ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Винникова Симона Викторовна

ОСОБЕННОСТИ И ПУТИ КОРРЕКЦИИ ВАГИНАЛЬНОГО И КИШЕЧНОГО МИКРОБИОМА ПРИ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Рухляда Николай Николаевич

Санкт-Петербург – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ. 4
ГЛАВА 1 ВЛИЯНИЕ ВЛАГАЛИЩНОГО И КИШЕЧНОГО МИКРОБИОМА НА РАЗВИТИЕ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР). 17
1.1 Неразвивающаяся беременность. Этиология. 17
1.2 Влагалищный микробиом. Видовой состав. Дисбиотические нарушения влагалища. Лечение. 19
1.3 Кишечный микробиом. Состав. Классификация. Дисбиоз. Классификация дисбиотических нарушений. Методы коррекции. 31
ГЛАВА 2 КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП. 43
2.1 Клиническая характеристика исследуемых групп. 43
2.2 Общие данные респонденток (возрастные показатели, социальное положение, индекс массы тела) 45
2.3 Анализ анамнестических данных в сравниваемых группах. 46
2.4 Результаты субъективных симптомов со стороны урогенитального и желудочно-кишечного трактов в исследуемых группах. 52
2.5 Результаты клинических показателей в сравнимых группах. 59
2.6 Результаты лабораторных показателей в исследуемых группах. 64
2.6.1 Оценка показателей клинического анализа крови. 64
2.6.2 Результаты молекулярно-генетического метода исследования микробиоты влагалища. 66
2.6.3 Результаты молекулярно-генетического метода исследования микробиоты толстой кишки. 71
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ КОРРЕЛЯЦИОННОГО АНАЛИЗА В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ. 79
3.1 Результаты корреляционного анализа Lactobacillus spp. во влагалище и кишечнике. 79

3.2 Результаты корреляционного анализа Staphylococcus spp. во влагалище и кишечнике. 80
3.3 Результаты корреляционного анализа Candida spp. во влагалище и Кишечнике. 81
3.4 Результаты корреляционного анализа типа Actinobacteria во влагалище и кишечнике. 82
3.5 Результаты корреляционного анализа типа Firmicutes во влагалище и кишечнике. 83
3.6 Результаты корреляционного анализа типа Proteobacteria во влагалище и кишечнике. 84
3.7 Результаты корреляционного анализа типов Fusobacteria и Bacteroidetes во влагалище и кишечнике. 85
ГЛАВА 4 РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ. 86
4.1 Динамика клинических показателей после проведенной терапии. 87
4.2 Динамика лабораторных показателей после проведенного лечения. 101
4.3 Динамическое наблюдение за состоянием микробиома влагалища и толстой кишки у женщин с неразвивающейся беременностью в анамнезе. . . . 125
4.4 Динамическое наблюдение до наступления следующей беременности у женщин с неразвивающейся беременностью в анамнезе и ее отслеживание до 22 недель. 127
ГЛАВА 5 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ. 128
ВЫВОДЫ. 132
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. 134
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ. 136
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ. 138
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА. 168

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы и степень ее разработанности

Под неразвивающейся беременностью понимают внутриутробную гибель эмбриона/плода до 22 недель гестации [29, 81]. Самопроизвольное прерывание около 60,0–70,0 % беременностей до 12 недель связано с неразвивающейся беременностью [81]. Частота развития данной патологии составляет около 2,0 % при одноплодных беременностях, однако, доля замершей беременности по источникам мировой литературы среди всех зарегистрированных беременностей составляет около 15,0 % [81, 87]. Невынашивание беременности приводит к репродуктивным потерям в 25,0 % беременностей во всем мире [29, 218].

Ведущей причиной неразвивающейся беременности на сроках более 16 недель в 55,5 % случаев являются урогенитальные инфекционные заболевания [42], при это на ранних сроках они встречаются в 15,0 % [81, 230].

Дисбиозы влагалища выявляют у 40,0–50,0 % всех беременных женщин [1, 12, 43, 50], при этом при невынашивании эта цифра может достигать 63,3 % [149, 206]. После проведенного лечения у женщин с повторным выкидышем в анамнезе нормоценоз влагалища диагностируют у 82,9 % [248].

При вагинальных дисбиозах в урогенитальном тракте обнаруживают повышенное содержание (до 85,0 %) таких кишечных микроорганизмов, как Eubacterium, Enterococcus, Bacteroides, Clostridium, Fusobacterium, Escherichia, Peptostreptococcus, Enterococcus и др., на фоне одновременного снижения (от 64,0 до 90,0 %) в вагинальной и кишечной микрофлоре Bifidobacterium, Lactobacillus и Propionibacterium [11, 62]. В современной литературе встречаются исследования, посвященные изучению сочетания дисбиотических нарушений влагалища и толстой кишки. Авторы указывают на наличие сочетанных дисбиозов, частота которых достигает 50,0 %. При этом основным источником эндотоксина является толстая кишка [2, 41, 51, 105]. Эффективность лечения подобных нарушений у женщин репродуктивного возраста в значительной мере зависит не только от устранения нарушений микроэкологического статуса со стороны влагалища, но и

от его коррекции со стороны кишечника [10].

Ряд авторов придерживаются мнения, что применение при дисбиозах влагалища двухэтапной схемы с использованием антибактериальных препаратов и интравагинальной пробиотикотерапии приносит положительные результаты в 80,0–83,0 % случаев, а при пероральном приеме в 87,0 % [51, 140, 239]. Метабиотики быстрее абсорбируются, расщепляются и распространяются по организму, и быстрее выводятся из нее [3, 122].

Высокая частота встречаемости дисбиозов влагалища при невынашивании, недостаточная изученность нарушения сочетаний микробных пейзажей половых путей и кишечной трубки, а также малая изученность влияния одновременной коррекции микробиома влагалища и толстой кишки на течение беременности и их роль в невынашивании, послужили причиной формирования дизайна и проведения данного диссертационного исследования.

Цель исследования

Улучшение последующих репродуктивных исходов при неразвивающейся беременности путем диагностики характерных сочетанных дисбиотических нарушений вагинального и кишечного микробиомов, и их этиопатогенетической медикаментозной коррекции.

Задачи исследования

1. Определить частоту встречаемости сочетанных и изолированных нарушений кишечного и влагалищного микробиома у больных с неразвивающейся беременностью на сроках гестации до 22 недель.
2. Выявить характерные особенности состояния микробиомов влагалища и толстой кишки с использованием методов полимеразной цепной реакции «Фемофлор-16» и «Колонофлор-16» и определить корреляционную связь между условно-патогенными микроорганизмами влагалищного и кишечного биоценоза при неразвивающейся беременности до 22 недель гестации.
3. Обосновать целесообразность одновременной патогенетической

коррекции нарушенного микробиоценоза влагалища и толстой кишки в комплексном лечении дисбиоза при неразвивающейся беременности.

4. Оценить и сравнить эффективность изолированной антибактериальной терапии с сочетанным применением про-, пре- и метабиотических препаратов в нормализации показателей микробиома у женщин с неразвивающейся беременностью в анамнезе.

5. Определить клиническую значимость нормализации микробиомов влагалища и толстой кишки для течения последующей беременности.

Научная новизна

На основании обследования женщин с сочетанными нарушениями микробиома влагалища и толстой кишки при неразвивающейся беременности, а также анализа результатов комплексного лечения, впервые:

- предложен и апробирован способ оценки состояния микрофлоры влагалища и кишечника (Патент № 2742110 С1 РФ от 02.02.2021 «Способ диагностики состояния микрофлоры влагалища и кишечника у женщин с осложненной беременностью» // Н. Н. Рухляда, С. В. Винникова);
- у женщин с неразвивающейся беременностью проведен одновременный расширенный анализ состояния вагинального и кишечного микробиома с применением методов количественной и качественной ПЦР диагностики «Фемофлор-16» и «Колонофлор-16»;
- выявлена более чем двукратная встречаемость сочетанных дисбиозов при неразвивающейся беременности (46,0 %; 22,5 % при нормальном течении), найдена выраженная корреляционная связь между определенными условно-патогенными микроорганизмами микробиоты влагалища и толстой кишки у женщин с неразвивающейся беременностью, определен характерный микробиотический портрет;
- патогенетически и клинически обоснована эффективность одновременной коррекции нарушенной влагалищной и кишечной микробиоты у женщин с неразвивающейся беременностью с комбинированным применением

антибактериальных с про-, пре- и метабиотических препаратов, а также подтверждена эффективность такого подхода для снижения числа рецидивов дисбиоза с 90,0 % до 32,0 % в течение 1 года наблюдения;

- доказана значимость нормализации микробиомов влагалища и толстой кишки на фоне сочетанных дисбиотических нарушений для неосложненного течения последующей беременности у пациенток с неразвивающейся беременностью в анамнезе, проявляющаяся увеличением частоты неосложненного течения с 52,0 % до 78,0 %.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные результаты помогли расширить знания о количественном и качественном составе кишечной и влагалищной микробиоты у женщин с неразвивающейся беременностью.

Выявлены особенности клинического течения неразвивающейся беременности в зависимости от выраженности нарушений микробиоценоза влагалища и толстой кишки, выявляемыми методами полимеразной цепной реакциями «Фемофлор-16» и «Колонофлор-16».

Научно обоснована необходимость комплексного обследования женщин на ранних сроках беременности для определения количественного и качественного состава условно-патогенной кишечной и влагалищной микробиоты.

Разработан способ одновременной оценки дисбиотических нарушений вагинальной и кишечной микрофлоры у данной категории больных.

Выявлено, что комбинированное применение про-, пре- и метабиотиков у женщин с неразвивающейся беременностью сопровождается достоверным уменьшением клинических и лабораторных проявлений дисбиозов влагалища и толстой кишки.

Обнаружено значимое снижение частоты рецидивов дисбиотических нарушений влагалища и толстой кишки у женщин с неразвивающейся беременностью в анамнезе на фоне терапии комбинированными про-, пре- и метабиотическими препаратами.

Выявлено достоверное улучшение репродуктивных показателей у женщин в результате коррекции микробиомов влагалища и толстой кишки с

неразвивающейся беременностью в анамнезе.

Методология и методы диссертационного исследования

Для решения поставленной цели и задач были выполнены проспективные исследования на базе кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России и гинекологического отделения № 1 ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе». Полимеразные цепные реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) «Колонофлор-16» и «Фемофлор-16» выполнены в научно-исследовательской медицинской лаборатории «Explana» в городе Санкт-Петербург.

В исследовании участвовали 140 женщин репродуктивного возраста, находящиеся в возрастном интервале от 20 до 45 лет (средний возраст $(32{,}6 \pm 6{,}14)$ года), которые были разделены на три группы (две группы исследовательские и одна контрольная).

В начале исследования всем группам был проведен анализ состояния влагалищной и кишечной флоры с помощью методов полимеразно-цепных реакций в режиме реального времени.

Первую группу исследования (группа I) составили 50 пациенток с неразвивающейся беременностью, которые получали лечение в соответствии с протоколами клинических рекомендаций, а именно комбинированный антимикробный препарат.

Во вторую группу исследования (группа II) были включены 50 пациенток с неразвивающейся беременностью, которым была выполнена коррекция лечения с учетом влагалищной и кишечной микрофлоры. Данную группу подразделяли на две подгруппы – IIA и IIB. Женщины подгруппы IIA получали комбинированные биотические препараты, а IIB только монобиотический препарат с учетом состояния вагинальной микробиоты.

В контрольную группу вошли 40 женщин с нормально протекающей беременностью, без осложнений.

Через 1 месяц всем группам была выполнена повторная оценка состояния влагалищной и кишечной микробиоты. Дизайн исследования представлен на

рисунке 1.

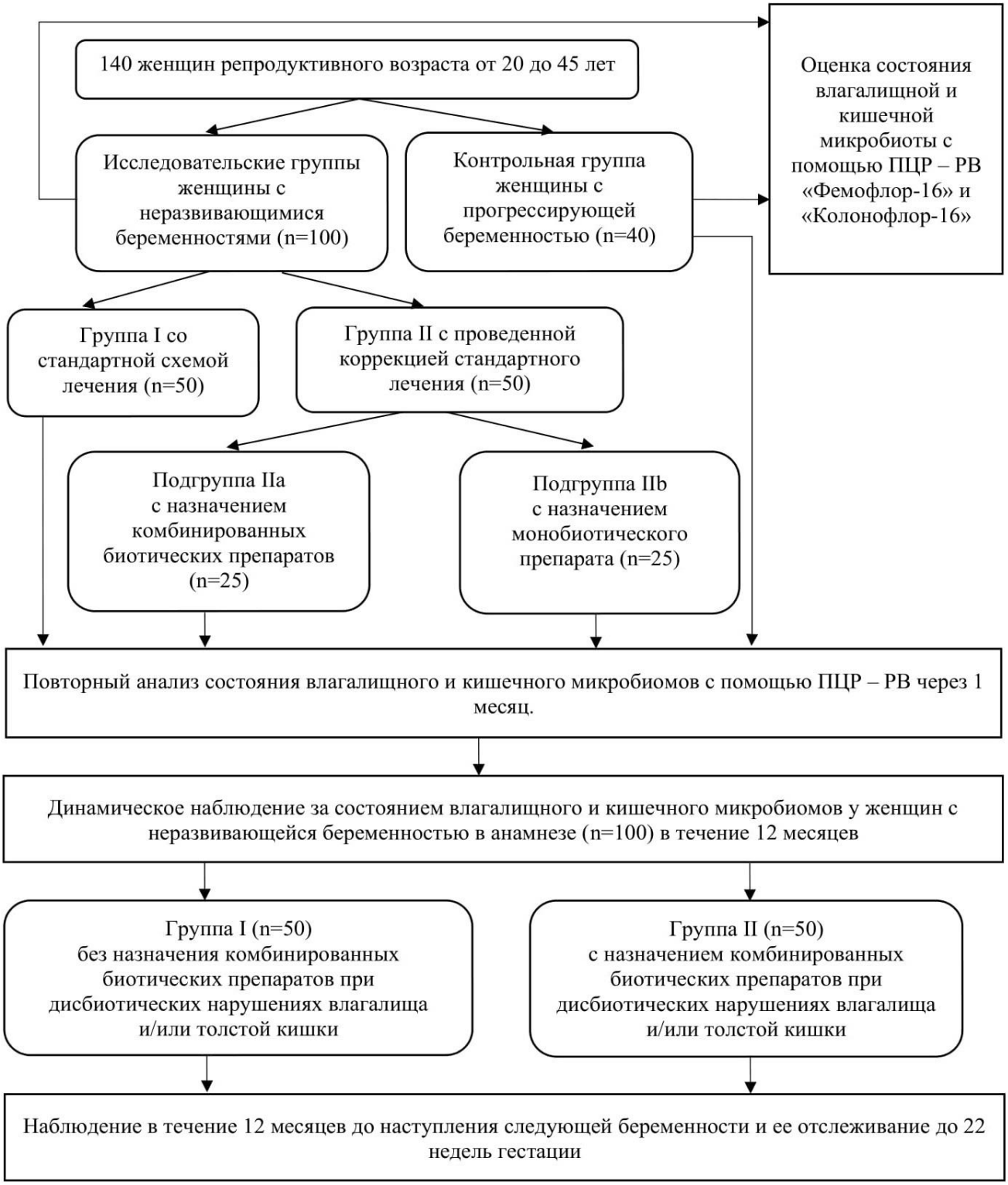

Рисунок 1 – Дизайн исследования

Далее проводили динамическое наблюдение за состоянием влагалищного и кишечного микробиомов у женщин с неразвивающейся беременностью в

анамнезе в течение 12 месяцев. Затем женщины были разделены на две группы – I и II.

