

tional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials //ClinNutr. 2003. Vol 22 № 3. P 321-357. doi: 10.1016/s0261-5614(02)00214-5.

4. Marchetti J, Reis AMD, Santos AFD, Franzosi OS, Luft VC, Steemburgo T. High nutritional risk is associated with unfavorable outcomes in patients admitted to an intensive care unit //Rev

Bras Ter Intensiva. 2019. Vol 31. № 3. P 326-332. doi: 10.5935/0103-507X.20190041.

5. Ratnayake CB, Loveday BP, Shrikhande SV, Windsor JA, Pandanaboyana S. Impact of preoperative sarcopenia on postoperative outcomes following pancreatic resection: a systematic review and meta-analysis //Pancreatol 2018;18:996e1004.

6. Vincent J.L., Moreno R., Takala J., Willatts S. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine //Intensive Care Med. 1996. Vol 22. P 707-710. doi: 10.1007/BF01709751.

DOI 10.25789/YMJ.2021.75.15

УДК 61.618.2

Б.М. Гасанова, М.Л. Полина, Н.И. Дуглас

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ У ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ, АНЕМИЕЙ

После комплексного обследования выборки беременных с анемией и хроническим пиелонефритом методом логистической регрессии. Выявлены прогностические критерии прерывания беременности в первом триместре в данной выборке. Риск репродуктивных потерь определяет ангиопатия сосудов матки, дополняемая срывом гомеостаза, и нарушения микробиома урогенитального тракта в отсутствие прегравидарного оздоровления и профилактики плацентарной недостаточности.

Ключевые слова: анемия железодефицитная, анемия хронических заболеваний, хронический пиелонефрит, репродуктивные потери, факторы риска.

After a comprehensive examination of a sample of pregnant women with anemia and chronic pyelonephritis, the risk factors for belonging to groups with a high infectious risk in the first trimester were identified in this sample. The risk of reproductive losses is determined by angiopathy of uterine vessels, supplemented by a disruption of homeostasis and violation of the microbiome of the urogenital tract in the absence of pregravid recovery and prevention of placental insufficiency.

Keywords: iron deficiency anemia, anemia of chronic diseases, chronic pyelonephritis, reproductive losses, risk factors.

Период эмбриогенеза, раннего фетогенеза и формирования плаценты активно изучается как важный для исходов беременности и наиболее уязвимый при воздействии различных факторов.

Прогнозирование гестационных осложнений у женщин с анемией и хроническим пиелонефритом (ХП) невозможно в отсутствие четких представлений об особенностях маточно-плодового взаимодействия в момент вторжения цитотрофобласта в стенки спиральных артерий. Неспособность полноценного ремоделирования спиральных артерий матки в сосуды с низким сосудистым сопротивлением приводит к аномальной закладке ворсинчатого трофобласта и нарушению перфузии плаценты [8].

Вопросы патофизиологической адаптации эмбриона/плода у женщин с анемией и ХП малоизучены с позиций

выявления групп с высоким инфекционным риском и прогнозирования неблагоприятных исходов беременности от невынашивания до рождения внутриутробно инфицированного ребенка [4,13,16,20].

Увеличение акушерских и перинатальных осложнений связывают с дефицитом железа (ДЖ) на фоне инфекционно-воспалительных заболеваний [1,9].

Понимание механизмов хронической плацентарной ишемии и ее последствий у беременных с экстрагенитальными заболеваниями (ЭГЗ) связывают с возможностями ранней диагностики потенциального неблагополучия плода [6,15].

Вопросы течения беременности у женщин с ЭГЗ неотъемлемо связаны с уточнением характеристик урогенитального микробиома, иммунных и метаболических резервов организма, наличия/активности инфекционно-воспалительных процессов [7,27].

