

Влияние пробиотиков на перинатальные исходы у пациенток с высоким риском преждевременных родов

Nami Kirihara, Masato Kamitomo, Tatsunori Tabira, Takashi Hashimoto, Hiroko Taniguchi, Takatsugu Maeda

Сокращенный вариант. Адаптировано – С.А. Шурьяк

Цель: недавние исследования показали более низкие уровни Clostridium и более высокие уровни Lactobacillales в кишечной микробиоте у пациенток с преждевременными родами по сравнению с пациентками со срочными родами. Однако влияние пробиотиков на перинатальный статус не выяснено. Целью нашего исследования было оценить влияние пробиотиков на перинатальные исходы.

Методы. Мы ретроспективно оценили влияние пероральных пробиотиков на перинатальные исходы у пациенток с высоким риском преждевременных родов. Пробиотики, содержащие Streptococcus faecalis, Clostridium butyricum и Bacillus mesentericus, назначали для профилактики бактериального вагиноза или лечения запоров, начиная с $12,5 \pm 4,1$ нед до родов. Пациенток, которым не назначали пробиотики, определяли как группу без пробиотиков. Между этими двумя группами сравнивались перинатальные исходы, включая гестационный возраст при рождении, массу плода при рождении, хориоамнионит и преждевременные роды до 32 недель. Кроме того, был проведен многовариантный регрессионный анализ для оценки факторов, влияющих на преждевременные роды до 32 недель, частоту хориоамнионита и вагинальную флору.

Результаты. Группа, принимавшая пробиотики, показала более высокий гестационный возраст при рождении, более высокую массу плода при рождении, более низкие показатели хориоамнионита и более высокие показатели нормальной вагинальной флоры по сравнению с группой без пробиоти-

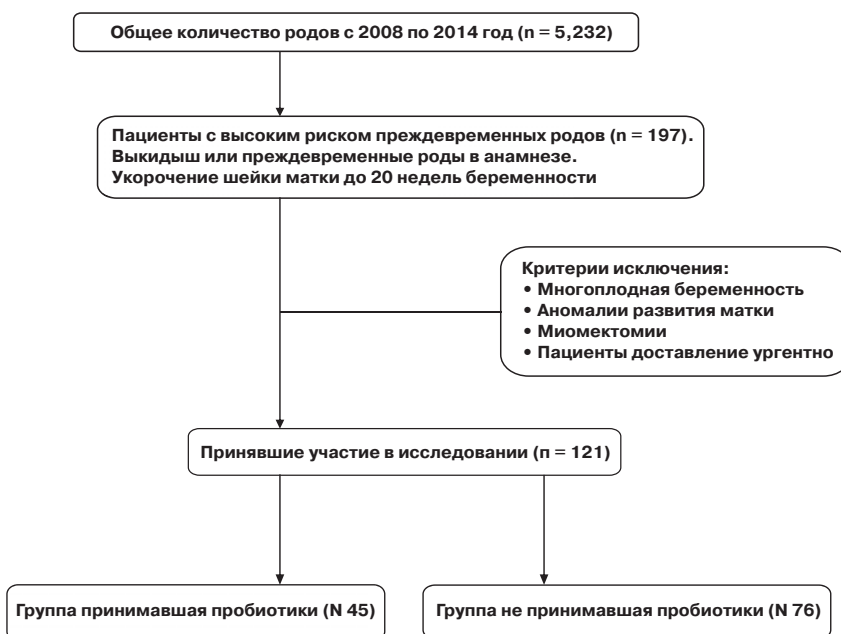
ков. Многовариантный регрессионный анализ показал, что пробиотики значительно уменьшали риск преждевременных родов до 32 недель и имели тенденцию к уменьшению частоты хориоамнионита. Скорректированные коэффициенты шансов (95% доверительный интервал) для преждевременных родов до 32 недель и развития хориоамнионита составили 0,05 (0,01–0,71) и 0,07 (0,01–1,03) соответственно.