Группа I (n = 50) не получали комбинированные биотические препараты в качестве коррекции дисбиотических нарушений влагалища и толстой кишки, в отличие группы II (n = 50), где были назначены данные лекарственные средства.

Наблюдение в течение 12 месяцев до момента наступления следующей беременности и наблюдения ее течения до 22 недель гестации.

В группы исследования были включены женщины, соответствующие следующим *критериям включения*: возраст от 20 до 45 лет; с подтвержденным диагнозом неразвивающаяся беременность до 22 недель; отсутствие лихорадки в первые 48 часов и до момента госпитализации; отсутствие кровотечения из половых путей; подписанное лично письменное информированное согласие на участие в данном исследовании.

Критериями невключения были: онкологические заболевания желудочно-кишечного тракта и репродуктивной системы; тяжелые нарушения со стороны печени и почек; пациентки инфицированные T. pallidum, T. vaginalis, C. trachomatis, N. gonorrhoeae, ВИЧ, гепатитами В, С; кровотечения из влагалища; невозможность приема препаратов внутрь; прием антибактериальных препаратов до начала исследования; воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, дивертикулит) и органов малого таза; гиперчувствительность к назначаемым препаратам; тяжелые соматические заболевания в острой стадии и в стадии декомпенсации; эндокринные заболевания; наличие субфебрильной и фебрильной лихорадки.

Всем пациенткам, вошедшим в исследование, выполнялся глубокий анализ субъективных симптомов и данных анамнеза.

При оценке жалоб особое внимание уделяли на наличие тянущих болей внизу живота, выделений из половых путей, тошноты, рвоты и головокружения. Со стороны урогенитального тракта оценивали характер и объем выделений из половых путей, присутствие зуда и жжения в области наружных половых органов и изменения их цвета.

Со стороны желудочно-кишечного тракта обращали внимание на снижение аппетита и массы тела, наличие запоров/диареи, болей или дискомфорта в области живота, отрыжки, изжоги, вздутия живота, неоднородности окраски каловых масс, кожных аллергических реакций (сыпь, зуд) и симптомов гиповитаминоза (ломкость и выпадение волос, сухость кожных покровов, шелушение губ, трещины на углах рта).

Из анамнестических данных учитывались аллергические реакции на лекарственные препараты и наличие сопутствующих заболеваний со стороны желудочно-кишечного тракта. Проводилось определение индекса массы тела и оценка репродуктивной функции (количество беременностей/родов, выкидышей, абортов, неразвивающихся беременностей), наличие гинекологических заболеваний.

Проводился объективный осмотр наружных половых органов, уделялось внимание оценке состояния слизистой вульвы, стенок влагалища, нижней части шейки матки и ее наружного зева (в зеркалах Куско), наличию, характеру и объему выделений.

Методы лабораторного обследования включали клинический анализ крови, качественный и количественный анализ микробиоты влагалища и толстой кишки с использованием методов полимеразно-цепных реакций в режиме реального времени.

Молекулярно-генетические исследования методами полимеразно-цепными реакциями в режиме «реального времени» (real-time) использовали с целью детекции дезоксирибонуклеиновых кислот УПМ урогенитального тракта (Lactobacillus spp., Ureaplasma parvum, Ureaplasma urealitycum, Gardnerella vaginalis/ Prevotella bivia/ Porphyromonas spp., Enterobacterium spp., Eubacterium spp., Atopobium vaginae, Leptotrihia spp./ Sneathia spp./ Fusobacterium spp., Megasphaera spp./ Veilonella spp./ Dialister spp., Lachnobacterium spp./ Clostridium spp., Streptococcus spp., Mycoplasma hominis, Staphylococcus spp., Mobiluncus spp./ Corynebacterium spp., Peptostreptococcus spp., Candida spp.), для обнаружения дезоксирибонуклеиновых кислот патогенных (E. coli enteropathogenic, Shigella

spp., Salmonella spp.) и условно-патогенных микроорганизмов толстой кишки (Bifidobacterium spp., Faecalibacterium prausnitzii, E. coli, Lactobacillus spp., Bacteroides spp., Enterococcus spp., Bacteroides thetaiotaomicron, Klebsiella pneumonia, Klebsiella oxytoca, Staphylococcus aureus, Clostridium perfringens, Clostridium difficile, Enterobacter spp., Akkermansia muciniphila, Proteus vulgaris/mirabilis, Candida spp., Citrobacter spp., Parvimonas micra, Fusobacterium nucleatum). Далее проводили оценку количественного и качественного состава микробиоты этих зон.

На этапе выделения дезоксирибонуклеиновых кислот (ДНК) микроорганизмов из образцов урогенитальных соскобов использовался набор реагентов «ФЕМОФЛОР®16» (Рег. уд. № ФСР 2009/04663 от 07.07.2016), а для выявления содержимого дистальных отделов толстой кишки применяли «КОЛОНОФЛОР®16» (Рег. уд. № РЗН 2019/9479).

Материал для исследования состояния влагалищной микробиоты отбирали до проведения бимануального исследования. Забор материала из влагалища осуществляли рабочей частью зонда-тампона вращательным движением проводили по поверхностям бокового и заднего нижнего свода влагалища, максимально собирая отделяемое. Рабочую часть зонда опускали в эппендорф объемом 1,5 мл с 0,5 мл специальной транспортной среды и обламывали, оставляя зонд в пробирке. Пробирку плотно закрывали крышкой и маркировали.

Кишечную микробиоту исследовали через фекальные образцы. Образцы фекалий массой 1,0–3,0 г помещали в стерильные пластиковые контейнеры.

Все женщины, вошедшие в исследование, подписали добровольное информированное письменное согласие, соответствующее нормативным требованиям и этическим принципам, заложенным Всемирной Медицинской Ассоциации последнего пересмотра в Хельсинской декларации (Форталеза, Бразилия, 2013 г.) и основами законодательства Российской Федерации «Об охране здоровья граждан, правил проведения клинической практики в РФ», (приказ Росздравнадзора № 2325-Пр/06 от 17.10.2006; приказ Минздрава России от 19.07.2003 № 266). Исследование одобрено локальным этическим комитетом

при ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (протокол № 1/2 от 11.01.2021).

Статистические методы исследования

Полученные результаты были сгруппированы и занесены в таблицы MS Excel, обработаны методами вариационной статистики с использованием пакетов прикладных программ «SPSS for Windows 23.0» и «Statistica for Windows 6.0». Обработка данных лабораторных и клинических исследований в малых выборках выполнялась с расчётом среднеарифметических значений и их ошибки по таблице Стьюдента. Непараметрический критерий Манна – Уитни применяли для выявления достоверно значимых различий между выборками, а с помощью непараметрического критерия Вилконсона оценивали достоверность динамики показателей. Для небольших выборок с целью обнаружения различий между качественными показателями использовали точный критерий Фишера. Достоверными статистически различия считались при $p < 0,05$.

Для выявления связи между двумя изучаемыми признаками (микробиоты влагалища и кишечника) применяли метод корреляционного анализа, а с целью определения степени тесноты корреляционной связи применяли коэффициент ранговой корреляции (критерий Спирмена) и шкалу Чеддока.

Все используемые в работе методы были стандартизированы в рамках GCP и выполнялись строго в соответствии с протоколом исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Значимую роль в этиопатогенезе развития неразвивающейся беременности до 22 недель гестации играют сочетанные нарушения микробиома влагалища и толстой кишки, диагностируемые почти в половине случаев (46,0 %).

2. При неразвивающейся беременности в диагностическом значимом титре ($> 10^4$) в микробиоме влагалища и толстой кишки выявляется характерное специфическое сочетание условно-патогенных микроорганизмов, формирующих дисбиоз.

3. Комбинированная терапия с применением антибактериальных, про-, пре- и метабиотических препаратов, направленная на одновременную коррекцию нарушенного микробиома влагалища и толстой кишки способствует снижению осложнений при лечении неразвивающейся беременности, а также приводит к статистически значимому уменьшению числа осложнений течения последующей беременности.

Степень достоверности

Достоверность результатов проведенного исследования определяется достаточным объемом выборки 100 пациенток с неразвивающейся беременностью до 22 недель гестации и 40 женщин с прогрессирующей беременностью. Выявлен основной спектр микроорганизмов, встречающихся в составе вагинального и кишечного микробиома, разработана схема профилактики и лечения дисбиозов влагалища и толстой кишки на основе применения комбинированных биотических препаратов (пробиотиков, метабиотиков и пребиотиков), доказана эффективность ее применения. Предложенная схема имеет важное значение для практического акушерства и гинекологии, так как ее применение снижает частоту рецидивов дисбиозов влагалища и толстой кишки и риск возникновения неблагоприятного исхода последующей беременности.

Результаты исследования характеризуются представительностью и достоверностью исходных данных, использованием современных клинических и инструментальных методов обследования, личным участием автора на всех этапах диссертационной работы. Статистический анализ полученного материала проведен с помощью современных прикладных компьютерных программ. Выводы диссертации в полном объеме отражают поставленные цель, задачи и положения, выносимые на защиту.

Апробация работы

По теме настоящего исследования получен патент на изобретение (Патент № 2742110 C1 РФ от 02.02.2021 «Способ диагностики состояния микрофлоры

влагалища и кишечника у женщин с осложненной беременностью» // Н. Н. Рухляда, С. В. Винникова).

Апробация диссертационной работы состоялась на научной конференции сотрудников кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (2023).

Материалы и результаты диссертации обсуждены и доложены на: 2-й Международной научно-практической конференции (Уфа, 2020); 9-м конгрессе молодых ученых (Санкт-Петербург, 2021); Джанелидзевском чтении–2021 (Санкт-Петербург, 2021); Джанелидзевском чтении-2022 (Санкт-Петербург, 2022); 8-й Общероссийской конференц-марафоне «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2022); 6-м Национальном конгрессе с международным участием «Здоровые дети – будущее страны» (Санкт-Петербург, 2022); 9-м Санкт-Петербургском септическом форуме (Санкт-Петербург, 2022); 10-м Санкт-Петербургском септическом форуме (Санкт-Петербург, 2023); 3-м Национальном конгрессе с международным участием «Здоровые дети – будущее страны» (Санкт-Петербург, 2024).

Внедрение результатов исследования

Разработанные методы лечения и обследования внедрены в практическую работу гинекологических отделений ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе» и СПб ГБУЗ «Женская консультация № 44», а также в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, в том числе 1 патент на изобретение и 4 статьи в научных журналах и изданиях, в которых должны

быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 1 статья в журнале категории К2, входящих в список изданий, распределённых по категориям К1, К2, К3.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 171 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, результатов собственных исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 247 источниками, из которых 103 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 27 таблиц и 17 рисунков.

Личный вклад автора

Диссертация является результатом исследований, проведенных в период с 2019 по 2022 гг. Автор совместно с научным руководителем разработали тему, дизайн и задачи исследования. Соискателем самостоятельно выполнен анализ зарубежных и отечественных литературных данных, а также разработан алгоритм проведенного исследования. Все этапы исследования проходили при непосредственном участии диссертанта. Им были проведены осмотры и отборы пациентов согласно критериям включения, собраны и систематизированы их жалобы и полученные от них данные анамнеза. Самостоятельно осуществлено клиническое обследование отобранных пациентов, их дальнейшее ведение с заполнением первичной документации, организацией клинического контроля, оценкой ближайших и отдаленных результатов лечения. Также диссертантом лично был осуществлен отбор проб для поведения лабораторных исследований и проведена статистическая обработка полученных данных. Лично проведен анализ и обобщение всего фактического материала, написаны статьи, составлены презентации и написан текст к выступлениям на конференциях.

ГЛАВА 1 ВЛИЯНИЕ ВЛАГАЛИЩНОГО И КИШЕЧНОГО МИКРОБИОМА НА РАЗВИТИЕ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

Долгожданную беременность, способны омрачить большинство неблагоприятных факторов, которые в дальнейшем могут привести ее к прерыванию. Осложненная беременность – это та, которая протекает с высоким риском развития патологии во время гестации. Одни из основных проявлений осложненного течения беременности являются неразвивающаяся беременность (погибшее плодное яйцо, несостоявшийся выкидыш) [83, 114, 188].

1.1 Неразвивающаяся беременность. Этиология

Частота прерывания беременности в первом триместре беременности повысилось с 10,0 % до 45,0 % в последнее 10 лет [80, 87, 88, 125]. Невынашивание беременности является распространенной проблемой в акушерстве, затрагивая примерно 25,0 % беременностей во всем мире [29, 218, 226]. Самопроизвольное прерывание около 60,0–70,0 % беременностей до 12 недель связано с неразвивающейся беременностью. Доля этого заболевания по источникам мировой литературы среди всех зарегистрированных беременностей составляет около 15,0 %, при одноплодной беременности встречается в около 2,0 % [81, 87]. Под неразвивающейся беременностью понимают внутриутробную гибель эмбриона/плода до 22 недель гестации [29, 81].

Несостоявшийся выкидыш в Англии встречается в 2,8 % (по типу гибели эмбриона – 62,5 %, по типу анэмбрионии – 37,5 %), в 15,0 % случаев в США [81, 86, 87]. Неразвивающаяся беременность (НБ) в структуре невынашивания в РФ занимает около 45,0–89,0 % случаев [42, 102].

Несостоявшийся выкидыш у 90,6 % женщин диагностируется на сроках 7-8 недель беременности [5]. Джанабаевой Р. К. и др. 2015 г., выявили наиболее распространенные сроки возникновения погибшего плодного яйца в I триместре у

18,3 % на сроке 7-8 недель, на сроке 5-6 недель – 18,0 % и на 6-7 недель беременности – 14,5 %. Во II триместре НБ диагностируют на 14-15 неделе – 2,6 %, на 15-16 неделе – 1,7 % и на 12-13 неделе – 1,2 % [130].

