

<https://doi.org/10.29296/25877305-2021-01-13>

Преждевременные роды. Роль инфекции

Р.И. Шалина, доктор медицинских наук, профессор,

Д.С. Спиридонов, кандидат медицинских наук,

Е.Р. Плеханова, кандидат медицинских наук,

Л.Е. Бреусенко, кандидат медицинских наук,

Я.С. Борисов

Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

E-mail: spiridonov_ds@rsmu.ru

В последние годы опубликованы результаты ряда исследований, посвященных проблеме преждевременных родов (ПР), что в целом должно было снизить их частоту. Несмотря на это, значимое место в структуре причин ПР занимают инфекционные факторы. Целью данной работы явилось определение роли инфекции в структуре причин ПР.

Проведен ретроспективный анализ течения беременности, родов, осложнений у детей на I этапе выхаживания у 276 пациенток со сроком беременности от 22,0 до 34,6 нед. Особое место уделено разным методам подтверждения роли инфекционных факторов и его влияния на организм матери и плода. При поступлении в стационар пациенткам проводилась оценка флоры влагалища и цервикального канала бактериоскопическим, культуральными методами, а также определялось содержание нормо- и условно-патогенной биоты методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) (качественный метод). Для выявления инфекции в генезе экстремально ранних ПР у 196 (71,0%) новорожденных от 22,0 до 27,8 нед изучался бактериальный спектр флоры (забор материала из зева, ануса; посев крови), проводилось морфологическое исследование плацент.

При ПР, осложненных преждевременным излитием околоплодных вод, выявлена высокая частота (88,7%) внутриутробной инфекции у плодов и наличие признаков воспаления (92,3%) при патологоанатомическом исследовании. По данным анализа инфекционного фактора у 81,6% новорожденных определялась условно-патогенная (58,8%) и патогенная (41,2%) флора. При этом только у 36,0% отмечено соответствие между выявленной флорой у матерей и детей. В то же время при отсутствии патологической флоры и клинических симптомов инфекции у матери 22,6% детей родились с внутриутробной инфекцией. Обращало на себя внимание, что среди пациенток с начавшимися ПР в 91,2% отсутствовали лактобациллы, обладающие антимикробной защитой, в то время как в норме в микробиоте влагалища их количество должно, напротив, достигать 80,0%.

Основываясь на полученных данных, показано, что для объективизации инфекционного фактора в генезе ПР необходимо внедрение нового метода определения содержания конкретных представителей нормо- и условно-патогенной биоты – ПЦР (с детекцией в режиме реального времени). В комплекс лечения ПР наряду с антибиотиками следует включать пробиотики.

Ключевые слова: акушерство и гинекология, преждевременные роды, преждевременное излитие околоплодных вод, внутриутробная инфекция, хориоамнионит, бактериальные биопленки, пробиотики.

Для цитирования: Шалина Р.И., Спиридонов Д.С., Плеханова Е.Р. и др. Преждевременные роды. Роль инфекции. Врач. 2021; 32 (1): 62–70. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-01-13>

Преждевременные роды (ПР) остаются важной проблемой акушерства, связанной, в первую очередь, с перинатальной заболеваемостью (50,1%) и смертностью (49,1‰). Чем меньше срок гестации, тем значения их показателей выше. Если при поздних ПР указанные показатели составляют 27,4% и 2,0‰, то при экстремально ранних ПР (ЭРПР) – соответственно 100% и 595,5‰ [1].

В последние годы проводится большое число исследований, посвященных проблеме ПР. Определены многочисленные прогностические и этиологические факторы, лечебные мероприятия, маршрутизация беременных, предложены современные лекарственные препараты и т.д. [2]. Однако несмотря на исследования, современные лечебные и профилактические мероприятия, частота ПР не имеет тенденции к выраженному снижению.

Многие исследователи связывают ПР с инфицированием, не всегда проявляющимся клинически [3]. Несмотря на многочисленные работы в этом аспекте, все исследования, направленные на выявление роли инфекции в структуре причин наступления ПР, следует считать актуальными. Целью данной работы было определение роли инфекции в структуре причин ПР.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ течения беременности и родов у 276 пациенток со спонтанными ПР и сроком беременности от 22,0 до 34,6 нед: 22,0–27,6 нед – 196 (71,0%); 28,0–34,6 нед – 80 (29,0%). Одновременно проанализированы осложнения у детей на I этапе выхаживания.

Особое внимание в ходе работы уделялось исследованиям, позволяющим выявить этиологические факторы преждевременного прерывания беременности и преждевременного излития околоплодных вод (ПИОВ). В связи с этим проводилась бактериоскопия и посев материала из влагалища и цервикального канала с определением его чувствительности к антибактериальным препаратам (АБП) у 196 пациенток с одноплодной беременностью, а также забор крови, материала из зева и ануса для оценки флоры у 196 детей. Посев клинического материала проводили по общепринятым методикам. Идентификацию выделенных микроорганизмов осуществляли с использованием системы АТВ-Expression (Biomerieux, Франция). Исследование чувствительности к АБП проводили с помощью стрипов АТВ™ и диско-диффузионным методом Кирби–Бауэра в соответствии с рекомендациями NCCLS на агаре Мюллера–Хинтона. Интерпретация полученных данных осуществлялась в соответствии с требованиями NCCLS.

В процессе работы проведено 93 гистологических исследования плацент и 73 морфологических исследования тканей антенатально и постнатально погибших

детей с анализом результатов. Для изучения микроскопической структуры использовалась окраска препаратов гематоксилином и эозином.

Для изучения внутриутробного состояния плода и перинатальных исходов осуществлялся мониторинг, включающий кардиотокографическое исследование в динамике, УЗИ (фетометрия, плацентометрия, доплерометрия, оценка количества околоплодных вод и состояния цервикального канала, измерение длины шейки матки).

