнями медиаторов воспаления в качестве объяснения неблагоприятных исходов. L.M. Kindinger с соавт. в исследовании «случай-контроль» с участием почти 700 пациенток сообщили, что исход беременности у женщин с высоким риском преждевременных родов, перенесших серкляж шейки матки, в значительной степени зависел от шовного материала, использованного для процедуры [190]. Использование

обычно используемого плетеного шовного материала по сравнению с мононитями было связано с повышенным риском как внутриутробной гибели плода, так и преждевременных родов. Показано, что плетеный шовный материал вызывает у некоторых женщин стойкий сдвиг в сторону уменьшения количества *Lactobacillus* spp. и обогащение микробиоты условно патогенными видами бактерий. Это связано с повышенной экскрецией воспалительных цитокинов и интерстициальной коллагеназы в цервикагинальную жидкость и ранним remodelированием шейки матки. Данное исследование показало, как взаимодействие с организмом-хозяином может привести к образованию неблагоприятного состава микробиоты и, следовательно, изменить исход беременности.

Нами были отдельно проанализированы новорожденные, родившиеся у женщин с инфекционными осложнениями. В результате выявлено, что у тех новорожденных, у которых также как и у их матерей развились инфекционные осложнения, в I триместре беременности у матерей чаще наблюдалась угроза прерывания беременности с образованием ретрохориальной гематомы (78,6% и 33,3%;  $p < 0,05$ ), во II триместре беременности чаще была ИЦН (50,0% и 0%;  $p < 0,05$ ), отмечались симптомы угрожающих родов (64,3% и 4,2%;  $p < 0,05$ ), в III триместре беременности чаще отмечались симптомы угрожающих родов (64,3% и 8,3%;  $p < 0,05$ ).

Микробиологический анализ кишечной микробиоты в проведенном нами исследовании выявил более частое наличие у детей без инфекционных осложнений *Lactobacillus* spp. Известно, что лактобациллы присутствуют в микробиоте кишечника младенцев, хотя их количество в толстой кишке меньше, чем у других родов бактерий, но они присутствуют вскоре после родов [272]. В этом контексте *Lactobacillus*, принадлежащие к видам *L. gasseri*, *L. ruminis*, *L. casei*, *L. reuteri*, *L. sayei*, *L. plantarum* и *L. brevis*, выявляются в меконии, причем их количество выше у новорожденных, родившихся через естественные родовые пути, чем у новорожденных, родившихся путем кесарева сечения [233]. Последующие исследования лактобацилл показали,

что частота обнаружения рода *Lactobacillus* у детей, рожденных через естественные родовые пути, оставалась значительно выше, чем у детей, рожденных с помощью КС, в разные моменты времени в течение первых 6 месяцев жизни [233]. Можно утверждать, что вертикальная передача видов *Lactobacillus*, присутствующих во влагалище матери, является объяснением присутствия *Lactobacillus* в микробиоте младенца. В геноме *L. casei* недавно обнаружены предварительные генетические данные, подтверждающие существование ферментативного арсенала для метаболизма молочных олигосахаридов человека [109].

У новорожденных с инфекционными осложнениями в нашем исследовании *Bifidobacterium* spp. в кишечной микробиоте выявлялись реже по сравнению с новорожденными без инфекционных осложнений. Бифидобактерии представляют собой один из доминирующих компонентов кишечной микробиоты младенцев, и несколько исследований, основанных на культурально-зависимых, а также культурально-независимых подходах, подтвердили эти данные [104, 223, 242, 288, 291]. Считается, что бифидобактерии особенно распространены в толстой кишке, в то время как в ротовой полости их плотность меньше [291]. Бифидобактерии были впервые выделены *Tissier* из фекалий грудного ребенка в 1899 году и классифицированы как отдельный род *Bifidobacterium*, принадлежащий к типу *Actinobacteria* [208]. Род *Bifidobacterium* в настоящее время включает 59 различных таксонов [149, 207]. Экологическая кластеризация описанных в настоящее время представителей рода *Bifidobacterium* выделяет семь различных ниш, охватывающих ЖКТ, кровь и ротовую полость человека, других млекопитающих, птиц и насекомых, а также сточные воды [288]. Поэтому, возможно, их экологическому распространению способствует прямая передача бактерий от матери к новорожденному. Такая гипотеза была недавно экспериментально подтверждена путем идентификации штаммов бифидобактерий, которые являются общими для матерей и их детей [104, 142, 223, 287].

Представители рода *Clostridium* недавно были реклассифицированы в несколько родов, которые относятся к классу *Clostridia* [255]. Эти виды обычно встречаются среди таксонов, присутствующих в микробиоте кишечника младенцев. На сегодняшний день из кишечника человека выделено 72 различных вида клостридий [198, 200, 253].

Стрептококк группы В (СГВ) до сих пор остается одной из наиболее частых причин неонатального сепсиса. Предиктивным фактором является наличие СГВ в половых путях матери во время родов [139]. Исследование, посвященное взаимосвязи между СГВ и микробным составом влагалища у 428 небеременных пациенток, показало, что определенные таксоны, такие как *Streptococcus* spp., *Prevotella bivia* и *Veillonella* spp. были связаны с колонизацией СГВ [257]. Исследование микробиоты кишечника младенцев, рожденных у женщин с положительным СГВ-статусом, обнаружило наличие большого количества представителей *Enterococcaceae*, *Clostridiaceae* и *Ruminococcaceae* в кишечнике младенцев в возрасте 6 месяцев. В любом случае потребуются длительное наблюдение, чтобы увидеть, приводят ли эти различия к заболеваниям взрослых в более позднем возрасте [121]. А результаты проспективного исследования состава микробиоты влагалища до и после преждевременного разрыва плодных оболочек коррелировало с развитием раннего неонатального сепсиса. При исследовании вагинальной микробиоты до родов в случаях хориоамнионита и фунизита обнаружено обогащение микробиоты *Prevotella*, *Sneathia*, *Peptostreptococcus* и *Catonella* spp. и сниженным уровнем *Lactobacillus* spp. по сравнению со здоровыми пациентами. В случаях развития раннего неонатального сепсиса вагинальная микробиота матери до родов была обогащена *Catonella* spp. и *Sneathia* spp. тогда как *L. crispatus* были чрезмерно представлены у тех младенцев, у кого не развился ранний неонатальный сепсис [114]. Это подчеркивает ключевое участие вагинальной микробиоты в развитии сепсиса недоношенных новорожденных и потенциальную роль модификации состава микробиоты для положительного влияния на неонатальный исход. Следует отметить, что в

нашем исследовании СТВ не являлся основным возбудителем инфекционно-воспалительных осложнений как у матери, так и у новорожденных в раннем неонатальном периоде, что связано с тем, что все женщины получали антибиотикопрофилактику (согласно клиническим рекомендациям).

В заключение следует подчеркнуть, что продолжение изучения вопросов патогенеза и взаимосвязи нарушения микробиоты и послеродовых инфекционных осложнений у женщин и новорожденных в раннем неонатальном периоде позволит разработать патогенетические методы лечения данных нарушений, и, в конечном итоге, осуществить своевременную профилактику данных осложнений.

## ВЫВОДЫ

1. У женщин с послеродовыми инфекционными осложнениями беременность с абортным исходом до 22 недели беременности в анамнезе угроза прерывания беременности с образованием ретрохориальной гематомы в I триместре беременности, бессимптомная бактериурия во II триместре беременности, угрожающие преждевременные роды в III триместре беременности встречаются значимо чаще по сравнению с женщинами без инфекционных осложнений.
2. Нормофлора влагалища выявлена в 18,4% случаев в группе женщин с послеродовыми инфекционно-воспалительными осложнениями, что значимо меньше по сравнению с группой женщин с неосложнённым течением послеродового периода, у которых норма определялась в 46,7% случаев. *Lactobacillus* spp. отсутствовали в 86,8% случаев в группе женщин с осложнённым течением послеродового периода, и это подтверждает парадигму, что микробиота влагалища является первым и основным источником развития инфекций в послеродовом периоде.
3. Основными возбудителями инфекционного процесса в послеродовом периоде, обнаруженными в вагинальной микробиоте, явились представители кишечной микрофлоры: *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* и *Streptococcus agalactiae*, выявляемые в совокупности у 86,8% женщин.
4. У женщин с инфекционно-воспалительными осложнениями в послеродовом периоде значимо чаще отмечалось снижение разнообразия микроорганизмов кишечной микробиоты: значимо реже выявлялись *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides* и *Escherichia*.
5. У женщин чьи новорожденные развили инфекционно-воспалительные заболевания значимо чаще беременность наступала в результате ВРТ, при этом в анамнезе имелась беременность с абортным исходом до 22 недели гестации по сравнению с матерями новорожденных без инфекционных осложнений. Кроме того, в I триместре значимо чаще наблюдались симптомы угрозы прерывания беременности с образованием ретрохориальной гематомы,

во II триместре - угрожающие преждевременные роды, бактериальный вагиноз и аэробный вагинит, в III триместре – гестационная артериальная гипертензия и угрожающие преждевременные роды.

6. В подгруппе женщин, у новорожденных которых развились инфекционно-воспалительные заболевания, значимо чаще в микробиоте кишечника и влагалища отсутствовали *Lactobacillus* spp. ( $p < 0,05$ ) В 93% случаев (13 из 14) развития инфекционных осложнений у детей отмечено наличие у женщин *Escherichia coli* в микробиоте влагалища, а также отсутствие *Lactobacillus* в 100% случаев ( $p < 0,05$ ).

7. Комплексный микробиологический анализ образцов влагалищной и кишечной микробиот методом культуромики и идентификацией микроорганизмов методом MALDI-TOF-MS является достоверным способом индикации широкого спектра микроорганизмов, позволяющим выявлять и предотвращать развитие инфекционно-воспалительных осложнений.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Выявление таких факторов повышенного риска развития инфекционно-воспалительных осложнений в послеродовом периоде, как беременность с абортным исходом до 22 недели беременности в анамнезе, угроза прерывания беременности с образованием ретрохориальной гематомы в I триместре беременности, бессимптомная бактериурия во II триместре беременности, угрожающие преждевременные роды в III триместре беременности, дают основания относить данную категорию беременных к группе высокого риска по осложнённому течению послеродового периода и целенаправленно проводить им обследования согласно разработанному алгоритму.
2. К группе риска развития инфекционных осложнений у новорожденных в раннем неонатальном периоде следует относить беременных после применения ВРТ, имеющих в анамнезе беременность с абортным исходом до 22 недели беременности, с наличием симптомов угрозы прерывания беременности с образованием ретрохориальной гематомы в I триместре данной беременности, симптомами угрозы прерывания беременности и наличием бактериального вагиноза во II триместре беременности, а также наличием гестационной артериальной гипертензии и симптомов угрожающих преждевременных родов в III триместре беременности.
3. Для более точного определения риска развития инфекционно-воспалительных осложнений в послеродовом и раннем неонатальном периодах всем пациентам, относящимся к группе риска, в третьем триместре беременности необходимо проводить определение патогенов при помощи микробиологического (культурального) исследования влагалищной и кишечной микробиоты с применением MALDI-TOF-MS анализа для идентификации микроорганизмов.



4. Для своевременного прогнозирования развития осложнений в послеродовом периоде рекомендовано проводить оценку микробиоты кишечного и влагалищного отделяемого для получения количественного соотношения *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides* беременной женщины как фактора риска развития послеродовых инфекционных осложнений.
5. При обследовании беременных с целью выявления факторов риска развития инфекционно-воспалительных осложнений в послеродовом периоде, групп риска матерей по развитию у новорождённых детей осложненного течения раннего неонатального периода (развития у них инфекционно-воспалительных процессов) рекомендовано проводить видовую идентификацию микроорганизмов для решения вопроса о необходимости последующего назначения данной группе женщин этиотропной фармакотерапии.
6. Для оценки риска развития инфекционных осложнений у женщин, а также у новорожденных, рожденных у матерей с послеродовыми инфекционными осложнениями, для обследования и терапии вагинальной инфекции и дисбиотических процессов влагалищной и кишечной микробиоты рекомендовано использовать разработанный алгоритм (Приложение Г) и предложенные математические прогностические модели.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- БВ – бактериальный вагиноз
- ВПГ – вирус простого герпеса
- ВПР – врожденные пороки развития
- ВПЧ – вирус папилломы человека
- ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии
- ВУИ – внутриутробные инфекции
- ГСД – гестационный сахарный диабет
- ЖКТ - желудочно-кишечный тракт
- ИМТ – индекс массы тела
- ИППП – инфекции, передаваемые половым путем
- ИЦН – истмико-цервикальная недостаточность
- КВВ – кандидозный вульвовагинит
- НЭК - некротизирующий энтероколит
- ОРВИ - острые респираторные вирусные инфекции
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- РДС – респираторный дистресс-синдром
- СГВ – стрептококк группы В
- СПКЯ – синдром поликистозных яичников
- СРБ – С-реактивный белок
- УПМ - условно-патогенные микроорганизмы
- CDF - cumulative distribution function - эмпирическая кумулятивная функция
- ICDF – inverse cumulative distribution function - обратная кумулятивная функция распределения
- MALDI-TOF MS - matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry-матрично-ассоциированная лазерная десорбционно/ионизационная времяпролетная масс-спектрометрия

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абусуева, З.А. Состояние микробиоты вагинального тракта у женщин с преждевременными родами (клинико-анамнестические особенности)/ З.А. Абусуева, М.И. Омарпашаева, Т.Х.М. Хашаева, С.Ш. Какваева// Медицинский алфавит. - 2020. № 4. - С. 46-48.
2. Айламазян, Э.К. Микробиота женщины и исходы беременности/ Э.К. Айламазян, Е.В. Шипицына, А.М. Савичева// Журнал акушерства и женских болезней. - 2016. - Т. 65. № 4. - С. 6-14.
3. Акарачкова, Е.С. Материнский стресс и здоровье ребенка в краткосрочной и долгосрочной перспективе/ Е.С. Акарачкова, А.Р. Артеменко, А.А. Беляев и др.// Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. - 2019. - Т. 3. № 3. - С. 26-32.
4. Александрович, Ю.С. Особенности микробиоты у новорожденных в критическом состоянии при поступлении в ОРИТ специализированного стационара/ Ю.С. Александрович, Д.О. Иванов, Е.Ю. Павловская и др.// Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2022. - Т. 19. - № 2. - С. 56-63.
5. Андреева, М.Д. Ферментативная активность плода и микробиота влагалища при преждевременных родах/ М.Д. Андреева, Р.А. Агаян// Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. - 2021. - Т. 9. - № 1 (31). - С. 25-30.
6. Анкирская, А.С. Интегральная оценка состояния микробиоты влагалища. Диагностика оппортунистических вагинитов/ А.С. Анкирская, В.В. Муравьева// Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. - 2020. - Т. 8. - № 1 (27). - С. 69-76.
7. Ахильгова, З.С. Заболевания пародонта и преждевременные роды (обзор литературы)/ З.С. Ахильгова// Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. - 2018. - № 1. - С. 159-166.