Диагноз выставляется на основании данных УЗИ малого таза, информативность данного метода составляет 98,3 % [48, 81].

Основные причины патологии являются урогенитальные инфекционные заболевания (55,5 %) на сроках более 16 недель, на ранних сроках они встречаются в 15,0 %. Бактериальные инфекции выявляли у 67,5 %, а микс-инфекции в ассоциации с вирусами – 42,0 %. Смешанного генеза наблюдают у 22,2 % [42, 80, 81, 171, 187, 230].

Манухин И. Б. и др. 2018 г., Eschenbach D. A. 2015 г., Giakoumelou S. et al 2016 г. выявили, что у больных с НБ диагностируют у 20,0 % условно-патогенные микроорганизмы, а вирусно-бактериальные комплексы – 70,0 % [82, 171, 230].

По мнению Брагиной Т. В. и др. 2020 г., у 80,4 % женщин с НБ выявляют хронические воспалительные заболевания матки и придатков, инфицирование плода происходит в 79,5–86,3 % случаев [14].

При исследовании бактериального состава, отделяемого из цервикального канала у женщин с НБ обнаружены: E. coli – 40,0 %, St. aureus – 29,0 %, St. epidermidis – 16,5 %, A. vaginae – 74,5 %, Klebsiella pneumonia – 7,6 %, Streptococcus spp. – 6,7 %. Сочетание кишечной палочки и стафилококка у 65,0 % женщин, реже клебсиеллы и синегнойной палочки – 4,9 %. Ch. trachomatis – 2,3–11,3 %, U. urealiticum – 6,8–17,2 %, M. genitalium – 4,5–22,0 % [80, 85].

Другие учёные Богатырева Е. П. и др. 2015 г., V. R. Preedy 2013 г., Ткаченко Л. В. и др. 2016 г. считают, что гибель плодного яйца в I триместре в 18,0–80,0 % случаев связаны хромосомной патологией [13, 126, 210].

1.2 Влагалищный микробиом. Видовой состав. Дисбиотические нарушения влагалища. Лечение

Микробиотой/микробиомом стали называть вагинальную среду после получения результатов проекта «Микробиом человека» и под ним понимают сбалансированную и меняющуюся кислую среду, содержащую совокупность различных видов микроорганизмов, подверженных изменениям видового состава и их численности. Но в отечественной литературе применяют преимущественно термин «биоценоз влагалища». Также микробиом обеспечивает вагинальную колонизационную устойчивость (резистентность) [142, 68, 71, 134, 158, 167].

Колонизационная резистентность (КР) – комплекс биомеханизмов, дающих постоянный количественный и видовой состав, которая в свою очередь, обеспечивает защиту от проникновения и увеличения числа патогенных и условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) [8, 68, 124, 132, 225].

Во вагинальном микробиоценозе содержатся микроорганизмы, которые создают резидентную и транзиторную (случайно проникшие патогенные и непатогенные УПМ из внешней среды) микробиоту. Транзиторно попавшие бактерии не вызывают патологический процесс, до тех пор, пока неиммунные и иммунные защитные механизмы поддерживают барьерную функцию. Дальнейшему распространению через слизистую оболочку влагалища в ткани мочеполовой системы и обильному размножению экзогенных микроорганизмов препятствуют защитные механизмы [137, 153, 229].

В резидентной микробиоте присутствуют микроорганизмы, поддерживающие постоянный уровень КР, который защищает от действия патогенных возбудителей инфекционных заболеваний [44, 131 137, 159, 161, 212].

В состав вагинальной флоры входят различные грамотрицательные и грамположительные аэробные, факультативно – и облигатно-анаэробные микроорганизмы (стрептококки, эшерихии, лактобациллы, бифидобактерии, коринебактерии, пептококки, пептострептококки и др.), а также те, которые способны вызывать воспалительный процесс в определенных условиях [44, 131,

137, 159, 167, 201].

Доминируют в микробиоте влагалища бифидо – и лактобактерии (лактобациллы, палочки Дедерлейна), их количество составляет около 90,0–95,0 % всех микроорганизмов [72, 131, 160, 176, 192, 228].

Ведущее место во влагалищном биоценозе занимают разные виды лактобацилл, их концентрация составляет 10^6–10^9 КОЕ/мл. В норме влагалище женщины представлено одним или как минимум четырьмя видами лактобактерий: Lactobacillus iners, L. jensenii, L. gasseri и L. crispatus [11, 17, 76, 180, 231, 240].

Основными видами бифидобактерий являются Bifidobacterium longum, B. bifidum, B. adolescentis, B. breve. Они относятся к строгим анаэробам. У женщин репродуктивного возраста их определяют около 10,0 %, а во время гестации 20,0–62,0 %. Во влагалищной среде при нормобиоценозе их концентрация составляет от 10^3 до 10^7 КОЕ/мл [44, 113, 131, 137, 143, 228].

Пептострептококки (Peptococcus spp. и Peptostreptococcus spp.) – грамположительные анаэробные кокки, встречающиеся не более 10^3–10^4 КОЕ/мл. Нормальную микрофлору они составляют от 3,0–5,0 до 40,0–90,0 %. В их состав входит около 20 видов анаэробов. Распространенным представителем является P. asaccharolyticus, обнаруживают в вагинальной среде у здоровых женщин в 80,0 % случаев [44, 73, 89, 113, 137, 229].

Энтеробактерии – грамотрицательные факультативно-анаэробные палочки. Наиболее часто встречающимся представителем является E. coli (9,0–25,0 %) в количестве 10^3–10^4 КОЕ/мл, но могут также определяться и другие виды семейства Enterobacteriaceae (Enterobacter и Klebsiella) в 2,0–4,0 % случаев [75, 89, 113, 131, 143, 228].

Пропионобактерии – грамположительные анаэробные неспорообразующие полиморфные палочки, обнаруживающиеся до 25,0 % случаев и в количестве не более 10^4 КОЕ/мл. Распространённым представителем является P. acnes [44, 89, 113, 137, 143, 228].

Меньше всего в вагинальной среде выявляются представители рода клостридий (Clostridium spp.) – не более 10,0 % [113, 137, 159, 227, 180, 231].

Стафилококки – грамположительные факультативно-анаэробные кокки. S. epidermidis чаще обнаруживают во влагалищной микрофлоре у здоровых женщин в количестве 10^3–10^4 КОЕ/мл. Транзиторно до 5,0 % встречаются S. aureus [75, 89, 131, 137, 143, 163].

Мобилункус (Mobiluncus spp.) определяют у 5,0 % здоровых женщин, не более 10^4 КОЕ/мл. Чаще выявляются M. curtisii subsp. и M. mulieris. При дисбиозах выявляют до 30,0–50,0 % случаев [10, 89, 137, 192, 228].

В состав вагинальной флоры входят облигатно-анаэробные грамотрицательные палочки, относящиеся родам Fusobacterium, Prevotella, Porphyromonas и Bacteroides. Их обнаруживают в числе 10^3–10^4 КОЕ/мл у 85,0–90,0 % здоровых женщин [89, 137, 180, 228, 231].

Bacteroides urealyticum выявляют наиболее часто из видов бактероидов. У здоровых женщин обнаруживают с частотой до 55,0 %. А также еще определяют B. fragilis, в концентрации не превышающих значений 10^3–10^4 КОЕ/мл [44, 113, 143, 159].

Превотеллу (Prevotella) обнаруживают до 60,0 % случаев, а их число не превышает 10^4 КОЕ/мл. У здоровых женщин из вагинального тракта наиболее часто определяют P. disiens и P. bivia (61,0 %) [1, 75, 143, 192, 227, 231].

Porphyromonas asaccharolitica является представителем рода Porphyromonas. Количество этих микроорганизмов $\leq 10^3$ КОЕ/мл, а частота их обнаружения достигает 31,0 % случаев [75, 113, 137, 143, 159, 228].

Гарднереллы (Gardnerella vaginalis) – факультативные анаэробные грамотрицательные палочки, содержащиеся в количестве до 10^6 КОЕ/мл [44, 89, 131, 137, 192].

Фузобактерии (Fusobacterium spp.) обнаруживают до 8,0 % и в концентрациях не свыше 10^3 КОЕ/мл. Часто выявляют F. nucleatum [10, 113, 137].

Вейлонеллы (Veillonella) представлены грамотрицательными кокками, которые обнаруживаются в числе 10^3 КОЕ/мл с частотой 5,0–25,0 % [1, 44, 75, 89, 137, 143].

Коринебактерии – грамположительные аэробные или факультивно-анаэробные

полиморфные бактерии. Они выявляются в 6,0–7,0 % случаев, в количестве 10^3–10^4 КОЕ/мл. Распространенными видами являются C. xerosis, C. minutissimum, C. egui, C. aguaticum [10, 113, 131, 143, 192, 214].

Микоплазмы (M. hominis, M. genitalium) и уреаплазма (U. urealyticum) относятся к УМП. Их чаще выделяют у сексуально активных женщин. В количестве 10^3–10^4 КОЕ/мл обнаруживают U. urealyticum у 6,0–7,0 % женщин и M. hominis встречается у 2,0–15,0 %. Однако, частота выявления M. hominis может достигать до 30,0 % в количественном уровне до 10^5 КОЕ/мл [44, 72, 131, 137, 143].

Стрептококки – грамположительные факультативно-анаэробные кокки. При нормоценозе влагалища присутствуют следующие стрептококки: S. viridans, стрептококки группы В – S. agalactiae и Enterococcus. Значительно варьирует частота обнаружения и их количество по различным данным. Так S. viridans встречается от 1,0 до 55,0 %, и определяют его содержание 10^4–10^5 КОЕ/мл. Стрептококки группы В выявляют от 5,0 до 25,0 % случаев и в количестве 10^4–10^5 КОЕ/мл, энтерококки – от 9,0 до 10,0 % и 10^4–10^5 КОЕ/мл [44, 89, 113, 131, 143, 163].

Дрожжевые грибы (Candida) находятся в вагинальном микробиоценозе до 10,0 % в количестве до 10^4 КОЕ/мл. Наиболее часто обнаруживается C. albicans [44, 89, 107, 113, 137, 228].

Носительство влагалищной инфекции представляет угрозу во время беременности. Бактериальная агрессия может развиться в результате состояния иммунологической супрессии, изменения гормонального баланса прогестерон/эстрогены, изменения количества гликогена в слизистой стенке, pH вагинального секрета и отторжения поверхностного слоя многослойного плоского эпителия. По наличию и количеству белей при повышенной секреции желез, сложно отличить норму от патологии без дополнительных методов обследования [176, 179, 180, 192, 204].

Антимикробные свойства секрета цервикальных желез, слизистая пробка цервикального канала, лейкоциты децидуальной оболочки матки предупреждают

инфицирование нижнего полюса плодных оболочек и decidua parietalis. Нормальная микрофлора влагалища не продуцируют LPS эндотоксин и другие токсины, которые приводят к геморрагиям и некрозу децидуальной оболочки матки при восходящем инфицировании плода [144, 194].

Valles Y. et al. 2014 г., Буштырева И. О. и др. 2018 г. утверждают, что микробиота беременной женщины может оказывать влияние на становление иммунной системы новорожденного и увеличивать риски развития заболеваний [72, 201], а также развитие определенных заболеваний в будущем [11, 144, 203, 219, 228]. Во время родов, когда новорожденный проходит через родовые пути матери, он приобретает симбионтные микроорганизмы. Полученные бактерии после контакта с эпителиальными и иммунными структурами кишечника, активируют его иммунную систему [11].

Во втором и третьем триместрах происходит уменьшение числа микроорганизмов, таких как коринебактерий, стафилококков, стрептококков, энтерококков и энтеробактерий. А количество лактобактерий и бифидобактерий увеличивается. На протяжении всей беременности соотношение числа анаэробов к аэробам остается постоянным 4 : 1 [43, 138, 192, 228, 234].

В вагинальной микрофлоре у беременных женщин встречаются бактерии Enterococcus у 60,0 % пациентов, стафилококки и стрептобациллы у 53,3 %, стрептококки и клебсиеллы – 46,7 %, бактероиды и бациллы – 40,0 %, клостридии и лактобациллы – 27,0 %, у 20,0 % обнаруживали Staphylococcus aureus, вейлонеллы, микрококки и пептострептококки, в 13,3 % – Proteus vulgaris, C. albicans, пептококки, в 6,7 % – бифидобактерии и гарднереллы [43, 89, 173].

Дисбиотическое нарушение влагалища – патологическое состояние, характеризующейся увеличением в значительной степени количества облигатных и факультативно-анаэробных микроорганизмов и уменьшением (или отсутствием) молочнокислых бактерий в вагинальной среде [11, 118, 167].

Дисбиотические состояния микробиоты влагалища способны оказывать негативное влияние на развитие и течение беременности [11, 185]. Инфекционный процесс, развивающийся в течение беременности, способен оказывать влияние на

развитие цервикальной интраэпителиальной неоплазии. Также наблюдается риск распространения бактериальной инфекции восходящим путем с последующим инфицированием плода [18, 118, 200].

Дисбиозы влагалища выявляют у 37,0–50,1 % беременных, но по данным других авторов обнаруживают в 72,0–75,6 % случаев [1, 12, 43, 50, 106]. При невынашивании беременности дисбиозы могут выявлять до 63,3 % [206]. Анаэробный и другие дисбиозы увеличивают риск разрывов промежности во время родов, а также количество послеродовых инфекционных осложнений (послеродового эндометрита и субинволюции матки) [106].

В группе с тяжелой формой вагинита, а именно у 57,3 % беременных, часто диагностируют тяжелую форму преэклампсии, которая возникает в результате поражения спиральных артерий и поражения эндотелия сосудов [18, 79]. Преждевременное излитие околоплодных вод и рождение маловесных детей в 27–35 недель было у 23,1 % женщин с влагалищным дисбиозом [92, 180].

В 50,0–54,2 % случаев у беременных женщин с дисбиозом влагалища диагностируют дисбактериоз кишечника [18, 50, 77, 105, 118], по другим источникам до 71,0 % [41]. При этом источником эндотоксина служит толстая кишка [2, 18, 50, 77, 105, 118].

При вагинальных дисбиозах в урогенитальном тракте происходит повышения числа (до 85,0 %) кишечных микроорганизмов: Eubacterium, Enterococcus, Bacteroides, Clostridium, Fusobacterium, Escherichia, Peptostreptococcus, Enterococcus и др. В то время одновременно в кишечной и вагинальной микрофлоре уменьшаются Bifidobacterium, Lactobacillus и Propionibacterium (от 64,0 до 90,0 %) [9, 11, 15, 31, 62].

