

# Инфекционный фактор в генезе невынашивания беременности

О.А. Пустотина, д.м.н., проф., В.В. Остроменский, к.м.н.

Адрес для переписки: Ольга Анатольевна Пустотина, pustotina@gmail.com

Для цитирования: Пустотина О.А., Остроменский В.В. Инфекционный фактор в генезе невынашивания беременности // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 13. С. 26–33.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-13-26-33

В статье рассматривается инфекционный фактор как причина ранних потерь беременности и преждевременных родов. И если роль инфекции в этиологии ранних потерь беременности минимальна, то большинство поздних выкидышей, а также ранних и сверхранних преждевременных родов обусловлено инфекционно-воспалительными заболеваниями. Отмечается, что основная стратегия профилактики потерь беременности подразумевает своевременное установление урогенитальной инфекции и ее лечение до того, как инфекционный и/или воспалительный процесс приведет к необратимым изменениям шейки матки, миометрия, плаценты, плодных оболочек и плода.

**Ключевые слова:** беременность, инфекция, потери беременности, преждевременные роды

## Инфекционный фактор в генезе ранних потерь беременности

Невынашивание – частое осложнение беременности [1]. Даже у молодых здоровых женщин 11–13% первых беременностей заканчиваются самопроизвольным выкидышем. Риск повторной потери беременности прогрессивно возрастает до 14–21% после одного самопроизвольного выкидыша, до 24–29% после двух и до 31–34% после трех выкидышей [2].

Несмотря на то что достоверных данных о причинах ранних потерь беременности недостаточно, спорадический выкидыш считается результатом случайных нарушений деления и повреждений по-

ловых хромосом [2, 3]. При этом большинство хромосомных аномалий возникает на этапах оогенеза, сперматогенеза и/или раннего эмбриогенеза под влиянием различных внешних или внутренних факторов в парах с нормальным кариотипом [4].

Инфекционный фактор в генезе ранних спорадических потерь беременности несущественен и ассоциирован, как правило, с острыми инфекционно-воспалительными заболеваниями, среди которых основную роль играют возбудители TORCH-инфекций (*Toxoplasma*, *Rubella*, *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex virus*) [5] и *Listeria monocytogenes* [6].

Прямой связи между инфекционно-воспалительными заболеваниями и привычным невынашиванием не обнаружено [2], поэтому углубленное инфекционное обследование данной группы пациенток считается нецелесообразным [7]. Широко практикуемый в нашей стране скрининг, направленный на выявление ДНК вирусов, *Ureaplasma* и *Mycoplasma* в цервикальном канале, также имеет небольшое практическое значение. Исследование остатков плодного яйца у 108 женщин после самопроизвольного выкидыша не выявило ДНК *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Cytomegalovirus* и *Adenovirus* [8]. В 2019 г. проведено исследование, в ходе которого с помощью метода полимеразной цепной реакции качественно и количественно оценивались ДНК таких бессимптомных инфекций, как *Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium* и *Chlamydia trachomatis* [9]. Изучались образцы ткани ворсин хориона и лимфоциты периферической крови у 100 женщин с самопроизвольным выкидышем и 100 женщин с искусственным прерыванием беременности до 12 недель. ДНК всех внутриклеточных бактерий были обнаружены с одинаково низкой час-

тотой и сходной бактериальной нагрузкой в обеих группах, что позволило сделать вывод об отсутствии корреляции между инфекцией и ранними потерями беременности.

### Инфекционный фактор в генезе преждевременных родов

Этиология преждевременных родов многофакторная, но исследования последних лет показали, что основная причина их развития – инфекционное поражение фетоплацентарного комплекса [10–13].

Ведущая роль инфекции в генезе преждевременных родов подчеркивается в обновленных рекомендациях Европейской ассоциации перинатальной медицины [14]. При этом степень влияния инфекционного фактора на показатель преждевременных родов напрямую зависит от срока гестации. Если при преждевременных родах, произошедших после 34 недель беременности, внутриматочная инфекция встречается редко, то при родах до 30 недель она присутствует в большинстве случаев [15]. Чем меньше срок беременности, тем больше вероятность связи преждевременного родоразрешения с инфекционным фактором [16] и тем выше частота обнаружения острого хориоамнионита, которая в 37–40 недель составляет 3,8%, в 33–36 – 10,7%, в 29–32 – 35,4%, в 25–28 – 39,6% и в 21–24 недели беременности – 94,4% [17]. Чаще всего инфицирование амниотической полости и плода происходит восходящим путем через цервикальный канал при аномальной микрофлоре нижних отделов генитального тракта, ассоциированной с бактериальным вагинозом [10, 18]. Исследования показывают статистически значимую связь бактериального вагиноза с поздним выкидышем и преждевременными родами, причем степень риска тем выше, чем раньше он был диагностирован [19].

В генезе преждевременных родов не менее значимы инфекции мочевых путей [20], среди которых

чаще всего (у 2–13% беременных) встречается бессимптомная бактериурия [21, 22]. При отсутствии антибактериального лечения бессимптомной бактериурии на ранних сроках беременности риск развития пиелонефрита во втором – третьем триместре составляет 30–40% [23], что в свою очередь доказанно повышает риск преждевременных родов [24]. Кроме того, длительная бактериурия, особенно ассоциированная со стрептококком группы В, приводит к бактериальной колонизации нижних отделов генитального тракта, что тоже считается фактором риска преждевременного излития околоплодных вод, преждевременных родов, развития инфекций у плода и новорожденного [20, 25].