Влияние сроков манифестации ДЖ и тяжести анемии на исходы беременности дискутируется [11]. Развитие анемии в третьем триместре связывают с меньшей частотой недонашивания и маловесности [22]. Данных о влиянии анемии на вероятность репродуктивных потерь (РП) в первом

триместре в литературе практически не представлено. Расширение представлений о возможностях реального влияния на формирование ранней плаценты и сохранение физиологических основ эмбрио-плацентарного взаимодействия достижимо при выявлении предикторов критических нарушений трофики и метаболизма и возможности реального преодоления прерывания беременности на ранних сроках. Влияние сроков начала лечебно-профилактических мероприятий на течение беременности у женщин с ХП и анемией также не уточнено.

Цель исследования – определить факторы риска и прогностические критерии прерывания беременности у женщин с высоким инфекционным риском на фоне экстрагенитальных заболеваний (анемия, хронический пиелонефрит).

Материал и методы исследования. Женщин с ХП (n=320) и анемией (n=308) ретроспективно распределяли по группам в зависимости от исходов беременности: с прогрессированием и прерыванием в I триместре (по типу неразвивающейся беременности или выкидыша) (при ХП n=135 и n=185 и анемии n=62 и n=246 соответственно).

Выделяли беременных с железодефицитной анемией (ЖДА) (n=108)

ГАСАНОВА Бахтыкей Мусалавовна – к.м.н., докторант Медицинского института ФГА ГОУ ВО РДН;

ПОЛИНА Мирослава Леонидовна – к.м.н., врач акушер-гинеколог, Медицинский центр женского здоровья, Москва;

ДУГЛАС Наталья Ивановна – д.м.н., зав. кафедрой Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова.

и анемией хронических заболеваний (n=200).

Критерии включения: одноплодная прогрессирующая беременность; информированное согласие женщины на использование биологического материала в научных целях; установленные до беременности и подтвержденные специалистами экстрагенитальные заболевания (ХП, анемия).

Критерии исключения: многоплодная беременность и наступившая в результате вспомогательных репродуктивных технологий; тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации, предраковые и онкологические заболевания; мертворождения; хромосомные аномалии и врожденные пороки развития плода.

Методы исследования: лабораторные (общий анализ крови, мочи, оценка обмена железа (сывороточное, ферритин, трансферрин, общая железосвязывающая способность сыворотки)), микробиологические (микроскопия мазка на степень чистоты (окраска по Грамму), бактериологический посев цервикального отделяемого на флору и чувствительность к антибиотикам, полимеразная цепная реакция (ПЦР-исследование), молекулярно-генетическое исследование (Фемофлор)). Микроскопию и культуральное исследование мочи проводили в рамках скрининга, при наличии в моче осадке бактерий или дизурии, боли в поясничной области, на набор стандартных сред (5%-ный кровяной агар, среда Эндо, Сабуро, MRS-агар), с инкубацией в аэробных условиях при температуре 37°C в течение 18 ч.

Сонографию органов плода и плаценты с доплерометрией проводили на аппаратах экспертного класса Voluson E8, Tochiba Aplio XG.

Полученные образцы ткани эндометрия фиксировали 10%-ным раствором формалина в течение 24 ч, заключали в парафин, срезы готовили толщиной 6 микрон, окрашивали гематоксилином и эозином.

Оценивали уровень продукции плацентарных белков (белка, ассоциированного с беременностью (PAPP-A), плацентарного лактогена).

Иммунореактивность изучали на основании результатов «ЭЛИ-П-Тест» (ELISA-detected Probably of pathology) – иммуноферментного анализа количества и аффинности отдельных эмбриотропных аутоантител, взаимодействующих с белками – регуляторами эмбриогенеза (S100, MP – 65, ACBP и ОБМ) (ООО «Биофарм-тест»).

Статистический анализ проведен с использованием программы IBM SPSS Statistics 23, методов параметрического анализа в соответствии с результатами проверки сравнимых совокупностей на нормальность распределения, описательной статистики (средней арифметической (M), средней ошибки среднего значения (m), t-критерия Стьюдента, отношения шансов (odds ratio, OR), доверительно-го интервала (ДИ, 95%).