При поступлении в стационар всем пациенткам выполнено клиничко-лабораторное обследование (соответственно Приказу Минздрава России №572н), включая диагностику состояния системы гемостаза.

При отсутствии противопоказаний 276 (100%) беременных проводилась токолитическая терапия. Для снижения сократительной активности матки вводили гексопреналин (160 [58,0%]), нифедипин (42 [15,2%]), атозибан (14 [5,1%]), магния сульфат (60 [21,7%]) в качестве нейропротектора. С 24,0 нед выполнялась профилактика респираторного дистресс-синдрома плода глюкокортикостероидами.

Первичные мероприятия, направленные на улучшение исходов и снижение заболеваемости глубоко-недоношенных детей, соответствовали приказу Минздрава России (№921н от 15.11.2012) и методическому письму Минздравсоцразвития РФ (№15-0/10/2-11336 от 16.11.2011).

У живорожденных детей, проходивших лечение на I этапе выхаживания, исследовались общий анализ крови, кислотно-щелочное состояние (КЩС), спинномозговая жидкость, проводилась нейросонография, рентгенография, эхография, электроэнцефалография (ЭЭГ). Оценивалось состояние органов зрения, назначались консультации специалистов (нейрохирург, невропатолог, кардиохирург, педиатр, детский хирург).

В зависимости от тактики ведения и назначения АБП 110 детей с ПИОВ были распределены на 3 группы. В 1-ю группу вошли 55 (50,0%) матерей новорожденных без признаков хориоамнионита (ХА), которые отказались от антибактериальной терапии (АБТ) при ПИОВ; 32 (29,1%) пациенткам 2-й группы АБП назначены с профилактической целью, в то время как 23 (20,9%) пациенткам 3-й группы – с лечебной целью при наличии симптомов ХА.

Статистический анализ проводился при помощи программного пакета IBM SPSS Statistics 23,0. Нормальность распределения переменной определяли при помощи построения частотных диаграмм и проверяли при помощи критерия Колмогорова–Смирнова. Различия между несвязанными группами анализировались с помощью критерия χ^2 Пирсона, который использовался для сравнения двух относительных качественных показателей, характеризующих частоту определенного признака, имеющего два

значения. Статистически значимыми считались данные при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования последних лет показали, что одной из основных причин спонтанных ПР является инфекция, способствующая развитию родовой деятельности и ПИОВ за счет активации арахидонового каскада, изменения цитокинового профиля с выделением простагландинов, обладающих утеротоническим или дистрофическим действием на плодные оболочки [3].

Чем меньше срок гестации, тем чаще инфекция выступает в качестве этиологического фактора ПР. В 22,0–27,6 нед инфекция в структуре причин спонтанных ПР составляет 79,3%, в 28,0–33,6 нед – 50,0–55,0%, в 34,0–36,6 нед – до 15,0–17,0% [4].

Приведенные нами исследования свидетельствуют о том, что инфекция наиболее значима для ЭРПР.

При изучении результатов исследования культуральными методами микрофлоры влагалища и цервикального канала у 196 матерей с ЭРПР выявлен рост микроорганизмов в 89,3% посевах, из них условно-патогенных – 154 (88,0%): *Enterococcus faecalis* – 25,3%, *Candida albicans* – 21,6%, *Escherichia coli* – 21,6%, *Streptococcus agalactiae* – 11,7%, *Staphylococcus epidermidis* – 7,8%. Патогенные встречались почти в 7 раз реже (*Staphylococcus aureus* – 12,0%).

Обращает на себя внимание, что выявленный спектр бактериальной флоры относится к аэробам. Отсутствие

анаэробной флоры, по всей видимости, обусловлено тем, что необходимы дополнительные специфические исследования для ее выявления. Следует отметить, что в большинстве результатов отсутствует рост лактобацилл. Нормофлора (превалировали *Lactobacillus*) установлена всего в 8,8% посевах.

Анализируя инфекционный фактор у новорожденных, следует отметить у 81,6% наличие условно-патогенной (58,8%) и патогенной (41,2%) флоры, из которой чаще других встречались *Staphylococcus haemolyticus* – 31 (33,0%), *Enterococcus faecalis* – 18 (19,1%), *Staphylococcus epidermidis* – 15 (16,0%). Антитела класса IgG к цитомегаловирусу были выявлены у 16,3% детей.

При этом только у 36,0% отмечено соответствие между выявленной флорой у матерей и детей. В 18,4% посевах не выявлено инфекции, о наличии инфицирования у соответствующих детей судили по анализу крови – динамике увеличения уровня С-реактивного белка (СРБ), нарастанию лейкоцитоза.

О значимости инфекции в этиологии ЭРПР свидетельствует также заболеваемость новорожденных в неонатальном периоде. У 97 (90,7%) определялась внутриутробная пневмония, у 33 (30,8%) – некротический энтероколит.

При гистологическом исследовании 93 последов антенатально и постнатально погибших плодов (22,0–24,6 нед: 48 [51,6%]; 25,0–27,6 нед: 45 [48,4%]) восходящее распространение инфекции (мембранит, фуникулит, ХА), характерное для любого вида инфекционного агента, диагностировано в 33 (35,5%) из них. Гематогенное инфицирование плаценты (децидуит, интервиллзит) – в 19 (20,4%), сочетание обоих путей – в 18 (19,4%).

При сочетании инфекционных изменений с плацентарной недостаточностью (в 38 [40,9%]) или при наличии только последней (в 21 [22,6%]) дополнительно определялись тромбозы межворсинчатого пространства, инфаркты, кровоизлияния, а также незрелость плаценты и ворсинчатого дерева. Только в 2 (2,2%) из 93 последов патологических изменений не выявлено.

