

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ВАГИНАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ПАЦИЕНТОК С НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ В АНАМНЕЗЕ

© А.А. Синякова¹, Е.В. Шипицына^{1,2}, О.В. Будиловская^{1,2}, В.М. Болотских^{2,3,4}, А.М. Савичева^{1,2}

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

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

³ СПбГБУЗ «Родильный дом № 9», Санкт-Петербург;

⁴ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

Для цитирования: Синякова А.А., Шипицына Е.В., Будиловская О.В., и др. Оценка эффективности лечения вагинальных инфекций у пациенток с невынашиванием беременности в анамнезе // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 68. – № 5. – С. 63–74. <https://doi.org/10.17816/JOWD68563-74>

Поступила: 06.09.2019

Одобрена: 30.09.2019

Принята: 07.10.2019

■ **Актуальность.** Проблема вагинальных инфекций во время беременности имеет особое значение в акушерской практике. Для прогнозирования рисков и снижения частоты осложнений беременности и родов возникает необходимость динамической оценки микрофлоры влагалища и лечения ее нарушений.

Цель — исследовать микробиоценоз влагалища и оценить микробиологическую и клиническую эффективность лечения вагинальных инфекций у беременных с невынашиванием в анамнезе.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены 153 беременные в I триместре. Основную группу (группа I) составили 99 пациенток с невынашиванием беременности в анамнезе, у 35 из которых наблюдались признаки угрозы прерывания настоящей беременности (подгруппа IA), а у 64 они отсутствовали (подгруппа IB). Контрольную группу (группу II) составили 54 пациентки без невынашивания беременности в анамнезе и признаков угрозы прерывания. Микрофлору влагалища исследовали микроскопическим, бактериологическим методами и методом количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени. Все пациентки с установленным диагнозом вагинальной инфекции (бактериальный вагиноз, аэробный вагинит, вульвовагинальный кандидоз) получали этиотропную терапию с учетом вида обнаруженных микроорганизмов и их чувствительности к противомикробным препаратам. После лечения выполнено повторное исследование вагинальной микрофлоры во II триместре беременности и изучены исходы и осложнения текущей беременности.

Результаты исследования. У женщин подгруппы IA вульвовагинит и бактериальный вагиноз регистрировали в 3,5 раза чаще в сравнении с контрольной группой и в 1,6 раза чаще в сравнении с подгруппой IB (66 и 19 %, $p < 0,001$; 66 и 42 %, $p < 0,05$ соответственно). Самой частой вагинальной инфекцией в I триместре беременности у пациенток основной группы был аэробный вагинит ($p < 0,05$). После лечения у женщин основной группы во II триместре значительно снижалась частота вагинальных инфекций по сравнению с I триместром — в подгруппе IA в 1,9 раза, а в подгруппе IB в 1,5 раза ($p < 0,05$). На фоне микробиологической и клинической эффективности терапии значимых различий в частоте неблагоприятных исходов беременности у пациенток с бактериальным вагинозом и вульвовагинитом в I триместре в сравнении с женщинами с физиологическим микробиоценозом влагалища не установлено. Тем не менее у пациенток основной группы в сравнении с контрольной в 4 раза чаще диагностировали осложнения беременности и родов (23 и 6 % соответственно, $p < 0,05$), при этом достоверно чаще они встречались у пациенток с вульвовагинитом или бактериальным вагинозом и признаками угрозы прерывания беременности в I триместре ($p < 0,05$).

Выводы. Этиотропная терапия вагинальных инфекций, диагностированных в I триместре беременности у пациенток с невынашиванием в анамнезе, была высокоэффективной. У 40 % женщин нормализовался микробиоценоз влагалища, исчезли клинические симптомы вагиноза/вагинита. На фоне терапии различия в частоте неблагоприятных исходов беременности у пациенток с вульвовагинитом или бактериальным вагинозом в I триместре и у пациенток с физиологическим микробиоценозом влагалища были незначительными. Однако лечение вагинальных инфекций в группе беременных с невынашиванием в анамнезе значительно не влияло на частоту осложнений беременности и родов.

■ **Ключевые слова:** невынашивание беременности; преждевременные роды; микробиоценоз влагалища; бактериальный вагиноз; аэробный вагинит; лечение вагинальных инфекций.

THE EFFICIENCY OF TREATMENT OF VAGINAL INFECTIONS IN WOMEN WITH A HISTORY OF MISCARRIAGE

© A.A. Siniakova¹, E.V. Shipitsyna^{1,2}, O.V. Budilovskaya^{1,2}, V.M. Bolotskikh^{2,3,4}, A.M. Savicheva^{1,2}

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

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

³ Maternity Hospital No. 9, Saint Petersburg, Russia;

⁴ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Siniakova AA, Shipitsyna EV, Budilovskaya OV, et al. The efficiency of treatment of vaginal infections in women with a history of miscarriage. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019;68(5):63-74. <https://doi.org/10.17816/JOWD68563-74>

Received: September 6, 2019

Revised: September 30, 2019

Accepted: October 7, 2019

■ **Hypothesis/aims of study.** The problem of vaginal infections during pregnancy is of high importance in obstetric practice. To predict the risks and reduce the frequency of pregnancy and childbirth complications, it is necessary to dynamically assess the vaginal microflora and treat its disorders. The aim of the study was to investigate the vaginal microflora and evaluate the effectiveness of treating vaginal infections in pregnant women with a history of miscarriage.

Study design, materials and methods. The study included 153 pregnant women in the first trimester. The main group (group I) consisted of 99 women with a history of miscarriage, 35 of whom had signs of threatened abortion (subgroup IA) and 64 did not (subgroup IB). The control group (group II) comprised 54 women without a history of miscarriage and signs of threatened abortion. The vaginal microflora was examined using microscopic, bacteriological and quantitative real-time PCR methods. All patients with an established vaginal infection (bacterial vaginosis, aerobic vaginitis, and vulvovaginal candidiasis) received etiotropic therapy, depending on the microorganisms identified and their sensitivity to antimicrobial drugs. After treatment, in order to assess the effectiveness of the therapy, the vaginal microflora was examined in the second trimester and the outcomes and complications of present pregnancy were evaluated.