Анализ межгрупповых различий по качественным признакам проводили с использованием критерия χ^2 , менее пяти – точного двустороннего теста Фишера. Уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали $p \leq 0,05$.

Построение прогностической модели для расчета риска выполняли при помощи метода бинарной логистической регрессии по формуле:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}}, z = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + a_3x_3 + \dots + a_nx_n,$$

где p – вероятность наступления исхода, $x_1 \dots x_n$ – значения предикторов в номинальной, порядковой или количественной шкале, $a_1 \dots a_n$ – коэффициенты регрессии, с использованием статистики Вальда. Определяли эффективность (доля правильно предсказанных случаев наличия и отсутствия изучаемой патологии), чувствительность (наличие патологии), специфичность (отсутствие патологии), прогностическую ценность отрицательного результата (ПЦОР) и положительного (ПЦПР), проводили ROC-анализ (receiver operating characteristic) кривой ошибок. Рассчитывали площадь под ROC-кривой AUC (Area Under Curve).

Результаты и обсуждение. Эффективность прегравидарного оздоровления женщин с ЭГЗ доказывает меньшая встречаемость инфекционно-воспалительных заболеваний в период беременности: практически в 2 раза анемии хронических заболеваний в сравнении с ЖДА (28,6% против 59,0%, $p=0,03$), в полтора – обострения ХП, чем случаев ремиссии заболевания (39,4% против 60,7%, $p=0,02$).

Лечебно-профилактические мероприятия в сроки первой волны плацентации были проведены у каждой пятой беременной с ХП (21,9%), ЖДА – в 4,5 раза чаще, чем у беременных с анемией хронических заболеваний ($p=0,005$).

Согласно расчетам логистической регрессии, маркерами, определяющими

ми принадлежность беременных с анемией и ХП к группе с высоким инфекционным риском, выступали: отсутствие прегравидарной подготовки ($\chi^2=8,6$; $p=0,003$), совокупное отсутствие прегравидарного этапа и ранней профилактики плацентарной недостаточности (ПН) ($\chi^2=12,3$; $p=0,000$) (табл. 1).

Эффективность прогностической модели выявления контингента с высоким инфекционным риском в выборке с ЭГЗ (ХП и анемией) отражают данные: коэффициент регрессии B – 1,22; статистика Вальда χ^2 – 57,9; p – 0,00; Exp B – 3,4, показатель Нэйджелкерка – 0,39.

Расчет осуществляли по указанной выше формуле.

Площадь под кривой AUC–0,82 позволяет расценивать ее как достоверную. Значение в точке «cut-off» – 0,5 – показывает положительную прогностическую значимость модели при превышении величины. Оценка точности модели: чувствительность – 95,9%; специфичность – точно предсказанных – 40,0%. Диагностическая эффективность логистической модели, определяемая удельным весом всех верных прогнозов – 83,2%. ПЦПР – 95,9, ПЦОР – 40,0%.

Подобные заключения позволяют утверждать, что адекватное ведение беременности у женщин с ЭГЗ (ХП, анемией) начинается не с ранних сроков, а с прегравидарного оздоровления.

Принадлежность к группе с высоким инфекционным риском, согласно данным логистической регрессии, определял факт обострения ХП, с подъемом температуры на фоне критериев воспаления (лейкоцитурии, протеинурии, гематурии), преимущественно в отсутствие своевременной антибактериальной терапии с выявления бессимптомной бактериурии (ББ).

Обострение ХП имело место у 7,5% женщин в I триместре ($\chi^2=8,759$; $p=0,003$), с бактериурией – у всех беременных.