8. Баранов И.И., Нестерова Л.А., Тумбинская Л.В. Микробиота влагалища и кишечника у женщин репродуктивного возраста/ И.И. Баранов, Л.А. Нестерова, Л.В. Тумбинская// *Opinion Leader*. - 2018. - № S1. - С. 68-72.
9. Беляева, И.А. Кишечная микробиота у недоношенных детей - современное состояние проблемы (обзор литературы)/ И.А. Беляева, Е.П. Бомбардирова, Т.В. Турти и др.// *Педиатрическая фармакология*. - 2015. - Т. 12. - № 3. - С. 296-303.
10. Бережной, В.В. Особенности микробиоты кишечника новорожденного ребенка и коррекция ее нарушений/ В.В. Бережной, М.Е. Маменко// *Современная педиатрия*. - 2016. - № 2 (74). - С. 125-128.
11. Блауман, Е.С. Микробиологическая характеристика патогенной микробиоты у больных с послеродовым эндометритом/ Е.С. Блауман, Ю.И. Тирская, Л.Д. Попова// *Медицинская наука и образование Урала*. - 2017. - Т. 18. - № 2 (90). - С. 7-11.
12. Бойцова, Е.А. Кесарево сечение как эпигенетический фактор формирования пищевой аллергии у детей/ Е.А. Бойцова, Т.В. Косенкова, В.П. Новикова и др.// *Вопросы практической педиатрии*. - 2018. - Т. 13. - № 4. - С. 65-71.
13. Бондаренко, К.Р. Возможности профилактики поздних акушерских осложнений путем коррекции эндогенной микробиоты/ К.Р. Бондаренко, Ю.Э. Доброхотова, М.Ю. Новик// *Медицинский алфавит*. - 2017. - Т. 3. № 23 (320). - С. 6-14.
14. Боярский, К.Ю. Микробиом репродуктивной системы человека/ К.Ю. Боярский, Е.И. Кахиани// *Проблемы репродукции*. - 2019. - Т. 25. - № 4. - С. 27-34.
15. Будиловская, О.В. Контраверсии микробиоценоза влагалища - критерии нормы и патологии у беременных/ О.В. Будиловская, Н.Р. Беляева, Н.И. Тапильская, А.М. Савичева// *Проблемы медицинской микологии*. - 2022. - Т. 24. - № 2. - С. 51.

16. Булатова, Е.М. Особенности видового состава бифидобактерий кишечной микробиоты и профиль микробного метаболизма у детей первого полугодия жизни, рожденных естественным и оперативным путем/ Е.М. Булатова, А.М. Шабалов, Н.М. Богданова и др.// Педиатр. - 2018. - Т. 9. - № 1. - С. 11-16.
17. Булгакова, С.В. Иммунный гомеостаз: новая роль микро- и макроэлементов, здоровой микробиоты/ С.В. Булгакова, Н.П. Романчук// Бюллетень науки и практики. - 2020. - Т. 6. - № 10. - С. - 206-233.
18. Вахлова, И.В. Метаболическая активность микробиоты кишечника у детей первого года жизни/ И.В. Вахлова, Г.В. Федотова, Л.Г. Боронина// Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. - 2018. - № 2. - С. 97-103.
19. Вешкурцева, И.М. Микробный пейзаж и антибактериальная терапия при некротизирующем энтероколите III стадии/ И.М. Вешкурцева, М.А. Аксельров, С.Н. Супрунец, В.А. Емельянова// Детская хирургия. - 2019. - Т. 23. - № 1S1. - С. - 20.
20. Гассан, М.В. Влияние заболеваний пародонта на риск преждевременных родов/ М.В. Гассан, А.С. Сединина// Студенческий. - 2021. - № 12-1 (140). - С. 69-71.
21. Гладкова, Л.С. Результаты обследования на инфекции новорожденных с внутриутробной инфекцией без очага и их матерей/ Л.С. Гладкова, И.А. Тихонова, Ш.Л. Восканян// Московская медицина. - 2017. - № S2. - С. 47-48.
22. Голубцова, Ю.М. Пробиотики в профилактике позднего неонатального сепсиса у недоношенных новорожденных (обзор литературы)/ Ю.М. Голубцова, Д.С. Крючко// Неонатология: новости, мнения, обучение. - 2016. - № 2 (12). - С. 16-30.
23. Гомболевская, Н.А. Современные возможности этиологической диагностики хронического эндометрита/ Н.А. Гомболевская, В.В. Муравьева, Л.А. Марченко и др.// Акушерство и гинекология. - 2012. - №8(1).- P.40-45.

24. Гончар, Н.В. Характеристика микробиоты кишечника детей первого года жизни по данным секвенирования гена 16s рибосомальной РНК/ Н.В. Гончар, И.В. Бабаченко, В.В. Гостев, О.М. Ибрагимова// Журнал инфектологии. - 2017. - Т. 9. № 2. - С. 23-28.
25. Горина, К.А. Роль микробиоты кишечника матери при спонтанных преждевременных родах/ К.А. Горина, З.С. Ходжаева, В.В. Муравьева// Акушерство и гинекология. - 2020. - № 8. - С. 64-71.
26. Дадаева Д.Г. Микробиота плаценты и ее роль в развитии амниотической инфекции. Журнал акушерства и женских болезней. 2020. Т. 69. № 1. С. 81-86.
27. Дадаева Д.Г., Будилова О.В., Крысанова А.А. и др. Значение вагинальных лактобацилл в восстановлении микробиоценоза влагалища у рожениц в раннем послеродовом периоде в зависимости от способа родоразрешения. Журнал акушерства и женских болезней. 2021. Т. 70. № 4. С. 15-23.
28. Дадаева, Д.Г. Значение вагинальных лактобацилл в восстановлении микробиоценоза влагалища у рожениц в раннем послеродовом периоде в зависимости от способа родоразрешения/ Д.Г. Дадаева, О.В. Будилова, А.А. Крысанова и др.// Журнал акушерства и женских болезней. - 2021. - Т. 70. - № 4. - С. 15-23.
29. Дадаева, Д.Г. Особенности микробиоценоза влагалища перед родами и в послеродовом периоде/ Д.Г. Дадаева// Журнал акушерства и женских болезней. - 2019. - Т. 68. - № 4. - С. 35-45.
30. Дилленсегер, Л. Ранние маркеры воспаления в диагностике позднего неонатального сепсиса у новорожденных: исследование NOSODIAG/ Л. Дилленсегер, К. Ланглет, С. Якобелли// Неонатология: новости, мнения, обучение. - 2019. - Т. 7. № 2 (24). - С. 92-101.
31. Дмитриюкова, М.Ю. Диагностика патогенных возбудителей микробиоты влагалища методом количественной ПЦР в реальном времени/ М.Ю. Дмитриюкова, М.Е. Сенина, В.В. Суровцев, А.Е. Гуцин// Трудный пациент. - 2019. - Т. 17. - № 8-9. - С. 7-9.

32. Доброхотова, Ю.Э. Результаты исследования цервико-вагинальной микробиоты методом ПЦР в реальном времени у беременных с угрожающими преждевременными родами/ Ю.Э. Доброхотова, К.Р. Бондаренко, А.Е. Гушин и др.// Акушерство и гинекология. - 2018. - № 11. - С. 50-59.
33. Долгушина, В.Ф. Инфекционная патология влагалища и шейки матки у женщин со спонтанными преждевременными родами/ В.Ф. Долгушина, И.В. Курносенко, М.В. Асташкина, Т.В. Надвигова// Уральский медицинский журнал. - 2017. - №1 (145). - С. 62-64.
34. Досова, С.Ю. Вагинальный микробиом здоровых женщин/ С.Ю. Досова, И.И. Стольникова, В.М. Червинец, Ю.В. Червинец// Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. - 2019. - № 3. - С. 3.
35. Дубровина, С.О. Особенности диеты беременных/ С.О. Дубровина, Л.В. Красильникова // Акушерство и гинекология. - 2018. - № 1. - С. 135-140.
36. Дубровина, С.О. Эндометриоз и спаечный процесс: что мы знаем и что можем/ С.О. Дубровина, Ю.Д. Берлим, А.Д. Александрина и др.// Гинекология. - 2020. - Т. 22. - № 6. - С. 32-37.
37. Евстигнеева, Н.П. Микробиота урогенитального тракта пациенток репродуктивного возраста, идентифицированная на основе масс-спектров рибосомальных белков/ Н.П. Евстигнеева, П.Г. Аминова, Н.А. Герасимова// Успехи современного естествознания. - 2015. - № 2. - С. 34-39.
38. Железова, М.Е. Роль орально-кишечного микробиома в развитии акушерских осложнений/ М.Е. Железова, Л.И. Мальцева, Т.П. Зефирова и др.// Практическая медицина. - 2018. - № 6. - С. 13-19.
39. Зайдиева, З.С. Особенности микробиоты влагалища и пути коррекции ее нарушений при доношенной беременности/ З.С. Зайдиева, М.К. Меджидова// Медицинский совет. - 2020. - №3. - С. 38-43.
40. Иванова, В.Д. Роль микробиома в поддержании здоровья человека/ В.Д. Иванова// Бюллетень Северного государственного медицинского университета. - 2019. - №1 (42). - С. 268-270.

41. Карахалис, Л.Ю. Влияние влагалищной микробиоты на течение беременности и роды/ Л.Ю. Карахалис, Н.С. Иванцов// Кубанский научный медицинский вестник. - 2020. - Т. 27. - № 6. - С. 30-43.
42. Карпеев, С.А. Состояние микробиоты у пациенток с привычным невынашиванием беременности/ С.А. Карпеев, Н.И. Тапильская// Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. - 2018. - № 3-4. - С. 8-13.
43. Кебурия, Л.К. Микробиота полости матки и её влияние на репродуктивные исходы/ Л.К. Кебурия, В.Ю. Смольникова, Т.В. Припутневич, В.В. Муравьева// Акушерство и гинекология. - 2019. - № 2. - С. 22-27.
44. Корниенко, Е.А. Микробиота кишечника как ключевой фактор формирования иммунитета и толерантности/ Е.А. Корниенко// Возможности пробиотиков. Медицинский совет. - 2020. - № 10. - С. 92-100.
45. Коротких, И.Н. Особенности терапии хронической гонококковой инфекции в ассоциированных состояниях у женщин при заболеваниях органов малого таза/ И.Н. Коротких, Т.В. Анисимова, В.Ю. Бригадирова и др.// Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. - 2014. - № 1. - С. 83.
46. Кравченко, Е.Н. Микробиологическая характеристика внутриутробных инфекций/ Е.Н. Кравченко, Л.В. Семина, Е.В. Наумкина, Л.В. Куклина// Мать и Дитя в Кузбассе. - 2020. - №4(83). - С. 19-25.
47. Кунгурцева, Е.А. Микроэкология влагалища женщин с неспецифическими воспалительными заболеваниями гениталий и нарушениями репродуктивной функции/ Е.А. Кунгурцева, О.Я. Лещенко, И.Н. Данусевич и др. //Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. – 2013. - №2(90). – Р. 197–201.
48. Кутепова, Е.К. Роль инфекционно-воспалительных факторов вневагинальной локализации на развитие преждевременных родов/ Е.К. Кутепова, Г.Б. Мальгина, А.В. Каюмова// Лечение и профилактика. - 2018. - Т. 8. - № 4. - С. 52-58.