Гистологическое исследование последов у 266 родильниц, перенесших урогенитальную инфекцию во время беременности, выявило признаки и гематогенного инфицирования фетоплацентарного комплекса с распространенным воспалительным поражением сосудов и стромы ворсин плаценты, и восходящего инфицирования с тотальной лимфогистиоцитарной инфильтрацией плодных оболочек [26, 27]. Таким образом, инфицирование фетоплацентарного комплекса может происходить двумя путями. Первый – гематогенный через плаценту в результате бактериемии, ассоциированной с острым пиелонефритом. Второй – восходящий через цервикальный канал в результате колонизации влагалища патогенной микрофлорой при длительной бактериурии.

Как правило, микробное обсеменение амниотической полости начинается с децидуального слоя плодного пузыря и/или плаценты. В дальнейшем микробы диффузно распространяются через все слои плодных оболочек с развитием гистологического хориоамнионита, поражают структуры плаценты и проникают в околоплодные воды [10, 28]. Воспалительная инфильтрация при гистологическом

исследовании последа обнаруживалась у 86% родильниц, перенесших во время беременности урогенитальную инфекцию. В каждом третьем случае она распространялась на все структуры плаценты, плодных оболочек и пуповины с развитием плацентита, гистологического хориоамнионита и фуникулита [27]. Риск рождения ребенка с клиническими проявлениями внутриутробного инфицирования (врожденной пневмонией, конъюнктивитом, энцефалитом, менингитом, синдромом инфицированности, сепсисом) в случае лимфогистиоцитарной инфильтрации в последе составил 44%. При дальнейшей миграции полиморфноядерных лейкоцитов в околоплодные воды риск инфицирования плода значительно повышался. Обнаружение большого количества полиморфноядерных лейкоцитов и бактерий при цитологическом исследовании проб околоплодных вод, полученных путем амниоцентеза во время операции кесарева сечения, всегда сочеталось с гистологическим хориоамнионитом и плацентитом, а также внутриутробной пневмонией у новорожденного. При этом у всех беременных инфицирование амниотической полости протекало бессимптомно в отсутствие каких-либо клинических признаков хориоамнионита. Бессимптомное интраамниотическое инфицирование часто ассоциировано и с другими неблагоприятными исходами беременности: преждевременными родами, преждевременным излитием околоплодных вод, короткой шейкой матки, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты [28–30]. Патогенез осложнений беременности обусловлен воспалительной реакцией со стороны фетоплацентарного комплекса в ответ на агрессивное воздействие микробных возбудителей. Микробная инвазия в амниотическую полость вызывает воспалительную реакцию со сто-

роны амниотического эпителия плодных оболочек и пуповины, а также кожных покровов и слизистой дыхательных путей плода, что приводит к выработке провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1, 6, 8, фактора некроза опухоли альфа и др.), хемокинов, матриксных металлопротеиназ и активации синтеза простагландинов [31–33]. Возникающий воспалительный ответ становится триггером маточной сократительной активности, укорочения шейки матки и преждевременных родов [31–34]. Резкое увеличение уровня матриксных металлопротеиназ, эластазы нейтрофилов и ряда других ферментов – один из факторов, который может привести к разрыву плодных оболочек [35]. С повышением концентрации матриксной металлопротеиназы 8 и интерлейкина 6 в околоплодных водах связывают увеличение риска преждевременных родов, детского церебрального паралича и сепсиса у новорожденного [28, 36, 37].

Исследования продемонстрировали, что выраженность воспалительной реакции коррелирует со степенью бактериальной обсемененности околоплодных вод [38] и лейкоцитарной инфильтрации в послее [37]. В то же время в последние годы было описано «стерильное» внутриматочное воспаление [39], возникающее в отсутствие микробной инвазии и полиморфноядерных лейкоцитов в околоплодных водах. Предполагается, что такое воспаление у женщин с преждевременными родами, преждевременным излитием околоплодных вод и бессимптомным укорочением шейки матки встречается чаще, чем «классическое» микробное воспаление [39–43]. Большинство случаев врожденной неонатальной инфекции тоже регистрируется при асептическом интраамниотическом воспалении [26, 27, 44–46].

В последние годы показано, что «стерильное» интраамниотическое воспаление могут вызывать

микробные биопленки, образуемые микроорганизмами на поверхности амниотического эпителия [47, 48]. Микробный состав околоплодных вод у беременных с интраамниотическим воспалением разнообразен и представлен широким спектром аэробных и анаэробных возбудителей, грибов (*Candida*, *Aspergillus*) и в монокультуре, и в ассоциациях [48, 49–51]. В микробных биопленках также обнаруживаются ассоциации бактерий и грибов [48].