Results. In women of subgroup IA, vulvovaginitis and bacterial vaginosis were detected 3.5 times more often compared to the control group, and 1.6 times more often compared to subgroup IB (66% and 19%, respectively, $p < 0.001$; 66% and 42%, respectively, $p < 0.05$). Aerobic vaginitis was the most frequent vaginal infection in the first trimester of pregnancy in women of the main group ($p < 0.05$). After treatment, the frequency of the vaginal infections in the second trimester in women of the main group significantly decreased: by 1.9 times in subgroup IA and by 1.5 times in subgroup IB ($p < 0.05$). There were no significant differences in the frequency of adverse pregnancy outcomes in women with bacterial vaginosis or vulvovaginitis as compared to women with normal vaginal microflora. Nevertheless, pregnancy and childbirth complications were diagnosed 4 times more frequently in the main group (23% and 6%, respectively, $p < 0.05$), with the complications occurring significantly more often in the cases of vulvovaginitis or bacterial vaginosis and signs of threatened abortion in the first trimester ($p < 0.05$).

Conclusion. Etiotropic therapy of vaginal infections diagnosed in the first trimester of pregnancy in women with a history of miscarriage was highly effective. In 40% of women, vaginal microbiocenosis normalized, and the clinical symptoms of vaginosis/vaginitis disappeared. Differences in the frequency of adverse pregnancy outcomes in women with vulvovaginitis or bacterial vaginosis in the first trimester and in women with normal vaginal microbiocenosis were not significant. However, the treatment of vaginal infections in the group of pregnant women with a history of miscarriage did not significantly affect the frequency of pregnancy and childbirth complications.

■ **Keywords:** miscarriage; preterm birth; vaginal microbiota; bacterial vaginosis; aerobic vaginitis; treatment of vaginal infection.

Введение

Досрочное прерывание беременности представляет значимую акушерскую проблему во всех странах мира. Преждевременные роды практически в 70 % случаев служат причиной неонатальной смертности и более чем в половине случаев всех перинатальных и неонатальных осложнений [1, 2]. Данные многочисленных исследований свидетельствуют о многообразии этиологических факторов невынашивания беременности, а также о возможной многофак-

торности их у одной женщины [3, 4]. Причина большинства случаев преждевременных родов неизвестна, в то время как в 30 % случаев обнаруживают влияние инфекции [5, 6]. Поскольку восходящий путь инфицирования является одним из основных, очевидно, что женщины с инфекционными заболеваниями нижних отделов мочеполовой сферы имеют высокий риск досрочного прерывания беременности и развития осложнений в родах и послеродовом периоде [7–10].

Несмотря на то что накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о незначительной роли инфекции в генезе невынашивания беременности на раннем сроке, установлено, что, если выявленный в начале беременности бактериальный вагиноз не был пролечен, риск развития ее досрочного прерывания на позднем сроке существенно повышается [11]. В связи с этим возникает необходимость исследования микрофлоры влагалища на раннем сроке беременности, а при выявлении бактериального вагиноза или вульвовагинита — проведения этиотропного лечения.

Однако и вопрос терапии вагинальных инфекций в таких случаях достаточно сложен в связи с ограниченным применением лекарственных препаратов во время беременности, особенно в I триместре, и противоречивыми данными многочисленных исследований. Так, в ряде работ отмечено, что женщины с диагностированным и пролеченным на ранних сроках бактериальным вагинозом все же имеют существенно больший риск развития преждевременных родов в сравнении с пациентками с физиологическим микробиоценозом влагалища [6, 12].

Цель работы — исследование микробиоценоза влагалища и оценка микробиологической и клинической эффективности лечения вагинальных инфекций у беременных с невынашиванием беременности в анамнезе.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 153 беременные в возрасте от 21 до 40 лет в I триместре беременности (до 13 нед.). Основную группу (группа I) составили 99 пациенток с невынашиванием беременности в анамнезе, у 35 из которых присутствовали признаки угрозы прерывания беременности (боли внизу живота, ретрохориальная гематома) (подгруппа IA). Подгруппу IB составили 64 пациентки основной группы, беременность которых протекала без угрозы прерывания. В группу контроля (группа II) вошли 54 женщины без невынашивания беременности в анамнезе и признаков угрозы прерывания.

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

вспомогательной репродуктивной технологии, хламидийная инфекция, применение антибактериальных препаратов в течение предшествующих четырех недель. Женщины с признаками угрозы прерывания беременности получали комплексную сохраняющую терапию (лечебно-охранительный режим, препараты прогестерона, спазмолитики).

На первом этапе пациенткам как основной, так и контрольной группы для оценки вагинальной микрофлоры были выполнены микроскопическое исследование клинических материалов, полученных из влагалища и окрашенных по Граму, культуральное исследование вагинального отделяемого и исследование с использованием количественной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (тест Фемофлор-16, «ДНК-Технология», Москва).

Физиологический микробиоценоз (нормоценоз) влагалища оценивали как состояние, при котором в составе микрофлоры доминировали лактобациллы, а условно-патогенные микроорганизмы составляли $<10^4$ КОЕ/мл по данным культурального исследования или $<10^4$ ГЭ/мл по результатам молекулярно-биологического исследования (тест Фемофлор-16). Диагноз нарушения микробиоценоза влагалища устанавливали на основании данных микроскопического исследования вагинального отделяемого и обнаружения при бактериологическом исследовании и при исследовании методом полимеразной цепной реакции условно-патогенных микроорганизмов в количестве $>10^4$ КОЕ/мл (ГЭ/мл) на фоне снижения количества лактобацилл ($<10^6$ ГЭ/мл). Диагностика бактериального вагиноза базируется на клинических проявлениях заболевания (патологические выделения с неприятным запахом), данных рН-метрии и микробиологической картины: отсутствие выраженной лейкоцитарной реакции, наличие «ключевых клеток», доминирование преимущественно облигатно-анаэробных микроорганизмов. Для установления диагноза вагинита проявления инфекционно-воспалительного процесса должны были быть подтверждены клинико-лабораторными методами исследования.