49. Летяева О.И. Микробиом влагалищного биотопа: от нормы до патологии. РМЖ. 2020;12:72-76
50. Лызикова Ю.А. Определение микробиологического состава эндометрия методом секвенирования 16s рРНК у пациенток с хроническим эндометритом/ Ю.А. Лызикова// Вятский медицинский вестник. - 2020. -№ 2 (66). - С. 24-29.
51. Макеева, И.М. Болезни пародонта и осложненное течение беременности/ И.М. Макеева, А.А. Игнатко, А.А. Чурганова// Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2019. - Т. 18. - № 2. - С. 107-113.
52. Марочко, Т.Ю. Морфологические особенности плаценты и микробиоценоз влагалища у женщин с преждевременными родами/ Т.Ю. Марочко, Л.А. Леванова, М.В. Додонов, Д.А. Артымук// Мать и дитя в Кузбассе. - 2019. - № 4 (79). - С. 16-20.
53. Мартикайнен, З.М. Сравнение лабораторных методов диагностики инфекций, вызываемых *Trichomonas Vaginalis*/ З.М. Мартикайнен, А.Н. Григорьев, О.С. Рыжкова и др.// Журнал акушерства и женских болезней. - 2014. - Т. 63. - №1. - С. 5-9.
54. Медведев, Б.И. Особенности местного иммунитета при ассоциированных с хламидиями хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза женщин/ Медведев Б.И., Казачкова Э.А., Казаков Е.Л.// Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. – 2000. - №2. – Р. 89–92.
55. Меззе, Х. Опыт применения бактериофага для лечения хронических эндометритов/ Х. Меззе, М.М. Падруль, А.А. Олина// Мат-лы 1-й Всероссийской науч.-практ. конф. Пермь. - 2002. – С.248–250.
56. Мелкумян, А.Р. Видовой состав лактобактерий при различном состоянии микробиоты влагалища у беременных/ А.Р. Мелкумян, Т.В. Припутневич, А.С. Анкирская и т.д.// Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2013. - Т. 15. - № 1. - С. 72-79.
57. Михайлова, Е.С. Условно-патогенная микрофлора у недоношенных новорожденных с внутриутробной инфекцией/ Е.С. Михайлова, А.М.

Самоукина, С.В. Шумилова, М.Ю. Важнова// Тверской медицинский журнал. - 2017. - № 2. - С. 39-40.

58. Мясоедова, С.С. Этиология и патогенез воспалительных заболеваний репродуктивного тракта женщин/ С.С. Мясоедова, Л.А. Леванова, Н.М. Подонина// Медицина в Кузбассе. – 2010. - №1. – Р.17–19.

59. Нагорная, В.Ф. Ph влагалищного секрета в оценке влагалищной микрофлоры во время беременности/ В.Ф. Нагорная, Т.Я. Москаленко, А.А. Гриценко// Здоровье женщины. - 2016. - № 6 (112). - С. 90.

60. Николаева, И.В. Метаболическая активность кишечной микрофлоры у новорожденных детей при различном способе родоразрешения/ И.В. Николаева, Г.С. Шайхиева, В.А. Анохин и др.// Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2019. - Т. 64. - № 2. - С. 81-86.

61. Новикова, С.В. Бактериальный вагиноз как типичная биопленочная инфекция/ С.В. Новикова, Е.Б. Цивцивадзе, А.В. Федотова// Российский вестник акушера-гинеколога. - 2018. - Т. 18. - № 4. - С. 97-100.

62. Новикова, С.В. Оптимизация ведения беременных с высоким инфекционным риском/ С.В. Новикова, Л.С. Логутова, И.И. Бочарова// РМЖ. Мать и дитя. - 2015. - Т. 23. - № 1. - С. 6-9.

63. Норманн, Э. Микробный профиль кишечника у экстремально недоношенных детей при некротизирующем энтероколите и при его отсутствии/ Э. Норманн, А. Фален, Л. Ингstrand, Х.Э. Лиджиа// Неонатология: новости, мнения, обучение. - 2013. - № 1 (1). - С. 25-32.

64. Носкова, О.В. Состояние микрофлоры влагалища у женщин с преждевременными родами/ О.В. Носкова, А.В. Чурилов, В.В. Свиридова, М.И. Клецова// Вестник гигиены и эпидемиологии. - 2020. - Т. 24. - № 1. - С. 58-60.

65. Оганян, К.А. Энтерококки и их роль в перинатальной патологии/ Оганян К.А., Аржанова О.Н., Зациорская С.Л., Савичева А.М.// Журнал акушерства и женских болезней. - 2015. - Т. 64. - № 5. - С. 48-54.

66. Паолуччи, М. Каким образом микробиолог может помочь в диагностике неонатального сепсиса?/ М. Паолуччи, М.П. Ландини, В. Самбри // Неонатология: новости, мнения, обучение. - 2014. - № 1 (3). - С. 40-56.
67. Петрова, О.А. Формирование микробиоты доношенных и недоношенных новорожденных детей при самопроизвольных родах и оценка метаболической активности кишечных лактобацилл/ О.А. Петрова, В.М. Червинец, Ю.В. Червинец, Э.О. Григорьянц// Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. - 2020. - №12. - С. 41-49.
68. Подзолкова, Н.М. Обоснование выбора метода прерывания нежелательной беременности у пациенток группы высокого риска послеабортных воспалительных осложнений/ Н.М. Подзолкова, Т.И. Никитина// Пробл. репродукции. – 2006. - №2. – Р. 163.
69. Попова, Е.Н. Возможность пробиотической коррекции нарушений микрофлоры матери для профилактики возможных осложнений у ребенка. Влияние микрофлоры матери на формирование здоровья будущего ребенка/ Е.Н. Попова, А.С. Орлова, А.Б. Пономарев и др.// В книге: МИКРОБИОТА. под редакцией Е.Л. Никонова и Е.Н. Поповой. - Москва, 2019. - С. 140-152.
70. Припутневич, Т.В. Оптимизация микробиологической диагностики оппортунистических инфекций у беременных и новорожденных на основе протеометрических и молекулярно-генетических методов/ Т.В. Припутневич// автореферат дис. ... доктора медицинских наук / Науч.-исслед. ин-т эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН. – Москва. - 2014 – 48 С.
71. Припутневич, Т.В. Особенности микробиоты недоношенных детей, рожденных от матерей с заболеваниями эндокринной системы/ Т.В. Припутневич, А.В. Николаева, Н.Е. Шабанова и др.// Акушерство и гинекология. - 2021. - № 2. - С. 96-104.

72. Припутневич, Т.В. Применение MALDI-TOF масс-спектрометрии для изучения микробиоты кишечника новорожденных/ Т.В. Припутневич, А.В. Николаева, А.Б. Гордеев и др.// *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение.* - 2020. - Т. 8. - № 1(27). - С. 22-29.
73. Роговская, С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки/ С.И. Роговская// М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2008. - 188 С.
74. Сенчукова, С.Р. Этиологическая структура воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин фертильного возраста в современных условиях/ С.Р. Сенчукова, А.К. Пичигина, О.П. Молодых// *Современные проблемы науки и образования.* - 2018. - № 5. - С. 69.
75. Скатин, М.А. ПЦР и РИФ в диагностике хламидиоза и уреаплазмоза/ М.А. Скатин// *Бюллетень медицинских интернет-конференций.* - 2020. - Т. 10. - № 10. - С. 275.
76. Соловьева, А.В. Комплексная терапия вагинальных вирусно-бактериальных инфекций у женщин с привычным невынашиванием/ А.В. Соловьева, О.П. Герасимова, К.С. Ермоленко, Д.А. Геворгян// *Акушерство и гинекология.* - 2018. - № 11. - С. 122-126.
77. Соловьева, А.В. Особенности микробиоты влагалища и кишечника у женщин из числа коренных малочисленных народов севера в условиях урбанизированного Севера/ А.В. Соловьева, Л.А. Чегус// *Акушерство и гинекология.* - 2020. - № 11. - С. 174-183.
78. Тапильская, Н.И. Особенности микробиоты урогенитального тракта во время беременности: роль иммуномодулирующей терапии/ Н.И. Тапильская, С.Н. Гайдуков, Р.И. Глушаков, С.А. Карпеев// *Лечащий врач.* - 2016. - № 7. - С. 61.
79. Тимошкова, Ю.Л. Взаимосвязь неблагоприятных перинатальных исходов с микробиотой организма матери/ Ю.Л. Тимошкова, Т.Е. Курманбаев// *Известия Российской Военно-медицинской академии.* - 2021. - Т. 40. № S1-2. - С. 151-156.

80. Унанян, А.Л. Роль инфекций, передаваемых половым путем, в развитии женского бесплодия: стратегия терапии и профилактики/ А.Л. Унанян, Е.С. Снарская, К.М. Ломоносов// Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2014. № 5. - С. 59-62.
81. Фадеев, Г.Д. Микробиом человека: общая информация и клиническое значение эубиоза пищеварительного канала/ Г.Д. Фадеев, Я.В. Никифорова// Современная гастроэнтерология. - 2019. - № 5 (109). - С. 65-74.
82. Ходжаева, З.С. Оценка состава и стабильности микробиоты влагалища у беременных в процессе динамического наблюдения/ З.С. Ходжаева, Т.В. Припутневич, В.В. Муравьева и др.// Акушерство и гинекология. - 2019. - № 7. - С. 30-38.
83. Ходжаева, З.С. Программирование здоровья новорожденного - роль материнского микробиома/ З.С. Ходжаева, К.А. Горина, И.В. Тимошина, Т.В. Припутневич// Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. - 2019. - Т. 7. - № 4 (26). - С. 61-65.
84. Хулуп, Г.Я. Определение концентрации днк микоплазм у беременных при инфекциях родовых путей методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (REAL-TIME PCR)/ Г.Я. Хулуп, С.А. Костюк, Н.А. Бадыгина, М.А. Исмаил// Иммунопатология, аллергология, инфектология. - 2004. - № 3. - С. 84-89.
85. Цечоева, Л.Ш. Видовой состав микробиоты влагалища и его роль в поддержании здоровья репродуктивной системы/ Л.Ш. Цечоева, С.В. Винникова// Global Reproduction. - 2021. - № S1. - С. 21-30.
86. Червинец, В.М. Микробиота желудочно-кишечного тракта новорожденных первого месяца жизни в Тверской области/ В.М. Червинец, Ю.В. Червинец, О.А. Петрова и др.// Клиническая лабораторная диагностика. - 2018. - Т. 63. - № 9. - С. 579-583.
87. Шипицына, Е.В. Микробиом плаценты: сдвиг парадигмы или несовершенство методологии?/ Е.В. Шипицына // Вестник Российской академии медицинских наук. - 2021. - Т. 76. - № 5. - С. 436-448.

88. Шишин, М.В. Исследование морфологических и антимикробных свойств микроорганизмов кишечного тракта/ М.В. Шишин, А.Ю. Просеков// Техника и технология пищевых производств. - 2015. - № 4 (39). - С. 131-137.
89. Юдина, Ю.В. Микробиота кишечника как отдельная система организма/ Ю.В. Юдина, А.А. Корсунский, А.И. Аминова и др.// Доказательная гастроэнтерология. - 2019. - Т. 8. - № 4-5. - С. 36-43.
90. Юсупова, З.С. Современные представления о преэклампсии - патогенез, диагностика, прогнозирование/ З.С. Юсупова, В.А. Новикова, А.С. Оленев// Практическая медицина. - 2018. - № 6. - С. 45-51.
91. Aagaard, K. The placenta harbors a unique microbiome/ К. Aagaard, J. Ma, K.M. Antony, et al.// *Sci Transl Med*. - 2014. - №6(237). - P.237-265.
92. Adékambi, T. Dissection of phylogenetic relationships among 19 rapidly growing *Mycobacterium* species by 16S rRNA, hsp65, sodA, recA and rpoB gene sequencing/ T. Adékambi, M. Drancourt // *Int J Syst Evol Microbiol*. - 2004. - №54(Pt 6). - P.2095-2105.
93. Adlerberth, I. Gut microbiota and development of atopic eczema in 3 European birth cohorts/ I. Adlerberth, D.P. Strachan, P.M. Matricardi, et al.// *J Allergy Clin Immunol*. - 2007. - №120(2). - P.343-350.
94. Ahmed, W.M. Classification of bacterial contamination using image processing and distributed computing/ W.M. Ahmed, B. Bayraktar, A. Bhunia, et al.// *IEEE J Biomed Health Inform*. - 2013. - №17(1). - P.232-239.
95. Aizawa, E. Possible association of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* in the gut microbiota of patients with major depressive disorder/ E. Aizawa, H. Tsuji, T. Asahara, et al.// *J Affect Disord*. - 2016. - №202. - P.254-257.
96. Albenberg, L. Correlation between intraluminal oxygen gradient and radial partitioning of intestinal microbiota/ L. Albenberg, T.V. Esipova, C.P. Judge, et al.// *Gastroenterology*. - 2014. - №147(5). - P.1055-1063.
97. Aldape MJ, Bryant AE, Stevens DL. *Clostridium sordellii* infection: epidemiology, clinical findings, and current perspectives on diagnosis and treatment. *Clin Infect Dis*. – 2006. - 43:1436.

98. Alhazmi, A. Neonatal Healthcare-Associated Conjunctivitis: A Descriptive Study from Saudi Arabia/ A. Alhazmi, I. Abuallut, I. Alwadani, et al.// *Medicina (Kaunas)*. 2022. - №58(10). -P.1448.
99. Amarasekara, R. Microbiome of the placenta in pre-eclampsia supports the role of bacteria in the multifactorial cause of pre-eclampsia/ R. Amarasekara, R.W. Jayasekara, H. Senanayake, V.H. Dissanayake// *J Obstet Gynaecol Res*. - 2015. - №41(5). - P.662–669.
100. Amir, M. Maternal Microbiome and Infections in Pregnancy/ M. Amir, J.A. Brown, S.L. Rager, et al.// *Microorganisms*. - 2020. - №8(12). - P.1996.
101. Arboleya, S. Intestinal microbiota development in preterm neonates and effect of perinatal antibiotics/ S. Arboleya, B. Sanchez, C. Milani, et al.// *J Pediatr*. – 2015. - №166. - P.538 –544.
102. Ardisson, A.N. Meconium microbiome analysis identifies bacteria correlated with premature birth/ A.N. Ardisson, D.M. de la Cruz, A.G. Davis-Richardson, et al.// *PLoS One*. - 2014. - №9(3). - P.e90784.
103. Avershina, E. Diversity of vaginal microbiota increases by the time of labor onset/ E. Avershina, S. Slangsvold, M.R. Simpson, et al.// *Sci Rep*. - 2017. - №7(1). - P.17558.
104. Avershina, E. Transition from infant- to adult-like gut microbiota/ E. Avershina, K. Lundgård, M. Sekelja, et al.// *Environ Microbiol*. - 2016. - №18(7). - P.2226-2236.
105. Azad, M.B. Gut microbiota of healthy Canadian infants: profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months/ M.B. Azad, T. Konya, H. Maughan, et al.// *Can Med Assoc J*. - 2013. - №185(5). - P.385-394.
106. Baldassarre, M.E. Dysbiosis and Prematurity: Is There a Role for Probiotics?/ M.E. Baldassarre, A. Di Mauro, M. Capozza, et al.// *Nutrients*. - 2019. - №11(6). - P.1273.
107. Barbitoff, Y.A. A Data-Driven Review of the Genetic Factors of Pregnancy Complications/ Y.A. Barbitoff, A.A. Tsarev, E.S. Vashukova, et al.// *Int J Mol Sci*. - 2020. - №21(9). - P.3384.