Бактерии в составе биопленок трудно идентифицируются традиционными методами исследования, обладают большей резистентностью к антимикробной терапии и плохо распознаются клетками иммунной системы матери, поэтому часто не вызывают миграции полиморфноядерных лейкоцитов в околоплодные воды [52]. Микробные биопленки в амниотической полости определяются с помощью ультразвукового исследования трансвагинальным датчиком в виде скопления плотного эхопозитивного осадка – сладжа, расположенного пристеночно в нижнем полюсе плодного пузыря в внутреннем зеве шейки матки. Установлено, что сладж в околоплодных водах ассоциируется с гистологическим хориоамнионитом [48, 53–56], высоким риском внутриутробных инфекций и развитием сепсиса у новорожденного [57, 58]. Кроме того, сладж – независимый фактор риска преждевременных родов [55, 59–62] и преждевременного излития околоплодных вод [49]. Анализ исходов беременности у 99 женщин с высоким риском преждевременных родов (преждевременные роды в анамнезе, многоводие, инфекции мочевых путей во время беременности, книзация/эксцизия шейки матки в анамнезе) показал, что при наличии сладжа в околоплодных водах частота преждевременных родов составила 66,7%, а неонатальной заболеваемости – 50%, тогда как при отсутствии сладжа – 27 и 24% соответственно [61]. В другом исследовании изучались

исходы беременности у 29 женщин со сладжем в околоплодных водах в 15–24 недели беременности [63]. Все они перенесли инфекционно-воспалительные заболевания в первом триместре: бактериальный вагиноз (72,4%), бессимптомную бактериурию или острый цистит (41,4%), вульвовагинальный кандидоз (31,0%) и заболевания дыхательных путей, в частности острый трахеит, бронхит, гайморит (13,8%). Важно, что абсолютное большинство (80%) женщин с бактериальным вагинозом и вульвовагинальным кандидозом и все женщины с бессимптомной бактериурией/острым циститом не получали противомикробной терапии до включения в исследование. Лечение инфекций дыхательных путей в течение трех – пяти недель также проводилось только симптоматическими средствами. В результате частота бактериального вагиноза на момент обнаружения сладжа составила 100%, вульвовагинального кандидоза – 53,9%, острого пиелонефрита – 17,2% (42,7% среди женщин с бессимптомной бактериурией/острым циститом в первом триместре), сохранились симптомы заболеваний дыхательных путей. Длительная персистенция микробных возбудителей в организме и контаминация ими фетоплацентарного комплекса привела к появлению сладжа в околоплодных водах, причем риск преждевременных родов составил 46,2%, послеродового эндометрита – 23,1%, а 61,5% детей родились с клиническими признаками внутриутробных инфекций.

Как правило, сладж в околоплодных водах выявляется во втором триместре беременности на скрининговом ультразвуковом исследовании длины шейки матки. На сегодняшний день доказано, что ее преждевременное укорочение – высокоинформативный прогностический маркер риска развития преждевременных родов [64, 65]. При длине шейки матки ≤ 25 мм на 18–23-й неделе беременности риск преждевре-



менных родов составляет 20%, а  $\leq 15$  мм – 50% [66, 67]. В сочетании со сладжем прогноз беременности значительно ухудшается. Если чувствительность длины шейки матки  $\leq 25$  мм в прогнозировании риска преждевременных родов, по данным I. Adanir и соавт., составляет 34%, то в сочетании со сладжем она достигает 56% [61].

## Лечение

### Короткая шейка матки

Согласно рандомизированным клиническим исследованиям, пролонгированное применение вагинального прогестерона до 36 недель у беременных с короткой шейкой матки достоверно снижает риск преждевременных родов [66, 68, 69]. Более того, назначение вагинального прогестерона при угрожающих преждевременных родах совместно с токолитическими средствами потенцирует их действие ( $p < 0,05$ ) и улучшает исход беременности [70, 71].

Проведенное нами исследование также подтвердило высокую эффективность пролонгированного применения вагинального прогестерона у беременных с короткой шейкой матки в профилактике преждевременных родов. По этому показателю прогестерон значительно превосходил 17-оксипрогестерона капроат, дидрогестерон, пероральный микронизированный прогестерон и наложение швов на шейку матки [72]. Кроме того, был установлен выраженный клинический эффект в купировании угрожающего позднего выкидыша и преждевременных родов до 32 недель беременности при сочетанном применении вагинального прогестерона с индометацином. Нестероидные противовоспалительные средства, в частности индометацин, продемонстрировали эффективность при угрожающих преждевременных родах до 32 недель, имеющих преимущественно инфекционно-ассоциированный механизм развития [73]. Индометацин блокирует выра-

ботку провоспалительных цитокинов/хемокинов и ингибирует синтез простагландинов – триггеров преждевременного созревания шейки матки, сократительной активности миометрия и развития преждевременных родов [74–76]. В приведенном исследовании благодаря комплексной терапии вагинальным прогестероном с индометацином удалось блокировать маточную сократительную активность, стабилизировать состояние шейки матки и достичь доношенной беременности в 47 из 51 случая [77]. Немаловажным фактором, определившим эффективность лечения, стала терапия бактериального вагиноза, который был диагностирован у всех женщин с короткой шейкой матки. Без сопутствующего введения клиндамицина вагинально сочетанная терапия вагинальным прогестероном/индометацином у четырех женщин оказалась неэффективной, и беременность закончилась преждевременным излитием околоплодных вод с последующим самопроизвольным поздним выкидышем.