Заключение. Пероральные пробиотики, содержащие Clostridium, оказали значительное влияние на предотвращение преждевременных родов до 32 недель беременности.

Ключевые слова: хориоамнионит, Clostridium, преждевременные роды, пробиотики, обычная T-клетка.

Почти 90% преждевременных родов, вызванных инфекциями, развиваются как следствие восходящей инфекции через влагалище, а аномальная вагинальная флора считается важным фактором, приводящим к преждевременным родам. Тем не менее, в настоящее время комплексные бактериологические исследования не выявили различий в вагинальной флоре при срочных и преждевременных родах [1, 2], вследствие чего в последние годы исследования были сосредоточены на оценке роли флоры кишечника в развитии преждевременных родов [1].

Кишечный тракт открыт более чем для 100 триллионов энтеробактерий, и специфическая иммунная система реагирует на это огромное количество антигенов. Сообщалось о том, что в кишечном тракте накапливается от 60 до 70% иммунных клеток, также сообщалось о связи между изменениями среды в



Диспозиция пациентов

Характеристика пациенток

Показатель	Группа с ПБ, n=45	Группа без ПБ, n=76	P
Возраст в годах, среднее, СО	32,8±5,2	31,7±5,6	0,416 [†]
Паритет, среднее, СО	2,9±1,3	2,4±1,2	0,028 [†]
Выкидыш в анамнезе, n (%)	13 (28,9)	20 (26,3)	0,834 [‡]
Преждевременные роды в анамнезе, n (%)	23 (51,1)	61 (80,2)	0,001 [‡]
Курение, n (%)	1 (2,2)	17 (22,4)	0,003 [‡]
Конизация, n (%)	4 (8,9)	1 (1,3)	0,063 [‡]
Цервикальный серкляж, n (%)	17 (37,8)	13 (17,1)	0,016 [‡]
Фетальный фибронектин (>50 мкг/мл), n (%)	8 (17,4%)	15 (19,7)	0,712 [‡]
Акушерские осложнения, n (%)	8 (17,4)	11 (14,5)	0,617 [‡]

Примечание. СО – стандартное отклонение; † – Mann-Whitney, U-тест; ‡ – Хи-квадрат.

Таблица 2

Перинатальные исходы

Исходы	Группа с ПБ, n=45	Группа без ПБ, n=76	P
Гестационный возраст на момент родов, среднее, СО	36,8±2,5	34,6±5,4	0,012 [†]
Преждевременные роды до 32 недель, n (%)	1 (2,2)	19 (25,0)	0,001 [‡]
Хориоамнионит, n (%)	1 (2,2)	12 (15,8)	0,030 [‡]
Фуникулит, n (%)	1 (2,2)	10 (13,1)	0,052 [‡]
Вагинальная флора с Lactobacillus, n (%)	44 (97,8)	53/71 (74,6)	0,001 [‡]
Пол новорожденных (мужской), n (%)	23 (51,1)	43 (56,6)	0,571 [‡]
Масса при рождении в граммах, среднее, СО	2712±491	2375±891	0,021 [†]

Примечание. † – t-тест; ‡ – Хи-квадрат; ПБ – пробиотики; СО – стандартное отклонение.

кишечном тракте и различными заболеваниями [3]. Нарушения и аномальные количества микробиоты в материнско-плодной системе отмечались у пациенток с преждевременными родами [1, 4]. Эти данные указывают на то, что аномальная кишечная флора является одним из причинно-следственных факторов преждевременных родов. В нашем учреждении пробиотики назначают для профилактики бактериального вагиноза или лечения запоров у беременных, однако влияние пробиотиков на перинатальный статус неизвестно. В этой связи мы ретроспективно оценили влияние пробиотиков на перинатальные исходы, включая преждевременные роды, развитие хориоамнионита (ХА) или фуникулита и вагинальную флору у беременных с высоким риском преждевременных родов.

