

**Микробиологические и клиничко-анатомические факторы
невынашивания беременности**

Юлдашева Фарангиз Исмаиллоевна

Самаркандский медицинский университет

Самарканд, Узбекистан

Аннотация: *Аборт-серьезная медицинская и социальная проблема. Этиология ранних абортов чрезвычайно разнообразна и зависит от многих факторов. Одной из важных причин этой патологии является нарушение биоценоза влагалища. Несмотря на активные исследования этиологии абортов, многие вопросы остаются без ответа.*

Цель — *зучить клиничко-анатомические и микробиологические факторы невынашивания беременности.*

Материалы и методы исследования. *В проспективном когортном исследовании приняли участие 159 беременных женщин, прошедших комплексное медицинское обследование в первом триместре беременности. Изучались история, течение беременности, микрофлора влагалища и исход беременности. Микрофлора влагалища исследовалась с помощью микроскопии, бактериологических методов и количественной ПЦР в реальном времени. В зависимости от исхода текущей беременности пациентки были разделены на две группы: женщины с положительным исходом и женщины с прерыванием беременности на ранних сроках. Предикторы выкидыша при текущей беременности были проанализированы в зависимости от стадии родов.*

Результаты исследования. *Частота невынашивания беременности в настоящее время у женщин составила 13%. Выявлены предикторы раннего невынашивания беременности: хронический эндометрит (ОР10,54; 95% ДИ 2,54-43,64), преобладание *Lactobacillus inners* во флоре влагалища (ОР8,52; 95% ДИ 2,07-35,05), преобладание*

нелактобациллярных видов микроорганизмов при микроскопическом исследовании (ОР4,50; 95% ДИ 1,02-19,69). Преобладание *Lactobacillus crispatus* в микробиоте влагалища было фактором, способствующим увеличению срока беременности на поздних сроках (ОР0,20; 95% ДИ 0,04-0,99).

Заключение. Установлено несколько важных анатомических и микробиологических предикторов невынашивания беременности на ранних сроках, что позволяет проводить предродовую подготовку и планировать лечение беременных с разным риском выкидыша.

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

Введение: Невынашивание беременности-серьезная медицинская проблема, обусловленная не благоприятной демографической ситуацией в Японии. Значительная часть беременностей не наступает на разных сроках из-за социально-экономических и экологических факторов, распространения инфекций, передающихся половым путем, наследственных и приобретенных нарушений системы гемостаза. В современном мире значительно увеличивается количество беременных женщин старшего возраста, многие из которых страдают хроническими заболеваниями. Такая ситуация может привести к развитию осложнений во время беременности и создать условия для ее досрочного прерывания. Роль мочеполовых инфекций в развитии невынашивания беременности не оспорима. Неблагоприятное влияние на исход беременности обусловлено переносом патогенных и условно-патогенных бактерий из влагалища в шейку и полость матки, что приводит к развитию цервицита, дуоденита и хориоамнионита. Однако следует отметить, что вклад инфекционных агентов в развитие выкидыша различен на разных сроках беременности. Предыдущие исследования показали, что роль инфекции в развитии