Вероятность развития неблагоприятных акушерских исходов с отсутствием рациональной тактики ведения беременных с ХП подтверждена другими авторами. Целесообразность лечения инфекций мочевыводящих путей [26], распространенность которых у беременных достигает 10%, объясняется риском обострения ХП [17]. ББ требует лечения во избежание риска развития острого пиелонефрита в 25-30% [14]. Формирование очага воспаления при персистирующей инфекции детерминировано способностью уро-

Таблица 1

Факторы, определяющие принадлежность беременных с ХП и анемией к группе высокого инфекционного риска

Фактор	Коэффициент регрессии В	Статистика Вальда, χ^2	Значимость р	Exp В
Множественные внутриматочные вмешательства	1,126	7,024	0,008	3,085
Отсутствие прегравидарной подготовки	1,596	8,604	0,003	4,936
Отсутствие прегравидарной подготовки/ранней профилактики плацентарной недостаточности	1,517	12,307	0,000	4,558
Обострение хронического пиелонефрита	1,496	8,759	0,003	4,465
Анемия беременных средней степени тяжести	1,788	18,080	0,000	5,976
Константа	-1,231	10,070	0,002	0,292

Таблица 2

Факторы риска невынашивания в первом триместре беременности на фоне высокого инфекционного риска женщин с ХП и анемией

Фактор	Коэффициент регрессии В	Статистика Вальда, χ^2	Значимость р	Exp В
Рецидивы бактериального вагиноза, обсемененность цервикального канала	1,5	8,4	0,004	4,7
Обсемененность цервикального канала, мочи	0,9	3,9	0,049	2,5
Гипореактивность	1,4	4,9	0,03	3,9
ПИ в маточных артериях >1,5 в 6-8 нед	1,7	9,1	0,003	5,3
Плацентарный лактоген, мг/л <1,4 (min в 1,5 раза меньше исходного)	1,1	4,3	0,04	2,9
РАРР-А>620, мЕд/л (min в 1,3 раза больше исходного)	1,9	8,4	0,004	6,8
Константа	-0,7	5,2	0,02	0,5

патогенных штаммов к синтезу факторов вирулентности, повреждению тканей почек [24].

Согласно данным логистической регрессии, среди признаков, определяющих принадлежность к группе высокого инфекционного риска, фигурирует анемия беременных средней степени.

Анмию средней степени тяжести выявляли у 12 женщин (37,5%) из группы с высоким инфекционным риском (n=32), с репродуктивными потерями в I триместре. В выборке с пролонгацией беременности заболевание имели 14,5% женщин без высокого инфекционного потенциала.

Всего анемию средней степени тяжести в I триместре беременности определили у 39,8% женщин.

Влияние на исходы беременности анемии средней/тяжелой степени объясняется рядом факторов: снижением биодоступности железа и нарушением его переноса через плаценту к плоду [25]. Программирование темпов развития плода при ДЖ объясняется ухудшением васкуляризации на фоне нарушения закладки первичного тро-

фобласта и формирования первичной ПН [21]. Своевременная и адекватная терапия анемии с учетом ее генеза наиболее значима ввиду корреляции ДЖ с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями мочеполовой сферы.

Согласно расчетам логистической модели, кумуляция рисков невынашивания при ЭГЗ определена в присутствии признаков, представленных в табл. 2.

Высокую прогностическую значимость модели доказывают критерии: чувствительность – 91,8%, специфичность – 46,0, диагностическая эффективность – 81,4, ПЦПР – 91,8, ПЦОР – 46,0%. Площадь под кривой AUC – 0,94, «cut-off» – 0,5 – указывает на высокую прогностическую значимость модели при превышении показателя.

Беременных с ХП и анемией группы с РП отличала повышенная микробная контаминация половых путей в сравнении с благоприятным завершением беременности: бактериальный вагиноз (38,5% против 25,9, p=0,002) и инфицирование цервикального кана-

ла E. coli (24,4% против 13,2, p=0,001), Str. haemolyticus (14,2% против 5,1, p=0,0006), Str. epidermalis (11,4% против 5,6%, p=0,03).