108. Bardos, J. Immunological Role of the Maternal Uterine Microbiome in Pregnancy: Pregnancies Pathologies and Altered Microbiota/ J. Bardos, D. Fiorentino, R.E. Longman, M. Paidas// *Front Immunol.* - 2020. - №10. - P.2823.
109. Bidart, G.N. The extracellular wallbound beta-N-acetylglucosaminidase from *Lactobacillus casei* is involved in the metabolism of the human milk oligosaccharide lacto-Ntriose/ G.N. Bidart, J. Rodriguez-Diaz, M.J. Yebra// *Appl Environ Microbiol.* – 2015. - №82. - P. 570–577.
110. Blanton, L.V. Gut bacteria that prevent growth impairments transmitted by microbiota from malnourished children/ L.V. Blanton, M.R. Charbonneau, T. Salih, et al.// *Science.* - 2016. - №351(6275). - P.3311-3311.
111. Blaser, M.J. The human microbiome before birth/ M.J. Blaser, M.G. Dominguez-Bello // *Cell Host Microbe.* - 2016. - №20. - P.558-560.
112. Bokulich, N.A. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life/ N.A. Bokulich, J. Chung, T. Battaglia, et al.// *Sci Transl Med.* - 2016. - №8(343). - P.343ra82-343-382.
113. Boro, P. Expression of short chain fatty acid receptors and pro-inflammatory cytokines in uteroplacental tissues is altered in cows developing retention of fetal membranes/ P. Boro, A. Kumaresan, A.K. Singh, et al.// *Placenta.* - 2014. - №35(7). - P.455-460.
114. Brown, R.G. Vaginal dysbiosis increases risk of preterm fetal membrane rupture, neonatal sepsis and is exacerbated by erythromycin/ R.G. Brown, J.R. Marchesi, Y.S. Lee, et al.// *BMC Med.* - 2018. - №16(1). - P. 9.
115. Buchta, V. Vaginal microbiome/ V. Buchta// *Ceska Gynekol.* - 2018. - №83(5). - P.371-379.
116. Buzalewicz, I. Integrated multi-channel optical system for bacteria characterization and its potential use for monitoring of environmental bacteria/ I. Buzalewicz, A. Suchwałko, P. Trzciński, et al.// *Biomed Opt Express.* - 2019. - №10(3). - P.1165-1183.



117. Вдckhed, F. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life/ F. Вдckhed, J. Roswall, Y. Peng, et al.// *Cell Host Microbe*. - 2015. - №17(6). - P.852.
118. Cardinale, M. Microbiome analysis and confocal microscopy of used kitchen sponges reveal massive colonization by *Acinetobacter*, *Moraxella* and *Chryseobacterium* species/ M. Cardinale, D. Kaiser, T. Lueders, et al.// *Sci Rep*. - 2017. - №7(1). - P.5791.
119. Caricilli, A.M. The role of gut microbiota on insulin resistance/ A.M. Caricilli, M.J.A. Saad // *Nutrients*. - 2013. - №5. - P.829-851.
120. Carl, M.A. Sepsis from the gut: the enteric habitat of bacteria that cause late-onset neonatal bloodstream infections/ M.A. Carl, I.M. Ndao A.C., Springman, et al.// *Clin Infect Dis*. - 2014. - №58(9). - P.1211-8.
121. Cassidy-Bushrow, A.E. Maternal group B *Streptococcus* and the infant gut microbiota/ A.E. Cassidy-Bushrow, A. Sitarik, A.M. Levin, et al.// *J Dev Orig Health Dis*. - 2016. - №7(1). - P. 45-53.
122. Cernada, M. Sepsis in preterm infants causes alterations in mucosal gene expression and microbiota profiles compared to non-septic twins/ M. Cernada, C. Bauerl, E. Serna, et al.// *Sci Rep*. - 2016. - №6. - P.25497.
123. Chakaroun, R.M. Gut Microbiome, Intestinal Permeability, and Tissue Bacteria in Metabolic Disease: Perpetrators or Bystanders?/ R.M. Chakaroun, L. Massier, P. Kovacs// *Nutrients*. - 2020. - №12(4). - P.1082.
124. Chang, M. Changes of gut microbiota in pregnant sows induced by 5-Aminolevulinic acid/ M. Chang, M. Li, M. Li, et al.// *Res Vet Sci*. - 2021. - №136. - P.57-65.
125. Charbonneau, M.R. Sialylated milk oligosaccharides promotemicrobiota-dependent growth in models of infant undernutrition/ M.R. Charbonneau, D. O'Donnell, L.V. Blanton, et al.// *Cell*. - 2016. - №164(5). - P.859-871.
126. Chen, C.J. Epidemiology of gram-negative conjunctivitis in neonatal intensive care unit patients/ C.J. Chen, C.E. Starr// *Am J Ophthalmol*. 2008. - №145(6). -P.966-970.

127. Chen, L. Identifying Microbiota Signature and Functional Rules Associated With Bacterial Subtypes in Human Intestine/ L. Chen, D. Li, Y. Shao, et al.// *Front Genet.* - 2019. - №10. - P.1146.
128. Chen, Y. Probiotic Supplementation During Human Pregnancy Affects the Gut Microbiota and Immune Status/ Y. Chen, Z. Li, K.D. Tye, et al.// *Front Cell Infect Microbiol.* - 2019. - №9. - P.254.
129. Church, D.L. Performance and Application of 16S rRNA Gene Cycle Sequencing for Routine Identification of Bacteria in the Clinical Microbiology Laboratory/ Church DL, Cerutti L, Gürtler A, et al.// *Clin Microbiol Rev.* - 2020. - №33(4). - P.e00053-19.
130. Claud, E.C. Bacterial community structure and functional contributions to emergence of health or necrotizing enterocolitis in preterm infants/ E.C. Claud, K.P. Keegan, J.M. Brulc, et al.// *Microbiome.* - 2013. - №1(1). - P.20.
131. Clemente, J.C. The Impact of the Gut microbiota on Human Health. An Integrative View/ J.C. Clemente, L.K. Ursell, L.W. Parfrey, R. Knight// *Cell.* – 2012. - №148. – P.1258–1270
132. Clifford, R.J. Detection of bacterial 16S rRNA and identification of four clinically important bacteria by real-time PCR/ R.J. Clifford, M. Milillo, J. Prestwood, et al.// *PLoS One.* - 2012. - №7(11). - P.48558.
133. Collado, M.C. Factors influencing gastrointestinal tract and microbiota immune interaction in preterm infants/ M.C. Collado, M. Cernada, J. Neu, et al.// *Pediatr Res.* - 2015. - №77(6). - P. 726-731.
134. D'Alessandro, M. Probiotic and Metabolic Characterization of Vaginal Lactobacilli for a Potential Use in Functional Foods/ M. D'Alessandro, C. Parolin, D. Bukvicki, et al.// *Microorganisms.* - 2021. - №9(4). - P.833.
135. D'Amelio, P. Gut Microbiota, Immune System, and Bone/ P. D'Amelio, F. Sassi// *Calcif Tissue Int.* - 2018. - №102(4). - P.415-425.
136. Davis, J.C.C. Growth and morbidity of gambian infants are influenced by maternal milk oligosaccharides and infant gut microbiota/ J.C.C. Davis, Z.T. Lewis, S. Krishnan, et al.// *Sci Rep.* - 2017. - №7(1). - P.40466.

137. de la Cochetiere, M.F. Early intestinal bacterial colonization and necrotizing enterocolitis in premature infants: the putative role of Clostridium/ M.F. de la Cochetiere, H. Piloquet, C. des Robert, et al.// *Pediatr Res.* - 2004. - №56(3). - P.366-70.
138. Degirmencioglu, H. Epidemiology and Susceptibility Patterns of Hospital-Acquired Conjunctivitis in a Neonatal Intensive Care Unit/ H. Degirmencioglu// *Eurasian J. Med. Oncol.* 2017, 1, 155–159
139. Di Renzo, G.C. Intrapartum GBS screening and antibiotic prophylaxis: a European consensus conference/ G.C. Di Renzo, P. Melin, A. Berardi, et al.// *J Matern Fetal Neonatal Med.* - 2015. - №28(7). - P. 766-782.
140. Dias, C. Epidemiological study of hospital-acquired bacterial conjunctivitis in a level III neonatal unit/ C. Dias, M. Gonçalves, A. João// *ScientificWorldJournal.* 2013. - №2013. -P.163582.
141. Dierig, A. The fast route to microbe identification: matrix assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS)/ A. Dierig, R. Frei, A. Egli// *Pediatr Infect Dis J.* - 2015. - №34(1). - P.97-99.
142. DiGiulio, D.B. Prevalence and diversity of microbes in the amniotic fluid, the fetal inflammatory response, and pregnancy outcome in women with preterm pre-labor rupture of membranes/ D.B. DiGiulio, R. Romero, J.P. Kusanovic, et al.// *Am J Reprod Immunol.* - 2010. - №64(1). - P.38-57.
143. DiGiulio, D.B. Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy/ D.B. DiGiulio, B.J. Callahan, P.J. McMurdie, et al.// *Proc Natl Acad Sci.* - 2015. - №112. - P.11060-11065.
144. Dobbler, P.T. Low Microbial Diversity and Abnormal Microbial Succession Is Associated with Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants/ P.T. Dobbler, R.S. Procianoy, V. Mai, et al.// *Front Microbiol.* - 2017. - №8. - P.2243.
145. Dominguez-Bello, M.G. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns/ M.G. Dominguez-Bello, E.K. Costello, M. Contreras, et al.// *Proc Natl Acad Sci USA.* - 2010. - №107(26). - P.11971-11975.

146. Doyle R, Gondwe A, Fan Y-M, et al. A Lactobacillus-deficient vaginal microbiota dominates postpartum women in rural Malawi. *Appl Environ Microbiol.* – 2018. - 84(6):e02150–17.
147. Duke, T. Neonatal pneumonia in developing countries/ Duke T// *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005. - №90(3). -P.211-219.
148. Dunn, A.B. Through the Microbial Looking Glass: Premature Labor, Preeclampsia, and Gestational Diabetes: A Scoping Review/ A.B. Dunn, L. Hanson, L. VandeVusse, S. Leslie // *J Perinat Neonatal Nurs.* - 2019. - №33(1). - P.35-51.
149. Duranti, S. *Bifidobacterium vansinderenii* sp. nov., isolated from faeces of emperor tamarin (*Saguinus imperator*)/ S. Duranti, M. Mangifesta, G.A. Lugli, et al.// *Int J Syst Evol Microbiol.* - 2017. - №67(10). - P. 3987-3995.
150. Duranti, S. Evaluation of genetic diversity among strains of the human gut commensal *Bifidobacterium adolescentis*/ S. Duranti, C. Milani, G.A. Lugli, et al.// *Sci Rep.* – 2016. - 6. - P. - 23971.
151. Fan, W. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in infants during the six months of life/ W. Fan, G. Huo, X. Li, et al.// *J Microbiol Biotechnol.* - 2014. - №24(2). - P.133-143.
152. Fanning, S. Bifidobacterial surface-exopolysaccharide facilitates commensal-host interaction through immune modulation and pathogen protection/ S. Fanning, L.J. Hall, M. Cronin, et al.// *Proc Natl Acad Sci U S A.* - 2012. - №109(6). - P.2108-2113.
153. Farr, A. Effect of asymptomatic vaginal colonization with *Candida albicans* on pregnancy outcome/ A. Farr, H. Kiss, I. Holzer, et al.// *Acta Obstet Gynecol Scand.* - 2015. - №94(9). - P.989-996.
154. Ferretti, P. Mother-to-infant microbial transmission from different body sites shapes the developing infant gut microbiome/ P. Ferretti, E. Pasolli, A. Tett, et al.// *Cell Host Microbe* 2018. - №24. - P. 133-45.
155. Fouad, A.F. PCR-based identification of bacteria associated with endodontic infections/ A.F. Fouad, J. Barry, M. Caimano, et al.// *J Clin Microbiol.* - 2002. - №40(9). - P.3223-3231.

