

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ШАДРОВА Полина Андреевна

**ВЛИЯНИЕ СОСТОЯНИЯ ВАГИНАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ
НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ ГЕСТАЦИИ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Доброхотова Юлия Эдуардовна,
доктор медицинских наук, профессор

Москва – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЕ РАННИХ ПОТЕРЬ БЕРЕМЕННОСТИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1. Неинфекционные причины раннего самопроизвольного выкидыша	11
1.2. Инфекционные факторы раннего спонтанного выкидыша	15
1.3. Общие механизмы инфекционно-обусловленных ранних потерь беременности	16
1.4. Инфекции, передаваемые половым путём как причина репродуктивных неудач.....	18
1.4.1. Особенности течения хламидийной инфекции	19
1.4.2. Особенности течения гонококковой инфекции	21
1.4.3. Трихомоноз и неблагоприятные исходы беременности	24
1.4.4. Инфекция, вызванная <i>M. genitalium</i> как фактор риска неблагоприятного течения беременности.....	26
1.5. Аэробный вагинит и перинатальные исходы.....	27
1.6. Бактериальный вагиноз как фактор риска неблагоприятного течения гестации	28
1.7. Особенности вульвовагинального кандидоза	32
1.8. Роль лактобактерий в поддержании нормального вагинального микробиоценоза	34
1.9. Видовое разнообразие лактобактерий и их протективная роль в отношении гестационного процесса	36
Глава 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ	39
2.1. Дизайн исследования.....	39
2.2. Материалы исследования.....	40
2.3. Методы исследования	44
2.2.1. Общеклинические методы исследования	44
2.2.2. Бактериоскопия мазков цервико-вагинального отделяемого....	45
2.2.3. Метод количественной полимеразной цепной реакции с детекцией результатов в реальном времени	47
2.2.4. Видовая идентификация лактобактерий	50
2.2.5. Ультразвуковое исследование.....	50
2.2.6. Статистические методы обработки полученных результатов.....	50

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	53
3.1. Анализ антропометрических, анамнестических и медико-биологических характеристик беременных с угрожающим выкидышем и физиологическим течением гестации в первом триместре	53
3.2. Сравнительная клинико-лабораторная характеристика беременных с угрожающим ранним выкидышем и физиологическим течением гестации ..	57
3.3. Результаты скрининга на инфекции нижних отделов репродуктивного тракта у беременных с угрожающим ранним выкидышем и с физиологическим течением гестации.....	60
3.4. Результаты видовой идентификации лактобактерий у выборки женщин с нормальным течением беременности и с угрозой прерывания гестации	65
3.5. Изменение вагинальной микробиоты в зависимости от исхода беременности	68
3.6. Развитие послеродовых осложнений у пациенток исследуемых групп .	83
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	84
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	96
ВЫВОДЫ.....	97
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	98
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	99
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	100

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Осложнения беременности в ранние сроки, приводящие к ее прерыванию, на протяжении многих лет остаются актуальной проблемой, с которой сталкиваются врачи акушеры-гинекологи как амбулаторного звена, так и стационаров. Известно, что около 20% всех клинически подтверждённых беременностей заканчиваются выкидышем [83], причём около 80% всех потерь приходится на первый триместр [46].

В структуре причин осложненного течения гестации в ранние сроки одно из лидирующих положений занимают инфекционные факторы, что объясняется высоким уровнем заболеваемости беременных, предшествующей и приводящей к развитию различной акушерской патологии. Существует доказательство того, что инфекции репродуктивного тракта могут составлять до 15% ранних и до 66% поздних выкидышей [40]. Тем не менее предоставление соответствующих алгоритмов скрининга является неполным для беременных [96]. Массивная эндотоксинемия, являющаяся следствием прогрессирования инфекций, передающихся половым путём (ИППП), или влагалищного дисбиоза во время гестации может быть причиной эмбриональной резорбции, доклинической потери беременности, выкидыша, задержки роста и антенатальной гибели плода, преждевременных родов и преэклампсии [1, 8, 22, 123, 145, 208].

Период гестации связан с различными физиологическими особенностями, включающими изменение гормонального статуса, иммунологической толерантности [19, 96, 116, 144], изменение свойств цервико-вагинального отделяемого [111, 129], что приводит к преобразованию структуры и состава микробного сообщества, формируя микробиом, отличный от такового у небеременных женщин. В норме видовое разнообразие влагалищной микробиоты во время беременности значительно сокращается, характеризуется более высокой метаболической активностью и отличается относительной стабильностью [165], колонизируя влагалище, как правило, одним из видов *Lactobacillus spp.* (*L. iners*, *L. jensenii*, *L. gasseri*, *L. crispatus*). Доминирование в вагинальном микробиоме *L. iners* ассоциировано с быстрым изменением микробиологической среды, схожим с

бактериальным вагинозом, что обусловливается ее лучшей адаптацией к высоким значениям pH [110, 209] и может являться прогностическим маркером при определении всех рисков прерывания беременности на любом этапе [166].

Дисбаланс вагинальной микробиоты, сопровождающий различные ИППП, а также бактериальный вагиноз (БВ) и аэробный вагинит (АВ) приводят к еще большему сокращению протективных лактобактерий, а имеющиеся в арсенале лечения антибактериальные препараты в различных видах обладают высокой эффективностью в отношении возбудителей, однако ограничивают действия врача в течении первого триместра гестации [4, 10].

Несмотря на интенсивное развитие медицинской науки, расширяющей представления о патофизиологии ранних репродуктивных потерь [33, 71, 81, 145], появление широкого спектра диагностических и прогностических возможностей, лечебно-диагностическая стратегия ведения пациенток с угрожающим самопроизвольным выкидышем остаётся неизменной на протяжении многих десятилетий. Вероятно, поиск и внедрение в рутинную практику новых диагностических тестов для своевременного выявления и устранения «управляемых» причин ранних акушерских потерь, а также установление высокоточных прогностических маркеров, позволяющих предсказать вероятность неизбежного спонтанного аборта, может явиться резервом увеличения количества живорождённых детей и оптимизировать усилия по пролонгированию «неперспективных» беременностей.

Степень разработанности темы исследования

В последние годы наблюдается расширение возможностей клинической лабораторной диагностики. Широкое применение в гинекологической практике молекулярно-биологических методов для выявления представителей вагинальной микробиоты позволяет детально изучить состав цервико-вагинального локуса и возможных нозологий, нарушающих «микробиологический гомеостаз» [21, 44, 177]. В последние десятилетия накоплено много материалов о частоте встречаемости типов вагинальных лактобактерий и их протективной роли в

отношении гестационного процесса [45, 165, 219], однако практическая значимость различных научных тестов до сих пор не определена.

Молекулярно-биологическое тестирование, основанное на определении микроорганизмов, ответственных за развитие инфекций органов репродукции (ИППП, БВ, АВ, вульвовагинальный кандидоз [ВВК]) [29–31, 35, 42, 43], а также видовая идентификация лактобактерий дают возможность определить патогенез влагалищных инфекций, вызванных нарушением баланса между оппортунистической и нормофлорой, что позволит существенно продвинуться в диагностике и ведении пациенток в ранние сроки беременности для улучшения репродуктивных исходов.

Цель исследования

Улучшение перинатальных исходов с учётом определения рисков инфекционно-индуцированного спонтанного выкидыша.

Учитывая цель настоящего исследования, сформулированы следующие **задачи**:

1. Провести сравнительный анализ анамнестических, медико-биологических, клинико-лабораторных показателей гомеостаза у здоровых беременных и у женщин с угрожающим выкидышем с целью определения влияния хронических инфекционных заболеваний матери на течение I триместра.

2. Определить прогностическую точность стандартного метода микроскопии в сравнении с методом амплификации нуклеиновых кислот (ПЦР в реальном времени) в диагностике инфекционных заболеваний нижних отделов женского репродуктивного тракта.

3. Оценить распространённость инфекций нижних отделов репродуктивного тракта у женщин с физиологическим течением I триместра и с угрозой прерывания беременности для определения их роли в генезе раннего спонтанного выкидыша.

4. Изучить взаимосвязь между отдельными представителями семейства *Lactobacillus spp.* и характером течения I триместра беременности, а также исходами гестационного процесса.

5. Разработать алгоритм ведения беременных в ранние сроки.

Научная новизна работы

Впервые у беременных обоснована необходимость комплексного обследования пациенток, включающего в себя диагностику различных инфекций органов репродукции и видовое типирование лактобацилл с целью выявления нарушений вагинального микробиоценоза в ранние сроки гестации с помощью молекулярно-биологического метода (ПЦР в реальном времени) как наиболее чувствительного и специфичного для определения инфекционных нозологий/синдромов нижних отделов половой системы. Определена роль патологических состояний микробиоты влагалища, перенесенных в I триместре (бактериальный вагиноз, аэробный вагинит, ИППП, смешанные инфекции) в сочетании с различными видами доминирующих вагинальных лактобацилл в генезе угрожающего и свершившегося спонтанного выкидыша. Изучена роль различных сочетаний условно-патогенных представителей вагинального микробного сообщества и их концентрация, надежно указывающие на вероятность досрочного завершения гестации. Выявлен тип и минимально значимое содержание вагинальных лактобактерий, надежно предсказывающих потерю беременности.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретически обосновано использование молекулярно-биологического метода для верифицирования инфекций органов репродуктивного тракта с целью расширения инфекционного скрининга беременных. Выявленные комбинации микроорганизмов вагинального локуса позволяют выделить группу риска потенциально неблагоприятных исходов гестации. Данные диссертационного исследования позволяют усовершенствовать диагностический поиск инфекционно-воспалительных заболеваний цервико-вагинального локуса в ранние сроки гестации за счёт выявления потенциально модифицируемых факторов риска невынашивания беременности. Полученные результаты в ходе исследования могут быть использованы для развития профилактического направления и внедрения в практику врачей-клиницистов для раннего выявления, своевременной диагностики

и лечения заболеваний беременных с целью предупреждения преждевременного завершения беременности и улучшения перинатальных исходов.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа выполнена в формате проспективного сравнительного рандомизированного наблюдательного исследования с применением стандартных и специальных методов диагностики с последующей оценкой результатов после родоразрешения/завершения беременности. Исследование построено с соблюдением принципов доказательной медицины (отбор, анкетирование пациенток, статистическая обработка данных) и с учётом биомедицинской этики.

Положения, выносимые на защиту:

1. Инфекционные причины лидируют среди прочих хронических соматических заболеваний у женщин с угрожающим ранним спонтанным выкидышем, что позволяет выделить группу риска на прегравидарном этапе и в ранние сроки беременности.
2. Наиболее надежным способом, позволяющим оценить комплексное состояние вагинальной микробиоты во время гестации, является метод амплификации нуклеиновых кислот (ПЦР в реальном времени), который включает в себя верификацию основных инфекционных нозологий/синдромов (бактериальный вагиноз, аэробный вагинит, вульвовагинальный кандидоз, инфекции, передаваемые половым путём) с одновременной детекцией наиболее распространенных типов вагинальных лактобацилл.
3. Благоприятное течение гестационного процесса обуславливается низким микробным разнообразием условно-патогенной флоры, а также сокращением количества видов *Lactobacillus spp.* с преобладанием в вагинальном биотопе *L. crispatus*.
4. Повышение концентрации во влагалищном образце *L. iners* свыше 7,44 ГЭ/мл является надежным предиктором развития раннего спонтанного выкидыша (чувствительность 71,4% и специфичность 92,6%), что позволяет выделить женщин групп высокого риска.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность полученных результатов обеспечена теоретическим анализом проблемы и подробным изучением научных публикаций по теме диссертационного исследования, репрезентативным объёмом выборок обследованных пациентов и достаточным количеством выполненных наблюдений с использованием современных методов лабораторной диагностики и статистическим анализом данных с использованием программы Statistica 8.0 и MS OfficeExcel 2010.

Апробация результатов исследования

Основные положения научно-исследовательской работы доложены и обсуждены на: 28-м национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 05-08 апреля 2021 г); VI Междисциплинарном Саммите «Женское здоровье» (Москва, 23-25 мая 2022 г.)

Апробация диссертационной работы состоялась на совместной научно-практической конференции сотрудников кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, врачей гинекологического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения городской клинической больницы № 1 им. Н. И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы 17 мая 2022 года, протокол № 9.

Личное участие автора

Диссертант принимал непосредственное участие в выборе направления исследования, сборе и обработке клинических данных, проведении статистического анализа и интерпретации полученных результатов. Автор участвовал в подготовке к публикации печатных работ по теме исследования.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют шифру специальности 3.1.4/ Акушерство и гинекология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 3 и 4 паспорта специальности 3.1.4.

Реализация и внедрение результатов работы в практику

Полученные данные внедрены в практическую деятельность гинекологических отделений ГБУЗ ГKB № 1 им. Н. И. Пирогова ДЗМ (главный врач – к. м. н. Свет А. В.) и ГБУЗ ГKB им. Ф. И. Иноземцева ДЗМ (главный врач – к. м. н. Макаров А. Э.).

Материалы работы используются в учебном процессе при подготовке студентов, ординаторов, аспирантов и врачей-курсантов на кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета ФGAOY BO PНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликованы 6 печатных работ в научных изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационных работ на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 125 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка цитируемой литературы. Работа иллюстрирована 15 рисунками и 18 таблицами. Список литературы включает 225 публикаций, из них 39 – отечественных авторов и 186 – зарубежных.

Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЕ РАННИХ ПОТЕРЬ БЕРЕМЕННОСТИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Неинфекционные причины раннего самопроизвольного выкидыша

Согласно принятой международной номенклатуре, самопроизвольный выкидыш определяется как самостоятельное прерывание беременности до достижения плодом жизнеспособного гестационного срока 22 недель. Ранняя потеря беременности устанавливается при диагностировании неразвивающегося эмбриона в полости матки либо анэмбрионии или при констатации факта ее нежизнеспособности в течение первых 12 недель гестации. Угрожающий выкидыш определяют при наличии кровяных выделений до 22 гестационных недель [12, 46, 83].

Этиологическая структура ранних потерь беременности, по некоторым данным, выглядит следующим образом: среди причин лидируют хромосомные аномалии (от 41 до 50%) [153]. Генетические поломки, обнаруженные с помощью хромосомного микроматричного анализа, чаще встречаются в эмбриональном периоде (в сроках 6 недель – 9 недель 6 дней), что составляет 69% в распространенности генетических отклонений, выявленных до 19 недель беременности [164]. В случае спорадического выкидыша такое прерывание беременности может расцениваться как «генетический сброс» эмбриона с повреждениями на геномном уровне и вариант естественного отбора. Исследование абортивного материала в результате самопроизвольной ранней потери в 18% случаев обнаруживало нормальный кариотип, однако присутствовали грубые морфологические нарушения со стороны продукта зачатия, диагностированные при помощи эмбриоскопии [153].

Риск хромосомных анеуплоидий в результате aberrаций прогрессивно возрастает по мере увеличения возраста матери [102], что является одним из ведущих факторов, определяющих исход беременности в ранние сроки. Так, в возрасте

20–30 лет риск самопроизвольного выкидыша составляет 9–17%, 35 лет – 20%, в 40 лет – 40%, в 45 лет – 80% [12, 46, 83].

Предыдущая потеря беременности «на раннем сроке повышает вероятность последующего выкидыша, причем риск последующей потери беременности у женщин с одним самопроизвольным выкидышем в анамнезе составляет 18–20%, после двух выкидышей – 30%, после трёх выкидышей он достигает 43%» [84].

Потенциально предотвратимыми причинами раннего спонтанного выкидыша являются: хронические соматические заболевания матери (антифосфолипидный синдром [АФС], генетические врожденные тромбофилии, заболевания щитовидной железы, некорригированный сахарный диабет, ожирение), аномалии строения внутренних половых органов, травмы ятрогенного характера (инвазивная пренатальная диагностика), а также прием некоторых лекарственных препаратов.

Прогрессивно увеличивающееся число женщин, страдающих избыточной массой тела, позволило ученым выявить связь между ожирением и повышением риска раннего спонтанного выкидыша при естественном зачатии [55, 135]. Таким образом, нормализация индекса массы тела на прегравидарном этапе будет повышать вероятность благоприятного течения беременности и снижать риски невынашивания.

Декомпенсированный гипотиреоз во время беременности, встречающийся в 0,3–0,5% случаев, оказывает выраженное неблагоприятное действие на развивающийся плод, приводя к выкидышам в ранние сроки, преждевременным родам, рождению маловесных детей, а также выраженными отклонениями в интеллектуальном развитии ребенка [187]. Гипофункция щитовидной железы, а именно субклинический гипотиреоз, обнаруживаемый у 2–3% беременных, также считается значимым и модифицируемым фактором риска невынашивания беременности до 20 недель [198]. Хронический аутоиммунный тиреоидит (ХАИТ), который всегда сопровождает данную патологию встречается у 5–15% женщин репродуктивного возраста, что приводит к высоким рискам развития

неблагоприятных исходов беременности [202]. Так, установлено, что ранее начало лечения гипотиреоза снижает частоту ранних репродуктивных потерь [221].

Другой эндокринологической причиной развития раннего спонтанного выкидыша в первом триместре является неконтролируемый сахарный диабет. Увеличение значений гликированного гемоглобина на 1 единицу в первом триместре повышало риск спонтанной потери беременности на 3,1% по сравнению со здоровыми женщинами, а повышение цифр на 4 единицы от нормальных значений было сопряжено с увеличением риска потери беременности на 40% [120].

Влияние гиперпролактинемии на женскую репродуктивную систему реализуется посредством подавления секреции гонадотропинов и влиянием на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось, приводя к ановуляторным циклам и в последствии к бесплодию, встречаясь в 9–17% случаев у женщин с репродуктивными неудачами, включая привычный выкидыш [137]. Результаты клинических исследований показали, что нормализация уровня пролактина с помощью агонистов дофамина улучшала последующие исходы беременности [122].

Одной из самых противоречивых причин ранних потерь беременности считают врождённые тромбофилии, которые ответственны примерно за 20% случаев развития тромбоэмболических осложнений [92]. Тем не менее скрининг на наследственные тромбофилии (в частности, мутация V фактора Лейдена, гена протромбина, белок C, белок S и дефицит антитромбина III) может быть клинически оправдан, когда пациентка имеет личный анамнез венозной тромбоэмболии в условиях фактора риска (например, хирургического вмешательства) или родственника первой линии с известной или подозреваемой тромбофилией высокого риска. С другой стороны, хотя и предполагалась связь между наследственной тромбофилией и потерями беременности, проспективные когортные исследования не подтвердили этого [180].

Антифосфолипидные антитела, среди которых наиболее распространенными являются волчаночный антикоагулянт (LA), антикардиолипидные антитела (aCL) и антитела к β_2 гликопротеину, могут оказывать многогранное влияние на систему гемостаза, повреждая его защитные звенья и активируя прокоагулянтные факторы

и тромбоцитарное звено гемостаза [150]. Сочетание тромботического эффекта и активации локальной воспалительной реакции, включая ингибирование дифференцировки ворсин цитотрофобласта и инвазии цитотрофобласта в децидуальную оболочку, может приводить к ранним репродуктивным потерям, а также к поздним акушерским осложнениям, таким как преэклампсия, эклампсия, плацентарная недостаточность [97, 170, 222].

Идентификация соответствующих антифосфолипидных антител является одним из наиболее спорных вопросов в оценке потери беременности в связи с различной специфичностью и степенью перекрестной активности. В настоящее время международными экспертами признана обоснованность тестирования на антифосфолипидный синдром в случае трёх и более потерь беременности в сроке до 10 недель, а также при наличии индивидуальной истории инсульта в анамнезе и поздних акушерских осложнений в тех случаях, когда исключены анатомические, гормональные и хромосомные патологии со стороны матери и отца [170].

Анатомические аномалии и органические заболевания половых органов матери, такие как миома матки, полипы, внутриматочные перегородки и синехии, нарушающие процесс имплантации и плацентации, могут приводить к ранним репродуктивным потерям [87].

Обзор большого числа исследований показал, что врожденные аномалии матки присутствовали у 4,3% в общей популяции женщин репродуктивного возраста [163]. Наибольшие показатели ранних репродуктивных неудач были зафиксированы в группе женщин с неполной перегородкой матки (44,3% потерь беременности), до 36% потерь беременности у женщин с двурогой маткой и до 25,7% – с седловидной маткой. Несмотря на то, что наличие аномалий развития половых органов и связи с ранней потерей беременности, является дискуссионным вопросом, на этапе подготовки к беременности рекомендуется визуальная оценка с применением современных ультразвуковых и магнитно-резонансных технологий, после чего можно достичь положительного эффекта за счет хирургической коррекции аномалии [13, 87, 163].

Наряду с вышеуказанным, приём сильнодействующих препаратов, психоактивных веществ, алкоголя, курение, ионизирующее излучение также могут являться факторами риска в развитии спонтанного самопроизвольного выкидыша.

Доказано, что курение сигарет оказывает неблагоприятное влияние на формирование и функционирование трофобласта, что было ассоциировано с повышенным риском спорадической потери беременности [175]. Образ жизни, включающий употребление кокаина [61], алкоголя (дозозависимое – до 5 напитков в неделю, причем каждый следующий напиток увеличивает риск выкидыша на 6%) [188] и повышенное потребление кофеина (> 200 мг в день) [38] были связаны с риском выкидыша, что, несомненно, является модифицируемыми факторами и при отказе повышает вероятность благоприятного течения беременности.

Эффективная профилактика неблагоприятных исходов беременности в первом триместре «может быть реализована путем модификации факторов риска, которые включают в себя отказ от вредных привычек и эмбриотоксических препаратов, нормализацию ИМТ, коррекцию нутритивного статуса, компенсацию хронических заболеваний, а также своевременную диагностику и лечение различных инфекций» [8].

1.2. Инфекционные факторы раннего спонтанного выкидыша

На инфекционный фактор невынашивания беременности в ранние сроки приходится до 15% всех неблагоприятных исходов гестации, и включает в себя не только бактериальные, но также и вирусные, и протозойные заболевания [40]. Инфекции органов репродукции занимают «лидирующее положение в структуре гинекологической заболеваемости и являются наиболее частой причиной нарушения репродуктивного здоровья женщин» [40]. «Актуальность проблемы влияния инфекции на течение беременности в I триместре, ее развития, объясняется высоким уровнем инфекционной заболеваемости беременных, предшествующей и приводящей к развитию различной акушерской патологии» [96]. Существует доказательство того, что инфекции репродуктивного тракта могут составлять до 15% ранних выкидышей и до 66% поздних потерь беременности. Тем

не менее существующие алгоритмы диагностики и лечения имеют ряд ограничений ввиду низкой диагностической точности и невозможности применения определенных групп препаратов в ранние сроки [96].

В структуре инфекционных заболеваний репродуктивного тракта выделяют: бактериальный вагиноз (БВ) (30–40% случаев), аэробный вагинит (АВ) (20–30%), ИППП (5–10%), вульвовагинальный кандидоз (ВВК) (20–30%) [159, 178]. «Значительную часть (до 30%) инфекций влагалища составляют микст-инфекции. Возбудители смешанных инфекций усугубляют общее течение заболевания и осложняют лечение. Манифестация одной нозологии (например, ВВК) может наблюдаться после менеджмента другой (например, БВ), что выражается в клиническом рецидиве и обуславливает проведение нового курса лечения. Отдельные «классические» диагностические тесты (критерии Амсея и Ньюджента) не позволяют диагностировать несколько заболеваний одновременно, соответственно, диагностика и лечение должны носить комплексный характер» [182]. Массивная эндотоксинемия, сопровождающая острый бактериальный процесс во время беременности, может быть причиной эмбриональной резорбции, выкидыша, задержки роста и антенатальной гибели плода, а также «больших акушерских синдромов», таких, как преждевременные родов, преэклампсии [8, 19, 58, 136, 145, 166].

1.3. Общие механизмы инфекционно-обусловленных ранних потерь беременности

Основными механизмами инфекционно-обусловленных ранних потерь беременности являются воздействие токсинов и цитокинов, вызывающих сокращения матки и повреждения фетоплацентарного барьера, возникновение несовместимых с жизнью пороков развития плода под воздействием инфекционных агентов или непосредственное инфицирование плода и завершение беременности. Наряду с этим, прямое инфицирование хориона/плаценты нарушает ее функционирование, приводит к развитию хорионамнионита, который вызывает

прерывание беременности в первом триместре и, возможно, внутриутробную гибель плода [145, 154].

Бактерии, вирусы и простейшие используют различные механизмы для заражения тканей плода и матери. Наличие в организме женщины активного инфекционного процесса может нарушить иммунный баланс и привести к повреждающему действию на любом этапе: начиная от инвазии бластоцисты, заканчивая плацентацией. Индукция воспалительного процесса инфекционными агентами вызывает активацию иммунных клеток эндометрия, что может привести к чрезмерной реакции организма матери в ответ на инвазию трофобласта и вызвать раннюю потерю беременности [76]. Данное приспособление связано с активным рекрутированием в эндометрий макрофагов и Т-клеток, которые вырабатывают большое количество провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6 и TNF- α), участвующих в локальном процессе [218].

Таким образом, основными механизмами, с помощью которых инфекционные агенты могут вызывать нарушение течения беременности, являются:

- 1) выработка токсинов и цитокинов, которые вызывают сокращения матки или повреждают фетоплацентарный барьер;
- 2) внутриутробная инфекция, приводящая к гибели плода или опасным для жизни порокам развития (чаще характерная для вирусных инфекций);
- 3) инфицирование плаценты с последующей плацентарной недостаточностью и гибелью плода;
- 4) хронический инфекционный эндометрит, препятствующий имплантации продукта зачатия;
- 5) амнионит, который вызывает ранние выкидыши и преждевременные роды.

Необходимы дальнейшие исследования, поскольку понимание точных механизмов, лежащих в основе инфекционно-обусловленных ранних спонтанных выкидышей, может привести к эффективному лечению и, следовательно, профилактике с последующим улучшением перинатальных исходов.

1.4. Инфекции, передаваемые половым путём как причина репродуктивных неудач

«Инфекции, передаваемые половым путём (ИППП), являются наиболее распространенной проблемой общественного здравоохранения» [6] из-за потенциально разрушительных репродуктивных последствий, включая воспалительные заболевания тазовых органов (цервицит, эндометрит, сальпингит, пельвиоперитонит), бесплодие, ранние и поздние потери беременности, послеродовые осложнения и внематочную локализацию плодного яйца [41, 52, 68, 69, 96, 118, 119, 133, 138, 169, 171, 199, 214]. В Российской Федерации заболеваемость хламидийной инфекцией (ХИ) в 2018 году составила «33,4 случаев на 100.000 населения у лиц в возрасте старше 18 лет» [20], гонококковой инфекцией (ГИ) 8,7 на 100 000 населения [14], трихомониазом – 52,7 на 100 000 в возрасте 18 лет и старше [15], частота выявления *M. genitalium* составляет 7–10% у женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ) [16] и у 10–30% женщин с клинически выраженным цервицитом [105, 193].

Понимание взаимосвязи между ИППП и неблагоприятными последствиями, затрагивающими репродуктивную систему, имеет важное значение для улучшения программ охраны здоровья матери и ребенка. Скрининговые программы, проводимые во время беременности, разнятся в разных странах. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), IUSTI, CDC рекомендуют тестирование только групп высокого риска заражения, пациенток, предъявляющих специфические жалобы, либо женщин с ВЗОМТ в анамнезе, однако такой подход может упускать от 20 до 70% всех случаев ИППП [17, 39, 130, 200, 214].

Российские Клинические рекомендации диктуют необходимость забора влагалищного отделяемого у беременных при первом визите для дальнейшего микроскопического исследования на *N. gonorrhoea* и *T. vaginalis* и не одобряют рутинный скрининг с помощью молекулярно-биологических методов исследования, исключение составляют женщины, предъявляющие жалобы на вагинальные выделения или с воспалительным характером мазка, что может упускать значительную долю инфицированных бессимптомных пациенток. Рутинное

тестирование не рекомендовано также для выявления ХИ и инфекции, вызванной *M. genitalium*, за исключением женщин групп высокого риска наличия данных инфекций, появлении неспецифических жалоб на изменение характера влагалищных выделений, появления дизурических расстройств и при воспалительном характере вагинального мазка [17].

1.4.1. Особенности течения хламидийной инфекции

Патологические последствия, к которым приводит персистенция *Chlamydia trachomatis* в репродуктивном тракте, направляет ученых на поиски возможных патогенетических механизмов развития и поддержания инфекции. Являясь грамотрицательным облигатным внутриклеточным паразитом, *C. trachomatis* поражает исключительно ткани и органы человека. В женском организме патоген способен избегать разрушения врожденной и адаптивной иммунной системой хозяина, а также путем аутофагии мигрировать в верхние отделы половых путей и вызывать хроническую инфекцию, приводя к развитию различных осложнений, в том числе раннего спонтанного выкидыша [47, 94, 112, 134].

Цикл развития *C. trachomatis* включает в себя инфекционную внеклеточную форму, которая называется элементарным тельцем (ЭТ), ранее описываемую как метаболически инертную, но недавние исследования выявили активный биосинтез и метаболизм в ЭТ, которые связываются с протеогликанами эпителиальных клеток, а затем взаимодействуют с широким спектром рецепторов [149]. Проникая в клетку, ЭТ трансформируются в неинфекционную реплицирующую форму организма, называемую ретикулярным тельцем (РТ), которое использует питательные вещества в цитоплазме хозяина и размножается путем бинарного деления. Когда клетка достигает критического объема, совпадающего с уменьшением пула питательных веществ и АТФ, происходит преобразование РТ обратно в ЭТ [37, 113]. ЭТ высвобождаются во внеклеточную среду и прикрепляются к соседним эпителиальным клеткам, где они инициируют еще один круг инфекционного процесса. Цитокин IL-1 α , высвобождаемый при лизисе эпителиальных клеток, может усиливать воспалительный ответ, стимулируя

дополнительную продукцию цитокинов за счет цитокинового каскада. Эти данные легли в основу «клеточной парадигмы хламидийного патогенеза» Ричарда Стивенса. Стивенс выдвинул теорию, что «воспалительные процессы вызваны инфицированными клетками хозяина, что объясняет хроническое воспаление и что способствует поддержанию инфекции, клеточной пролиферации и образованию спаек» [185].

У части инфицированных женщин микроорганизмы восходящим путем мигрируют в полость матки и маточные трубы, где они проявляют свои уникальные характеристики для инициирования и поддержания хронической инфекции. Следует отметить, что иммунные реакции, которые защищают женщин от инфекции половых путей *C. trachomatis* и предотвращают миграцию в верхние отделы половых путей, могут не совпадать с результатами, полученными на экспериментальных животных, и, таким образом, остаются невыясненными [207].

Ингибирование апоптоза в клетках, инфицированных хламидиями, является механизмом, способствующим выживанию этого патогена [114]. *C. trachomatis* способна оставаться в организме, несмотря на гуморальные и клеточные иммунные реакции организма, отчасти благодаря своей способности переходить в нерепликативное персистирующее состояние [216]. Эти стойкие формы РТ, подвергаясь физиологическому стрессу, повышают экспрессию hsp60 (белок теплового шока 60) и высвобождают этот белок во внеклеточную среду [157].

Были описаны конкретные гомологии с хламидийными и человеческими белками hsp60 [158].

Таким образом, после сенсibilизации лимфоцитов женщины к хламидийному hsp60 последующее присутствие других бактерий, продуцирующих hsp60, в маточных трубах может вызвать реактивацию сенсibilизированных hsp60 лимфоцитов и еще больше усугубить разрушение тканей. Этот механизм объясняет то, что у 30% женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза данный бактериальный патоген не обнаруживается [68].

В проведенных исследованиях показано, что у женщин с трубно-перитонеальным фактором бесплодия, планирующих ЭКО (экстракорпоральное

оплодотворение) и перенос эмбрионов, обнаружение хламидийного hsp60 снижает успех после этой процедуры. Hsp60 является одним из первых белков, экспрессируемых эмбрионами на ранней стадии [181] и доступен для связывания с антителами. In vitro было показано, что добавление хламидийного hsp60 к клеточной линии трофобласта индуцирует апоптоз. Таким образом, это наблюдение позволяет предположить, что наличие стойкой хламидийной инфекции у некоторых женщин и высвобождение хламидийного hsp60 могут индуцировать апоптоз трофобластов, способствовать прерыванию беременности, нарушая формирование плаценты.

По результатам проведенных исследований выявлено, что *C. trachomatis* ассоциирована с 2-кратным повышением риска раннего самопроизвольного выкидыша [43, 53].

Более поздние работы подтвердили ассоциацию наличия *C. trachomatis* в репродуктивной системе с развитием раннего прерывания беременности и обозначили метод ПЦР как золотой стандарт в диагностике ХИ [51].

Последние данные мета-анализа 2020 года поставили под сомнение вероятность предыдущих исследований. Так, с помощью статистического анализа девяти проведенных работ было обнаружено, что ХИ не увеличивает риски раннего спонтанного выкидыша (ОШ = 1,231; 95%-й ДИ 0,990–1,530; $p = 0,062$), и развития хориоамнионита (ОШ = 1,301; 95%-й ДИ 0,924–1,833; $p = 0,132$), наряду с этим является надежным предиктором преждевременных родов (ОШ = 1,734; 95%-й ДИ 1,295–2,321; $p < 0,001$), преждевременного разрыва плодных оболочек (ОШ = 2,822; 95%-й ДИ 1,333–5,973; $p = 0,007$) и мертворождения (ОШ = 1,585; 95%-й ДИ 1,219–2,062; $p = 0,001$) [104].