Среди причин, способствующих развитию дисбиоза, выделяют следующие [58, 118]:

1) неправильное питание (нехватка или полное отсутствие пищевых волокон; употребление пищи в составе которой присутствуют антибактериальные компоненты, консерванты);

2) нахождение организма в состоянии стресса;

3) острые воспалительные заболевания желудочно-кишечного и урогенитального трактов;

4) дальние поездки, нарушение биоритмов;

5) нарушение сократительной функции кишечника, а именно моторики и перистальтики;

6) ятрогенные терапии (антибактериальная и лучевая терапия, гормонотерапия).

Частота встречаемости дисбиоза влагалища, по разным данным составляет от 20,0 до 65,0 % [77, 118] и от 45,0–86,0 % случаев [118], в последующем способствует развитию воспалительных и инфекционных заболеваний [1, 40, 77, 118].

Виды дисбиозов [56, 131]:

- анаэробный дисбиоз. Выявляют в основном анаэробные факультативные условно-патогенные микроорганизмы. Данный вид дисбактериоза диагностируют у 75,0 %;

- аэробный дисбиоз. Встречаются в большинстве случаев аэробные факультативные условно-патогенные бактерии. В 15,0 % случаев определяют аэробный дисбактериоз;

- смешанный дисбиоз (11,3 %). В равной степени обнаруживают аэробные и анаэробные факультативные условно-патогенные микроорганизмы.

Выделяют также следующие виды нарушений вагинальной микробиоты: бактериальный вагиноз (40,0–50,0 %), аэробный вагинит (10,0–29,0 %), кандидозный вульвовагинит (17,0–39,0 %) [10, 43, 58, 60, 134].

Анаэробный дисбиоз (АнД) – полимикробное неспецифическое инфекционное невоспалительное заболевание влагалища, характеризующиеся снижением количества Lactobacillus spp. и увеличением числа облигатной и факультативной анаэробной микробиоты [64, 134, 192].

Анаэробный дисбиоз в зависимости от возраста и образа жизни встречается до 80,0 % случаев, а у беременных диагностируют в 30,0–37,0 % случаев. Риск развития преждевременных родов и излития околоплодных вод увеличивается в

2,6–3,5 раза. Анаэробный дисбиоз на сроках беременности 13–24 недель способен привести к развитию невынашивания беременности и преждевременных родов после 28 недель, также увеличивает шанс развития инфекций, вызываемых N. gonorrhoeae, T. vaginalis, C. trachomatis, Candida [33, 40, 104, 140, 155, 207].

Анаэробный дисбиоз также способствует возникновению самопроизвольных выкидышей, плацентарной недостаточности, синдрома задержки роста плода, респираторного дистресс-синдрома новорожденных, внутриутробного инфицирования, хорионамнионита, трубно-перитонеального бесплодия, увеличению числа предраковых и раковых заболеваний шейки матки [72, 99, 105, 118, 144].

Основным звеном в патогенезе АнД являются бактерии, которые формируют биопленки, которые обнаруживаются у 90,0 % пациенток [53, 68, 115, 127, 218].

Бактериальная биопленка – комплекс микроорганизмов, адгезированных на поверхности эпителиальных клеток и заключенных в межбактериальный матрикс, образованный за счет внеклеточных полимерных веществ, что способствует изменению свойств бактерий. Микробиота, входящая в состав биопленки, устойчива к действию неблагоприятных факторов, таких как ультрафиолетовое излучение, дегидратация, воздействие антибактериальных препаратов и клеток иммунной системы [8, 53, 58, 68, 127, 191].

В состав большинства биопленок входят Gardnerella vag. (60,0–90,0 %), A. vaginae (1,0–40,0 %) и лактобациллы (1,0–5,0 %) [8, 53, 58, 134, 191, 240]. Микроорганизмы, объединившиеся в биопленки, могут длительно существовать в вагинальной среде благодаря увеличенной устойчивости к воздействию молочной кислоты (в 4–8 раз) и перекиси водорода (в 5 раз) [8, 53, 207, 240].

Atopobium vaginae диагностировали у 83,3–90,4 % женщин выраженным дисбиотическим нарушением во влагалищной среде и у 53,3 % с умеренным дисбиозом. Реже Enterobacteriaceae spp. выявляют у 1,1 %, Staphylococcus spp. – 2,1 % и Streptococcus spp. – 4,3–25,0 % (до 10^4), Fusobacterium spp. – 5,0–30,0 % (10^{10} и более) [78, 97, 121]. A. vaginae выявляют вместе с G. vaginalis.

Производство аммиака Prevotella bivia обеспечивает благоприятные условия для размножения G. vaginalis [44, 52, 53, 97].

При АнД наблюдают распространённость U. parvum 60,6 %, U. urealyticum 12,8–30,0 % (10^4 и более), M. hominis 24,7–80,0 % (10^4 и более) [108, 207].

В первом триместре беременности анаэробный дисбиоз диагностирован у 9,2 %. Во втором триместре АнД был у 11,1 %, а в III триместре беременности обнаружен у 6,8 % [19, 49, 75].

Аэробный вагинит (АВ) встречается в 5,0–24,0 % случаев [7, 211]. По данным M. Jahic и соавт. (2013) признаки вагинита выявляют у 51,0 % [162], а у женщин с физиологической беременностью обнаруживают от 3,0 до 10,0 % [7, 134, 179].

Аэробный дисбиоз (АД) выражается повышенным иммунным ответом, развитием воспаления с увеличением уровня экспрессии мРНК, CD_{45}, TLR_4, ИЛ-1В, ИЛ-8, ИЛ-10, CD_{69} и уменьшением ИЛ-12А, CD_{68}, TGF-β_1, ИЛ-18, $GATA_3$, это приводит к развитию осложнений беременности, к таким как хориоамнионит, преждевременный разрыв плодных оболочек и родов [7, 51].

При АД встречаются возбудители кишечной микрофлоры (Klebsiella spp., Esherichia coli до 23,0 %, Enterobacter spp.), Staphylocuccus aureus до 42,0 %, Staphylocuccus saprophyticus до 37,0 %, Streptococcus spp. до 59,0 %, Peptostreptococcus и т. д. [7, 49, 65]. При данном дисбиозе обнаруживают U. parvum – 23,9 %, U. urealyticum – 4,5 %, M. hominis – 6,0 % [108].

Аэробный дисбиоз занимает второе место среди встречаемости дисбиотических нарушений, а именно в 10,4–30,8 % случаев. Аэробный вагинит как моноинфекция выявлен у 23,1–26,9 % беременных, а в сочетании с кандидозным вульвовагинитом у 3,8–7,7 % [19, 49, 92].

В первом триместре беременности АД диагностируют у 9,2 %, во втором триместре – 3,4 %, а в третьем триместре – 8,5 % [18, 112].

В высоком титре (> 5 lg КОЕ/мл) у беременных женщин с АД превалировали микроорганизмы: E. faecalis, Streptococcus agalactiae, E. coli. Различные виды Lactobacillus в посевах обнаруживают в 36,4 % случаев.

Методом полимеразно-цепной реакции были выделены Candida albicans – 94,1 %, Candida glabrata – 14,7 % [19, 47].

Кандидозный вульвовагинит (КВВ) занимает второе место на территории РФ из всех инфекционных поражений влагалища (30,0–45,0 %). Во время беременности в 30,0–40,0 % случаев обнаруживают Candida, а перед родами встречаются в 45,0–50,0 % случаев [54, 63, 101, 161, 205, 243]. Одновременно с КВВ в 53,8 % случаев диагностируют заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [123].

По данным Кира Е. Ф. и др. 2018 г., дрожжевой цервицит встречается у 70,0–75,0 % женщин разного возраста как минимум 1 раз и более 2 раз за жизнь у 40,0–45,0 % [51].

При рецидивирующем КВВ желудочно-кишечный тракт является резервуаром грибов, а также источником реинфекции вагинальной среды [37].

Рост числа выявления КВВ во время беременности связан с изменениями в гормональном фоне в результате увеличения количества эстрогенов и прогестерона, а также изменения адгезивных функций эпителиальных клеток влагалища. Гиперэстрогенемия стимулирует увеличение пролиферации эпителиоцитов и повышение уровня гликогена, при расщеплении которого образуется глюкоза – питательный субстрат для размножения грибов [53, 101, 152, 244]. Прогестерон, в свою очередь, способствует развитию физиологической иммуносупрессии, что создает необходимые условия для проникновения грибов. Отсутствие развития воспалительной реакции в ответ на внедрение патогена обеспечивает необходимые условия для размножения и колонизации данных микроорганизмов [53].

В период гестации вагинальный кандидоз может спровоцировать самопроизвольные выкидыши, преждевременные разрывы плодных оболочек и роды, рождение маловесных детей [54, 112, 134, 137]. Беременные и родильницы являются причиной внутриутробного и постнатального инфицирования новорожденных. Кандидоз у новорожденных встречается в 15,6 % случаев [59, 101, 149, 216].

Манифестное течение кандидозного цервицита повышает риск возникновения преждевременных родов и разрывы плодных оболочек, а также внутриутробного инфицирования плода в результате развития хориоамнионита [101, 112].

В первом триместре беременности КВВ выявлен у 20,6 %. Во втором триместре обнаружен у 11,97 %. В третьем триместре беременности выявлен кандидозный цервицит – 20,0–29,9 % [19, 49, 112].

В основу терапии дисбиозов входит применение разных видов антимикробных лекарств, но из-за постоянного и бесконтрольного использования системных антибиотиков в настоящее время это может спровоцировать к увеличению устойчивости микроорганизмов к антимикробным препаратам, что создает трудности в лечении пациенток с воспалительными процессами [51, 140].

Лекарственные препараты, применяемые для лечения различных дисбиотических вагинальных нарушений, разрешены во втором и третьем триместрах беременности. В современной литературе нет данных о лечении дисбиозов влагалища на ранних сроках гестации из-за недостаточности информации о безопасности этиотропных препаратов [49].

Главным условием успешного лечения является повреждением биопленок с применением антибактериальных препаратов [69, 129]. Хамошина М. Б. 2014 г., Høiby N. et al. 2015 г., Onderdonk A. B. et al. 2016 г. считают, что метронидазол образует перфорационные отверстия на биопленках G. vaginalis и A. vaginae и в результате действия Lactobacillus они разрушаются. При отсутствии второго этапа терапии во влагалище длительное время может сохраняться биопленка, которая в дальнейшем может стать причиной возникновения рецидивов [134, 172, 207].

Эффективность лечения зависит не только от устранения нарушений микроэкологического статуса со стороны влагалища, но и со стороны кишечника у женщин репродуктивного возраста. Это в свою очередь, снизит частоту развития повторных заболеваний, уменьшит риск хронизации воспаления и развития осложнений [11, 51, 191, 232].

Лечение антибиотиками может способствовать изменению состава

микробиома у плода, и что в последующем может стать причиной развития различных заболеваний у детей и подростков: колики новорожденных, неонатальный сепсис и некротический энтероколит, бронхиальную астму и другие аллергические заболевания, сахарный диабет, желудочно-кишечные заболевания, диарею, избыточный вес и ожирение, нарушение когнитивных функций и психомоторного развития, поведенческие расстройства и аутизм [144, 203, 207, 219].

Прием пробиотиков во время гестации способны снизить риск развития в дальнейшем у ребенка аллергий, а также атопического дерматита и экзем на 50,0 %. Рекомендовано их принимать в критические сроки (4–8 недель), в период эмбрио- и плацентогенеза, а также на сроках 18–24 недель беременности, когда происходит органогенез и функционирование плаценты [40, 41].

Двухэтапная схема терапия с применением интравагинальных пробиотиков наблюдается положительные результаты в 80,0–83,0 % случаев, а перорально в 87,0 %. А одновременное использование антибактериальных препаратов и пробиотиков эффективность составляет 91,0 %. Применение комбинированных препаратов (миконазола и метронидазола) эффективны при сочетании анаэробной флоры с грибами или кокковой биотой [51, 67, 140, 172, 202].

Нистатин и нифурател значительно высокоэффективны на первых этапах в отношении штаммов резистентных к метронидазолу и имеют много преимуществ [63, 85, 103, 211]. Выздоровление после их применения наступает в 87,0–97,0 % случаев [18, 119, 140, 202, 239]. В исследованиях in vitro было показано, что нифурател уничтожает Gardnerella vaginalis и Atopobium vaginae, не нарушая нормоценоз влагалища, по сравнению с клиндамицином и метронидазолом [140, 190, 239].

На втором этапе терапии применяют пробиотики. В популяции лактобактерий основную роль отводят Lactobacillus acidophilus. Применение L. acidophilus интравагинально 6–12 дней способствует к уменьшению и излечению частоты рецидивов АнД, восстановлению нормобиоценоза влагалища и повышения количества лактобактерий во влагалище [11, 100, 108, 129, 134, 139, 232].

Микробиологическая и терапевтическая эффективность использования препарата в дозе по 1 вагинальной таблетке в течение 6 дней сразу после завершения терапии составила 80,8 % и через 2–3 недели 72,6 % [120, 169, 170, 238, 240]. При применении данного лекарственного средства у 81,0 % женщин на ранних сроках беременности снижает риск развития преждевременных родов и выкидышей [103, 134, 139, 232].

1.3 Кишечный микробиом. Состав. Классификация. Дисбиоз. Классификация дисбиотических нарушений. Методы коррекции

В микробиоценозе человека обнаруживают около 40 000 видов бактерий, а родов определяется 1 800 [32, 181]. В микробиоту кишечника входят примерно 700 родов и 2 500 разных штаммов бактерий [11, 73, 209], анаэробых бактерий больше, чем аэробых в 100–1 000 раз [11]. Выявляют в кишечнике 10 млн генов, что более чем в 100 раз превышает человеческий геном [32, 73, 136 150].

Кишечная микробиота способна меняться под влиянием географических, сезонных, социальных, возрастных факторов, а также в зависимости от питания, пола и состояния здоровья [45, 136, 146, 178, 180].

Баранов И. И. и др. 2018 г., Nogacka A. et al. 2017 г. подчеркивают, что пищевые привычки воздействуют на состояние микробиоты, но для того, что восстановить баланс и повысить разнообразие микробиоты без специального лечения не представляется возможным [11, 186].

На слизистой оболочке кишечника образуются биопленки. Количество бактерий от общей массы биопленки составляет 5,0–35,0 %, остальное – межбактериальный матрикс [32, 136, 157, 208]. Матрикс выполняет каркасную и защитную функции. Бактерии в биопленке защищены от неблагоприятных влияний внешних факторов среды (pH среды, иммунных реакций и др.), и от антибактериальных средств, в результате генетической изменчивости [32, 136, 145, 175, 236].

С первого по третий триместры беременности происходит изменения

состава микрофлоры кишечника в сторону увеличения протеобактерий и актинобактерий и уменьшением числа нормофлоры [184, 199, 204].