самопроизвольного аборта и ранней не запланированной беременности относительно невелика. В то же время бактериальный вагиноз и аэробный вагиноз являются факторами риска позднего самопроизвольного аборта, интра амниотической инфекции и послеродовых осложнений. Различные инвазивные вмешательства на органах малого таза, смена половых партнеров, биологические нарушения половых органов и инфекции мочевыводящих путей являются основными факторами риска внутриутробного инфицирования. Спектр инфекционных агентов, вызывающих заболевания половых органов, очень широк. Персистенция условно-патогенной инфекционной и патогенной микрофлоры во влагалище и эндометрии вызывает морфофункциональные нарушения половой системы, а также формирование хронического воспаления. Однако есть доказательства обратного, что микрофлора влагалища, шейки матки и эндометрия различается по численности и видовому составу. Вопрос о вкладе *Lactobacillus inner* в развитие невынашивания беременности остается открытым. Несмотря на то что данный вид относится к лактобациллярной микрофлоре, некоторые исследования показывают, что преобладание *L. iners* часто наблюдается в переходный период между нормальным состоянием влагалищного микробиоценоза и нарушенным, что может приводить к доминированию патогенной влагалищной микрофлоры и развитию инфекционных заболеваний влагалища. Выявление инфекционных факторов риска невынашивания беременности необходимо как для понимания механизмов развития данной патологии, так и для разработки мер профилактики. Целью данного исследования было изучение клинико-anamнестических и микробиологических предикторов невынашивания беременности. **Материалы и методы:** Под наблюдением находились 159 беременных женщин в возрасте 21-40 лет в первом триместре беременности (до 13 недель). В анамнезе хронические эндометриты и тубулиты, эрозии шейки матки, нарушения менструального цикла, наружный генитальный эндометриоз, 27 клинических и

лабораторных исследований рН-метрии вагинального отделяемого, воспалительная реакция, преобладание не лактобациллярных видов микроорганизмов при микроскопическом исследовании, наличие дрожжевых клеток/псевдомицелия, наличие ключевых клеток, количество выделенных нелактобациллярных видов микроорганизмов при культуральном исследовании, доля лактобацилл при молекулярно-биологическом исследовании, доминирование определенных видов лактобацилл в вагинальном отделяемом, а именно *L. crispatus*, *L. iners*, *L. jensenii*, *L. gasseri*, тотальная концентрация бактериальной ДНК — общая бактериальная масса (ОБМ) — и концентрация (абсолютная и относительная) *Lactobacillus*, *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/Porphyromonas*, *Eubacterium*, *Sneathia/Leptotrichia/Fusobacterium*, *Megasphaera/Veillon ella/Dialister*, *Lachnobacterium spp./Clostridium*, *Mobiluncus spp./Corynebacterium*, *Peptostreptococcus*, *Atopobium vaginae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma* и *Candida*. Исследовали отделяемое влагалища, взятие которого проводили из заднебокового свода с использованием двух стерильных тампонов и шпателя. Значение рН вагинальных выделений измерялось с помощью тест-полосок Colpo test рН путем нанесения вагинальных выделений на сенсорный элемент тест-полоски с помощью шпателя. Значения рН в тестах Colpo test варьируются от рН3,0 до 7,0. Влагалищный секрет, нанесенный на два предметных стекла, окрашивался 1% раствором метиленового синего и окрашивался по Граму для определения количества лейкоцитов и морфологии бактерий. При этом рассчитывали отношение количества лейкоцитов к количеству эпителиальных клеток (в норме $\leq 1 : 1$). Кроме того, оценивали присутствие лактобацилл, других микроорганизмов, дрожжеподобных грибов, трихомонад, а также ключевых клеток. Для бактериологического исследования влагалищное отделяемое помещали в две чашки Петри с искусственной питательной средой, содержащей 5 % баранью кровь (Oxoid, Великобритания). Для выделения дрожжеподобных

грибов рода *Candida* использовали бульон Сабуро с последующим высевом на агар Сабуро. Идентификацию выделенных микроорганизмов проводили на масс-спектрометре Microflex (Bruker, Германия) с применением базы данных Maldi Bio Typer RTC. Микрофлору влагалища исследовали с использованием теста «Фемофлор-16» («ДНК-Технология», Москва). Тест основан на методе количественной ПЦР в режиме реального времени и позволяет определить количество ДНК искомого микроорганизма в образце, которое выражают в геномных эквивалентах (ГЭ) на пробу. Количество ГЭ пропорционально количеству клеток микроорганизма. Статистический анализ результатов проводили с использованием статистического пакета NCSS 12 (NCSS, LCC). Для непрерывных переменных данные рассчитывали в виде медианы с межквартильными интервалами, для анализа различий использовали U-критерий Манна – Уитни; для категориальных переменных данные рассчитывали в виде частот, различия анализировали с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