У всех пациенток с подтвержденным нарушением микрофлоры влагалища наблюдались клинические проявления вульвовагинита и/или бактериального вагиноза, поэтому на основании приказа Минздрава РФ № 572н после 12 нед. беременности они получали терапию перорально и/или вагинально с учетом вида

обнаруженных микроорганизмов и их чувствительности к противомикробным и антимикотическим препаратам. Конечная цель лечения заключалась в купировании клинической симптоматики инфекционного процесса и нормализации вагинального микробиоценоза.

Для оценки микробиологической эффективности терапии бактериального вагиноза или вульвовагинита исследовали вагинальную микрофлору во II триместре беременности, отмечали наличие или отсутствие симптомов, а также изучали течение и исход беременности. У 10 женщин основной группы беременность прервалась в I триместре. Эти пациентки были исключены из исследования. Таким образом, на данном этапе в исследовании приняли участие 143 женщины.

Статистический анализ результатов проводили с использованием статистического пакета программ NCSS 12 (NCSS, LCC). Для анализа различий между частотными показателями в несвязанных группах применяли точный критерий Фишера, для связанных групп (до и после лечения) — критерий Мак-Немара.

Результаты

Анализ результатов исследования показал, что вагинальные инфекции (вульвовагинит или бактериальный вагиноз) в I триместре беременности выявлялись значительно чаще у женщин с невынашиванием в анамнезе: их частота была в 3,5 раза выше у пациенток подгруппы IA и в 2,2 раза выше у пациенток подгруппы IB по

сравнению с контрольной группой (66 и 19 %, $p < 0,05$; 42 и 19 %, $p < 0,05$ соответственно) (табл. 1). Отмечена также значительно более высокая частота инфекционных заболеваний влагалища у женщин подгруппы IA в сравнении с подгруппой IB (в 1,6 раза, 66 и 42 %, $p < 0,05$) (см. табл. 1). Наиболее часто в обеих группах выявлялся аэробный вагинит, при этом его встречаемость в подгруппе IA была в 4 раза выше, а в подгруппе IB в 3 раза выше в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$). Несколько реже в основной и контрольной группах был диагностирован кандидозный вульвовагинит, и только у пациенток основной группы в небольшом проценте случаев был установлен бактериальный вагиноз (различия статистически незначимы) (см. табл. 1).

Все пациентки с установленным в I триместре беременности вульвовагинитом или бактериальным вагинозом получали этиотропную терапию, после чего повторно исследовали микрофлору влагалища во II триместре.

После лечения общая частота выявления вагинальных инфекций в подгруппе IA была в 1,9 раза ниже, а в подгруппе IB в 1,5 раза ниже, чем в I триместре беременности ($p < 0,05$) (табл. 2). Сравнительный анализ структуры данных инфекций у пациенток основной группы показал значимое снижение частоты аэробного вагинита: в 2 раза в подгруппе IA и в 1,5 раза в подгруппе IB ($p < 0,05$) (см. табл. 2). С меньшей частотой встречался и кандидозный вульвовагинит, однако различия были статистически

Таблица 1 / Table 1

Вагинальные инфекции в I триместре беременности у пациенток основной и контрольной групп
Vaginal infections in the first trimester of pregnancy in women of the main and control groups

Частота	Группа I (основная)		Группа II (контрольная) (n = 54)	Значение p
	подгруппа IA (n = 35)	подгруппа IB (n = 64)		
	1	2	3	
Вагинальная инфекция в I триместре беременности	66 % (23/35)	42 % (27/64)	19 % (10/54)	1 и 2: <0,05 1 и 3: <0,0001 2 и 3: <0,05
Аэробный вагинит	46 % (16/35)	30 % (19/64)	11 % (6/54)	1 и 2: >0,05 1 и 3: <0,001 2 и 3: <0,05
Кандидозный вульвовагинит	17 % (6/35)	11 % (7/64)	8 % (4/54)	1 и 2: >0,05 1 и 3: >0,05 2 и 3: >0,05
Бактериальный вагиноз	3 % (1/35)	1 % (1/64)	0 % (0/54)	1 и 2: >0,05 1 и 3: >0,05 2 и 3: >0,05

Таблица 2 / Table 2

Частота вагинальных инфекций до и после лечения у пациенток основной и контрольной групп
Frequency of vaginal infections before and after treatment in women of the main and control groups

Группа	Угроза прерывания беременности	I триместр				II триместр			
		вагинальная инфекция	АВ	КВВ	БВ	вагинальная инфекция	АВ	КВВ	БВ
Группа I (основная) (n = 89)	Подгруппа IA (n = 30)	70 % (21/30)	47 % (14/30)	20 % (6/30)	3 % (1/30)	37 %* (11/30)	13 %* (4/30)	17 % (5/30)	7 % (2/30)
	Подгруппа IB (n = 59)	44 % (26/59)	32 % (19/59)	10 % (6/59)	2 % (1/59)	29 %* (17/59)	14 %* (8/59)	8 % (5/59)	5 % (3/59)
Группа II (контрольная) (n = 54)		19 % (10/54)	11 % (6/54)	7 % (4/54)	0 % (0/54)	9 % (5/54)	6 % (3/54)	4 % (2/54)	0 % (0/54)

Примечание. АВ — аэробный вагинит; БВ — бактериальный вагиноз; КВВ — кандидозный вульвовагинит; * $p < 0,05$.

Note. AV — aerobic vaginitis, BV — bacterial vaginosis, KVV — vulvovaginal candidiasis; * $p < 0.05$.

незначимы. Необходимо отметить, что, несмотря на лечение, во II триместре беременности в основной группе мы наблюдали небольшое увеличение частоты встречаемости бактериального вагиноза, но различия также не достигли статистической значимости (см. табл. 2).

Во II триместре беременности снижение частоты вульвовагинита наблюдалось и в контрольной группе, однако различия были не значимы (см. табл. 2).

Несмотря на терапию, проведенную в I триместре беременности, у 37 % пациенток подгруппы IA, 27 % пациенток подгруппы IB и 10 % женщин контрольной группы отмечен рецидив вагинальной инфекции во II триместре, по поводу чего они повторно получали лечение. При динамическом исследовании микрофлоры в III триместре беременности практически у 100 % пациенток как основной, так и контрольной группы был установлен физиологический микробиоценоз влагалища.