Другие авторы утверждают, что для поддержания роста и развития плода в течение беременности наблюдается сдвиг в сторону сообществ микробов, участвующих в производстве и хранении энергии. Наблюдается увеличение Akkermansia, Bifidobacterium, Proteobacteria and Actinobacteria [84, 180, 184]. Akkermansia, Bifidobacterium способствуют накоплению энергии, в то время как Proteobacteria and Actinobacteria защищают мать и плод от внешних инфекций, действуя как провоспалительные бактерии [66, 74, 180].

Истощение клеток иммунной системы способствует раннему прерыванию беременности, препятствуя развитию, имплантации и формированию децидуальной системы [166, 180, 223]. Во время нормальной беременности децидуальная ткань содержит макрофаги и естественные киллеры (NK) и регуляторные Т-клетки [180, 195], а взаимодействие между трофобластом и клетками иммунной системы способствует инвазии децидуальной ткани, переносу кислорода и питательных веществ, ангиогенезу и защите от патогенов [154, 180, 193, 222].

Выделяют три группы кишечной микробиоты: *облигатную, (резидентная, аутохтонная, индигенная, постоянная), добавочную (сопутствующая, факультативная) и транзиторную (случайная, аллохтонная, транзитная)* [34, 35, 36, 118, 136].

В резидентной микробиоте толстого и прямого кишечника (90,0–98,0 %) встречаются основные представители анаэробных микроорганизмов: лактобактерии ($10^{5–7}$ мк на 1 г фекалий), бактероиды ($10^{5–12}$ мк/г), бифидобактерии ($10^{8–10}$ мк/г) и др. [35, 36, 118, 136].

Факультативная микробиота толстой кишки (5,0–10,0 %) представлена аэробными и условно – анаэробными микроорганизмами: кишечная палочка ($10^{6–9}$ мк/г), энтерококками ($10^{3–9}$ мк/г), стрептококками (до 10^5 мк/г) [35, 36, 118, 136].

В состав транзитной микробиоценоза (0,01 %) входят клостридии, протей,

стафилококки и грибы. Выявляют следующие условно – патогенные энтеробактерии: Morganella, Citrobacter, Providencia, Hafnia, Enterobacter, Klebsiella, Serratia, Proteus, Enterobacter и др. Обнаруживают в количестве не более 10^5мк/г [35, 36, 118, 136, 189].

По расположению микроорганизмов в кишечнике разделяют на мукозную (М-флора) и просветную (П-флора) микробиоту. Мукозная флора представлена микроорганизмами, которые находятся на поверхности клеток слизистой оболочки, формируя микроколонии, обнаруживаются они в 85,0–90,0 % случаев. М-флора обеспечивает колонизационную устойчивость толстой кишки путем конкуренции за влияние к рецепторам клеток. П-флора в свободном состоянии в просвете кишечника встречается только в 10,0–15,0 %. Микроорганизмы, находящихся в фекалиях, в слизистой оболочке и в просвете кишечника отличаются друг от друга [32, 148, 194].

Энтеротипы микробиоты кишечника представляют собой постоянные сообщества микробиоценоза с характерным таксономическим составом. В кишечной среде выявляют три основных рода бактерий: Prevotella, Bacteroides, Ruminococcus [73, 164].

G. Wu и соавт. 2011; Юдина Ю. В. и др. 2019 г. подтвердили наличие двух кластеров, первые являются сочетание энтеротипов Bacteroides с Ruminococcus, а во втором представляют энтеротипы Prevotella. Данные энтеротипы связаны с типом питания [73, 196].

Корейские ученые в микробиоме кишечника выделяли 2 энтеротипа: с доминированием Bacteroides (42,0 %) энтеротип 1 и с ведущим числом Prevotella (58,0 %) энтеротип 2. Ruminococcus не обнаружены. Данные типы не связаны с индексом массы тела, возрастом, уровнем общего холестерина, триглицеридов, сахара в крови натощак и артериального давления [224].

Российские исследователи обнаружили две группы энтеротипов: первая – с доминированием рода Prevotella, вторая с Firmicutes [73, 96].

Газиева Р. М. и др. 2017 г., Гриневич В. Б. и др. 2020 г., Jandhyala S. M. et al. 2015 г., Siena M. et al. 2021 г. обнаружили шесть основных энтеротипов

микрофлоры кишечника: Fusobacteria Firmicutes, Proteobacteria, Verrumicrobia, Bacteroidetes и Actinobacteria. Чаще всего встречаются Firmicutes и Bacteroidetes их число составляет 90,0 % из микробиоты. Bacteroidetes включает в себя четыре класса, участвующих в процессе переваривании трудноусвояемых углеводов [32, 35, 180, 217]. Типы Firmicutes формируют три класса: Bacilli, Negativicutes и Clostridia. Фирмикуты содержит около 200 родов [32, 201].

Акиньшина А. И. и др. 2019 г. считают, что микробиоценоз кишечника на 90,0 % представлен 4 видами бактерий: Firmicutes (49,0–76,0 %) и Bacteroidetes (16,0–23,0 %), и намного меньше содержит Proteobacteria и Actinobacteria. Одним из основных видов Firmicutes является Clostridium [94].

В кишечной микробиоте у женщин в норме содержатся такие представители родов микроорганизмов, как Peptostreptococcus, Bifidobacterium, Lactobacillus, Eubacterium, Propionobacterium и бактероидами. А также встречаются Echerihia, Staphylococcus, Proteus, Enterococcus и дрожжеподобные грибы [11, 35, 118].

Облигатные анаэробы, как Bacteroides, Fusobacterium, Peptostreptococcus, Eubacterium и другие, населяющие желудочно-кишечный тракт, рассматриваются как патогены, активирующие воспаление в репродуктивной системе женщины [62, 221].

Бифидобактерии (B. longum, B. infantis, B. bifidum) – непатогенные неспорообразующие грамположительные анаэробы. Частота обнаружения у детей от общего числа микроорганизмов кишечника составляет 90,0–98,0 %. У грудных детей встречаются в числе 10^9–10^{10} КОЕ/г, а у взрослых и детей постарше – 10^8–10^9 КОЕ/г. Данные микроорганизмы находятся в отделах толстой кишки, а именно слепая, восходящая и нисходящая ободочные отделы кишки. Они входят в состав просветной и пристеночной микробиоты [16, 36, 136].

Лактобактерии (Lactobacillus) – факультативные или облигатные грамположительные анаэробные палочки с выраженным полиморфизмом, спор не образуют, но имеют выраженную ферментативную активность. В состав лактобактерий входят 44 вида (Lactobacillus bulgaricus, L. salivarius, L. reuteri, L. plantarum, L. casei, L. acidophilus, L. rhamnosus). Lactobacillus заселяют все

отделы толстой кишки, за исключением прямой кишки. Обнаруживают в количестве 10^8–10^9 КОЕ/г [16, 36].

Бактероиды (Bacteroides) – это грамотрицательные неспорообразующие анаэробные бактерии. Основным представителем является B. thetaiotaomicron. В фекалиях у детей до 6 месяцев их не обнаруживают, а от 7 месяцев до 1–2 лет число Bacteroides $\leq 10^8$ КОЕ/г. Эти микроорганизмы участвуют в процессе пищеварения и в расщепление желчных кислот. Также среди бактериодов выявляют B. fragilis, участвующих в различных гнойно - воспалительных заболеваниях [16, 36].

Энтеробактерии (Enterobacteriaceae) – факультативно-анаэробные грамотрицитальные подвижные бактерии, спор не образуют. В кишечнике выявляются в количестве 10^6–10^8 КОЕ/г. Одним из основных представителей является Escherichia coli. Количество E. coli в кишечнике составляет около 10^7–10^8 КОЕ/г. Колонизируются в толстой кишке и дистальном отделе тонкой кишки [36].

Энтерококки (E. faecium, E. flagellates и E. faecalis) – грамположительные аэробные и факультативные анаэробные кокки, колонизирующие толстый и тонкий кишечник. Обнаруживают у новорожденных с первый жизни. У взрослых встречается в количестве 10^5–10^6 КОЕ/г [36].

Условно-патогенные энтеробактерии (УПЭ) – аэробные грамотрицательные неспорообразующие палочки. Основные представители: энтеробактер, протей, клебсиелла, серрация, гафния и неферментирующие палочки: псевдомонады, ацинетобактеры. УПЭ заселяют нисходящую ободочную и сигмовидную кишки [36, 136, 177].

Пептострептококки – анаэробные грамположительные стрептококки, не обладающие ферментной активностью. Колонизируются данные микроорганизмы в толстой кишке, но чаще встречаются в отделах поперечной ободочной и прямой кишке в количестве не более 10^9 КОЕ/г фекалий [36].

Стафилококки – грамположительные аэробные кокки. Наиболее распространенным представителем является Staphylococcus epidermidis. Их число

не превышает 10^3–10^4 КОЕ/г. Патогенные штаммы способны вызывать патологические процессы при снижении иммунитета у макроорганизма [36].

Грибы рода Candida содержаться в кишечнике в количестве не более 10^4 КОЕ/г фекалий. Они способны местно стимулировать развитие бродильных процессов в кишечнике и возникновению различных кандидозов (уретрит, вульвовагинит, уретрит) [36, 136].

В отечественной литературе можно встретить термины «синдром избыточного бактериального роста» (bacterial overgrowth syndrome – у английских) или «ошибочное заселение бактерий» (у немецких авторов – bacterielle Fehlbesidlung) [16, 35, 55, 57, 77, 136].

Дисбиоз толстой кишки – изменение качественного и количественного соотношения микроорганизмов в толстой кишке, характеризующийся развитием дефицита бифидо- и лактобактерий, с последующим увеличением влияния УПМ, в результате этого всего приводит к возникновению клинической картины (спастические боли, хронический запор, неустойчивость стула, метеоризм) и возникновению гнойно – септических осложнений, аллергических реакций и онкообразований [14, 36, 115, 200, 220, 237].

Основные факторы риска, способствующие развитию кишечного дисбиоза [11, 45, 180, 215, 241]:

- неправильное питание;
- прием некоторых лекарственных средств (а/б препараты, иммуносупрессивные средства);
- стрессовые ситуации;
- нахождение в зонах природного бедствия, районах радиационного или химического загрязнения;
- перенесенные ранее кишечные вирусные и бактериальные инфекции;
- нахождение в местах, где происходит избыточная потеря жидкости (жаркие страны, пустынные или высокогорные районы, Антарктида и Арктика);
- иммунодефицит врожденный и приобретенный;
- воспалительные заболевания кишечника.

При дисбиозе толстой кишки наблюдается снижение числа Lactobacillus spp. – 59,0 %, изменение соотношения Bacteroides spp. / Faecalibacterium prausnitzii в сторону повышения количества бактероидов – 24,0 %, C. difficile обнаруживают у 24,0 %, Candida spp. – 35,0 %. Наиболее распространенные условно-патогенные бактерии (УПБ): Citrobacter spp. – 29,0 %, Fusobacterium nucleatum – 18,0 %, Parvimonas micra – 24,0 %, Proteus vulgaris / mirabilis – 24,0 %, Enterobacter spp. – 12,0 % [77, 90, 147].

Во время гестации из-за высокого уровня прогестерона и уменьшения продукции мотилина в тонком и толстом кишечнике наблюдается расслабление гладкомышечной мускулатуры, в результате это все приводит к толстокишечному стазу [127, 156, 246].

Дисбиоз кишечника у беременной женщины может стать причиной осложненного течения беременности (преждевременные роды) [18, 204, 247].

Нарушения со стороны кишечной микробиоты выявляют у 67,6 % беременных. Сочетания нарушения микрофлоры кишечника и влагалища наблюдается у 60,7 % женщин. Дисбактериоз кишечника I степени диагностирован у 23,5–29,0 % беременных, в то время как II степени – 52,6–60,8 % и III степени – 15,7–18,4 % [12, 18, 98].

Баранов И. И. и др. 2018 г., Collado et al. 2008 г. обнаружили, различия в составе микробиоты в зависимости от прибавки весе во время беременности. Чаще наблюдается увеличение числа Bacteroides и Staphylococcus aureus при избыточном весе в первом триместре [11, 165]. Избыточная масса тела снижает количество Bifidobacterium. Bifidobacterium способствует нормализации реакции воспаления и повышает толерантность к глюкозе, что важно для кишечника новорожденного [11].

Выделяют следующие степени дисбиоза толстой кишки в зависимости от клинической картины и состава микробиоты, что более наглядно представлено в Таблице 1 [36, 133, 136].

Таблица 1 – Классификация дисбиозов толстой кишки в зависимости от степени проявления [36, 133, 136]

Степень дисбиоза толстой кишки	Клиническая симптоматика	Состав микробиоты толстой кишки
I степень	Метеоризм, неоднородная окраска каловых масс, неустойчивость стула и ↓ аппетита	- ↓ количества «полезных» м/орг. до 10^7–10^8 КОЕ/г (Bifidobacterium, Lactobacillus, Bacteroides) и E. coli до 10^6 КОЕ/г; - число Candida, S. aureus и УПЭ < 10^3 КОЕ/г.
II степень	Боли в животе, постоянный метеоризм, чувство дискомфорта после приема пищи, изжога, аллергические кожные реакции, симптомы гиповитаминоза, отрыжка и умеренная диарея	- ↓ нормальной микробиоты до 10^5 КОЕ/г; - ↑ лактозонегативной E. coli до 10^4–10^5 КОЕ/г; - ↑ S. aureus, Candida и УПЭ (Hafnia, Providencia, Morganella, Proteus, Citrobacter, Klebsiella, Enterobacter, Serratia и др.) до 10^4 КОЕ/г.
III степень	Выраженная клиническая картина желудочной и кишечной диспепсии и ↓ массы тела	- ↓ количества «полезных» м/орг. До 10^4–10^3 КОЕ/г; - с нормальной ферментативной активностью E. coli отсутствуют; - ↑ количества УПЭ (Proteus, Serratia, Hafnia, Citrobacter, Morganella, Providencia, Enterobacter, Klebsiella и др.), Candida и S. aureus до 10^5–10^8 КОЕ/г.
IV степень	Общеинтоксикационные симптомы, наличие гноя и крови в кале и септикопиемия	- нормальная микробиота отсутствует; - высокое содержание УПЭ, S. aureus и Candida > 10^8 КОЕ/г.

Для восстановления состава микробиоты кишечника используют пробиотики, пребиотики и метабиотики [6, 14, 35, 36, 94, 183].

Пробиотики – это определенные живые микроорганизмы, улучшающие

состояние и здоровье человека [3, 16, 35, 94].

Пробиотики способны активировать синтез иммуноглобулинов и γ-интерферона, а также увеличивать активность макрофагов и лимфоцитов [16, 36, 94, 117]. Еще они способствуют выработке разных антимикробных пептидов: лактоферрин, дефензины, лизоцим и фосфолипаза. Эти вещества уменьшают проникновение через слизистые оболочки и апоптоз эпителиальных клеток [36, 94, 213].

