

## КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

© А.А. Синякова<sup>1</sup>, Е.В. Шипицына<sup>1, 2</sup>, О.В. Будиловская<sup>1, 2</sup>, В.М. Болотских<sup>1, 2, 3</sup>, А.М. Савичева<sup>1, 2</sup>

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

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург;

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

Для цитирования: Синякова А.А., Шипицына Е.В., Будиловская О.В., и др. Клинико-анамнестические и микробиологические предикторы невынашивания беременности // Журнал акушерства и женских болезней. — 2019. — Т. 68. — № 2. — С. 59–70. <https://doi.org/10.17816/JOWD68259-70>

Поступила: 15.01.2019

Одобрена: 27.02.2019

Принята: 18.03.2019

■ **Актуальность.** Невынашивание беременности представляет собой значимую медицинскую и социальную проблему. Этиология досрочного прерывания беременности чрезвычайно разнообразна и зависит от многих факторов. Одной из ключевых причин данной патологии является нарушение вагинального биоценоза. Несмотря на активное изучение этиопатогенеза невынашивания беременности, многие вопросы до сих пор остаются открытыми.

**Цель** — изучить клинико-анамнестические и микробиологические предикторные факторы невынашивания беременности.

**Материалы и методы исследования.** Проведено проспективное когортное исследование 159 беременных женщин, которые были комплексно обследованы в первом триместре. Изучен анамнез, течение беременности, микрофлора влагалища, исход текущей беременности. Микрофлору влагалища исследовали микроскопическим, бактериологическим методами и методом количественной ПЦР в реальном времени. В зависимости от исходов настоящей беременности пациентки были разделены на две группы: родоразрешенные в срок и женщины с досрочным прерыванием беременности. Предикторы невынашивания текущей беременности анализировали в зависимости от срока родоразрешения.

**Результаты исследования.** Частота невынашивания текущей беременности у женщин составила 13 %. Выявлены предикторные факторы невынашивания беременности на ранних сроках: хронический эндометрит (ОШ 10,54; 95 % ДИ 2,54–43,64), доминирование в вагинальной флоре *Lactobacillus iners* (ОШ 8,52; 95 % ДИ 2,07–35,05) и преобладание нелактобациллярных видов микроорганизмов при микроскопическом исследовании (ОШ 4,50; 95 % ДИ 1,02–19,69). Доминирование в вагинальной флоре *Lactobacillus crispatus* явилось фактором, способствующим пролонгированию беременности на поздних сроках (ОШ 0,20; 95 % ДИ 0,04–0,99).

**Заключение.** Установлен ряд значимых анамнестических и микробиологических предикторов невынашивания беременности на ранних сроках, что в дальнейшем позволит разработать схемы прегравидарной подготовки и лечения беременных с различной степенью риска невынашивания.

■ **Ключевые слова:** невынашивание беременности; предикторные факторы; *Lactobacillus iners*; *Lactobacillus crispatus*; хронический эндометрит; микробиоценоз влагалища.

## ANAMNESTIC AND MICROBIOLOGICAL PREDICTORS OF MISCARRIAGE

© А.А. Sinyakova<sup>1</sup>, Е.В. Shipitsyna<sup>1, 2</sup>, О.В. Budilovskaya<sup>1, 2</sup>, В.М. Bolotskikh<sup>1, 2, 3</sup>, А.М. Savicheva<sup>1, 2</sup>

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

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

<sup>3</sup> Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Sinyakova AA, Shipitsyna EV, Budilovskaya OV, et al. Anamnestic and microbiological predictors of miscarriage. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019;68(2):59-70. <https://doi.org/10.17816/JOWD68259-70>

Received: January 15, 2019

Revised: February 27, 2019

Accepted: March 18, 2019

▪ **Hypothesis/aims of study.** Miscarriage is a significant medical and social problem. The etiology of pregnancy losses is diverse and depends on many factors. It is believed that dysbiotic disorders of the vagina are one of the main causes of this pathology. While the etiopathogenesis of miscarriage is actively studied, many questions still remain open. The aim of the study was to investigate anamnestic and microbiological predictor factors of miscarriage.

**Study design, materials, and methods.** In a prospective cohort study, 159 pregnant women were examined in the first trimester of pregnancy: the anamnesis, course of pregnancy, vaginal microflora, and present pregnancy outcome were studied. The vaginal microflora was analyzed using microscopic, bacteriological and quantitative real-time PCR methods. Depending on the present pregnancy outcome, the patients were divided into two groups: those delivered at term and women with early and late miscarriage. The analysis of predictors of miscarriage of the ongoing pregnancy was performed depending on the period of delivery.

**Results.** The rate of miscarriage in women was 13%. The independent predictors of early miscarriage were chronic endometritis (OR 10.54; 95% CI 2.54 to 43.64), the dominance of *Lactobacillus iners* in the vaginal microflora (OR 8.52; 95% CI 2.07 to 35.05), and the prevalence of non-*Lactobacillus* species in microscopy of vaginal preparations (OR 4.50; 95% CI 1.02 to 19.69). The dominance of *Lactobacillus crispatus* was a significant protective factor of late miscarriage (OR 0.20; 95% CI 0.04 to 0.99).

**Conclusion.** The undertaken analysis revealed significant associations of a number of anamnestic and microbiological predictor factors with miscarriage, which will enable to substantiate approaches for predicting pregnancy outcomes at different gestational age and to develop methods of pre-conception care and treatment in women with different risk of miscarriage.

▪ **Keywords:** miscarriage; predictor factors; *Lactobacillus iners*; *Lactobacillus crispatus*; chronic endometritis; vaginal microbiota.