Анализ исходов текущей беременности показал, что частота ее спонтанного досрочного прерывания как на раннем, так и на позднем сроке была значительно выше (в 5 раз) только в подгруппе IB в сравнении с контрольной группой (20 и 4 %, $p < 0,05$ соответственно). В подгруппе IA тоже наблюдалась более высокая частота случаев невынашивания беременности в сравнении с контрольной группой, а также в 1,6 раза выше была частота самопроизвольного прерывания беременности в сроке до 13 нед. в сравнении с подгруппой IB, однако различия были статистически не значимы.

На основании сравнительного анализа случаев невынашивания текущей беременности в основной группе в зависимости от наличия

у женщин вульвовагинита и бактериального вагиноза в I триместре не было установлено значимых различий как в отношении самопроизвольного ее прерывания на раннем сроке, так и в частоте поздних выкидышей или преждевременных родов. Так, в подгруппах IA и IB самопроизвольный выкидыш или неразвивающаяся беременность в сроке до 13 нед. у пациенток с диагностированной вагинальной инфекцией (в данном случае был установлен аэробный вагинит) произошли в 9 и 4 % случаев соответственно, в то время как у женщин с физиологическим микробиоценозом влагалища его частота составила 25 и 11 % соответственно для подгрупп IA и IB (рис. 1). В контрольной группе случаев невынашивания беременности на раннем сроке отмечено не было.

Самопроизвольный поздний выкидыш или преждевременные роды у пациенток с вагинальной инфекцией на раннем сроке, получавших лечение, произошли в 5 % случаев (1 женщина с установленным бактериальным вагинозом) в подгруппе IA и в 19 % случаев (1 женщина с установленным бактериальным вагинозом и 4 женщины с аэробным вагинитом) — в подгруппе IB, в то время как у женщин с физиологическим микробиоценозом влагалища в I триместре частота поздних форм невынашивания беременности составила 0 и 9 % для подгрупп IA и IB соответственно (различия статистически не значимы) (см. рис. 1).

В контрольной группе также не установлено достоверных различий в частоте неблагоприятных исходов при наличии вульвовагинита или бактериального вагиноза в I триместре беременности. Частота досрочного прерывания беременности на позднем сроке в данной группе

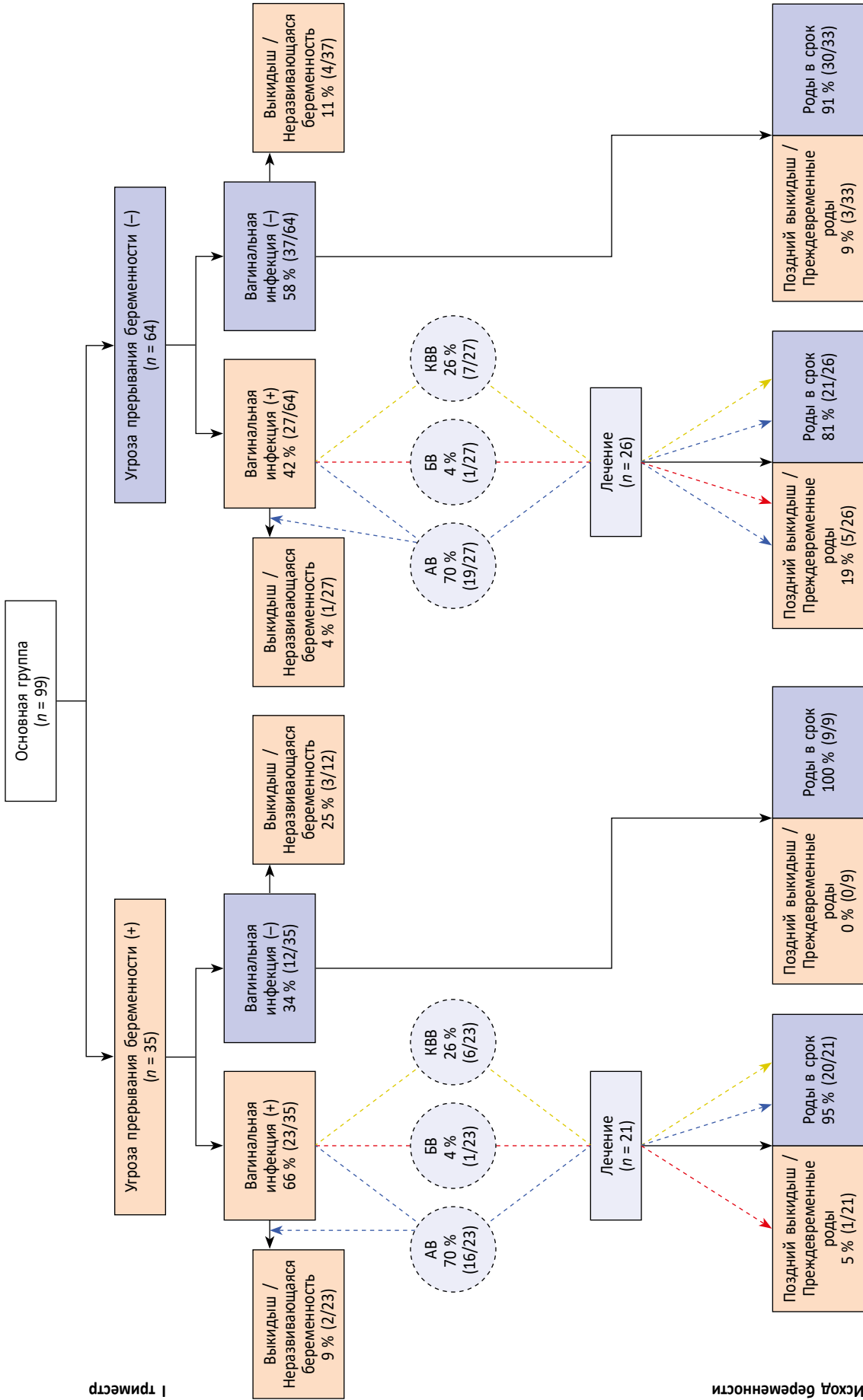


Рис. 1. Исход текущей беременности в зависимости от состояния микрофлоры влагалища и признаков угрозы прерывания беременности в I триместре у пациенток основной группы: AV — аэробный вагинит; BB — бактериальный вагиноз; KBB — кандидозный вульвовагинит