### Бактериальный вагиноз

Согласно международным рекомендациям, всем беременным с симптомами бактериального вагиноза независимо от срока беременности для профилактики перинатальных и акушерских осложнений должна проводиться терапия клиндамицином или метронидазолом [78]. Анализ пяти плацебоконтролируемых исследований с участием 3616 беременных с бактериальным вагинозом показал, что назначение клиндамицина в первом триместре на 40% снижает риск преждевременных родов и на 80% – поздних выкидышей [79]. Отсутствие клинической эффективности лечения бактериального вагиноза в профилактике преждевременных родов, демонстрируемое в ряде публикаций [80], обусловлено в первую очередь проведением лечения на более поздних сроках беременности, а также примене-

нием не показанных при бактериальном вагинозе препаратов, например пенициллинов и макролидов [81]. В отечественных протоколах не рекомендуется использовать антибиотики из группы нитроимидазолов и линкозамидов в первом триместре. Отмечается целесообразность назначения вагинальных антисептиков широкого спектра действия, безопасность которых подтверждена на любом сроке беременности и в период грудного вскармливания [82].

### Бессимптомная бактериурия

Скрининг и лечение бессимптомной бактериурии также входят в стандарты ведения беременных. Согласно приведенному в рекомендациях Европейской ассоциации урологов [83] обобщенному анализу результатов рандомизированных исследований, антибактериальная терапия бессимптомной бактериурии во время беременности достоверно снижает риск развития острого пиелонефрита (отношение шансов (ОШ) 0,20, 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,10–0,39,  $n = 2002$ ), рождения маловесных детей (ОШ 0,58, 95% ДИ 0,36–0,94,  $n = 1689$ ) и преждевременных родов (ОШ 0,34, 95% ДИ 0,18–0,66,  $n = 854$ ). В то же время многоцентровое проспективное когортное исследование в Нидерландах (2011–2013) с участием 4238 женщин продемонстрировало отсутствие влияния антибактериальной терапии бессимптомной бактериурии на 16–22-й неделе беременности на показатель преждевременных родов, причем частота острого пиелонефрита достоверно снизилась [84]. Вышеизложенное еще раз подтверждает необходимость скрининга и лечения бессимптомной бактериурии на ранних сроках беременности до развития необратимых инфекционно-воспалительных изменений в фетоплацентарном комплексе.

Препаратом первой линии лечения бессимптомной бактериурии и острого цистита у бере-

акушерство

менных является фосфомицина трометамол (например, препарат Фосфомицин Эспарма, производство немецкой компании «Эспарма ГмбХ») [83, 85]. При однократном приеме 3 г препарата его концентрация в моче превышает минимально ингибирующие концентрации для возбудителей инфекции мочевых путей в тысячи раз, что приводит к гибели всех уропатогенов в течение нескольких часов. Эффективность одной дозы фосфомицина сопоставима с таковой других антибиотиков с более длительным курсом лечения [86] и составляет 77–94 и 68–94% соответственно [87]. Кроме того, фосфомицин показал высокую активность в отношении полирезистентных штаммов микроорганизмов: устойчивых к ванкомицину энтерококков, метициллинрезистентного золотистого стафилококка, бета-лактамаз грамотрицательных бактерий [88–90].

#### Сладж в околоплодных водах

Внутривенная терапия антибактериальными препаратами широкого спектра действия может способствовать эрадикации инфекции из амниотической полости [77, 91], снижению риска преждевременных родов [59], а также инфекционных осложнений у матери и новорожденного [48]. Была продемонстрирована высокая эффективность внутривенной антибактериальной терапии, проводимой у беременных со сладжем в околоплодных водах в 15–24 недели, в предупреждении материнских и неонатальных инфекционных осложне-

ний. Но предотвратить развитие преждевременных родов у всех женщин не удалось, несмотря на дополнительное применение индометацина и/или вагинально прогестерона [63]. В этой связи мы солидарны с рекомендациями R. Lamont, по мнению которого выявлять и лечить инфекционные заболевания целесообразно на ранних сроках беременности [92]. В частности, антимикробную терапию необходимо проводить на ранних сроках беременности до того, как инфекционный и/или воспалительный процесс приведет к необратимым изменениям шейки матки, миометрия, плаценты, плодных оболочек и плода, и в результате к преждевременным родам и неонатальной инфекции. Выявление и лечение урогенитальной инфекции в первом триместре – самый эффективный способ профилактики преждевременных родов, особенно до 30 недель беременности, когда прогноз заболеваемости и выживаемости новорожденного наиболее неблагоприятный.

#### Заключение

Инфекционно-воспалительные заболевания во время беременности традиционно ассоциируются с акушерскими и перинатальными осложнениями. В то же время роль инфекции в генезе невынашивания беременности не всегда однозначна и напрямую определяется сроком беременности. В структуре этиологии ранних потерь (спорадического выкидыша и привычного невынашивания) значение инфекционного фактора минимально. Прежде-

временные роды после 34 недель беременности также редко имеют инфекционно-обусловленный характер. Однако причиной развития большинства поздних выкидышей, ранних и сверхранных преждевременных родов, вносящих основной вклад в структуру заболеваемости и смертности новорожденных, является инфекция. При этом в генезе инфекционно-индуцируемых осложнений беременности ключевую роль играет длительная контаминация фетоплацентарного комплекса микробными возбудителями в первую очередь из органов мочеполовой системы, вызывающая ответную воспалительную реакцию со стороны плодных оболочек, плаценты, околоплодных вод и плода.