## Введение

Невынашивание беременности представляет собой серьезную медицинскую проблему, привлекающую повышенное внимание в связи со сложившейся неблагоприятной демографической ситуацией в стране. Социально-экономические, экологические факторы, распространение инфекций, передающихся половым путем, наследственные и приобретенные нарушения в системе гемостаза в значительной части случаев приводят к потере беременности на разных сроках. В современном мире существенно возросло число беременных старшего возраста, среди которых отмечается высокий процент страдающих хроническими заболеваниями [1]. Данные обстоятельства могут приводить к развитию осложнений во время беременности и создают условия для ее преждевременного прерывания [2].

Роль инфекционных заболеваний генитального тракта в генезе невынашивания беременности не вызывает сомнений. Неблагоприятное влияние на исход беременности обусловлено миграцией патогенных и условно-патогенных бактерий из влагалища в шейку и полость матки и приводит к развитию цервицита, децидуита и хориоамнионита [3]. Однако следует отметить, что вклад инфекционного фактора в развитие невынашивания беременности на разных сроках различен. Данные проведенных ранее исследований свидетельствуют, что

роль инфекции в генезе самопроизвольного выкидыша и неразвивающейся беременности на ранних сроках относительно невелика [2, 4]. В то же время бактериальный вагиноз и аэробный вагинит являются факторами риска спонтанных прерываний беременности на поздних сроках, внутриамниотической инфекции, осложнений послеродового периода [2, 3, 5].

Различные инвазивные вмешательства на органах малого таза, смена половых партнеров, дисбиотические нарушения генитального тракта, инфекции мочевыводящих путей являются основными факторами риска возникновения внутриматочной инфекции [6]. Спектр инфекционных агентов, способных вызвать заболевания генитального тракта, достаточно широк. Персистенция во влагалище и эндометрии условно-патогенной и патогенной микрофлоры вызывает морфофункциональные нарушения репродуктивной системы с формированием хронического очага воспаления. Н.А. Семенцова (2013) исследовала микрофлору полости матки, цервикального канала и влагалища у пациенток с хроническим эндометритом и установила наличие у 60 % пациенток схожей по видовому составу смешанной бактериальной инфекции [7]. Однако существуют и противоположные сведения, согласно которым микрофлора влагалища, цервикального канала и эндометрия

отличается количественно и по видовому составу [8, 9].

Нерешенным на сегодняшний день остается вопрос в отношении вклада *Lactobacillus iners* в генез невынашивания беременности. Несмотря на то что данный вид относится к лактобациллярной микрофлоре, некоторые исследования показывают, что преобладание *L. iners* часто наблюдается в переходный период между нормальным состоянием влагалищного микробиоценоза и нарушенным, что может приводить к доминированию патогенной влагалищной микрофлоры [10, 11] и развитию инфекционных заболеваний влагалища [12–14].

Выявление инфекционных факторов риска невынашивания беременности необходимо как для понимания механизмов развития данной патологии, так и для разработки мер профилактики.

**Целью данного исследования** было изучение клинико-анамнестических и микробиологических предикторов невынашивания беременности.

## Материалы и методы

В исследовании приняли участие 159 беременных в возрасте 21–40 лет в первом триместре беременности (до 13 недель). Критериями исключения являлись: сахарный диабет, хроническая почечная патология, множественная миома матки, рубец на матке, тяжелая хроническая патология дыхательной и сердечно-сосудистой системы, тяжелая патология печени, многоплодная беременность, беременность, наступившая в результате применения ВРТ, хламидийная инфекция, применение антибактериальных препаратов в течение предшествующих четырех недель.

Проанализировано пять анамнестических параметров: наличие в анамнезе хронического эндометрита и сальпингоофорита, эрозии шейки матки, нарушений менструальной функции, наружного генитального эндометриоза; 27 параметров клинико-лабораторного обследования: рН-метрия вагинального отделяемого, воспалительная реакция, преобладание нелактобациллярных видов микроорганизмов при микроскопическом исследовании, наличие дрожжевых клеток/псевдомицелия, наличие ключевых клеток, количество выделенных нелактобациллярных видов микроорганизмов при культуральном исследовании, доля лактобацилл при молекулярно-биологическом исследовании, доминирование определенных видов

лактобацилл в вагинальном отделяемом, а именно *L. crispatus*, *L. iners*, *L. jensenii*, *L. gasseri*, тотальная концентрация бактериальной ДНК — общая бактериальная масса (ОБМ) — и концентрация (абсолютная и относительная) *Lactobacillus*, *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas*, *Eubacterium*, *Sneathia/Leptotrichia/Fusobacterium*, *Megasphaera/Veillonella/Dialister*, *Lachnobacterium spp./Clostridium*, *Mobiluncus spp./Corynebacterium*, *Peptostreptococcus*, *Atopobium vaginae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma* и *Candida*.

Исследовали отделяемое влагалища, взятие которого проводили из заднебокового свода с использованием двух стерильных тампонов и шпателя.

Значения рН вагинального отделяемого измеряли при помощи индикаторных полосок «Кольпо-тест рН» путем нанесения шпателем вагинального отделяемого на сенсорный элемент тест-полоски. Диапазон значений «Кольпо-тест рН» находится в пределах 3,0–7,0 рН.

Влагалищное отделяемое, нанесенное на два предметных стекла, окрашивали 1 % раствором метиленового синего и по Граму, определяли количество лейкоцитов и морфотип бактерий. При этом рассчитывали отношение количества лейкоцитов к количеству эпителиальных клеток (в норме  $\leq 1 : 1$ ). Кроме того, оценивали присутствие лактобацилл, других микроорганизмов, дрожжеподобных грибов, трихомонад, а также ключевых клеток.