«Срывы» локальной инфекционной защиты у женщин с прерыванием беременности на фоне ХП и анемии определяют высокий уровень бактериальной обсемененности цервикального канала: при ХП – *Mycoplasma genitalium* (23,2% против 12,2, p=0,005) и *Ureaplasma urealyticum* (32,4 против 14,2%, p=0,005) – соответственно в 2 и 2,3 раза чаще, чем при анемии. Женщин с РП на фоне анемии отличала высокая частота *Gardnerella vaginalis* (27,2% против 16,8%, p=0,01) – практически в полтора раза чаще, чем с ХП.

ББ у женщин с прерыванием беременности выявляли в 2,6 раза чаще, чем с прогрессированием (19,4% против 7,4%) за счет *Escherichia coli* (45,8%), *Klebsiella pneumonia* (15,3%), *Proteus mirabilis* и *Staphylococcus spp.* (по 9,7%), что подтверждало необходимость неоднократного бактериологического исследования мочи при беременности.

Таким образом, вероятность прерывания беременности в I триместре возрастала в присутствии рецидивов бактериального вагиноза (БВ) и обсемененности цервикального канала ($p=0,004$, $\chi^2=8,4$), одновременной персистенции инфектов в цервикальном канале и моче ($p=0,0049$, $\chi^2=3,9$).

Частота сниженной продукции эмбриотропных аутоантител в группах с РП на фоне ЭГЗ выявлена вдвое чаще, чем при пролонгации беременности (62,9% против 30,4%, $p=0,03$, $\chi^2=4,9$).

Рецидивы БВ и микробная контаминация цервикального канала выступали индикатором иммунодефицитного состояния, сопряженного с риском РП в выборке с ХП и анемией.

Изменение микробного сообщества с заменой лактобацилл на *Gardnerella vaginalis* и анаэробных представителей выступает триггером воспалительной реакции и врожденного иммунного ответа вагинального эпителия. Исследования *in vitro* показали, что *G. vaginalis* может ослаблять барьерную функцию эпителия за счет прямого повреждения тканей и воспаления [29].

Высокую частоту рецидивов БВ связывают с неспособностью антимикробных препаратов устранить локализованные в биопленках вагиноз-ассоциированные инфекции [32]. БВ ассоциируется с повышенным в полтора-два раза риском заражения *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis* [12]. Восхождение вагиноз-ассоциированных инфектов в верхние половые пути сопровождается вероятностью колонизации плаценты и развитием воспалительных заболеваний органов малого таза, инфицированием плода и плаценты, преждевременных родов [28].

Одномоментное инфицирование цервикального канала и мочи у беременных с анемией и ХП указывает на исходное снижение неспецифической резистентности, длительную персистенцию патогенных возбудителей в организме беременных и рост частоты внутриутробного инфицирования, что, в свою очередь, обуславливает срывы адаптации [2].

Интересно, что жизнеспособные бактерии *G. vaginalis* могут поглощаться вагинальными эпителиальными клетками при участии активной реорганизации эпителиального цитоскелета, что активирует факторы, способствующие прикреплению других патогенных бактерий, например, *E. coli* [23].

Нарушения микробного равновесия

в локусах урогенитальной сферы сопровождаются изменениями в системе иммунитета и механизмах гомеостаза, углубление которых при наступлении беременности представляет угрозу ее прерывания.

Факт значительного сочетания инфекционно-воспалительных процессов в почках и вагинальных дисбиозов у беременных с ХП и анемией согласуется с данными о нарушении вагинального биотопа у 70-80% беременных с ХП [10,31].

Роль БВ и персистирующего инфекционно-воспалительного процесса в мочеполовых путях как триггеров инфицирования плодного яйца подтверждена в литературе, наряду с заключением о необходимости рационального оздоровления женщин до зачатия [3,5].

Анализ причин субоптимальной инвазии трофобласта с изменением иммуномодулирующей функции плаценты с ранних сроков беременности позволил установить ряд закономерностей.