156. Fox, C. Maternal microbiome and pregnancy outcomes/ C. Fox, K. Eichelberger // *Fertil Steril.* - 2015. - №104. - P.1358-1363.
157. Franco-Duarte, R. Advances in Chemical and Biological Methods to Identify Microorganisms-From Past to Present/ R. Franco-Duarte, L. Černáková, S. Kadam, et al.// *Microorganisms.* - 2019. - №7(5). - P.130.
158. Freitas, A.C. The vaginal microbiome of pregnant women is less rich and diverse, with lower prevalence of Mollicutes, compared to non-pregnant women/ A.C. Freitas, B. Chaban, A. Bocking, et al.// *Sci Rep.* - 2017. - №7. - P.1-16.
159. Fuhler, G.M. The immune system and microbiome in pregnancy/ G.M. Fuhler// *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* - 2020. - №44-45. - P.101671.
160. Goel, K. Incidence, Etiology and Risk Factors Associated with Neonatal Healthcare-Associated Conjunctivitis: A Prospective Study from a Tertiary Care Hospital in India/ K. Goel, V.S. Randhawa, A. Saili, et al.// *J Trop Pediatr.* 2016. - №62(1). -P.10-8.
161. Gohir, W. Of the bugs that shape us: maternal obesity, the gut microbiome, and long-term disease risk/ W. Gohir, E.M. Ratcliffe, D.M. Sloboda// *Pediatr Res.* - 2015. - №77. - P.196-204.
162. Gomaa, E.Z. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review/ E.Z. Gomaa// *Antonie Van Leeuwenhoek.* - 2020. - №113(12). - P.2019-2040.
163. Gosalbes, M.J. Meconium microbiota types dominated by lactic acid or enteric bacteria are differentially associated with maternal eczema and respiratory problems in infants/ M.J. Gosalbes, S. Llop, Y. Vallès, et al.// *Clin Exp Allergy.* - 2013. - №43(2). - P.198-211.
164. Gupta, V.K. Geography, ethnicity or subsistence-specific variations in human microbiome composition and diversity/ V.K. Gupta, S. Paul, C. Dutta// *Front Microbiol.* - 2017. - №8. - P.1162.
165. Han, Y. Role of Vaginal Microbiota Dysbiosis in Gynecological Diseases and the Potential Interventions/ Y. Han, Z. Liu, T. Chen// *Front Microbiol.* - 2021. - №12. - P.643422.

166. Hansen, R. First-Pass Meconium Samples from Healthy Term Vaginally-Delivered Neonates: An Analysis of the Microbiota/ R. Hansen, K.P. Scott, S. Khan, et al.// PLoS One. - 2015. - №10(7). - P.e0133320.
167. Haro, C. The gut microbial community in metabolic syndrome patients is modified by diet/ C. Haro, S. Garcia-Carpintero, J.F. Alcala-Diaz, et al.// J Nutr Biochem. - 2016. - №27. - P.27-31.
168. Hasain Z, Mokhtar NM, Kamaruddin NA, et al. Gut Microbiota and Gestational Diabetes Mellitus: A Review of Host-Gut Microbiota Interactions and Their Therapeutic Potential. Front Cell Infect Microbiol. - 2020. - №10. - P.188.
169. Hassan RYA, Febbraio F, Andreescu S. Microbial Electrochemical Systems: Principles, Construction and Biosensing Applications. Sensors (Basel). - 2021. - №21(4). - P.1279.
170. Hedman J, Knutsson R, Ansell R, et al. Pre-PCR processing in bioterrorism preparedness: improved diagnostic capabilities for laboratory response networks. Biosecur Bioterror. - 2013. - №11 Suppl 1. - P.87-101.
171. Heida FH, van Zoonen A, Hulscher JBF, et al. A Necrotizing Enterocolitis-Associated Gut Microbiota Is Present in the Meconium: Results of a Prospective Study. Clin Infect Dis. - 2016. - №62(7). - P.863-870.
172. Höppener-Ogawa S, Leveau JH, Smant W, et al. Specific detection and real-time PCR quantification of potentially mycophagous bacteria belonging to the genus *Collimonas* in different soil ecosystems. Appl Environ Microbiol. - 2007. - №73(13). - P.4191-4197.
173. Hou TY, Chiang-Ni C, Teng SH. Current status of MALDI-TOF mass spectrometry in clinical microbiology. J Food Drug Anal. - 2019. - №27(2). - P.404-414.
174. Hu J, Nomura Y, Bashir A, et al. Diversified microbiota of meconium is affected by maternal diabetes status. PLoS One. - 2013. - №8(11). - P.e78257.
175. Hyman RW, Fukushima M, Jiang H, et al. Diversity of the vaginal microbiome correlates with preterm birth. Reprod Sci. - 2014. - №21(1). - P.32-40.

176. Iacumin L, Ginaldi F, Manzano M, et al. High resolution melting analysis (HRM) as a new tool for the identification of species belonging to the *Lactobacillus casei* group and comparison with species-specific PCRs and multiplex PCR. *Food Microbiol.* - 2015. - №46. - P.357-367.
177. Itani, T. Preterm infants with necrotising enterocolitis demonstrate an unbalanced gut microbiota/ T. Itani, C. Ayoub Moubareck, I. Melki, et al.// *Acta Paediatr.* - 2018. - №107(1). - P.40-47.
178. Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by Caesarean section. *Gut.* - 2014. - №63(4). - P.559-566.
179. Jang KS, Kim YH. Rapid and robust MALDI-TOF MS techniques for microbial identification: a brief overview of their diverse applications. *J Microbiol.* - 2018. - №56(4). - P.209-216.
180. Jarocki P, Komoń-Janczara E, Glibowska A, et al. Molecular Routes to Specific Identification of the *Lactobacillus Casei* Group at the Species, Subspecies and Strain Level. *Int J Mol Sci.* - 2020. - №21(8). - P.2694.
181. Jespers V, Kyongo J, Joseph S, et al. A longitudinal analysis of the vaginal microbiota and vaginal immune mediators in women from sub-Saharan Africa. *Sci Rep.* - 2017. - №7. - P.1-13.
182. Jorup-Rönström C, Hofling M, Lundberg C, Holm S. Streptococcal toxic shock syndrome in a postpartum woman. Case report and review of the literature. *Infection.* – 1996. - 24(2):164–7.
183. Jost T, Lacroix C, Braegger C, Chassard C. Stability of the maternal gut microbiota during late pregnancy and early lactation. *Curr Microbiol.* - 2014. - №68. - P.419-427.
184. Jung JY, Yoon HK, An S, et al. Rapid oral bacteria detection based on real-time PCR for the forensic identification of saliva. *Sci Rep.* - 2018. - №8(1). - P.10852.

185. Kacerovsky M, Pliskova L, Bolehovska R, et al. Lactobacilli-dominated cervical microbiota in women with preterm prelabor rupture of membranes. *Pediatr Res.* 2020;87(5):952-960.
186. Kai S, Matsuo Y, Nakagawa S, et al. Rapid bacterial identification by direct PCR amplification of 16S rRNA genes using the MinION™ nanopore sequencer. *FEBS Open Bio.* - 2019. - №9(3). - P.548-557.
187. Kailasa SK, Koduru JR, Park TJ, et al. Progress of electrospray ionization and rapid evaporative ionization mass spectrometric techniques for the broad-range identification of microorganisms. *Analyst.* - 2019. - №144(4). - P.1073-1103.
188. Kalbermatter C, Fernandez Trigo N, Christensen S, Ganai-Vonarburg SC. Maternal Microbiota, Early Life Colonization and Breast Milk Drive Immune Development in the Newborn. *Front Immunol.* - 2021. - №12. - P.683022.
189. Kim J, Amar S. Periodontal disease and systemic conditions: a bidirectional relationship. *Odontology.* - 2006. - №94(1). - P.10-21.
190. Kindinger, L.M. Relationship between vaginal microbial dysbiosis, inflammation, and pregnancy outcomes in cervical cerclage/ L.M. Kindinger, D.A. MacIntyre, Y.S. Lee, et al.// *Sci Transl Med.* - 2016. - №8(350). - P. 350ra102.
191. Kirihara N., Kamitomo M., Tabira T. Влияние пробиотиков на перинатальные исходы у пациенток с высоким риском преждевременных родов. *Здоровье женщины.* - 2017. № 8 (124). - С. 124.
192. Koleva PT, Kim JS, Scott JA, Kozyrskyj AL. Microbial programming of health and disease starts during fetal life. *Birth Defects Res C Embryo Today.* - 2015. - №105(4). - P.265-277.
193. Konstantinov SR, van der Woude CJ, Peppelenbosch MP. Do pregnancy-related changes in the microbiome stimulate innate immunity? *Trends Mol Med.* - 2013. - №19. - P.454-459.
194. Koren O, Goodrich JK, Cullender TC, et al. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell.* - 2012. - №150. - P.470-480.



195. Korpela K, de Vos WM. Early life colonization of the human gut: microbes matter everywhere. *Curr Opin Immunol.* - 2018. - №44. - P.70-78.
196. Kumar SS, Ghosh AR. Assessment of bacterial viability: a comprehensive review on recent advances and challenges. *Microbiology (Reading).* - 2019. - №165(6). - P.593-610.
197. Lajos GJ, Passini Junior R, Nomura ML, et al. Cervical bacterial colonization in women with preterm labor or premature rupture of membranes. *Rev Bras Ginecol Obstet.* - 2008. - №30(8). - P.393-399.
198. Lakshminarayanan, B. Prevalence and characterization of *Clostridium perfringens* from the faecal microbiota of elderly Irish subjects/ B. Lakshminarayanan, H.M. Harris M., Coakley, et al.// *J Med Microbiol.* – 2013. - 62. - P. 457– 466.
199. Lamendella, R. Bifidobacteria in feces and environmental waters/ R. Lamendella, J.W. Santo Domingo, C. Kelty, D. Oerther// *Appl Environ Microbiol.* – 2008. - 74. - P. 575–584.
200. Lawson, P.A. Reclassification of *Clostridium difficile* as *Clostridioides difficile* (Hall and O’Toole 1935) Prevot 1938/ P.A. Lawson, D.M. Citron, K.L. Tyrrell, S. Finegold// *Anaerobe.* – 2016. - №40. - P. 95–99.
201. Leach, S.T. Multiple Opportunistic Pathogens, but Not Pre-existing Inflammation, May Be Associated with Necrotizing Enterocolitis/ S.T. Leach, K. Lui, Z. Naing, et al.// *Dig Dis Sci.* - 2015. - №60(12). - P. 3728-3734.
202. LeBlanc JG, Milani C, de Giori GS, et al. Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. *Curr Opin Biotechnol.* - 2013. - №24(2). - P.160-168.
203. Lee J, Kolb I, Forest CR, Rozell CJ. Cell Membrane Tracking in Living Brain Tissue Using Differential Interference Contrast Microscopy. *IEEE Trans Image Process.* - 2018. - №27(4). - P.1847-1861.
204. Lee JK, Hern Tan LT, Ramadas A, et al. Exploring the Role of Gut Bacteria in Health and Disease in Preterm Neonates. *Int J Environ Res Public Health.* - 2020. - №17(19). - P.6963.

205. Leizer, J. Properties of Epithelial Cells and Vaginal Secretions in Pregnant Women When *Lactobacillus crispatus* or *Lactobacillus iners* Dominate the Vaginal Microbiome/ J. Leizer, D. Nasioudis, L.J. Forney, et al.// *Reprod Sci.* - 2018. - №25(6). - P. 854-860.
206. Liebal UW, Phan ANT, Sudhakar M, et al. Machine Learning Applications for Mass Spectrometry-Based Metabolomics. *Metabolites.* - 2020. - №10(6). - P.243.
207. Lugli, G.A. Comparative genomic and phylogenomic analyses of the Bifidobacteriaceae family/ G.A. Lugli, C. Milani, F. Turrone, et al.// *BMC Genomics.* – 2017. - №18. - P. 568.
208. Lugli, G.A. Investigation of the evolutionary development of the genus *Bifidobacterium* by comparative genomics/ G.A. Lugli, C. Milani, F. Turrone, et al.// *Appl Environ Microbiol.* - 2014. - №80(20). - P. 6383-6394.
209. Ma, Q. Impact of microbiota on central nervous system and neurological diseases: the gut-brain axis/ Q. Ma, C. Xing, W. Long, et al.// *J Neuroinflammation.* - 2019. - №16. - P. 53.
210. MacIntyre DA, Chandiramani M, Lee YS, et al. The vaginal microbiome during pregnancy and the postpartum period in a European population. *Sci Rep.* - 2015. - №5. - P.1-9.
211. Madan JC, Salari RC, Saxena D, et al. Gut microbial colonisation in premature neonates predicts neonatal sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* - 2012. - №97(6). - P.456-462.
212. Mai V, Torrazza RM, Ukhanova M, et al. Distortions in development of intestinal microbiota associated with late onset sepsis in preterm infants. *PLoS One.* - 2013. - №8(1). - P.52876.
213. Mai V, Young CM, Ukhanova M, et al. Fecal microbiota in premature infants prior to necrotizing enterocolitis. *PLoS One.* - 2011. - №6(6). - P.20647.
214. Mai, V. Distortions in development of intestinal microbiota associated with late onset sepsis in preterm infants/ V. Mai, R.M. Torrazza, M. Ukhanova, et al.// *PLoS One.* - 2013. - №8(1). - P. e52876.