Для бактериологического исследования влагалищное отделяемое помещали в две чашки Петри с искусственной питательной средой, содержащей 5 % баранью кровь (Oxoid, Великобритания). Для выделения дрожжеподобных грибов рода *Candida* использовали бульон Сабуро с последующим высевом на агар Сабуро. Идентификацию выделенных микроорганизмов проводили на масс-спектрометре Microflex (Bruker, Германия) с применением базы данных Maldi Bio Typer RTC.

Микрофлору влагалища исследовали с использованием теста «Фемофлор-16» («ДНК-Технология», Москва). Тест основан на методе количественной ПЦР в режиме реального времени и позволяет определить количество ДНК искомого микроорганизма в образце, которое выражают в геномных эквивалентах (ГЭ) на пробу. Количество ГЭ пропорционально количеству клеток микроорганизма. С помощью теста определяли тотальную концентрацию бактериаль-

ной ДНК (ОБМ) и концентрацию (абсолютную и относительную) следующих видов/родов микроорганизмов: *Lactobacillus*, *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas*, *Eubacterium*, *Sneathia/Leptotrichia/Fusobacterium*, *Megasphaera/Veillonella/Dialister*, *Lachnobacterium spp./Clostridium*, *Mobiluncus spp./Corynebacterium*, *Peptostreptococcus*, *Atopobium vaginae*. Кроме того, оценивали абсолютную концентрацию *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma* и *Candida*. ПЦР-анализ осуществляли согласно инструкции производителя.

ДНК *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus iners*, *Lactobacillus jensenii*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus vaginalis*, *Lactobacillus spp.* в отделяемом влагалища выявляли методом ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени (качественный анализ) («ДНК-Технология», Москва).

Статистический анализ результатов проводили с использованием статистического пакета NCSS 12 (NCSS, LCC). Для непрерывных переменных данные рассчитывали в виде медианы с межквартильными интервалами, для анализа различий использовали *U*-критерий Манна – Уитни; для категориальных переменных данные рассчитывали в виде частот, различия анализировали с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Анализ ассоциации исследуемых факторов с невынашиванием беременности выполняли отдельно для группы пациенток с досрочным прерыванием беременности на ранних сроках и группы пациенток с досрочным прерыванием беременности на поздних сроках путем определения отношения шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом (95 % ДИ) в сравнении с референтной категорией для каждого предикторного фактора.

## Результаты

Анализ исходов настоящей беременности показал, что 138 женщин были родоразрешены в срок, у 21 женщины отмечено досрочное прерывание беременности, при этом в 53 % случаев прерывание беременности произошло на поздних сроках (после 16 недель), из них 43 % составили преждевременные роды и 10 % поздний выкидыш. У 47 % отмечено спонтанное прерывание беременности на раннем сроке: самопроизвольный выкидыш — 33 %, неразвивающаяся беременность — 14 %.

С учетом того что этиологические факторы риска неблагоприятных исходов беременности, в частности инфекционный процесс, могут реализовываться в определенные сроки, изучение предикторов невынашивания было выполнено для двух групп: прерывание беременности на ранних сроках (самопроизвольный ранний выкидыш и неразвивающаяся беременность ( $n = 10$ )) и спонтанное прерывание беременности на поздних сроках (самопроизвольный поздний выкидыш и преждевременные роды ( $n = 11$ )).

Анализ взаимосвязи неблагоприятных исходов беременности с данными гинекологического анамнеза показал, что значимым предиктором невынашивания беременности является хронический эндометрит. Согласно рассчитанному коэффициенту соотношения шансов у женщин с хроническим эндометритом риск спонтанного прерывания беременности на ранних сроках увеличивается в 10,5 раза (95 % ДИ 2,54–43,64;  $p < 0,05$ ). Риск невынашивания беременности был несколько выше у женщин с хроническим сальпингоофоритом, нарушением менструальной функции и патологией шейки матки, однако статистической значимости по данным факторам выявить не удалось (табл. 1).

В табл. 2 представлены данные анализа взаимосвязи микробиологических факторов с невынашиванием беременности. Значимым предиктором невынашивания беременности на ранних сроках было преобладание нелактобациллярных видов микроорганизмов в вагинальном отделяемом, которое повышало риск прерывания беременности в 4,5 раза (95 % ДИ 1,02–19,69). Наличие воспалительной реакции при микроскопическом исследовании окрашенного по Граму препарата также способствовало увеличению шансов прерывания беременности на ранних (ОШ 1,68; 95 % ДИ 0,40–6,92) и поздних (ОШ 3,27; 95 % ДИ 0,93–11,5) сроках, но статистической значимости по данному фактору выявлено не было.

Обнаружение элементов дрожжеподобных грибов, снижение доли лактобациллярной флоры в ОБМ, выделение при культуральном исследовании нелактобациллярных видов микроорганизмов, изменение рН вагинальной среды не были связаны с повышением риска невынашивания беременности. Следует отметить некоторое повышение риска потерь беременности у женщин с выраженным анаэроб-

Таблица 1 / Table 1

**Анализ ассоциации данных гинекологического анамнеза с невынашиванием беременности**  
**Association of gynecological diseases with miscarriage**