МЕТОДЫ

Предмет изучения

Медицинские карты беременных с высоким риском преждевременных родов с 2008 по 2014 год были собраны из городской больницы Кагосима. Высокий риск преждевременных родов определялся как отвечающий любому из следующих критериев: укорочение шейки матки до 20 недель беременности, история выкидыша после 12 недель беременности и спонтанные преждевременные роды до 36 недель беременности. Исключены пациентки с многоплодными беременностями, аномалиями развития матки, миомэктомиями, а также пациентки, поступившие ургентно.

Дизайн исследования

Мы ретроспективно оценили влияние пероральных пробиотиков на перинатальные исходы у 197 пациенток с высоким риском преждевременных родов (рисунок). Была проанализирована 121 медкарта пациенток. Беременных, которые принимали пробиотики для профилактики бактериального вагиноза или лечения запоров по усмотрению акушера, определяли как группу

пробиотиков (ПБ) (n=45). Пациенток, которые не принимали пробиотики, определяли как группу без пробиотиков (без ПБ) (n=76). Беременные в группе ПБ ежедневно принимали пробиотик в дозе 3–6 г, начиная со срока до 20-й недели беременности (12,5±4,1 недели) и до момента родов. В состав таблетки пробиотика входили *Streptococcus faecalis* (10 мг/г), *Clostridium butyricum* (50 мг/г) и *Bacillus mesentericus* (50 мг/г) [5].

Рутинный скрининг бактериального вагиноза в I триместре у этих пациенток не проводился. Ультразвуковой скрининг длины шейки матки проводился между 16 и 22 неделями у женщин с историей выкидыша. Цервикальный серкляж предлагался, если длина шейки матки была <25 мм до 22 недель беременности. Серкляж проводился также у пациенток с недостаточностью шейки матки в анамнезе. Клинический диагноз преждевременных родов устанавливали в случае наличия регулярных маточных сокращений с сопутствующими изменениями шейки матки, проводилось вагинальное обследование и анализ фетального фибронектина. После исключения внутриутробной инфекции методом амниоцентеза пациенткам без преждевременного излития околоплодных вод проводился токолиз с использованием бета-агонистов или MgSO₄. Кортикостероиды вводились всем женщинам с угрозой преждевременных родов до 34 недель гестации.

Сравнивали перинатальные исходы между группами, были проведены одномерный и множественный логистический регрессионный анализы для оценки влияющих факторов для преждевременных родов до 32 недель, развития хориоамнионита (ХА), подтвержденного гистологически, и наличия нормальной вагинальной флоры. В качестве независимых переменных были выбраны история выкидыша или спонтанных преждевременных родов, курение, цервикальный серкляж, конизация, наличие нормальной вагинальной флоры, фетальный фибронектин, акушерские осложнения и пробиотики.