Fig. 1. The outcome of present pregnancy depending on the vaginal microflora and signs of threatened abortion in the I trimester in patients of the main group: AV — aerobic vaginitis; BB — bacterial vaginosis; KBB — vulvovaginal candidiasis

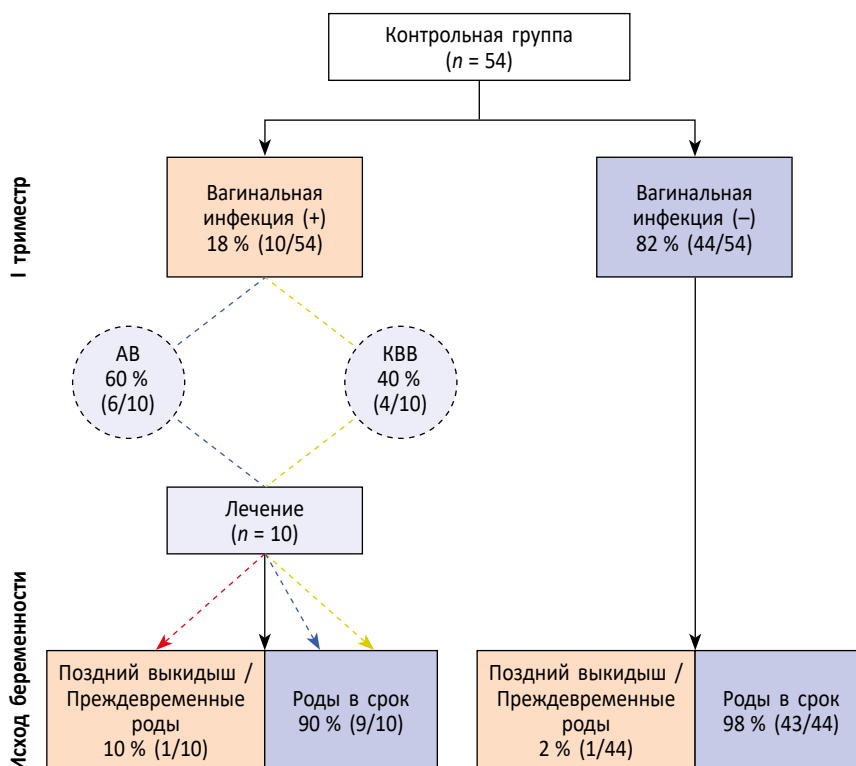


Рис. 2. Исход текущей беременности в зависимости от состояния микрофлоры влагалища на раннем сроке у пациенток контрольной группы: АВ — аэробный вагинит; КВВ — кандидозный вульвовагинит

Fig. 2. The outcome of present pregnancy depending on the vaginal microflora in the I trimester in patients of the control group: AV — aerobic vaginitis; KVV — vulvovaginal candidiasis

женщин составила 10 % в случае вагинальной инфекции в I триместре (1 пациентка с установленным кандидозным вульвовагинитом) и 2 % в случае диагностированного в раннем сроке физиологического микробиоценоза влагалища (рис. 2).

Сравнительный анализ частоты развития осложнений беременности и родов у обследуемых пациенток показал, что в основной группе они диагностированы в 3,5 раза чаще, чем в контрольной (22 и 6 % соответственно, $p < 0,05$) (рис. 3). Структуру осложнений составили истмико-цервикальная недостаточность, многоводие, хроническая плацентарная недостаточность, преждевременное излитие

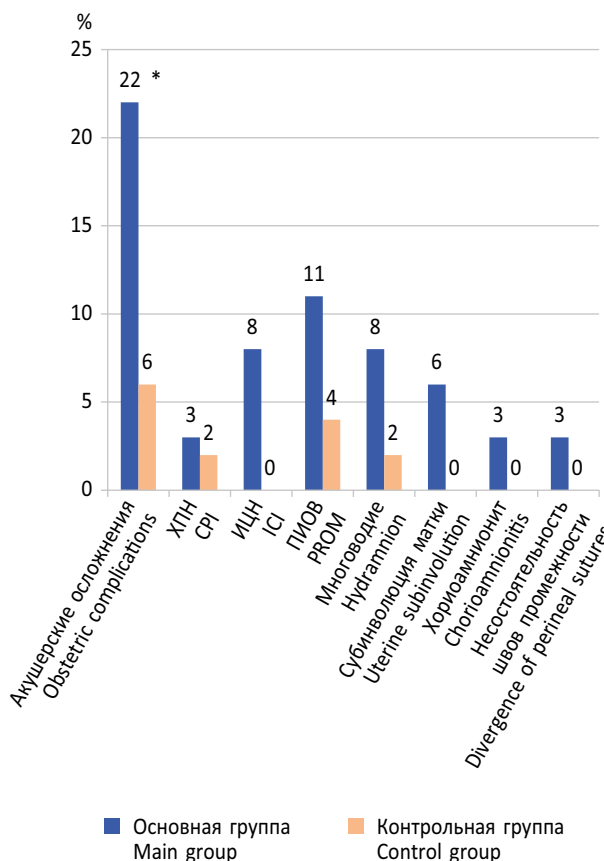


Рис. 3. Частота осложнений беременности и родов у пациенток основной и контрольной групп: ХПН — хроническая плацентарная недостаточность; ИЦН — истмико-цервикальная недостаточность; ПИОВ — преждевременное излитие околоплодных вод. * $p < 0,05$

Fig. 3. Frequency of pregnancy and childbirth complications in patients of the main and control groups: CPI — chronic placental insufficiency; ICI — isthmic-cervical insufficiency; PROM — premature rupture of membranes. * $p < 0.05$

Таблица 3 / Table 3

Частота акушерских осложнений у пациенток с вагинальными инфекциями в I и II триместрах беременности
Frequency of obstetric complications in women with vaginal infections in the first and second trimesters of pregnancy