В связи с этим главная стратегия профилактики потерь беременности, обусловленных инфекционным фактором, заключается в раннем установлении урогенитальной инфекции и ее своевременном лечении до того, как инфекционный и/или воспалительный процесс приведет к необратимым изменениям шейки матки, миометрия, плаценты, плодных оболочек и плода. Восстановление нормального микробиоценоза половых органов, лечение бессимптомной бактериурии и острого цистита антибактериальными препаратами с доказанной эффективностью и безопасностью в первом триместре беременности достоверно снижает риск не только преждевременных родов, но и инфекционных осложнений у матери и новорожденного. ❁

#### Литература

1. *Stirrat G.M.* Recurrent miscarriage // *Lancet*. 1990. Vol. 336. № 8716. P. 673–675.
2. *Christiansen O.B.* The epidemiology of recurrent pregnancy loss // *Recurrent pregnancy loss. Causes, controversies and treatment* / ed. by H.J.A. Carp. 2<sup>nd</sup> ed. CRC Press, 2015. P. 1–16.
3. *Nicholas S., Orzechowski K., Potti S. et al.* Early pregnancy failure as a training tool for chorionic villus sampling // *Pre-nat. Diagn.* 2013. Vol. 33. № 11. P. 1110–1112.
4. *Werner M., Reh A., Grifo J., Perle M.A.* Characteristics of chromosomal abnormalities diagnosed after spontaneous abortions in an infertile population // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2012. Vol. 29. № 8. P. 817–820.
5. *Penta M., Lukic A., Conte M.P. et al.* Infectious agents in tissues from spontaneous abortions in the first trimester of pregnancy // *New Microbiol.* 2003. Vol. 26. № 4. P. 329–337.
6. *Manganiello P.D., Yearke R.R.* A 10-year prospective study of women with a history of recurrent fetal losses fails to identify *Listeria monocytogenes* in the female genital tract // *Fertil. Steril.* 1991. Vol. 56. № 4. P. 781–782.