Сочетанное использование пробиотиков с пребиотиками для восстановления микрофлоры кишечника у больных с крайне тяжелой степени тяжести состояния здоровья выявили положительную динамику лечения, т. к. наблюдалось уменьшение возникновения инфекционных заболеваний, сокращение антибиотикотерапии, снижение частоты смертности и времени нахождения в стационаре [12, 198, 213, 233, 245].

Некоторые штаммы пробиотиков воздействуют на GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue) систему кишечника. Пробиотические штаммы, такие как L. acidophylus, L. rhamnosus GG, St. thermophylus, E. faecium идентифицируются TLR – рецепторами. В результате они вызывают иммунный ответ, происходит созревание дендритных клеток, увеличивается синтез Th-1, IL-1 и α-ИНФ. Они активируют фагоцитоз нейтрофилов и производство IgA. B. lactis и B. bifidum Bb-12 воздействуют на Th3 и способствуют производству TGF-β, ИЛ-10. Происходит уменьшение производства IgE и провоспалительных цитокинов (TNF-a, INF-γ и IL8), а также увеличение sIgA [16, 57, 94, 174, 197].

Lactobacillus регулируют деятельность гена MUC3, в результате чего увеличивается синтез защитной слизи клетками кишечника [4, 28, 184, 225].

Из 700 официально зарегистрированных пробиотиков только у 30 доказана эффективность в применении в практике врача [4, 168, 174].

По данным Jandhyala S. M. et al. 2015, Lankelma J. M. et al. 2017, Ахмедова В. А. и др. 2020 г., Жаркина Н. А. и др. 2015 г., при использовании пробиотиков у детей, риск возникновения сепсиса у 4,5 тысячи новорожденных Индии ниже [6, 9, 151, 213].

Существуют минусы применения пробиотических препаратов [30, 36]:

1) не выращивают собственную флору;

2) достаточно быстро выводятся из организма (сразу или спустя пару дней);

3) возникновение побочных реакций; L-молочная кислота провоцирует процесс брожения.

Пребиотики – это неперевариваемые пищевые волокна в кишечнике, оказывающие положительное воздействие на здоровье хозяина, стимулирующие рост и активность определенных штаммов микроорганизмов в толстой кишке (лактобактерии и бифидобактерии) [3, 4, 34, 35, 36, 94].

Пребиотики используют вместо или к дополнению к пробиотикам. Их можно употреблять в течение длительного времени и в целях профилактики. Также они не развивают резистентность к антибиотикам, но передозировка этих средств может вызвать метеоризм и диарею [117].

Пребиотики оказывают бифидогенный эффект, они увеличивают в значительной степени число бифидо – и лактобактерий в толстой кишке. И тем самым уменьшают количество вибрионов и УПМ (кампилобактеров, клостридий, энтеробактерий и др.) [36].

Пребиотики повышают способность к абсорбции ионов (Ca, Fe, Mg) в толстой кишке, уменьшает вероятность возникновения сахарного диабета и атеросклеротических изменений в сердечно-сосудистой системе. А также имеют антиканцерогенное действие [36, 241].

Наилучшим современным пребиотиком является экстракт плодов циамопсиса четырехкрыльникового (Cyamopsis tetragonoloba). Данный препарат относится к биологическим активным добавкам, в состав которого входят 100,0 % частично гидролизированные пищевые волокна [4, 127, 232, 245, 246].

Частично гидролизованные пищевые волокна (ЧГПВ) быстро растворяются в холодной и горячей воде, структура и вкус не изменяется. Устойчивы к высокому давлению, соли, кислоте, нагреванию и воздействию пищеварительных ферментов. Частично гидролизованные пищевые волокна циамопсиса обладают

низкой молекулярной массой и вязкостью. Также в их состав не входят генно-модифицированные организмы, глютен, подсластители, сахар, консерванты, красители, ароматизаторы и лактоза [4, 127, 246].

Частично гидролизованные пищевые волокна в 9 раз повышают синтез КЦЖК и происходит нормализация их процентного соотношения, а именно бутират: пропионат: ацетат – 20,7 %: 19,8 %: 68,4 % [4, 127, 246].

Получены следующие положительные эффекты в результате применения ЧГПВ циамопсиса: происходит нормализация консистенции и частоты стула на 25,0 % (1 раз в 41 ч); снижение абдоминальной боли, газообразование и вздутие живота. При приеме препарата 5 грамм в сутки через 3–4 недели наблюдается регуляция работы кишечника. Происходит уменьшение натуживания при акте дефекации на 60,0 %, вздутия живота и абдоминальных болей в 2 раза, повышение показателей кала по Бристольской шкале в 2 раза и перистальтики в 3 раза после приема препарата в течение 4 недель [10, 50, 85, 239].

При употреблении препарата в течение 3 недель в дозировке 10,0 грамм в сутки происходит рост числа Bifidobacterium, Lactobacillus spp. практически в 2 раза [50, 85, 239].

После начала терапии у 63,0 % беременных через 48 ч выявлен комфортный акт опорожнение кишечника. К 4-му дню наблюдается улучшения акта дефекации у 80,0 % [10, 50].

Метабиотики (син. «пробиотик, убитый жаром» («heat-killed probiotic»), «метаболические пробиотики», «пробиотики привидения» («ghostprobiotic»), «биогеники» («biogenics»), «постбиотики», «биологические препараты» или «фармакобиотики») – это лекарственные средства, включающие компоненты пробиотиков и/или их продукты метаболизма и/или сигнальные молекулы, которые существенно улучшают функционирование организма [3, 14, 85, 116, 122]. Метаболиты обладают антибактериальными функциями, они способны подавлять активность условно – патогенной и патогенной микробиоты. Также активируют гидролитические ферменты и повышают иммунную реакцию организма [14, 35, 70, 95, 116, 136].

Метабиотики более эффективны по сравнению с пробиотиками, так как имеют продолжительный период хранения, легкость в дозировке, безопасность применения, они быстрее абсорбируются, расщепляются, распространяются по организму, тканям и органам и выводятся из организма [3, 32, 35, 116, 136].

E. faecalis DSM 4086, L. helveticus DSM 4183, L. acidophilus DSM 4149 и E. coli DSM 4087 рекомендуется назначать одновременно с антибактериальной терапией, с целью профилактики развития дисбиоза кишечника и защиты от токсического действия антибактериальных средств. Также значительно быстрее происходит устранение симптомов интоксикации, кишечных расстройств, нормализация стула [35, 128].

Со стороны слизистой наблюдается снижение проявления реакции воспаления, повышение толщины слизистой оболочки кишка, глубины крипт и высоты эпителия [128].

Препарат обладает минимум нежелательных эффектов и безопасен в применении у кормящих и беременных женщин и у детей раннего возраста [9, 128]. Также способствует устранению атрофических и воспалительных процессов в слизистой оболочке кишечника [128, 229].

Нормализации акта дефекации наблюдалось у 81,0 %, а консистенции стула – у 90,4 %. Абдоминальные боли прошли у 76,1 %, снизилось у 23,8 %. Вздутие и урчание в животе выявили у 14,4 % [9, 33, 229].

Данный препарат рекомендуется применять у беременных совместно для нормализации кишечной микрофлоры и лечения вагинального кандидоза, т. к. данные биоты находятся в тесной взаимосвязи и тем самым улучшается эффект от проводимого лечения [33, 128].

Таким образом, изучение современных литературных источников подчеркивает актуальность вопросов нормоценозов кишечного и вагинального микробиомов в развитии патологии беременности. Однако нами отмечена недостаточная информация о характерных сочетанных дисбиотических пейзажах при неразвивающейся беременности, а также отсутствие единого подхода в формировании тактики этипопатогенетической терапии.

ГЛАВА 2 КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП

2.1 Клиническая характеристика исследуемых групп

В исследовании приняли участие 140 женщин репродуктивного возраста, которые были разделены на три группы (две группы исследовательские и одна контрольная).

Первую группу исследования (группа I) вошли 50 пациенток с неразвивающейся беременностью, которые получали лечение в соответствии с протоколами клинических рекомендаций.

Во вторую группу исследования (группа II) были включены 50 пациенток с неразвивающейся беременностью, которым была выполнена коррекция лечения с учетом состояния влагалищного и кишечного микробиома.

В контрольную группу составили 40 женщин с физиологической беременностью.

В исследовательской группе диагноз неразвивающаяся беременность выставлялся по результатам ультразвукового и бимануального исследований (несоответствие размеров матки сроку беременности). При ультразвуковом сканировании анэмбриония (отсутствие эмбриона) выявлена у 70,0 % группы I и II – 56,0 %, сердцебиения у плода не определялось у 30,0 % и 44,0 %, соответственно.

В группах исследования равномерно встречались неразвивающиеся беременности на сроках до 8 недель у 12,0 % в группе I и в группе II – 10,0 %, 8–12 недель – 30,0 % и 28,0 %, и более 12 недель – 58,0 % и 62,0 %, соответственно.

Средний срок, на котором беременность прекращала развиваться, в группе I составил (14,2 ± 5,4) недели, медиана – 15,9 [LQ: 3,5 – UQ: 21,5] недели, в группе II – (14,9 ± 5,1) недели, медиана – 16,2 [LQ: 3,5 – UQ: 21,3] недели, $p > 0,05$. Средняя длительность нахождения нежизнеспособного плодного яйца в полости

матки в первой группе – (2,79 ± 1,19), медиана – 3,2 [LQ: 0,3 – UQ: 4,6] недели, во второй – (2,33 ± 0,97), медиана – 2,3 [LQ: 0,4 – UQ: 4,3] недели, без достоверных отличий, $p > 0,05$.

При выявлении неразвивающейся беременности в двух группах никаких жалоб не предъявляли 12,0 % пациенток, диагноз устанавливался при плановом ультразвуковом исследовании. Кровянистые выделения из половых путей и тянущие боли внизу живота достоверно чаще имели в первой группе у 88,0 % и 80,0 %, во второй – 88,0 % и 82,0 %, соответственно, по сравнению контрольной группой, где беременность прогрессировала $p < 0,05$.

В группах, где беременность не развивалась, при бимануальном исследовании не соответствии размеров матки сроку беременности выявлено у 68,0 % и 66,0 %, в отличие с контрольной группой $p < 0,05$.

Прерывание неразвивающейся беременности в группах проводилось за счет медикаментозного индуцированного аборта (препаратами антигестагенами и синтетическими аналогами простагландина E_1), с помощью вакуум-аспирации, инструментального удаления последа и плода. Способ прерывания зависел от желания больной и наличия показаний и противопоказаний.

Статистических различий в исследуемых группах по способу прерывания беременностей не выявлено. Медикаментозный индуцированный аборт выполнен в группе I – 44,0 % и в группе II – 48,0 %, вакуум-аспирация произведена у 26,0 % и 18,0 % и инструментальное удаление плода и последа сделали – 30,0 % и 34,0 %, соответственно.

После медикаментозного прерывания беременности инструментальная ревизия полости матки потребовалась 26,0 % женщинам группы I и 30,0 % во второй группе.

Всем пациенткам с подтвержденным диагнозом неразвивающаяся беременность проводилась антибактериальная терапия. Препаратами выбора стали цефалоспарины I поколения (цефазолин) и противопротозойный препарат с антибактериальной активностью (метронидазол).

2.2 Общие данные респонденток (возрастные показатели, социальное положение, индекс массы тела)

По возрастным характеристикам преобладающее большинство пациенток как группы I, так и во второй (60,0 % и 56,0 % соответственно) находились в возрасте от 31 до 40 лет. При этом в контрольной группе наиболее часто встречались в диапазоне от 26 до 30 лет (37,5 %). Средний возраст женщин был соответствующим: (33,2 ± 5,73) года в первой группе, (32,8 ± 6,04) года во второй, а в контрольной (31,6 ± 6,75) года (Таблица 2).

Таблица 2 – Распределение женщин, включенных в исследование, по возрасту

Возраст пациенток	Группа I (n = 50) абс/отн	Группа II (n = 50) абс/отн	Контрольная группа (n = 40) абс/отн
20–25	6/12,0 %	8/16,0 %	6/15,0 %
26–30	10/20,0 %	8/16,0 %	15/37,5 %
31–35	15/30,0 %	18/36,0 %	7/17,5 %
36–40	15/30,0 %	10/20,0 %	7/17,5 %
41–45	4/8,0 %	6/12,0 %	5/12,5 %
Средний возраст	33,2 ± 5,73	32,8 ± 6,04	31,6 ± 6,75

Для оценки социального статуса пациенток проводилась регистрация данных семейного положения пациенток (Таблица 3).

При анализе более половины женщин группы II на момент включения в исследование состояли в браке (60,0 %), тогда как в группе I – 50,0 % больных.

Таблица 3 – Распределение женщин, участвующих в исследовании, по семейному положению.

Семейное положение	Группа I (n = 50) абс/отн	Группа II (n = 50) абс/отн	Контрольная группа (n = 40) абс/отн
В браке	25/50,0 %	30/60,0 %	23/57,5 %
В браке не состоит	25/50,0 %	20/40,0 %	17/42,5 %

При исследовании индекса массы тела в этих группах значимых различий не обнаружено. Одинаково часто наблюдалась нормальная и избыточная масса тела (Рисунок 2).

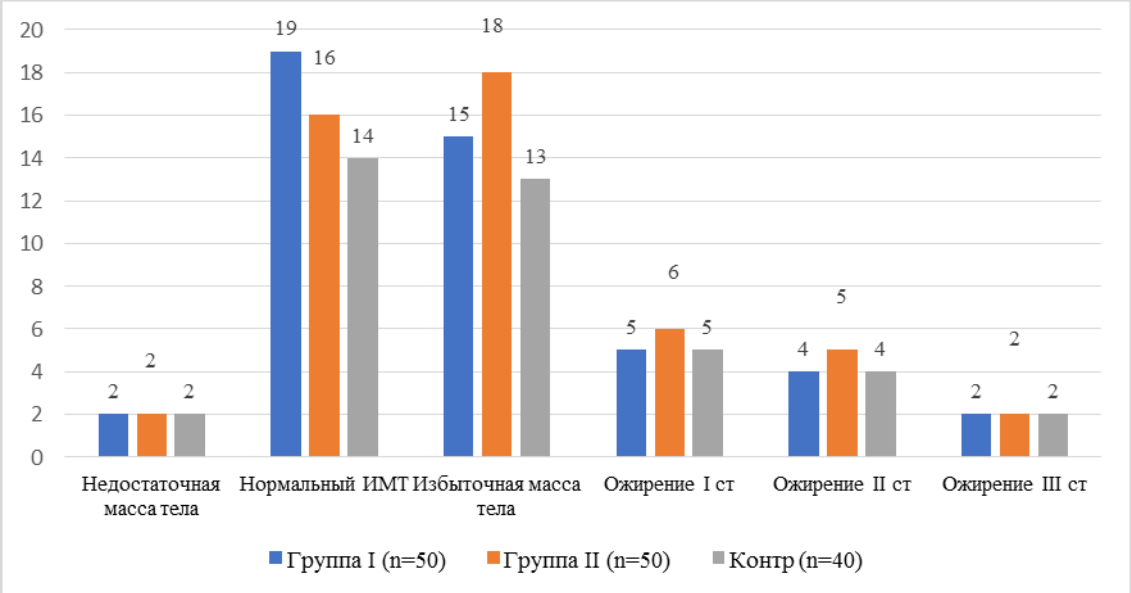

Рисунок 2 – Индекс массы тела (ИМТ) в исследуемых группах

2.3 Анализ анамнестических данных в сравниваемых группах

При исследовании данных анамнеза женщин обращали внимание на присутствие отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза, а именно на перенесенные ранее инфекционно-воспалительных заболеваний органов малого таза. Учитывалось наличие цервицита и сальпингоофорита в анамнезе (Таблица 4).