Группа	Угроза невынашивания беременности	Вагинальная инфекция в I триместре	Частота акушерских осложнений	Вагинальная инфекция во II триместре	Частота акушерских осложнений
Группа I (основная) (n = 89)	Подгруппа IA (n = 30)	Есть (n = 21)	43 % (9/21)*	Есть (n = 8)	50 % (4/8)
		Нет (n = 9)	0 % (0/9)	Нет (n = 13)	38 % (5/13)
	Подгруппа IB (n = 59)	Есть (n = 26)	23 % (6/26)	Есть (n = 3)	0 % (0/3)
		Нет (n = 33)	15 % (5/33)	Нет (n = 6)	0 % (0/6)
		Есть (n = 26)	23 % (6/26)	Есть (n = 11)	33 % (3/9)
		Нет (n = 33)	15 % (5/33)	Нет (n = 15)	20 % (3/15)
Группа II (контрольная) (n = 54)	Есть (n = 10)	0 % (0/10)	Есть (n = 2)	0 % (0/2)	
		Нет (n = 8)	0 % (0/8)	Нет (n = 8)	0 % (0/8)
	Нет (n = 44)	7 % (3/44)	Есть (n = 3)	33 % (1/3)	
		Нет (n = 41)	5 % (2/41)	Нет (n = 41)	5 % (2/41)

Примечание. * $p < 0,05$.

Note. * $p < 0.05$.

околоплодных вод, хориоамнионит, субинволюция матки, несостоятельность швов промежности.

Необходимо отметить, что обнаруженные осложнения среди пациенток основной группы достоверно чаще встречались при развитии вагинальной инфекции и признаков угрозы прерывания беременности в I триместре ($p < 0,05$) (табл. 3).

У женщин контрольной группы значимых различий в частоте осложнений беременности и родов при наличии нарушений микробиоценоза влагалища в I триместре беременности не получено. В обеих группах также не выявлены различия и при инфекции влагалища, установленной во II триместре (см. табл. 3).

Обсуждение

Спонтанное прерывание беременности может быть обусловлено множеством этиологических факторов. Одним их механизмов развития данной патологии, для которого была установлена причинно-следственная связь, является восходящая бактериальная инфекция [8, 13, 14]. В связи с этим было проведено большое количество исследований по оценке микрофлоры нижних отделов половых путей, результаты которых показали, что нарушение ее состояния представляет значимый фактор

риска досрочного прерывания и осложнений беременности и родов [15–18].

Нами установлено, что вагинальные инфекции, ассоциированные с условно-патогенной микрофлорой, у женщин с анамнезом невынашивания беременности встречаются в 2,2 раза чаще. Мы также отметили значимое повышение их частоты (в 3,5 раза) в случае наличия признаков угрозы прерывания. При этом в структуре данных инфекций существенно преобладал аэробный вагинит. Данное наблюдение может свидетельствовать о том, что вагинальные инфекции, а именно аэробный вагинит, уже с ранних сроков беременности могут составлять одно из звеньев патогенеза развития самопроизвольных выкидышей и преждевременных родов.

На основе полученных результатов и данных многих отечественных и зарубежных исследований для предупреждения осложнений беременности и снижения риска невынашивания абсолютно логичным и обоснованным является использование антибактериальных препаратов. В нашем исследовании все пациентки с выявленным вульвовагинитом или бактериальным вагинозом в сроке 12–14 недель беременности получали этиотропную терапию. После лечения мы наблюдали общее снижение частоты вагинальных инфекций практически в 2 раза,

при этом было отмечено значительное снижение случаев рецидива аэробного вагинита у пациенток основной группы.

При проведении терапии мы максимально исключили факторы, влияющие на ее эффективность. Так, антибактериальные препараты назначали с учетом чувствительности выделенных микроорганизмов, форму применения (вагинально/внутри) выбирали с учетом патогенности преобладающих микроорганизмов и степени выраженности воспалительного процесса, а в случаях смешанных инфекций применяли комбинированные лекарственные средства. Однако не всегда возможно полностью исключить особые факторы, в том числе индивидуальные особенности фармакокинетики лекарственных средств, в частности, при беременности и, что особо важно, точное соблюдение схемы лечения, которые в нашем исследовании в совокупности с другими причинами могли способствовать развитию повторного эпизода вульвовагинита или бактериального вагиноза после лечения у части пациенток основной и контрольной групп.

Анализ исходов текущей беременности показал, что у женщин с невынашиванием в анамнезе число случаев досрочного прерывания беременности было в 5 раз больше, чем у женщин контрольной группы. Однако достоверных различий в частоте досрочного прерывания беременности в зависимости от наличия вагинальной инфекции в I триместре беременности мы не установили. В отношении случаев прерывания беременности в сроке до 13 нед. полученные результаты являются правомерными, так как вклад инфекционного фактора в развитие ранних форм невынашивания беременности относительно невелик [19]. С другой стороны, отсутствие достоверных различий в частоте случаев позднего самопроизвольного выкидыша и преждевременных родов у женщин с вагинальной инфекцией в I триместре беременности может быть обусловлено в том числе микробиологической и клинической эффективностью терапии.

Необходимость диагностики и лечения нарушений микрофлоры нижних половых путей у беременных до сих пор составляет предмет научных споров. В большом количестве работ, в которых оценивали эффективность антибиотикотерапии, получены противоречивые результаты. Было проведено множество рандомизированных клинических исследований, в которых изучали влияние

диагностики и лечения инфекционных заболеваний влагалища на снижение риска преждевременных родов. Стоит отметить, что среди всех бактериальных заболеваний нижнего отдела генитального тракта, вызванных условно-патогенной микрофлорой, в этих исследованиях значительный удельный вес занимала диагностика и лечение бактериального вагиноза. Из большинства этих работ следует, что лечение бактериального вагиноза не влияет на частоту преждевременных родов [20–23]. Так, M. Kekki et al. (2001) не установили значительного снижения частоты преждевременных родов у пациенток с диагностированным бактериальным вагинозом в сроке 10–17 нед. и получавших терапию клиндамицином в вагинальной форме [24]. В Кокрановском обзоре (2013) также не получены доказательства снижения риска досрочного прерывания беременности в результате применения антибактериальной терапии для лечения бактериального вагиноза [25].