7. Navathe R., Villani M. Recurrent pregnancy loss // Obstetric evidence based guidelines / ed. by V. Berghella. 3<sup>rd</sup> ed. CRC Press, 2017. P. 183–192.
8. Matovina M., Husnjak K., Milutin N. et al. Possible role of bacterial and viral infections in miscarriages // Fertil. Steril. 2004. Vol. 81. № 3. P. 662–669.
9. Contini C., Rotondo J.C., Magagnoli F. et al. Investigation on silent bacterial infections in specimens from pregnant women affected by spontaneous miscarriage // J. Cell. Physiol. 2019. Vol. 234. № 1. P. 100–107.
10. Romero R., Dey S.K., Fisher S.J. Preterm labor: one syndrome, many causes // Science. 2014. Vol. 345. № 6198. P. 760–765.
11. Rubens C.E., Sadovsky Y., Muglia L. et al. Prevention of preterm birth: harnessing science to address the global epidemic // Sci. Transl. Med. 2014. Vol. 6. № 262. ID 262sr5.
12. Muglia L.J., Katz M. The enigma of spontaneous preterm birth // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 362. № 6. P. 529–535.
13. Romero R., Espinoza J., Kusanovic J.P. et al. The preterm parturition syndrome // BJOG. 2006. Vol. 113. Suppl. 3. P. 17–42.
14. Di Renzo D.C., Cabero Roura L., Facchinetti F. et al. Preterm labor and birth management: recommendations from the European Association of Perinatal Medicine // J. Matern. Fetal Neonatal. Med. 2017. Vol. 30. № 17. P. 2011–2030.
15. Goldenberg R.L., Hauth J.C., Andrews W.W. Intrauterine infection and preterm delivery // N. Engl. J. Med. 2000. Vol. 342. № 20. P. 1500–1507.
16. Shim S.S., Romero R., Hong J.S. et al. Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm premature rupture of membranes // Am. J. Obstet. Gynecol. 2004. Vol. 191. № 4. P. 1339–1345.
17. Russel R. Inflammatory lesions of the human placenta. I. Clinical significance of acute chorioamnionitis // Am. J. Diagn. Gynecol. Obstet. 1979. Vol. 1. № 2. P. 127–137.
18. Lamont R.F., Taylor-Robinson D., Newman M. Spontaneous early preterm labour associated with abnormal genital bacterial colonization // Br. J. Obstet. Gynaecol. 1986. Vol. 93. № 8. P. 804–810.
19. Hay P.E., Lamont R.F., Taylor-Robinson D. et al. Abnormal bacterial colonisation of the genital tract and subsequent preterm delivery and late miscarriage // BMJ. 1994. Vol. 308. № 6924. P. 295–298.
20. Schnarr J., Smaill F. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infection in pregnancy // Eur. J. Clin. Invest. 2008. Vol. 38. Suppl. 2. P. 50–57.
21. Lumbiganon P., Laopaiboon M., Thinkhamrop J. Screening and treating asymptomatic bacteriuria in pregnancy // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 2010. Vol. 22. № 2. P. 95–99.
22. Bahadi A., El Kabbaj D., Elfazazi H. et al. Urinary tract infection in pregnancy // Saudi J. Kidney Dis. Transpl. 2010. Vol. 21. № 2. P. 342–344.
23. Smaill F., Vazquez J.C. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy // Cochrane Database Syst. Rev. 2007. Vol. 2. CD000490.
24. Meis P.J., Michielutte R., Peters T.J. et al. Factors associated with preterm birth in Cardiff, Wales. II. Indicated and spontaneous preterm birth // Am. J. Obstet. Gynecol. 1995. Vol. 173. № 2. P. 597–602.
25. Xu M., Hu L., Huang H. et al. Etiology and clinical features of full-term neonatal bacterial meningitis: a multicenter retrospective cohort study // Front. Pediatr. 2019. Vol. 7. ID 31.
26. Пустотина О.А., Бубнова Н.И., Гуртовой Б.Л., Младковская Т.Б. Клинические, морфологические и цитологические критерии диагностики врожденной инфекции // Акушерство и гинекология. 2002. № 1. С. 13–16.
27. Пустотина О.А., Бубнова Н.И., Ежова Л.И., Младковская Т.Б. Клинико-морфологическая оценка фетоплацентарного комплекса при много- и маловодии инфекционного генеза // Акушерство и гинекология. 2008. № 2. С. 19–21.
28. Romero R., Miranda J., Chaiworapongsa T. et al. A novel molecular microbiologic technique for the rapid diagnosis of microbial invasion of the amniotic cavity and intra-amniotic infection in preterm labor with intact membranes // Am. J. Reprod. Immunol. 2014. Vol. 71. № 4. P. 330–358.
29. Romero R., Espinoza J., Goncalves L.F. et al. The role of inflammation and infection in preterm birth // Semin. Reprod. Med. 2007. Vol. 25. № 1. P. 21–39.
30. Madan I., Romero R., Kusanovic J.P. et al. The frequency and clinical significance of intra-amniotic infection and/or inflammation in women with placenta previa and vaginal bleeding: an unexpected observation // J. Perinat. Med. 2010. Vol. 38. № 3. P. 275–279.
31. Kim C.J., Romero R., Chaemsathong P. et al. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance // Am. J. Obstet. Gynecol. 2015. Vol. 213. № 4. Suppl. P. S29–S52.
32. Gomez-Lopez N., Romero R., Xu Y. et al. Neutrophil extracellular traps in the amniotic cavity of women with intra-amniotic infection: a new mechanism of host defense // Reprod. Sci. 2017. Vol. 24. № 8. P. 1139–1153.
33. Gomez-Lopez N., Romero R., Garsia-Flores V. et al. Amniotic fluid neutrophils can phagocytize bacteria: A mechanism for microbial killing in the amniotic cavity // Am. J. Reprod. Immunol. 2017. Vol. 78. № 4. ID e12723.
34. Adams Waldorf K.M., Rubens C.E., Gravett M.G. Use of non-human primate models to investigate mechanisms of infection-associated preterm birth // BJOG. 2011. Vol. 118. № 2. P. 136–144.
35. Romero R., Kusanovic J.P., Gotsch F. et al. Isobaric labeling and tandem mass spectrometry: a novel approach for profiling and quantifying proteins differentially expressed in amniotic fluid in preterm labor with and without intra-amniotic infection/inflammation // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. 2010. Vol. 23. № 4. P. 261–280.
36. Yoon B.H., Park C.W., Chaiworapongsa T. Intrauterine infection and the development of cerebral palsy // BJOG. 2003. Vol. 110. Suppl. 20. P. 124–127.
37. Cobo T., Kacerovsky M., Andrys C. et al. Umbilical cord blood IL-6 as predictor of early-onset neonatal sepsis in women with preterm prelabor rupture of membranes // PLoS One. 2013. Vol. 8. № 7. ID e69341.
38. Kacerovsky M., Musilova I., Khatibi A. et al. Intraamniotic inflammatory response to bacteria: analysis of multiple amniotic fluid proteins in women with preterm prelabor rupture of membranes // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. 2012. Vol. 25. № 10. P. 2014–2019.