1.4.2. Особенности течения гонококковой инфекции

Среди женщин гонококковая инфекция (ГИ) обычно протекает бессимптомно (50%) или может не вызывать специфических симптомов до тех пор, пока не возникнут осложнения (например, развитие ВЗОМТ) [93].

Симптомы, которые могут предъявлять пациентки с ГИ заключаются в увеличении количества влагалищных выделений (50%), болях в нижних отделах живота (25%), дизурических расстройствах (10–15%), в редких случаях межменструальных кровяных выделениях и обильных менструациях [200].

Возбудитель ГИ – грамотрицательный диплококк, «окруженный капсулоподобным образованием, вследствие чего обе его части не соприкасаются между собой. При электронно-микроскопическом исследовании у гонококка различают пили – тонкие нити, обуславливающие его вирулентные свойства и передачу генетической информации. Гонококки способны переходить из непилерованного в пилерованное состояние и обратно в зависимости от экспрессии генов пилей, которая регулируется различными типами гонококковых протеинов (протеин I: гонококки с протеином IA чаще ассоциируются с диссеминированной гонококковой инфекцией, а с протеином IB – с резистентностью к антибактериальным препаратам, протеин II, способствующий лучшему прикреплению гонококков друг к другу и к различным типам эпителиальных клеток, протеин III, снижающий бактерицидную активность сыворотки крови путем экспрессии блокирующих антител)» [152]. «Гонококки прочно фиксируются на эпителиальных клетках слизистой оболочки с помощью пилей и участков локализации протеина II и достигают подэпителиальной соединительной ткани через межклеточные пространства, вызывая воспалительную реакцию, сопровождаемую высвобождением провоспалительных цитокинов (ФНО- α , IL-1, IL-6, IL-8) с последующим выделением содержащего гонококки гнойного экссудата» [127]. «У женщин возбудитель ГИ поражает клетки цилиндрического эпителия цервикального канала, распространяется по слизистой оболочке половых органов или по лимфатическим сосудам в более отдаленные отделы репродуктивного тракта: маточные трубы, яичники и т. д. Изучен вариант ретроградного заноса гонококков в полость матки при ее антиперистальтических движениях» [152]. Для роста и развития *in vivo* гонококку необходимо железо, которое он приобретает путем экспрессии специфических транспортных систем, которые удаляют железо из человеческих железосвязывающих белков, включая

трансферрин, лактоферрин и гемоглобин. В этой связи представляет интерес тот факт, что менструации связаны с повышенным риском развития инфекции [115, 142], а также наличие кровяных выделений при угрожающем выкидыше.

Клинические проявления ГИ у женщин с большей вероятностью останутся незамеченными, более того, симптомы являются неспецифичными, поскольку обильные выделения из влагалища могут быть ошибочно приняты за бактериальный вагиноз, вульвовагинальный кандидоз, гормональные нарушения или физиологическую лейкоорею [108]. Эти клинические данные согласуются со способностью гонококка уклоняться от иммунной системы хозяина, что в дальнейшем нашло подтверждение в проведенных исследованиях. Анализ цервикальной слизи инфицированных женщин выявил отсутствие провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6 и IL-8 по сравнению со здоровыми [156, 168], что свидетельствует об отсутствии фульминантной воспалительной реакции в ответ на инфекцию. ГИ «приводит к развитию инфильтративных и дегенеративных процессов слизистой оболочки органов репродуктивной системы. При хроническом течении заболевания наряду с экссудативными изменениями определяются пролиферативные явления: воспалительные инфильтраты в субэпителиальном слое приобретают очаговый характер, цилиндрический эпителий на отдельных участках трансформируется в многослойный плоский и нередко в ороговевающий, исходом чего может стать рубцовая атрофия ткани» [184].

В настоящее время «золотым стандартом» «диагностики ГИ является метод, основанный на амплификации нуклеиновых кислот (NAATs), которые обладают высокой чувствительностью (> 95%) и специфичностью (98–99,7%)» [54] как в группе бессимптомных носителей, так и у пациентов, предъявляющих жалобы [54, 90, 200, 210, 212]. Рекомендованная Российским протоколом микроскопия отделяемого шейки матки обладает низкой чувствительностью (16–50%) и не рекомендуется для скрининга как Европейским обществом изучения инфекций, передающихся половым путём, так и ВОЗ [54, 210] ввиду упущения реальных случаев заражения и развития неблагоприятных исходов беременности.

1.4.3. Трихомоноз и неблагоприятные исходы беременности

Урогенитальный трихомониаз остается одной из самых распространенных невирусных инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). От 70 до 85% инфицированных могут не предъявлять симптомы, связанные с заболеванием, либо отмечать незначительные изменения в привычном состоянии, что способствует персистенции возбудителя в репродуктивном и мочевом тракте от нескольких месяцев до нескольких лет [196].

Специфические жалобы, которые могут предъявлять женщины заключаются в обильных пенистых выделениях из влагалища, желто-зеленого цвета с неприятным запахом, которые могут вызывать раздражение вульвы [179].

T. vaginalis – одноклеточный микроорганизм, относится к типу простейших и является «облигатным паразитом, получающим важнейшие питательные компоненты из секрета половых путей путем фагоцитоза эпителиоцитов, симбиотных и условно-патогенных микроорганизмов. Трихомонады обладают тропизмом к плоскому эпителию. При инфицировании, попадая на слизистую оболочку, *T. vaginalis* совершают активные движения» [125]. Затем, благодаря белкам адгезии (AP65, 120, 51 и другие), которые расположены на поверхности паразита и секретируются во внеклеточную среду, прикрепляются к клеткам хозяина, с последующим повышением экспрессии IL-8 [125], а также к эритроцитам, используя для своей жизнедеятельности богатые железом гем и гемоглобин [50, 86].

Персистенция инфекции приводит к появлению специфичных антител в сыворотке крови [172], таким образом, приводя к инициированию приобретенных иммунных реакций. Несмотря на взаимодействие иммунной системы человека с *T. vaginalis*, существует мало доказательств того, что здоровый организм может предотвратить инфекцию.

«У женщин трихомонады, как правило, инфицируют слизистую оболочку влагалища и экзоцервикса, реже – цервикального канала, уретры, парауретральных и вестибулярных желез, мочевого пузыря, маточных труб» [15, 214].

Упущенные случаи реальной трихомонадной инфекции связаны с недостатками интерпретации лабораторных образцов. Так, доказано, что микроскопическое исследование эффективно только при рассмотрении нативного мазка (в течение первых 10 минут), так как трихомонады быстро теряют свою подвижность и затрудняется их идентификация [124]. Чувствительность данного метода наиболее высока у женщин, предъявляющих жалобы на патологические влагалищные выделения, но все равно остается достаточно низкой по сравнению с другими методами и остается в диапазоне 45–60% [147]. Европейское общество по диагностике и лечению ИППП рекомендует молекулярно-биологические методы детекции трихомонад, основанные на амплификации нуклеиновых кислот, как наиболее чувствительные (88–97%) и специфичные (98–99%) для данной нозологии [173].

Лечение беременных с установленным диагнозом «Трихомониаз» должно проводиться на любом сроке гестации, причем разница в дозировании и режимах терапии не отличается от таковой у небеременных пациенток [214]. По данным Кохрейновского обзора 2011 года было обнаружено, что метронидазол эффективен в лечении трихомониаза при приеме женщинами во время беременности, но может нанести вред ребенку в связи с преждевременными родами [100].

Работы, включенные в обзор, имеют ряд ограничений. В одном рандомизированном исследовании беременных с бессимптомным трихомониазом не было отмечено существенной разницы в преждевременных родах после лечения, включающего 2 г метронидазола с интервалом 48 часов в течение 16–23 и 24–29 недель беременности по сравнению с плацебо [98], однако выбран нетипичный режим дозирования препарата, что может обуславливать недостатки терапии.

В другом многоцентровом исследовании, включавшем бессимптомных беременных, большинство из которых были инфицированы ВИЧ, сообщалось, что ни трихомониаз, ни его лечение, по-видимому, не влияют на риск преждевременных родов или рождения ребенка с низким весом при рождении [138], что требует проведения более масштабных исследований с правильно

организованным дизайном, исключающем наличие сопутствующих хронических заболеваний, которые могут привести к неблагоприятным исходам гестации.

Высокая распространенность заболевания, а также нередкое его сочетание с другими бактериальными синдромами и вирусными инфекциями [75, 91, 106, 128, 139, 192] диктует необходимость скрининга беременных на трихомониаз, который обладает высокой чувствительностью и специфичностью и, следовательно, позволит избежать ложноотрицательных результатов с целью профилактики заболеваемости беременных и улучшения перинатальных исходов.

1.4.4. Инфекция, вызванная *M. genitalium* как фактор риска неблагоприятного течения беременности

Клиническая картина микоплазменной инфекции не имеет специфических симптомов и может проявляться «примерно через 3 недели, сопровождаясь дизурией, зудом и жжением в области промежности, патологическими слизистогнойными влагалищными выделениями, болями внизу живота» [48]. В 40–75% инфекция протекает бессимптомно [48, 88].

M. genitalium принадлежит к подвижным видам бактерий, не содержащим ригидную клеточную стенку и способным прикрепляться к поверхности эукариотических клеток путем связывания с рецепторами, содержащими нейраминовую кислоту, что обуславливает выраженное цитопатогенное действие и формирование клеточного воспалительного ответа [73].

Кроме того, внутриклеточная локализация микроорганизма обеспечивает *M. genitalium* средство выживания, будучи защищенным от клеточных иммунных ответов и тем самым облегчает поддержание инфекции. Патоген обладает тропизмом к цилиндрическому эпителию, поражая цервикальный канал и уретру, что может приводить к развитию ВЗОМТ и, впоследствии, к невозможности реализовать репродуктивные функции [211].

«Системный и местный воспалительные процессы играют существенную роль в нежелательных исходах беременности. Предполагаемый механизм каскада, благодаря которому это происходит, включает участие бактериальных

эндотоксинов и микоплазменных мембранных липопротеинов [64], приводящих к активной секреции провоспалительных цитокинов [64].

«Эндотоксины и цитокины стимулируют синтез и высвобождение простагландинов, вызывающих продукцию протеаз и других биологически активных веществ, которые, в свою очередь, могут стать причиной неблагоприятного исхода беременности» [121].

«Последствия, вызванные микоплазменной инфекцией, включают в себя преждевременный разрыв плодных оболочек, преждевременные роды, развитие раннего спонтанного выкидыша» [72, 132].

1.5. Аэробный вагинит и перинатальные исходы

Аэробный вагинит (АВ) как самостоятельный диагноз является относительно новым заболеванием (с 2002 года), оценить точную распространенность которого не представляется возможным ввиду пробелов в лабораторной диагностике. По данным разных авторов [77], частота встречаемости АВ колеблется в пределах от 5 до 25%, причем среди беременных и небеременных женщин составляет 13% и 4–8% соответственно [74, 78].

Чаще всего АВ проявляется гнойными выделениями, атрофией слизистой оболочки и местной воспалительной реакцией, сопровождающейся ощущением зуда, жжения, присоединением дизурических расстройств, от 10 до 20% случаев протекают бессимптомно. Количество лактобактерий в вагинальном секрете уменьшается, в связи с чем растет значение pH. При этом состоянии преобладают условно-патогенные аэробные микроорганизмы, такие как *E. coli*, стрептококки группы В и золотистый стафилококк [74, 77, 78].

Проведенные исследования позволили выявить взаимосвязь локальной воспалительной реакции вагинального локуса и амниотических оболочек, связанной с активной продукцией провоспалительных цитокинов с развитием неблагоприятных исходов беременности, вызванных истмико-цервикальной недостаточностью в 20–24 недели гестации [79] и, как следствие, трёхкратным увеличением вероятности преждевременных родов, развитием хориоамнионита,

и шестикратным риском преждевременного разрыва плодных оболочек [63, 103, 107]

Нарушение течения ранних сроков беременности продемонстрировано в работе Deb K. и соавт. в 2004 г, где показано влияние на нарушение имплантации липополисахарида (ЛПС), полученного из *E. coli* [71].

Более поздние осложнения беременности связаны с обнаружением в амниотической жидкости и образцах плацентарной ткани условно-патогенных аэробных бактерий [176, 204].

Согласно Российским клиническим рекомендациям, всем беременным проводится микроскопия вагинального отделяемого при первом визите, однако «золотым стандартом» признана микроскопия нативного мазка с подсчетом условных патогенов и лактобациллярной флоры с последующим определением образцов ДНК микроорганизмов. «Пробелы» в диагностике такого грозного синдрома могут нарушать течение гестации и приводить к отсутствию интервенций со стороны акушеров-гинекологов.

1.6. Бактериальный вагиноз как фактор риска неблагоприятного течения гестации

Бактериальный вагиноз (БВ) относится к наиболее распространенным причинам патологических влагалищных выделений у женщин репродуктивного возраста. Являясь, по своей сути, дисбактериозом влагалища, он характеризуется чрезмерным ростом преимущественно анаэробных организмов (например, *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella spp.*, *Atopobium vaginae*, *Mycoplasma hominis*, *Mobiluncus spp.*) при одновременном снижении лактобациллярной флоры. БВ не является инфекцией, передаваемой половым путем, но тем не менее наличие этого заболевания связывают с сексуальной активностью. Точная этиология БВ до сих пор остается предметом интереса, однако современные данные свидетельствуют о том, что образование биопленки *G. vaginalis* играет важную роль в переходе от нормальной вагинальной флоры к БВ [174].

При БВ нормальная микробиота влагалища, состоящая из продуцирующих перекись водорода и молочную кислоту лактобацилл, замещается *G. vaginalis*, *M. hominis*, *Mobiluncus spp.* и анаэробными грамотрицательными бактериями, повышаются значения вагинального pH, создавая среду, губительную для протективной части микроорганизмов. «При БВ во влагалище возрастает количество провоспалительных цитокинов (в частности, ФНО α и ИЛ-6), однако запуска развернутого воспалительного ответа при этом не происходит, при заболевании отсутствуют клинические проявления воспаления, лейкоцитоз. Это может означать, что при БВ имеется исходный иммунный сдвиг, препятствующий запуску каскада воспалительных реакций» [4].

«Согласно литературным данным, виды-ассоцианты БВ (*M. hominis* и *Ureaplasma spp.*), как моноагенты определяются примерно в 12–37% случаев, в комбинации с другими патогенными микроорганизмами – в 82–88%» [220]. «На распространенность генитальных микоплазм в популяции влияют возраст, расовая принадлежность, применяемая контрацепция, менструальный цикл и беременность. Похоже, что иммунологические и гормональные изменения во время беременности также оказывают влияние на активизацию микоплазм.

M. hominis и *Ureaplasma spp.* могут являться этиологическим фактором невынашивания беременности, преждевременных родов, нарушения репродуктивной функции, случаев мертворождения и рождения детей с низким весом» [82], однако до настоящего времени остается открытым вопрос, является ли это следствием уже имеющегося бактериального вагиноза, или имеется значимость данных микроорганизмов как моноинфекций [82]. «Несмотря на то, что персистенция *M. hominis* и *Ureaplasma spp.* в репродуктивном тракте женщин часто протекает бессимптомно, они способны вызвать воспалительные процессы при определенных неблагоприятных для макроорганизма условиях. Факторами, провоцирующими развитие инфекционного процесса, могут быть изменение гормонального фона, беременность, роды и ассоциация с другими патогенными микроорганизмами» [220].

По некоторым данным, детекция *M. hominis* и *Ureaplasma spp.* в цервиковагинальном отделяемом беременных первого триместра гестации может являться фактором риска ранних репродуктивных потерь, преждевременных родов, рождения детей с низкой массой тела и случаев мертворождения. Возможно, этот показатель может быть использован в качестве маркера в определении группы риска по развитию патологии беременности [101].

Специалисты Европейской организации по борьбе с инфекциями, передающимися половым путём, не рекомендуют тестирование бессимптомных женщин на *M. hominis* и *Ureaplasma spp.* ввиду их широкой распространенности. Детекция возбудителей и неоднократные схемы антибактериальной терапии создают условия для формирования стойкой антибиотикорезистентности. Как правило, данные виды ассоциированы с другими заболеваниями, требующими проведения антибактериальной терапии, а именно *C. trachomatis*, *M. genitalium* и БВ и элиминируют после проведения лечения [109]. Отсутствие в настоящее время клинических протоколов и исследований с высоким уровнем доказательности в лечении «генитальных микоплазм» при угрозе раннего спонтанного выкидыша оставляет вопрос о влиянии данных возбудителей в генезе ранних репродуктивных потерь открытым.

БВ как значимый синдром в акушерско-гинекологической практике может вызывать серьезные осложнения, к которым можно отнести лёгкую восприимчивость к заболеванию ИППП, невынашивание беременности, хориоамнионит, эндометрит и другие осложнения в послеродовом периоде [21, 27]. Для постановки диагноза БВ при помощи микроскопии используются критерии Ньюджента, Амсея, а также Хея – Айсона. Сложность диагностики при помощи критериев Амсея заключается в отсутствии возможностей для проведения аминного теста, а также низкой выявляемости «ключевых» клеток, что не исключает наличие диагноза. Критерии Ньюджента, широко используемые в клинической практике, оцениваются на основании окрашенных по Граму мазков с последующей бальной оценкой выявленных морфотипов (*Lactobacillus spp.*, *G. vaginalis*, *Bacteroides spp.*, *Mobiluncus*).

В настоящее время «золотым стандартом» верифицирования диагноза «бактериальный вагиноз» является молекулярно-биологическое исследование, основанное на определении соотношения логарифмов ДНК условно-патогенной БВ-ассоциированной флоры (*G. vaginalis*, *A. vaginae*) и лактобактерий [29], которое, однако, не регламентировано соответствующими нормативными документами и выполняется за счёт финансирования самих пациенток.

Нарушение баланса лактофлоры и анаэробных микроорганизмов может приводить к повышению восприимчивости женщин к ВИЧ-инфекции на 60% [65], ИППП (включая гонококковую, хламидийную инфекции, а также трихомониаз) [67], бактериальный вагиноз несет за собой разрушительные последствия для фертильности. Заболевание намного чаще встречается у женщин, имеющих трубно-перитонеальный фактор бесплодия, по сравнению с другими пациентками с иными причинами [203], что подтверждается наличием микробных биопленок, содержащих БВ-ассоциированные микроорганизмы в гистологических образцах маточных труб, удаленных при оперативном вмешательстве [194]. Помимо трубного фактора бесплодия, БВ ассоциирован с развитием ВЗОМТ. В работе Swidzinski и соавт. проведена оценка связи между видами-ассоциантами БВ и развитием воспалительных заболеваний верхних отделов репродуктивной системы. Выполнено исследование 46 образцов эндометрия, полученных при отдельном диагностическом выскабливании по поводу замершей беременности, аномальных маточных кровотечений или полипе эндометрия и 22 образцов маточных труб, взятых при сальпингэктомии по поводу неинфекционных причин, в основном, при внематочной беременности, после чего проведено исследование препаратов методом флюоресцентной гибридизации *in situ*. Общая распространенность БВ в исследуемой когорте пациенток составила 26,5%, а при исследовании гистологических образцов была показана 50% вероятность развития микробных биопленок, в которых доминирующим микроорганизмом являлась *G. vaginalis* в материалах исследуемых женщин с подтвержденным диагнозом БВ. Риск контаминирования БВ-ассоциированными микроорганизмами эндометрия и

маточных труб у женщин с вагинальной инфекцией был повышен в 5,7 раз по сравнению со здоровыми пациентками [189].

Нарушения микробного равновесия встречаются как на этапе планирования, так и во время беременности. Российскими и международными экспертами в области инфекций органов репродукции доказано, что дисбиоз вагинальной среды не является причиной отсутствия наступления беременности, однако он может осложнять гестационный процесс, приводя к различным неблагоприятным последствиям [9, 145]. Частота бактериального вагиноза может варьироваться у беременных от 13 до 31%, и ранее заболевание ассоциировалось с поздними выкидышами, впоследствии роль БВ как предиктора доклинической потери беременности [203], а также выкидыша после 13 недель была подтверждена в неоднократно проведенных исследованиях [148]. К осложнениям беременности, вызванным нарушением микробного равновесия, относят повышение рисков невынашивания и преждевременных родов, а также развитие послеродового эндометрита как после естественных родов, так и после оперативного родоразрешения [82, 131, 160, 186]. Ассоциация специалистов репродуктивной медицины советует всем пациенткам, планирующим беременность и имеющим клинически или лабораторно подтвержденный диагноз БВ, пройти лечение перед зачатием с целью нивелирования рисков осложнений гестации [28].

1.7. Особенности вульвовагинального кандидоза

Вульвовагинальный кандидоз как инфекционный воспалительный синдром занимает одну из лидирующих позиций в структуре патологических влагалищных выделений (в том числе дисбиотической и инфекционно-воспалительной природы) и составляет от 20 до 25% среди всех инфекций репродуктивного тракта [18]. Высокий уровень выявления данного заболевания ассоциирован и широким применением антибактериальных и антисептических препаратов, кортикостероидов, а также комбинированных гормональных контрацептивов (КГК). ВВК не представляет прямую угрозу здоровью пациенток, однако частое рецидивирование процесса в значительной мере снижает качество жизни, приводя

к необходимости применения потенциально токсичных препаратов. Особое внимание заслуживает период беременности, который ассоциирован с частыми эпизодами вульвовагинального кандидоза ввиду изменения иммунологической толерантности и доминирования эстрогенов и прогестерона [151]. В настоящее время отсутствуют данные о потенциально негативном влиянии ВВК на течение ранних сроков беременности, однако заболевание может являться причиной преждевременных родов, рождения маловесных детей, развитию пелёночного дерматита у новорожденных [42].

Этиологический фактор ВВК в 90% случаев представлен возбудителем *Candida albicans*, являющимся условным патогеном и нормальным представителем вагинальной микробиоты в низком титре. Некоторые исследователи сообщили о росте распространенности других видов *Candida*, особенно *C. glabrata*, *C. krusei* и *C. parapsilosis* [99], которые нечувствительны к стандартным методам противогрибковой терапии и зачастую связаны с развитием хронического рецидивирующего процесса, а также тяжелого течения заболевания у иммунокомпрометированных лиц. При нарушении «микробиологического гомеостаза» в условиях присутствия факторов риска создаются оптимальные условия для размножения данных возбудителей, что проявляется специфическими жалобами на характерные творожистые выделения из влагалища, зуд, жжение, дизурические расстройства [18, 23, 140].

Диагностика заболевания как моно-инфекции не представляет трудностей и заключается в микроскопическом, молекулярно-биологическом, а при рецидивирующем течении в культуральном исследовании вагинального отделяемого (с целью выбора оптимального антимикотического препарата, к которому чувствителен возбудитель). Необходимость проведения рН-метрии (значения которой при ВВК находятся в нормальном диапазоне значений) при наличии патологического характера вагинальных выделений диктуется частой сопутствующей патологией, например, сочетанием кандидоза с бактериальным вагинозом, который может усугублять течение заболевания и приводить к неоднократным курсам терапии [67].

1.8. Роль лактобактерий в поддержании нормального вагинального микробиоценоза

Вагинальный биотоп на 90% представлен лактобактериями, которые ответственны за постоянство влагалищной среды. Для поддержания кислых значений pH (3,8–4,4) лактобактерии адгезируются на поверхности эпителиальных клеток влагалища, образуют молочную кислоту путем расщепления гликогена, продуцируют перекись водорода, лизоцим и бактериоцины, что стимулирует местный и системный иммунитет путем активации нейтрофилов и макрофагов, образовании иммуноглобулинов, ФНО и интерлейкинов, обеспечивают защиту от облигатных патогенов и формирует неспецифический вагинальный «микробиологический гомеостаз». Таким образом, в процессе своей жизнедеятельности, лактобактерии создают вокруг себя такую среду, в которой реально выжить только приспособленным к таким условиям микроорганизмам [126].

В процессе своего существования, лактобактерии покрывают стенки влагалища, образуя микробные биопленки и, таким образом, создавая колонизационную резистентность. Процесс является полностью эстрогенозависимым, что помогает поддерживать постоянство микросреды и препятствовать адгезии других облигатных и условно-патогенных микроорганизмов [45]. Достаточный синтез гликогена позволяет лактобактериям продуцировать молочную кислоту и пероксид водорода, к наиболее активным представителям которых относят *L. jensenii* и *L. crispatus* [213]. У женщин, которых доминирующими представителями являлись данные виды лактобацилл, отмечалась более низкая восприимчивость к ИППП, в том числе ВИЧ и ВПЧ, инфекциям мочевыделительной системы и БВ, а также с низкой частотой встречались осложнения гестации, такие как ранние потери беременности, преждевременные роды и послеродовые инфекционные осложнения [26, 49, 65, 201]. Относительный пробел в знаниях представляет собой изучение вагинального микробиома в ранние сроки беременности. Сам по себе процесс гестации связан с

различными физиологическими особенностями, включая изменение гормонального статуса, иммунологической толерантности, изменение свойств цервико-вагинального отделяемого [165]. Эти факторы могут приводить к изменениям в структуре и составе микробного сообщества, что приводит к формированию микробиома, отличного от такового у небеременных женщин.

Во время гестации видовое разнообразие влагалищной микробиоты значительно сокращается, отличается относительной стабильностью и характеризуется более высокой метаболической активностью [110]. В период беременности влагалище, как правило, колонизируется одним из видов *Lactobacillus spp.* (*L. iners*, *jensenii*, *gasseri*, *crispatus*), и при физиологическом течении количество данных микроорганизмов увеличивается, достигая наибольшего значения в третьем триместре [209].

В составе микробиоценоза влагалища могут возникать временные изменения, связанные с различными факторами – сексуальная активность, особенности гигиены, стресс, использование антибактериальных и стероидных препаратов, изменение уровня собственных гормонов, физиологически связанное с динамикой менструального цикла [66]. Изменения, которые в норме затрагивают репродуктивный тракт женщин, являются преходящими и при возобновлении условий, к исходной позиции «возвращается и вагинальный микробиоценоз, что подтверждает вывод глобального проекта «Микробиом человека» о том, что вариации микробиоты у одного человека меньше, чем вариации между разными людьми» [197].

«Изменение нормальной микробиоты в сторону преобладания строгих или факультативных анаэробов и значительное снижение лактофлоры вплоть до полного ее исчезновения приводит к БВ, одному из наиболее распространенных заболеваний» [18], сопровождающегося патологическими выделениями из влагалища. Данный полимикробный синдром характеризуется отличительной особенностью – образованием биопленок на поверхности вагинального эпителия, где главенствующую роль играет *G. vaginalis*, помогая удерживать условно-патогенные

микроорганизмы между собой и препятствуя действию противомикробных препаратов [190, 205].

Аналогичным изменениям, сопровождающимся дефицитом лактофлоры, повышенным рН является АВ, но данное состояние характеризуется преобладанием аэробных микроорганизмов (*Escherichia coli*, стрептококк группы В и *Staphylococcus aureus*), развитием симптомов гнойных выделений из влагалища, атрофию эпителия и яркую воспалительную картину [191].

1.9. Видовое разнообразие лактобактерий и их протективная роль в отношении гестационного процесса

Несмотря на важность изучения закономерностей доминирования различных видов лактобактерий в вагинальном биотопе, в настоящее время имеется мало данных об их протективной функции во время беременности, что продолжает оставаться предметом изучения.

В отношении небеременных женщин в 2011 году американский учёный Ravel по результатам проведенного исследования предложил разделить женщин репродуктивного возраста на 5 классов, в зависимости от преобладания бактериальных сообществ: в 4 классах должны преобладать лактобактерии (*L. iners*, *L. crispatus*, *L. gasseri* или *L. jensenii*), а 5-й класс представляет собой облигатные анаэробы на фоне полного отсутствия лактобациллярной микрофлоры (*Gardnerella*, *Atopobium*, *Megasphaera*, *Prevotella*, *Mobiluncus*, *Dialister*, *Peptoniphilus*, *Sneathia*, *Eggerthella*, *Aerococcus*, *Finegoldia*) [161], причем было обнаружено что доминирование во влагалищном биотопе *L. crispatus* обеспечивает самый низкий рН влагалищной среды, являясь одним из самых активных производителей молочной кислоты, что характеризует здоровье вагинальной микрорекосистемы [161]. Низкие значения рН влагалища подавляют колонизацию *G. vaginalis* за счет молочной кислоты, вырабатываемой *L. crispatus*, что позволяет ассоциировать доминирование данного типа лактобактерий с низким риском развития БВ [35, 141], ВИЧ-инфекции, ВПЧ и вируса простого герпеса (ВПГ) 2-го типа [26, 49, 65, 201].

Исследования выборки беременных позволили сделать вывод о благополучном и своевременном завершении гестации (56%) у тех женщин, влагалище которых было колонизировано *L. crispatus* [25]. В другой работе подробно изучался патогенез преждевременных родов, триггером которого являлось токсическое действие липополисахаридов грамотрицательных микроорганизмов, одним из которых является *E. Coli*. Доминирование *L. crispatus* доказано усиливает антимикробные свойства влагалищной среды в отношении исследуемого микроорганизма, предотвращая его негативное влияние на течение гестационного процесса [57, 85]. Доминирование данного вида лактобактерий было ассоциировано с успешной инвазией трофобласта и благополучным течением беременности на ранних стадиях, так, исследование под руководством японского учёного Yoshida в 2021 году *in vitro* выявили потенцирование матриксных металлопротеаз (MMP-1, MMP-2, MMP-9), которые связывают с инвазией трофобласта и плацентацией [219].

Доминирование в вагинальном микробиоме *L. iners* ассоциировано с повышенным риском приобретения ИППП. Микробиота влагалища, в которой доминируют *L. iners*, характеризуется быстрым изменением состава микроорганизмов, сходных с таковым состоянием при БВ, и обнаружение данного вида лактобактерий часто ассоциировано с дисбиозом влагалища [60]. Это может объясняться тем, что *L. iners* лучше адаптируется к условиям, ассоциированным с БВ, в частности к повышенным значениям pH [95]. Геном *L. iners* составляют гены, помогающие данному виду адаптироваться под быстрые изменения окружающей его среды, причем их активная экспрессия происходит в условиях низких значений pH влагалища, а небольшой размер генома *L. iners* позволяет идентифицировать данный микроорганизм как симбионта в отличие от других видов лактобацилл, обитающих во влагалищной среде, демонстрирующих независимую адаптацию и имеющих относительно большие размеры генома [206]. Данные наблюдения доказываются обнаружением вида *L. iners* после проведенного лечения, что подтверждает его динамическое изменение в зависимости от условий внешней среды [209].

Данных в отношении других видов вагинальных лактобактерий и гестационного процесса недостаточно, чтобы однозначно судить об их протективной или негативной роли. По некоторым данным, *L. gasseri* может предрасполагать к возникновению аномальной микрофлоры влагалища [56]. *L. jensenii*, напротив, ассоциируется с повышенной продукцией бактериоцинов, что обеспечивает жесткую межвидовую конкуренцию с другими типами лактобацилл, а также в отношении условно-патогенной флоры. Доминирование во влагалище во время беременности данного вида лактобактерий может являться важной составляющей микробиоты верхних отделов желудочно-кишечного тракта новорожденных [143].

Исследования видовой принадлежности и динамического изменения в своем составе лактобацилл остаются предметом интереса. Продолжаются наблюдения ассоциаций различных видов лактобактерий с исходом гестации, внутриутробным обсеменением трофобласта, распространением бактериального вагиноза и инфекций нижнего отдела репродуктивного тракта, что является далеко не полным списком исследований, для которых требуется проведение видовой идентификации лактобактерий с возможностью исполнения масштабных скрининговых исследований.

Детальное изучение данной проблемы показывает, что в ближайшем будущем манипуляции с вагинальной микробиотой могут изменить подход врачей-клиницистов к охране репродуктивного здоровья и профилактике заболеваний репродуктивной и мочевыделительной систем у женщин. Последующие исследования вагинальной микробиоты, как ожидается, приведут к разработке новых лечебных стратегий, направленных на модуляцию и восстановление «микробиологического гомеостаза» и, в конечном итоге, улучшение репродуктивного здоровья женщин.

Глава 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

2.1. Дизайн исследования

I этап – исследование по типу «случай – контроль», сбор клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных данных.

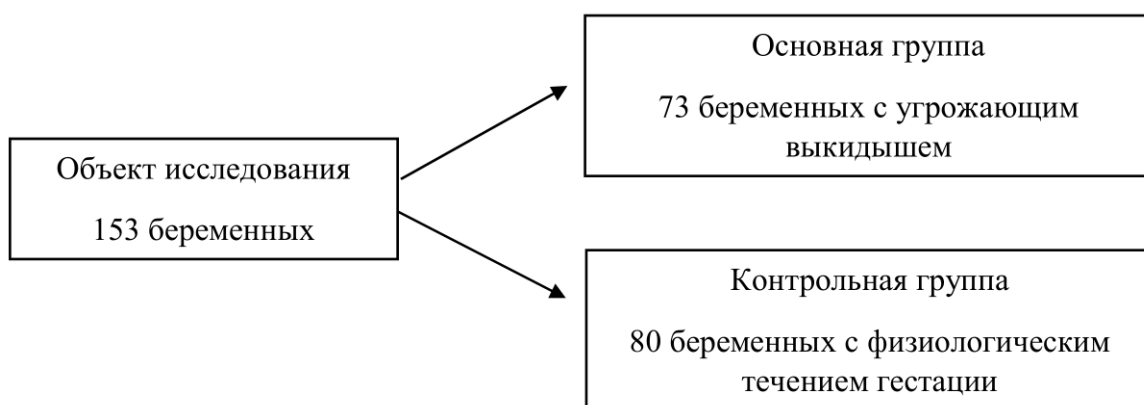


Рисунок 1

II этап – исследование по типу «случай – контроль» с применением специальных лабораторных методов обследования (типирование лактобактерий).