О внутриутробном инфицировании (ВУИ) свидетельствует также морфологическое исследование антенатально и постнатально погибших детей (табл. 1). При их исследовании выявлены признаки ВУИ с поражением различных органов – мелкоочаговая экссудативная или сливная пневмония, очаговый серозный или продуктивный лептоменингит, интерстициальный гепатит, эрозивный энтерит и миокардит, кардиоомегалия с гипертрофией кардиомиоцитов, очаговые субэндокардиальные мелкие реактивные некрозы с петрификацией в миокарде. Часто определялось наличие геморрагического синдрома. Также были характерны изменения, свидетельствующие о течении генерализованного инфекционного процесса – множественные ателектазы в легких, патология централь-

Таблица 1

Инфекция и ее проявления при морфологическом исследовании тканей антенатально и постнатально погибших детей при ЭРПР; n (%)

Table 1

Infection and its manifestations during morphological examination of tissues of antenatally and postnatally dead children in extremely early preterm birth; n (%)

Патология	Частота выявления (n=93)
Генерализованная инфекция	49 (52,7)
Внутриутробная пневмония	27 (29,0)
Лептоменингит	15 (16,1)
ВЖК	6 (6,5)
Болезнь гиалиновых мембран	6 (6,5)
Множественные ателектазы или эмфизема легких	8 (8,6)
Дистрофия / гиподисплазия / атрофия внутренних органов (тимус, сердце, головной мозг и др.)	21 (22,6)
Другие (гепатит, энтерит, миокардит, кардиоомегалия и др.)	18 (19,4)

Примечание. ВЖК – внутрижелудочковые кровоизлияния. У одного ребенка могло быть сразу несколько проявлений инфицирования.

Note. One child could have several manifestations of infection at once.

ной нервной системы (ЦНС), в первую очередь ВЖК III степени.

Проведенные исследования выявили различные изменения, свидетельствующие о полиорганной недостаточности. В большей мере эти изменения были обусловлены инфекцией, внутриутробной гипоксией или их сочетанием.

Высокая частота (88,7%) выявления ВУИ у плодов и наличие признаков воспаления (92,3%) при морфологическом исследовании указывают на то, что основной причиной ЭРПР является инфекция.

Подтверждением значимости инфекционного фактора в генезе ПР являются также исследования, проведенные С.А. Михалевым и соавт. (2019) [5], которые свидетельствовали о наличии при ПР дисбиоза во влагалище и матке. Нарушение коэффициента дисбиоза во влагалище при ПР в 11 раз больше, чем при своевременных родах, а в полости матки – в 3 раза.

Широко распространено предположение, что ВУИ плода, приводящая к ПР, является вторичной и связана с наличием ее во влагалище [6, 7].

Восходящий путь инфицирования признан многими авторами [2, 3]. Но при этом может быть и гематогенный путь инфицирования из любой экстрагенитальной локализации.

Значимость инфекции в генезе ПР в последние годы расширилась. Ранее (конец XIX – начало XX вв.) исследования инфекции ограничивались теми видами, которые поддавались изоляции и культивированию вне человеческого тела. В настоящее время появились новые данные о микробиоте влагалища и шейки матки, связанные с внедрением в практику молекулярных подходов, таких как высокопроизводительные методы секвенирования ДНК. Эти методы позволили определять большой спектр вирусов, бактерий, грибов, населяющих организм, в том числе влагалище и шейку матки [8].

По данным И.И. Баранова (2018), во влагалище содержится до 400 видов бактерий [9]. В среднем может содержаться до 10^7 бактерий в 1 г выделений [8]. Их ассоциация определяется многими причинами, в том числе фазой менструального цикла, расовой принадлежностью [10]. Считается, что во время беременности влагалищная флора более стабильна [11].

В настоящее время сложно определить значимость каждого содержимого микробиоты влагалища в развитии ВУИ. Что можно отметить и на что следует ориентироваться в практической деятельности, это то, что в норме в микробиоте влагалища должно присутствовать до 80,0% нормальной микрофлоры (лактобациллы), обладающей антимикробной защитой. Содержание от 20,0 до 79,0% нормофлоры свидетельствует об умеренных нарушениях флоры, <20,0% – выраженных нарушениях [12, 13].

Сложность оценки нормальной микрофлоры влагалища заключается в том, что у 30,0–35,0% пациенток

существует нелактобациллярный тип физиологической флоры с преобладанием бифидобактерий или факультативных анаэробов [14, 15].

По данным С. Parolin [16], у здоровых беременных преобладают лактобациллы (95,0–98,0%). Их преобладание обусловлено прекращением менструального цикла, увеличением концентрации циркулирующих эстрогенов. Бифидобактерии составляют 2,0–5,0%. Перед родами уровень их увеличивается.

Для восстановления биоценоза следует учитывать тот факт, что не все лактобациллы обладают защитными свойствами. Указанное свойство характерно в большей мере для *L. gasseri* и *L. crispatus*. Преобладание *L. iners* ассоциировано с колонизацией грибами, реже – некоторыми анаэробами.

В проблеме ПР самым неясным, не поддающимся логике, с учетом существующих теорий, является проблема несоответствия микрофлоры влагалища и плода в 64% (по нашим данным).

Имеет значение также то, что в организме человека и животных представители нормальной и патологической флоры существуют в составе биопленок, защищающих их от неблагоприятных воздействий, в первую очередь – от АБП и иммунной системы [17].

Г.Ю. Кноррингом [18] и А.Г. Gristina [19] показано, что бактерии в пленках выживают в присутствии АБП в дозе, превышающей лечебную в 500–1000 раз.