Факторы и категории	Неразвивающаяся беременность или ранний выкидыш				Поздний выкидыш или преждевременные роды			
	Число пациенток в категории (%)	Количество случаев (%)	Отношение шансов (95 % ДИ)	Значение <i>p</i>	Число пациенток в категории (%)	Количество случаев (%)	Отношение шансов (95 % ДИ)	Значение <i>p</i>
Хронический эндометрит в анамнезе								
Нет	116 (78,4 %)	3 (2,6 %)	1		122 (81,9 %)	9 (7,4 %)	1	
Да	32 (21,6 %)	7 (21,9 %)	10,54 (2,54–43,64)	0,00115	27 (18,1 %)	2 (7,4 %)	1,004 (0,20–4,93)	0,99564
Нарушение менструальной функции								
Нет	139 (93,9 %)	9 (6,5 %)	1		139 (93,3 %)	9 (6,5 %)	1	
Да	9 (6,1 %)	1 (11,1 %)	1,79 (0,04–16,28)	0,4769	10 (6,7 %)	2 (20 %)	3,56 (0,32–22,12)	0,1609
Хронический сальпингофорит в анамнезе								
Нет	144 (97,3 %)	9 (6,3 %)	1		146 (98 %)	11 (7,5 %)	1	
Да	4 (2,7 %)	1 (25 %)	5,00 (0,47–53,04)	0,18164	3 (2 %)	0 (0 %)	0,00006 (0,00–10000+)	0,97155
Эрозия шейки матки в анамнезе								
Нет	120 (81,1 %)	7 (5,8 %)	1		120 (80,5 %)	7 (5,8 %)	1	
Да	28 (18,9 %)	3 (10,7 %)	1,93 (0,46–8,01)	0,36149	29 (19,5 %)	4 (13,8 %)	2,58 (0,70–9,50)	0,15336
Наружный генитальный эндометриоз								
Нет	145 (98 %)	10 (6,9 %)	1		146 (98 %)	11 (7,5 %)		
Да	3 (2 %)	0 (0 %)	0,00007 (0,00–10000+)	0,97029	3 (2 %)	0 (0 %)	0,00006 (0,00–10000+)	0,97000

Таблица 2 / Table 2

**Анализ ассоциации микробиологических факторов с невынашиванием беременности**  
**Association of microbiological factors with miscarriage**

Факторы и категории	Неразвивающаяся беременность или ранний выкидыш				Поздний выкидыш или преждевременные роды			
	Число пациенток в категории (%)	Количество случаев (%)	Отношение шансов (95 % ДИ)	Значение <i>p</i>	Число пациенток в категории (%)	Количество случаев (%)	Отношение шансов (95 % ДИ)	Значение <i>p</i>
рН-метрия влагалищного отделяемого								
<4,5	74 (50 %)	5 (6,8 %)	1		75 (50,3 %)	6 (8 %)	1	
≥4,5	74 (50 %)	5 (6,8 %)	1,0000 (0,27–3,61)	1,00000	74 (49,7 %)	5 (6,8 %)	0,83 (0,24–2,85)	0,77193
Воспалительная реакция (преобладание лейкоцитов над эпителиальными клетками при микроскопическом исследовании)								
Нет	117 (79 %)	7 (6 %)	1		116 (77,9 %)	6 (5,2 %)	1	
Да	31 (21 %)	3 (9,7 %)	1,68 (0,40–6,92)	0,47043	33 (22,1 %)	5 (15,2 %)	3,27 (0,93–11,50)	0,06448

Факторы и категории	Неразвивающаяся беременность или ранний выкидыш				Поздний выкидыш или преждевременные роды			
	Число пациенток в категории (%)	Количество случаев (%)	Отношение шансов (95 % ДИ)	Значение <i>p</i>	Число пациенток в категории (%)	Количество случаев (%)	Отношение шансов (95 % ДИ)	Значение <i>p</i>
Преобладание нелактобациллярных видов микроорганизмов при микроскопическом исследовании								
Нет	133 (89,9 %)	7 (5,3 %)	1		135 (90,6 %)	9 (6,7 %)	1	
Да	15 (10,1 %)	3 (20 %)	4,50 (1,02–19,69)	0,04586	14 (9,4 %)	2 (14,3 %)	2,33 (0,45–12,06)	0,31202
Наличие дрожжевых клеток/псевдомицелия при микроскопическом исследовании								
Нет	136 (91,9 %)	10 (7,4 %)	1		135 (90,6 %)	9 (6,7 %)	1	
Да	12 (8,1 %)	0 (0 %)	0,00001 (0,00–10000+)	0,97343	14 (9,4 %)	2 (14,3 %)	2,33 (0,45–12,06)	0,31202
Наличие ключевых клеток при микроскопическом исследовании								
Нет	145 (98 %)	10 (6,9 %)	1		146 (98 %)	11 (7,5 %)	1	
Да	3 (2 %)	0 (0 %)	0,00007 (0,00–10000+)	0,97029	3 (2 %)	0 (0 %)	0,00006 (0,00–10000+)	0,97000
Выделение нелактобациллярных видов микроорганизмов культуральным методом								
0–1	104 (70,3 %)	5 (4,8 %)	1		105 (70,5 %)	6 (5,7 %)	1	
≥2	44 (29,7 %)	5 (11,4 %)	2,53 (0,69–9,25)	0,15818	44 (29,5 %)	5 (11,4 %)	2,11 (0,61–7,33)	0,23756
Доля лактобацилл в общей бактериальной массе (тест «Фемофлор»)								
≥20 %	136 (91,9 %)	9 (6,6 %)	1		137 (91,9 %)	10 (7,3 %)	1	
<20 %	12 (8,1 %)	1 (8,3 %)	1,28 (0,14–11,07)	0,82086	12 (8,1 %)	1 (8,3 %)	1,15 (0,13–9,87)	0,89558
Выраженный анаэробный дисбиоз влагалища (тест «Фемофлор»)								
Нет	141 (95,3 %)	9 (6,4 %)	1		142 (95,3 %)	10 (7 %)	1	
Да	7 (4,7 %)	1 (14,3 %)	2,44 (0,26–22,55)	0,43047	7 (4,7 %)	1 (14,3 %)	2,20 (0,24–20,10)	0,48488
Выраженный аэробный дисбиоз влагалища (тест «Фемофлор»)								
Нет	143 (96,6 %)	10 (7 %)	1		144 (96,6 %)	11 (7,6 %)	1	
Да	5 (3,4 %)	0 (0 %)	0,00002 (0,00–10000+)	0,97428	5 (3,4 %)	0 (0 %)	0,00002 (0,00–10000+)	0,97405

ным дисбиозом, однако значимых различий по данному фактору выявить не удалось.