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

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

= 11)). Анализ взаимосвязи неблагоприятных исходов беременности с данными гинекологического анамнеза показал, что значимым предиктором невынашивания беременности является хронический эндометрит. Согласно рассчитанному коэффициенту соотношения шансов у женщин с хроническим эндометритом риск спонтанного прерывания беременности на ранних сроках увеличивается в 10,5 раза (95 % ДИ 2,54–43,64; $p < 0,05$). Риск невынашивания беременности был несколько выше у женщин с хроническим сальпингоофоритом, нарушением менструальной функции и патологией шейки матки, однако статистической значимости по данным факторам выявить не удалось. Значимым предиктором невынашивания беременности на ранних сроках было преобладание нелактобациллярных видов микроорганизмов в вагинальном отделяемом, которое повышало риск прерывания беременности в 4,5 раза (95 % ДИ 1,02–19,69). Наличие воспалительной реакции при микроскопическом исследовании окрашенного по Граму препарата также способствовало увеличению шансов прерывания беременности на ранних (ОШ 1,68; 95 % ДИ 0,40–6,92) и поздних (ОШ 3,27; 95 % ДИ 0,93–11,5) сроках, но статистической значимости по данному фактору выявлено не было. Обнаружение элементов дрожжеподобных грибов, снижение доли лактобациллярной флоры в ОБМ, выделение при культуральном исследовании нелактобациллярных видов микроорганизмов, изменение pH вагинальной среды не были связаны с повышением риска невынашивания беременности. Следует отметить некоторое повышение риска потерь беременности у женщин с выраженным анаэробным дисбиозом, однако значимых различий по данному фактору выявить не удалось. У женщин, в вагинальном отделяемом которых были обнаружены ключевые клетки или выраженный аэробный дисбиоз, случаев досрочного прерывания текущей беременности не отмечено. В связи с этим не представлялось возможным оценить взаимосвязь данных факторов с невынашиванием беременности. Наиболее распространенными видами лактобацилл

у обследуемых групп женщин были *L. iners*, *L. crispatus*, *L. jensenii* и *L. gasseri*, содержание которых (доля вида лактобацилл в лактобациллярной микрофлоре влагалища) представлено на рис. 1. Доля *L. iners* была значительно выше у женщин с невынашиванием как на ранних, так и на поздних сроках беременности, а *L. crispatus* — значительно ниже у женщин с невынашиванием на поздних сроках в сравнении с женщинами, родившими в срок. Содержание *L. jensenii* было несколько выше у женщин со случаями невынашивания беременности на поздних сроках, однако значимых различий для данного вида выявлено не было. Не получено также статистически значимых различий в содержании *L. gasseri* у женщин со спонтанным прерыванием беременности как на ранних, так и на поздних сроках. По результатам анализа взаимосвязи невынашивания беременности с видовым составом лактобациллярной микрофлоры влагалища установлено, что статистически значимым предиктором невынашивания беременности на ранних сроках является доминирование *L. iners*, которое повышает риск потери беременности в 8,5 раза (95 % ДИ 2,07–35,05). Коэффициент соотношения шансов показал повышенный риск развития и поздних форм невынашивания беременности при доминировании *L. iners* (ОШ 3,04; 95 % ДИ 0,87–10,69), однако статистической значимости в отношении поздних случаев получено не было. Напротив, доминирование *L. crispatus* выступало значимым предиктором спонтанного прерывания беременности на поздних сроках и преждевременных родов (95 % ДИ 0,04–0,99). Доминирование видов *L. jensenii* и *L. gasseri* не было связано с невынашиванием беременности.