Если принять концепцию наличия бактериальных пленок в околоплодных водах при ПР, о чем свидетельствуют работы R. Romero [20], то становится понятным отсутствие эффекта от АБТ у пациенток с угрозой ПР, истмиоцервикальной недостаточностью, использованием серкляжа или акушерского пессария, в том числе при ПИОВ, когда возможно прогрессирование воспалительного процесса при пролонгировании беременности на фоне АБТ.

При отсутствии патологической флоры и клинических симптомов инфекции у матери 22,6% детей рождались с ВУИ.

В большей мере значимость инфекции и тактика ведения беременности возрастает при ПИОВ. Заслуживают внимание данные о том, что ПИОВ ассоциировано со сдвигом в сторону более высокого разнообразия микробного спектра во влагалищной микробиоте на фоне снижения количества *Lactobacillus* spp. [21].

Заслуживающей внимание является длительность пролонгирования беременности при ПИОВ. Это особенно актуально при ПИОВ до 32,0 нед. Неопределенность длительности пролонгирования беременности при ПИОВ может зависеть от того, что полость матки не является стерильной. По данным К.В. Fortner [22] почти у 70,0% пациенток при плановом кесаревом сечении и доношенном сроке методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией в режиме реального времени обнаруживаются различные микробы

в составе микробиоценоза, $\frac{2}{3}$ из которых не выявлялись культуральными методами. В этой ситуации пролонгирование беременности неоднозначно в связи с возможностью прогрессирования ВУИ.

Согласно Клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации «Преждевременные роды» (2020), при ПР и ПИОВ, несмотря на разнообразие флоры, рекомендуется использовать ампициллин/амоксициллин (пенициллины) и (или) эритромицин (макролиды). J. Lee, R. Romero [23] предлагали назначать таким пациенткам комбинацию из цефтриаксона (цефалоспорины), кларитромицина (макролиды) и метронидазола, позволяющую достоверно снизить частоту развития ВУИ, ВЖК и детского церебрального паралича у детей, а также ХА по данным морфологического исследования последов.

Нами проведен сравнительный анализ исходов ПР в зависимости от тактики ведения пациенток с угрозой ПР и ПИОВ. Из 110 пациенток в сроки от 26,0 до 34,6 нед: у 55 проведена АБТ (ампициллин или амоксициллин + клавулоновая кислота), из которых 32 – профилактически без симптомов ХА; 23 – при наличии симптомов ХА (повышение СРБ, лейкоцитоз в крови без гипертермии) отказались от родовозбуждения; 55 пациенток с ПИОВ без признаков ХА отказались от АБТ.

Анализ микробного пейзажа у пациенток, определенный культуральным методом, представлен в табл. 2. Из представленных данных следует, что у пациенток с ХА отмечалось достоверное превалирование частоты встречаемости *Escherichia coli* (60,9%) и относительно высокая частота *Candida albicans* (43,5%), в то время как *Lactobacillus* spp. не выявлено ни в одном наблюдении. При отсутствии явных признаков ХА, *Lactobacillus* spp. определялись в 25,5–37,5%. Частота выявления остальных инфектов не отличалась достоверно в группах (см. табл. 2).

У пациенток при отсутствии симптомов ХА без АБТ пролонгировать беременность удалось не более чем на 2 сут, в то время как при профилактическом назначении АБП роды в течение первых 48 ч начались лишь у 9,3%, у остальных (90,7%) – в течение 5–6 сут.

АБТ на фоне ХА была неэффективной. Симптомы ХА прогрессировали – повышался СРБ и концентрация лейкоцитов в крови; 15 из 23 (65,2%) пациенток согласились на родоразрешение, у 8 из 23 (34,8%) родовая деятельность началась самостоятельно.

В послеродовом периоде всем пациенткам с ПИОВ проводилась АБТ полусинтетическими пенициллинами (амоксиклав) или цефалоспоридами III поколения. Послеродовый период протекал без особенностей у 98 (89,1%) из 110 наблюдаемых, в том числе у всех пациенток, которые профилактически принимали АБП. Послеродовый эндометрит диагностирован у 2 (1,8%)

пациенток – у 1 не принимавшей АБП и у 1 – принимавшей АБП на фоне ХА.

При анализе состояния новорожденных в раннем неонатальном периоде получены данные, представленные в табл. 3.

Основной целью пролонгирования беременности является возможность адекватного проведения профилактики СДР тяжелой степени. СДР выявлен у 92 (83,6%) новорожденных. Без явлений ХА у большинства он был легкой степени тяжести – у 47,3% пациентов без АБТ, у 43,7% – с ее профилактическим назначением. При назначении АБП на фоне ХА СДР выявлен почти у всех новорожденных (у 21 из 23), тяжелой степени – у 7 (30,4%). ВЖК чаще всего (4 [17,4%]) выявлялось среди детей пациенток с ХА. При профилактической АБТ частота ВЖК была ниже (3 [9,4%]), в то время как у пациенток без признаков ХА и без АБТ – самая низкая (3 [5,5%]) ($p > 0,05$).

У детей пациенток с ХА, несмотря на АБТ, ВУИ отмечена почти у половины, в то время как при ПИОВ без ХА – у 9,4% (при профилактике) и 14,5% (без антибактериальной профилактики).

Наиболее частой патологией была внутриутробная пневмония. Также у пациенток с ХА постнатальная смертность была выше, чем у пациенток без ХА.

Следует отметить, что у 8 (25,0%) пациенток на фоне АБТ диагностика ХА была затруднена. Температура, число лейкоцитов, значения СРБ варьировали в пределах нормы и только морфологическое исследование последа свидетельствовало о наличии ХА.