У женщин, в вагинальном отделяемом которых были обнаружены ключевые клетки или выраженный аэробный дисбиоз, случаев досрочного прерывания текущей беременности не отмечено. В связи с этим не представлялось возможным оценить взаимосвязь данных факторов с невынашиванием беременности.

Наиболее распространенными видами лактобацилл у обследуемых групп женщин были

*L. iners*, *L. crispatus*, *L. jensenii* и *L. gasseri*, содержание которых (доля вида лактобацилл в лактобациллярной микрофлоре влагалища) представлено на рис. 1.

Доля *L. iners* была значительно выше у женщин с невынашиванием как на ранних, так и на поздних сроках беременности, а *L. crispatus* — значительно ниже у женщин с невынашиванием на поздних сроках в сравнении с женщинами, родившими в срок. Содержание *L. jensenii* было несколько выше у женщин со случаями

невынашивания беременности на поздних сроках, однако значимых различий для данного вида выявлено не было. Не получено также статистически значимых различий в содержании *L. gasseri* у женщин со спонтанным прерыванием беременности как на ранних, так и на поздних сроках.

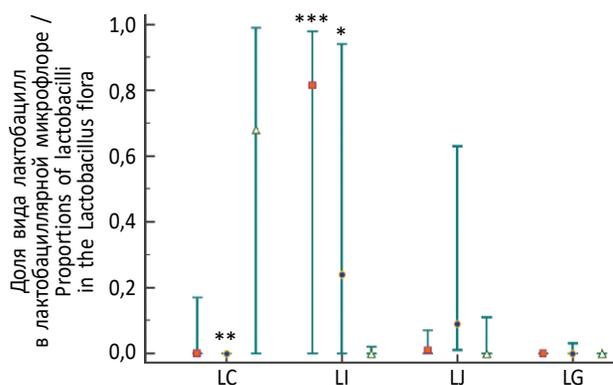
По результатам анализа взаимосвязи невынашивания беременности с видовым составом лактобациллярной микрофлоры влагалища установлено, что статистически значимым предиктором невынашивания беременности на ранних сроках является доминирование *L. iners*, которое повышает риск потери беременности в 8,5 раза (95 % ДИ 2,07–35,05). Коэффициент соотношения шансов показал повышенный риск развития и поздних форм невынашивания беременности при доминировании *L. iners* (ОШ 3,04; 95 % ДИ 0,87–10,69), однако статистической значимости в отношении поздних случаев получено не было (табл. 3). Напротив, доминирование *L. crispatus* выступало значимым предиктором спонтанного прерывания беременности на поздних сроках и преждевременных родов (95 % ДИ 0,04–0,99) (см. табл. 3). Доминирование видов *L. jensenii* и *L. gasseri* не было связано с невынашиванием беременности.

Таблица 3 / Table 3

Анализ ассоциации видового состава лактобациллярной микрофлоры влагалища с невынашиванием беременности

Association of the dominance of different *Lactobacillus* species in the lactobacillary vaginal microflora with miscarriage

Факторы и категории	Неразвивающаяся беременность или ранний выкидыш				Поздний выкидыш или преждевременные роды			
	Число пациенток в категории (%)	Количество случаев (%)	Отношение шансов (95 % ДИ)	Значение <i>p</i>	Число пациенток в категории (%)	Количество случаев (%)	Отношение шансов (95 % ДИ)	Значение <i>p</i>
Доминирование <i>Lactobacillus crispatus</i>								
Нет	73 (50,3 %)	8 (11 %)	1		74 (50,7 %)	9 (12,6 %)	1	
Да	72 (49,7 %)	2 (2,8 %)	0,23 (0,05–1,13)	0,07109	72 (49,3 %)	2 (2,8 %)	0,20 (0,04–0,99)	0,04866
Доминирование <i>Lactobacillus iners</i>								
Нет	109 (75,2 %)	3 (2,8 %)	1		112 (76,7 %)	6 (5,4 %)	1	
Да	36 (24,8 %)	7 (19,4 %)	8,52 (2,07–35,05)	0,00296	34 (23,3 %)	5 (14,7 %)	3,04 (0,87–10,69)	0,08216
Доминирование <i>Lactobacillus jensenii</i>								
Нет	127 (87,6 %)	10 (7,9 %)	1		125 (85,6 %)	8 (6,4 %)	1	
Да	18 (12,4 %)	0 (0 %)	0,00001 (0,00–10000+)	0,96730	21 (14,4 %)	3 (14,3 %)	2,43750 (0,59–10,05)	0,21770



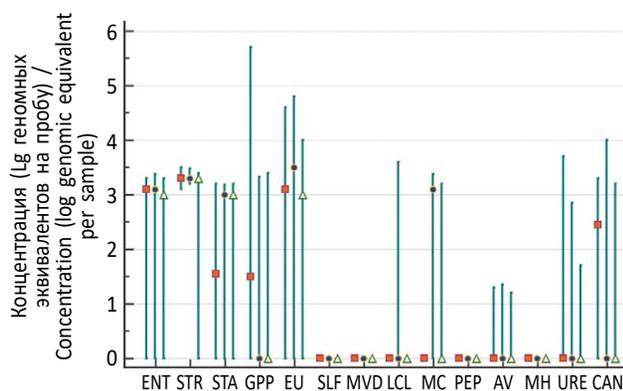
Исходы беременности / Pregnancy outcomes  
 ■ Невынашивание беременности на раннем сроке / Early miscarriage  
 ● Невынашивание беременности на позднем сроке / Late miscarriage  
 ▲ Срочные роды / Full-term delivery