Литература

1. Garland SM, Ní Chuileannáin F, Satzke C, Robins-Browne R. Mechanisms, organisms and markers of infection in pregnancy. *J Reprod Immunol.* 2002;57(1-2):169-183. doi: 10.1016/s0165-0378(02)00018-9.
2. Берлев И.В., Кира Е.Ф. Роль условно-патогенной микрофлоры в развитии невынашивания беременности у женщин с нарушением

микробиоценоза влагалища // Журнал акушерства и женских болезней. — 2002. — Т. 51. — № 1. — С. 33–37.

3. Petricevic L, Domig KJ, Nierscher FJ, et al. Characterisation of the vaginal Lactobacillus microbiota associated with preterm delivery. Sci Rep. 2014;4(1). doi: 10.1038/srep05136.

4. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. — М.: Триада-Х, 2005. [Sidel'nikova VM. Privychnaya poterya beremennosti. Moscow: Triada-Kh; 2005.

5. Farxotovna S. Z. et al. Irsiy Kasalliklarning Genetik Asoslari: Patofiziologiyaga Oid Tushunchalar //AMALIY VA TIBBIYOT FANLARI ILMIY JURNALI. – 2023. – Т. 2. – №. 11. – С. 221-224.

6. Utkurovna S. G., Farkhodovna S. Z., Furkatjonovna B. P. Optimization of the treatment of acute rhinosinusitis in children. – 2022.

7. Safoeva Z., Samieva G. Treatment of children with acute stenosing laryngotracheitis in conditions of prolonged tracheal intubation //Евразийский журнал медицинских и естественных наук. – 2022. – Т. 2. – №. 6. – С. 185-190.

8. Safoyeva Z. F., Samiyeva G. U. CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL FEATURES AND THERAPY OPTIONS FOR RECURRENT LARYNGOTRACHEITIS IN CHILDREN //Theoretical aspects in the formation of pedagogical sciences. – 2022. – Т. 1. – №. 4. – С. 105-106.

9. Safoyeva Z. F., Samiyeva G. U. RESPIRATORY TRACT MICROBIOCENOSIS DISORDERS IN CHILDREN WITH ACUTE STENOTIC LARYNGOTRACHEITIS //Академические исследования в современной науке. – 2022. – Т. 1. – №. 15. – С. 43-44.

10. Safoeva Z. F., Samieva G. U. ENDOGENOUS INTOXICATION SYNDROME IN CHILDREN AND ITS EFFECT ON THE CLINICAL COURSE OF VARIOUS FORMS OF LARYNGOTRACHEITIS //Materials of International Scientific-Practical Conference. – 2022. – С. 25.

11. Giakoumelou S, Wheelhouse N, Cuschieri K, et al. The role of infection in miscarriage. *Hum Reprod Update*. 2016;22(1):116-133. doi: 10.1093/humupd/dmv041.
12. McClure EM, Goldenberg RL. Infection and stillbirth. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2009;14(4):182-189. doi: 10.1016/j.siny.2009.02.003.
13. Mendz GL, Kaakoush NO, Quinlivan JA. Bacterial aetiological agents of intra-amniotic infections and preterm birth in pregnant women. *Front Cell Infect Microbiol*. 2013;3:58. doi: 10.3389/fcimb.2013.00058.
14. Yuldasheva F. I. Features and algorithm of treatment of bacterial vaginitis //Science and Education. – 2023. – T. 4. – №. 2. – C. 223-228.
15. Yuldosheva D. T., Farangiz M. FEATURES OF THE SPEECH DEVELOPMENT OF CHILDREN WITH LAGGING PSYCHIC DEVELOPMENT AND THE MAIN DIRECTIONS OF SPEECH CORRECTION //Open Access Repository. – 2023. – T. 9. – №. 12. – C. 391-396.
16. Ismatiloevna Y. F. TREATMENT OF VAGINAL DYSBIOTIC DISORDERS IN PREGNANT WOMEN BEFORE CHILDBIRTH //World Bulletin of Public Health. – 2022. – T. 12. – C. 86-89.