Однако авторы некоторых исследований, напротив, демонстрируют положительные результаты терапии бактериального вагиноза [26, 27]. По данным A. Ugwumadu et al. (2003), лечение оральными формами клиндамицина в начале II триместра беременности в 10 раз снижает частоту поздних выкидышей и преждевременных родов [28]. В систематическом обзоре, проведенном J.S. Joergensen et al. (2014), отмечено, что терапия бактериального вагиноза антибактериальными препаратами приводит к снижению частоты преждевременных родов [27].

Причины столь противоречивых результатов, полученных многими авторами, можно объяснить различной методологией исследования, методами диагностики инфекционных заболеваний, оценкой данных исходов беременности, разными группами риска пациенток, режимами дозирования лекарственных средств, путями их введения и, что очень важно, различными сроками беременности на этапе обследования и лечения. Зачастую не представляется возможным до конца исключить сочетание нарушений микробиоценоза влагалища с другими идиопатическими факторами риска невынашивания беременности. С другой стороны, отрицательные результаты исходов беременности в многочисленных исследованиях могут свидетельствовать о выраженном неблагоприятном влиянии инфекционных заболеваний нижних отделов генитального тракта на ранних этапах развития беременности

особенно у женщин, уже имеющих в анамнезе случаи ее досрочного прерывания.

В нашем исследовании лечение было проведено всем пациенткам с диагностированной бактериальной инфекцией в I триместре беременности. При этом мы не ограничивались диагностикой и терапией только бактериального вагиноза. Напротив, исходя из полученных данных, самым распространенным вариантом вагинальной инфекции на раннем сроке у пациенток с невынашиванием беременности в анамнезе был аэробный вагинит, и мы наблюдали значимую эффективность его лечения.

Поскольку во многих странах сохраняется значительный практический и научный интерес к проблеме бактериального вагиноза во время беременности как к фактору риска, а в отдельных случаях и как к непосредственной причине преждевременных родов и ее осложнений, хотелось бы отметить, что в нашем исследовании беременность у пациенток с диагностированным и пролеченным в I триместре вагинозом завершилась в одном случае преждевременными родами, а в другом — поздним выкидышем. Однако оценить вклад бактериального вагиноза в невынашивание беременности в полной мере не представляется возможным, так как пациенток с данным вариантом вагинальной инфекции на раннем сроке было всего две.

Полагаем, что в некоторых случаях нарушение вагинальной микрофлоры в ранние сроки беременности независимо от разрешения и формирования в дальнейшем физиологического микробиоценоза влагалища может быть тесно связано с неблагоприятным исходом беременности с учетом уже запущенных патологических реакций. Значимые различия в общей частоте развития осложнений беременности и родов, которые достоверно чаще встречались при наличии вагинальных инфекций в I триместре беременности, могут служить одним из подтверждений того, что возникшие повреждения на начальном этапе развития беременности сохраняются. При этом фактором риска невынашивания беременности может быть не только широко изучаемый у беременных бактериальный вагиноз, но и аэробный вагинит.

Таким образом, для снижения риска невынашивания и осложнений беременности необходимы как можно более ранняя диагностика вагинальной инфекции с применением современных молекулярно-генетических методов и при ее выявлении проведение этиотропной терапии в кратчайшие сроки от момента по-

становки диагноза. Пациенткам с досрочным прерыванием беременности и осложнениями беременности и родов в анамнезе в случае определения инфекционного фактора необходимо проведение динамической диагностики инфекционных заболеваний влагалища и терапии антибактериальными средствами уже на этапе прегравидарной подготовки.

Заключение

Этиотропная терапия вагинальных инфекций, диагностированных в I триместре беременности у женщин с невынашиванием в анамнезе, была высокоэффективной. У 40 % пациенток нормализовался микробиоценоз влагалища, исчезли клинические симптомы вагиноза/вагинита. На фоне терапии различия в частоте неблагоприятных исходов беременности у пациенток с вульвовагинитом или бактериальным вагинозом в I триместре и у женщин с физиологическим микробиоценозом влагалища не были существенны. Однако лечение вагинальных инфекций в группе беременных с невынашиванием в анамнезе значительно не влияло на частоту осложнений беременности и родов.

Литература

1. Mathews TJ, MacDorman MF. Infant mortality statistics from the 2006 period linked birth/infant death data set. *National vital statistics reports*. 2010;58(17):1-31. <https://doi.org/10.13016/v2ql-unmj>.
2. Gibbs RS. The relationship between infections and adverse pregnancy outcomes: an overview. *Ann Periodontol*. 2001;6(1):153-163. <https://doi.org/10.1902/annals.2001.6.1.153>.
3. Кошелева Н.Г., Плужникова Т.А. Невынашивание беременности // Мир медицины. – 1998. – № 11–12. – С. 43–46. [Kosheleva NG, Pluzhnikova TA. Nevynashivanie beremennosti. *Mir meditsiny*. 1998;(11-12):43-46. (In Russ.)]
4. Слепцова С.И. Факторы риска и причины невынашивания беременности // Акушерство и гинекология. – 1991. – Т. 67. – № 4. – С. 20–23. [Sleptsova SI. Faktory riska i prichiny nevnashivaniya beremennosti. *Akush Ginekol (Mosk)*. 1991;67(4):20-23. (In Russ.)]
5. Challis JRG. Mechanism of Parturition and Preterm Labor. *Obstet Gynecol Surv*. 2000;55(10):650-660. <https://doi.org/10.1097/00006254-200010000-00025>.
6. Глуховец Б.И. Восходящее инфицирование фетоплацентарной системы. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 240 с. [Glukhovets BI. Voskhodyashchee infitsirovanie fetoplasentarnoy sistemy. Moscow: MEDpress-inform; 2006. 240 p. (In Russ.)]
7. Кира Е.Ф., Берлев И.В., Молчанов О.Л. Особенности течения беременности, родов и послеродового периода