Аномальные сосудистые индексы (пульсационный индекс (ПИ) в маточных артериях ($>1,5$ в 6-8 нед) ($\chi^2=9,1$, $p=0,003$)) выступали в качестве маркеров ишемии плаценты и в прогнозировании невынашивания оказались более информативны в сочетании с биохимическими тестами оценки ее функций [18,19,30].

Кофакторами ранней плацентарной дисфункции, сопряженными с вероятностью прерывания беременности, выступали: низкая продукция плацентарного лактогена ($\leq 1,4$ мг/мл) (min в 1,5 раза меньше исходного) ($\chi^2=4,3$, $p=0,04$), избыточная - PAPP-A (>620 МЕД/л) (min в 1,3 раза больше исходного) ($\chi^2=8,4$, $p=0,004$).

Очевидно, хронические инфекционно-воспалительные процессы у беременных с анемией и ХП, особенно на фоне изменения микробиома урогенитального тракта способствуют аномальному развитию плаценты с нарушением маточно-плодового взаимодействия на молекулярно-клеточном уровне. Анализ факторов риска у женщин с ЭГЗ (ХП и анемией) указывает на значимую роль особенностей течения беременности от адаптационных ресурсов женского организма.

Патоморфологическое исследование эвакуированного при опорожнении матки материала абортусов (выкидышей и неразвивающейся беременности) женщин с ХП и анемией показало аномальное развитие синцитиотрофобласта с дистрофией ткани, особенно

при лейкоцитарной инфильтрации: образцы с незрелостью ворсинчатого трофобласта и эндометрита/децидуита (30,1%); незавершенной гравидарной трансформацией эндометрия и воспалительными изменениями (22,4%); признаки эндометрита в целом (65,8%).

Персистенция воспалительного процесса в эндометрии, определяющего впоследствии нарушение маточно-плацентарно-плодовой гемодинамики в период волн инвазии цитотрофобласта, выступает основанием для комплексного обследования женщин с прерыванием беременности на фоне ХП и анемии в I триместре.

Таким образом, беременных с анемией и ХП отличают нарушения регуляции активности комплекса «плацента-плодочки» на фоне ангиопатии сосудов матки [7,8]. Усугубление срыва гомеостаза и микробиома урогенитального тракта в отсутствие преград видарного оздоровления и/или профилактики ранней ПН определяет «кризис» ангиогенеза ранней плаценты.

Литература

1. Воеводин С.М. Ультразвуковая и клико-морфологическая оценка плацентарной дисфункции при критических состояниях у плода / Воеводин С.М., Шеманаева Т.В., Дубова Е.А. // Гинекология. - 2013; 15(5): 65-69.
Voevodin SM. Ultrasound and clinical and morphological assessment of placental dysfunction in critical conditions in the fetus / Voevodin SM, Shemanaeva TV, Dubova EA. // Gynecology. - 2013; 15(5); P. 65-69.
2. Значимость диагностики инфекционной патологии в снижении репродуктивных потерь / Чижова Г.В. [и др.] // Проблемы стандартизации в здравоохранении. - 2010; 7:38-43.
The significance of the diagnosis of infectious pathology in reducing reproductive losses / Chizhova G.V. i soavt. // Problems of standardization in healthcare. 2010; 7; P. 38-43.
3. Роль TLR и факторов мукозального иммунитета в патогенезе и предупреждении прерывания беременности при урогенитальной инфекции / Караулов А.В. [и др.] // Инфекционные болезни. - 2017; 15(4):82-90.
The role of TLR and mucosal immunity factors in the pathogenesis and prevention of pregnancy termination in urogenital infection / Karaulov AV. i soavt. // Infectious diseases. - 2017; 15(4); P. 82-90.
4. Охотникова Е.Н. Анемия при хронических заболеваниях / Охотникова Е.Н., Поночевная Е.В. // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. - 2012; 5/6: 22-24.
Ohotnikova E.N. Anemia in chronic diseases / Ohotnikova E.N. Ponochevnaya E.V. // Clinical immunology. Allergy. Infectology. - 2012; 5/6; P. 22-24.
5. Причины невынашивания беременности / Аполихина И.А., Шнейдерман М.Г., Тетерина Т.А., Горбунова Е.А. // Гинекология. - 2013; 15(5):60-65.
Causes of miscarriage / Apolikhina I.A., Shnejderman M.G., Teterina T.A., Gorbunova