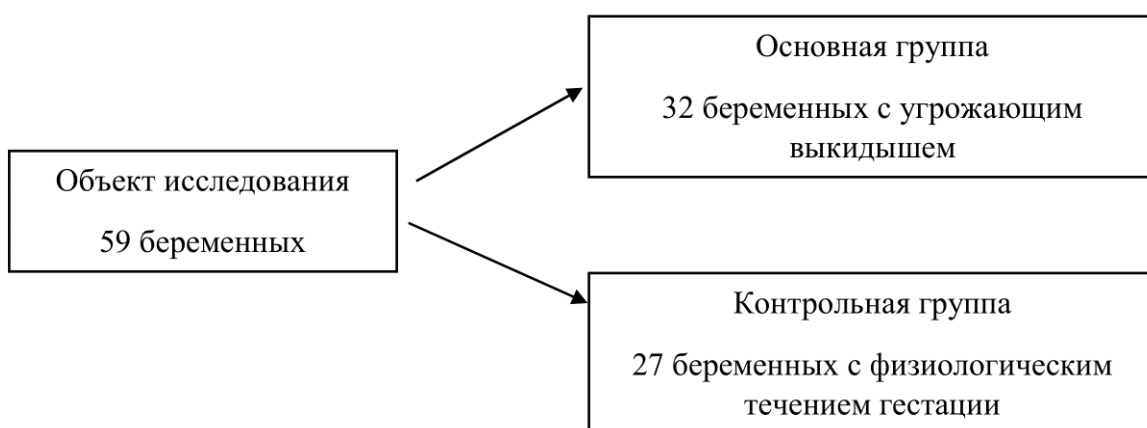


Рисунок 2

III этап – исследование по типу «случай – контроль» с применением специальных лабораторных методик: ретроспективная оценка пациенток в зависимости от исходов беременности.

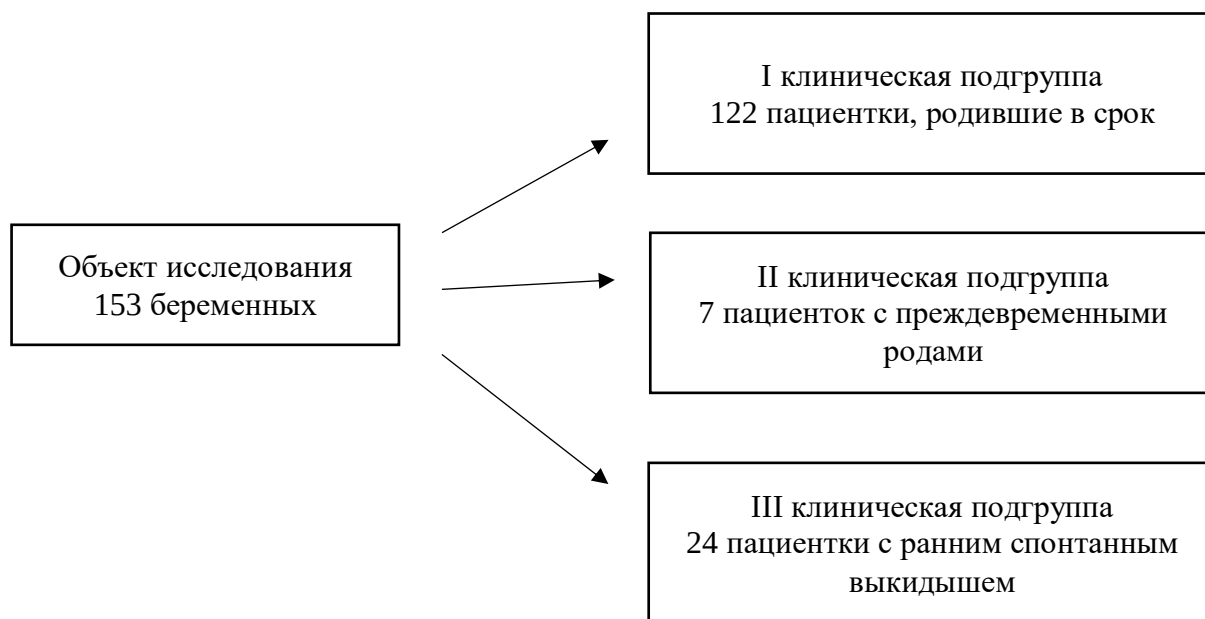


Рисунок 3

2.2. Материалы исследования

Работа выполнена на кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета (заведующая кафедрой – Заслуженный врач РФ, д. м. н., профессор Доброхотова Ю.Э.) ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России.

Клинические разделы работы выполнены на базах кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова (Москва): ГКБ № 1 имени Н. И. Пирогова, ГКБ № 36 им. Ф. И. Иноземцева. Специальные лабораторные исследования выполнены в Лаборатории ООО «НекстБио» (Москва) при непосредственном участии автора.

Дизайн (программа) исследования представлены на Рисунках 1,2,3.

Объектом настоящей работы явились 153 женщины репродуктивного возраста, подписавших добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование проведено в три этапа, которые были реализованы в период с 2019 г. по

2021 г. Все беременные, включенные в протокол, были обследованы в соответствии с приказом Минздрава России от 20.10.2020 № 1130 н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология».

Первый этап исследования проводили на базах ГKB № 1 имени Н. И. Пирогова и ГKB № 36 им. Ф. И. Иноземцева, г. Москва. В соответствии с поставленной целью – рассчитать и провести сравнительную оценку рисков развития угрозы прерывания беременности при воздействии инфекционных факторов, осуществлялся отбор пациенток 73 пациенток с верифицированным диагнозом угрожающего выкидыша в I триместре, госпитализированных в стационар, которые составили основную группу. Анкетирование пациенток проводилось с применением стандартного алгоритма сбора анамнестических данных. Диагноз устанавливался на основании наличия кровяных выделений из половых путей при наличии жизнеспособной маточной беременности, субъективных жалоб на боли внизу живота.

Критерии включения в основную группу:

- 1) возраст > 18 лет и < 35 лет;
- 2) одноплодная маточная беременность;
- 3) срок гестации ≥ 7 недель и ≤ 12 недель беременности;
- 4) подтвержденный диагноз угрожающий выкидыш.

Критерии исключения из исследования:

- 1) беременность, наступившая с использованием ВРТ;
- 2) приём антибактериальных препаратов на момент осмотра или в течение предшествующих 4 недель;
- 3) злокачественные и другие тяжелые экстрагенитальные заболевания;
- 4) ВИЧ-инфекция, сифилис, инфекционные гепатиты;
- 5) наличие факторов, приводящих к угрозе прерывания беременности, кроме инфекционного (привычное невынашивание беременности, аномалии развития половых органов, прием психоактивных веществ, злоупотребление алкоголем и наркотическими веществами).

Контрольную группу составили 80 женщин с физиологическим течением беременности, которые не нуждались (и не находились) в лечении в гинекологическом стационаре и были включены в протокол после постановки на учёт в момент обращения к акушеру-гинекологу. Набор пациенток в контрольную группу проводился в ООО «Медсанчасть № 14» и в клинике «Доктор Озон».

Проводили регистрацию общих сведений о каждой беременной, анамнестических данных, в том числе о предыдущих беременностях, жалоб, данных объективного осмотра и влагалищного исследования в момент госпитализации или обращения к акушеру-гинекологу в момент постановки на учёт, результатов клинико-лабораторной, инструментальной диагностики, а также специальных методов исследования. Рутинные лабораторные тесты, проводимые всем беременным на основании действующего приказа, включали в себя определение клинического и биохимического анализа крови (исследование общего белка, глюкозы, АЛТ, АСТ, мочевины, креатинина, общего билирубина, гормонов крови – ТТГ, Т4), коагулограммы (АЧТВ, фибриноген, ПТВ), определение группы крови и резус-фактора, антител (IgM, IgG) к вирусу краснухи и токсоплазме ВИЧ-1 и ВИЧ-2, HBsAg, IgM, IgG к антигенам вирусного гепатита С, определение реакции Вассермана с целью выявления *T. pallidum*. Функцию мочевыделительной системы контролировали посредством исследования общего анализа мочи. Изучение состояния вагинальной микробиоты проводили путём микроскопической оценки отделяемого женских половых органов. Для верификации диагнозов ХИ, ГИ, трихомониаз, инфекции, вызванной *M. genitalium*, БВ, АВ, ВВК помимо бактериоскопического метода использовали комплексный тест, который «представляет собой мультиплексную ПЦР-систему с определением продуктов реакции в режиме реального времени для диагностики инфекций органов репродукции и сопоставимый по своей диагностической значимости с международными клинико-лабораторными критериями выявления вышеуказанных заболеваний» [8].

Необходимо отметить, что женщины, госпитализированные в гинекологический стационар, прошли лечение, регламентированное

Клиническими рекомендациями «Выкидыш (самопроизвольный аборт)», 2021 [12]. Лечащим врачом был обеспечен лечебно-охранительный режим, назначено медикаментозное лечение микронизированным прогестероном или дидрогестероном с целью пролонгирования беременности, а также назначения ингибиторов фибринолиза с целью купирования обильного влагалищного кровотечения. При своевременном получении результатов вагинального мазка и ПЦР-диагностики с подтвержденным диагнозом (ИППП, БВ, АВ, ВВК или микст-инфекция), пациенткам была предложена терапия, разрешенная к применению в ранние сроки беременности с последующим контролем со стороны акушера-гинеколога.

На втором этапе провели углубленное обследование 59 беременных (из 153, участвующих в исследовании), выбранных методом рандомизации, из которых 32 пациентки принадлежали к основной группе (с явлениями угрожающего раннего спонтанного выкидыша), а 27 пациенток с физиологическим течением первого триместра относились к контрольной группе. С целью выявления видового разнообразия *Lactobacillus spp.* в вагинальном биотопе исследуемых женщин, а также определения потенциально протективных и неблагоприятных для гестационного процесса лабораторных маркеров, провели специальное лабораторное тестирование. Методом амплификации нуклеиновых кислот проведено определение 4 видов лактобацилл вагинального биотопа (*L. crispatus*, *L. iners*, *L. jensenii*, *L. gasseri*) с последующей оценкой совокупности показателей в основной и контрольной группах, а также в зависимости от исходов беременности (III этап).

На третьем этапе в соответствии с поставленной задачей – провести сравнительную оценку состояния вагинальной микробиоты в первом триместре на исходы гестации, проводили ретроспективную оценку срока завершения беременности у пациенток общей выборки. I клиническую подгруппу составили 122 пациентки, родившие в срок, II клиническую подгруппу – 7 пациенток с преждевременными родами и III – 24 женщины с ранним спонтанным выкидышем. Среди 73 пациенток основной группы у 24 беременность завершилась выкидышем,

а у 49 – родами в срок. В контрольной группе роды произошли в 100% случаев (у 80 пациенток). Этот этап мы разделили на две части:

1) сравнительная характеристика состояния вагинальной микробиоты в трёх сравниваемых группах и ее взаимосвязь с исходами беременности;

2) изучение осложнений в послеродовом/послеоперационном периоде и их ассоциация с отдельными синдромами/заболеваниями нижних отделов репродуктивного тракта.

2.3. Методы исследования

Всем женщинам, принявшим участие в исследовании, была проведена общеклиническая диагностика с применением стандартных методик, регламентированных существующими нормативными документами, включая дополнительные лабораторные, функциональные и специальные методы исследования.

2.2.1. Общеклинические методы исследования

Общеклиническое обследование включало в себя подробный сбор анамнеза с помощью стандартного опросника, общее физикальное исследование органов и систем (дыхания, кровообращения, пищеварения, мочевыделительной системы, молочных желез), проведение антропометрии (измерение массы тела, роста, ИМТ). Во время объективного гинекологического осмотра, включавшего осмотр при помощи влагалищных зеркал, оценивали характер выделений, состояние слизистой вульвы, влагалища и шейки матки, регионарных лимфатических узлов. Во время гинекологического исследования производили забор вагинального отделяемого с последующей оценкой вагинальной микробиоты с помощью микроскопического и молекулярно-биологического методов.

Показатели крови (уровни гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, гематокрита, СОЭ, определение лейкоформулы) определяли на гематологических анализаторах «Pentra XL80» фирмы Horiba ABX SAS (Франция), «XP-300» (SYSMEX, Япония), уровни биохимических параметров определяли на

биохимических анализаторах «Dimension» (Siemens, Япония) и «AU2700» (Beckman Coulter, Япония). Исследование системы гемостаза определяли на коагулометрическом анализаторе «ACL ELITE PRO» (Justrumentation Laboratory, США). Иммуноферментные (ИФА) исследования проводили с применением оборудования «Эксперт-Лаб» (СИНТЕКО, Россия), «Immulit 2000XPi» (Siemens, США). Состояние мочевыделительной системы оценивали по общему анализу мочи.

Регистрировали исходы беременности и родов каждой пациентки, в том числе срок и способ родоразрешения и оценивали осложнения в послеродовом периоде.

2.2.2. Бактериоскопия мазков цервико-вагинального отделяемого

Микроскопическое исследование окрашенных по Граму мазков цервико-вагинального отделяемого, полученных из заднебокового свода влагалища, проводили на микроскопах «Olympus CX21FS1» (OLYMPUS, Япония) и «Axiostar» (Carl Zeiss, Германия). При микроскопии окрашенных мазков оценивали морфотипы микробных клеток, наличие и выраженность воспалительной реакции (соответствующей числу лейкоцитов в поле зрения), число эпителиальных клеток, наличие «ключевых» клеток, а также элементов грибов и трихомонад.

«Диагностику БВ проводили с применением метода подсчета трёх морфотипов по Ньюдженту: крупных грамположительных лактобацилл, мелких грамотрицательных *Gardnerella* и *Bacteroides* или грамвариабельных палочек, кокков и коккобацилл, изогнутых грамотрицательных или грамвариабельных палочек – *Mobiluncus*. В зависимости от обнаружения вышеуказанных морфотипов, по каждой позиции, присваивались определенные баллы, которые затем суммировались и подвергались интерпретации. Значение суммы от 0 до 3 расценивалось как нормоценоз, от 4 до 6 как промежуточный вариант, от 7 до 10» [146] – как бактериальный вагиноз (Таблица 1).

Таблица 1 – Критерии диагностики бактериального вагиноза по Ньюдженту [146]

Баллы	Крупные грамположительные палочки (морфотип <i>Lactobacillus spp.</i>)	Маленькие грамвариабельные палочки (морфотип <i>Gardnerella, Bacteroides</i>)	Изогнутые грамвариабельные палочки (морфотип <i>Mobiluncus</i>)
0	Более 30 морфотипов	Нет морфотипов	Нет морфотипов
1	5–30 морфотипов	1 морфотип	1–4 морфотипа
2	1–4 морфотипа	1–4 морфотипа	Более 5 морфотипов
3	1 морфотип	5–30 морфотипов	—
4	Нет морфотипов	Более 30 морфотипов	—
Примечание – Заключение: 0–3 – нормоценоз, 4–6 – промежуточное состояние микрофлоры, 7 и более – бактериальный вагиноз			

Особенностью микроскопии в диагностике БВ являлось обнаружение «ключевых клеток», представляющих собой «клетки плоского эпителия влагалища, покрытые большим количеством грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов» [32], которые под увеличением принимают нечеткие очертания и характерный «зернистый» вид [32].

«С целью диагностики АВ проводили микроскопическое исследование по методу Дондерса, в котором учитывается соотношение лактобациллярной и условно-патогенной микрофлоры, соотношение количества лейкоцитов с эпителиальными клетками, лизосомальную активность лейкоцитов (визуально токсичные лейкоциты округлой формы, раздутые, с лизосомами внутри), отношение количества параэпителиальных эпителиоцитов к количеству эпителиоцитов поверхностных и промежуточных слоев. Каждая позиция оценивалась по балльной системе, после чего вели общий подсчет количества баллов (от 0 до 10). Заключение выставляли: при количестве баллов < 3 констатировали отсутствие АВ, 3-4 – легкую форму АВ, 5-6 – умеренную форму АВ, > 6 – как тяжелую форму АВ (соответствует десквамативному воспалительному вагиниту)» [81] (Таблица 2).

Таблица 2 – Критерии диагностики аэробного вагинита по [Donders, 2009]

Баллы	Лактобактерии	Лейкоциты	Токсичные лейкоциты (гранулоциты)	Другие микроорганизмы	Парабазальные эпителиоциты
0	Лактобациллы существенно преобладают над другой микрофлорой	≤ 10 в поле зрения	Отсутствуют или встречаются очень редко	Отсутствует или присутствует в незначительном количестве	Отсутствуют или $< 1\%$
1	Количество лактобацилл значительно снижено на фоне значительного увеличения другой микрофлоры	> 10 в поле зрения, но ≤ 10 на одну эпителиальную клетку	$\leq 50\%$ всех лейкоцитов	Маленькие колиформные бациллы	$\leq 10\%$ всех эпителиоцитов
2	Лактобациллы отсутствуют или присутствуют в незначительном количестве на фоне избыточного роста другой микрофлоры	> 10 на одну эпителиальную клетку	$> 50\%$ всех лейкоцитов	Кокки или цепочки кокков	$> 10\%$ всех эпителиоцитов

«Микроскопический диагноз ВВК устанавливался при обнаружении грибов *Candida*: почкующихся клеток, псевдомицелия, других морфологических структур (бластоконидии, псевдогифы)» [224].

2.2.3. Метод количественной полимеразной цепной реакции с детекцией результатов в реальном времени

«Для проведения исследования методом ПЦР в реальном времени производили забор вагинального отделяемого из заднебокового свода влагалища урогенитальным зондом типа А2 (ООО «Медицинские изделия», Россия), рабочую часть которого отделяли по насечке и оставляли в пробирке с «Транспортной средой с муколитиком», объемом 0,5 мл (Россия). Транспортировку материала в лабораторию осуществляли при комнатной температуре в соответствии с инструкцией производителя. ПЦР-исследование проводилось в несколько этапов:

1) экстракция ДНК микроорганизмов из исследуемых образцов с использованием сорбентной методики с применением набора реагентов ДНК-Сорб-АМ (Россия);

2) амплификация ДНК с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме «реального времени» на приборе Rotor-Gene 6000 (Corbett Research, Австралия) в соответствии с инструкцией производителя;

3) анализ и интерпретация результатов» [8].

Скрининговое исследования микробиоты репродуктивного тракта беременных осуществляли с помощью мультиплексного теста Флороценоз NCMT (ООО «НекстБио», Москва), с помощью которого «определяли общую бактериальную массу (ОБМ), нормофлору (ДНК *Lactobacillus spp.*), условно-патогенные микроорганизмы (*G. vaginalis* / *A. vaginae* / *Ureaplasma spp.* и *Mycoplasma hominis*, *Candida spp.* / *Enterobacteriaceae* / *Staphylococcus spp.* / *Streptococcus spp.*), ДНК возбудителей ИППП (*Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*)» [224]. «Для контроля взятия материала указывался уровень геномной ДНК человека» [224].

Состояние микробиоценоза цервико-вагинального локуса оценивали путём сравнения количества *Lactobacillus spp.* с общей бактериальной обсемененностью. При отсутствии значимых различий между двумя показателями, а именно содержании лактофлоры в диапазоне от 80 до 100% делали вывод о нормоценозе. Снижение количества лактобактерий относительно ОБМ менее 80% и повышении представителей условно-патогенных микроорганизмов свидетельствовали о различных дисбиотических нарушениях «с одновременной интерпретацией результатов в виде заключения.

Выявление основных возбудителей инфекций органов репродукции методом мультиплексной ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации в режиме «реального времени» в пробах ДНК, полученных путем экстракции из соскобов влагалища, проводили с помощью тест-систем» [8]:

1) «АмплиСенс® Флороценоз/БВ-FL, предназначенный для определения соотношения количества ДНК *Lactobacillus spp.*, и условно-патогенной микрофлоры, ассоциированной с бактериальным вагинозом (*G. vaginalis*, *A. vaginae*)» [29];

2) «АмплиСенс® Флороценоз/Аэробы-FL, предназначенный для количественного определения ДНК энтеробактерий (*Enterobacteriaceae*), стафилококков (*Staphylococcus spp.*) и стрептококков (*Streptococcus spp.*)» [167];

2) «АмплиСенс® Флороценоз/Кандиды-FL, предназначенный для количественного определения ДНК 5 видов грибов рода *Candida*: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. Parapsilosis*, *C. tropicalis*» [30];

4) «АмплиСенс® Флороценоз/Микоплазмы-FL, предназначенный для количественного определения ДНК *U. parvum/urealyticum* и *M. hominis*» [31];

5) «АмплиСенс® *N. gonorrhoeae* / *C. trachomatis* / *M. genitalium* / *T. vaginalis* МУЛЬТИПРАЙМ-FL, предназначенный для выделения ДНК облигатных *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *M. genitalium* и *T. vaginalis*» [8].

«Полученные значения концентраций ДНК микроорганизмов выражали в виде геномных эквивалентов на миллилитр (ГЭ/мл). Для получения заключения по результатам исследования использовали программное обеспечение в формате Microsoft Excel для автоматической обработки данных и получения результатов комплексного исследования Флороценоз» [8].

Диагнозы «хламидийная инфекция», «гонококковая инфекция», «трихомониаз», «инфекция, вызванная *M. genitalium*» устанавливали путём обнаружения ДНК патогенов *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, *M. genitalium* в биологическом материале.

Диагноз «бактериальный вагиноз» устанавливали «на основании расчета логарифмов концентраций ДНК *Lactobacillus spp.*, общего количества ДНК бактерий и ДНК условно-патогенных *G. vaginalis* и *A. vaginae* во влагалище» [8].

Подтверждали диагноз «аэробный вагинит» снижением уровня лактобациллярной флоры «с одновременным обнаружением ДНК аэробных микроорганизмов *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* в концентрациях, превышающих ДНК *Lactobacillus spp.*» [8].

Диагноз «вульвовагинальный кандидоз» верифицировали на основании «обнаружения ДНК одного вида грибов рода *Candida* (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. crusei*, *C. psilosis/parapsilosis*, *C. tropicalis*) в концентрации выше 10^2 ГЭ/мл с помощью ПЦР в реальном времени» [8].

2.2.4. Видовая идентификация лактобактерий

«Для видовой идентификации лактобацилл использовали тест-систему для исследовательских целей «Типирование лактобактерий», позволяющую определить общее количество (ДНК *Lactobacillus spp.*) и четыре наиболее распространенных вида вагинальных лактобактерий (*L. crispatus*, *L. iners*, *L. jensenii*, *L. gasseri*) (ООО «НекстБио» Москва, Россия).

Амплификацию осуществляли в режиме реального времени с измерением уровня флуоресценции по каналу FAM» [8]. Полученные значения концентраций ДНК лактобацилл выражали в виде геномных эквивалентов на миллилитр (ГЭ/мл). «Регистрацию и учёт результатов ПЦР проводили с помощью программного обеспечения» [224].

2.2.5. Ультразвуковое исследование

УЗИ проводили по общепринятой методике [7] на ультразвуковом аппарате Esaote MyLab 70 (Италия). Комплексное УЗИ включало в себя определение локализации плодного яйца и хориона, наличие отслойки и определение ее размеров, КТР и ЧСС эмбриона.

2.2.6. Статистические методы обработки полученных результатов

Обработку данных осуществляли с применением пакетов прикладных программ статистического анализа. Характер распределения оценивали по критериям Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. При нормальном распределении применяли методы параметрической статистики: расчёт средней арифметической (M) и её стандартной ошибки (Sd), t -критерия Стьюдента, коэффициента линейной корреляции Пирсона (r). Для показателей, имеющих распределение, отличное от нормального, проводился описательный анализ количественных и порядковых данных с расчетом значений медианы (Med) и интерквартильного размаха (IQR) 25–75% для всех экспериментальных групп.

Распределение качественных переменных представлялось в виде значений выборочной доли (W)» [11].

«Сравнение достоверности различий количественных и порядковых признаков между группами проводилось по следующему алгоритму. После проверки допущений для применения параметрического многофакторного дисперсионного анализа с повторными измерениями (GLM), проводился расчет статистической значимости модели по критериям След Пилая и Лямбда Вилкса, а в дальнейшем, в зависимости от характера выборочных распределений и равенства дисперсий – двухфакторный одномерный параметрический (ANOVA – t-критерии для несвязанных выборок) или непараметрический (критерии Манна – Уитни) дисперсионный анализ. Для всех статистических тестов устанавливался пороговый уровень альфа-ошибки $p < 0,05$ [34]. Тестирование статистических гипотез о случайном распределении номинативных переменных между обследуемыми группами проводилось по методу согласия Пирсона с использованием критерия Хи-квадрат и при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$ проводился попарный анализ межгрупповых различий генеральных (популяционных) долей каждой категории соответствующей переменной с помощью z-критерия для качественных данных (после проверки допущений) с поправкой альфа-ошибки на множественные сравнения» [34].

Для оценки силы и направленности корреляционной связи порядковых и номинативных данных использовался анализ ранговой корреляции Спирмена (уровень значимости считался достоверным при $p < 0,05$) [11].

«Отношение шансов (ОШ) и 95%-й доверительный интервал (ДИ) рассчитывали с помощью таблиц сопряженности. Отличия между группами считали статистически достоверными при $p < 0,05$ » [8].

Для расчета частот встречаемости комбинаций микроорганизмов использовали анализ факторных соответствий (корреспондент-анализ), реализованный в пакете программ «Анализ факторных соответствий» программы Statistica 8.0 [34]. Оценку прогностической точности, чувствительности и специфичности, а также значение точки отсечения параметра по исследуемым

группам использовали математическую модель ROC-анализа, реализованную в пакете программ «Автоматические нейронные сети» программы Statistica 8.0 [2]. Сравнение информативности групп признаков определяли по прогностической точности искусственных нейронных сетей, соответствующих группам признаков, архитектуре многослойный перцептрон и радиальной базисной функции, реализованной в пакете программ «Автоматические нейронные сети» программы Statistica 8.0 [2]. Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программных пакетов Statistica 8.0. и MS OfficeExcel 2010 [2].

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Анализ антропометрических, анамнестических и медико-биологических характеристик беременных с угрожающим выкидышем и физиологическим течением гестации в первом триместре

С целью уточнения доли инфекционно-обусловленных причин, помимо прочих, приводящих к развитию неблагоприятных исходов беременности, нами были проанализированы медико-биологические особенности 153 женщин на основании результатов опроса, проведенного в соответствии с принятым алгоритмом сбора жалоб и анамнеза каждой пациентки.

Медиана возраста пациенток основной группы составляла 30 лет, у пациенток контрольной группы 29 лет. Указанные различия не были статистически достоверными ($p = 0,613$), что позволяло говорить о сопоставимости исследуемых групп по возрастному цензу.

Анализ гинекологического анамнеза показал, что средний возраст менархе женщин основной и контрольной групп не различался, и составлял 13 лет ($p = 0,845$). Не было обнаружено достоверных различий в частоте встречаемости нарушения ритма менструаций среди женщин сравниваемых выборок. Так, в основной группе у 85,3% женщин и в контрольной у 75,6% отмечался регулярный менструальный цикл, что статистически не отличается ($p = 0,445$).

В среднем возрасте полового дебюта отмечались статистически достоверные различия ($p = 0,015$). В основной группе медиана показателя составляла 17 лет [17–18], в контрольной 18 лет [17–20], что позволяет судить о более раннем начале половой жизни женщин с угрожающим ранним выкидышем (Рисунок 4).

Сравнительный анализ паритета женщин обеих групп не выявил статистически достоверных различий. Частота повторных беременностей у пациенток основной и контрольной групп составляла 42,7% и 41% соответственно ($p = 0,858$). Несмотря на частые осложнения, которые сопутствуют искусственным абортam, статистическая обработка не выявила значимых различий в процентном соотношении прерывания беременности у женщин исследуемых групп ($p = 0,212$).

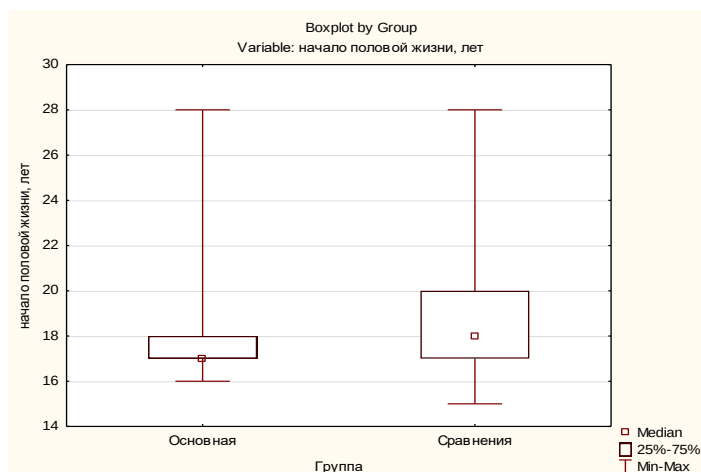


Рисунок 4 – Возраст полового дебюта пациенток исследуемых групп

По частоте встречаемости ранних потерь беременности (в т. ч. неразвивающихся и внематочных беременностей) сравниваемые выборки статистически не различались (Таблица 3).

Таблица 3 – Особенности репродуктивного анамнеза женщин сравниваемых групп

Анализируемые данные гинекологического анамнеза	Основная группа (n = 73), %	Контрольная группа (n = 80), %	p
Роды в анамнезе	42,7	41	0,858
Артифициальный аборт	5,3	10,3	0,212
Самопроизвольный выкидыш	13,3	20,5	0,217
Внематочная беременность	1,3	1,3	0,975

Анализируя антропометрические показатели (рос, вес, индекс массы тела – ИМТ), нами не было выявлено сильных взаимосвязей между патологическим течением гестации в первом триместре и наличием дефицита или избытка массы тела (Таблица 4).

Известно, что соматический статус женщины во многом определяет исход гестации. Необходимо отметить, что выявленные в обеих группах заболевания находились в стадии стойкой ремиссии или протекали в лёгкой форме. По нашим данным, анемия встречалась в 2,5 раза чаще у женщин основной группы по сравнению с контрольной (16,8% и 6,4% соответственно), $p = 0,012$. Инфекция мочевыделительной системы, а именно хронический цистит, была выявлена у 20%

пациенток, что статистически значимо превышало распространенность данной патологии среди беременных с физиологическим течением гестации (9%), $p = 0,041$.

Таблица 4 – Распределение женщин сравниваемых групп в зависимости от индекса массы тела

<i>Тип массы тела</i>	<i>Значение ИМТ (кг/м²)</i>	<i>Основная группа (n = 73), %</i>	<i>Контрольная группа (n = 80), %</i>	<i>p</i>
Дефицит массы тела	Менее 18,5	4	5,1	0,709
Нормальная масса тела	18,5–24,9	72	79,5	0,543
Избыточная масса тела	25,0–29,9	20	11,5	0,132
Ожирение	> 30,0	4	3,8	0,956

Несмотря на определенные риски, с которыми связано варикозное расширение вен нижних конечностей, проведенный анализ не выявил достоверной связи между развитием раннего спонтанного выкидыша и данным заболеванием. Около 14,1% пациенток с физиологическим течением гестации отмечали заболевание в анамнезе по сравнению с 2,7% женщин основной группы ($p = 0,005$). Другие хронические заболевания не различались по распространенности в исследуемых группах (Таблица 5).

Таблица 5 – Частота экстрагенитальных заболеваний среди беременных

<i>Группы заболеваний (коды по МКБ-10)</i>	<i>Основная группа (n = 73), % (абс.)</i>	<i>Контрольная группа (n = 80), % (абс.)</i>	<i>p</i>
Болезни крови (D50–D89) –анемия	16,8 (11)	6,4 (5)	0,012*
Болезни мочевыделительной системы (N30–N39) –хронический цистит –хронический пиелонефрит –мочекаменная болезнь	20 (15) 18,7 (14) 2,7 (2)	9 (7) 10,3 (8) 5,1 (4)	0,041* 0,118 0,378
Болезни эндокринной системы (E00–E90) –гипотиреоз –сахарный диабет	6,7 (5) 1,3 (1)	14,1 (11) 2,6 (2)	0,103 0,533
Болезни системы кровообращения (I00–I99) –варикозная болезнь	2,7 (2)	14,1 (11)	0,005*
Болезни органов дыхания (J00–J99) –бронхиальная астма	4 (3)	2,6 (2)	0,575
Болезни органов пищеварения (K00–K93) –хронический холецистит	10,7 (8)	7,7 (6)	0,488
<i>Примечание – *$p < 0,05$ – статистически значимые отличия</i>			

Отсутствие статистически достоверных различий в группах с хроническими соматическими заболеваниями указывает на недостаточность данных об их взаимосвязи в период компенсации патологии при хорошо контролируемом, в том числе медикаментозно, процессе.