215. Maldonado-Lobón JA, Díaz-López MA, Carputo R, et al. *Lactobacillus fermentum* CECT 5716 Reduces *Staphylococcus* Load in the Breastmilk of Lactating Mothers Suffering Breast Pain: A Randomized Controlled Trial. *Breastfeed Med.* - 2015. - №10(9). - P.425-432.
216. Masschaele T, Steyaert S, Goethals R. *Leptotrichia amnionii*, an emerging pathogen of postpartum endometritis. *Acta Clin Belg.* – 2018. - 73(5):368–71.
217. Mathur, N.B. Respiratory distress in neonates with special reference to pneumonia/ N.B. Mathur, K. Garg, S. Kumar// *Indian Pediatr.* 2002. - №39(6). - P.529-537.
218. McMurtry VE, Gupta RW, Tran L, et al. Bacterial diversity and *Clostridia* abundance decrease with increasing severity of necrotizing enterocolitis. *Microbiome.* - 2015. - №3. - P.11.
219. Melendez JH, Frankel YM, An AT, et al. Real-time PCR assays compared to culture-based approaches for identification of aerobic bacteria in chronic wounds. *Clin Microbiol Infect.* - 2010. - №16(12). - P.1762-1769.
220. Mendes-Soares, H. Comparative functional genomics of *Lactobacillus* spp. reveals possible mechanisms for specialization of vaginal lactobacilli to their environment/ H. Mendes-Soares, H. Suzuki, R.J. Hickey, L. Forney// *J Bacteriol.* - 2014. - №196(7). - P. 1458-1470.
221. Mesa MD, Loureiro B, Iglesia I, et al. The Evolving Microbiome from Pregnancy to Early Infancy: A Comprehensive Review. *Nutrients.* - 2020. - №12(1). - P.133.
222. Milani C, Duranti S, Bottacini F, et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2017;81(4):e00036-17.
223. Milani, C. Exploring vertical transmission of bifidobacteria from mother to child/ C. Milani, L. Mancabelli, G.A. Lugli, et al.// *Appl Environ Microbiol.* – 2015. - №81. - P. 7078 –7087.

224. Milani, C. Unveiling bifidobacterial biogeography across the mammalian branch of the tree of life/ C. Milani, M. Mangifesta, L. Mancabelli, et al.// ISME J. - 2017. - №11(12). - P. - 2834-2847.
225. Miller EA, Beasley DE, Dunn RR, Archie EA. Lactobacilli dominance and vaginal pH: why is the human vaginal microbiome unique? Front Microbiol. - 2016. - №7. - P.1936.
226. Mirmonsef P, Hotton AL, Gilbert D, et al. Glycogen levels in undiluted genital fluid and their relationship to vaginal pH, estrogen, and progesterone. PLoS ONE. - 2016. - №11. - P.1-10.
227. Mirmonsef P, Spear GT. The barrier to HIV transmission provided by genital tract lactobacillus colonization. Am J Reprod Immunol. - 2014. - №71. - P.531-536.
228. Mirpuri J. The emerging role of group 3 innate lymphoid cells in the neonate: interaction with the maternal and neonatal microbiome. Oxf Open Immunol. - 2021. - №2(1). - P.iqab009.
229. Moles L, Gómez M, Heilig H, et al. Bacterial diversity in meconium of preterm neonates and evolution of their fecal microbiota during the first month of life. PLoS One. - 2013. - №8(6). - P.e66986.
230. Moosa Y, Kwon D, de Oliveira T, Wong EB. Determinants of Vaginal Microbiota Composition. Front Cell Infect Microbiol. - 2020. - №10. - P.467.
231. Morrow AL, Lagomarcino AJ, Schibler KR, et al. Early microbial and metabolomic signatures predict later onset of necrotizing enterocolitis in preterm infants. Microbiome. - 2013. - №1(1). - P.13.
232. Mysorekar IU, Cao B. Microbiome in parturition and preterm birth. Semin Reprod Med. - 2014. - №32(1). - P.50-55.
233. Nagpal, R. Sensitive Quantitative Analysis of the Meconium Bacterial Microbiota in Healthy Term Infants Born Vaginally or by Cesarean Section/ R. Nagpal, H. Tsuji, T. Takahashi, et al.// Front Microbiol. - 2016. - №7. - P. 1997.
234. Nasioudis D, Forney LJ, Schneider GM, et al. Influence of pregnancy history on the vaginal microbiome of pregnant women in their first trimester. Sci Rep. - 2017. - №7. - P.10201.

235. Neu J, Rushing J. Cesarean versus vaginal delivery: long-term infant outcomes and the hygiene hypothesis. *Clin Perinatol.* - 2011. - №38(2). - P.321-331.
236. Neufeld KM, Kang N, Bienenstock J, Foster JA. Reduced anxiety like behavior and central neurochemical change in germ-free mice. *Neurogastroenterol Motil.* - 2011. - №23(3). - P.255-119.
237. Nicolas GR, Chang PV. Deciphering the Chemical Lexicon of Host-Gut Microbiota Interactions. *Trends Pharmacol Sci.* - 2019. - №40(6). - P.430-445.
238. Niu C, Cheng C, Liu Y, et al. Transcriptome Profiling Analysis of Bovine Vaginal Epithelial Cell Response to an Isolated Lactobacillus Strain. *mSystems.* - 2019. - №4(5). - P.e00268-19.
239. Nizyaeva N, Lyubasovskaya L, Gordeev A, et al. The disturbance of opportunistic placenta microflora as a trigger for preeclampsia pathogenesis. *Virchows Arch.* - 2017. - №471(1). - P.97.
240. Nogacka AM, Salazar N, Arboleya S, et al. Early microbiota, antibiotics and health. *Cell Mol Life Sci.* - 2018. - №75(1). - P.83-91.
241. Nourollahpour Shiadeh M, Behboodi Moghadam Z, Adam I, et al. Human infectious diseases and risk of preeclampsia: an updated review of the literature. *Infection.* - 2017. - №45(5). - P.589-600.
242. Nuriel-Ohayon, M. Microbial Changes during Pregnancy, Birth, and Infancy/ M. Nuriel-Ohayon, H. Neuman// *Front Microbiol.* - 2016. - №7. - P. 1031.
243. Odogwu NM, Onebunne CA, Chen J, et al. Lactobacillus crispatus thrives in pregnancy hormonal milieu in a Nigerian patient cohort. *Sci Rep.* - 2021. - 11(1):18152.
244. Oh KJ, Kim SM, Hong JS, et al. Twenty-four percent of patients with clinical chorioamnionitis in preterm gestations have no evidence of either culture-proven intraamniotic infection or intraamniotic inflammation. *Am J Obstet Gynecol.* - 2017. - №216(6). - P.604.e1-604.e11.
245. Olvera-Rosales LB, Cruz-Guerrero AE, Ramírez-Moreno E, et al. Impact of the Gut Microbiota Balance on the Health-Disease Relationship: The Importance of Consuming Probiotics and Prebiotics. *Foods.* - 2021. - №10(6). - P.1261.

246. O'Neill, I.J. Maternal and infant factors that shape neonatal gut colonization by bacteria/ I.J. O'Neill, R. Sanchez Gallardo, R. Saldova, et al.// *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2020. - №14. - P. 651-64.
247. Pacha-Herrera D, Vasco G, Cruz-Betancourt C, et al. Vaginal Microbiota Evaluation and Lactobacilli Quantification by qPCR in Pregnant and Non-pregnant Women: A Pilot Study. *Front Cell Infect Microbiol.* - 2020. - №10. - P.303.
248. Penders J, Thijs C, Vink C, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatr.* - 2006. - №118(2). - P.511-521.
249. Perera HA, Yan M. Imaging, Identification and Inhibition of Microorganisms Using AIEgens. *Top Curr Chem (Cham).* - 2021. - №379(3). - P.21.
250. Petdachai, W. Nosocomial pneumonia in a newborn intensive care unit/W. Petdachai// *J Med Assoc Thai.* 2000. - №83(4). -P.392-397.
251. Poon LC, McIntyre HD, Hyett JA, et al. The first-trimester of pregnancy - A window of opportunity for prediction and prevention of pregnancy complications and future life. *Diabetes Res Clin Pract.* - 2018. - №145. - P.20-30.
252. Prince AL, Chu DM, Seferovic MD, et al. The perinatal microbiome and pregnancy: moving beyond the vaginal microbiome. *Cold Spring Harb Perspect Med.* - 2015. - №5. - P.a023051.
253. Rajilic-Stojanovic, M. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota/ M. Rajilic-Stojanovic, W.de Vos// *FEMS Microbiol Rev.* – 2014. - №38. - P. 996 –1047.
254. Rautava S, Kainonen E, Salminen S, Isolauri E. Maternal probiotic supplementation during pregnancy and breast-feeding reduces the risk of eczema in the infant. *J Allergy Clin Immunol.* - 2012. - №130(6). - P.1355-1360.
255. Ravi, J. S-layers: The Proteinaceous Multifunctional Armors of Gram-Positive Pathogens/ J. Ravi, A. Fioravanti// *Front Microbiol.* - 2021. - №12. - P. 663468.
256. Romero R, Hassan SS, Gajer P, et al. The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. *Microbiome.* - 2014. - №2(1). - P.4.

257. Rosen, G.H. Group B Streptococcus and the Vaginal Microbiota/ G.H. Rosen, T.M. Randis, P.V. Desai, et al.// *J Infect Dis.* - 2017. - №216(6). - P. 744-751.
258. Rosene K, Eschenbach DA, Tompkins LS, et al. Polymicrobial early postpartum endometritis with facultative and anaerobic bacteria, genital mycoplasmas, and Chlamydia trachomatis: treatment with piperacillin or cefoxitin. *J Infect Dis.* – 1986. - 153(6):1028–37.
259. Rougé C, Goldenberg O, Ferraris L, et al. Investigation of the intestinal microbiota in preterm infants using different methods. *Anaerobe.* - 2010. - №16(4). - P.362-370.
260. Rutayisire E, Huang K, Liu Y, Tao F. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review. *BMC Gastroenterol.* - 2016. - №16(1). - P.86.
261. Salinas AM, Osorio VG, Pacha-Herrera D, et al. Vaginal microbiota evaluation and prevalence of key pathogens in ecuadorian women: an epidemiologic analysis. *Sci Rep.* - 2020. - №10(1). - P.18358.
262. Sanchez-Garcia EK, Contreras-Paredes A, Martinez-Abundis E, et al. Molecular epidemiology of bacterial vaginosis and its association with genital micro-organisms in asymptomatic women. *J Med Microbiol.* - 2019. - №68(9). - P.1373-1382.
263. Sandrin TR, Demirev PA. Characterization of microbial mixtures by mass spectrometry. *Mass Spectrom Rev.* - 2018. - №37(3). - P.321-349.
264. Satokari R, Grönroos T, Laitinen K, et al. Bifidobacterium and Lactobacillus DNA in the human placenta. *Lett Appl Microbiol.* - 2009. - №48(1). - P.8-12.
265. Schuler B, Meyer G, Peña D, et al. Unraveling the Molecular Structures of Asphaltenes by Atomic Force Microscopy. *J Am Chem Soc.* - 2015. - №137(31). - P.9870-9876.
266. Severgnini M, Morselli S, Camboni T, et al. A deep look at the vaginal environment during pregnancy and puerperium. *Front Cell Infect Microbiol.* - 2022. - 12:838405.

267. Severgnini M, Morselli S, Camboni T, et al. Gardnerella vaginalis clades in pregnancy: new insights into the interactions with the vaginal microbiome. PLoS One. - 2022. - 17(6):e0269590.
268. Shaw AG, Sim K, Randell P, et al. Late-onset bloodstream infection and perturbed maturation of the gastrointestinal microbiota in premature infants. PLoS ONE. - 2015. - №10(7). - P.e0132923.
269. Shiroda, M. Lactobacillus strains vary in their ability to interact with human endometrial stromal cells/ M. Shiroda, S.D. Manning// PLoS One. - 2020. - №15(9). - P. e0238993.
270. Short CS, Brown RG, Quinlan R, et al. Lactobacillus-Depleted Vaginal Microbiota in Pregnant Women Living With HIV-1 Infection Are Associated With Increased Local Inflammation and Preterm Birth. Front Cell Infect Microbiol. - 2021. - №10. - P.596917.
271. Sim K, Shaw AG, Randell P, et al. Dysbiosis anticipating necrotizing enterocolitis in very premature infants. Clin Infect Dis. - 2015. - №60(3). - P.389-397.
272. Solis, G. Establishment and development of lactic acid bacteria and bifidobacteria microbiota in breast-milk and the infant gut/ G. Solis, C.G. de Los Reyes-Gavilan, N. Fernandez, et al.// Anaerobe. – 2010. - №16. - P. 307–310.
273. Spear GT, French AL, Gilbert D, et al. Human  $\alpha$ -amylase present in lower-genital-tract mucosal fluid processes glycogen to support vaginal colonization by Lactobacillus. J Infect Dis. - 2014. - №210. - P.1019-1028.
274. Stewart CJ, Embleton ND, Marris EC, et al. Temporal bacterial and metabolic development of the preterm gut reveals specific signatures in health and disease. Microbiome. - 2016. - №4(1). - P.67.
275. Stewart CJ, Embleton ND, Marris ECL, et al. Longitudinal development of the gut microbiome and metabolome in preterm neonates with late onset sepsis and healthy controls. Microbiome. - 2017. - № 5(1). - P.75.