39. Romero R., Miranda J., Kusanovic J.P. et al. Clinical chorioamnionitis at term I: microbiology of the amniotic cavity using cultivation and molecular techniques // J. Perinat. Med. 2015. Vol. 43. № 1. P. 19–36.
40. Chen G.Y., Nunez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage // Nat. Rev. Immunol. 2010. Vol. 10. № 12. P. 826–837.
41. Romero R., Miranda J., Chaiworapongsa T. et al. Prevalence and clinical significance of sterile intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes // Am. J. Reprod. Immunol. 2014. Vol. 72. № 5. P. 458–474.
42. Romero R., Miranda J., Chaemsathong P. et al. Sterile and microbial-associated intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. 2014. Vol. 28. № 12. P. 1394–1409.
43. Romero R., Miranda J., Chaiworapongsa T. et al. Sterile intra-amniotic inflammation in asymptomatic patients with a sonographic short cervix: prevalence and clinical significance // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. 2015. Vol. 28. № 11. P. 1343–1359.
44. Oh K.J., Kim S.M., Hong J.S. et al. Twenty-four percent of patients with clinical chorioamnionitis in preterm gestations have no evidence of either culture-proven intraamniotic infection or intraamniotic inflammation // Am. J. Obstet. Gynecol. 2017. Vol. 216. № 6. P. e1–604.
45. Roberts D.J., Celi A.C., Riley L.E. et al. Acute histologic chorioamnionitis at term: nearly always noninfectious // PLoS One. 2012. Vol. 7. № 3. ID e31819.
46. Angus D.C., Linde-Zwirble W.T., Lidicker J. et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care // Crit. Care Med. 2001. Vol. 29. № 7. P. 1303–1310.
47. Gardella C., Riley D.E., Hitti J. et al. Identification and sequencing of bacterial rDNAs in culture-negative amniotic fluid from women in premature labor // Am. J. Perinatol. 2004. Vol. 21. № 6. P. 319–323.
48. Romero R., Schaudinn C., Kusanovic J.P. et al. Detection of a microbial biofilm in intraamniotic infection // Am. J. Obstet. Gynecol. 2008. Vol. 198. № 1. ID 135.
49. Sperling R.S., Newton E., Gibbs R.S. Intraamniotic infection in low-birth-weight infants // J. Infect. Dis. 1988. Vol. 157. № 1. P. 113–117.
50. Kusanovic J.P., Romero R., Martinovic C. et al. Transabdominal collection of amniotic fluid “sludge” and identification of *Candida albicans* intraamniotic infection // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. 2018. Vol. 31. № 10. P. 1279–1284.
51. Kim S.K., Romero R., Kusanovic J.P. et al. The prognosis of pregnancy conceived despite the presence of an intrauterine device (IUD) // J. Perinat. Med. 2010. Vol. 38. № 1. P. 45–53.
52. Davies D. Understanding biofilm resistance to antibacterial agents // Nat. Rev. Drug. Discov. 2003. Vol. 2. № 2. P. 114–122.
53. Espinoza J., Goncalves L.F., Romero R. et al. The prevalence and clinical significance of amniotic fluid “sludge” in patients with preterm labor and intact membranes // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2005. Vol. 25. № 4. P. 346–352.
54. Romero R., Kusanovic J.P., Espinoza J. et al. What is amniotic fluid ‘sludge’ // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2007. Vol. 30. № 5. P. 793–798.
55. Kusanovic J.P., Espinoza J., Romero R. et al. Clinical significance of the presence of amniotic fluid ‘sludge’ in asymptomatic high-risk patients for spontaneous preterm delivery // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2007. Vol. 30. № 5. P. 706–714.
56. Paules C., Moreno E., Gonzales A. et al. Amniotic fluid sludge as a marker of intra-amniotic infection and histological chorioamnionitis in cervical insufficiency: a report of four cases and literature review // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. 2016. Vol. 29. № 16. P. 2681–2684.
57. Nakayama T., Kikuchi A., Okuno T. et al. Enlarging amniotic fluid “sludge” in preterm labor associated with severe course of sepsis and recurrent tension pneumothorax in the infant // J. Med. Ultrason. 2012. Vol. 39. № 3. P. 187–192.
58. Simonsen K.A., Anderson-Berry A.L., Delair S.F., Davies H.D. Early-onset neonatal sepsis // Clin. Microbiol. Rev. 2014. Vol. 27. № 1. P. 21–47.
59. Fuchs F., Boucoiran I., Picard A. et al. Impact of amniotic fluid “sludge” on the risk of preterm delivery // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. 2015. Vol. 28. № 10. P. 1176–1180.
60. Hatanaka A.R., Mattar R., Kawanami T.E. et al. Amniotic fluid “sludge” is an independent risk factor for preterm delivery // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. 2016. Vol. 29. № 1. P. 120–125.
61. Adanir I., Ozyuncu O., Gokmen Karasu A.F., Ongeroglu L. Amniotic fluid “sludge”; prevalence and clinical significance of it in asymptomatic patients at high risk for spontaneous preterm delivery // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. 2018. Vol. 31. № 2. P. 135–140.
62. Vaisbuch E., Romero R., Erez O. et al. Clinical significance of early (< 20 weeks) vs. late (20–24 weeks) detection of sonographic short cervix in asymptomatic women in the mid-trimester // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2010. Vol. 36. № 4. P. 471–481.
63. Пустотина О.А. «Сладж» в околоплодных водах // Медицинский совет. 2018. № 7. С. 64–73.
64. Khalifeh A., Berghella V. Universal cervical length screening in singleton gestations without a previous preterm birth: ten reasons why it should be implemented // Am. J. Obstet. Gynecol. 2016. Vol. 214. № 5. ID 603.
65. Mella M.T., Berghella V. Prediction of preterm birth: cervical sonography // Semin. Perinatol. 2009. Vol. 33. № 5. P. 317–324.
66. Hassan S.S., Romero R., Vidyadhari D. et al. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2011. Vol. 38. № 1. P. 18–31.
67. Myers K.M., Fetlovich H., Mazza E. et al. The mechanical role of the cervix in pregnancy // J. Biomech. 2015. Vol. 48. № 9. P. 1511–1523.
68. Romero R., Nicolaides K.H., Conde-Agudelo A. et al. Vaginal progesterone decreases preterm birth ≤ 34 weeks of gestation in women with a singleton pregnancy and a short cervix: an updated meta-analysis including data from the OPPTIMUM study // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2016. Vol. 48. № 3. P. 308–317.