Анализ гинекологической патологии, приведенный в Таблице 6, выявил тенденцию к увеличению заболеваемости миомой матки (включение в протокол производили при интерстициальной и интерстициально-субсерозной локализации узла размерами не более 3 см) ($p = 0,047$) и синдромом поликистозных яичников ($p < 0,01$) у пациенток с физиологическим течением гестации, что еще раз подчеркивает отсутствие взаимосвязей данного заболевания с развитием раннего спонтанного выкидыша. Наличие хронической гинекологической патологии, инфекционного и невоспалительного характера статистически не различалось в обеих группах, что, возможно, может быть связано с достаточно малой выборкой пациенток и требует дальнейшей доработки.

Таблица 6 – Распространенность гинекологических заболеваний среди беременных

<i>Группы заболеваний (коды по МКБ-10)</i>	<i>Основная группа (n = 73), % (абс.)</i>	<i>Контрольная группа (n = 80), % (абс.)</i>	<i>p</i>
Миома матки (D25)	5,3 (4)	14,1 (11)	0,047*
Синдром поликистозных яичников (E28.2)	1,3 (1)	17,9 (14)	<0,01*
Эндометриоз (N80)	17,3 (13)	7,7 (6)	0,054
Полип эндометрия с последующим РДВ (N84)	8 (6)	9 (7)	0,813
Сальпингит и оофорит (N70)	6,7 (5)	15,4 (12)	0,063
Операции на яичниках (ЛС, ЛТ, цистэктомия) (N83)	6,7 (5)	9 (7)	0,56
Рубец на матке после операции кесарево сечение (O34.3)	2,7 (2)	9 (7)	0,064
Бесплодие в анамнезе (N97)	4 (3)	3,8 (3)	0,956
<i>Примечание – *$p < 0,05$ – статистически значимые отличия</i>			

Отягощенность анамнеза инфекционно-воспалительными заболеваниями повышает риски осложнений гестации, при этом часть из представленных факторов может рассматриваться как частично или полностью модифицируемыми, что может являться резервом по улучшению исходов гестации в их лечении и

профилактике на этапе прегравидарной подготовки или при диагностике развивающейся маточной беременности.

3.2. Сравнительная клинико-лабораторная характеристика беременных с угрозой ранним выкидышем и физиологическим течением гестации

Для детального изучения патогенетических аспектов инфекционно-обусловленного раннего спонтанного выкидыша провели комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование пациенток с применением стандартных и специальных диагностических методов. Для выяснения степени участия лактобактерий в патофизиологии ранних репродуктивных неудач, а также их протективные свойства, методом рандомизации были обследованы 32 женщины основной группы и 27 женщин контрольной группы.

Медиана акушерского срока беременности в основной и контрольной группах составила 10 недель [8–11], $p = 0,693$, что не являлось статистически достоверным и позволило сопоставлять обе группы по сроку гестации.

Анализ результатов лабораторного обследования (Таблица 7) обнаружил наличие сдвигов параметров гомеостаза, подтверждающих наличие инфекционно-воспалительного процесса в организме беременных при патологическом течении гестации.

Таблица 7 – Заключение стандартного лабораторного обследования пациенток обеих групп

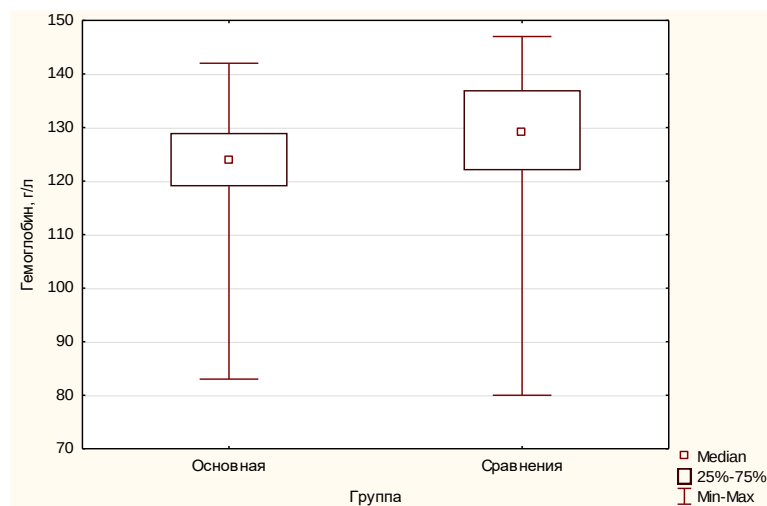
Лабораторный показатель	Основная группа ($n = 73$)	Контрольная группа ($n = 80$)	p
Гематологические показатели			
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	4,2 [3,8–4,3]	4,4 [4,2–4,6]	$< 0,01^*$
Гемоглобин, г/л	124 [119–129]	129 [122–137]	$< 0,01^*$
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	7,3 [6,8–8,8]	8 [6,2–9,6]	0,478
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	228 [214–253]	260,5 [229–292]	$< 0,01^*$
Гематокрит, %	35,2 [29,3–38,6]	38,7 [35,7–41]	$< 0,01^*$
Эозинофилы, %	0,2 [0,1–0,3]	1 [0,4–2]	$< 0,01^*$

Продолжение таблицы 7

Лабораторный показатель	Основная группа (n = 73)	Контрольная группа (n = 80)	p
Лимфоциты, %	2,2 [1,8–2,5]	2,3 [1,9–2,6]	0,554
Моноциты, %	0,5 [0,4–0,6]	0,7 [0,6–0,85]	0,431
СОЭ, мм/ч	6 [5–8]	6 [4–9]	0,884
Биохимические показатели			
Общий белок, г/л	69 [65–74]	70,3 [67–73,4]	0,2
Глюкоза, ммоль/л	4,8 [4,3–5,4]	4,4 [4,2–4,8]	< 0,01*
Общий билирубин, мкмоль/л	9,4 [7,2–12]	9,2 [7,3–12]	0,916
Мочевина, ммоль/л	2,9 [2,4–3,3]	2,9 [2,5–3,6]	0,491
Креатинин, мкмоль/л	60,5 [52,7–66,4]	59,7 [53,1–61,8]	0,363
АЛТ, ЕД/л	16,1 [13,2–17,9]	14,4 [11–20]	0,075
АСТ, ЕД/л	18,8 [15,6–21,5]	17 [13,8–19,4]	< 0,01*
Показатели гемостаза			
Фибриноген, г/л	3,9 [3,4–4,3]	3,4 [3–3,9]	< 0,01*
АЧТВ, сек	28,8 [27,3–33,2]	28,4 [26,3–29,6]	0,01*
МНО	1,1 [1–1,2]	1,1 [1–1,1]	0,082
ПТВ, сек	11,8 [11,3–13,2]	16 [13,2–16,9]	< 0,01*
Гормоны крови			
Т4, пмоль/л	10,8 [10,3–11,9]	13,2 [12,2–13,8]	< 0,01*
ТТГ, мМЕ/л	2,2 [2,1–2,5]	1,6 [0,9–2,3]	< 0,01*
Общий анализ мочи			
Белок мочи, г/л	0 [0–0]	0 [0–0]	0,919
Уробилин, мкмоль/л	0 [0–0]	0 [0–0]	0,262
Кетоновые тела, ммоль/л	0 [0–1]	0 [0–0]	0,746
Лейкоциты, количество в п/з	0 [0–2]	1 [0–1]	0,373
Примечание – Данные представлены в виде медианы (Med) и интерквартильного размаха (IQR) (25%–75%); *p < 0,05 – статистически значимые отличия			

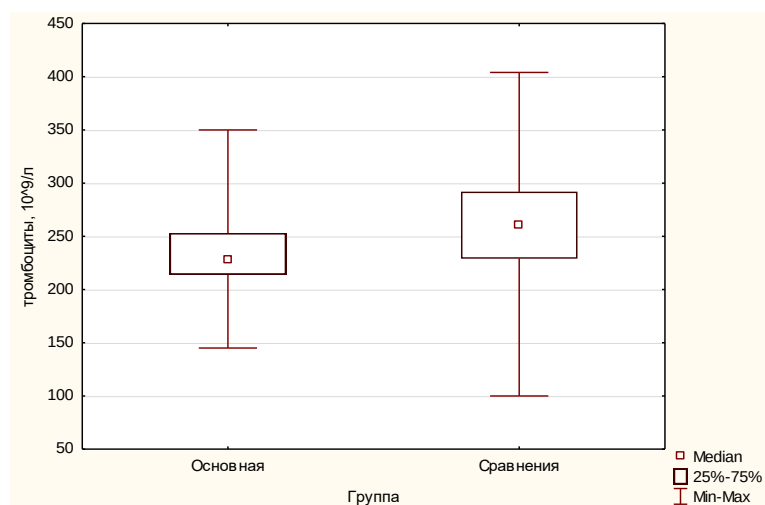
Так, установлено снижение числа эритроцитов ($p < 0,01$), гемоглобина ($p < 0,01$), гематокрита ($p < 0,01$), тромбоцитов ($p < 0,01$), уменьшение ПТВ ($p < 0,01$) и Т4 ($p < 0,01$) у женщин основной группы, наряду с этим повышение концентрации глюкозы в венозной плазме ($p < 0,01$) и увеличение показателя

печеночного фермента АСТ ($p < 0,01$), а также АЧТВ ($p < 0,01$), ТТГ ($p < 0,01$) относительно величин, характерных для физиологически протекающего гестационного процесса (Рисунки 5, 6).



Примечание – * – по оси ординат – концентрация гемоглобина, г/л

Рисунок 5 – Значения концентрации гемоглобина в венозной крови среди пациенток сравниваемых групп

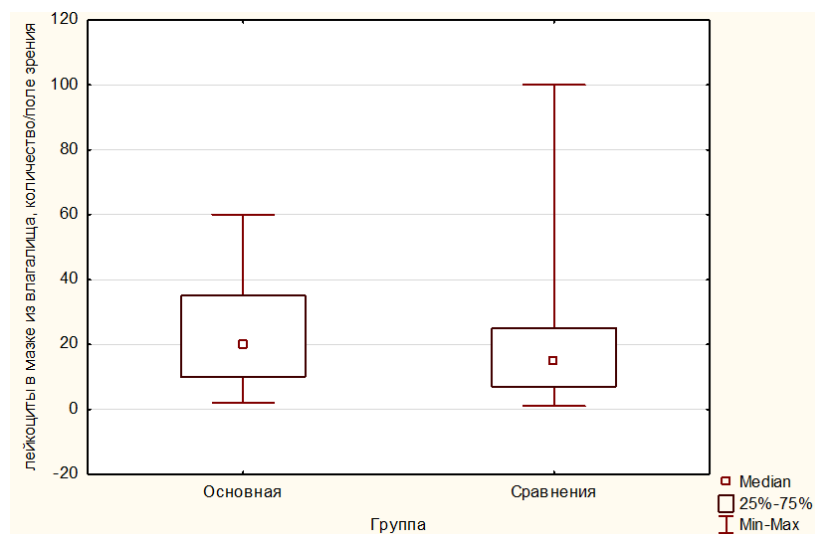


Примечание – * – по оси ординат – количество тромбоцитов, 10⁹/л

Рисунок 6 – Значения количества тромбоцитов у пациенток сравниваемых групп

Микроскопическое исследование вагинального отделяемого после окраски по Граму не выявило статистически значимых различий в заключении о состоянии микрофлоры, кроме увеличения процента обнаружения мицелия грибов в контрольной группе (61,4%) по сравнению с основной (33,8%), $p < 0,01$, что еще раз доказывает отсутствие влияния вульвовагинального кандидоза на гестационный процесс в I триместре. Среднее же значение лейкоцитов в поле

зрения у пациенток основной группы достоверно превышало аналогичные показатели у женщин контрольной группы, $p = 0,027$ (Рисунок 7).



Примечание —* — по оси ординат — количество лейкоцитов в поле зрения

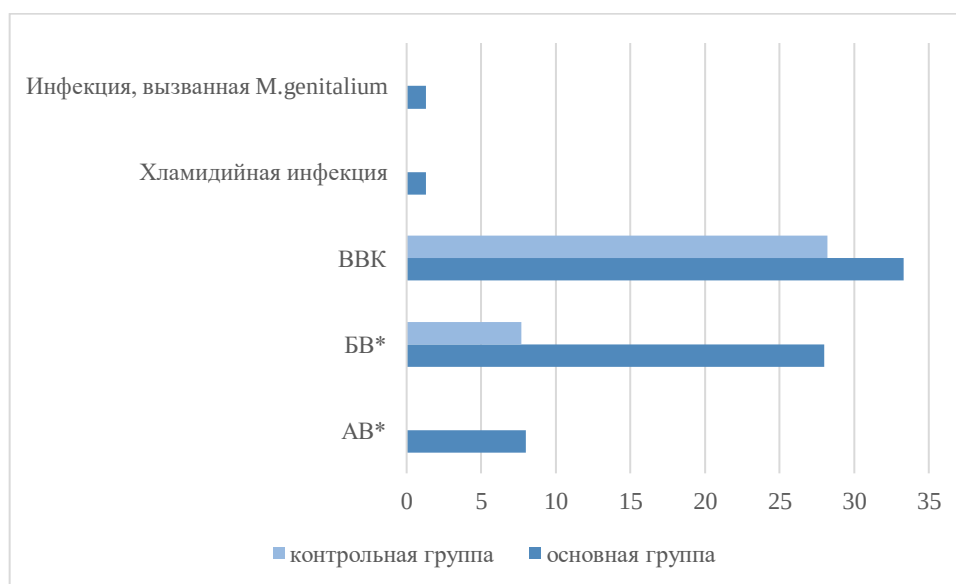
Рисунок 7 – Значения содержания лейкоцитов во влагалищном мазке среди пациенток сравниваемых групп

Ультразвуковая характеристика органов малого таза выявила статистически достоверные различия по частоте встречаемости отслойки хориона/плаценты: в группе женщин с угрозой прерывания беременности данный показатель составил 36,1% по сравнению с условно здоровыми беременными – 8,8%, $p < 0,001$, что подтверждает ранее проведенные исследования по потенциально неблагоприятному исходу беременности у женщин с данной патологией. Размер отслойки хориона/плаценты статистически не отличался в исследуемых группах и составил 3,7 [1,3–9,4] см³ в основной и 2,1 [0,7–3,9] см³ в контрольной группах ($p < 0,117$).

3.3. Результаты скрининга на инфекции нижних отделов репродуктивного тракта у беременных с угрожающим ранним выкидышем и с физиологическим течением гестации

Для установления наличия и характера взаимосвязей между отдельными инфекциями нижних отделов женского репродуктивного тракта и развитием неблагоприятных исходов беременности, всем 153 пациенткам было проведено специальное лабораторное тестирование – тест Флороценоз.

Показатели распространённости различных инфекций нижних отделов женского репродуктивного тракта различались в группах с физиологическим и патологическим течением первого триместра гестации. Так, частота встречаемости БВ в основной группе была почти в 3 раза выше, чем в контрольной (7,7%) и достигала 28% ($p < 0,01$). В группе пациенток с нормальным течением беременности не было зарегистрировано ни одного эпизода АВ, в отличие от женщин с угрожающим выкидышем, среди которых данный синдром диагностировали в 8% случаев ($p < 0,01$). Частота встречаемости ВВК статистически значимо не отличалась в сравниваемых выборках ($p > 0,05$), составляя 33,3% и 28,2% соответственно. Наличие инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), было подтверждено у двух пациенток в основной группе, в одном случае был выявлен хламидиоз (1,3%), в другом – инфекция, вызванная *M. genitalium* (1,3%) (Рисунок 8).



Примечание – По оси абсцисс – частота встречаемости инфекций, %, по оси ординат – нозологическая форма или синдром); * – $p < 0,05$ – статистически значимые отличия по критерию χ^2 , χ^2 с поправкой Йейтса, точному критерию Фишера.

Рисунок 8 – Распространенность инфекций органов репродукции среди беременных в исследуемых выборках

Несмотря на то, что микст-инфекции, при которых у одной женщины одновременно подтверждается наличие двух и более нозологических форм или

синдромов, выявлялись чаще в основной группе, чем в контрольной, различия не были статистически значимыми (16,4% и 10% случаев соответственно, $p = 0,262$).

При изучении обеих выборок нами выявлено, что моно-инфекции встречались в 2,5 раза чаще и преобладали над смешанными инфекциями, составляя до 71% от всех инфекций органов репродукции (Рисунок 9.) Выявление смешанной инфекции БВ и ВВК регистрировалось в 10,5% случаев ($n = 16$), БВ и АВ в 1,3% ($n = 2$), БВ, АВ и ХИ в 0,65% ($n = 1$), причём, как видно из проведенного анализа, наиболее распространенной микст-инфекцией явилось сочетание БВ с ВВК.

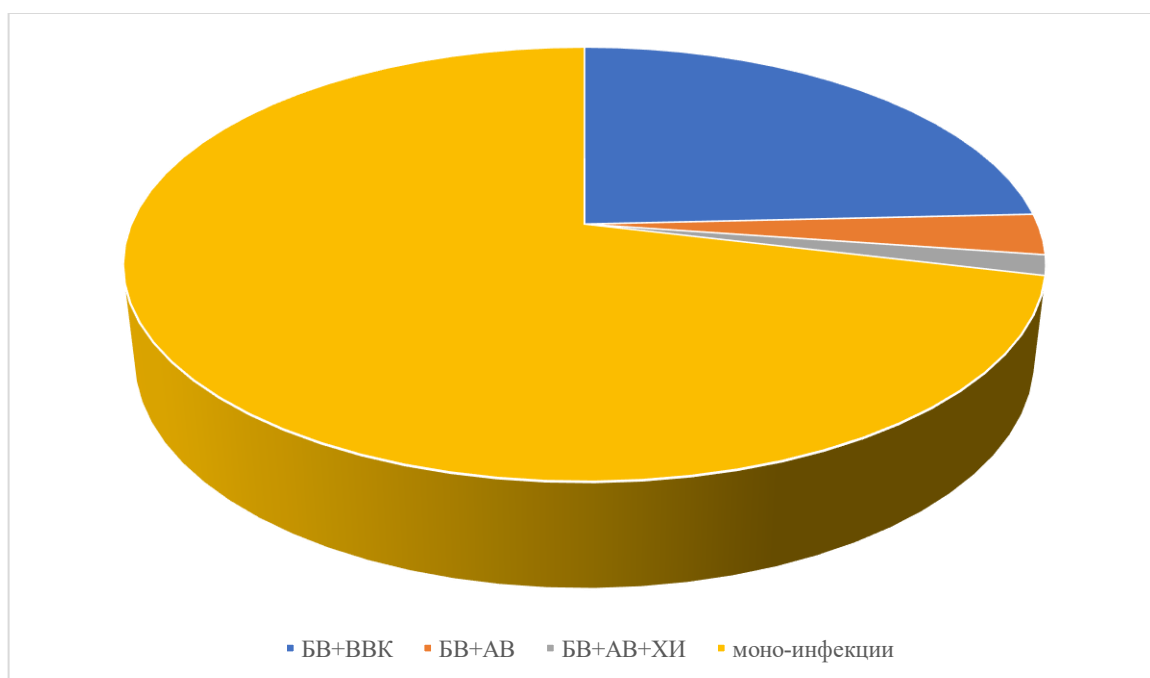


Рисунок 9 – Распространенность моно- и микст-инфекций у беременных сравниваемых групп

Оценка частоты встречаемости отдельных условно патогенных микроорганизмов показала (Таблица 8), что в основной группе в составе влагалищной микрофлоры в 2 раза чаще присутствовали представители семейств *Staphylococcus spp.* (85,3%) и *Streptococcus spp.* (52%), $p < 0,01$, которые играют основную этиологическую роль в развитии АВ. Остальные микроорганизмы определялись в сравниваемых группах с сопоставимой частотой.

Общая бактериальная обсеменённость влагалища пациенток с угрозой прерывания беременности была статистически выше, чем в контрольной группе:

8,7 [8,4–9,6] ГЭ/мл и 7,7 [7,2–8,5] ГЭ/мл соответственно ($p < 0,01$). Интенсивность колонизации вагинального биотопа, оцениваемая по концентрации ДНК отдельных бактерий в единице объема влагалищного биоматериала (Таблица 9), была достоверно выше для БВ-ассоциированных видов в основной группе по сравнению с группой контроля: *G. vaginalis* (5,8 [5,2–7,6] ГЭ/мл и 4,5 [3,9–6,7] ГЭ/мл, $p < 0,01$), *A. vaginae* (7,3 [5,4–8] ГЭ/мл и 3 [2,7–6,5] ГЭ/мл, $p < 0,01$), *U. parvum* (6,1 [5,3–6,7] ГЭ/мл и 5,4 [5–6] ГЭ/мл, $p < 0,05$, соответственно).

Таблица 8 – Частота изоляции условно-патогенных микроорганизмов в вагинальном биотопе беременных сравниваемых групп (ПЦР в реальном времени)

№	Микроорганизм	Частота изоляции, %		<i>p</i>
		Основная группа (n = 73)	Контрольная группа (n = 80)	
1	<i>G. vaginalis</i>	57,3	55,1	0,835
2	<i>A. vaginae</i>	26,7	21,8	0,484
3	<i>U. parvum</i>	49,3	41	0,382
4	<i>U. urealyticum</i>	5,3	3,8	0,624
5	<i>M. hominis</i>	9,3	5,1	0,269
6	<i>C. albicans</i>	32	32,1	0,995
7	<i>C. glabrata</i>	4	1,3	0,237
8	<i>C. krusei</i>	0	1,3	0,258
9	<i>C. parapsilosis/C. tropicalis</i>	0	0	1
10	<i>Enterobacteriaceae spp.</i>	68	70,5	0,831
11	<i>Staphylococcus spp.</i>	85,3	46,2	$p < 0,01^*$
12	<i>Streptococcus spp.</i>	52	24,4	$p < 0,01^*$
Примечание – * – $p < 0,05$ – статистически значимые отличия по критерию χ^2 ; χ^2 с поправкой Йейтса, точному критерию Фишера				

Концентрация факультативно-анаэробных бактерий, играющих ключевую роль в развитии АВ, была выше у женщин с угрожающим выкидышем, чем у пациенток с физиологическим течением I триместра: *Enterobacteriaceae spp.* (4 [3,9–4,1] ГЭ/мл и 3,8 [3,7–3,9] ГЭ/мл, $p < 0,05$), *Staphylococcus spp.* (4,0 [3,67–4,22] ГЭ/мл и 4,0 [4,0–4,3] ГЭ/мл, $p > 0,05$) и *Streptococcus spp.* (5,1 [4,5–5,75] ГЭ/мл и 4,6 [3,85–5,55] ГЭ/мл, $p < 0,01$) (Таблица 9). При этом корреляционный анализ

выявил наличие слабой, но статистически значимой положительной взаимосвязи ($p < 0,05$) между БВ-ассоциированными микроорганизмами *G. vaginalis* ($r_s = 0,2$), *A. vaginae* ($r_s = 0,25$), *U. parvum* ($r_s = 0,2$), *M. hominis* ($r_s = 0,2$) и угрозой прерывания беременности в ранние сроки.

Таблица 9 – Средняя концентрация условно-патогенных микроорганизмов в вагинальном биотопе беременных сравниваемых групп (ПЦР в реальном времени)

№	Микроорганизм	Частота изоляции, %		p
		Основная группа (n = 73)	Контрольная группа (n = 80)	
1	<i>G. vaginalis</i>	5,8 [5,2–7,6]	4 [4–7]	< 0,01 **
2	<i>A. vaginae</i>	7,3 [5,4–8]	3 [3–6]	< 0,01 **
3	<i>U. parvum</i>	6,1 [5,3–6,7]	5 [5–6]	0,03*
4	<i>U. urealyticum</i>	5,1 [4,9–5,4]	6 [5–7]	0,595
5	<i>M. hominis</i>	5,9 [3,7–5,9]	5 [3,5–7]	0,92
6	<i>C. albicans</i>	3,3 [2,6–4]	3 [2–4]	0,83
7	<i>C. glabrata</i>	5,9 [5,6–5,9]	2 [2–2]	1,00
8	<i>C. krusei</i>	0	2,3 [2,3–2,3]	1,00
9	<i>C. parapsilosis/C. tropicalis</i>	0	0	1,00
10	<i>Enterobacteriaceae spp.</i>	4 [3,9–4,1]	3,8 [3,7–3,9]	< 0,05 *
11	<i>Staphylococcus spp.</i>	4,0 [3,67–4,22]	4,0 [4,0–4,3]	> 0,05
12	<i>Streptococcus spp.</i>	5,1 [4,5–5,75]	4,6 [3,85–5,55]	< 0,01 **
Примечание – Данные концентрации ДНК микроорганизмов представлены в виде медианы (Med) и границ интерквартильного диапазона (IQR) (25–75%); * – $p < 0,05$ – статистически значимые отличия по U-критерию Манна – Уитни; ** – $p < 0,01$ – статистически значимые отличия по U-критерию Манна – Уитни				

Необходимо отметить, что среди женщин с угрозой прерывания беременности отмечалось более высокое микробное разнообразие из 12 определяемых нами «бактериальных маркёров» вагинальных инфекций с помощью ПЦР в реальном времени. Так, число условно-патогенных бактерий, одновременно колонизирующих вагинальный биотоп обследуемых основной и контрольной групп, составило 3,9 и 3 вида соответственно ($p < 0,001$).

Несмотря на то, что с помощью используемого тест-набора не удаётся провести точную детекцию всех условно-патогенных микроорганизмов, ассоциированных с БВ, концентрации ДНК *A. vaginae* и *G. vaginalis*, как правило,

коррелируют уровнем других видов-ассоциантов, что позволяет рассматривать данные «бактериальные маркеры» в качестве общего показателя наличия синдрома. Проведенный нами корреляционный анализ показал наличие положительных взаимосвязей между БВ-ассоциированными микроорганизмами: *A. vaginae* и *G. vaginalis* ($r_s = 0,37$, $p < 0,05$), *M. hominis* и *G. vaginalis* ($r_s = 0,69$, $p < 0,05$).

Высокая частота встречаемости микроорганизмов, ответственных за АВ, а также их уровень концентрации в цервико-вагинальном отделяемом позволяют сделать вывод о негативном влиянии данных микроорганизмов на гестационный процесс. Нами обнаружены корреляционные взаимосвязи между *Enterobacteriaceae spp.* и *U. parvum* ($r_s = 0,31$, $p < 0,05$), *Streptococcus spp.* и *G. vaginalis* ($r_s = 0,36$, $p < 0,05$), *Streptococcus spp.* и *A. vaginae* ($r_s = 0,68$, $p < 0,05$).

Таким образом, относительно высокая частота выявления условно-патогенных микроорганизмов, ответственных за развитие воспалительного и невоспалительного синдрома нижних отделов органов репродукции среди беременных с угрозой выкидыша, может косвенно свидетельствовать об их участии в развитии неблагоприятных исходов беременности, что обязательно требует их детекции на ранних этапах.

3.4. Результаты видовой идентификации лактобактерий у выборки женщин с нормальным течением беременности и с угрозой прерывания гестации

Лактобактерии были обнаружены в 100% исследуемых образцов, полученных у 59 беременных, причем средняя концентрация *Lactobacillus spp.* не отличалась в исследуемых группах (в основной медиана концентрации составила 8 [7,6–8,3] ГЭ/мл, в контрольной – 7,7 [7,3–8,0] ГЭ/мл, $p = 0,592$). Методом рандомизации были отобраны 59 пациенток, которым дополнительно провели обследование с помощью ПЦР в реальном времени с целью видовой идентификации лактобактерий. Из основной группы – 32 пациентки с симптомами угрожающего раннего спонтанного выкидыша, из контрольной – 27 человек с физиологическим течением первого триместра.

При видовом типировании 59 образцов, полученных также из заднебокового свода влагалища, нами были получены следующие данные, представленные на диаграмме (Рисунок 10).

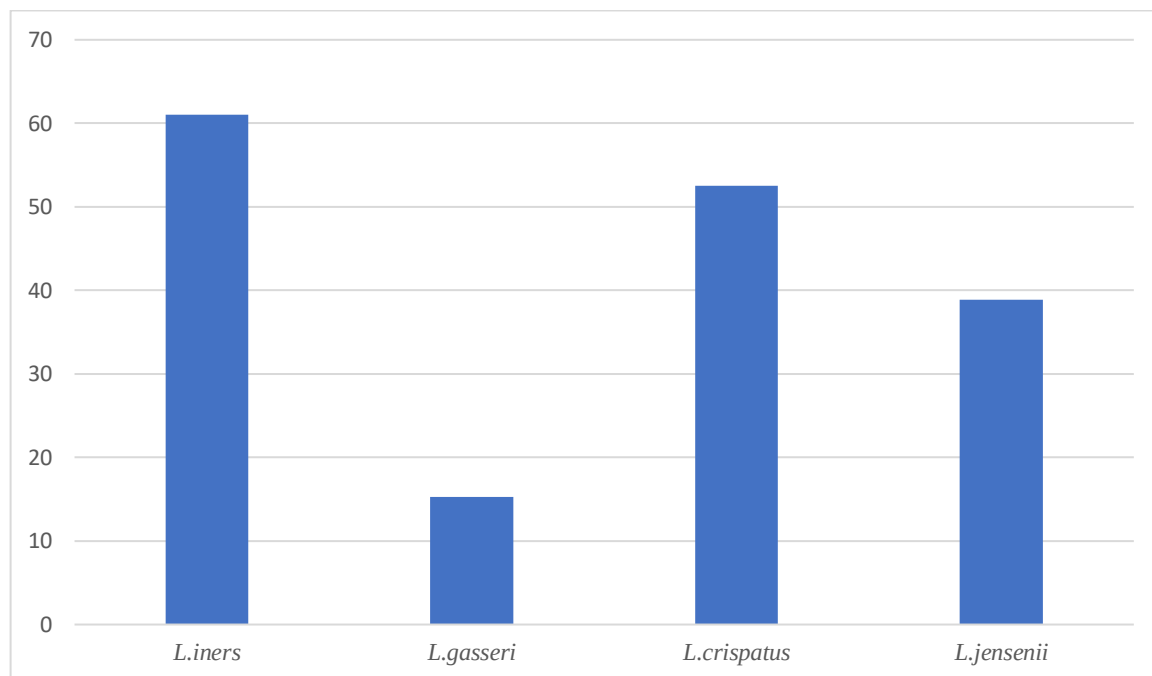


Рисунок 10 – Частота выявления четырёх видов лактобацилл в вагинальном биотопе обследуемых женщин (n = 59)

Так, частота выявляемости *L. iners* в общей популяции составила 61%, *L. gasseri* – 15,25%, *L. crispatus* – 52,5%, *L. jensenii* – 38,9%.

Нами выявлены особенности колонизации вагинального биотопа четырьмя изучаемыми видами *Lactobacillus spp.* во взаимосвязи с характером течения первого триместра гестации (Таблицы 10, 11).

Таблица 10 – Частота изоляции видов *Lactobacillus spp.* у беременных сравниваемых групп

№	Вид <i>Lactobacillus spp.</i>	Частота изоляции, %		p
		Основная группа (n = 32)	Контрольная группа (n = 27)	
1	<i>G. vaginalis</i>	<i>L. iners</i>	25,3	21,8
2	<i>A. vaginae</i>	<i>L. gasseri</i>	8	3,8
3	<i>U. parvum</i>	<i>L. crispatus</i>	22,7	17,9
4	<i>U. urealyticum</i>	<i>L. jensenii</i>	17,3	12,8

Примечание – * – $p < 0,05$ – статистически значимые отличия по критерию χ^2 ; χ^2 с поправкой Йейтса, точному критерию Фишера

Таблица 11 – Средняя концентрация видов *Lactobacillus spp* беременных с угрожающим выкидышем и физиологическим течением гестации (ПЦР в реальном времени)

№	Вид <i>Lactobacillus spp.</i>	Концентрация ДНК вагинальных лактобактерий, ГЭ/мл		p
		Основная группа (n = 32)	Контрольная группа (n = 27)	
1	<i>L. iners</i>	7 [5,8–7,8]	5,8 [4,4–7,2]	0,011*
2	<i>L. gasseri</i>	6,1 [5,0–6,7]	6,6 [5,8–7,1]	0,296
3	<i>L. crispatus</i>	6,9 [5,6–7,4]	6,9 [6,5–7,3]	0,135
4	<i>L. jensenii</i>	6,6 [6,1–7,3]	6 [5,6–7,0]	0,77
Примечание –* данные концентрации ДНК микроорганизмов представлены в виде медианы (Med) и границ интерквартильного диапазона (IQR) (25–75%); * – $p < 0,01$ – статистически значимые отличия по U-критерию Манна – Уитни				

Несмотря на то, что распространённость изучаемых видов *Lactobacillus spp.* в сравниваемых группах достоверно не различалась, средняя концентрация *L. iners* была достоверно выше у группы женщин с угрозой прерывания беременности (7 [5,8–7,8] ГЭ/мл) по сравнению с пациентками с физиологическим течением гестационного процесса (5,8 [4,4–7,2] ГЭ/мл, $p < 0,05$), что согласуется с литературными данными о наличии ассоциаций между *L. iners* и неблагоприятными исходами гестации [177]. Нами была обнаружена слабая, но достоверная корреляционная связь между наличием *L. iners* и развитием раннего спонтанного выкидыша у женщин, принявших участие в исследовании ($r_s = 0,2$; $p < 0,05$).