Отношение шансов для преждевременных родов до 32 недель

Переменные	Гестационный возраст на момент родов		Первичное отношение шансов (95% ДИ)	P	Скорректированное отношение шансов (95% ДИ)	P
	Количество пациенток (%)					
	<32 недель	>32 недель				
<i>Выкидыш в анамнезе</i>						
Да	9 (45)	24 (24)	2,63 (0,97-7,09)	0,057	2,19 (0,27-17,6)	0,460
Нет	11 (55)	77 (76)				
<i>Преждевременные роды в анамнезе</i>						
Да	13 (65)	70 (69)	0,82 (0,30-2,26)	0,705	0,72 (0,07-7,68)	0,789
Нет	7 (35)	31 (31)				
<i>Курение</i>						
Да	5 (25)	13 (13)	2,26 (0,70-7,25)	0,172	5,51 (0,79-38,3)	0,080
Нет	15 (75)	87 (87)				
<i>Цервикальный серкляж</i>						
Да	8 (40)	22 (22)	2,39 (1,01-7,21)	0,091	1,48 (0,25-8,86)	0,668
Нет	12 (60)	79 (78)				
<i>Конизация</i>						
Да	1 (5)	4 (4)	1,28 (0,13-11,4)	0,831	7,02 (0,07-673)	0,403
Нет	19 (95)	97 (96)				
<i>Вагинальная флора с Lactobacillus</i>						
Да	14 (74)	83 (86)	0,47 (0,15-1,52)	0,208	0,48 (0,08-2,80)	0,411
Нет	5 (26)	14 (14)				
<i>Фетальный фибронектин (>50 мкг/мл)</i>						
Да	12 (70)	11 (10)	19,6 (5,82-66,3)	0,001	53,5 (7,34-390)	0,001
Нет	5 (30)	90 (90)				
<i>Акушерские осложнения</i>						
Да	3 (15)	16 (16)	0,94 (0,23-3,58)	0,925	2,33 (0,25-21,8)	0,458
Нет	17 (85)	85 (84)				
<i>Пробиотики</i>						
Да	1 (5)	44 (44)	0,07 (0,01-0,53)	0,010	0,05 (0,01-0,71)	0,026
Нет	19 (95)	57 (56)				

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

Первичное и скорректированное отношение шансов (ОШ) вычислялось по одномерному и многовариантному регрессионному анализу соответственно. Присутствие в вагинальной флоре *Lactobacillus* определялось как нормальная вагинальная флора. Исследование вагинальной флоры после 20 недель беременности проводилось с использованием бактериального метода культивирования. Гестационный сахарный диабет и гипертонические нарушения при беременности считались акушерскими осложнениями. ХА диагностировали в соответствии с критериями Бланка со стадией II или выше, определяемые как гистологический ХА [6]. Это исследование было проведено в соответствии с этическими принципами Хельсинской декларации, комитет по этике в городской больнице Кагосима одобрил протокол исследования.

Статистика

Для оценки среднего значения между группами проводился тест Манна-Уитни – U- или t-тест; t-тест применялся, когда статистические тесты проводились после обычного распределения. Для оценки распределения выборки между группами была проведена проверка методом Хи-квадрат. Описательная статистика выражалась средним значением ± «стандартным отклонением». Множественный логистический регрессионный анализ был выполнен с использованием метода принудитель-

ной записи. Мера связи между воздействием и результатом была выражена ОШ и 95% доверительным интервалом (ДИ). Вся статистика анализировалась с использованием SPSS, версия 20, а альфа – 0,05. Все значения P были двусторонними.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациенток

Характеристика пациенток представлена в табл. 1. Средний возраст составлял 32,8 года в группе ПБ и 31,7 года в группе без ПБ. Статистических различий между группами не наблюдалось в отношении возраста, истории выкидышей, частоты конизации или акушерских осложнений. Значительные различия между группами наблюдались в отношении преждевременных родов, паритета, курения и цервикального серкляжа.

Перинатальные исходы

В табл. 2 показаны перинатальные исходы. Значительные различия между группами наблюдались в гестационном возрасте при рождении (36,8 недель против 34,6 недель), случаях преждевременных родов до 32 недель (2,2% против 25,0%), массе плода при рождении (2712 г против 2375 г), частоте ХА (2,2% против 15,8%) и частоте нормальной ваги-