276. Stewart CJ, Marrs EC, Magorrian S, et al. The preterm gut microbiota: changes associated with necrotizing enterocolitis and infection. *Acta Paediatr.* - 2012. - №101(11). - P.1121-1127.
277. Stewart, C.J. Metabolomic and proteomic analysis of serum from preterm infants with necrotising enterocolitis and late-onset sepsis/ C.J. Stewart, A. Nelson, A. Treumann, et al.// *Pediatr Res.* - 2016. - №79(3). - P. 425-431.
278. Stout MJ, Conlon B, Landeau M, et al. Identification of intracellular bacteria in the basal plate of the human placenta in term and preterm gestations. *Am J Obstet Gynecol.* - 2013. - №208(3). - P.226.e1-226.e2267.
279. Susic DF, Wang L, Roberts LM, et al. The P4 study: postpartum maternal and infant faecal microbiome 6 months after hypertensive versus normotensive pregnancy. *Front Cell Infect Microbiol.* - 2022. - 12:646165.
280. Taft DH, Ambalavanan N, Schibler KR, et al. Center Variation in Intestinal Microbiota Prior to Late-Onset Sepsis in Preterm Infants. *PLoS One.* - 2015. - №10(6). - P.0130604.
281. Tamburro M, Ripabelli G. High Resolution Melting as a rapid, reliable, accurate and cost-effective emerging tool for genotyping pathogenic bacteria and enhancing molecular epidemiological surveillance: a comprehensive review of the literature. *Ann Ig.* - 2017. - №29(4). - P.293-316.
282. Tanemoto S, Sujino T, Kanai T. Intestinal immune response is regulated by gut microbe. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* - 2017. - №40(6). - P.408-415.
283. Taponen S, Salmikivi L, Simojoki H, et al. Real-time polymerase chain reaction-based identification of bacteria in milk samples from bovine clinical mastitis with no growth in conventional culturing. *J Dairy Sci.* - 2009. - №92(6). - P.2610-2617.
284. Terzic M, Aimagambetova G, Terzic S, et al. Periodontal Pathogens and Preterm Birth: Current Knowledge and Further Interventions. *Pathogens.* - 2021. - №10(6). - P.730.

285. Teweldemedhin, M. Bacterial profile of ocular infections: a systematic review/ M. Teweldemedhin, H. Gebreyesus, A.H. Atsbaha, et al.// BMC Ophthalmol. 2017. - №17(1). -P.212.
286. Torrazza, R.M. Intestinal microbial ecology and environmental factors affecting necrotizing enterocolitis/ R.M. Torrazza, M. Ukhanova, X. Wang, et al.// PLoS One. - 2013. - №8(12). - P. 83304.
287. Turrone, F. Diversity of bifidobacteria within the infant gut microbiota/ F. Turrone, C. Peano, D.A. Pass, et al.// PLoS One. - 2012. - №7(5). - P. e36957.
288. Turrone, F. Expression of sortase-dependent pili of *Bifidobacterium bifidum* PRL2010 in response to environmental gut conditions/ F. Turrone, F. Serafini, M. Mangifesta, et al.// FEMS Microbiol Lett. – 2014. - №357. - P. - 23–33.
289. Unger S, Stintzi A, Shah P, et al. Gut microbiota of the very-low-birth-weight infant. *Pediatr Res.* - 2015. - №77(1-2). - P.205-213.
290. Van Daele E, Knol J, Belzer C. Microbial transmission from mother to child: improving infant intestinal microbiota development by identifying the obstacles. *Crit Rev Microbiol.* - 2019. - №45(5-6). - P.613-648.
291. Ventura, M. The *Bifidobacterium dentium* Bd1 genome sequence reflects its genetic adaptation to the human oral cavity/ M. Ventura, F. Turrone, A. Zomer, et al.// PLoS Genet. - 2009. - №5(12). - P. e1000785.
292. Vernocchi P, Del Chierico F, Putignani L. Gut Microbiota Profiling: Metabolomics Based Approach to Unravel Compounds Affecting Human Health. *Front Microbiol.* - 2016. - №7. - P.1144.
293. Verstraelen, H. Longitudinal analysis of the vaginal microflora in pregnancy suggests that *L. crispatus* promotes the stability of the normal vaginal microflora and that *L. gasseri* and/or *L. iners* are more conducive to the occurrence of abnormal vaginal microflora/ H. Verstraelen, R. Verhelst, G. Claeys, et al.// BMC Microbiol. - 2009. - №9. - P. 116.
294. Volokhov DV, Simonyan V, Davidson MK, Chizhikov VE. RNA polymerase beta subunit (*rpoB*) gene and the 16S-23S rRNA intergenic transcribed spacer region (ITS) as complementary molecular markers in addition to the 16S rRNA gene for

- phylogenetic analysis and identification of the species of the family Mycoplasmataceae. *Mol Phylogenet Evol.* - 2012. - №62(1). - P.515-528.
295. Walther-Antônio MRS, Jeraldo P, Berg Miller ME, et al. Pregnancy's stronghold on the vaginal microbiome. *PLoS ONE.* - 2014. - №9. - P.1-10.
296. Wampach L, Heintz-Buschart A, Hogan A, et al. Colonization and Succession within the Human Gut Microbiome by Archaea, Bacteria, and Microeukaryotes during the First Year of Life. *Front Microbiol.* - 2017. - №8. - P.738.
297. Wang K, Kong X, Azad MAK, et al. Maternal Probiotic or Synbiotic Supplementation Modulates Jejunal and Colonic Antioxidant Capacity, Mitochondrial Function, and Microbial Abundance in Bama Mini-piglets. *Oxid Med Cell Longev.* - 2021. - №2021. - P.6618874.
298. Wang, J. Literature review on the distribution characteristics and antimicrobial resistance of bacterial pathogens in neonatal sepsis/ J. Wang, H. Zhang, J. Yan, T. Zhang // *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022. - №35(5). -P.861-870.
299. Ward, D.V. Metagenomic Sequencing with Strain-Level Resolution Implicates Uropathogenic *Esherichia coli* in Necrotizing Enterocolitis and Mortality in Preterm Infants/ D.V. Ward, M. Scholz, M. Zolfo, et al.// *Cell Rep.* - 2016. - №14(12). - P. - 2912-2924.
300. Warner BB, Deych E, Zhou Y, et al. Gut bacteria dysbiosis and necrotizing enterocolitis in very low birthweight infants: a prospective case-control study. *Lancet.* - 2016. - №387(10031). - P.1928-1936.
301. Witkin, S.S. Why do lactobacilli dominate the human vaginal microbiota?/ S.S. Witkin, I.M. Linhares// *BJOG.* - 2017. - №124(4). - P. 606-611.
302. Xu J, Lawley B, Wong G, et al. Ethnic diversity in infant gut microbiota is apparent before the introduction of complementary diets. *Gut Microbes.* - 2020. - №11(5). - P.1362-1373.
303. Yang H, Guo R, Li S, et al. Systematic analysis of gut microbiota in pregnant women and its correlations with individual heterogeneity. *NPJ Biofilms Microbiomes.* - 2020. - №6(1). - P.32.

304. Yang S, Qiao L, Shi J, et al. Clinical Study of Correlation for the Intestinal and Pharyngeal Microbiota in the Premature Neonates. *Front Pediatr.* - 2021. - №9. - P.632573.
305. Young, V.B. The intestinal microbiota in health and disease/ V.B. Young// *Curr Opin Gastroenterol.* - 2012. - №28. - P. 63-9.
306. Zhang D, Huang Y, Ye D. Intestinal dysbiosis: an emerging cause of pregnancy complications? *Med Hypotheses.* - 2015. - №84. - P.223-226.
307. Zhang X, Zhai Q, Wang J, et al. Variation of the vaginal microbiome during and after pregnancy in Chinese women. *Genom Proteom Bioinform.* - 2022. - 20(2):322–33.
308. Zheng J, Zheng SJ, Cai WJ, et al. Stable isotope labeling combined with liquid chromatography-tandem mass spectrometry for comprehensive analysis of short-chain fatty acids. *Anal Chim Acta.* - 2019. - №1070. - P.51-59.
309. Zhou Y, Shan G, Sodergren E, et al. Longitudinal analysis of the premature infant intestinal microbiome prior to necrotizing enterocolitis: a case-control study. *PLoS One.* - 2015. - №10(3). - P.e0118632.
310. Zi MY, Longo PL, Bueno-Silva B, Mayer MP. Mechanisms Involved in the Association between Periodontitis and Complications in Pregnancy. *Front Public Health.* - 2015. - №2. - P.290.
311. Zieliński B, Plichta A, Misztal K, et al. Deep learning approach to bacterial colony classification. *PLoS One.* - 2017. - №12(9). - P.e0184554.

**Частота выявления и титр анализируемых микроорганизмов  
кишечника у женщин с и без инфекционных осложнений**

Таблица 1. Частота выявления прокариот с грамположительным типом клеточной стенки (отдел B13 Firmicutes)

Микроорганизмы				Женщины I группы (n=38)	Женщины II группы (n=122)	P
Класс	Порядок	Семейство	Род			
Bacilli	Bacillales	Staphylococcaceae	<i>Staphylococcus</i>	12 (31,6%)	52 (42,6%)	>0,05
		Lactobacillales	Streptococcaceae	<i>Streptococcus</i>	-	-
		Enterococcaceae	<i>Enterococcus</i>	6 (15,8%)	30 (24,6%)	>0,05
		Leuconostocaceae	<i>Leuconostoc</i>	-	-	
		Lactobacillaceae	<i>Lactobacillus</i>	11 (28,9%)	54 (43,4%)	0,038
Clostridia	Clostridiales	Eubacteriaceae	<i>Eubacterium</i>	-	-	
		Clostridiaceae	<i>Clostridium</i>	5 (13,2%)	19 (15,6%)	>0,05

Таблица 2. Титр прокариот с грамположительным типом клеточной стенки (отдел B13 Firmicutes)

Микроорганизмы				Женщины I группы (n=38)	Женщины II группы (n=122)	P
Класс	Порядок	Семейство	Род			
Bacilli	Bacillales	Staphylococcaceae	<i>Staphylococcus</i>	6,25±2,1	6,6±2,1	>0,05
		Lactobacillales	Streptococcaceae	<i>Streptococcus</i>	5,2±1,9	6,1±1,8
		Enterococcaceae	<i>Enterococcus</i>	-	-	
		Leuconostocaceae	<i>Leuconostoc</i>	-	-	
		Lactobacillaceae	<i>Lactobacillus</i>	5,3±0,8	6,8±2,7	>0,05
Clostridia	Clostridiales	Eubacteriaceae	<i>Eubacterium</i>	-	-	
		Clostridiaceae	<i>Clostridium</i>	8,0±1,87	7,1±1,0	>0,05

Таблица 3. Частота выявления актинобактерий (отдел B24 Actinobacteria; класс Actinobacteria)

Микроорганизмы			Женщины I группы (n=38)	Женщины II группы (n=122)	P
Порядок	Семейство	Род			
Actinomycetales	Micrococccaceae	<i>Rothia</i>	-	-	
	Corynebacteriaceae	<i>Corynebacterium</i>	-	-	
	Dermabacteraceae	<i>Dermabacter</i>	-	-	
	Propionibacteriaceae	<i>Propionibacterium</i>	-	-	
Bifidobacteriales	Bifidobacteriaceae	<i>Bifidobacterium</i>	3 (7,9%)	38 (31,1%)	0,004

Таблица 4. Титр актинобактерий (отдел B24 Actinobacteria; класс Actinobacteria)

Микроорганизмы			Женщины I группы (n=38)	Женщины II группы (n=122)	p
Порядок	Семейство	Род			
Actinomycetales	Micrococccaceae	<i>Rothia</i>	-	-	
	Corynebacteriaceae	<i>Corynebacterium</i>	-	-	
	Dermabacteraceae	<i>Dermabacter</i>	-	-	
	Propionibacteriaceae	<i>Propionibacterium</i>	-	-	
Bifidobacteriales	Bifidobacteriaceae	<i>Bifidobacterium</i>	7,7±3,5	7,8±1,46	>0,05

н/п – не применимо

Таблица 5. Частота выявления протеобактерий (Отдел B12 Proteobacteria; класс Gammaproteobacteria)

Микроорганизмы			Женщины I группы (n=38)	Женщины II группы (n=122)	p
Порядок	Семейство	Род			
Enterobacteriales	Enterobacteriaceae	<i>Citrobacter</i>	2 (5,3%)	14 (11,5%)	>0,05
		<i>Enterobacter</i>	1 (2,6%)	25 (20,5%)	0,009
		<i>Escherichia</i>	16 (42,1%)	69 (56,6%)	>0,05
		<i>Klebsiella</i>	3 (7,9%)	17 (13,9%)	>0,05
		<i>Proteus</i>	-	-	
		<i>Pantoea</i>	-	-	
		<i>Serratia</i>	-	-	
Pasteurellales	Pasteurellaceae	<i>Haemophilus</i>	-	-	

Таблица 6. Титр протеобактерий (Отдел B12 Proteobacteria; класс Gammaproteobacteria)

Микроорганизмы			Женщины I группы (n=38)	Женщины II группы (n=122)	p
Порядок	Семейство	Род			
Enterobacteriales	Enterobacteriaceae	<i>Citrobacter</i>	8,0±2,83	6,0±2,15	>0,05
		<i>Enterobacter</i>	4	6,0±1,8	н/д
		<i>Escherichia</i>	6,0±1,5	7,4±2,1	0,012
		<i>Klebsiella</i>	7,7±1,5	6,6±1,7	>0,05
		<i>Proteus</i>	-	-	
		<i>Pantoea</i>	-	-	
		<i>Serratia</i>	-	-	
Pasteurellales	Pasteurellaceae	<i>Haemophilus</i>	-	-	

Таблица 7. Частота выявления бактериоидов (Отдел B14 Bacteroidetes; Класс Bacteroidia; Порядок Bacteroidales)

Микроорганизмы		Женщины I группы (n=38)	Женщины II группы (n=122)	p
Семейство	Род			
Bacteroidaceae	<i>Bacteroides</i>	1 (2,6%)	27 (22,1%)	0,006
Porphyromonadaceae	<i>Parabacteroides</i>	-	10 (8,2%)	0,048

Таблица 8. Титр бактериоидов (Отдел B14 Bacteroidetes; Класс Bacteroidia; Порядок Bacteroidales)

Микроорганизмы		Женщины I группы (n=38)	Женщины II группы (n=122)	P
Семейство	Род			
Bacteroidaceae	<i>Bacteroides</i>	7	17,5±5,6	н/д
Porphyromonadaceae	<i>Parabacteroides</i>	-	7,5±1,0	н/д