Показатель среднего числа видов лактобактерий, приходящегося на одну женщину, статистически не отличался. Интересен тот факт, что среднее число видов *Lactobacillus spp.* при осложнённой и физиологически протекающей беременности превышало единицу и составляло 1,7 и 1,6 соответственно, что согласуется с ранее установленными фактами о сокращении видового разнообразия лактобактерий при беременности до 1-2 доминирующих видов [165]. Несмотря на отсутствие статистической значимости, в группе с угрозой прерывания беременности в ранние сроки у 40% обследованных регистрировали численное преобладание во влагалище вида *L. iners* над другими представителями рода *Lactobacillus spp.*, в то время как в контрольной группе данный показатель

составил 31%, $p > 0,05$ (Таблица 12). В группе с физиологическим течением гестации преобладающим видом являлся *L. crispatus*, который обнаруживали в 41,4% случаев, по сравнению с основной группой, где величина составила 36,7%, $p > 0,05$, что согласуется с международными данными о протективных свойствах данного вида лактобактерий и обеспечении физиологического протекания гестации [177].

Таблица 12 – Частота изоляции *Lactobacillus spp.* в качестве доминирующего вида у беременных сравниваемых групп

№	Вид <i>Lactobacillus spp.</i>	Частота встречаемости <i>Lactobacillus spp.</i> в качестве доминирующего вида, %		p
		Основная группа (n = 32)	Контрольная группа (n = 27)	
1	<i>L. iners</i>	40	31	0,285
2	<i>L. gasseri</i>	13,3	13,8	0,923
3	<i>L. crispatus</i>	36,7	41,4	0,595
4	<i>L. jensenii</i>	10	13,8	0,436

Примечание – * данные концентрации ДНК микроорганизмов представлены в виде медианы (Med) и границ интерквартильного диапазона (IQR) (25–75%); * – $p < 0,01$ – статистически значимые отличия по U-критерию Манна – Уитни

3.5. Изменение вагинальной микробиоты в зависимости от исхода беременности

Дальнейшее наблюдение продемонстрировало различия в исходах гестации у пациенток сравниваемых групп. Среди 73 пациенток основной группы у 32,9% (n = 24) беременность завершилась ранним спонтанным выкидышем, у 5,5% (n = 4) – преждевременными родами (до 37 акушерских недель), а у 61,6% (n = 45) – срочными родами. Среди пациенток контрольной группы исходы гестации распределились следующим образом: 96,3% женщин родили в срок (n = 77), у 3,7% (n = 3) беременность завершилась преждевременными родами, случаев ранних потерь беременности зарегистрировано не было.

Для оценки влияния состояния вагинальной микробиоты в первом триместре на исходы гестации все пациенты, включённые в исследование, были ретроспективно разделены на три подгруппы: I – срочные роды (n = 122), II – преждевременные роды (n = 7), III – самопроизвольный выкидыш (n = 24).

Распространенность инфекций репродуктивного тракта в зависимости от исхода беременности в сравниваемых трех группах определялась со следующей частотой (Рисунок 11).

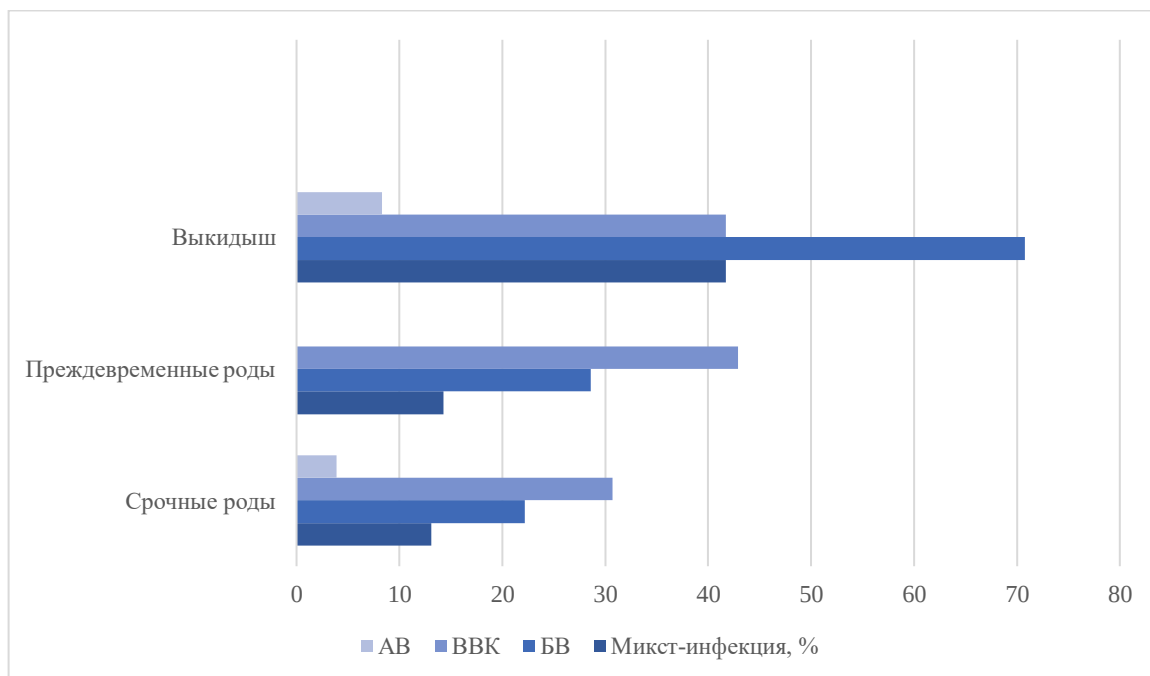


Рисунок 11 – Распространенность инфекций репродуктивного тракта в зависимости от исхода беременности

Анализ данных выявил статистически значимое увеличение частоты БВ (до 70,8%) среди женщин, беременность которых прервалась в первой половине, по сравнению с подгруппами срочных (22,2%; $p < 0,01$) и преждевременных родов (28,6%; $p < 0,01$), что позволяет рассматривать данный синдром как значимый фактор риска гестационных осложнений. Риски инфекционно-индуцированного спонтанного выкидыша увеличиваются в 8 раз при выявлении у беременных в I триместре бактериального вагиноза (ОШ 8,5; 95%-й ДИ 3,2–22,7; $p < 0,01$). АВ регистрировался в 8,3% случаев в подгруппе раннего спонтанного выкидыша, что двукратно превышало частоту обнаружения данного синдрома среди пациенток I подгруппы (3,9%; $p < 0,05$). В подгруппе преждевременных родов не было выявлено ни одного случая АВ ($p < 0,01$). Распространенность ВВК в трех исследуемых выборках статистически не различалась, что позволяет сделать вывод об отсутствии влияния ВВК, перенесённого в первом триместре, на имплантацию, плацентацию и прогрессирование беременности.

Сочетание различных инфекционных нозологий (влагалищных микст-инфекций) в ранние сроки у женщин, чья беременность завершилась спонтанным выкидышем, регистрировалось в 41,7% случаев, что достоверно превышало аналогичные значения в подгруппах срочных (13,1%; $p < 0,01$) и преждевременных родов (14,3%; $p < 0,01$).

Для того, чтобы установить наличие взаимосвязей между отдельными представителями условно-патогенной микробиоты, колонизирующими вагинальный биотоп в первом триместре, и различными исходами беременности, был проведен сравнительный анализ их частоты встречаемости и концентрации в трёх исследуемых подгруппах (Таблица 13).

Таблица 13 – Частота изоляции условно-патогенных микроорганизмов в вагинальном биотопе в зависимости от вида завершения беременности (ПЦР в реальном времени)

№	Микроорганизм	Частота встречаемости, %			p		
		I	II	III	II-I	III-I	II-III
1	<i>G.vaginalis</i>	74,4	100	64,7	0,053	0,411	< 0,01#
2	<i>A.vaginae</i>	24,4	66,7	41,2	< 0,01*	0,038**	0,014#
3	<i>U.parvum</i>	56,4	83,3	58,8	0,023*	0,823	0,04#
4	<i>U.urealyticum</i>	6,4	0	5,9	0,011*	0,887	0,015#
5	<i>M.hominis</i>	5,1	33,3	14,7	< 0,01*	0,031**	< 0,01#
6	<i>C.albicans</i>	41	50	41,2	0,345	0,982	0,357
7	<i>C.glabrata</i>	1,3	0	8,8	0,254	0,018**	< 0,01#
8	<i>C.krusei</i>	0	0	2,9	1	0,089	0,089
9	<i>C.parapsilosis/C.tropicalis</i>	0	0	0	1	1	1
10	<i>Enterobacteriaceae spp.</i>	70,5	71,4	62,5	0,937	0,48	0,44
11	<i>Staphylococcus spp.</i>	60,7	71,4	87,5	0,348	0,027**	0,202
12	<i>Streptococcus spp.</i>	34,4	14,3	62,5	< 0,005*	< 0,005**	< 0,005#

Примечание – * – $p < 0,05$ – статистически значимые отличия между группами; # – $p < 0,05$ – статистически значимые отличия между II и III подгруппами; * – $p < 0,05$ – статистически значимые отличия между I и II подгруппами; ** – $p < 0,05$ – статистически значимые отличия между I и III подгруппами; согласно критерию χ^2 , χ^2 с поправкой Йейтса, точному критерию Фишера

Частота обнаружения БВ-ассоциированных микроорганизмов в составе влагалищной микрофлоры в ранние сроки беременности была статистически значимо выше среди женщин с неблагоприятными исходами.

Так, *G. vaginalis* выделялась из влагалища в первом триместре у 100% обследуемых с преждевременными родами, что превышало данный показатель у женщин, родивших в срок (74,4%; $p > 0,05$) и достоверно преобладало над частотой изоляции указанного микроорганизма у пациенток III подгруппы (64,7%; $p < 0,01$).

Частота выявления *A. vaginae* во II подгруппе (66,7%) достоверно была выше, чем в подгруппе срочных родов (24,4%; $p < 0,01$) и раннего спонтанного выкидыша (41,2%; $p < 0,05$). *U. parvum* обнаруживалась в 83,3% случаев в подгруппе преждевременных родов, что достоверно превышало его распространённость среди женщин, родивших в срок (56,4%; $p < 0,05$) и пациенток, чья беременность завершилась самопроизвольным прерыванием в первом триместре (58,8%; $p < 0,05$). Частота изоляции *U. urealyticum* достоверно не различалась в I (6,4%) и III (5,9%) подгруппах ($p > 0,05$), однако не было зарегистрировано ни одного случая выявления указанного патогена в группе преждевременных родов, что согласуется с данными литературы об отсутствии роли *U. urealyticum* в генезе преждевременных родов [80].

Наличие *M. hominis* в составе влагалищного микробного сообщества в первом триместре подтверждалось лишь у 5,1% женщин, чья беременность закончилась родами в срок.

По сравнению с пациентками I подгруппы обнаружение *M. hominis* регистрировали в 6,5 раз чаще среди пациенток III подгруппы (в 33,3% случаев, $p < 0,01$) и в 2,5 раза чаще – в подгруппе спонтанного выкидыша (14,7%; $p < 0,01$), что может подтверждать участие БВ-ассоциированных патогенов в развитии неблагоприятных исходов беременности.

Среди трех потенциальных возбудителей АВ, выявляемых тестом «Флороценоз», статистически значимые различия по частоте изоляции из влагалища женщин сравниваемых выборок получили для *Streptococcus spp.*, который обнаруживали в первом триместре у 34,4% женщин, в последующем родивших в срок, что достоверно превышало частоту обнаружения *Streptococcus*

spp. среди женщин, чья беременность завершилась рождением недоношенных детей (14,3%; $p < 0,005$). У пациенток с ранним самопроизвольным выкидышем наличие *Streptococcus spp.* в ранние сроки определяли сравнительно чаще – в 62,5% случаев, что почти в 4,5 раза превышало данный показатель во II подгруппе (14,3%; $p < 0,005$), и почти в 2 раза превышала аналогичные значения в I подгруппе (34,4%; $p < 0,005$).

Частота обнаружения семейства *Staphylococcus spp.* у женщин с ранним спонтанным выкидышем составляла 87,5%, что достоверно превышало показатели в подгруппе срочных (60,7%; $p < 0,05$) и было статистически сопоставимо с подгруппой преждевременных родов (71,4%; $p > 0,05$).

Число условно-патогенных бактерий, одновременно выделяемых из влагалища одной пациентки в первом триместре, достигало 4,5 вида на одну пациентку в группе раннего спонтанного выкидыша, что статистически значимо превышало данный показатель в группе срочных родов (3,1 вид, $p < 0,01$) и было сопоставимо со II группой (4,4 бактериальных вида на одну участницу).

Интенсивность обсеменённости вагинального биотопа различными видами условно-патогенных микроорганизмов среди женщин сравниваемых выборок распределилась следующим образом (Таблица 14): медиана концентрации *G. vaginalis* в подгруппе срочных родов была значительно меньше (5 [4,0–6,5] ГЭ/мл) по сравнению с подгруппой преждевременных родов (6,8 [6,1–7,1] ГЭ/мл, $p < 0,05$) и раннего спонтанного выкидыша (7,5 [5,9–7,7] ГЭ/мл, $p < 0,05$).

Среднее значение концентрации *A. vaginae* у женщин с ранней потерей беременности (7,6 [5,7–8,1] ГЭ/мл) достоверно превышала такой показатель в подгруппе пациенток, родивших в срок (5,2 [2,8–7,3] ГЭ/мл, $p < 0,05$) и у исследуемой выборки преждевременных родов (4,5 [3,7–7,6] ГЭ/мл, $p < 0,05$).

Другой представитель БВ-ассоциированных микроорганизмов – *U. parvum*, определялся в большей концентрации у женщин, чья беременность закончилась прерыванием в первой половине (6,7 [6,1–7,1] ГЭ/мл) по сравнению с подгруппой срочных (5,5 [5,0–6,1] ГЭ/мл, $p < 0,05$) и преждевременных родов (5,6 [4,5–6,4] ГЭ/мл, $p < 0,05$). Отсутствие выявления *U. urealyticum* и *C. glabrata* в подгруппе

преждевременных родов может быть обусловлено небольшой выборкой пациенток, однако, не имея статистически значимых различий по концентрации данных микроорганизмов в группе срочных родов и раннего выкидыша, позволяет сделать вывод об отсутствии их влияния на гестационный процесс.

Таблица 14 – Концентрация условно-патогенных влагалищных микроорганизмов, выделенных в первом триместре у женщин с различными исходами беременности, ГЭ/мл (ПЦР в реальном времени)

№	Микроорганизм	I подгруппа	II подгруппа	III подгруппа
1	<i>G.vaginalis</i>	5 [4,0–6,5]	6,8 [6,1–7,1]*	7,5 [5,9–7,7]**
2	<i>A.vaginae</i>	5,2 [2,8–7,3]	4,5 [3,7–7,6]#	7,6 [5,7–8,1]**
3	<i>U.parvum</i>	5,5 [5,0–6,1]	5,6 [4,5–6,4] #	6,7 [6,1–7,1]**
4	<i>Lactobacillus spp.</i>	7,8 [7,4–8,3]	7,9 [6,0–8,3]	7,7 [6,8–8,0]
5	<i>U.urealyticum</i>	5,6 [5,0–5,9]	0	4,9 [4,9–4,9]#
6	<i>M.hominis</i>	5,3 [4,0–5,9]*	7,6 [7,3–7,8]#	5,6 [3,0–5,9]
7	<i>C.albicans</i>	3 [2,4–4,0]	3,6 [3,3–3,9]	3,5 [3,0–4,1]
8	<i>C.glabrata</i>	3,7 [3,5–3,9]	0	5,9 [5,9–5,9]#
9	<i>C.krusei</i>	2,3 [2,3–2,3]	0	0
10	<i>C.parapsilosis/C.tropicalis</i>	0	0	0
11	<i>Enterobacteriaceae spp.</i>	3,9 [3,8–4,0]	3,9 [3,8–4,0] #	4 [4,0 – 4,75]**
12	<i>Staphylococcus spp.</i>	4,0 [3,92–4,3]	4,1 [4,0–4,5]	4 [3,8–4,1]
13	<i>Streptococcus spp.</i>	4,6 [4,2–5,37]	5,1 [5,1–5,1]	5,3 [4,6–5,65]

Примечание – Данные концентрации ДНК микроорганизмов представлены в виде медианы (Med) и границ интерквартильного диапазона (IQR) (25–75%); * – $p < 0,05$ – статистически значимые отличия между группами по U-критерию Манна – Уитни; # – $p < 0,05$ – статистически значимые отличия между II и III группами; * – $p < 0,05$ – статистически значимые отличия между I и II группами; ** – $p < 0,05$ – статистически значимые отличия между I и III группами

Концентрации *M. hominis* в образцах, полученных от женщин с преждевременными родами (7,6 [7,3–7,8] ГЭ/мл) достоверно превышали показатели у пациенток, родивших в срок (5,3 [4,0–5,9] ГЭ/мл, $p < 0,05$) и завершивших беременность ранним спонтанным выкидышем (5,6 [3,0–5,9] ГЭ/мл, $p < 0,05$), что косвенно подтверждает ранее установленное значение рассматриваемого вида в патофизиологии преждевременных родов [8].

В отношении аэробных представителей вагинальной микробиоты достоверные данные по интенсивности обсемененности получены лишь для семейства *Enterobacteriaceae spp.*, концентрация которого у пациенток с выкидышем (4 [4,0–4,75] ГЭ/мл) достоверно превышала показатели в группе срочных (3,9 [3,8–4,0] ГЭ/мл, $p < 0,05$) и преждевременных родов (3,9 [3,8–4,0] ГЭ/мл, $p < 0,05$).

Сочетание различных инфекционных нозологий (влагалищных микст-инфекций) в ранние сроки у женщин, чья беременность завершилась спонтанным выкидышем, регистрировалось в 41,7% случаев, что достоверно превышало аналогичные значения в группах срочных (13,1%, $p < 0,01$) и преждевременных родов (14,3%, $p < 0,01$).

Выявление смешанной инфекции при развитии неблагоприятных исходов беременности – БВ и ВВК регистрировалось в 10,5% случаев ($n = 16$), БВ и АВ в 1,3% ($n = 2$), БВ, АВ и хламидийная инфекция в 0,65% ($n = 1$), причём наиболее распространенной микст-инфекцией явилось сочетание БВ с ВВК, что позволяет рассматривать сочетание данных синдромов как значимый фактор риска нарушения течения гестации.

Риски инфекционно-индуцированного спонтанного выкидыша увеличиваются почти в 10 раз при выявлении у беременных в I триместре микст-инфекции (бактериального вагиноза в сочетании с вульвовагинальным кандидозом) (ОШ 9,85; 95%-й ДИ 3,201–30,36; $p < 0,01$).

Нами обнаружены комбинации условно-патогенных микроорганизмов из определяемых 12 лабораторных маркеров, которые в 100% случаев были ассоциированы с развитием раннего спонтанного выкидыша.

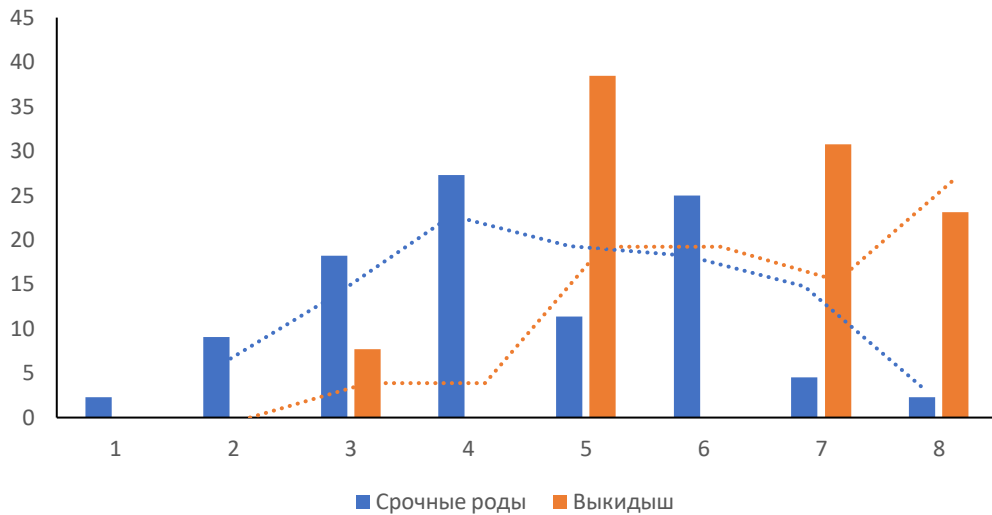
Примечательно, что в каждом зарегистрированном случае преждевременного завершения беременности, присутствовали БВ-ассоциированные микроорганизмы, что подтверждает взаимосвязь данного невоспалительного синдрома с неблагоприятными исходами гестации (Таблица 15).

Таблица 15 – Частота встречаемости ассоциаций микроорганизмов в зависимости от срока завершения беременности

<i>Сочетание микроорганизмов</i>	<i>Срочные роды, %</i>	<i>Преждевременные роды, %</i>	<i>Ранний выкидыш, %</i>
GvAvUpCaESp	0	100	0
GvUpMhE	0	100	0
GvAvCaE	0	100	0
GvAvUpMhESp	0	50	50
GvAvUpCaCgESpSr	0	0	100
GvUpMhCaESpSr	0	0	100
GvAvUpCaESpSr	0	0	100
GvUpCaESpSr	0	0	100
GvAvUpESpSr	0	0	100
AvUpSpSr	0	0	100
AvESpSr	0	0	100
GvCaESp	0	0	100
GvAv	0	0	100
<i>Примечание – Gv – Gardnerella vaginalis, Av – Atopobium vaginae, Up – Ureaplasma parvum, Ca – Candida albicans, Cg – Candida glabrata, E – Enterobacteriaceae, Sp – Staphylococcus spp., Sr – Streptococcus spp.</i>			

Методом корреспондентного анализа результатов теста «Флороценоз NCMT» было установлено (Рисунок 12), что одновременное обнаружение 4 и менее условно-патогенных видов влагалищных бактерий в ранние сроки беременности является прогностически благоприятным критерием, указывающим на высокую вероятность завершения беременности в срок ($p < 0,01$).

Напротив, более 5 представителей условно-патогенных микроорганизмов, выделенных из влагалища одной беременной в первом триместре с помощью тест-системы «Флороценоз», стойко ассоциировалось с развитием спонтанного выкидыша и преждевременных родов ($p < 0,01$).



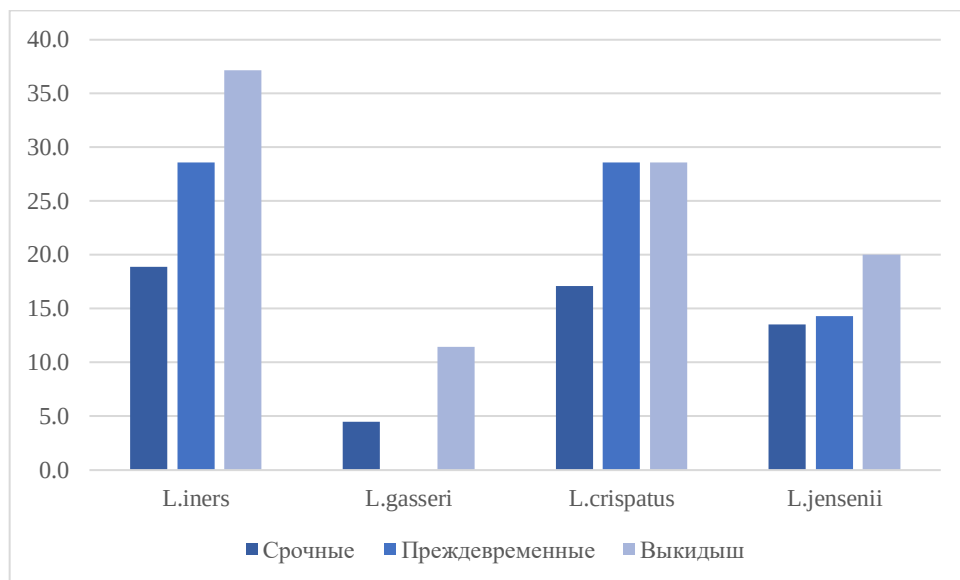
Примечание – По оси абсцисс – количество изолированных видов микроорганизмов, абс.; по оси ординат – доля беременных, %

Рисунок 12 – Распределение исходов беременности по числу видов микроорганизмов, выделенных их влагалища (ПЦР в реальном времени)

Число условно-патогенных бактерий, одновременно выделяемых из влагалища одной пациентки в первом триместре, достигало 3,1 вида в подгруппе срочных родов, что было статистически значимо меньше по сравнению с подгруппой раннего спонтанного выкидыша, где показатель составил 4,5 вида на одну пациентку ($p < 0,01$) и с подгруппой преждевременных родов (4,4 бактериальных вида на одну участницу, $p < 0,01$).

С целью определения ассоциаций между исходом беременности с видовым разнообразием лактобациллярной флоры, а также выявлением ее потенциально протективной роли, было проведено обследование 59 беременных методом ПЦР в реальном времени, которое включало себя определение *L. iners*, *L. crispatus*, *L. jensenii*, *L. gasseri* (Рисунок 13). В подгруппе раннего спонтанного выкидыша встречаемость *L. iners* составила 37,1%, что практически в 2 раза превышало частоту обнаружения данного вида в подгруппе срочных родов (18,9%, $p < 0,05$) и статистически не отличалось в подгруппе женщин, родивших ранее 37 недель (28,6%, $p > 0,05$). В подгруппе преждевременных родов не зафиксировано ни одного случая обнаружения вида *L. gasseri*, при этом у пациенток, родивших в срок, данный микроорганизм регистрировался в 4,5% случаев ($p < 0,05$). У женщин, чья беременность закончилась спонтанным прерыванием в ранние сроки, *L. gasseri*

выявлялась в 11,4%, $p < 0,01$, что подтверждает данные литературы о том, что данный вид предрасполагает к возникновению аномальной микрофлоры влагалища и, как следствие, вероятности неблагоприятного течения беременности [206]. Распространенность *L. crispatus* в трёх сравниваемых подгруппах статистически не различалась и составила 17,1% для подгруппы срочных, и по 28,6% ($p > 0,05$) для выборок преждевременных родов и раннего спонтанного выкидыша. В отношении вида *L. jensenii* получены аналогичные, статистически не отличающиеся результаты. В I подгруппе микроорганизм зафиксирован у 13,5% исследуемых в то время, как во II – в 14,3% ($p > 0,05$) случаев и в III подгруппе – у 20% ($p > 0,05$) пациенток.



Примечание – По оси абсцисс – вид лактобактерии, по оси ординат – частота встречаемости микроорганизма, %; * – $p < 0,05$ – статистически значимые отличия по критерию χ^2 , χ^2 с поправкой Йейтса, точному критерию Фишера

Рисунок 13 – Частота встречаемости отдельных видов лактобактерий в зависимости от вида завершения беременности

Среднее количество видов лактобактерий, приходящихся на одну женщину в трёх сравниваемых группах, статистически не отличалось и составило 1,7, 1,7, 1,5 видов для I, II и III групп соответственно.

Преобладающим по концентрации типом среди определяемых нами лактобактерий в подгруппе раннего спонтанного выкидыша (Таблица 16) являлся *L. iners*, который встречался в 47,6% случаев, что достоверно превышало значения

по сравнению с подгруппой срочных родов (28,6%; $p < 0,05$) и статистически не отличалось от выборки преждевременных родов (33,3%; $p > 0,05$).

Таблица 16 – Частота изоляции видов *Lactobacillus spp.*, у женщин с различными исходами беременности, %

№	Вид <i>Lactobacillus spp.</i>	I группа	II группа	III группа
1	<i>L. iners</i>	28,6	33,3	47,6**
2	<i>L. gasseri</i>	14,3*	0	14,3#
3	<i>L. crispatus</i>	45,7	33,3	28,6**
4	<i>L. jensenii</i>	11,4*	33,3	9,5#

Примечание – * – $p < 0,05$ – статистически значимые отличия между группами; # – $p < 0,05$ – статистически значимые отличия между II и III группами; * – $p < 0,05$ – статистически значимые отличия между I и II группами; ** – $p < 0,05$ – статистически значимые отличия между I и III группами согласно критерию χ^2 , χ^2 с поправкой Йейтса, точному критерию Фишера

У женщин, родивших в срок, доминирующим видом являлся *L. crispatus*, определяемый у 45,7% пациенток, что в 1,5 раза превышало частоту обнаружения в подгруппе раннего спонтанного выкидыша (28,6%, $p < 0,05$), что согласуется с данными международной литературы о возможности выбора данных видов лактобактерий в виде «прогностического маркера», определяющего исход беременности [89]. При этом отсутствовали статистически значимые данные по встречаемости данного вида в группе преждевременных родов (33,3%; $p > 0,05$). В отношении II группы не удалось получить доминирующий вид *Lactobacillus spp.* в виду малочисленности данной выборки, что требует проведения дополнительных исследований. При анализе данных медианы концентрации определяемых нами видов лактобактерий (Таблица 17) статистически достоверные значения получены лишь в отношении *L. iners*.

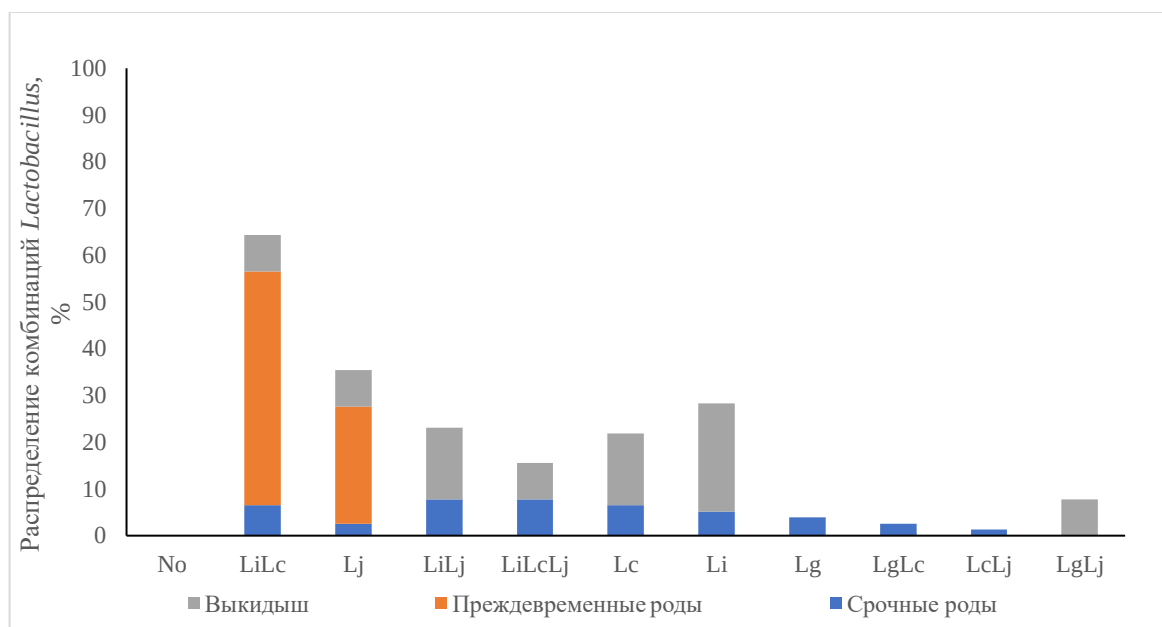
Так, концентрация данного вида в подгруппе раннего спонтанного выкидыша составила 7,4 [7,1–7,9] ГЭ/мл, что значительно превышает такой показатель по сравнению с подгруппой женщин, родивших в срок (6,2 [5,2–7,2] ГЭ/мл; $p < 0,05$) и не отличается от подгруппы преждевременных родов (7,4 [7,1–7,5] ГЭ/мл; $p > 0,05$).