Отношение шансов для ХА / Фуникулита до 32 недель

Переменные	ХА / Фуникулит		Первичное отношение шансов (95% ДИ)	P	Скорректированное отношение шансов (95% ДИ)	P
	Количество пациенток (%)					
	Наличие	Отсутствие				
<i>Выкидыш в анамнезе</i>						
Да	7 (54)	26 (24)	3,68(1,34-13,2)	0,030	1,73 (0,16-18,2)	0,649
Нет	6 (56)	82 (76)				
<i>Преждевременные роды в анамнезе</i>						
Да	7 (54)	76 (70)	0,49 (0,15-1,58)	0,232	0,68 (0,06-7,90)	0,758
Нет	6 (46)	32 (30)				
<i>Курение</i>						
Да	2 (15)	16 (15)	1,05 (0,21-5,17)	0,957	0,75 (0,09-6,25)	0,790
Нет	11 (85)	92 (85)				
<i>Цервикальный серкляж</i>						
Да	4 (31)	26 (24)	1,40 (0,40-4,93)	0,599	2,12 (0,28-16,3)	0,469
Нет	9 (69)	82 (76)				
<i>Конизация</i>						
Да	1 (8)	4 (4)	2,17 (0,22-21,0)	0,505	9,14 (0,29-290)	0,210
Нет	12 (92)	104 (96)				
<i>Вагинальная флора с Lactobacillus</i>						
Да	10 (83)	87 (84)	0,98 (0,20-4,86)	0,977	1,34 (0,17-10,5)	0,781
Нет	2 (17)	17 (16)				
<i>Фетальный фибронектин (> 50 мкг / мл)</i>						
Да	7 (64)	16 (15)	9,95 (2,61-38,0)	0,001	11,9 (1,90-74,6)	0,008
Нет	4 (36)	91 (85)				
<i>Акушерские осложнения</i>						
Да	4 (31)	15 (14)	2,76 (0,75-10,1)	0,126	9,29 (1,26-68,5)	0,029
Нет	9 (69)	93 (86)				
<i>Пробиотики</i>						
Да	1 (8)	44 (41)	0,12 (0,02-0,97)	0,046	0,07(0,01-1,03)	0,053
Нет	12 (92)	64 (59)				

Примечание. ДИ – доверительный интервал; ХА – хориоамнионит.

нальной флоры (97,8% против 74,6%). Не было обнаружено различий в показателях фуникулита и пола плода.

Факторы, влияющие на перинатальные исходы

Одномерный регрессионный анализ показал, что пробиотики и фетальный фибронектин являются значимыми переменными для преждевременных родов до 32 недель (табл. 3). Многовариантный регрессионный анализ подтвердил, что пробиотики и фетальный фибронектин являются значимыми переменными. Скорректированные ОШ (95% ДИ) для преждевременных родов до 32 недель составляли 0,05 (0,01–0,71) и 53,5 (7,34–390) для пробиотиков и фетального фибронектина соответственно.

Одномерный регрессионный анализ показал, что история выкидыша, фетальный фибронектин и пробиотики были значимыми переменными для ХА / Фуникулита (табл. 4).

Однако множественный регрессионный анализ показал, что фетальный фибронектин и акушерские осложнения были значимыми переменными для ХА / Фуникулита со скорректированными ОШ – 11,9 (1,90–74,6) и 9,29 (1,26–68,5) соответственно. Пробиотики уменьшали частоту ХА / Фуникулита со скорректированным ОШ – 0,07 (0,01–1,03), но этот результат не был статистически значимым.

Результаты одномерного и множественного регрессионного анализа показали, что использование пробиотиков является единственной существенной переменной для нормальной вагинальной флоры (табл. 5). Нескорректированные и скорректированные ОШ (95% ДИ) при использовании пробиотиков для нормальной вагинальной флоры составляли 14,9 (1,92–116) и 38,6 (3,20–461) соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании мы оценивали влияние пероральных пробиотиков на перинатальные исходы. В группе, принимавшей ПБ, наблюдались более длительный срок вынашивания беременности, более высокие весовые коэффициенты рождаемости, более низкие показатели возникновения ХА / Фуникулита и более высокие показатели нормальной вагинальной флоры по сравнению с группой, не принимавшей ПБ. Для исследования взаимодействия мы провели одномерный и многомерный регрессионный анализы и обнаружили, что прием пробиотиков был значительным фактором, который снижал частоту преждевременных родов до 32 недель в связи с более низкой частотой возникновения ХА / Фуникулита и положительно влиял на нормальную флору влагалища. Мож-