**Рис. 1.** Содержание различных видов лактобацилл в лактобациллярной микрофлоре влагалища у женщин обследуемых групп. \* достоверность различий ( $p < 0,05$ ) при сравнении с контрольной группой; LC — *Lactobacillus crispatus*, LI — *Lactobacillus iners*, LJ — *Lactobacillus jensenii*, LG — *Lactobacillus gasseri*

**Fig. 1.** Abundance of *Lactobacillus* species in the vaginal *Lactobacillus* flora of examined women. \*  $p < 0.05$  compared to the control group (abbreviations used: LC, *Lactobacillus crispatus*; LI, *Lactobacillus iners*; LJ, *Lactobacillus jensenii*; LG, *Lactobacillus gasseri*)

Факторы и категории	Неразвивающаяся беременность или ранний выкидыш				Поздний выкидыш или преждевременные роды			
	Число пациенток в категории (%)	Количество случаев (%)	Отношение шансов (95 % ДИ)	Значение p	Число пациенток в категории (%)	Количество случаев (%)	Отношение шансов (95 % ДИ)	Значение p
Доминирование <i>Lactobacillus gasseri</i>								
Нет	126 (86,9 %)	9 (7,1 %)	1		127 (87 %)	10 (7,9 %)	1	
Да	19 (13,1 %)	1 (5,3 %)	0,73 (0,09–6,14)	0,77598	19 (13 %)	1 (5,3 %)	0,65 (0,078–5,38)	0,68970

Для других микроорганизмов значимых различий в доле определенного вида в микрофлоре влагалища у обследуемых групп женщин выявлено не было (рис. 2).



- Исходы беременности / Pregnancy outcomes
- Невынашивание беременности на раннем сроке / Early miscarriage
  - Невынашивание беременности на позднем сроке / Late miscarriage
  - △ Срочные роды / Full-term delivery

**Рис. 2.** Содержание нелактобациллярных видов микроорганизмов в отделяемом влагалища у женщин обследуемых групп. ENT — *Enterobacteriaceae*, STR — *Streptococcus*, STA — *Staphylococcus*, GPP — *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas*, EU — *Eubacterium*, SLF — *Sneathia/Leptotrichia/Fusobacterium*, MVD — *Megasphaera/Veillonella/Dialister*, LCL — *Lachnobacterium spp./Clostridium*, MC — *Mobiluncus spp./Corynebacterium*, PEP — *Peptostreptococcus*, AV — *Atopobium vaginae*, MH — *Mycoplasma hominis*, URE — *Ureaplasma*, CAN — *Candida*

**Fig. 2.** Abundance of non-*Lactobacillus* species in the vaginal discharge specimens of examined women (abbreviations used: ENT, *Enterobacteriaceae*; STR, *Streptococcus*; STA, *Staphylococcus*; GPP, *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas*; EU, *Eubacterium*; SLF, *Sneathia/Leptotrichia/Fusobacterium*; MVD, *Megasphaera/Veillonella/Dialister*; LCL, *Lachnobacterium spp./Clostridium*; MC, *Mobiluncus spp./Corynebacterium*; PEP, *Peptostreptococcus*; AV, *Atopobium vaginae*; MH, *Mycoplasma hominis*; URE, *Ureaplasma*; CAN, *Candida*)

## Обсуждение

Частота невынашивания беременности, по различным оценкам, составляет 10–25 % от всех беременностей. В нашем исследовании данное осложнение отмечено у 13 % женщин. Известно, что риск прерывания беременности после первого самопроизвольного выкидыша составляет 13–17 %, что соответствует частоте спорадического выкидыша в популяции, однако с каждым последующим случаем спонтанного прерывания беременности вероятность неблагоприятного исхода повторной беременности возрастает более чем в два раза и может достигать 50 % [15]. Инфекционная патология занимает одно из ведущих мест в генезе невынашивания беременности и перинатальных потерь [16].

Для женщин, планирующих беременность и имеющих в анамнезе случаи невынашивания, весьма актуальна проблема хронических воспалительных заболеваний органов малого таза, в частности хронического эндометрита. В нашей работе хронический эндометрит служил значимым предиктором невынашивания беременности на ранних сроках, наличие которого у женщин повышало риск спонтанного прерывания беременности более чем в десять раз. В последние годы специалисты в области репродуктологии активно изучают видовой состав микроорганизмов, колонизирующих полость матки, и меняют имеющееся ранее представление о ее стерильности. W. Andrews и др. (2005) провели исследование по изучению микрофлоры эндометрия у женщин, имевших в анамнезе спонтанные и индуцированные преждевременные и срочные роды. В 82 % случаев анализ эндометрия показал наличие представителей условно-патогенной микрофлоры [17]. По данным В.М. Сидельниковой и др. (2007), у пациенток с привычным невынашиванием в анамнезе диагноз хронического эндометрита гистологически верифицирован у 73,1 % жен-

щин, при этом у 86,7 % в эндометрии установлена персистенция условно-патогенных микроорганизмов [18]. В другой работе, посвященной исследованию микробиологической обсемененности эндометрия у женщин с неэффективными протоколами ЭКО, было продемонстрировано снижение количества лактобацилл и увеличение стрептококков и энтеробактерий у женщин при гистологически верифицированном хроническом эндометрите [19]. На фоне измененного гормонального фона и сниженной иммунологической реактивности организма матери в сочетании с несостоятельностью цервикального барьера инфекционный агент из нижних отделов половых путей может проникать в эндометрий и амниотическую полость и служить причиной активации иммунопатологического процесса, приводящего к нарушению процесса имплантации [20].