Таблица 17 – Концентрация различных видов *Lactobacillus spp.*, выделенных в первом триместре у женщин с различными исходами беременности, ГЭ/мл (ПЦР в реальном времени)

№	Вид <i>Lactobacillus spp.</i>	I подгруппа	II подгруппа	III подгруппа
1	<i>L. iners</i>	6,2 [5,2–7,2]	7,4 [7,1–7,5]	7,4 [7,1–7,9]*
2	<i>L. gasseri</i>	6 [4,8–6,8]	0	7,5 [7,5–7,5]
3	<i>L. crispatus</i>	7 [6,2–7,4]	6,4 [6,2–6,6]	6,6 [4,7–7,2]
4	<i>L. jensenii</i>	6,5 [5,7–7,2]	6 [6–6]	6,3 [4,7–6,7]

Примечание – Данные концентрации ДНК микроорганизмов представлены в виде медианы (Med) и границ интерквартильного диапазона (IQR) (25–75%); * – $p < 0,05$ – статистически значимые отличия между I и III группами по U-критерию Манна – Уитни

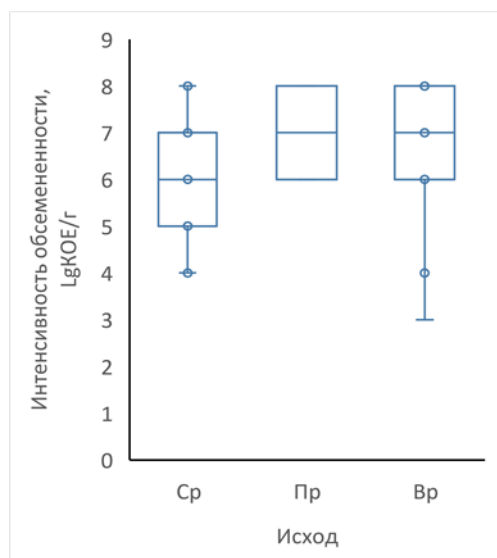
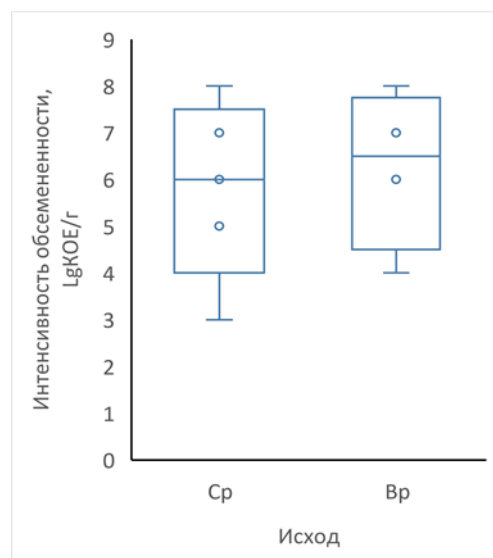
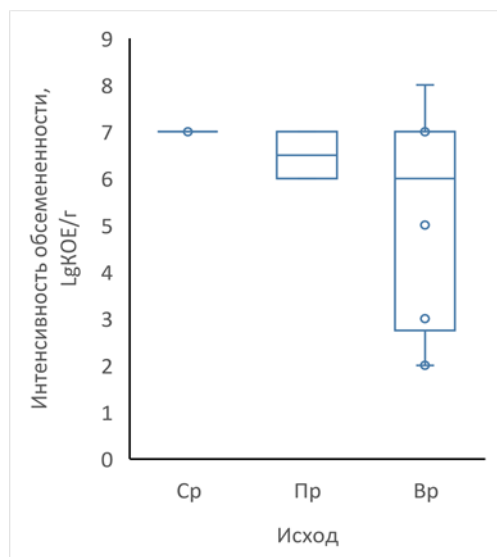
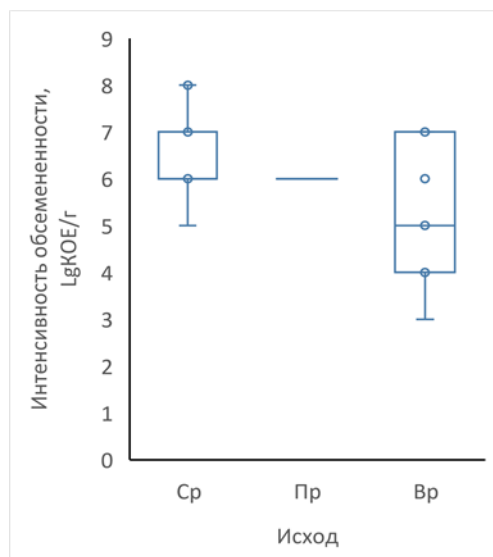
Из анализа комбинаций встречаемости лактобактерий (Рисунок 14) корреляция с завершением беременности путем родов в срок обнаружилась у *L. crispatus* и *L. jensenii* (1,3%), *L. crispatus* и *L. gasseri* (2,6%), и изолированной *L. gasseri* (3,9%), что подтверждает наличие механизмов жесткой межвидовой бактериальной конкуренции во время гестации. Напротив, сочетание *L. jensenii* и *L. gasseri*, которое встречалось у 7,7% их общей выборки, было ассоциировано с развитием раннего спонтанного выкидыша у пациенток.



Примечание – Li – *Lactobacillus iners*, Lc – *Lactobacillus crispatus*, Lj – *Lactobacillus jensenii*, Lg – *Lactobacillus gasseri*

Рисунок 14 – Распределение комбинаций вагинальных *Lactobacillus spp.* в зависимости от исхода гестации

Средние концентрации лактобактерий в зависимости от исхода беременности распределились следующим образом (Рисунок 15 а–г): концентрация *L. iners* выше $7 \lg_{10}$ ГЭ/мл достоверно ассоциировалась с прерыванием беременности в ранние сроки, $7 [6–8]$ ГЭ/мл ($p < 0,05$) и развитием преждевременных родов, $7 [6,5–7,5]$ ГЭ/мл ($p < 0,05$).

(а) *L. iners*(б) *L. gasseri*(в) *L. crispatus*(г) *L. jensenii*

Примечание – По оси абсцисс – вид завершения беременности: Ср – срочные роды, Пр – преждевременные роды, Вр – выкидыш ранний; по оси ординат – концентрация микроорганизма, ГЭ/мл

Рисунок 15 – Средняя концентрация отдельных видов *Lactobacillus spp.*, выявленных в I триместре, в зависимости от исхода беременности

Медиана концентрации *L. gasseri* была одинакова в группах срочных и преждевременных родов $6 [5–7]$ ГЭ/мл и статистически не отличалась от медианы

концентрации в группе раннего спонтанного выкидыша 6,5 [5,5–7,25] ГЭ/мл ($p > 0,05$). Среднее значение концентрации *L. jensenii* в группе срочных родов составила 6 [6–7] ГЭ/мл, преждевременных 6 [6–6] ГЭ/мл, в группе раннего спонтанного выкидыша 5 [4,25–6,75] ГЭ/мл, что статистически не отличалось ($p > 0,05$). Аналогичные показатели, не обладающие статистическими различиями получили при исследовании медианы концентрации в цервико-вагинальном отделяемом *L. crispatus*, которые в группе раннего выкидыша составили 7 [7–7] ГЭ/мл, преждевременных родов – 6,5 [4,5–7,0] ГЭ/мл, раннего спонтанного выкидыша – 7 [5–7] ГЭ/мл.

При анализе комбинаций одного из 4 нами определяемых видов лактобацилл совместно с 12 бактериальными условно-патогенными маркёрами, было выявлено сочетание микроорганизмов, стойко ассоциированное с неблагоприятными исходами беременности, которое наглядно представлено в Таблице 18.

Таблица 18 – Частота встречаемости ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов с видами *Lactobacillus spp.* в зависимости от исхода гестации

Сочетание микроорганизмов	Срочные роды, %	Преждевременные роды, %	Ранний выкидыш, %
LiLcGvAvUpCaESp	0	100	0
LjSp	0	100	0
LiLjSp	0	0	100
LiLcLjGvUpCaESpSr	0	0	100
LgLjCaSpSr	0	0	100
LcSp	0	0	100
LiLjESpSr	0	0	100
LjGvESpSr	0	0	100
LcAvESpSr	0	0	100
LiGvAvUpCaCgESpSr	0	0	100
LiGvAv	0	0	100
LiGvAvUpCaESpSr	0	0	100

Примечание – Gv – *Gardnerella vaginalis*, Av – *Atopobium vaginae*, Up – *Ureaplasma parvum*, Ca – *Candida albicans*, Cg – *Candida glabrata*, E – *Enterobacteriaceae*, Sp – *Staphylococcus spp.*, Sr – *Streptococcus spp.*

Учитывая широкую распространенность *L. iners* (37,1%) в вагинальном биотопе женщин с прерыванием беременности в ранние сроки, нами была поставлена задача определить клиническую значимость концентрации данного вида лактобактерий, которая бы стойко ассоциировалась с наибольшей вероятностью развития раннего спонтанного выкидыша. Для определения зависимости исследуемых параметров применили ROC-анализ, при котором анализируют площадь под кривой, оценивающей качество модели. В нашем исследовании установлено, что значимая концентрация *L. iners*, которая будет предсказывать вероятность развития раннего спонтанного выкидыша с чувствительностью 71,4% и специфичностью 92,6% составляет (7,44 ГЭ/мл) (площадь под кривой составила 0,8, что является «очень хорошим» качеством выбранной модели) и может являться маркёром для определения рисков прерывания беременности в ранние сроки (Рисунки 16, 17).

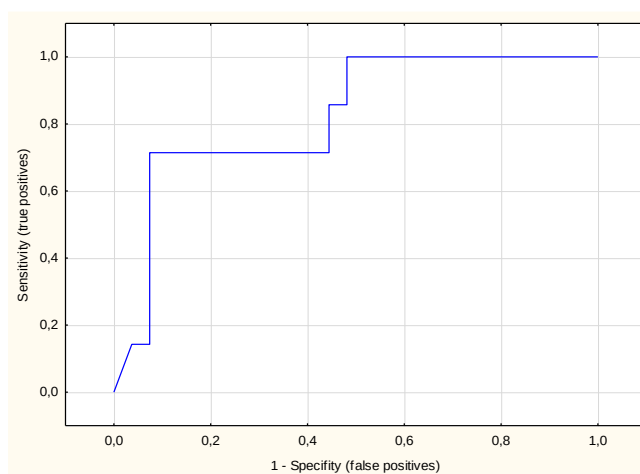


Рисунок 16 – ROC-кривая определения значимой концентрации исследуемого микроорганизма (*L. iners*) в генезе развития раннего спонтанного выкидыша.
AUC = 0,8

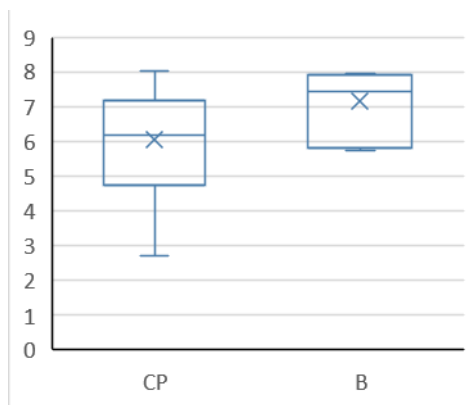


Рисунок 17 – Минимальная значимая концентрация *L. iners* для расчёта прогноза раннего спонтанного выкидыша

3.6. Развитие послеродовых осложнений у пациенток исследуемых групп

При анализе взаимоотношений определения микроорганизмов с осложнениями в послеродовом периоде нами были получены следующие данные: обнаружены слабая корреляционная связь между наличием *U. parvum* и развитием хориоамнионита ($r_s = 0,208$), *U. urealyticum* и гипертермией в послеродовом периоде ($r_s = 0,246$), наличием *C. albicans* и образованием разрывов промежности в родах ($r_s = 0,3$), выявлением *C. glabrata* и преждевременным разрывом плодных оболочек – ПРПО ($r_s = 0,252$).

Анализируя видовой состав лактобактерий и осложнения родов, используя коэффициент ранговой корреляции Спирмена, нами сделаны следующие заключения: наличие *L. iners* слабо коррелировало с развитием ПРПО ($r_s = 0,204$), *L. gasseri* со слабостью родовой деятельности ($r_s = 0,205$), *L. jensenii* с развитием ПРПО ($r_s = 0,247$) и слабостью родовой деятельности ($r_s = 0,209$).

Проведенный ROC-анализ не позволил определить значимую концентрацию микроорганизмов, возможно ввиду небольшой выборки, что может потребовать дальнейшего изучения.

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

«Как известно, пролонгирование беременности до физиологического срока родоразрешения обеспечивается целым комплексом разнообразных анатомических, биохимических, иммунологических, нейроэндокринных, метаболических перестроек в материнском организме» [8]. Развитие осложнений гестации, приводящих к прерыванию в первом триместре, а также поздние акушерские катастрофы сопряжены с целым рядом медико-биологических и психологических последствий для матери, что во многом определяет научно-практический интерес к данной работе.

Несмотря на огромное разнообразие факторов, приводящих к прерыванию беременности в ранние сроки, часть из них является потенциально модифицируемыми. К таким факторам относят инфекции, составляющие 15% до 25% ранних потерь беременности, которые необходимо выявлять еще на прегравидарном этапе и ввести в рутинный скрининг в практике акушера-гинеколога [12, 96, 145, 165, 155]. Однако истинное значение количественного и качественного состава цервико-вагинальной микробиоты в обеспечении физиологического течения гестационного процесса и в развитии неблагоприятных исходов беременности, включающих потерю в ранние сроки, «большие акушерские синдромы» – преэклампсия, синдром задержки роста плода, преждевременные роды, остаётся не до конца изученным. Расширение знаний о роли инфекционных факторов в генезе раннего спонтанного выкидыша и развития неблагоприятных исходов беременности обеспечит «возможность предупреждения их возникновения на ранних этапах проявления, что можно рассматривать в качестве резерва по снижению перинатальной заболеваемости и смертности» [223], а также улучшению репродуктивного здоровья в женской популяции.

Нижние отделы репродуктивного тракта населены большим количеством микроорганизмов, на 95% состоящий из лактобактерий, которые обеспечивают «первую линию защиты» от возможного проникновения ИППП, а также поддерживая постоянство вагинальной среды и не давая условно-патогенной флоре реализовать свои свойства [26, 45, 126]. Многочисленные исследования показывают, что у женщин с дисбиозом влагалища значительно возрастают риски

инфицирования вирусными и бактериальными инфекциями, которые могут привести к нарушению течения гестационного процесса на любом этапе, начиная от потери биохимической беременности, заканчивая развитием послеродовых осложнений.

В данном исследовании мы предприняли попытку изучить возможности влияния вагинальной микробиоты (изолированные 13 показателей) и возможные функции лактобациллярной флоры в отношении неблагоприятных исходов беременности. Нашей задачей было установить точные лабораторные маркёры, надёжно указывающие на вероятность развития раннего спонтанного выкидыша, а также неблагоприятных исходов беременности, в том числе, послеродовых осложнений.

Для достижения поставленной цели нами было проведено обследование 153 женщин фертильного возраста в три этапа путём последовательного решения поставленных задач. Основным интересом для нас представляли женщины, обратившиеся за медицинской помощью в связи с угрозой прерывания беременности (с наличием кровяных выделений из влагалища и болевого синдрома), причём пациентки могли не сообщать о наличии симптомов, связанных с цервико-вагинальной инфекцией, но тем не менее иметь бессимптомное течение заболевания, которое устанавливалось на основании стандартных и специальных лабораторных методик. Задачей первого этапа исследования являлась сравнительная оценка степени влияния клинико-анамнестических факторов на характер течения гестационного процесса в ранние сроки на основании обследования 80 женщин с физиологическим течением гестации и 73 пациенток с угрожающим ранним выкидышем.

Из анамнестических данных риск патологического течения первого триместра гестации обуславливался возрастом полового дебюта, возрастая при более раннем начале половой жизни ($p < 0,05$). Среди хронических заболеваний, чаще встречающихся у пациенток основной группы, обращала на себя внимание относительно высокая частота выявления анемии различной степени тяжести ($p < 0,01$) и хронической инфекции мочевыделительной системы (хронический

рецидивирующий цистит) ($p < 0,05$), остальные заболевания не показали статистической значимости при анализе встречаемости среди двух групп, что, вероятно, обуславливается их компенсацией в период беременности.

Среди многообразия медико-биологических факторов риска развития угрожающего раннего спонтанного выкидыша, а также неблагоприятных исходов беременности и послеродового периода, ключевым фактором нашей работы явились инфекционные причины [44, 59, 81, 96]. Нарушение течения гестации «вследствие воздействия бактериальных патогенов может быть связано с непосредственным повреждением тканей факторами патогенности бактерий (токсинами, ферментами, адгезинами и т. д.) и формирующимся иммунным ответом со стороны материнского организма, выраженность которого, как правило, заложена генетически» [76]. Условия для развития и поддержания инфекционного процесса включают вирулентность возбудителя, достаточная инфицирующая доза, пути передачи, место внедрения, путь распространения бактерий в организме хозяина, а также иммунореактивность организма [5]. Последствия персистенции бактериальной инфекции во многом «зависят от гестационного срока, приходящегося на период активации воспалительной реакции» [223]. «Обострение хронических или активизация острых инфекционных заболеваний могут нарушить сложные иммунозависимые механизмы, связанные с имплантацией плодного яйца в децидуальную оболочку, инвазией трофобласта» [58, 145, 218], что может приводить как к доклинической потере беременности [203], к потерям беременности в ранние сроки, так и к отсроченным проявлениям в виде развития «больших акушерских синдромов», связанных с патологической сосудистой реакцией, в том числе, преждевременных родов [82, 131, 148, 160, 186].

Анализ распространенности и структуры инфекций нижних отделов репродуктивного тракта среди обследуемых установил значительное преобладание отдельных нозологий и синдромов среди пациенток с угрожающим ранним спонтанным выкидышем, в отличие от женщин контрольной группы.

«Согласно данным Международного союза по борьбе с инфекциями, передаваемыми половым путем (IUSTI) и Всемирной организации

здоровоохранения (ВОЗ) существует четыре основных патологических состояния, которые ассоциированы с влагалищными выделениями: БВ, АВ, КВВ и ИППП» [178], на которые мы и обратили внимание в своей работе.

Данные визуального осмотра и микроскопическое исследование отделяемого влагалища в настоящее время являются основными, а зачастую и единственными, методами диагностики БВ, АВ и КВВ и некоторых ИППП (ГИ, трихомоноз), что в условиях наличия кровяных выделений значительно затрудняет диагностику (невозможность проведения рН-метрии ввиду щелочных показателей крови, неправильное распределение материала на стекло при наличии кровяных выделений, а также отсутствие возможности микроскопии нативного мазка, который должен являться «золотым стандартом» бактериоскопической диагностики ввиду короткого срока жизнеспособности гонококков и ограничения подвижности трихомонад). В условиях гинекологического стационара и женских консультаций диагноз «бактериальный вагиноз», «лишь в трети случаев был подтвержден с помощью лабораторных методов исследования. Диагностические критерии Ньюджента и Дондерса, широко применяемые в мире и считающиеся «золотым стандартом» диагностики БВ и АВ, в стране практически не используются» [224]. Так, в нашей работе не было выявлено статистически значимых различий в заключениях о состоянии микрофлоры на основании микроскопии вагинального отделяемого, кроме увеличения процента выявления мицелия дрожжеподобных грибов рода *Candida* в группе условно здоровых беременных (61,4%) по сравнению с основной группой (33,8%), что еще раз может подтвердить отсутствие влияния вульвовагинального кандидоза на гестационный процесс. В настоящее время молекулярно-биологические методы широко распространены в диагностике нарушений цервик-вагинального локуса, и могут дополнять «классические» лабораторные методы, такие как микроскопическое исследование, а в некоторых случаях и культуральное. «Метод ПЦР имеет ряд преимуществ по сравнению с принятыми в отечественной практике микробиологическими исследованиями: появляется возможность идентификации широкого спектра микроорганизмов, включая трудно культивируемые и

анаэробные бактерии, а также дает возможность определить количество микроорганизмов и их соотношение в общей бактериальной массе» [224]. Помимо доминирующих в норме лактобактерий, к нормальным обитателям цервиковагинального локуса относят условно-патогенные микроорганизмы, которые могут реализовать свой потенциал лишь при определенных неблагоприятных условиях и при случайном обнаружении отдельного представителя невозможно сделать заключение о наличии инфекции, поэтому важным составляющим комплексного ПЦР теста является определение соотношений УПМ относительно лактофлоры, а также относительно общей бактериальной массы.

Оценивая прогностическую точность метода ПЦР-диагностики по сравнению с микроскопическим, нами было установлено, что в отношении синдромов и заболеваний, сопровождающихся воспалительным процессом (ВВК, АВ) чувствительность бактериоскопии составляла 80,6%, специфичность 72,1% и общая прогностическая точность 75,8% [30]. В отношении бактериальной инфекции, не сопровождающейся развитием воспаления (БВ), прогностическая точность метода составляла 41,2% (чувствительность 45,2%, специфичность – 24,1%) [29].

Полученные нами данные свидетельствовали о широкой распространенности вагинальных инфекций, что косвенно может указывать на инициацию процесса завершения беременности. Так, у 43% обследуемых нами беременных была диагностирована одна и более нозология или синдром, причём моно-инфекции превалировали над смешанными и составляли 71% от общей выборки пациенток. В данной работе было зарегистрировано 2 случая заболевания ИППП (хламидийная инфекция и инфекция, вызванная *M. genitalium*), и у пациенток с ретроспективно диагностированными данными заболеваниями беременность прервалась на раннем сроке, еще до начала лечения, что согласуется с международными данными о негативном влиянии ИППП на гестационный процесс [41, 96, 112, 118, 169, 214].

Результаты проведенного исследования подтверждают наличие взаимосвязи между состоянием влагалищной микробиоты в ранние сроки беременности и

исходами гестационного процесса. Среди женщин с угрозой прерывания в первом триместре чаще верифицировали диагнозы БВ, АВ, ИППП в качестве моноинфекций, что соответствует литературным данным об ассоциации указанных цервико-вагинальных синдромов и нозологий с осложнениями гестации [8, 44, 80, 82, 162, 203]. Перенесённый в первой половине беременности ВВК, как было неоднократно продемонстрировано в ранних работах [42], не связан с повышением риска выкидыша и рождения недоношенных детей.

Хотя одновременное подтверждение двух и более нозологических форм и синдромов у одной пациентки наблюдалось чаще при угрожающем выкидыше по сравнению с группой с физиологическим течением первого триместра, достоверность различий не была подтверждена статистически.

Несмотря на многочисленные попытки различных исследовательских групп обнаружить конкретный микроорганизм, ответственный за нарушение гестационного процесса, до настоящего времени это не удалось. Анализ полученных нами данных показал, что угрожающий выкидыш достоверно чаще сопровождался увеличением частоты изоляции и концентраций условно-патогенных бактерий семейств *Staphylococcus spp.* и *Streptococcus spp.*, участвующих в развитии АВ, что согласуется с литературными данными [81].

Распространённость БВ-ассоциированных видов бактерий при угрозе прерывания и при нормальной беременности в ранние сроки была сопоставима, но различия были обнаружены по показателю уровня колонизации влагалища *G. vaginalis* и *A. vaginae*, формирующих, как известно, биопленки – основной «патогенетический субстрат» БВ [205]. Как показал в своей работе профессор Swidsinski (2013 год) [189, 205], биопленки, созданные условно-патогенной *G. vaginalis*, способны мигрировать из влагалища в эндометрий и маточные трубы, что отчасти объясняет механизмы ранних репродуктивных потерь при БВ.

Ранее было продемонстрировано, что для физиологической гестации «характерно существенное сокращение видового разнообразия во влагалищном бактериальном сообществе» [166], что согласуется с полученными нами данными: среднее количество условно-патогенных бактерий, одновременно

колонизирующих вагинальный биотоп обследуемых женщин с угрозой прерывания беременности, статистически значимо превышало аналогичный показатель среди женщин с неосложнённым течением первого триместра.

Для оценки влияния количественных и качественных показателей вагинальной микробиоты в ранние сроки на исходы гестации ретроспективно участницы исследования сформировали три группы сравнения. Полученные результаты показали статистически значимое увеличение распространённости БВ среди женщин со спонтанным выкидышем и преждевременными родами, что позволяет рассматривать данный синдром как значимый фактор риска гестационных осложнений. Риски инфекционно-индуцированного раннего спонтанного выкидыша увеличиваются в 8 раз при выявлении у беременных в I триместре бактериального вагиноза (ОШ 8,5; 95%-й ДИ 3,2–22,7; $p < 0,01$). Частота обнаружения и концентрация БВ-ассоциированных микроорганизмов в составе влагалищной микрофлоры в ранние сроки беременности была статистически значимо выше среди женщин с неблагоприятными исходами. Не исключено, что механизмы инфекционно-индуцированной аномальной плацентации (как одной из причин преждевременных родов) реализуются за счёт способности патогенов к активации макрофагов, что, в итоге, инициирует каспазозависимый апоптоз в клетках трофобласта [215].

Условно-патогенные микоплазмы (*U. parvum*, *U. urealyticum* и *M. hominis*) нередко рассматривают в качестве самостоятельных инфекционных факторов риска субфертильности и прерывания беременности в любых сроках. Полученные нами данные полностью согласуются с результатами ранее проведённых исследований [80, 109], указывающих на более высокую частоту встречаемости *U. parvum* и *M. hominis* среди беременных с преждевременными родами, а также отсутствие негативного влияния *U. urealyticum* на течение гестационного процесса. Кроме того, удалось обнаружить, что вид *U. parvum* выявлялся в более высокой концентрации у женщин, чья беременность завершилась родами раньше 37 недель и самопроизвольным прерыванием в первом триместре. Нами было установлено, что *M. hominis* чаще выделялась из влагалища в ранние сроки при беременности,

завершившейся спонтанным выкидышем, но в концентрациях, сопоставимых с группой «срочных родов» и в более высоких значениях, полученных от женщин с преждевременным завершением гестации.

Однако рассмотрение *U. parvum* и *M. hominis* в качестве единственных «терапевтических мишеней» в настоящее время не рекомендуется, так как применение различных схем антибактериальной терапии не улучшает исходы беременности при обнаружении условно-патогенных микоплазм [80]. Целесообразно рассматривать указанные микроорганизмы исключительно в контексте БВ [109, 195].

По сравнению с обследуемыми, родившими в срок, АВ чаще диагностировался у женщин, чья беременность завершилась ранним выкидышем. Диагноз «АВ» не был установлен в первом триместре среди пациенток с преждевременными родами, а частота обнаружения *Streptococcus spp.*, играющего ключевую этиологическую роль в развитии АВ, была выше среди женщин из группы «срочных родов».

По нашим данным, ВВК не влиял на исходы гестации.

Известно, что микст-инфекции встречаются в 30% случаев, при этом их возбудители усугубляют характер течения заболевания [182]. Ранее мы показали [203], что наличие в третьем триместре диагноза «микст-инфекции» репродуктивного тракта, объединяющей два или более самостоятельных синдрома (заболевания), ассоциировалось с риском преждевременных родов. Однако данные о негативном влиянии смешанных инфекций, перенесённых в ранние сроки гестации, на исход беременности в доступной литературе отсутствовали. В настоящей работе нам удалось установить, что сочетание различных инфекционных заболеваний влагалища в первом триместре у пациенток, чья беременность завершилась спонтанным выкидышем и преждевременными родами, регистрировалось в 3 раза чаще по сравнению с женщинами, родившими срок.

Результаты сравнения среднего количества условно-патогенных микроорганизмов, колонизирующих вагинальный биотоп в первом триместре (из 13 определяемых ключевых «бактериальных маркеров» цервико-вагинальных

инфекций), согласовались с данными литературы о более низком микробном разнообразии влагалищной микробиоты при физиологическом течении гестации [165]. Максимальное видовое разнообразие указанной локализации было зарегистрировано у женщин с самопроизвольным выкидышем и преждевременными родами по сравнению с пациентками, родившими в срок.

В нашем исследовании среди беременных I триместра вагинальные лактобактерии были обнаружены у 100% обследуемых женщин, что позволило условно разделить их на 4 класса в зависимости от преобладания доминирующего вида (*L. iners*, *L. gasseri*, *L. crispatus*, *L. jensenii*). В общей выборке исследуемых пациенток наиболее распространенным видом *Lactobacillus spp.* являлся *L. iners*, частота изоляции которого составила 61%, что согласуется с проведенным ранее исследованием на популяции небеременных женщин репродуктивного возраста [161]. При анализе взаимоотношения вагинальных лактобактерий с типом завершения беременности нами выявлена достоверная связь вида *L. iners* с развитием угрожающего выкидыша в I триместре ($p < 0,05$), что согласуется с проведенным ранее исследованием о наличии ассоциаций данного вида лактобацилл и неблагоприятными исходами гестации в ранние сроки, учитывая эпизоды привычного невынашивания в анамнезе [177].

При этом выявлены значения средней концентрации *L. iners* в основной группе, которые достоверно превышали аналогичный показатель у женщин с физиологическим течением гестации. Формируя «БВ-подобное» состояние микробиоты за счёт переключения генома и быстрого приспособления к высоким значениям pH, *L. iners* все чаще обнаруживается у женщин с дисбиозом вагинальной микрофлоры, создавая оптимальные условия для условно-патогенных аэробных и анаэробных микроорганизмов, что, впоследствии, приводит к неудачам гестационного процесса. Относясь к труднокультивируемым микроорганизмам, отмечаются определенные сложности в микроскопической диагностике данного вида лактобактерий.

В проведенных исследованиях, вид *L. iners* оценивался специалистами в виде грамположительных палочкообразных клеток или в виде коккобацилл, причем

данные *in vivo* и *in vitro* могут различаться. Такая неоднозначность трактовки увиденного в цервико-вагинальном материале при окраске по Граму и оценке по шкале Ньюджента, может существенно затруднять диагностику, приводя к ложным заключениям о состоянии микробиоценоза [70].

Похожие данные удалось получить в отношении вида *L. gasseri*, который чаще регистрировался у пациенток с ранним спонтанным выкидышем по сравнению с женщинами, родившими в срок ($p < 0,05$), что подтверждает литературные данные о возможностях данного вида предрасполагать к возникновению аномальной микрофлоры. Во многом это обусловлено сравнительно небольшим, как и у *L. iners*, размером генома и способностью лишь части штаммов продуцировать пероксид водорода, что обеспечивает самый нестабильный вагинальный микробиоценоз в I триместре гестации и наибольшую предрасположенность к промежуточному состоянию микрофлоры, который клинически проявляется дисбиозом [70, 206, 217].

Использование молекулярно-биологического тестирования позволило определить среднее количество видов *Lactobacillus spp.*, выявленных у одной женщины, составило 1,7 и 1,6 у основной и контрольной групп соответственно, что согласуется с ранее сделанными выводами о сокращении видового состава в период беременности [165]. В нашем исследовании у 41,4% женщин контрольной группы регистрировали численное преобладание во влагалище *L. crispatus*, что подтверждает международные данные о протективных свойствах данного вида в обеспечении физиологически протекающего гестационного процесса, обеспечивая самые низкие значения pH [177]. Именно *L. crispatus* ассоциируется с нормальным микробиоценозом и обеспечивает его стабильность. Данный вид вагинальных лактобактерий способен ингибировать рост *C. albicans*, а также ингибировать повреждающее действие БВ, обусловленное формирующимися биоплёнками *G. vaginalis*, снижая их цитотоксичность и обеспечивая постоянство микросреды [62, 117].

Обнаружение более 1 вида вагинальных лактобактерий может являться промежуточным этапом, происходящим во время смены доминирующего вида. Учитывая высокие адаптивные способности *L. iners* и наилучший протективный

потенциал *L. crispatus*, их сочетание, возможно, будет являться маркером наиболее стабильного вагинального биотопа [183].

Используя методы математического анализа, нами была выявлена комбинация видов *Lactobacillus spp.*, в 100% приводящая к развитию раннего спонтанного выкидыша и определяемая у 7,7% исследуемых пациенток. К ней относилось сочетание *L. jensenii* и *L. gasseri*, которое не было зафиксировано ни в одном случае среди женщин, родивших в срок и в группе преждевременных родов, что, возможно во втором случае, обеспечено достаточно малой выборкой.

Ранее проведенные исследования выявили возможности *L. jensenii* в незначительной продукции молочной кислоты, что обеспечивает ее менее выраженные защитные свойства в отношении условно-патогенной и облигатной микрофлоры и, как следствие, развитие преждевременных родов [45]. Сочетание данного вида с *L. gasseri*, который, как описано ранее, предрасполагает к возникновению аномальной микробиоты влагалища, такая комбинация в связи с неблагоприятным завершением беременности вполне объяснима.

Исходя из полученных нами данных, мы заключили, что микробиота нижних отделов репродуктивного тракта влияет на течение гестации. Цервико-вагинальные инфекции, перенесенные в I триместре, ассоциируются с повышением риска ранних потерь беременности и преждевременных родов.

При этом обнаруженные комбинации вагинальных лактобацилл, а также уровень концентрации отдельных представителей помогает выделить группы риска по потенциально неблагоприятным исходам гестации, а также спрогнозировать нормальное течение беременности.

В результате нашей работы выработан алгоритм ведения пациенток в I триместре гестации, внедрение которого в практику работы врача акушера-гинеколога позволит усовершенствовать диагностический поиск и лечение беременных в ранние сроки с целью улучшения перинатальных исходов (Рисунок 18).