- E.A. // *Ginekologiya*. - 2013; 15(5); P. 60–65.
6. Радзинский В.Е. Биохимия плацентарной недостаточности. Радзинский В.Е., Смально П.Я. – М.: Издательство РУДН. 2001. – 275 с.
- Radzinsky V.E. Biochemistry of placental insufficiency. Radzinsky V.E. Smal'ko P.YA. // M: RUDN Publishing House. - 2001; 275 p.
7. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. – М.: Status Praesens, 2018; 688 с.
- Radzinsky V.E. Obstetric aggression // Moscow., Status Praesens. - 2018; 688 p.
8. Радзинский В.Е. Беременность ранних сроков. От прегравидарной подготовки к здоровой гестации / Радзинский В.Е., Оразмурдов А.А. – 3-е изд., испр. и доп. – М., Status Praesens. 2018; 800 с.
- Radzinsky V.E., Orazmuradov A.A. Pregnancy of early terms. From pregravid preparation to healthy gestation, 3rd ed., Moscow., Status Praesens. - 2018; 800 p.
9. Рымашевский А.Н. Перинатальная заболеваемость плодов и новорожденных женщин с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями: автореф. дисс. ... д-ра. мед. наук. – М. 2006; 44 с.
- Rymashevskij A.N. Perinatal morbidity of fetuses and newborns in women with chronic infectious and inflammatory diseases // Abstract of the dissertation of the candidate. biologist, sciences. – M: 2006; 44 p.
10. Широкова С.В. Характеристики влажного содержимого при различных экстрагенитальных заболеваниях беременных в ранние сроки гестации: автореф. дис. канд. биол. наук / С.В. Широкова. – 2008; 21 с.
- Shirokova S.V. Characteristics of the vaginal contents in various extragenital diseases of pregnant women in the early stages of gestation // Abstract of the dissertation of the candidate. biologist, sciences. - 2008; 21 p.
11. Abdel-Raouf Abdel-Aziz AR. Pregnancy outcome and the effect of maternal nutritional status / Abdel-Raouf Abdel-Aziz AR, Ali DK, Talkhan HM. // *J Egypt Soc Parasitol*. 2013; 43(1); P. 125–132.
12. Cervicovaginal bacteria are a major modulator of host inflammatory responses in the female genital tract. Immunity / Anahar MN, Byrne EH, Doherty KE. [et al.] 2015;19;42(5):965-76. doi: 10.1016/j.immuni.2015.04.019. PMID: 25992865; PMCID: PMC4461369.
13. Anemia in Pregnancy: A Pragmatic Approach / Sun D, McLeod A, Gandhi S. [et al.] // *Obstet Gynecol Surv*. 2017;72(12):730-737.
14. Asymptomatic pyuria in pregnant women during the first trimester is associated with an increased risk of adverse obstetrical outcomes / Lai YJ, Hsu TY, Lan KC. [et al.] // *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2017;56(2):192-195.
15. Benirschke K. Pathology of The Human placenta / Benirschke K, Burton GJ, Baergen RN. // Sixth edition. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2012.
16. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. // *N Engl J Med*. 2015; 372(19):1832-43. doi: 10.1056/NEJMra1401038. PMID: 25946282.
17. Cheesbrough M. District Laboratory Practice in Tropical Countries. Part 2. United States of America by Cambridge University Press. New York: Cambridge university press; 2006. Examination of urine; 105–15.