Выжидательная тактика при ПИОВ, с одной стороны, способствует созреванию легочной ткани плода, с другой – связана с опасностью присоединения инфекционного процесса и развитием гнойно-септических осложнений у матери и плода. В связи с этим малейшие проявления ХА должны быть показанием для родоразрешения.

Следовательно, ПР с ПИОВ в большей мере связаны с инфекцией. Специфичность инфекции определить крайне сложно из-за большого количества инфектов во влагалище и матке. Определяя тот или иной инфект, трудно выявить его значимость в развитии механизмов, лежащих в основе ПР. Поэтому сложно подобрать этиологическую терапию для профилактики и терапии ХА.

В то же время при назначении АБП возникает другая проблема. Так, в работе S. Nutten (2007) показано, что использование АБП широкого спектра действия в течение 7 дней сопровождается грубыми изменениями кишечной микробиоты (КМ) – резким снижением числа бифидобактерий и лактобацилл, вплоть до полного их исчезновения, замещение здоровой микрофлоры антибиотикорезистентными штаммами, повышение активности тучных клеток и увеличение риска развития атопии [24]. Нарушение состава КМ на фоне приема АБП снижает возможности защитного барьера кишечника, в частности, за счет снижения

Таблица 2

Микробный пейзаж содержимого влагалища и цервикального канала у пациенток с угрозой ПР, осложненных ПИОВ (культуральный метод исследования); n (%)

Table 2

The microbial landscape of the contents of the vagina and cervical canal in patients with the threat of premature birth complicated by preterm premature rupture of membranes (cultural research method); n (%)

Микроорганизмы	Группы исследования			P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	без применения АБП (n=55)	профилактическое назначение АБП (n=32)	АБП на фоне ХА (n=23)			
<i>Escherichia coli</i>	18 (32,7)	13 (40,6)	14 (60,9)	0,6562	0,0485	0,2661
<i>Streptococcus agalactiae</i>	22 (40,0)	12 (37,5)	11 (47,8)	0,8289	0,7249	0,6708
<i>Enterococcus faecalis</i>	14 (25,5)	15 (46,9)	7 (30,4)	0,0883	0,8796	0,2657
<i>Candida albicans</i>	11 (20,0)	7 (21,9)	10 (43,5)	1,0005	0,0641	0,1080
<i>Staphylococcus aureus</i>	10 (18,2)	5 (15,6)	7 (30,4)	0,9925	0,3718	0,4100
<i>Gardnerella vaginalis</i>	11 (20,0)	3 (9,4)	4 (17,4)	0,3192	0,9818	0,6385
<i>Peptostreptococcus</i>	10 (18,2)	3 (9,4)	4 (17,4)	0,4247	0,8422	0,6385
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10 (18,2)	6 (18,75)	4 (17,4)	1,0005	1,0005	0,8959
<i>Lactobacillus spp.</i>	14 (25,5)	12 (37,5)	0	0,4549	–	–

синтеза противомикробных белков. Снижение уровня колонизации в периоде новорожденности уменьшает возможность экспрессии генов, отвечающих за иммунорегуляторную функцию даже после восстановления нормальной КМ [25].

В работе М. Gueimonde и соавт. (2006) проводилось изучение КМ беременных, получавших пробиотики или плацебо, и новорожденных на 5-й и 21-й дни жизни. Результаты исследований позволили доказать, что использование пробиотиков в период беременности способствует увеличению количества и разнообразия КМ младенца [26].

Метаанализ по включению пробиотиков в питание беременных показал снижение частоты случаев IgE-ассоциированного дерматита у детей, рожденных от матерей, получавших пробиотики в период беременности [27].

Включение пробиотиков в рацион беременных улучшает биологические качества грудного молока. Так, определение уровня цитокинов (трансформирующий фактор роста-β – TGFβ, интерлейкин – ИЛ10), уровня общего IgA и IgA к белкам коровьего молока у матерей с аллергией, получающих пробиотики в период беременности и кормления грудью, показа-

Таблица 3

Осложнения у недоношенных новорожденных при выжидательной тактике ведения родов, осложненных ПИОВ; n (%)

Table 3

Complications in premature infants with expectant management of premature birth complicated by preterm premature rupture of membranes; n (%)

Нозология	Группы исследования			Всего (n=110)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	без применения АБП (n=55)	профилактическое назначение АБП (n=32)	АБП на фоне ХА (n=23)				
СДР	43 (78,2)	28 (87,5)	21 (91,3)	92 (83,6)	0,4432	0,3041	0,9943
Число инфицированных	8 (14,5)	3 (9,4)	10 (43,5)	21 (19,0)	0,7151	0,0142	0,0055
Внутриутробная пневмония	7 (12,7)	2 (6,25)	5 (21,7)	14 (12,7)	0,5542	0,3769	0,1977
Прочие (гнойный конъюнктивит, омфалит, везикулопустулез)	1 (1,8)	1 (3,1)	5 (21,7)	7 (6,4)	1,0005	0,0117	0,0809
ВЖК	3 (5,5)	3 (9,4)	4 (17,4)	10 (9,1)	0,7975	0,2130	0,6385
Смерть в раннем неонатальном периоде	1 (1,8)	2 (6,3)	2 (8,7)	5 (4,5)	0,6289	0,5014	0,9268
	34 нед	26 и 34 нед	32 и 33 нед				

Примечание. СДР – синдром дыхательных расстройств.

ло благоприятное действие пробиотиков на состав грудного молока. В грудном молоке матерей отмечено достоверное повышение регулирующего цитокина ИЛ10 и снижение уровня IgA-антител к белкам коровьего молока [28].

Прием пробиотиков при назначении беременным безопасен.