Отношение шансов для вагинальной флоры с *Lactobacillus*

Переменные	Вагинальная флора с <i>Lactobacillus</i>		Первичное отношение шансов (95% ДИ)	P	Скорректированное отношение шансов (95% ДИ)	P
	Количество пациенток (%)					
	Наличие	Отсутствие				
<i>Выкидыш в анамнезе</i>						
Да	27 (28)	5 (26)	1,08 (0,36-3,29)	0,892	3,45 (0,40-29,7)	0,261
Нет	70 (72)	14 (74)				
<i>Преждевременные роды в анамнезе</i>						
Да	65 (67)	14 (74)	0,73 (0,24-2,19)	0,569	6,56 (0,67-64,1)	0,106
Нет	32 (33)	5 (26)				
<i>Курение</i>						
Да	13 (13)	4 (21)	0,58 (0,17-2,02)	0,393	1,21 (0,30-4,91)	0,789
Нет	84 (87)	15 (79)				
<i>Цервикальный серкляж</i>						
Да	25 (26)	5 (26)	0,97 (0,32-2,97)	0,961	0,44 (0,09-2,22)	0,322
Нет	72 (74)	14 (74)				
<i>Конизация</i>						
Да	5 (5)	0 (0)				
Нет	92 (95)	19 (100)				
<i>Фетальный фибронектин (>50 мкг/мл)</i>						
Да	19 (20)	4 (21)	0,94 (0,28-3,15)	0,917	1,57 (0,31-7,98)	0,584
Нет	76 (80)	15 (79)				
<i>Акушерские осложнения</i>						
Да	17 (18)	1 (5)	3,83 (0,48-30,6)	0,206	5,57 (0,54-57,9)	0,150
Нет	80 (82)	18 (95)				
<i>Пробиотики</i>						
Да	44 (45)	1 (5%)	14,9 [1,92-116]	0,010	38,6 (3,20-461)	0,004
Нет	53 (55)	18 (95)				

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

но рассматривать два механизма, благодаря которым пробиотики могут снижать частоту преждевременных родов: уменьшение частоты возникновения ХА и иммунная регуляция.

Известно, что ХА способствует преждевременным родам [7–9]. Патогенные микроорганизмы могут получить доступ к амниотической полости путем восходящей миграции из влагалища, гематогенного распространения через плаценту и ретроградно из брюшной полости через маточные трубы [10, 11]. Предыдущие исследования показали, что наиболее распространенным является восходящий путь [12, 13]. Wilks и соавторы сообщили, что присутствие лактобацилл, продуцирующих H₂O₂ во влагалище, было связано с уменьшением риска бактериального вагиноза и последующего ХА [14].

Наши результаты согласуются с этими данными и свидетельствуют, что прием пробиотиков является значимым фактором, влияющим на нормальную флору влагалища. Таким образом, мы предположили, что снижение частоты возникновения ХА / Фуникулита может быть фактором снижения частоты преждевременных родов. Однако невозможно сделать вывод о том, что причиной является только ХА / Фуникулит, потому что разница в рисках ХА / Фуникулит между группами ПБ и без ПБ составила 13,6% при начальных 2,2% (ПБ) и 15,8% (без ПБ), тогда как для преждевременных родов до 32 недель составляла 22,8% с начальными показателями 2,2% (ПБ) и 25,0% (без ПБ), что указывает на наличие других положительных факторов, сопутствующих приему пробиотиков, приводящих к снижению частоты преждевременных родов.