18. Diagnostic Performance of First Trimester Screening of Preeclampsia Based on Uterine Artery Pulsatility Index and Maternal Risk Factors in Routine Clinical Use. Mönckeberg M, Arias V, Fuenzalida R. [et al.] // *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(4):182.
19. First trimester measurements of the three-dimensional ultrasound placental volume and uterine artery Doppler in early- and late-onset fetal growth restriction / Arakaki T, Hasegawa J, Nakamura M. [et al.] // *Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;1-181.
20. Glaser AP Urinary Tract Infection and Bacteriuria in Pregnancy / Glaser AP, Schaeffer A J. // *Urol Clin North Am*. 2015;42(4):547-60.
21. Influence of maternal anemia during pregnancy on placenta and newborns / Lelic M, Bogdanovic G, Ramic S. [et al.] // *Med Arch*. 2014;68(3):184-7. doi: 10.5455/medarch.2014.68.184-187.
22. Iron deficiency in late pregnancy and its associations with birth outcomes in Chinese pregnant women: a retrospective cohort study / Yuan X, Hu H, Zhang M. [et al.] // *Nutr Metab (Lond)*. 2019;16:30. doi: 10.1186/s12986-019-0360-9. eCollection 2019.
23. Marrs CN. Evidence for *Gardnerella vaginalis* uptake and internalization by squamous vaginal epithelial cells: implications for the pathogenesis of bacterial vaginosis / Marrs CN, Knobel SM, Zhu WQ // *Microbes Infect* 2012;14:500–508. doi:10.1016/j.micinf.2011.12.009.
24. Matuszkiewicz-Rowińska J. Urinary tract infections in pregnancy: old and new unresolved diagnostic and therapeutic problems / Matuszkiewicz-Rowińska J, Małyszko J, Wieliczko M. // *Arch Med Sci*. 2015;11(1):67-77.
25. Milman N. Iron and pregnancy—a delicate balance. *Ann. Hematol* 85. 2006; 559–565. DOI: 10.1007/s00277-006-0108-2
26. Moreno Santillan AA. Uric Acid in Pregnancy: New Concepts / Moreno Santillan AA, Briones Garduño JC, Díaz de Leon Ponce MA. // *Contrib Nephrol*. 2018;192:110-115.
27. Nelson DB. Characteristics and pregnancy outcomes of pregnant women asymptomatic for bacterial vaginosis / Nelson DB, Bellamy S, Clothier BA // *Matern Child Health J*. 2008;12(2):216-22. doi: 10.1007/s10995-007-0239-7.
28. Onderdonk AB. Colonization of second-trimester placenta parenchyma / Onderdonk AB, Hecht JL, McElrath TF. // *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 199:52.e1–52.e10. doi:10.1016/j.ajog.2007.11.068.
29. Patterson JL. Analysis of adherence, biofilm formation and cytotoxicity suggests a greater virulence potential of *Gardnerella vaginalis* relative to other bacterial-vaginosis-associated anaerobes / Patterson JL, Stull-Lane A, Girerd PH, Jefferson KK. // *Microbiology* 2010; 156:392–399. doi:10.1099/mic.0.034280-0.
30. Rodriguez A. First-, Second-, and Third-Trimester Screening for Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction / Rodriguez A, Tuuli MG, Odibo AO. // *Clin Lab Med*. 2016;36(2):331-51.
31. Stapleton AE. The Vaginal Microbiota and Urinary Tract Infection. // *Microbiol Spectr*. 2016;4(6).
32. Swidsinski A. Response of *Gardnerella vaginalis* biofilm to 5 days of moxifloxacin treatment / Swidsinski A, Dörffel Y, Loening-Baucke V. et al. // *FEMS Immunol. Med. Microbiol*. 2011; 61, 41–46. 10.1111/j.1574-695X.2010.00743.x