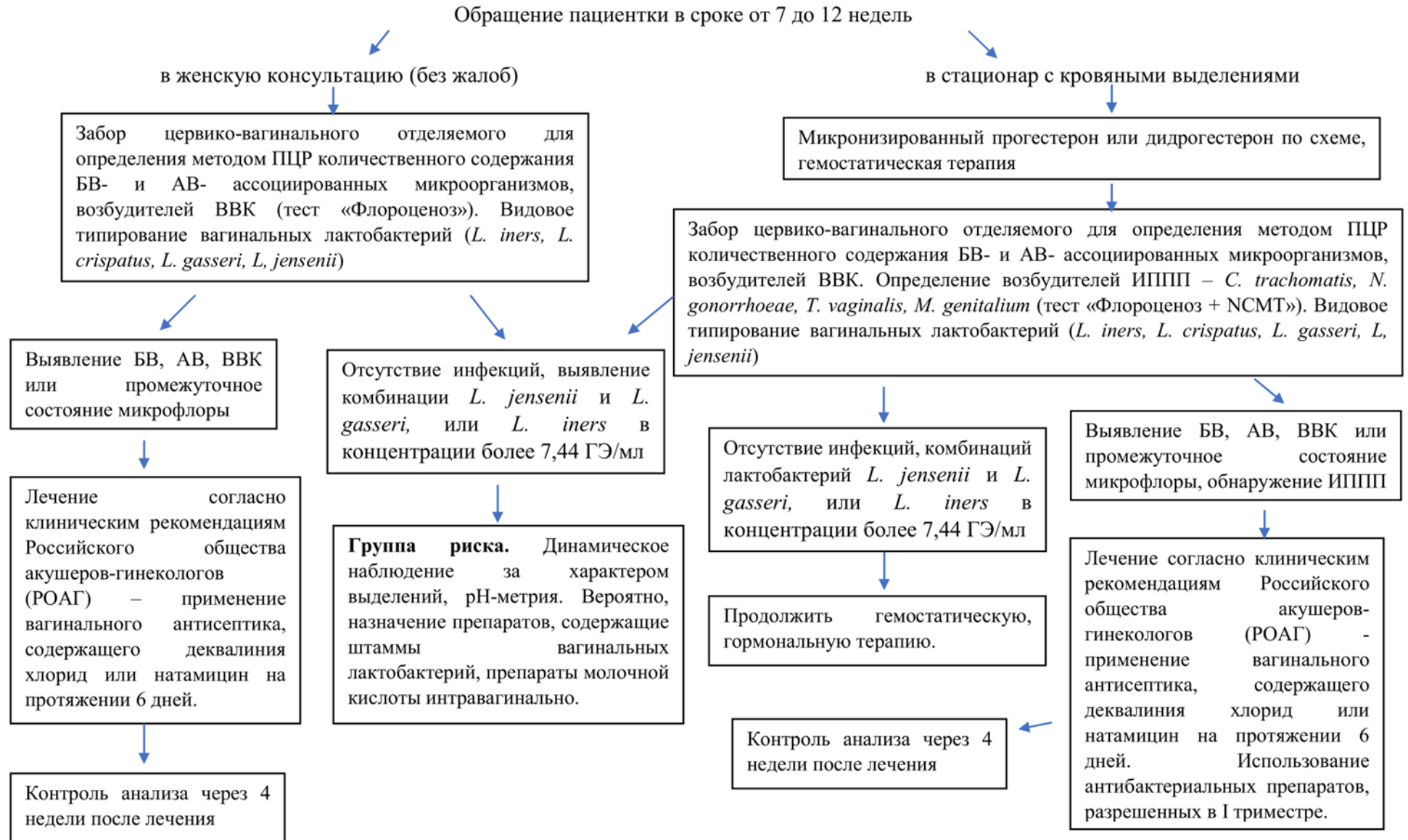


Рисунок 18 – Алгоритм ведения пациенток в 1 триместре

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инфекции нижнего отдела женской репродуктивной системы, перенесённые в I триместре, ассоциируются с повышением риска ранних потерь беременности и преждевременных родов. Несмотря на то, что дизайн исследования не позволяет установить, являются ли инфекционные заболевания влагалища или конкретные патогены причиной самопроизвольных выкидышей и преждевременных родов или, наоборот, аномальная микробиота лишь участвует в реализации патофизиологического процесса, индуцированного иными факторами, необходимо продолжить исследования в данном направлении для успешного «управления» инфекционными факторами с целью снижения репродуктивных потерь.

Таким образом, на основании полученных нами данных об особенностях состояния микробиоты влагалища в ранние сроки беременности, мы выявили основные «микробиологические маркёры», характерные для различных состояний микробиоценоза и исходов гестации.

Тем самым изученный нами комплексный подход, основанный на использовании молекулярно-биологических тестов, который позволил в одном образце провести детекцию ДНК облигатных и условно-патогенных микроорганизмов с одновременным заключением о состоянии микробиоценоза, а также выявление четырёх наиболее распространенных видов вагинальных лактобактерий, является важнейшим инструментом для прогнозирования неблагоприятных исходов гестации и дифференциальной диагностики вагинальных моно- и смешанных инфекций.

Результаты проведенного исследования дают основу для развития направления по поиску новых микробиологических предикторов развития нежелательных исходов гестации, а также для разработки пробиотического штамма с учётом доминирующего вида лактобацилл вагинального локуса.

ВЫВОДЫ

1. Среди всех хронических воспалительных заболеваний в анамнезе риск развития угрожающего раннего спонтанного выкидыша увеличивается 2-кратно при выявлении инфекций мочевыделительной системы.

2. Использование традиционного способа лабораторной диагностики для подтверждения выявления цервика-вагинальной инфекции обладает более низкой диагностической точностью по сравнению с методом амплификации нуклеиновых кислот – МАНК (ПЦР в реальном времени). Для верифицирования бактериального вагиноза диагностическая точность микроскопии составила 41,2% (чувствительность – 45,2%, специфичность – 24,1%). В отношении вульвовагинального кандидоза точность метода микроскопии составила 75,8% (чувствительность – 80,6%, специфичность – 72,1%) по сравнению с молекулярно-биологическим методом, для которого точность оценивается выше 98%. Диагноз «аэробный вагинит» не был верифицирован на основании микроскопии ввиду отсутствия интерпретации нативного мазка и использования критериев Дондерса, при использовании МАНК вероятность определения данного заболевания составляет около 98%.

3. У пациенток с угрозой прерывания беременности среди инфекционных заболеваний нижних отделов репродуктивного тракта чаще регистрируются: бактериальный вагиноз (28%), аэробный вагинит (8%) по сравнению с пациентками с физиологическим течением беременности. Распространенность вульвовагинального кандидоза статистически не отличается. Риски инфекционно-индуцированного раннего спонтанного выкидыша увеличиваются в 8 раз при выявлении у беременных в I триместре бактериального вагиноза (ОШ 8,5; 95%-й ДИ 3,2–22,7; $p < 0,01$) и почти в 10 раз при верификации микст-инфекции (бактериального вагиноза в сочетании с вульвовагинальным кандидозом) (ОШ 9,85; 95%-й ДИ 3,201–30,356; $p < 0,01$). Инфекции, передаваемые половым путём, встречаются исключительно у пациенток с угрожающим выкидышем (хламидийная инфекция [1,3%], инфекция, вызванная *M. genitalium* [1,3%]).

4. Проведенное видовое типирование лактобактерий позволило определить доминирующий вид у женщин исследуемых групп (*L. iners*, *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii*). В выборке угрожающего спонтанного выкидыша регистрировалось численное преобладание *L. iners* (37,1%, $p < 0,05$) и *L. gasseri* (11,4%, $p < 0,01$) над другими представителями рода *Lactobacillus* spp., что подтверждает влияние данных видов на неблагоприятное течение гестационного процесса.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями мочевыводящих путей в анамнезе следует относить в группу риска по угрозе прерывания в 1-м триместре беременности.

2. На ранних сроках беременности рекомендуется расширение диагностических возможностей и проведение скрининга на наличие аэробного вагинита, бактериального вагиноза, вульвовагинального кандидоза с одновременным типированием вагинальных лактобактерий. При диагностированном угрожающем выкидыше необходимо тестирование на инфекции, передаваемые половым путём (хламидиоза, гонореи, трихомониаза, инфекции, вызванной *M.genitalium*) методом полимеразно-цепной реакции (в связи с низкой диагностической точностью стандартной микроскопии), что позволит, при необходимости, своевременно диагностировать и назначить этиотропное лечение с учётом срока гестации, нивелирующее негативное влияние данных заболеваний на течение беременности и снизить риск развития поздних акушерских осложнений.

3. При выявлении сочетания *L. jensenii* и *L. gasseri*, а также обнаружении *L. iners* в высокой концентрации (более 7,44 lg ГЭ/мл) целесообразно выделить группу риска по потенциально неблагоприятным исходам беременности и своевременному проведению профилактических мероприятий с целью улучшения перинатальных исходов.

4. Разработан алгоритм ведения пациенток в I триместре гестации (Рисунок 16)

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АВ – аэробный вагинит
- АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
- АЛТ – аланин-аминотрансфераза
- АСТ – аспартат-аминотрансфераза
- БВ – бактериальный вагиноз
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
- ГЭ – геном-эквивалент
- ГИ – гонококковая инфекция
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ИППП – инфекции, передаваемые половым путем
- ВВК/КВВ – вульвовагинальный кандидоз/кандидозный вульвовагинит
- ЛПС – липополисахарид
- ЛС, ЛТ – лапароскопия, лапаротомия
- ИМТ – индекс массы тела
- ОБМ – общая бактериальная масса
- ОР – относительный риск
- ОШ – отношение шансов
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
- ПР – преждевременные роды
- ПРПО – преждевременный разрыв плодных оболочек
- ПТВ – протромбиновое время
- РДВ – раздельное диагностическое выскабливание
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- УПМ – условно патогенные микроорганизмы
- ХИ – хламидийная инфекция
- IUSTI – International Union against Sexually Transmitted Infections (Европейский Международный союз по борьбе с инфекциями, передаваемыми половым путем)
- Hsp 70 – Heat shock protein 70 (белок теплового шока 70)
- IL – интерлейкин
- TNF – фактор некроза опухоли

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Научная литература

1. Бондаренко, К. Р. Бактериальные липополисахариды в патогенезе гинекологических заболеваний и акушерских осложнений / К. Р. Бондаренко, В. М. Бондаренко // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2014. – № 4. – С. 80–86.
2. Боровиков, В. П. STATISTICA: Статистический анализ и обработка данных в среде Windows / В. П. Боровиков, И. П. Боровиков. – М. : Филинь, 1997. – 608 с. – ISBN 589568033-X.
3. Боровиков, В. П. STATISTICA, искусство анализа данных на компьютере / В. П. Боровиков. – СПб. : Питер, 2003.
4. Боровкова, Е. И. Бактериальный вагиноз в первом триместре беременности: микробиологические и иммунологические показатели в оценке эффективности терапии / Е. И. Боровкова, Ю. Э. Доброхотова, С. Е. Хертек, В. И. Королева. – DOI 10.18565/aig.2020.6.98-104 // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 6. – С. 98–104.
5. Воробьев, А. А. Медицинская микробиология, вирусология, иммунология / А. А. Воробьев. – М. : МИА, 2004. – 691 с.
6. Гуцин, А. Е. Современное состояние проблемы *Mycoplasma genitalium*-инфекции / А. Е. Гуцин, Н. Н. Потеев, В. И. Кисина, И. В. Романова. – DOI 10.17116/klinderma201817312 // Клиническая дерматология и венерология. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 12–21
7. Демидов, В. Н. Ультразвуковая биометрия плода при физиологически развивающейся беременности (нормативы и сравнительная точность) / В. Н. Демидов, Б. Е. Розенфельд, С. М. Воеводин, А. В. Логвиненко // Sonoace international. – 2001. – № 8. – С. 50–59.
8. Доброхотова, Ю. Э. Результаты исследования цервика-вагинальной микробиоты методом ПЦР в реальном времени у беременных с угрожающими преждевременными родами / Ю. Э. Доброхотова, К. Р. Бондаренко, А. Е. Гуцин [и

др.]. – DOI 10.18565/aig.2018.11.50-59 // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 11. – С. 50–59.

9. Доброхотова, Ю. Э. Подходы к лечению бактериального вагиноза / Ю. Э. Доброхотова, Д. М. Ибрагимова. – DOI 10.32364/2618-8430-2018-1-2-174-177 // РМЖ. Мать и дитя. – 2018. – № 2. – С. 174–177.

10. Енькова, Е. В. Влияние нарушений вагинального биоценоза на популяцию тучных клеток децидуальной ткани в первом триместре беременности / Е. В. Енькова, О. В. Хоперская, О. В. Гайская [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2019. – № 18 (2). – С. 76–82.

11. Зайцев, В. М. Прикладная медицинская статистика : учебное пособие / В. М. Зайцев. – СПб. : Издательство Фолиант, 2006. – 432 с.

12. Клинические рекомендации Российского общества акушеров-гинекологов «Выкидыш (самопроизвольный аборт)», 2021 г., С. 51.

13. Клинические рекомендации Российского общества акушеров-гинекологов «Привычный выкидыш», 2021 г., С. 46.

14. Клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов и косметологов «Гонококковая инфекция», 2020 г., С. 38.

15. Клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов и косметологов «Урогенитальный трихомониаз», 2020 г., С. 35.

16. Клинические рекомендации Российского общества акушеров-гинекологов «Урогенитальные заболевания, вызванные *Mycoplasma genitalium*», 2021 г., С. 35.

17. Клинические рекомендации Российского общества акушеров-гинекологов «Нормальная беременность», 2020 г., С. 87.

18. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей. – 2-е изд., исправ. – М., 2019, С. 56.

19. Кан, Н. Е. Изменения локального и системного иммунитета при оппортунистических инфекциях влагалища у беременных / Н. Е. Кан, В. Л.

Тютюнник, Т. Э. Карапетян [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 8. – С. 25–29.

20. Кубанов, А. А. Организация и результаты оказания медицинской помощи по профилю «дерматовенерология» в Российской Федерации. Итоги 2018 года / А. А. Кубанов, Е. В. Богданова // Вестник дерматологии и венерологии. – Т. 95, № 4. – С. 8–23.

21. Кузнецова, И. В. Вульвовагинальные инфекции: проблемы патогенеза, диагностики и лечения / И. В. Кузнецова, Ю. Б. Успенская, В. А. Капительный // Consilium Medicum. – 2015. – № 17 (6). – С. 81–87.

22. Манухин, И. Б. Прогнозирование и профилактика преждевременных родов – современное состояние проблемы / И. Б. Манухин, С. В. Фириченко, Л. У. Микаилова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – № 3. – С. 9–15.

23. Малова И. О. Острый вульвовагинальный кандидоз: новые возможности / И. О. Малова // Бюллетень медицинской науки. – 2017. – № 3(7). – С. 60–64.

24. Медицинская микробиология, вирусология, иммунология / под ред. А. А. Воробьева. – М. : МИА, 2004. – 691 с.

25. Никонов, А. П. Предупреждение неонатальной инфекции, обусловленной стрептококками группы В / А. П. Никонов, Н. С. Науменко, О. Р. Асцатурова [и др.]. – DOI 10.20953/1726-1678-2020-6-12-16 // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2020. – № 19 (6). – С. 12–16.

26. Олейник, В. В. Влияние нормальной микрофлоры влагалища на течение папилломавирусной инфекции / В. В. Олейник, Е. А. Кремлева, А. В. Сгибнев // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2020. – № 19 (4). – С. 63–69.

27. Радзинский, В. Е. Эффективность восстановления вагинальной микробиоты после противомикробной терапии бактериального вагиноза и вульвовагинального кандидоза у беременных (по результатам многоцентрового проспективного неинтервенционного сравнительного исследования) / В. Е. Радзинский, И. Б. Манухин, И. М. Ордиянц. – DOI 10.32364/2618-8430-2021-4-3-192-200 // РМЖ. Мать и дитя. – 2021. – Т. 4, № 3. – С. 192–200.

28. Радзинский, В. Е. Прегравидарная подготовка. Клинический протокол Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС). Версия 2.0 / В. Е. Радзинский [и др.]. – StatusPraesens, 2020.

29. Румянцева, Т. А. Международная валидация набора реагентов для диагностики бактериального вагиноза / Т. А. Румянцева, А. Е. Гущин, Г. Дондерс // Молекулярная диагностика-2014 : сборник трудов VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – М., 2014. – Т. 1. – С. 153.

30. Румянцева, Т. А. Диагностика вульвовагинального кандидоза: сопоставление информативности клинических данных и результатов лабораторных исследований / Т. А. Румянцева, Ю. А. Савочкина, Т. В. Долгова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 3. – С. 55–61.

31. Румянцева, Т. А. Сравнение тестов для количественной оценки *Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*: «Mycoplasma Duo», «Уреаплазма Микротест», «Микопlasма Микротест» и «Флороценоз-Микоплазмы» / Т. А. Румянцева, А. В. Варламова, А. Е. Гущин, В. М. Безруков // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – № 8. – С. 52–57.

32. Савичева, А. М. Порядок проведения микроскопического исследования мазков из урогенитального тракта: методические рекомендации для лечащих врачей / А. М. Савичева, Е. В. Соколовский, М. Домейка – СПб. : Издательство Н-Л, 2007. – 80 с.

33. Серова, О. Ф. Патогенетическое обоснование применения микронизированного прогестерона в терапии невынашивания беременности / О. Ф. Серова, Н. И. Соваев, С. Ю. Марченко [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – № 38. – С. 24–27.

34. Трухачева, Н. В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica / Н. В. Трухачева. – М. : Гэотар-Медиа, 2013. – 384 с.

35. Чернова, Н. И. Вагиниты смешанной этиологии: терминология, распространенность, лечение / Н. И. Чернова, И. С. Задорожная. – DOI

10.20953/1726-1678-2020-3-88-94 // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2020. – № 19 (3). – С. 88–94.

36. Чернов, В. И. Основы статистического анализа в медицине : учебное пособие / В. И. Чернов, И. Э. Есауленко, С. Н. Семенов, Н. П. Сереженко. – Воронеж, 2003. – 113 с.

Иностранные источники

37. Abdelrahman, Y. M. The chlamydial developmental cycle / Y. M. Abdelrahman, R. J. Belland. – DOI 10.1016/j.femsre.2005.03.002 // FEMS Microbiol. Rev. – 2005. – № 29. – P. 949–959.

38. ACOG Committee Opinion No. 462: Moderate caffeine consumption during pregnancy. – DOI 10.1097/AOG.0b013e3181eeb2a1 // Obstet. Gynecol. – 2010. – № 116 (2 Pt 1). – P. 467–468.

39. Adachi, K. Chlamydia trachomatis infection in pregnancy: the global challenge of preventing adverse pregnancy and infant outcomes in sub-Saharan Africa and Asia / K. Adachi, K. Nielsen-Saines, J. D. Klausner // BioMed. Research International. – 2016. – № 2016. – P. 9315757.

40. Adams Waldorf, K. M. Influence of Infection During Pregnancy on Fetal Development / K. M. Adams Waldorf, R. M. McAdams. – DOI 10.1530/REP-13-0232 // Reproduction (Cambridge, England). – 2013. – № 146 (5). – P. R151–R162.

41. Aghaizu, A. Frequency and risk factors for incident and redetected Chlamydia trachomatis infection in sexually active, young, multi-ethnic women: a community-based cohort study / A. Aghaizu, F. Reid, S. Kerry [et al.] // Sex. Transm. Infect. – 2014. – № 90 (7). – P. 524–528.

42. Aguin, T. J. Vulvovaginal candidiasis in pregnancy / T. J. Aguin, J. D. Sobel. – DOI 10.1007/s11908-015-0462-0 // Curr. Infect. Dis. Rep. – 2015. – № 17 (6). – P. 462.

43. Ahmadi, A. The Relationship between Chlamydia trachomatis Genital Infection and Spontaneous Abortion / A. Ahmadi, M. Khodabandehloo, R. Ramazanzadeh [et al.] // J. Reprod. Infertil. – 2016. – № 17 (2). – P. 110–116.

44. Al-Memar, M. The association between vaginal bacterial composition and miscarriage: a nested case-control study / M. Al-Memar, S. Bobdiwala, H. Fourie [et al.] – DOI 10.1111/1471-0528.15972 // BJOG. – 2020. – № 127 (2). – P. 264–274.
45. Amabebe, E. The Vaginal Microenvironment: The Physiologic Role of Lactobacilli / E. Amabebe, D. O. C. Anumba // Frontiers in Medicine. – 2018. – Vol. 5. – P. 181.
46. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins – Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 200: Early Pregnancy Loss // Obstet. Gynecol. – 2018. – № 132 (5). – P. e197–207.
47. Ammerdorffer, A. Chlamydia trachomatis and chlamydia-like bacteria: new enemies of human pregnancies / A. Ammerdorffer, M. Stojanov, G. Greub, D. Baud // Curr. Opin. Infect. Dis. – 2017. – № 30 (3). – P. 289–296.
48. Anagrus, C. Mycoplasma genitalium: prevalence, clinical significance, and transmission / C. Anagrus, B. Lore, J. S. Jensen // Sex. Transm. Infect. – 2005. – № 81. – P. 458–462.
49. Antonio, M. A. Vaginal colonization by probiotic Lactobacillus crispatus CTV-05 is decreased by sexual activity and endogenous Lactobacilli / M. A. Antonio, L. A. Meyn, P. J. Murray [et al.]. – DOI 10.1086/598686 // J. Infect. Dis. – 2009 May 15. – № 199 (10). – P. 1506–1513.
50. Ardalan, S. Trichomonas vaginalis: the adhesins AP51 and AP65 bind heme and hemoglobin / S. Ardalan, B. C. Lee, G. E. Garber. – DOI 10.1016/j.exppara.2008.11.012 // Exp. Parasitol. – 2009. – № 121 (4). – P. 300–306.
51. Bagheri, S. Molecular Evidence of Chlamydia trachomatis Infection and Its Relation to Miscarriage / S. Bagheri, R. Roghanian, N. Golbang [et al.] – DOI 10.22074/ijfs.2018.5184 // Int. J. Fertil. Steril. – 2018. – № 12 (2). – P. 152–156.
52. Baud, D. Emerging role of Chlamydia and Chlamydia-like organisms in adverse pregnancy outcomes / D. Baud, L. Regan, G. Greub. – DOI 10.1097/QCO.0b013e3282f3e6a5 // Current Opinion in Infectious Diseases. – 2008. – № 21 (1). – P. 70–76.

53. Baud, D. Role of Chlamydia trachomatis in miscarriage / D. Baud, G. Goy, K. Jatton [et al.]. – DOI 10.3201/eid1709.100865 // Emerg. Infect. Dis. – 2011. – № 17 (9). – P. 1630–1635.

54. Bignell, C. 2012 European guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults / C. Bignell, M. Unemo ; European STI Guidelines Editorial Board // Int. J. STDAIDS. – 2013. – № 24. – P. 85–92.

55. Boots, C. Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: a systematic review / C. Boots, M. D. Stephenson // Semin. Reprod. Med. – 2011. – № 29. – P. 507–513.

56. Borgdorff, H. Lactobacillus-dominated cervicovaginal microbiota associated with reduced HIV/STI prevalence and genital HIV viral load in African women / H. Borgdorff, E. Tsivtsivadze, R. Verhelst [et al.]. – DOI 10.1038/ismej.2014.26 // ISME J. – 2014 Sep. – № 8 (9). – P. 1781–1793.

57. Breshears, L. M. Lactobacillus crispatus inhibits growth of Gardnerella vaginalis and Neisseria gonorrhoeae on a porcine vaginal mucosa model / L. M. Breshears, V. L. Edwards, J. Ravel, M. L. Peterson. – DOI 10.1186/s12866-015-0608-0 // BMC Microbiol. – 2015 Dec 9. – № 15. – P. 276.

58. Brocklehurst, P. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy / P. Brocklehurst, A. Gordon, E. Heatley [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2013. – № 1. – P. CD000262.

59. Brosens, I. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation / I. Brosens, R. Pijnenborg, L. Vercruysse, R. Romero. – DOI 10.1016/j.ajog.2010.08.009 // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2011. – № 204 (3). – P. 193–201.

60. Carey, J. C. Is a change in the vaginal flora associated with an increased risk of preterm birth? / J. C. Carey, M. A. Klebanoff. – DOI 10.1016/j.ajog.2004.12.069 // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2005 Apr. – № 192 (4). – P. 1341–1347.

61. Carlier, J. Testing Unconventional Matrices to Monitor for Prenatal Exposure to Heroin, Cocaine, Amphetamines, Synthetic Cathinones, and Synthetic Opioids / J. Carlier, N. La Maida, A. Di Trana [et al.] – DOI 10.1097/FTD.0000000000000719 // Ther. Drug Monit. – 2020. – № 42 (2). – P. 205–221.

62. Castro, J. *Lactobacillus crispatus* represses vaginolysin expression by BV associated *Gardnerella vaginalis* and reduces cell cytotoxicity / J. Castro, A. P. Martins, M. E. Rodrigues [et al.] // *Anaerobe*. – 2018. – № 50. – P. 60–63.

63. Cauci, S. Among pregnant women with bacterial vaginosis, the hydrolytic enzymes sialidase and prolidase are positively associated with interleukin-1beta / S. Cauci, J. F. Culhane, S. M. Di, K. McCollum // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2008. – № 198. – P. 132–137.

64. Challis, J. R. Inflammation and pregnancy / J. R. Challis, C. J. Lockwood, L. Myatt [et al.]. – DOI 10.1177/1933719108329095 // *Reprod. Sci.* – 2009. – № 16 (2). – P. 206–215.

65. Cohen, C. R. Bacterial vaginosis associated with increased risk of female-to-male HIV-1 transmission: a prospective cohort analysis among African couples / C. R. Cohen, J. R. Lingappa, J. M. Baeten [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pmed.1001251 // *PLoS Med.* – 2012. – № 9 (6). – P. e1001251.

66. Costello, E. K. Bacterial community variation in human body habitats across space and time / E. K. Costello, C. L. Lauber, M. Hamady [et al.]. – DOI 10.1126/science.1177486 // *Science*. – 2009. – № 326 (5960). – P. 1694–1697.

67. Coudray, M. S. Bacterial vaginosis-A brief synopsis of the literature / M. S. Coudray, P. Madhivanan. – DOI 10.1016/j.ejogrb.2019.12.035 // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2020 Feb. – № 245. – P. 143–148.

68. Curry, A. Pelvic Inflammatory Disease: Diagnosis, Management, and Prevention / A. Curry, T. Williams, M. L. Penny // *Am. Fam. Physician*. – 2019. – № 100 (6). – P. 357–364.

69. Davies, B. Risk of reproductive complications following chlamydia testing: a population-based retrospective cohort study in Denmark / B. Davies, K. M. Turner, M. Frolund [et al.]. – DOI 10.1016/s1473-3099(16)30092-5 // *Lancet Infect. Dis.* – 2016. – № 16 (9). – P. 1057–1064.

70. De Backer, E. Quantitative determination by real-time PCR of four vaginal *Lactobacillus* species, *Gardnerella vaginalis* and *Atopobium vaginae* indicates an inverse

relationship between *L. gasseri* and *L. iners*. / E. De Backer, R. Verhelst, H. Verstraelen [et al.] // BMC Microbiol. – 2007. – № 7. – P. 115.

71. Deb, K. Gram-negative bacterial endotoxin-induced infertility: a birds eye view / K. Deb, M. M. Chatturvedi, Y. K. Jaiswal // Gynecol. Obstet. Invest. – 2004. – № 57. – P. 224–232.

72. Dehghan Marvast, L. Relationship between *Chlamydia trachomatis* and *Mycoplasma genitalium* infection and pregnancy rate and outcome in Iranian infertile couples / L. Dehghan Marvast, A. Aflatoonian, A. R. Talebi [et al.] – DOI 10.1111/and.12747 // Andrologia. – 2017 Nov. – № 49 (9).

73. Dehon, P. M. The immunopathogenesis of *Mycoplasma genitalium* infections in women: a narrative review / P. M. Dehon, C. L. McGowin // Sex. Transm. Dis. – 2017. – № 44 (7). – P. 428–432.

74. Dermendjiev, T. Epidemiological, clinical and microbiological findings in women with aerobic vaginiosis / T. Dermendjiev, B. Pehlivanov, K. Hadjieva, S. Stanev // Akush. Ginekol. (Sofia). – 2015. – № 54 (9). – P. 4–8.

75. Dessi, D. *Trichomonas vaginalis* and *Mycoplasma hominis*: New tales of two old friends / D. Dessi [et al.]. – DOI 10.1017/S0031182018002135 // Parasitology. – 2019. – № 146. – P. 1150–1155.

76. Devall, A. J. Sporadic pregnancy loss and recurrent miscarriage / A. J. Devall, A. Coomarasamy. – DOI 10.1016/j.bpobgyn.2020.09.002 // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2020 Nov. – № 69. – P. 30–39.

77. Donders, G. G. Definition and classification of abnormal vaginal flora / G. G. Donders // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2007. – № 21. – P. 355.

78. Donders, G. Aerobic vaginitis: no longer a stranger / G. Donders, G. Bellen, S. Grinceviciene [et al.]. – DOI 10.1016/j.resmic.2017.04.004 // Res. Microbiol. – 2017. – № 168 (9–10). – P. 845–858.

79. Donders, G. G. Association between abnormal vaginal flora and cervical length as risk factors for preterm birth / G. G. Donders, C. Van Calsteren, G. Bellen [et al.]. – DOI 10.1002/uog.7568 // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2010.

80. Donders, G. G. G. Petricevic Mycoplasma/Ureaplasma infection in pregnancy: to screen or not to screen / G. G. G. Donders, K. Ruban, G., Bellen. – DOI 10.1515/jpm-2016-0111 // J. Perinat. Med. – 2017. – Vol. 26, № 45 (5). – P. 505–515.

81. Donders, G. G. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy / G. G. Donders, C. K. Van, G. Bellen [et al.] // BJOG. – 2009. – Vol. 116, № 10. – P. 1315–1324.

82. Donders, G. G. Relationship of bacterial vaginosis and mycoplasmas to the risk of spontaneous abortion / G. G. Donders, B. Van Bulck, J. Caudron [et al.] – DOI 10.1067/mob.2000.105738 // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2000 Aug. – № 183 (2). – P. 431–437.

83. Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management. – London : National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2019.

84. Egerup, P. Recurrent pregnancy loss: what is the impact of consecutive versus non-consecutive losses? / P. Egerup, A. M. Kolte, E. C. Larsen [et al.] // Hum. Reprod. – 2016. – № 31 (11). – P. 2428–2434.

85. El Aila, N. A. Identification and genotyping of bacteria from paired vaginal and rectal samples from pregnant women indicates similarity between vaginal and rectal microflora. / N. A. El Aila, I. Tency, G. Claeys [et al.] – DOI 10.1186/1471-2334-9-167 // BMC Infect Dis. – 2009 Oct 14. – № 9. – P. 167.

86. Espiritu, C. A. L. Aptamer Selection against a Trichomonas vaginalis Adhesion Protein for Diagnostic Applications / C. A. L. Espiritu, C. A. C. Justo, M. J. Rubio [et al.]. – DOI 10.1021/acsinfecdis.8b00065 // ACS Infect Dis. – 2018. – № 4 (9). – P. 1306–1315.

87. European Society of Human Reproduction and Embryology. Recurrent pregnancy loss: Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology. – URL: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Recurrent-pregnancyloss.aspx.1007/978-3-319-27452-2> (accessed: 09.01.2018). – Published November 2017.

88. Falk, L. Signs and symptoms of urethritis and cervicitis among women with or without Mycoplasma genitalium or Chlamydia trachomatis infection / L. Falk, H. Fredlund, J. S. Jensen // Sex. Transm. Infect. – 2005. – № 81. – P. 73–78.

89. Fettweis, J. M. Differences in vaginal microbiome in African American women versus women of European ancestry / J. M. Fettweis, J. P. Brooks, M. G. Serrano [et al.]. – DOI 10.1099/mic.0.081034-0 // Microbiology (Reading). – 2014. – № 160 (Pt 10). – P. 2272–2282.

90. Fifer, H. 2018 UK national guideline for the management of infection with *Neisseria gonorrhoeae* / H. Fifer, J. Saunders, S. Soni [et al.] // Int. J. STD AIDS. – 2020. – № 31. – P. 4–15.

91. Fichorova, R. *Trichomonas vaginalis* infection in symbiosis with *Trichomonas* virus and *Mycoplasma* / R. Fichorova, J. Fraga, P. Rappelli, P. L. Fiori. – DOI 10.1016/j.resmic.2017.03.005 // Res. Microbiol. – 2017. – № 168. – P. 882–891.

92. Folsom, A. R. A prospective study of enous thromboembolism in relation to factor V Leiden and related factors / A. R. Folsom, M. Cushman, M. Y. Tsai [et al.] // Blood. – 2002. – № 99. – P. 2720–2725.

93. Francis, I. P. Murine host response to *Neisseria gonorrhoeae* upper genital tract infection reveals a common transcriptional signature, plus distinct inflammatory responses that vary between reproductive cycle phases / I. P. Francis, E. A. Islam, A. C. Gower [et al.]. – DOI 10.1186/s12864-018-5000-7 // BMC Genomics. – 2018. – № 19 (1). – P. 627.

94. Genc, M. R. Treatment of genital *Chlamydia trachomatis* infection in pregnancy / M. R. Genc // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2002. – № 16 (6). – P. 913–922.

95. Gharthey, J. P. *Lactobacillus crispatus* dominant vaginal microbiome is associated with inhibitory activity of female genital tract secretions against *Escherichia coli* / J. P. Gharthey, B. C. Smith, Z. Chen [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0096659 // PLoS One. – 2014 May 7. – № 9 (5). – P. e96659.

96. Giakoumelou, S. The role of infection in miscarriage / S. Giakoumelou, N. Wheelhouse, K. Cuschieri [et al.]. – DOI 10.1093/humupd/dmv041 // Hum. Reprod. Update. – 2016 Jan-Feb. – № 22 (1). – P. 116–133.