- у женщин с дисбиотическими нарушениями влагалища // Журнал акушерства и женских болезней. – 1999. – Т. 48. – № 2. – С. 8–11. [Kira EF, Berlev IV, Molchanov OL. Osobennosti techeniya beremennosti, rodov i poslerodovogo perioda u zhenshchin s disbioticheskimi narusheniyami vlagalishcha. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 1999;48(2):8-11. (In Russ.)]
8. 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>.
 9. Han C, Li H, Han L, et al. Aerobic vaginitis in late pregnancy and outcomes of pregnancy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(2):233-239. <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3416-2>.
 10. Valkenburg-van den Berg AW, Sprij AJ, Dekker FW, et al. Association between colonization with Group B Streptococcus and preterm delivery: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009;88(9):958-967. <https://doi.org/10.1080/00016340903176800>.
 11. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности — современный взгляд на проблему // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – № 2. – С. 62–64. [Sidel'nikova VM. Miscarriage: the present view of the problem. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2007;(2):62-64. (In Russ.)]
 12. Lamont RF, Sawant SR. Infection in the prediction and antibiotics in the prevention of spontaneous preterm labour and preterm birth. *Minerva Ginecol*. 2005;57(4):423-433.
 13. Romero R, Espinoza J, Goncalves LF, et al. The role of inflammation and infection in preterm birth. *Semin Reprod Med*. 2007;25(1):21-39. <https://doi.org/10.1055/s-2006-956773>.
 14. Hirsch E, Wang H. The molecular pathophysiology of bacterially induced preterm labor: insights from the murine model. *J Soc Gynecol Investig*. 2005;12(3):145-155. <https://doi.org/10.1016/j.jsgi.2005.01.007>.
 15. Romero R, Mazor M, Wu YK, et al. Infection in the pathogenesis of preterm labor. *Semin Perinatol*. 1988;12(4):262-279.
 16. Donati L, Di Vico A, Nucci M, et al. Vaginal microbial flora and outcome of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2010;281(4):589-600. <https://doi.org/10.1007/s00404-009-1318-3>.
 17. Carey JC, Klebanoff MA. Is a change in the vaginal flora associated with an increased risk of preterm birth? *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(4):1341-1346; discussion 1346-1347. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.12.069>.
 18. Usui R, Ohkuchi A, Matsubara S, et al. Vaginal lactobacilli and preterm birth. *J Perinat Med*. 2002;30(6):458-466. <https://doi.org/10.1515/JPM.2002.072>.
 19. 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>.
 20. Kurkinen-Raty M, Vuopala S, Koskela M, et al. A randomised controlled trial of vaginal clindamycin for early pregnancy bacterial vaginosis. *BJOG*. 2000;107(11):1427-1432. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2000.tb11660.x>.
 21. McDonald HM, O'Loughlin JA, Vigneswaran R, et al. Impact of metronidazole therapy on preterm birth in women with bacterial vaginosis flora (*Gardnerella vaginalis*): a randomised, placebo-controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997;104(12):1391-1397. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1997.tb11009.x>.
 22. Rosenstein IJ, Morgan DJ, Lamont RF, et al. Effect of intravaginal clindamycin cream on pregnancy outcome and on abnormal vaginal microbial flora of pregnant women. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2000;8(3-4):158-165. <https://doi.org/10.1155/S1064744900000211>.
 23. Carey JC, Klebanoff MA, Hauth JC, et al. Metronidazole to prevent preterm delivery in pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med*. 2000;342(8):534-540. <https://doi.org/10.1056/NEJM200002243420802>.
 24. Kekki M, Kurki T, Pelkonen J, et al. Vaginal clindamycin in preventing preterm birth and peripartur infections in asymptomatic women with bacterial vaginosis: a randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2001;97(5 Pt 1):643-648. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(01\)01321-7](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(01)01321-7).
 25. Brocklehurst P, Gordon A, Heatley E, Milan SJ. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(1):CD000262. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000262.pub4>.
 26. Larsson PG, Fahraeus L, Carlsson B, et al. Late miscarriage and preterm birth after treatment with clindamycin: a randomised consent design study according to Zelen. *BJOG*. 2006;113(6):629-637. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2006.00946.x>.
 27. Joergensen JS, Kjaer Weile LK, Lamont RF. The early use of appropriate prophylactic antibiotics in susceptible women for the prevention of preterm birth of infectious etiology. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(15):2173-2191. <https://doi.org/10.1517/14656566.2014.950225>.
 28. Ugwumadu A, Manyonda I, Reid F, Hay P. Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9362):983-988. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)12823-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)12823-1).

■ Информация об авторах (Information about the authors)

Анна Александровна Синакова — врач акушер-гинеколог. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0003-3094-665X>. SPIN-код: 7795-8364. **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. <https://orcid.org/0000-0002-2309-3604>. SPIN-код: 7660-7068. **E-mail:** shipitsyna@inbox.ru.

Ольга Викторовна Будилова — 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. <https://orcid.org/0000-0001-7673-6274>. SPIN-код: 7603-6982. **E-mail:** o.budilovskaya@gmail.com.

Вячеслав Михайлович Болотских — д-р мед. наук, доцент. ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России, Санкт-Петербург; главный врач. СПбГБУЗ «Родильный дом № 9», Санкт-Петербург; доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0001-9846-0408>. SPIN-код: 3143-5405. **E-mail:** docgin@yandex.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. <https://orcid.org/0000-0003-3870-5930>. SPIN-код: 8007-2630. **E-mail:** savicheva@mail.ru.

Anna A. Siniakova — MD. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-3094-665X>. SPIN-code: 7795-8364. **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. <https://orcid.org/0000-0002-2309-3604>. SPIN-code: 7660-7068. **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. <https://orcid.org/0000-0001-7673-6274>. SPIN-code: 7603-6982. **E-mail:** o.budilovskaya@gmail.com.

Vyacheslav M. Bolotskikh — MD, PhD, DSci (Medicine), Associate Professor. Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia; Chief Physician. Maternity Hospital No. 9, Saint Petersburg, Russia; Associate Professor. The Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, Medical Faculty, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-9846-0408>. SPIN-code: 3143-5405. **E-mail:** docgin@yandex.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. <https://orcid.org/0000-0003-3870-5930>. SPIN-code: 8007-2630. **E-mail:** savicheva@mail.ru.