Другим фактором может быть то, что регуляторные Т-клетки (Tregs) и кишечные *Clostridium* играют определенную роль. Беременность представляет собой ситуацию, схожую с аллотрансплантацией, когда материнский организм-ре-

ципиент должен проявлять толерантность к аллотрансплантату, которым является плод. CD4⁺ Т-клетки, конститутивно экспрессирующие альфа-цепи рецептора интерлейкина-2 (CD25), вовлечены в регуляцию иммунных ответов [15–17], а регуляторные Т-клетки (Tregs) включены в популяцию CD4⁺ CD25⁺ популяции Т-клеток [18]. Недавние исследования показали значительно меньшую долю децидуальных регуляторных Т-клеток (Tregs) у пациенток с преждевременным разрывом плодных оболочек или преждевременными родами по сравнению с пациентками с неосложненной беременностью [4]. Кроме того, в децидуальной и периферической крови CD4⁺ CD25^{bright} Т-клетки играют определенную роль в материнской иммунной толерантности к концептуальным антигенам и в поддержании беременности [18–20]. Предполагалось, что эти функции Т-клеток будут способствовать предотвращению гипериммунизации против патогенов шейки матки и осуществлять подавление изменений шейки матки.

Кроме того, Shiozaki и соавторы сообщили, что более низкие уровни кластеров *Clostridium* и более высокие уровни *Lactobacillales* наблюдались в кишечной микробиоте у пациенток с преждевременными родами по сравнению с пациентками со срочными родами, а также об отсутствии различий в вагинальной микробиоте между этими двумя группами [1].

Хотя мы не исследовали микробиоту кишечника, были назначены пробиотики со *Streptococcus faecalis* (10 мг/г), *Clostridium butyricum* (50 мг/г) и *Bacillus mesentericus* (50 мг/г). Эти бактерии действуют в различных участках кишечного тракта. Кроме того, каждая бактерия обладает синергизмом, создавая среду, которая усиливает рост других видов бактерий. В частности, сахарифицирующая бактерия (*B. mesentericus*) помогает молочнокислым бактериям (*S. fae-*

calis), а *S. faecalis* помогает бактериям, продуцирующим масляную кислоту (*C. butyricum*), позволяя им размножаться со скоростью, в 10 раз превышающей скорость в монокультуре [5].

Таким образом, мы выдвигаем гипотезу о следующих механизмах действия пробиотиков: (I) увеличение кишечного пула *Clostridium*, (II) увеличение Т-клеток в кишечнике и шейке матки, (III) подавление гипериммунизации против инфекции и (IV) подавление изменений в состоянии шейки матки. Предыдущие исследования показали, что пробиотики с *Lactobacillus* эффективны для лечения бактериального вагиноза [22, 23] и имеют не выясненный до конца эффект в предотвращении преждевременных родов [2, 23–25]. Таким образом, пробиотики, имеющие в составе *Clostridium*, могут быть ключом к нашим результатам.

У нашего исследования есть некоторые ограничения. Актуальность патологического состояния шейки матки и местной микробиоты не определялась. Кроме того, это было рет-

роспективное исследование, и невозможно устранить все мешающие факторы. Необходимы дальнейшие рандомизированные контрольные исследования.