Таблица 4 – Гинекологический анамнез женщин, включенных в исследование.

Гинекологический анамнез	Гр. I (n = 50) абс/отн	Гр. II (n = 50) абс/отн	Контрольная группа (n = 40) абс/отн	Критерий U_1 (p_1 значение)	Критерий U_2 (p_2 значение)	Критерий U_3 (p_3 значение)
Цервицит	23/46,0 %×	23/46,0 %×	5/12,5 %	665 (p_1 = 0,001)	665 (p_2 = 0,001)	1 250 (p_3 = 1)
Миома матки	9/18,0 %	3/6,0 %×	9/22,5 %	955 (p_1 = 0,6)	835 (p_2 = 0,02)	1 100 (p_3 = 0,1)
Сальпингоофорит	23/46,0 %×	21/42,0 %×	5/12,5 %	665 (p_1 = 0,001)	705 (p_2 = 0,002)	1 200 (p_3 = 0,7)
Эктропион шейки матки	20/40,0 %	20/40,0 %	15/37,5 %	975 (p_1 = 0,81)	975 (p_2 = 0,81)	1 250 (p_3 = 1)
Киста яичника	2/4,0 %	0	1/2,5 %	985 (p_1 = 0,7)	975 (p_2 = 0,26)	1 200 (p_3 = 0,2)
Эндометриоз	2/4,0 %	1/2,0 %	4/10,0 %	940 (p_1 = 0,26)	920 (p_2 = 0,1)	1 225 (p_3 = 0,6)
Не отягощен	8/16,0 %	12/24,0 %	6/15,0 %	990 (p_1 = 0,9)	910 (p_2 = 0,29)	1 150 (p_3 = 0,3)

Примечание: × различия статистически значимы по отношению к данным в контрольной группе при $p < 0,05$; Критерий Манна – Уитни (U1) для показателей I и контрольной групп и значение p1; Критерий U2 для показателей II и контрольной групп и значение p2; Критерий U3 для показателей I и II групп и значение p3.

Цервицит с одинаковой частотой был обнаружен в анамнезе в двух исследовательских группах – 46,0 % ($p < 0,05$). Сальпингоофорит достоверно чаще выявлялся как в группе I у 46,0 %, так и у 42,0 % во второй группе, по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Настоящая беременность в группах I – 34,0 % ($p < 0,05$) и II – 20,0 % была второй по счету. Также одинаково встречались в этих группах, по сравнению с контрольной, первобеременные у 16,0 % (Рисунок 3).

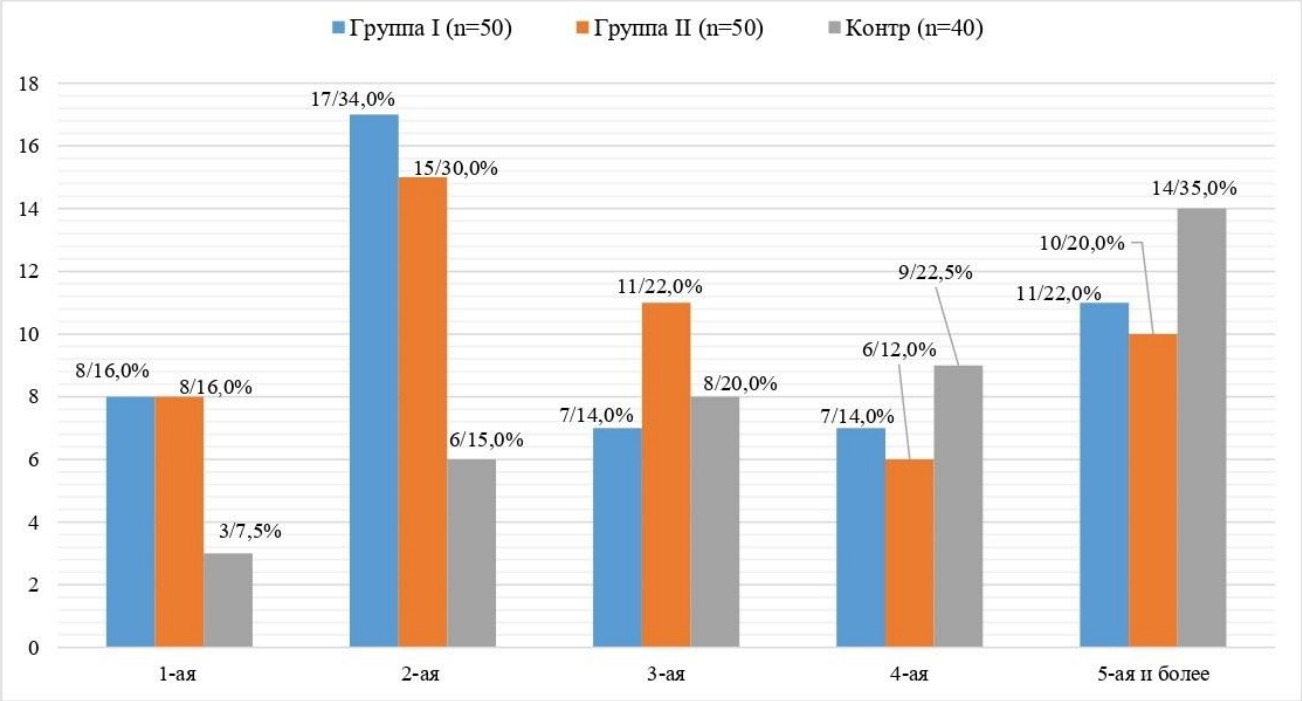

Рисунок 3 – Распределение женщин по количеству беременностей в исследуемых группах

По исходам предыдущих беременностей роды через естественные родовые пути наблюдались в двух группах в 1,9 раза чаще, чем в контрольной (Рисунок 4).

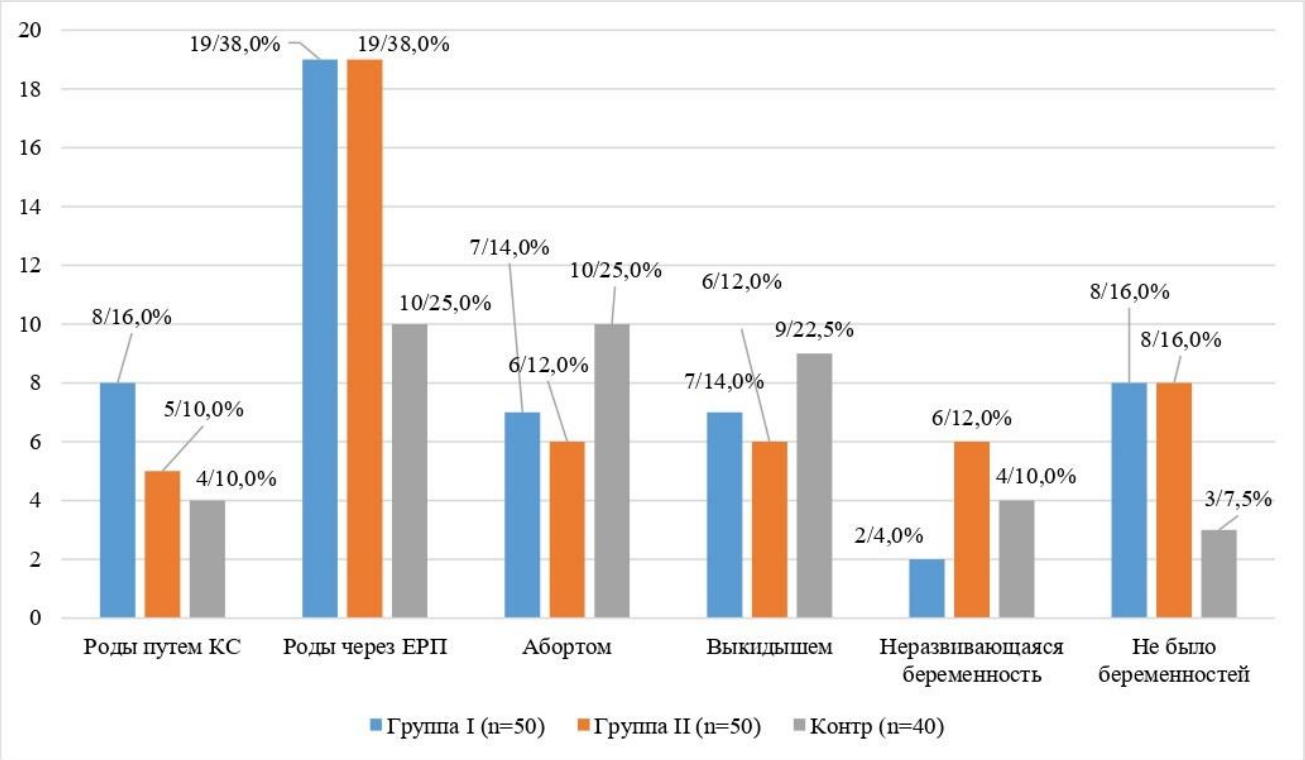

Рисунок 4 – Исходы предыдущих беременностей в исследуемых группах

Также проводился анализ соматического анамнеза, с целью выявления сопутствующей хронической патологии со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной и мочевыделительной систем (Таблица 5).

Таблица 5 – Распределение женщин, включенных в исследование, по соматической патологии

Соматическая патология	Гр. I (n = 50) абс/отн	Гр. II (n = 50) абс/отн	Контрольная группа (n = 40) абс/отн	Критерий U_1 (p_1 значение)	Критерий U_2 (p_2 значение)	Критерий U_3 (p_3 значение)
Со стороны сердечно-сосудистой системы						
Анемия	19/38,0 %	23/46,0 %×	10/25,0 %	870 (p_1 = 0,2)	790 (p_2 = 0,04)	1 150 (p_3 = 0,4)
Гипертоническая болезнь	13/26,0 %×	12/24,0 %×	3/7,5 %	815 (p_1 = 0,02)	835 (p_2 = 0,04)	1 225 (p_3 = 0,8)
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	11/22,0 %×	14/28,0 %×	2/5,0 %	830 (p_1 = 0,02)	770 (p_2 = 0,01)	1 175 (p_3 = 0,5)
Врожденные пороки сердца						
Открытое овальное окно	2/4,0 %	1/2,0 %	0	960 (p_1 = 0,2)	980 (p_2 = 0,37)	1 225 (p_3 = 0,6)
Дефект межпредсердной перегородки	1/2,0 %	2/4,0 %	0	980 (p_1 = 0,37)	960 (p_2 = 0,2)	1 225 (p_3 = 0,6)
Со стороны желудочно-кишечного тракта						
Хронический гастродуоденит	13/26,0 %×	15/30,0 %×	1/2,5 %	765 (p_1 = 0,002)	725 (p_2 = 0,001)	1 200 (p_3 = 0,7)
Хронический гастрит	18/36,0 %×	18/36,0 %×	7/17,5 %	815 (p_1 = 0,05)	815 (p_2 = 0,05)	1 250 (p_3 = 1)
Хронический панкреатит	9/18,0 %×	9/18,0 %×	1/2,5 %	845 (p_1 = 0,02)	845 (p_2 = 0,02)	1250 (p_3 = 1)
Хронический холецистит	7/14,0 %×	7/14,0 %×	1/2,5 %	885 (p_1 = 0,05)	885 (p_2 = 0,05)	1 250 (p_3 = 1)
Язва двенадцатиперстной кишки	4/8,0 %	3/6,0 %	0	920 (p_1 = 0,07)	940 (p_2 = 0,12)	1 225 (p_3 = 0,7)

Продолжение Таблицы 5

Соматическая патология	Гр. I (n = 50) абс/отн	Гр. II (n = 50) абс/отн	Контрольная группа (n = 40) абс/отн	Критерий U_1 (p_1 значение)	Критерий U_2 (p_2 значение)	Критерий U_3 (p_3 значение)
Со стороны желудочно-кишечного тракта						
Дискинезия желчевыводящих путей	6/12,0 %×	5/10,0 %×	0	880 ($p_1 = 0,02$)	900 ($p_2 = 0,04$)	1 225 ($p_3 = 0,8$)
Со стороны мочевыделительной системы						
Хронический цистит	11/22,0 %	10/20,0 %	4/10,0 %	880 ($p_1 = 0,13$)	900 ($p_2 = 0,2$)	1 225 ($p_3 = 0,8$)
Хронический пиелонефрит	8/16,0 %×	12/24,0 %×	1/2,5 %	865 ($p_1 = 0,04$)	785 ($p_2 = 0,004$)	1 150 ($p_3 = 0,3$)
Мочекаменная болезнь	5/10,0 %	8/16,0 %	3/7,5 %	975 ($p_1 = 0,68$)	915 ($p_2 = 0,22$)	1 175 ($p_3 = 0,4$)
Со стороны эндокринной системы						
Аутоиммунный тиреоидит	6/12,0 %×	6/12,0 %×	0	880 ($p_1 = 0,02$)	880 ($p_2 = 0,02$)	1 250 ($p_3 = 1$)
Гипотиреоз	5/10,0 %	4/8,0 %	1/2,5 %	925 ($p_1 = 0,16$)	945 ($p_2 = 0,26$)	1 225 ($p_3 = 0,7$)
Со стороны дыхательной системы						
Хронический тонзиллит	7/14,0 %	8/16,0 %	2/5,0 %	910 ($p_1 = 0,16$)	890 ($p_2 = 0,1$)	1 225 ($p_3 = 0,8$)
Хронический ларингит	6/12,0 %	5/10,0 %	1/2,5 %	905 ($p_1 = 0,1$)	925 ($p_2 = 0,16$)	1 225 ($p_3 = 0,8$)
Бронхиальная астма	5/10,0 %	5/10,0 %	1/2,5 %	925 ($p_1 = 0,16$)	925 ($p_2 = 0,16$)	1 250 ($p_3 = 1$)
Не отягощен	14/28,0 %	17/34,0 %	12/30,0 %	980 ($p_1 = 0,84$)	960 ($p_2 = 0,67$)	1 175 ($p_3 = 0,5$)

Примечание: × различия статистически значимы по отношению к данным в контрольной группе при $p < 0,05$; Критерий Манна – Уитни (U1) для показателей I и контрольной групп и значение p1; Критерий U2 для показателей II и контрольной групп и значение p2; Критерий U3 для показателей I и II групп и значение p3.