Метаанализ исследований, связанных с включением пробиотиков в рацион беременных, проведенный J. Elias (2011), позволяет с уверенностью утверждать, что пробиотики не представляют угрозы для здоровья беременной, плода и новорожденного [29].

Исследования свидетельствуют о том, что в комплексе терапии с учетом снижения нормальной флоры, в частности лакто- и бифидобактерий, у большинства пациенток с ПР – необходима нормализация их содержания как во время беременности при проведении терапии, направленной на сохранение беременности, так и в послеродовом периоде. Для этого необходимо назначение пробиотиков.

К таким пробиотикам, которые показаны для нормализации микробиоты у беременных, относится пробиотик компании «Юнифарм» Лактобаланс®, произведенный по японской технологии Wakunaga. Мультипробиотик Лактобаланс® содержит 9 штаммов живых лиофилизированных бифидо- и лактобацилл (*Lactobacillus gasseri*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium lactis* и др.), идентичных человеческой микрофлоре, устойчивых к воздействию желудочного сока, пищеварительных ферментов и желчных кислот. Каждая капсула Лактобаланс® содержит ≥ 3 млрд пробиотических микроорганизмов ($3,0 \cdot 10^9$ КОЕ/капс.); обладающих антагонистической активностью по отношению к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам [30].

Данные штаммы характеризуются высокой способностью к адгезии и колонизации на слизистой оболочке влагалища и кишечника, что создает оптимальные условия для роста нормальной микрофлоры [31].

Входящие в состав мультипробиотика Лактобаланс® бифидо- и лактобациллы способствуют восстановлению и нормализации микрофлоры кишечника, поддержанию нормальной микрофлоры влагалища, повышению защитной функции иммунной системы и общей резистентности организма [32–34].

Пробиотик может быть использован лицами с непереносимостью лактозы и пациентами с аллергией на молочные продукты [35].

Исследования свидетельствуют о том, что использование пробиотика Лактобаланс® способствует нормализации микробиома кишечника и влагалища.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования показали, что в этиологии ПР важную роль играют инфекции. В особенности это касается пациенток с ЭРПР.

Различными методами исследования, включая морфологический, у 88,7–92,3% доказана значимость инфекции как восходящей, так и гематогенной.

Представляется значимым то, что в 64,0% отсутствует сочетание материнской и плодовой флоры. У большинства пациенток определяется большой спектр инфектов, в основном условно-патогенных. В нашем исследовании при культуральном методе исследования обращает на себя внимание то, что при явных признаках ХА выявляется значимость *Escherichia coli* и *Candida albicans*. Особенно важным для практической деятельности являются низкие значения (25,5–37,5%) или отсутствие нормальной микрофлоры во влагалище, на что следует обратить внимание при назначении лекарственных препаратов. Комплекс лечебных мероприятий должен содержать пробиотики, в состав которых входят как лакто-, так и бифидобактерии с доказанным профилактическим действием.

Важно дальнейшее изучение роли инфекции в этиологии ПР. Для этого необходим новый уровень исследования не единичных бактериальных и вирусных агентов, а их сообществ с определением роли, которую играют разные составляющие в патогенезе ответных реакций организма беременной и развитии воспалительной реакции. С целью объективизации инфекционного фактора в генезе ПР необходимо внедрение нового метода определения содержания конкретных представителей нормо- и условно-патогенной биоты – ПЦР (с детекцией в режиме реального времени). Указанное позволит разработать более оптимальные методы лечения, направленные на снижение частоты ВУИ и, как следствие, ПР.

Финансирование.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов.

Все авторы внесли равный вклад в проведение исследования, подготовку рукописи. Окончательная версия статьи одобрена всеми авторами.