ВЫВОДЫ

Было установлено, что пероральные пробиотики, содержащие *Clostridium*, являются важным фактором предотвращения преждевременных родов до 32 недель беременности в связи со снижением частоты ХА/Фуникулита. Пробиотики также могут способствовать увеличению гестационного возраста при рождении и увеличению массы тела при рождении. На сегодня связь между пробиотиками и преждевременными родами не выяснена. Настоящее исследование показывает, что пробиотики, особенно с *Clostridium*, могут быть связаны с перинатальными результатами. Мы считаем, что наши результаты дают полезную информацию о пробиотиках и перинатальной медицине.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Shiozaki A, Yoneda S, Yoneda N et al. Intestinal microbiota is different in women with preterm birth: Results from terminal restriction fragment length polymorphism analysis. *PLoS ONE* 2014; 9: e111374./
- Romero R, Hassan SS, Gajer P et al. The vaginal microbiota of pregnant women who subsequently have spontaneous preterm labor and delivery and those with a normal delivery at term. *Microbiome* 2014; 2: 18.
- Chai JN, Zhou YW, Hsieh CS. T cells and intestinal commensal bacteria—Ignorance, rejection, and acceptance. *FEBS Lett* 2014; 588: 4167–4175.
- Quinn KH, Parast MM. Decidual regulatory T cells in placental pathology and pregnancy complications. *Am J Reprod Immunol* 2013; 69: 533–538.
- Seo G, Akimoto Y, Hamashima H et al. A new factor from *Bacillus mesentericus* which promotes the growth of *Bifidobacterium*. *Microbios* 2000; 101: 105–114.
- WA B. Amniotic infection syndrome; pathogenesis, morphology, and significance in circumnata mortality. *Clin ObstetGynecol* 1959; 2: 705–734.
- Galinsky R, Polglase GR, Hooper SB, Black MJ, Moss TJ. The consequences of chorioamnionitis: Preterm birth and effects on development. *J Pregnancy* 2013; 2013: 412831.
- Erdemir G, Kultursay N, Calkavur S et al. Histological chorioamnionitis: Effects on premature delivery and neonatal prognosis. *Pediatr Neonatol* 2013; 54: 267–274.
- Mueller-Heubach E, Rubinstein DN, Schwarz SS. Histologic chorioamnionitis and preterm delivery in different patient populations. *ObstetGynecol* 1990; 75: 622–626.
- Mendz GL, Kaakoush NO, Quinlivan JA. Bacterial aetiological agents of intra-amniotic infections and preterm birth in pregnant women. *Front Cell Infect Microbiol* 2013; 3: 58.
- Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 2000; 342: 1500–1507.
- Romero R, Mazor M. Infection and preterm labor. *Clin ObstetGynecol* 1988; 31: 553–584.
- DiGiulio DB. Diversity of microbes in amniotic fluid. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012; 17: 2–11.
- Wilks M, Wiggins R, Whiley A et al. Identification and H2O2 production of vaginal lactobacilli from pregnant women at high risk of preterm birth and relation with outcome. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 713–717.
- Sakaguchi S. Regulatory T cells: Key controllers of immune self-tolerance. *Cell* 2000; 101: 455–458.
- Shevach EM. CD4+ CD25+ suppressor T cells: More questions than answers. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 389–400.
- Bach JF. Regulatory T cells under scrutiny. (Published erratum appears in *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 509.) *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 189–198.
- Heikkinen J, Muttunen M, Alanen A, Lassila O. Phenotypic characterization of regulatory T cells in the human decidua. *Clin Exp Immunol* 2004; 136: 373–378.
- Sasaki Y, Sakai M, Miyazaki S, Higuma S, Shiozaki A, Saito S. Decidual and peripheral blood CD4+CD25+ regulatory T cells in early pregnancy subjects and spontaneous abortion cases. *Mol Hum Reprod* 2004; 10: 347–353.
- Aluvihare VR, Kallikourdis M, Betz AG. Regulatory T cells mediate maternal tolerance to the fetus. *Nat Immunol* 2004; 5: 266–271.
- Atarashi K, Tanoue T, Shima T et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species. *Science* 2011; 331: 337–341.
- Senok AC, Verstraeten H, Temmerman M, Botta GA. Probiotics for the treatment of bacterial vaginosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: CD006289.
- Othman M, Neilson JP, Alfirevic Z. Probiotics for preventing preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 1: CD005941.
- Mastromarino P, Vitali B, Mosca L. Bacterial vaginosis: A review on clinical trials with probiotics. *New Microbiol* 2013; 36: 229–238.
- Dugoua JJ, Machado M, Zhu X, Chen X, Koren G, Einarson TR. Probiotic safety in pregnancy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, and *Saccharomyces* spp. *J ObstetGynaecol Can* 2009; 31: 542–552.