Из исследованных нами микробиологических факторов значимым предиктором невынашивания беременности на ранних сроках было преобладание в вагинальном отделяемом нелактобациллярных видов микроорганизмов. Интенсивный рост условно-патогенной и патогенной микрофлоры во влагалище на фоне снижения или исчезновения лактобациллярной флоры может приводить к клиническим проявлениям инфекционного процесса (вагиноз, вагинит), которые следует рассматривать как источник восходящей инфекции и последующих осложнений, связанных с наступлением и вынашиванием беременности. Следует отметить, что в нашей работе у женщин с выраженным анаэробным дисбиозом влагалища риск прерывания беременности на ранних и поздних сроках повышался в два раза, однако статистической значимости по данному фактору выявить не удалось. Нам также не удалось оценить связь невынашивания беременности с выраженным аэробным дисбиозом влагалища в связи с отсутствием случаев досрочного прерывания текущей беременности в данной группе женщин. Несмотря на это, существуют убедительные данные о взаимосвязи инфекционных заболеваний влагалища (бактериальный вагиноз, аэробный вагинит) с невынашиванием беременности [2, 14].

Благодаря современным технологиям, не основанным на культуральном исследовании, было выяснено, что микробиота влагалища представляет собой сложную динамическую систему. Своеобразным маркером здоровой вагинальной среды у женщины является микро-

флора с доминированием лактобацилл, основные продукты метаболизма которых играют важную роль в ингибировании патологической флоры. Наиболее часто встречаются четыре вида: *L. crispatus*, *L. jensenii*, *L. gasseri* и *L. iners*. Зачастую у женщины преобладают штаммы одного вида лактобацилл. В настоящее время нет единого мнения о роли определенных видов, в частности *L. iners*, в генезе влагалищных дисбиозов. Мы определили видовой состав лактобациллярной флоры у женщин с неблагоприятным исходом текущей беременности и женщин, родоразрешенных в срок, и отметили выраженное преобладание *L. iners* в случаях с невынашиванием текущей беременности и *L. crispatus* при срочных родах. Несмотря на то что *L. iners* является одним из самых распространенных видов влагалищной лактофлоры, молекулярные методы диагностики показали, что данный вид имеет особенности строения генома и биохимических свойств, не совсем характерные для рода *Lactobacillus*. *L. iners* быстро приспосабливается к меняющимся условиям окружающей среды и может быть причиной пониженной кислотности вагинальной среды и, как следствие, способствовать развитию патологической микрофлоры, что может быть потенциально связано с невынашиванием беременности и преждевременными родами [21, 22]. R. Rampersaud et al. (2011) выделили и охарактеризовали токсин инеролизин, продуцируемый *L. iners*, аналогичный интермедилизину *Streptococcus intermedius* и вагинолизину *Gardnerella vaginalis*, роль которых в патогенезе дисбиотических процессов доказана [23]. Проведенный нами анализ взаимосвязи между невынашиванием беременности и доминированием *L. iners* показал, что риск потери беременности на ранних сроках повышается в 8,5 раза у женщин с преобладанием данного вида лактобацилл, а вероятность развития поздних случаев невынашивания беременности при доминировании *L. iners* в три раза. В то же время доминирование в вагинальной среде *L. crispatus* стало значимым предикторным фактором потерь беременности на поздних сроках и преждевременных родов. Наши данные согласуются с результатами недавно проведенного исследования, в котором также продемонстрирована значительная связь между доминированием *L. iners* в вагинальном отделяемом до 16 недель беременности и преждевременными родами и, напротив, отмечено снижение риска досрочного прерывания бере-

менности при преобладании *L. crispatus* [24]. Таким образом, мы предполагаем, что при доминировании *L. iners* микробиом влагалища обладает меньшей стабильностью и зачастую на этом фоне происходит увеличение количества облигатных и факультативных анаэробов, вклад которых в патогенез невынашивания беременности доказан.

Таким образом, настоящее исследование позволило выявить ряд значимых анамнестических и микробиологических предикторов невынашивания беременности на ранних сроках, что в дальнейшем даст возможность обосновать подходы к прогнозированию исходов беременности и разработать схемы прегравидарной подготовки и лечения женщин начиная с ранних сроков беременности с различной степенью риска невынашивания.