97. Girardi, G. The complement system in the pathophysiology of pregnancy / G. Girardi, R. Bulla, J. E. Salmon, F. Tedesco // *Mole Immunol.* – 2006. – № 43. – P. 68–77.
98. Goldenberg, R. L. The HPTN 024 Study: the efficacy of antibiotics to prevent chorioamnionitis and preterm birth / R. L. Goldenberg, A. Mwatha, J. S. Read [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2006. – № 194. – P. 650–661.
99. Gonçalves, B. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors / B. Gonçalves, C. Ferreira, C. T. Alves [et al.] – DOI 10.3109/1040841X.2015.1091805 // *Crit. Rev. Microbiol.* – 2016 Nov. – № 42(6). – P. 905–927.
100. Gülmezoglu, A. M. Interventions for trichomoniasis in pregnancy / A. M. Gülmezoglu, M. Azhar. – DOI 10.1002/14651858.CD000220.pub2 // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2011. – № 2011 (5). – P. CD000220.
101. Gupta, A. Correlation of mycoplasma with unexplained infertility. / A. Gupta, S. Gupta, A. Mittal [et al.] – DOI 10.1007/s00404-009-1042-z // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2009. – Vol. 280, no. 6. – P. 981–985.
102. Habbema, J. D. F. Realizing a desired family size: when should couples start? / J. D. F. Habbema, M. J. C. Eijkemans, H. Leridon, E. R. te Velde // *Hum. Reprod.* – 2015. – № 30 (9). – P. 2215–2221.
103. Hassan, M. F. Does Aerobic Vaginitis Have Adverse Pregnancy Outcomes? Prospective Observational Study / M. F. Hassan, N. M. A. Rund, O. El-Tohamy [et al.]. – DOI 10.1155/2020/5842150 // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* – 2020 Jan 18. – № 2020. – P. 5842150.
104. He, W. Effect of Chlamydia trachomatis on adverse pregnancy outcomes: a meta-analysis / W. He, Y. Jin, H. Zhu [et al.]. – DOI 10.1007/s00404-020-05664-6 // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2020. – № 302 (3). – P. 553–567.
105. Hester, E. E. A clinical conundrum: chronic cervicitis / E. E. Hester, A. B. Middleman // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* – 2019. – № 32 (3). – P. 342–344.
106. Hinderfeld, A. S. Vaginal dysbiotic bacteria act as pathobionts of the protozoal pathogen *Trichomonas vaginalis* / A. S. Hinderfeld, A. Simoes-Barbosa. – DOI 10.1016/j.micpath.2019.103820 // *Microb. Pathog.* – 2020. – № 138. – P. 103820.

107. Hitti, J. Vaginal indicators of amniotic fluid infection in preterm labor / J. Hitti, S. L. Hillier, K. J. Agnew [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2001. – № 97. – P. 211–219.
108. Hook, E. W. 3rd. Gender differences in risk for sexually transmitted diseases / E. W. Hook 3rd. – DOI 10.1097/MAJ.0b013e31823ea276 // *The American journal of the medical sciences.* – 2012. – № 343. – P. 10–11.
109. Horner, P. Unemo Should we be testing for urogenital *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma parvum* and *U. urealyticum* in men and women? / P. Horner, G. Donders, M. Cusini [et al.]. – A Position Statement from the European STI Guidelines Editorial Board, 2018.
110. Houdt, R. *Lactobacillus iners*-dominated vaginal microbiota is associated with increased susceptibility to *Chlamydia trachomatis* infection in Dutch women: A case-control study / R. Houdt, B. Ma, S. M. Bruisten [et al.]. – DOI 10.1136/sextrans-2017-053133 // *Sexually Transmitted Infections.* – 2018. – № 94 (2). – P. 117–123.
111. House, M. Relationships between mechanical properties and extracellular matrix constituents of the cervical stroma during pregnancy / M. House, D. L. Kaplan, S. Socrate. – DOI 10.1053/j.semperi.2009.06.002 // *Semin. Perinatol.* – 2009. – № 33. – P. 300–307.
112. Howie, S. E. *Chlamydia trachomatis* infection during pregnancy: known unknowns / S. E. Howie, P. J. Horner, A. W. Horne // *Discovery Medicine.* – 2011. – № 12 (62). – P. 57–64.
113. Hybiske, K. Mechanisms of host cell exit by the intracellular bacterium *Chlamydia* / K. Hybiske, R. S. Stephens. – DOI 10.1073/pnas.0703218104 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2007. – № 104. – P. 11430–11435.
114. Igietseme, J. U. Prevention of *Chlamydia*-induced infertility by inhibition of local caspase activity / J. U. Igietseme, Y. Omosun, J. Partin [et al.]. – DOI 10.1093/infdis/jit009 // *J. Infect. Dis.* – 2013 Apr. – № 207 (7). – P. 1095–1104.
115. Jackson, L. A. Iron-regulated small RNA expression as *Neisseria gonorrhoeae* FA 1090 transitions into stationary phase growth / L. A. Jackson, M. Day, J. Allen [et al.]. – DOI 10.1186/s12864-017-3684-8 // *BMC Genomics.* – 2017 Apr 21. – № 18 (1). – P. 317.

116. Jamieson, D. J. Emerging infections and pregnancy / D. J. Jamieson, R. N. Theiler, S. A. Rasmussen. – DOI 10.3201/eid1211.060152 // *Emerg. Infect. Dis.* – 2006. – № 12. – P. 1638–1643.
117. Jang, J. Vaginal lactobacilli inhibit growth and hyphae formation of *Candida albicans* / J. Jang, K. Lee, B. Kwon [et al.] // *Scientific reports.* – 2019. – № 9. – P. 8121.
118. Jennings, L. K. Pelvic Inflammatory Disease / L. K. Jennings, D. M. Krywko // *StatPearls.* – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2021 May 13.
119. Jensen, J. S. 2016 European guideline on *Mycoplasma genitalium* infections / J. S. Jensen, M. Cusini, M. Gomberg, H. Moi // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2016. – № 30. – P. 1650–1656.
120. Jovanovic, L. Elevated pregnancy losses at high and low extremes of maternal glucose in early normal and diabetic pregnancy: evidence for a protective adaptation in diabetes / L. Jovanovic, R. H. Knopp, H. Kim [et al.] – DOI 10.2337/diacare.28.5.1113 // *Diabetes Care.* – 2005. – № 28 (5). – P. 1113–1117.
121. Kamity, R. MicroRNA-Mediated Control of Inflammation and Tolerance in Pregnancy / R. Kamity, S. Sharma, N. Hanna. – DOI 10.3389/fimmu.2019.00718 // *Front Immunol.* – 2019 Apr 5. – № 10. – P. 718.
122. Kaur, R. Endocrine dysfunction and recurrent spontaneous abortion: An overview / R. Kaur, K. Gupta // *Int. J. Appl. Basic Med. Res.* – 2016. – № 6. – P. 79–83.
123. Kell, D. B. A Dormant Microbial Component in the Development of Preeclampsia / D. B. Kell, L. C. Kenny. – DOI 10.3389/fmed.2016.00060 // *Front Med. (Lausanne).* – 2016 Nov 29. – № 3. – P. 60.
124. Kingston, M. A. 'Shelf life' of *Trichomonas vaginalis* / M. A. Kingston, D. Bansal, E. M. Carlin // *International Journal of STD and AIDS.* – 2003. – № 14. – P. 28–29.
125. Kucknoor, A. S. The proteins secreted by *Trichomonas vaginalis* and vaginal epithelial cell response to secreted and episomally expressed AP65 / A. S. Kucknoor, V. Mundodi, J. F. Alderete – DOI 10.1111/j.1462-5822.2007.00979.x // *Cell Microbiol.* – 2007. – № 9 (11). – P. 2586–2597.

126. Lamont, R. F. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques / R. F. Lamont, J. D. Sobel, R. A. Akins [et al.] – DOI 10.1111/j.1471-0528.2010.02840.x // BJOG. – 2011 Apr. – № 118 (5). – P. 533–549.

127. Landig, C. S. Evolution of the exclusively human pathogen *Neisseria gonorrhoeae*: Human-specific engagement of immunoregulatory Siglecs / C. S. Landig, A. Hazel, B. P. Kellman [et al.] – DOI 10.1111/eva.12744 // Evol. Appl. – 2019 Jan 3. – № 12 (2). – P. 337–349.

128. Lazenby, G. B. An association between *Trichomonas vaginalis* and high-risk human papillomavirus in rural Tanzanian women undergoing cervical cancer screening / G. B. Lazenby [et al.] – DOI 10.1016/j.clinthera.2013.11.009 // Clin. Ther. – 2014. – № 36. – P. 38–45.

129. Lee, D. C. Protein profiling underscores immunological functions of uterine cervical mucus plug in human pregnancy / D. C. Lee [et al.] – DOI 10.1016/j.jprot.2011.02.025 // J. Proteomics. – 2011. – № 74. – P. 817–828.

130. LeFevre, M. L. Screening for Chlamydia and Gonorrhea: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement / M. L. LeFevre // Annals of internal medicine. – 2014 Sep 23.

131. Leitich, H. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis / H. Leitich, B. Bodner-Adler, M. Brunbauer [et al.] – DOI 10.1067/mob.2003.339 // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2003 Jul. – № 189 (1). – P. 139–147.

132. Leli, C. Prevalence of cervical colonization by *Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* and *Mycoplasma genitalium* in childbearing age women by a commercially available multiplex real-time PCR: An Italian observational multicentre study / C. Leli, A. Mencacci, M. A. Latino [et al.]. – DOI 10.1016/j.jmii.2017.05.004 // J. Microbiol. Immunol. Infect. – 2018 Apr. – № 51 (2). – P. 220–225.

133. Lis, R. *Mycoplasma genitalium* infection and female reproductive tract disease: a meta-analysis / R. Lis, A. Rowhani-Rahbar, L. E. Manhart // Clin. Infect. Dis. – 2015. – № 61. – P. 418–426.

134. Liu, B. Chlamydia and gonorrhoea infections and the risk of adverse obstetric outcomes: a retrospective cohort study / B. Liu, C. L. Roberts, M. Clarke [et al.] – DOI 10.1136/sextrans-2013-051118 // Sex Transm. Infect. – 2013. – № 89 (8). – P. 672–678.
135. Lo, W. The effect of body mass index on the outcome of pregnancy in women with recurrent miscarriage / W. Lo, R. Rai, A. Hameed [et al.] // J. Family Community Med. – 2012. – № 19 (3). – P. 167–171.
136. Low, N. Screening for genital chlamydia infection / N. Low, S. Redmond, A. Uusküla [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2016. – Vol. 3. – P. 9.CD010866.
137. Majumdar, A. Hyperprolactinemia / A. Majumdar, N. S. Mangal // J. Hum. Reprod. Sci. – 2013. – № 6. – P. 168–175.
138. Mann, J. R. Treatment of trichomoniasis in pregnancy and preterm birth: an observational study / J. R. Mann, S. McDermott, L. Zhou [et al.] // J. Womens Health (Larchmt). – 2009. – № 18. – P. 493–497.
139. Margarita, V. Impact of symbiosis between *Trichomonas vaginalis* and *Mycoplasma hominis* on vaginal dysbiosis: A mini review / V. Margarita, P. L. Fiori, P. Rappelli. – DOI 10.3389/fcimb.2020.00179 // Front. Cell Infect. Microbiol. – 2020. – № 10. – P. 179.
140. Martin Lopez, J. E. Candidiasis (vulvovaginal) / J. E. Martin Lopez – PMID: 25775428 // BMJ Clin. Evid. – 2015. – № 2015. – P. 0815.
141. Martin, D. H. The microbiota of the vagina and its influence on women's health and disease / D. H. Martin. – DOI 10.1097/MAJ.0b013e31823ea228 // Am. J. Med. Sci. – 2012. – № 343 (1). – P. 2–9.
142. Maurakis, S. Metal-Limited Growth of *Neisseria gonorrhoeae* for Characterization of Metal-Responsive Genes and Metal Acquisition from Host Ligands / S. Maurakis, C. N. Cornelissen – DOI 10.3791/60903 // J. Vis. Exp. – 2020. – № 157.
143. Mitchell, C. Interaction between lactobacilli, bacterial vaginosis-associated bacteria, and HIV Type 1 RNA and DNA Genital shedding in U.S. and Kenyan women / C. Mitchell, J. E. Balkus, D. Fredricks [et al.] – DOI 10.1089/AID.2012.0187 // AIDS Res Hum Retroviruses. – 2013 Jan. – № 29 (1). – P. 13–19.

144. Mor, G. The immune system in pregnancy: a unique complexity / G. Mor, I. Cardenas– DOI 10.1111/j.1600-0897.2010.00836.x // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2010. – № 63. – P. 425–433.

145. Nigro, G. Role of the infections in recurrent spontaneous abortion / G. Nigro, M. Mazzocco, E. Mattia [et al.] – DOI 10.3109/14767058.2010.547963 // *J. Matern. Fetal. Neonatal Med.* – 2011 Aug. – № 24 (8). – P. 983–989.

146. Nugent, R. P. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation / R. P. Nugent, M. A. Krohn, S. L. Hillier // *J. Clin. Microbiol.* – 1991. – Vol. 29, № 2. – P. 297–301.

147. Nye, M. B. Comparison of APTIMA *Trichomonas vaginalis* transcription-mediated amplification to wet mount microscopy, culture, and polymerase chain reaction for diagnosis of trichomoniasis in men and women / M. B., Nye J. R. Schwebke, B. A. Body // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* – 2009. – № 200. – P. 188.e181–188.e187.

148. Oakeshott, P. Association between bacterial vaginosis or chlamydial infection and miscarriage before 16 weeks' gestation: prospective community based cohort study / P. Oakeshott, P. Hay, S. Hay [et al.] – DOI 10.1136/bmj.325.7376.1334 // *BMJ.* – 2002 Dec 7. – № 325 (7376). – P. 1334.

149. Omsland, A. Chlamydial metabolism revisited: interspecies metabolic variability and developmental stage-specific physiologic activities / A. Omsland, B. S. Sixt, M. Horn, T. Hackstadt. – DOI 10.1111/1574-6976.12059 // *FEMS Microbiol. Rev.* – 2014. – № 38. – P. 779–801.

150. Opartrny, L. Association between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in women without autoimmune disease: a metaanalysis / L. Opartrny, M. David, S. R. Kahn [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2006. – № 33. – P. 2214–2221

151. Paladine, H. L. Vaginitis: Diagnosis and Treatment / H. L. Paladine, U. A. Desai // *Am. Fam. Physician.* – 2018 Mar 1. – № 97 (5). – P. 321–329.

152. Peng, J. Can proteomics elucidate mechanisms of antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* that whole genome sequencing is unable to identify? An analysis of protein expression within the 2016 WHO *N. gonorrhoeae* reference strains / J. Peng,

J. Russell, S. Alexander. – DOI 10.1136/sextrans-2019-054220 // Sex. Transm. Infect. – 2020. – № 96 (5). – P. 330–334.

153. Philipp, T. Embryoscopic and cytogenetic analysis of 233 missed abortions: factors involved in the pathogenesis of developmental defects of early failed pregnancies / T. Philipp, K. Philipp, A. Reiner [et al.] // Hum. Reprod. – 2003. – № 18 (8). – P. 1724–1732.

154. Pinar, M. H. Early Pregnancy Losses: Review of Nomenclature, Histopathology, and Possible Etiologies / M. H. Pinar, K. Gibbins, M. He [et al.] – DOI 10.1080/15513815.2018.1455775 // Fetal. Pediatr. Pathol. – 2018. – № 37 (3). – P. 191–209.

155. Quenby, S. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss / S. Quenby, I. D. Gallos, R. K. Dhillon-Smith [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(21)00682-6 // Lancet. – 2021. – № 397 (10285). – P. 1658–1667.

156. Quillin, S. J. Neisseria gonorrhoeae host adaptation and pathogenesis / S. J. Quillin, H. S. Seifert. – DOI 10.1038/nrmicro.2017.169 // Nat. Rev. Microbiol. – 2018. – № 16 (4). – P. 226–240.

157. Ouellette, S. P. Characterization of Chlamydial Rho and the Role of Rho-Mediated Transcriptional Polarity during Interferon Gamma-Mediated Tryptophan Limitation / S. P. Ouellette, P. R. Messerli, N. A. Wood, H. Hajovsky. – DOI 10.1128/IAI.00240-18 // Infect. Immun. – 2018 Jun 21. – № 86 (7). – P. e00240–18.

158. Ozyurek, E. S. Seropositivity for the human heat shock protein (Hsp)60 accompanying seropositivity for Chlamydia trachomatis is less prevalent among tubal ectopic pregnancy cases than individuals with normal reproductive history / E. S. Ozyurek, T. Karacan, C. Ozdalgicoglu [et al.] – DOI 10.1016/j.ejogrb.2018.02.022 // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2018 Apr. – № 223. – P. 119–122.

159. Rac, H. Common Bacterial and Viral Infections: Review of Management in the Pregnant Patient / H. Rac, A. P. Gould, L. S. Eiland [et al.]. – DOI 10.1177/1060028018817935 // Ann. Pharmacother. – 2019. – № 53 (6). – P. 639–651.

160. Ralph, S. G. Influence of bacterial vaginosis on conception and miscarriage in the first trimester: cohort study / S. G. Ralph, A. J. Rutherford, J. D. Wilson. – DOI 10.1136/bmj.319.7204.220 // BMJ. – 1999 Jul 24. – № 319 (7204). – P. 220–223.

161. Ravel, J. Vaginal microbiome of reproductive-age women / J. Ravel, P. Gajer, Abdo Z. [et al.] – DOI 10.1073/pnas.1002611107 // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2011 Mar 15. – № 108, suppl. 1. – P. 4680–4687.

162. Ravel, J. Bacterial vaginosis and its association with infertility, endometritis, and pelvic inflammatory disease / J. Ravel, I. Moreno, C. Simón. – DOI 10.1016/j.ajog.2020.10.019 // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2021. – № 224 (3). – P. 251–257.

163. Rikken, J. F. Septum resection for women of reproductive age with a septate uterus / J. F. Rikken, C. R. Kowalik, M. H. Emanuel [et al.] – DOI 10.1002/14651858.CD008576.pub4 // Cochrane Database Syst. Rev. – 2017 Jan 17. – № 1 (1). – P. CD008576.

164. Romero, S. T. Differentiation of genetic abnormalities in early pregnancy loss / S. T. Romero, K. B. Geiersbach, C. N. Paxton [et al.]. – DOI 10.1002/uog.14713 // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2015. – № 45 (1). – P. 89–94.

165. Romero, R. The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women [published correction appears in Microbiome. – 2014 Apr 15. – № 2(1). – P. 10] / R. Romero, S. S. Hassan, P. Gajer [et al.]. – DOI 10.1186/2049-2618-2-4 // Microbiome. – 2014 Feb 3. – № 2 (1). – P. 4.

166. Romero, R. The vaginal microbiota of pregnant women who subsequently have spontaneous preterm labor and delivery and those with a normal delivery at term / R. Romero, S. S. Hassan, P. Gajer [et al.]. – DOI 10.1186/2049-2618-2-18 // Microbiome. – 2014. – № 2. – P. 18.

167. Rummyantseva, T. A. Diagnosis of aerobic vaginitis by quantitative real-time PCR / T. A. Rummyantseva, G. Bellen, Y. A. Savochkina [et al.]. – DOI 10.1007/s00404-015-4007-4 // Arch. Gynecol. Obstet. – 2016. – Vol. 294, № 1. – P. 109–114.

168. Russell, M. W. Immune Responses to Neisseria gonorrhoeae: Challenges and Opportunities With Respect to Pelvic Inflammatory Disease / M. W. Russell. – DOI 10.1093/infdis/jiaa766 // J. Infect. Dis. – 2021 Aug 16. – № 224 (12 Suppl. 2). – P. S96–S102.

169. Scholes, D. Long-term trends in Chlamydia trachomatis infections and related outcomes in a U.S. managed care population / D. Scholes, C. L. Satterwhite, O. Yu [et al.] // Sex. Transm. Dis. – 2012. – № 39. – P. 81–88.

170. Schreiber, K. Managing antiphospholipid syndrome in pregnancy / K. Schreiber, B. J. Hunt. – DOI 10.1016/S0049-3848(19)30366-4 // *Thromb Res.* – 2019. – № 181 (suppl. 1). – P. S41–S46.

171. Schumann, J. A. Trichomoniasis / J. A. Schumann, S. Plasner // *StatPearls.* – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2021 June 23.

172. Schwebke, J. R. Trichomoniasis / J. R. Schwebke, D. Burgess. – DOI 10.1128/CMR.17.4.794-803.2004// *Clin. Microbiol. Rev.* 2004. – № 17 (4). – P. 794–803.

173. Schwebke, J. R. Molecular testing for *Trichomonas vaginalis* in women: results from a prospective U.S. clinical trial / J. R. Schwebke, M. M. Hobbs, S. N. Taylor [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2011 Dec. – № 49 (12). – P. 4106–4111.

174. Schwebke, J. R. Role of *Gardnerella vaginalis* in the pathogenesis of bacterial vaginosis: a conceptual model / J. R. Schwebke, C. A. Muzny, W. E. Josey. – DOI 10.1093/infdis/jiu089 // *J. Infect. Dis.* – 2014 Aug 1. – № 210 (3). – P. 338–343.

175. Sealock, T. Smoking Cessation / T. Sealock, S. Sharma // *StatPearls.* – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2021 May 7.

176. Seong, H. S. The frequency of microbial invasion of the amniotic cavity and histologic chorioamnionitis in women at term with intact membranes in the presence or absence of labor / H. S. Seong, S. E. Lee, J. H. Kang [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2008. – № 199. – P. 375.

177. Shahid, M. Is there an association between the vaginal microbiome and first trimester miscarriage? A prospective observational study / M. Shahid, J. A. Quinlivan, M. Peek [et al.]. – DOI 10.1111/jog.15086 // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2022. – № 48 (1). – P. 119–128.

178. Sherrard, J. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge / J. Sherrard, J., Wilson G. Donders [et al.] – DOI 10.1177/0956462418785451 // *Int. J. STD AIDS.* – 2018. – № 29 (13). – P. 1258–1272.

179. Silver, B. J. *Trichomonas vaginalis* as a cause of perinatal morbidity: a systematic review and meta-analysis / B. J. Silver, R. J. Guy, J. M. Kaldor [et al.] // *Sex. Transm. Dis.* – 2014. – № 41 (6). – P. 369–376.

180. Silver, R. M. Prothrombin gene G20210A mutation and obstetric complications / R. M. Silver, Y. Zhao, C. Y. Spong [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2010. – № 115. – P. 14–20.
181. Shan, Q. Physiological Functions of Heat Shock Proteins / Q. Shan, F. Ma, J. Wei [et al.]. – DOI 10.2174/138920372066619111113726 // *Curr. Protein Pept. Sci.* – 2020. – № 21 (8). – P. 751–760.
182. Sobel, J. D. Mixed vaginitis-more than coinfection and with therapeutic implications / J. D. Sobel, C. Subramanian, B. Foxman [et al.]. – DOI 10.1007/s11908-013-0325-5 // *Curr. Infect. Dis. Rep.* – 2013. – № 15 (2). – P. 104–108.
183. Srinivasan, S. Bacterial communities in women with bacterial vaginosis: high resolution phylogenetic analyses reveal relationships of microbiota to clinical criteria / S. Srinivasan, N. G. Hoffman, V. T. Morgan [et al.] // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, № 6. – P. 7818.
184. St Cyr, S. Update to CDC's Treatment Guidelines for Gonococcal Infection, – 2020 / S. St Cyr, L. Barbee, K. A. Workowski [et al.] // *MMWR Morb. Mortal Wkly. Rep.* – 2020. – № 69 (50). – P. 1911–1916.
185. Stephens, R. S. The cellular paradigm of chlamydial pathogenesis / R. S. Stephens. – DOI 10.1016/s0966-842x(02)00011-2 // *Trends Microbiol.* – 2003. – № 11. – P. 44–51.
186. Subtil, D. Early clindamycin for bacterial vaginosis in pregnancy (PREMEVA): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial / D. Subtil, G. Brabant, E. Tilloy [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(18)31617-9 // *Lancet.* – 2018 Nov 17. – № 392 (10160). – P. 2171–2179.
187. Sullivan S. A. Hypothyroidism in Pregnancy/ S. A. Sullivan. – DOI 10.1097/GRF.0000000000000432. // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 2019. – № 62 (2). – P. 308–319.
188. Sundermann, A. C. Alcohol Use in Pregnancy and Miscarriage: A Systematic Review and Meta-Analysis / Sundermann A. C., Zhao S., Young C. L. [et al.]. – DOI 10.1111/acer.14124 // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2019. – № 43 (8). – P. 1606–1616.
189. Swidsinski, A. Presence of a polymicrobial endometrial biofilm in patients with bacterial vaginosis / A. Swidsinski, H. Verstraelen, V. Loening-Baucke [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0053997 // *PLoS One.* – 2013. – № 8 (1). – P. e53997.

190. Swidsinski, A. Gardnerella biofilm involves females and males and is transmitted sexually / A. Swidsinski, Y. Dörffel, V. Loening-Baucke [et al.] // Gynecol. Obstet. Invest. – 2010. – Vol. 70, № 4. – P. 256–263.

191. Tansarli, G. S. Prevalence and treatment of aerobic vaginitis among non-pregnant women: Evaluation of the evidence for an underestimated clinical entity/ G. S. Tansarli, E. K. Kostaras, S. Athanasiou [et al.] // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2013. – Vol. 32, № 8 – P. 977–984.

192. Tao L. [et al.] Prevalence and risk factors for cervical neoplasia: A cervical cancer screening program in Beijing / L. Tao [et al.]. – DOI 10.1186/1471-2458-14-1185 // BMC Public Health. – 2014. – № 14. – P. 1185.

193. Taylor, S. N. Prevalence and treatment outcome of cervicitis of unknown etiology / S. N. Taylor, S. Lensing, J. Schwebke [et al.] // Sex. Transm. Dis. – 2013. – № 40. – P. 379–385.

194. Taylor-Robinson, D. Damage to oviduct organ cultures by Gardnerella vaginalis / D. Taylor-Robinson, Y. L. Boustouller – DOI 10.1111/j.1365-2613.2011.00768.x // Int. J. Exp. Pathol. – 2011. – № 92 (4). – P. 260–265.

195. Taylor-Robinson, D. Mycoplasmas in pregnancy / D. Taylor-Robinson, R. F. Lamont. – DOI 10.1111/j.1471-0528.2010.02766.x // BJOG. – 2011. – № 118 (2). – P. 164–174.

196. Tsai, C. S. Does douching increase risk for sexually transmitted infections? A prospective study in high-risk adolescents / C. S. Tsai, B. E. Shepherd, S. H. Vermund // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2009. – № 200. – P. e31–8.

197. Turnbaugh, P. J. The human microbiome project / P. J. Turnbaugh, R. E. Ley, M. Hamady [et al.]. – DOI 10.1038/nature06244 // Nature. – 2007 Oct 18. – № 449 (7164). – P. 804–710.

198. Thyroid Disease in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 223. – DOI 10.1097/AOG.0000000000003893 // Obstet Gynecol. – 2020 Jun. – № 135 (6). – P. e261–e274.

199. Unemo, M. Antimicrobial-resistant sexually transmitted infections: gonorrhoea and *Mycoplasma genitalium* / M. Unemo, J. S. Jensen // *Nat. Rev. Urol.* – 2017. – № 14. – P. 139–152.

200. Unemo, M. 2020 European guideline for the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults / M. Unemo, J. Ross, A. B. Serwin [et al.]. – DOI 10.1177/0956462420949126 // *Int. J. STD AIDS.* – 2020. – № 956462420949126.

201. Usyk, M. Cervicovaginal microbiome and natural history of HPV in a longitudinal study Costa Rica / M. Usyk, C. Zolnik, P. Castle [et al.]. – DOI 10.1371/journal.ppat.1008376 // HPV Vaccine Trial (CVT) Group. – Published: March 26, 2020

202. Van den Boogaard, E. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review / E. van den Boogaard, R. Vissenberg, J. A. Land [et al.]. – DOI 10.1093/humupd/dmr024 // *Hum. Reprod. Update.* – 2011. – № 17. – P. 605–619.

203. Van Oostrum, N. Risks associated with bacterial vaginosis in infertility patients: a systematic review and meta-analysis / N. Van Oostrum, P. De Sutter, J. Meys, H. Verstraelen. – DOI 10.1093/humrep/det096 // *Hum. Reprod.* – 2013. – № 28 (7). – P. 1809–1815.

204. Vedmedovska, N. Perinatal outcome of fetal growth restriction in Latvia / N. Vedmedovska, D. Rezeberga, U. Teibe [et al.] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2010. – № 111. – P. 185–186.

205. Verstraelen, H. The biofilm in bacterial vaginosis: implications for epidemiology, diagnosis and treatment / H. Verstraelen, A. Swidsinski // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 26, № 1. – P. 86–89.

206. Verstraelen, H. Longitudinal analysis of the vaginal microflora in pregnancy suggests that *L. crispatus* promotes the stability of the normal vaginal microflora and that *L. gasseri* and/or *L. iners* are more conducive to the occurrence of abnormal vaginal microflora / H. Verstraelen, R. Verhelst, G. Claeys [et al.] – DOI 10.1186/1471-2180-9-116 // *BMC Microbiol.* – 2009 Jun 2. – № 9. – P. 116.

207. Vicetti Miguel, R. D. Setting sights on Chlamydia immunity's central paradigm: can we hit a moving target? / R. D. Vicetti Miguel, M. E. Quispe Calla, T. L. Cherpes. – DOI 10.1128/IAI.00129-17 // *Infect Immun.* – 2017. – № 85. – P. e00129–17.

208. Wang, J. Gut Microbiota Dysbiosis and Increased Plasma LPS and TMAO Levels in Patients With Preeclampsia / J. Wang, X. Gu, J. Yang [et al.]. – DOI 10.3389/fcimb.2019.00409 // *Front Cell Infect. Microbiol.* – 2019 Dec 3. – № 9. – P. 409.

209. Wertz, J. Temporal Shifts in Microbial Communities in Nonpregnant African-American Women with and without Bacterial Vaginosis. Interdiscip. Perspect / J. Wertz, N. Isaacs-Cosgrove, C. Holzman, T. L. Marsh // *Infect. Dis.* – 2008. – № 2008. – P. 181253.

210. WHO Guidelines for the Treatment of *Neisseria gonorrhoeae*. – Geneva : World Health Organization, 2016.

211. Wiesenfeld, H. C. *Mycoplasma genitalium* in women: current knowledge and research priorities for this recently emerged pathogen / H. C. Wiesenfeld, L. E. Manhart // *J. Infect. Dis.* – 2017. – № 216 (suppl. 2). – P. S389–395.

212. Wind, C. M. Test of cure for anogenital gonorrhoea using modern RNA-based and DNA-based nucleic acid amplification tests: a prospective cohort study / C. M. Wind, M. F. Schim van der Loeff, M. Unemo [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2016. – № 62. – P. 1348–1355.

213. Wilks, M. Identification and H₂O₂ production of vaginal lactobacilli from pregnant women at high risk of preterm birth and relation with outcome / M. Wilks, R. Wiggins, A. Whiley [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2004. – Vol. 42, № 2. – P. 713–717.

214. Workowski, K. A. Sexually Transmitted Infections, 2021 / K. A. Workowski, L. Bachmann, P. Chan [et al.] // *MMWR Recomm Rep.* – 2021. – № 70 (No. RR-04). – P. 1–187.

215. Wu, Z. M. Pro-inflammatory cytokine-stimulated first trimester decidual cells enhance macrophage-induced apoptosis of extravillous trophoblasts / Z. M. Wu, H. Yang, M. Li [et al.]. – DOI 10.1016/j.placenta.2011.12.007 // *Placenta.* – 2012. – № 33 (3). – P. 188–194.

216. Wyrick, P. B. Chlamydia trachomatis persistence in vitro: an overview / P. B. Wyrick. – DOI 10.1086/652394 // J. Infect. Dis. – 2010. – P. S88–S95.
217. Yamamoto, T. Bacterial population in the vaginas of healthy adolescent women / T. Yamamoto, X. Zhou, C. J. Williams [et al.] // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. – 2009. – Vol. 22, №1. – P. 11–18.
218. Yao, Y. Macrophage Polarization in Physiological and Pathological Pregnancy / Y. Yao, X. H. Xu, L. Jin. – DOI 10.3389/fimmu.2019.00792 // Front Immunol. – 2019 Apr 15. – № 10. – P. 792.
219. Yoshida, T. Lactobacillus crispatus promotes invasion of the HTR-8/SVneo trophoblast cell line / T. Yoshida, K. Takada, S. Komine-Aizawa [et al.]. – DOI 10.1016/j.placenta.2021.06.006 // Placenta. – 2021 Aug. – № 111. – P. 76–81.
220. Zdrodowska-Stefanow, B. Ureaplasma urealyticum 79 and Mycoplasma hominis infection in women with urogenital diseases / B. Zdrodowska-Stefanow, W. M. Klosowska, I. Ostaszewska-Puchalska [et al.] // Advances in Medical Sciences. – 2006. – № 51. – P. 250–253.
221. Zhang, Y. Patients with subclinical hypothyroidism before 20 weeks of pregnancy have a higher risk of miscarriage: A systematic review and meta-analysis / Y. Zhang, H. Wang, X. Pan [et al.] – DOI 10.1371/journal.pone.0175708 // PLoS One. – 2017 Apr 17. – № 12(4). – P. e0175708.
222. Ziakis, P. D. Heparin treatment in antiphospholipid syndrome with recurrent pregnancy loss. A systematic review and meta-analysis / P. D. Ziakis, M. Pavlou, M. Voulgarelis // Obstet. Gynecol. – 2010. – № 115. – P. 1256–1262.

Диссертации, авторефераты

223. Бондаренко, К. Р. Поздние акушерские осложнения, ассоциированные с граммотрицательными бактериальными инфекциями. Патогенез, клиника, диагностика и профилактика : дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.01 / Бондаренко Карина Рустамовна. – Москва, 2017. – 305 с.
224. Будиловская, О. В. Клинико-лабораторная диагностика вагинальных инфекций с учетом особенностей лактобациллярной микрофлоры и локального

иммунного ответа : автореферат дис. ... канд. мед. наук : 14.03.10 / Будиловская Ольга Викторовна. – Санкт-Петербург, 2021. – 113 с.

225. Саламова, К. К. Инфекционные и молекулярно-генетические аспекты патогенеза гиперплазии эндометрия : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 3.1.4 / Саламова Камилла Курбановна. – Москва, 2022. – 120 с.