Литература/Reference

1. Шалина Р.И., Спиридонов Д.С., Латышкевич О.А. и др. Спонтанные и индуцированные экстремально ранние преждевременные роды: исходы для детей. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2018; 17 (2): 54–62 [Shalina R., Spiridonov D., Latyshkevich O. et al. Spontaneous and induced extremely preterm birth: outcomes for children. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2018; 17 (2): 54–62 (in Russ.)]. DOI: 10.20953/1726-1678-2018-2-54-61
2. Romero R., Dey S., Fisher S. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science*. 2014; 345 (6198): 760–5. DOI: 10.1126/science.1251816
3. Ходжаева З.С., Гусейнова Г.Э., Горина К.А. Преждевременные роды: актуальные вопросы акушерского менеджмента. *Медицинский оппонент*. 2018; 2: 70–6 [Khodzhaeva Z., Guseynova G., Gorina K. Preterm labor: current problems of obstetrics management. *Medical Opponent*. 2018; 2: 70–6 (in Russ.)].
4. Караулов А.В., Афанасьев М.С., Несвижский Ю.В. и др. Микробные патогены при урогенитальной инфекции беременных. *Журн микробиол, эпидемиол и иммунобиол*. 2019; 6: 13–20 [Karaulov A., Afanasiev M., Nesvizhsky Yu. et al. Microbial pathogens in urogenital infection in pregnant women. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2019; 6: 13–20 (in Russ.)]. DOI: 10.36233/0372-9311-2019-6-13-20
5. Михалев С.А., Бабиченко И.И., Шахпазян Н.К. и др. Роль урогенитальной инфекции в развитии спонтанных преждевременных родов. *Проблемы репродукции*. 2019; 25 (2): 93–9 [Mikhalev S., Babichenko I., Shakhpazyan N. et al. Role of urogenital infection in the development of preterm delivery. *Problemy reprodukcii*. 2019; 25 (2): 93–9 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/repro20192502193
6. Di Paola M., Sani C., Clemente A.M. et al. Characterization of cervico-vaginal microbiota in women developing persistent high-risk human papillomavirus infection. *Sci Rep*. 2017; 7 (1): 10200. DOI: 10.1038/s41598-017-09842-6
7. Campisciano G., Gheit T., De Seta F. et al. Oncogenic virome benefits from the different vaginal microbiome-immune axes. *Microorganisms*. 2019; 7 (10): 414. DOI: 10.3390/microorganisms7100414
8. Айламазян Э.К., Шипицына Е.В., Савичева А.М. Микробиота женщины и исходы беременности. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2016; 65 (4): 6–14 [Ailamazyan E., Shipitsyna E., Savicheva A. Woman's microbiota and pregnancy outcomes. *Zhurnal akusherstva i zhenskih bolezney*. 2016; 65 (4): 6–14 (in Russ.)]. DOI: 10.17816/JOWD6546-14
9. Баранов И.И., Нестерова Л.А., Тумбинская Л.В. Комплексный подход в коррекции экзогенных и эндогенных нарушений микрофлоры влагалища. *Opinion Leader*. 2018; 1 (2): 54–9 [Baranov I., Nesterova L., Tumbinskaya L. Kompleksnyj podhod v korrekcii jekzogenyh i jendogenyh narushenij mikroflory vlagalishha. *Opinion Leader*. 2018; 1 (2): 54–9 (in Russ.)].
10. Royce R.A., Jackson T.P., Thorp J.M. et al. Race/ethnicity, vaginal flora patterns, and pH during pregnancy. *Sex Transm Dis*. 1999; 26 (2): 96–102. DOI: 10.1097/00007435-199902000-00007
11. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Хертек С.Е. и др. Бактериальный вагиноз в первом триместре беременности: микробиологические и иммунологические показатели в оценке эффективности терапии. *Акушерство и гинекология*. 2020; 6: 98–104 [Dobrokhotova Yu., Borovkova E., Hertek S. et al. Bacterial vaginosis in the first trimester of pregnancy: microbiological and immunological indicators in the evaluation of therapy efficiency. *Obstetrics and gynecology*. 2020; 6: 98–104 (in Russ.)]. DOI: 10.18565/aig.2020.6.98-104
12. Адаскевич В.П. Инфекции, передаваемые половым путем. М.: Медицинская книга, 2001; с. 414 [Adaskevich V. Infekcii, peredavaemye polovym putjom. M.: Medicinskaja kniga, 2001; p. 414 (in Russ.)].
13. Hillier S.L., Krohn M.A., Rabe L.K. et al. The normal vaginal flora, H2O2-producing lactobacilli, and bacterial vaginosis in pregnant women. *Clin Infect Dis*. 1993; 16 (S4): S273–81. DOI: 10.1093/clinids/16.supplement_4.s273
14. Ravel J., Gajer P., Abdo Z. et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011; 108 (S1): 4680–7. DOI: 10.1073/pnas.1002611107
15. De Seta F., Campisciano G., Zanotta N. et al. The vaginal community state types microbiome-immune network as key factor for bacterial vaginosis and aerobic vaginitis. *Front Microbiol*. 2019; 10: 2451. DOI: 10.3389/fmicb.2019.02451
16. Parolin C., Marangoni A., Laghi L. et al. Isolation of vaginal lactobacilli and characterization of anti-candida activity. *PLoS One*. 2015; 10 (6): e0131220. DOI: 10.1371/journal.pone.0131220
17. Хрянин А.А., Кнорринг Г.Ю. Современные представления о биопленках микроорганизмов. *Фарматека*. 2020; 27 (6): 34–42 [Khryanin A., Knorring G. Modern concepts of microbial biofilms. *Pharmateca*. 2020; 27 (6): 34–42 (in Russ.)]. DOI: 10.18565/pharmateca.2020.6.34-42
18. Кнорринг Г.Ю., Стернин Ю.И., Минаев С.В. и др. Интенсификация антибактериальной терапии при гнойно-воспалительных заболеваниях. *Военно-медицинский журнал*. 2008; 329 (10): 35–41 [Knorring G., Sternin Yu., Minaev S. et al. Intensification of antibiotic therapy for purulent-inflammatory diseases. *Voенno-meditsinskiy zhurnal*. 2008; 329 (10): 35–41 (in Russ.)].
19. Gristina A.G. Biofilms and chronic bacterial infections. *Clin Microbiol Newslett*. 1994; 16 (22): 171–6. DOI: 10.1016/0196-4399(94)90037-X
20. Romero R., Kusanovic J., Espinoza J. et al. What is amniotic fluid 'sludge'? *ISUOG*. 2007; 30: 793–8. DOI: 10.1002/uoog.5173
21. Steel J.H., Malatos S., Kennea N. et al. Bacteria and inflammatory cells in fetal membranes do not always cause preterm labor. *Pediatr Res*. 2005; 57: 404–11.
22. Fortner K.B., Grotegut C.A., Ransom C.E. et al. Bacteria localization and chorion thinning among preterm premature rupture of membranes. *PLoS One*. 2014; 9: e83338. DOI: 10.1371/journal.pone.0083338
23. Lee J., Romero R., Kim S. et al. A new anti-microbial combination prolongs the latency period, reduces acute histologic chorioamnionitis as well as funisitis, and improves neonatal outcomes in preterm PROM. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016; 29 (5): 707–20. DOI: 10.3109/14767058.2015.1020293
24. Nutten S., Schumann A., Donnicola D. et al. Antibiotic administration early in life impairs specific humoral responses to an oral antigen and increases intestinal mast cell numbers and mediators concentrations. *Clin Vaccine Immunol*. 2007; 14 (2): 190–7. DOI: 10.1128/CVI.00055-06
25. Mulder I., Schmidt B., Lewis M. et al. Restricting microbial exposure in early life negates the immune benefits associated with gut colonization in environments of high microbial diversity. *PLoS One*. 2011; 6 (12): e28279–e89. DOI: 10.1371/journal.pone.0028279
26. Gueimonde M., Sakata S., Kalliomaki M. et al. Effect of maternal consumption of lactobacillus GG on transfer and establishment of fecal bifidobacterial microbiota in neonates. *JPGN*. 2006; 42 (2): 166–70. DOI: 10.1097/01.mpg.0000189346.25172.f0
27. Pelucchi C., Chatenoud L., Turati F. et al. Probiotics supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis. *Epidemiology*. 2012; 23 (3): 402–14. DOI: 10.1097/EDE.0b013e31824d5da2
28. Kuitunen M., Kukkonen A.K., Savilahti E. Impact of maternal allergy and use of probiotics during pregnancy on breast milk cytokines and food antibodies and development of allergy in children until 5 years. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012; 159 (2): 162–70. DOI: 10.1159/000336157
29. Elias J., Bozzo P., Einarson A. Are probiotics safe for use during pregnancy and lactation? *Can Fam Physician*. 2011; 57 (3): 299–301.
30. Honma N., Ohtani K., Kikuchi H. On effect of lactic acid bacteria. Part II. Clinical effects. *New Med Clin*. 1987; 36 (1): 75–80
31. Honma N. On effects of lactic acid bacteria. Part I. Biological significance. *New Med Clin*. 1986; 35: 2687–95.
32. Ohno H., Tsunemine S., Isa Y. et al. Oral administration of Bifidobacterium bifi dum G9-1 suppresses total and antigen specific immunoglobulin E production in mice. *Biol Pharm Bull*. 2005; 28 (8): 1462–6. DOI: 10.1248/bpb.28.1462
33. Olivares M., Diaz-Ropero M.P., Gomez N. et al. The consumption of two new probiotic strains, Lactobacillus gasseri CECT 5714 and Lactobacillus coryniformis CECT 5711, boosts the immune system of healthy humans. *Int Microbiol*. 2006; 9 (1): 47–52
34. Martinez-Canavate A., Sierra S., Lara-Villoslada F. et al. A probiotic dairy product containing L. gasseri CECT5714 and L. coryniformis CECT5711 induces immunological changes in children suffering from allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2009; 20 (6): 592–600. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2008.00833.x
35. Hammer H.F. Colonic hydrogen absorption: quantification of its effect on hydrogen accumulation caused by bacterial fermentation of carbohydrates. *Gut*. 1993; 34 (6): 818–22. DOI: 10.1136/gut.34.6.818