**Частота выявления и титр анализируемых микроорганизмов  
кишечника у новорожденных с и без инфекционных осложнений**

Таблица 1. Частота выявления прокариот с грамположительным типом клеточной стенки (отдел B13 Firmicutes)

Микроорганизмы				Новорожденные I группы (n=29)	Новорожденные II группы (n=138)	p
Класс	Порядок	Семейство	Род			
Bacilli	Bacillales	Staphylococcaceae	<i>Staphylococcus</i>	15 (51,7%)	117(84,8%)	<0,001
	Lactobacillales	Streptococcaceae	<i>Streptococcus</i>	3 (10,3%)	22 (15,9%)	>0,05
		Enterococcaceae	<i>Enterococcus</i>	14 (48,3%)	97 (70,3%)	0,023
		Leuconostocaceae	<i>Leuconostoc</i>	-	1 (0,7%)	>0,05
		Lactobacillaceae	<i>Lactobacillus</i>	10 (34,5%)	44 (31,9%)	>0,05
Clostridia	Clostridiales	Eubacteriaceae	<i>Eubacterium</i>	-	1 (0,7%)	>0,05
		Clostridiaceae	<i>Clostridium</i>	1 (3,4%)	24 (17,4%)	0,032

Таблица 2. Титр прокариот с грамположительным типом клеточной стенки (отдел B13 Firmicutes)

Микроорганизмы				Новорожденные I группы (n=29)	Новорожденные II группы (n=138)	p
Класс	Порядок	Семейство	Род			
Bacilli	Bacillales	Staphylococcaceae	<i>Staphylococcus</i>	8,0±2,1	7,7±2,4	0,014
	Lactobacillales	Streptococcaceae	<i>Streptococcus</i>	6,5±3,5	8,2±2,1	>0,05
		Enterococcaceae	<i>Enterococcus</i>	11,4±5,9	8,3±2,4	0,007
		Leuconostocaceae	<i>Leuconostoc</i>	-	10	не применимо
		Lactobacillaceae	<i>Lactobacillus</i>	5,8±2,4	7,06±2,4	0,039
Clostridia	Clostridiales	Eubacteriaceae	<i>Eubacterium</i>	-	10	не применимо
		Clostridiaceae	<i>Clostridium</i>	9	6,56±2,37	не применимо



Таблица 3. Частота выявления актинобактерий (отдел B24 Actinobacteria; класс Actinobacteria)

Микроорганизмы			Новорожденные I группы (n=29)	Новорожденные II группы (n=138)	p
Порядок	Семейство	Род			
Actinomycetales	Micrococccaceae	<i>Rothia</i>	-	1 (0,7%)	>0,05
	Corynebacteriaceae	<i>Corynebacterium</i>	1 (3,4%)	3 (2,2%)	>0,05
	Dermabacteraceae	<i>Dermabacter</i>	-	1 (0,7%)	>0,05
	Propionibacteriaceae	<i>Propionibacterium</i>	1 (3,4%)	2 (1,4%)	>0,05
Bifidobacteriales	Bifidobacteriaceae	<i>Bifidobacterium</i>	3 (10,3%)	35(25,4%)	0,028

Таблица 4. Титр актинобактерий (отдел B24 Actinobacteria; класс Actinobacteria)

Микроорганизмы			Новорожденные I группы (n=29)	Новорожденные II группы (n=138)	p
Порядок	Семейство	Род			
Actinomycetales	Micrococccaceae	<i>Rothia</i>	-	6	н/п
	Corynebacteriaceae	<i>Corynebacterium</i>	6	5,33±2,3	>0,05
	Dermabacteraceae	<i>Dermabacter</i>	-	6	н/п
	Propionibacteriaceae	<i>Propionibacterium</i>	2	6,0±4,0	>0,05
Bifidobacteriales	Bifidobacteriaceae	<i>Bifidobacterium</i>	10	8,99±1,79	>0,05

н/п – не применимо

Таблица 5. Частота выявления протеобактерий (Отдел B12 Proteobacteria; класс Gammaproteobacteria)

Микроорганизмы			Новорожденные I группы (n=29)	Новорожденные II группы (n=138)	p
Порядок	Семейство	Род			
Enterobacteriales	Enterobacteriaceae	<i>Citrobacter</i>	-	7 (5,1%)	>0,05
		<i>Enterobacter</i>	1 (3,4%)	12 (8,7%)	>0,05
		<i>Escherichia</i>	13 (44,8%)	53 (38,4%)	>0,05
		<i>Klebsiella</i>	4 (13,8%)	32 (23,2%)	>0,05
		<i>Proteus</i>	-	3 (2,2%)	>0,05
		<i>Pantoea</i>	-	1 (0,7%)	>0,05
		<i>Serratia</i>	-	1 (0,7%)	>0,05
Pasteurellales	Pasteurellaceae	<i>Haemophilus</i>	-	-	

Таблица 6. Титр протеобактерий (Отдел B12 Proteobacteria; класс Gammaproteobacteria)

Микроорганизмы			Новорожденные I группы (n=29)	Новорожденные II группы (n=138)	p
Порядок	Семейство	Род			
Enterobacteriales	Enterobacteriaceae	Citrobacter	-	8,0±1,8	не применимо
		Enterobacter	10	10,17±1,27	не применимо
		Escherichia	8,67±1,53	8,85±1,28	>0,05
		Klebsiella	8,0±2,6	8,62±1,45	>0,05
		Proteus	-	7,0±2,6	не применимо
		Pantoea	-	5	не применимо
		Serratia	-	5	не применимо
Pasteurellales	Pasteurellaceae	Haemophilus	-	-	-

Таблица 7. Частота выявления бактериоидов (Отдел B14 Bacteroidetes; Класс Bacteroidia; Порядок Bacteroidales)

Микроорганизмы		Новорожденные I группы (n=29)	Новорожденные II группы (n=138)	p
Семейство	Род			
Bacteroidaceae	Bacteroides	1 (3,4%)	13 (9,4%)	>0,05
Porphyromonadaceae	Parabacteroides	-	2 (1,4%)	>0,05

Таблица 8. Титр бактериоидов (Отдел B14 Bacteroidetes; Класс Bacteroidia; Порядок Bacteroidales)

Микроорганизмы		Новорожденные I группы (n=29)	Новорожденные II группы (n=138)	p
Семейство	Род			
Bacteroidaceae	Bacteroides	1	9,08±1,61	>0,05
Porphyromonadaceae	Parabacteroides	-	10	не применимо

**Видовое распределение микроорганизмов, выявленных в микробиоте  
кишечника новорожденных I-II групп**

Микроорганизмы	Новорожденные	
	I группа (n=29)	II группа (n=138)
<i>Aeromonas cavie</i>	1 (3,4%)	1 (0,7%)
<i>Artrobacter woluwensis</i>		1 (0,7%)
<i>Bacteroides caccae</i>		1 (0,7%)
<i>Bacteroides fragilis</i>		7 (4,9%)
<i>Bacteroides intestinalis</i>		1 (0,7%)
<i>Bacteroides massiliensis</i>		1 (0,7%)
<i>Bacteroides ovatus</i>		1 (0,7%)
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	1 (3,4%)	1 (0,7%)
<i>Bacteroides uniformis</i>		2 (1,4%)
<i>Bacteroides vulgatus</i>		2 (1,4%)
<i>Bifidobacterium animalis</i>		8 (5,6%)
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	2 (6,9%)	4 (2,8%)
<i>Bifidobacterium breve</i>	1 (3,4%)	9 (6,3%)
<i>Bifidobacterium dentium</i>		1 (0,7%)
<i>Bifidobacterium fragillis</i>		1 (0,7%)
<i>Bifidobacterium longum</i>		18 (12,7%)
<i>Bifidobacterium pseudocatenulatum</i>		4 (2,8%)
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>		3 (2,1%)
<i>Candida albicans</i>	3 (10,3%)	4 (2,8%)
<i>Candida dubliniensis</i>	1 (3,4%)	
<i>Candida glabrata</i>		1 (0,7%)
<i>Candida intermedia</i>		1 (0,7%)

<i>Candida parapsilosis</i>	1 (3,4%)	
<i>Citrobacter braakii</i>		1 (0,7%)
<i>Citrobacter freundii</i>		4 (2,8%)
<i>Citrobacter koseri</i>		1 (0,7%)
<i>Citrobacter murlinae</i>		1 (0,7%)
<i>Clostridium beijerinckii</i>		1 (0,7%)
<i>Clostridium butyricum</i>		3 (2,1%)
<i>Clostridium cochlearium</i>		1 (0,7%)
<i>Clostridium paraputrificum</i>		1 (0,7%)
<i>Clostridium perfringers</i>		18 (12,7%)
<i>Clostridium sordellii</i>		1 (0,7%)
<i>Clostridium tertium</i>		1 (0,7%)
<i>Corynebacterium afermentans</i>		1 (0,7%)
<i>Corynebacterium aurimucosum</i>		2 (1,4%)
<i>Corynebacterium sp.</i>	1 (3,4%)	
<i>Dermabacter hominis</i>		1 (0,7%)
<i>Dermatophilus congolensis</i>		1 (0,7%)
<i>Enterococcus faecium (γEM-)</i>	2 (6,9%)	19 (13,4%)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1 (3,4%)	4 (2,8%)
<i>Enterobacter asburiae</i>		1 (0,7%)
<i>Enterobacter cloacae</i>		8 (5,6%)
<i>Enterobacter kobei</i>		1 (0,7%)
<i>Enterobacter ludwigii</i>		1 (0,7%)
<i>Enterococcus avium (γEM-)</i>		2 (1,4%)
<i>Enterococcus durans (γEM-)</i>		2 (1,4%)
<i>Enterococcus faecalis (γEM-)</i>	12 (41,4%)	87 (61,3%)
<i>Enterococcus faecalis (γEM+)</i>		7 (4,9%)
<i>Enterococcus faecium (γEM-)</i>	2 (6,9%)	19 (13,4%)
<i>Enterococcus faecium (γEM+)</i>		1 (0,7%)

<i>Enterococcus gilvus</i>		1 (0,7%)
<i>Enterococcus hirae</i>		1 (0,7%)
<i>Enterococcus raffinosus</i>		1 (0,7%)
<i>Escherichia coli</i> (гем-;лак-)	2 (6,9%)	11 (7,7%)
<i>Escherichia coli</i> (гем-;лак+)	7 (24,1%)	43 (30,3%)
<i>Escherichia coli</i> (гем+;лак-)	2 (6,9%)	3 (2,1%)
<i>Escherichia coli</i> (гем+;лак+)		6 (4,2%)
<i>Eubacterium limosum</i>		1 (0,7%)
<i>Francisella philomiragia</i>		1 (0,7%)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1 (3,4%)	7 (4,9%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (6,9%)	26 (18,3%)
<i>Lactobacillus brevis</i>		1 (0,7%)
<i>Lactobacillus crispatus</i>		2 (1,4%)
<i>Lactobacillus fermentum</i>	2 (6,9%)	25 (17,6%)
<i>Lactobacillus gasseri</i>	2 (6,9%)	5 (3,5%)
<i>Lactobacillus jensenii</i>		3 (2,1%)
<i>Lactobacillus mucosae</i>		1 (0,7%)
<i>Lactobacillus oris</i>	1 (3,4%)	
<i>Lactobacillus paracasei</i>	1 (3,4%)	6 (4,2%)
<i>Lactobacillus plantarum</i>	4 (13,8%)	1 (0,7%)
<i>Lactobacillus reuteri</i>		5 (3,5%)
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	1 (3,4%)	1 (0,7%)
<i>Lactobacillus ruminis</i>		1 (0,7%)
<i>Lactobacillus salivarius</i>	1 (3,4%)	
<i>Lactococcus garvieae</i>	1 (3,4%)	2 (1,4%)
<i>Leuconostoc camosum</i>		1 (0,7%)
<i>Parabacteroides distasonis</i>		2 (1,4%)
<i>Propionibacterium acnes</i>	1 (3,4%)	1 (0,7%)
<i>Propionibacterium avidum</i>		1 (0,7%)

<i>Proteus mirabilis</i>		3 (2,1%)
<i>Raoultella ornithinolytica</i>	1 (3,4%)	6 (4,2%)
<i>Rothia mucilaginosa</i>		1 (0,7%)
<i>Serratia marcescens</i>		1 (0,7%)
<i>Staphylococcus caprae</i>		1 (0,7%)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	9 (31,0%)	96 (69,6%)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	6 (20,7%)	13 (9,1%)
<i>Staphylococcus hominis</i>	3 (10,3%)	56 (39,4%)
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	1 (3,4%)	15 (10,6%)
<i>Staphylococcus warneri</i>		1 (0,7%)
<i>Streptococcus agalactiae</i>		2 (1,4%)
<i>Streptococcus equinus</i>		1 (0,7%)
<i>Streptococcus gallolyticus</i>		4 (2,8%)
<i>Streptococcus infantarius</i>		1 (0,7%)
<i>Streptococcus parasanguinis</i>	1 (3,4%)	3 (2,1%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		1 (0,7%)
<i>Streptococcus salivarius</i>	1 (3,4%)	10 (7,0%)
<i>Streptococcus vestibularis</i>		3 (2,1%)
<i>Veillonella atypica</i>		1 (0,7%)
<i>Veillonella dispar</i>		1 (0,7%)
<i>Veillonella parvula</i>		12 (8,5%)
<i>Veillonella ratti</i>		4 (2,8%)
<i>Pantoea agglomerans</i>		1 (0,7%)

**Алгоритм формирования когорты пациенток высокого риска по развитию инфекционно-воспалительных осложнений в послеродовом и раннем неонатальном периодах**