## Литература

1. Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., Савельева Г.М. Акушерство. Национальное руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 1200 с. [Aylamazyan EK, Kulakov VI, Radzinskiy VE, Savel'eva GM. Akusherstvo. Natsional'noe rukovodstvo. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. (In Russ.)]
2. Giakoumelou S, Wheelhouse N, Cuschieri K, et al. The role of infection in miscarriage. *Hum Reprod Update*. 2016;22(1):116-133. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv041>.
3. Holst RM, Jacobsson B, Hagberg H, Wennerholm UB. Cervical length in women in preterm labor with intact membranes: relationship to intra-amniotic inflammation/microbial invasion, cervical inflammation and preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006;28(6):768-774. <https://doi.org/10.1002/uog.3837>.
4. McClure EM, Goldenberg RL. Infection and stillbirth. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2009;14(4):182-189. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2009.02.003>.
5. 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. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2013.00058>.
6. Плясунова М.П., Хлыбова С.В. Хронический эндометрит как одна из актуальных проблем в современной гинекологии // Вятский медицинский вестник. — 2013. — № 1. — С. 44–53. [Plyasunova MP, Khlybova SV. Chronic endometritis as one of current problems in modern gynecology as a problem of the present. *Medical newsletter of Vyatka*. 2013;(1):44-53. (In Russ.)]
7. Семенцова Н.А. Клинико-морфологические аспекты ранних репродуктивных потерь: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 2013. [Sementsova NA. Kliniko-morfologicheskie aspekty rannikh reproduktivnykh poter'. [dissertation]. Moscow; 2013. (In Russ.)]
8. Cicinelli E, Ballini A, Marinaccio M, et al. Microbiological findings in endometrial specimen: our experience. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;285(5):1325-1329. <https://doi.org/10.1007/s00404-011-2138-9>.
9. Cicinelli E, De Ziegler D, Nicoletti R, et al. Poor reliability of vaginal and endocervical cultures for evaluating microbiology of endometrial cavity in women with chronic endometritis. *Gynecol Obstet Invest*. 2009;68(2):108-115. <https://doi.org/10.1159/000223819>.
10. Donders GG, Van Calsteren K, Bellen G, et al. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy. *BJOG*. 2009;116(10):1315-1324. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2009.02237.x>.
11. Macklaim JM, Gloor GB, Anukam KC, et al. At the crossroads of vaginal health and disease, the genome sequence of *Lactobacillus iners* AB-1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108 Suppl 1:4688-4695. <https://doi.org/10.1073/pnas.1000086107>.
12. Lamont RF, Taylor-Robinson D. The role of bacterial vaginosis, aerobic vaginitis, abnormal vaginal flora and the risk of preterm birth. *BJOG*. 2010;117(1):119-120. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2009.02403.x>.
13. Donders GGG, Vereecken A, Bosmans E, et al. Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis. *BJOG*. 2002;109(1):34-43. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2002.00432.x>.
14. Donders G, Bellen G, Rezeberga D. Aerobic vaginitis in pregnancy. *BJOG*. 2011;118(10):1163-1170. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2011.03020.x>.
15. Агаджанова А.А. Современные методы терапии с привычным невынашиванием беременности // РМЖ. — 2003. — № 1. — С. 3–6. [Agadzhanova AA. Sovremennyye metody terapii s privychnym nevyynashivaniem beremennosti. *RMZh*. 2003;(1):3-6. (In Russ.)]
16. Garland SM, Ni Chuileannáin F, Satzke C, Robins-Browne R. Mechanisms, organisms and markers of infection in pregnancy. *J Reprod Immunol*. 2002;57(1-2):169-183. [https://doi.org/10.1016/s0165-0378\(02\)00018-9](https://doi.org/10.1016/s0165-0378(02)00018-9).
17. Andrews WW, Goldenberg RL, Hauth JC, et al. Endometrial microbial colonization and plasma cell endometritis after spontaneous or indicated preterm versus term delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193(3 Pt 1):739-745. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2005.02.128>.
18. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности — современный взгляд на проблему // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2007. — Т. 7. — № 2. — С. 62–65. [Sidel'nikova VM. Miscarriage: the present view of the problem. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2007;7(2):62-65. (In Russ.)]
19. Цыпурдеева Н.Д. Оптимизация лечения хронического эндометрита пациенток с неэффективными протоколами экстракорпорального оплодотворения в анамнезе:

- Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2018. [Tsyur-deeva ND. Optimizatsiya lecheniya khronicheskogo endometrita patsientok s neeffektivnymi protokolami ekstrakorporalnogo oplodotvoreniya v anamneze. [dissertation]. Saint Petersburg; 2018. (In Russ.)]
20. Аржанова О.Н., Кошелева Н.Г. Этиопатогенез невынашивания беременности // Журнал акушерства и женских болезней. — 2004. — Т. 53. — № 1. — С. 37–41. [Arzhanova ON, Kosheleva NG. Etiopatogenez nevyshivaniya beremennosti. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2004;53(1): 37-41. (In Russ.)]
21. Macklaim JM, Gloor GB, Anukam KC, et al. At the crossroads of vaginal health and disease, the genome sequence of *Lactobacillus iners* AB-1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108 Suppl 1:4688-4695. <https://doi.org/10.1073/pnas.1000086107>.
22. Petricevic L, Domig KJ, Nierscher FJ, et al. Characterisation of the vaginal *Lactobacillus* microbiota associated with preterm delivery. *Sci Rep*. 2014;4:5136. <https://doi.org/10.1038/srep05136>.
23. Rampersaud R, Planet PJ, Randis TM, et al. Inerolysin, a cholesterol-dependent cytolysin produced by *Lactobacillus iners*. *J Bacteriol*. 2011;193(5):1034-1041. <https://doi.org/10.1128/JB.00694-10>.
24. Kindinger LM, Bennett PR, Lee YS, et al. The interaction between vaginal microbiota, cervical length, and vaginal progesterone treatment for preterm birth risk. *Microbiome*. 2017;5(1):6. <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0223-9>.

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

Анна Александровна Синякова — аспирант. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** annakizeeva@yandex.ru.

Елена Васильевна Шипицына — д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург; профессор кафедры клинической лабораторной диагностики факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России, Санкт-Петербург. **E-mail:** shipitsyna@inbox.ru.

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

Anna A. Sinyakova — Post-Graduate Student. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** annakizeeva@yandex.ru.

Elena V. Shipitsyna — PhD, DSci (Biology), Leading Researcher. The Laboratory of Microbiology, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia; Professor. The Department of Clinical Laboratory Diagnostics, the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** shipitsyna@inbox.ru.

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

*Вячеслав Михайлович Болотских* — д-р мед. наук, заместитель директора по лечебной работе. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург; доцент ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России, Санкт-Петербург; профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

*Алевтина Михайловна Савичева* — д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующая лабораторией микробиологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург; заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России, Санкт-Петербург. **E-mail:** savitcheva@mail.ru.

*Vyacheslav M. Bolotskikh* — MD, PhD, DSci (Medicine), Deputy Director for Clinical Care. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia; Associate Professor. Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia; Professor. The Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, Medical Faculty, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

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