INFECTION AND ITS ROLE IN THE CAUSES OF PRETERM BIRTH

Professor R. Shalina, MD; D. Spiridonov, Candidate of Medical Sciences; E. Plekhanova, Candidate of Medical Sciences; L. Breusenko, Candidate of Medical Sciences; Ya. Borisov Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

In recent years, the results of a number of studies on the problem of preterm birth have been published. It is supposed that the rate of preterm birth should have reduced. Despite this, infection factors still contribute significantly to the structure of the causes of preterm birth. The aim of our study was to determine the role of infection in the structure of premature birth causes.

A retrospective analysis of the course of pregnancy, delivery, complications in children at a level 1 unit was carried out in 276 patients with a gestational age of 22.0 to 34.6 weeks. Special attention was paid to various methods of infection diagnosis and its influence on the mother and fetus. Upon admission to the hospital, all patients underwent an assessment of the flora of the vagina and cervical canal by the bacterioscopic and cultural method, also by the method of polymerase chain reaction (qualitative PCR). To identify the role of infection in the genesis of extremely preterm birth in 196 (71.0%) children from 22.0 to 27.8 weeks, the bacterial spectrum of the flora was studied (sampling of material from the pharynx, anus; blood culture), a morphological study of the placentas was carried out.

In preterm labor complicated by preterm premature rupture of membranes, a high rate (88.7%) of intrauterine infection and the presence of signs of inflammation (92.3%) in fetuses was revealed during post mortem examination. Analyzing the infection factor in newborns, in 81.6% opportunistic (58.8%) and pathogenic (41.2%) flora was detected. At the same time, only 36.0% showed a correspondence between the identified flora in mothers and children. In the absence of pathological flora and clinical symptoms of infection in the mothers 22.6% of children were born with intrauterine infection. It was noted that among the patients with the onset of preterm labor, in most of the results (91.2%), there was no lactobacilli domination that heads antimicrobial protection, while normally in the vaginal microbiota their number should reach up to 80.0%.

It was shown that in order to objectify the infection factor in the genesis of preterm labor, it is necessary to introduce a new method for identifying the specific representatives of normo- and opportunistic vaginal biota – polymerase chain reaction (with real-time detection). Along with antibiotics, probiotics should be included in the treatment of preterm labor.

Key words: *obstetrics and gynecology, preterm birth, preterm premature rupture of membranes, PPRM, intrauterine infection, chorioamnionitis, bacterial biofilms, probiotics.*

For citation: *Shalina R., Spiridonov D., Plekhanova E. et al. Infection and its role in the causes of preterm birth. Vrach. 2021; 32 (1): 62–70. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-01-13>*

Об авторax/About the authors: *Shalina R.I. ORCID: 0000-0001-7121-1663; Spiridonov D.S. ORCID: 0000-0001-8391-7436; Plekhanova E.R. ORCID: 0000-0003-0780-6325; Breusenko L.E. ORCID: 0000-0003-2350-8926; Borisov Ya.S. ORCID: 0000-0001-7328-0435*