69. Fonseca E.B., Celik E., Parra M. et al. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 357. № 5. P. 462–469.
70. Kuon R.J., Garfield R.E. Actions of progestins for the inhibition of cervical ripening and uterine contractions to prevent preterm birth // *Facts Views Vis. Obgyn.* 2012. Vol. 4. № 2. P. 110–119.
71. Baumbach J., Shi S.Q., Shi L. et al. Inhibition of uterine contractility with various tocolytics with and without progesterone: in vitro studies // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2012. Vol. 206. № 3. ID 254.
72. Pustotina O. Effectiveness of dydrogesterone, 17-OH progesterone and micronized progesterone in prevention of preterm birth in women with a short cervix // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2018. Vol. 31. № 14. P. 1830–1838.
73. Haas D.M., Caldwell D.M., Kirkpatrick P. et al. Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis // *BMJ.* 2012. Vol. 345. ID e6226.
74. Ireland D.J., Kemp M.W., Miura Y. et al. Intra-amniotic pharmacological blockade of inflammatory signalling pathways in an ovine chorioamnionitis model // *Mol. Hum. Reprod.* 2015. Vol. 21. № 5. P. 479–489.
75. Mahendroo M. Cervical remodeling in term and preterm birth: insights from an animal model // *Reproduction.* 2012. Vol. 143. № 4. P. 429–438.
76. Ng P.Y., Ireland D.J., Keelan J.A. Drugs to block cytokine signaling for the prevention and treatment of inflammation-induced preterm birth // *Front. Immunol.* 2015. Vol. 6. ID 166.
77. Lee J.H., Romero R., Kim S.M. et al. A new antibiotic regimen treats and prevents intra-amniotic infection/inflammation in patients with preterm PROM // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2016. Vol. 29. № 17. P. 2727–2737.
78. Sherrard J., Wilson J., Donders G. et al. 2018 European (IUSTI/WHO) international union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge // *Int. J. STD AIDS.* 2018. Vol. 29. № 13. P. 1258–1272.
79. Lamont R.F., Nhan-Chang C.L., Sobel J.D. et al. Treatment of abnormal vaginal flora in early pregnancy with clindamycin for prevention of spontaneous preterm birth: a systemic review and meta-analysis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011. Vol. 205. № 3. P. 177–190.
80. Brocklehurst P., Gordon A., Heatley E., Milan S.J. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013. Vol. 1. CD000262.
81. Lamont R.F., Sobel J.D., Akins R.A. et al. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques // *BJOG.* 2011. Vol. 118. № 5. P. 533–549.
82. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных бактериальным вагинозом. М., 2015.
83. Bonkat G., Pickard R., Bartoletti R. et al. EAU Guidelines on urological infections / European Association of Urology, 2018 // [www.uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Urological-Infections-2018-large-text.pdf](http://www.uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Urological-Infections-2018-large-text.pdf).
84. Kazemier B.M., Koningstein F.N., Schneeberger C. et al. Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a prospective cohort study with an embedded randomised controlled trial // *Lancet Infect. Dis.* 2015. Vol. 15. № 11. P. 1324–1333.
85. Зайцев А.В., Перепанова Т.С., Гвоздев М.Ю., Арефьева О.А. Инфекции мочевых путей. Часть 1. Методические рекомендации № 57. М., 2017.
86. Vazquez J.C., Abalos E. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011. Vol. 1. CD002256.
87. Reeves D.S. Treatment of bacteriuria in pregnancy with single dose fosfomycin trometamol: a review // *Infection.* 1992. Vol. 20. Suppl. 4. P. S313–316.
88. Popovic M., Steinort D., Pillai S., Joukhadar C. Fosfomycin: an old, new friend? // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2010. Vol. 29. № 2. P. 127–142.
89. Ho P.L., Yip K.S., Chow K.H. et al. Antimicrobial resistance among uropathogens that cause acute uncomplicated cystitis in women in Hong Kong: a prospective multicenter study in 2006 to 2008 // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2010. Vol. 66. № 1. P. 87–93.
90. Rodríguez-Baño J., Alcalá J.C., Cisneros J.M. et al. Community infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* // *Arch. Intern. Med.* 2008. Vol. 168. № 17. P. 1897–1902.
91. Hassan S., Romero R., Hendler I. et al. A sonographic short cervix as the only clinical manifestation of intra-amniotic infection // *J. Perinat. Med.* 2006. Vol. 34. № 1. P. 13–19.
92. Lamont R.F. Preterm labour prevention clinics // *BJOG.* 2014. Vol. 121. № 10. P. 1317–1318.

акушерство

### Infectious Factor in the Miscarriage Genesis

O.A. Pustotina, DM, PhD, Prof., V.V. Ostromensky, PhD

*Academy of Medical Education named after F.I. Inozemtsev, Saint Petersburg*

Contact person: Olga Anatolyevna Pustotina, [pustotina@gmail.com](mailto:pustotina@gmail.com)

*The article deals with the infectious factor in the genesis of early losses of pregnancy and preterm birth. And if the role of infection in the etiology of early pregnancy loss is minimal, the majority of late miscarriages, as well as early and early preterm birth conditioned by infectious and inflammatory diseases. It is stressed that the main strategy for the prevention of pregnancy loss involves the early detection of urogenital infection and its timely treatment before the infectious and/or inflammatory process leads to irreversible changes in the cervix, myometrium, placenta, membranes and fetus.*

**Key words:** pregnancy, infection, pregnancy loss, premature birth