При оценке состояния сердечно-сосудистой системы выявлены статистически значимые различия в двух исследовательских группах, по сравнению с контрольной ($p < 0,05$). Гипертоническая болезнь диагностирована у 26,0 % женщин группы I и 24,0 % – группы II. Варикозная болезнь вен нижних конечностей определялась у 22,0 % и 28,0 % соответственно. Анемия встречалась статистически чаще во второй группе – 46,0 % ($p < 0,05$).

Со стороны желудочно-кишечного тракта одинаково часто наблюдались статистически значимые различия в двух исследовательских группах, по сравнению с контрольной. В группах I и II выявляли хронический гастрит у 36,0 %, хронический панкреатит – 18,0 % и хронический холецистит – 14,0 % ($p < 0,05$). При этом группе I хронический гастродуоденит обнаруживали у 26,0 %, во второй группе – 30,0 % ($p < 0,05$), в то время как дискинезия желчевыводящих путей встречалась у 12,0 % и 10,0 % ($p < 0,05$) соответственно.

Также достоверно чаще в данных группах определялся аутоиммунный тиреоидит с равной частотой – 12,0 % ($p < 0,05$). Хронический пиелонефрит наблюдался в группе I – 16,0 %, а во второй группе – 24,0 % ($p < 0,05$).

2.4 Результаты субъективных симптомов со стороны урогенитального и желудочно-кишечного трактов в исследуемых группах

Из результатов, представленных в Таблице 6, видно, что в группах I и II у преобладающей части женщин отмечались жалобы на выделения из половых путей (88,0 % и 82,0 % соответственно) и тянущие боли внизу живота (80,0 % и 88,0 % соответственно), что и послужило главной причиной обращения в лечено-профилактическое учреждение. Данные жалобы диагностировались статистически чаще, по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Таблица 6 – Характеристика субъективных симптомов у пациенток, включенных в исследование

Показатель	Гр. I (n = 50) абс/отн	Гр. II (n = 50) абс/отн	Контрольная группа (n = 40) абс/отн	Критерий U_1 (p_1 значение)	Критерий U_2 (p_2 значение)	Критерий U_3 (p_3 значение)
Тянущие боли внизу живота	40/80,0 %×	44/88,0 %×	0	200 ($p_1 = 0$)	120 ($p_2 = 0$)	1150 ($p_3 = 0,28$)
Выделения из половых путей	44/88,0 %×	41/82,0 %×	0	120 ($p_1 = 0$)	180 ($p_2 = 0$)	1175 ($p_3 = 0,4$)
Рвота	6/12,0 %×	5/10,0 %×	0	880 ($p_1 = 0,02$)	900 ($p_2 = 0,04$)	1225 ($p_3 = 0,75$)
Тошнота	27/54,0 % ×/××	17/34,0 %×	0	460 ($p_1 = 0$)	660 ($p_2 = 0$)	1000 ($p_3 = 0,045$)
Головокружение	21/42,0 %×	19/38,0 %×	3/7,5 %	655 ($p_1 = 0$)	695 ($p_2 = 0$)	1200 ($p_3 = 0,7$)

Примечание: × различия статистически значимы по отношению к данным в контрольной группе при $p < 0,05$; ×× различия статистически значимы по отношению к данным в группе II при $p < 0,05$; Критерий Манна – Уитни (U1) для показателей I и контрольной групп и значение p1; Критерий U2 для показателей II и контрольной групп и значение p2; Критерий U3 для показателей I и II групп и значение p3.

Также проводился сравнительный анализ жалоб со стороны урогенитального тракта между пациентками в группах I и II и с контрольной группой, где беременность прогрессировала (Таблица 7).

Статистические различия были выявлены в группах I и II по отношению к контрольной группе, так, выделения из половых путей отмечались в группе I у 78,0 % и во второй – 60,0 % ($p < 0,05$). Жалобы на гиперемию половых губ в 1,7 раза, дизурические расстройства в 2 раза и наличие запаха во влагалищных выделениях в 1,4 раза встречались чаще в группах I и II, чем в контрольной группе. По другим жалобам значимых различий между группами не обнаружено.

Таблица 7 – Характеристика субъективных симптомов со стороны урогенитального тракта у пациенток, включенных в исследование

Показатель	Гр. I (n = 50) абс/отн	Гр. II (n = 50) абс/отн	Контрольная группа (n = 40) абс/отн	Критерий U_1 (p_1 значение)	Критерий U_2 (p_2 значение)	Критерий U_3 (p_3 значение)
Выделения из половых путей	39/78,0 %×	30/60,0 %×	21/52,5 %	745 ($p_1 = 0,01$)	925 ($p_2 = 0,48$)	1 025 ($p_3 = 0,05$)
Дизурические расстройства	20/40,0 %	17/34,0 %	10/25,0 %	850 ($p_1 = 0,14$)	910 ($p_2 = 0,36$)	1 175 ($p_3 = 0,53$)
Гиперемия половых губ	16/32,0 %	16/32,0 %	9/22,5 %	905 ($p_1 = 0,32$)	905 ($p_2 = 0,32$)	1 250 ($p_3 = 1$)
Зуд в области половых органов	13/26,0 %	16/32,0 %	9/22,5 %	965 ($p_1 = 0,7$)	905 ($p_2 = 0,32$)	1 175 ($p_3 = 0,51$)
Жжение в области половых органов	6/12,0 %	10/20,0 %	4/10,0 %	980 ($p_1 = 0,8$)	900 ($p_2 = 0,2$)	1 150 ($p_3 = 0,28$)
Запах влагалищных выделений	17/34,0 %	17/34,0 %	8/20,0 %	860 ($p_1 = 0,14$)	860 ($p_2 = 0,14$)	1 250 ($p_3 = 1$)

Примечание: × различия статистически значимы по отношению к данным в контрольной группе при $p < 0,05$; Критерий Манна – Уитни (U1) для показателей I и контрольной групп и значение p1; Критерий U2 для показателей II и контрольной групп и значение p2; Критерий U3 для показателей I и II групп и значение p3.

Проанализирован характер выделений из половых путей, т. к. эта жалоба была самой распространенной в группах I и II (Таблица 8).

Таблица 8 – Распределение женщин, включенных в исследование, по характеру выделений из половых путей

Показатель	Гр. I (n = 50) абс/отн	Гр. II (n = 50) абс/отн	Контрольная группа (n = 40) абс/отн	Критерий U_1 (p_1 значение)	Критерий U_2 (p_2 значение)	Критерий U_3 (p_3 значение)
Количество влагалищных выделений						
Скудные	11/22,0 %×	20/40,0 %×	19/47,5 %	745 ($p_1 = 0,011$)	925 ($p_2 = 0,48$)	1 025 ($p_3 = 0,05$)
Умеренные	15/30,0 %	13/26,0 %	12/30,0 %	1000 ($p_1 = 1$)	960 ($p_2 = 0,68$)	1 200 ($p_3 = 0,66$)
Обильные	24/48,0 %×	17/34,0 %	9/22,5 %	745 ($p_1 = 0,013$)	885 ($p_2 = 0,23$)	1 075 ($p_3 = 0,16$)
Цвет влагалищных выделений						
Серо-белые	9/18,0 %	6/12,0 %	5/12,5 %	945 ($p_1 = 0,48$)	995 ($p_2 = 0,94$)	1 175 ($p_3 = 0,4$)
Желто-белые	19/38,0 %	15/30,0 %	13/32,5 %	945 ($p_1 = 0,59$)	975 ($p_2 = 0,8$)	1 150 ($p_3 = 0,4$)
Желто-зеленые	5/10,0 %	7/14,0 %	2/5,0 %	950 ($p_1 = 0,38$)	910 ($p_2 = 0,16$)	1 200 ($p_3 = 0,54$)
Белые	9/18,0 %	15/30,0 %	12/30,0 %	880 ($p_1 = 0,18$)	1000 ($p_2 = 1$)	1 100 ($p_3 = 0,16$)
Слизистые	8/16,0 %	7/14,0 %	8/20,0 %	960 ($p_1 = 0,62$)	940 ($p_2 = 0,45$)	1 225 ($p_3 = 0,78$)
Запах выделений						
Отсутствует	33/66,0 %	33/66,0 %	32/80,0 %	860 ($p_1 = 0,14$)	860 ($p_2 = 0,14$)	1 250 ($p_3 = 1$)
«Рыбный» запах	8/16,0 %×	8/16,0 %×	1/2,5 %	865 ($p_1 = 0,035$)	865 ($p_2 = 0,035$)	1 250 ($p_3 = 1$)
Кислый	3/6,0 %	6/12,0 %	5/12,5 %	935 ($p_1 = 0,28$)	995 ($p_2 = 0,94$)	1 175 ($p_3 = 0,3$)

Продолжение Таблицы 8

Показатель	Гр. I (n = 50) абс/отн	Гр. II (n = 50) абс/отн	Контрольная группа (n = 40) абс/отн	Критерий U_1 (p_1 значение)	Критерий U_2 (p_2 значение)	Критерий U_3 (p_3 значение)
Запах выделений						
Неприятный	6/12,0 %	3/6,0 %	2/5,0 %	930 ($p_1 = 0,25$)	990 ($p_2 = 0,84$)	1 175 ($p_3 = 0,3$)

Примечание: × различия статистически значимы по отношению к данным в контрольной группе при $p < 0,05$; Критерий Манна – Уитни (U1) для показателей I и контрольной групп и значение p1; Критерий U2 для показателей II и контрольной групп и значение p2; Критерий U3 для показателей I и II групп и значение p3.

В группе I, в сравнении с контрольной группой, по количеству влагалищные выделения были обильными – 48,0 % ($p < 0,05$), по цвету в 1,17 раза чаще были желто-белыми (38,0 %), а на «рыбный» запах указывали 16,0 % ($p < 0,05$).

Во II и контрольной группах по объему вагинальные выделения были скудными у 40,0 % и 47,5 % ($p < 0,05$) соответственно. По цвету выделений значимых различий не выявлено, одинаково в двух группах встречались как белые (30,0 % и 30,0 % соответственно), так и желто-белые (30,0 % и 32,5 % соответственно). В контрольной группе у 80,0 % запах выделений отсутствовал, в то время как в группе II отмечали наличие «рыбного» запаха 16,0 % ($p < 0,05$).

Особое внимание обращали на наличие жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта (Таблица 9).

Таблица 9 – Характеристика субъективных симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта у пациенток, включенных в исследование

Показатель	Гр. I (n = 50) абс/отн	Гр. II (n = 50) абс/отн	Контрольная группа (n = 40) абс/отн	Критерий U_1 (p_1 значение)	Критерий U_2 (p_2 значение)	Критерий U_3 (p_3 значение)
Чувство дискомфорта в животе	29/58,0 %×	25/50,0 %×	12/30,0 %	720 (p_1 = 0,008)	720 (p_2 = 0,008)	800 (p_3 = 0,06)
Вздутие живота	23/46,0 %×	27/54,0 %×	10/25,0 %	790 (p_1 = 0,04)	710 (p_2 = 0,006)	1 150 (p_3 = 0,43)
Боли в животе	8/16,0 %	11/22,0 %	7/17,5 %	985 (p_1 = 0,85)	955 (p_2 = 0,6)	1 175 (p_3 = 0,45)
Изжога	15/30,0 %	13/26,0 %	10/25,0 %	950 (p_1 = 0,6)	990 (p_2 = 0,91)	1 200 (p_3 = 0,66)
Отрыжка	14/28,0 %	14/28,0 %	8/20,0 %	920 (p_1 = 0,38)	920 (p_2 = 0,38)	1 250 (p_3 = 1)
Снижение аппетита	26/52,0 %×	30/60,0 %×	12/30,0 %	780 (p_1 = 0,037)	700 (p_2 = 0,005)	1 150 (p_3 = 0,42)
Кожные аллергические реакции (сыпь, зуд)	7/14,0 %	9/18,0 %	5/12,5 %	985 (p_1 = 0,84)	945 (p_2 = 0,48)	1 200 (p_3 = 0,59)
Запоры	24/48,0 %×	24/48,0 %×	11/27,5 %	795 (p_1 = 0,049)	795 (p_2 = 0,049)	1 250 (p_3 = 1)
Гиповитаминоз (ломкость и выпадение волос, сухость кожных покровов, шелушение губ, трещины на углах рта)	13/26,0 %	11/22,0 %	7/17,5 %	915 (p_1 = 0,34)	955 (p_2 = 0,6)	1 200 (p_3 = 0,64)

Продолжение Таблицы 9

Показатель	Гр. I (n = 50) абс/отн	Гр. II (n = 50) абс/отн	Контрольная группа (n = 40) абс/отн	Критерий U_1 (p_1 значение)	Критерий U_2 (p_2 значение)	Критерий U_3 (p_3 значение)
Диарея	13/26,0 %	19/38,0 %	11/27,5 %	985 ($p_1 = 0,87$)	895 ($p_2 = 0,3$)	1 100 ($p_3 = 0,2$)
До 2 раз в сутки	5/10,0 %	3/6,0 %	5/12,5 %	975 ($p_1 = 0,71$)	935 ($p_2 = 0,28$)	1 200 ($p_3 = 0,46$)
До 4 раз в сутки	5/10,0 %	12/24,0 %	4/10,0 %	1 000 ($p_1 = 1$)	860 ($p_2 = 0,09$)	1 075 ($p_3 = 0,06$)
От 5 раз и больше в сутки	3/6,0 %	4/8,0 %	2/5,0 %	990 ($p_1 = 0,84$)	970 ($p_2 = 0,57$)	1 225 ($p_3 = 0,7$)
Неоднородная окраска каловых масс	24/48,0 %×	24/48,0 %×	16/40,0 %	795 ($p_1 = 0,049$)	795 ($p_2 = 0,049$)	1 250 ($p_3 = 1$)
Снижение массы тела	7/14,0 %	7/14,0 %	4/10,0 %	960 ($p_1 = 0,57$)	960 ($p_2 = 0,57$)	1250 ($p_3 = 1$)
До 5 кг	2/4,0 %	1/2,0 %	1/2,5 %	985 ($p_1 = 0,7$)	995 ($p_2 = 0,87$)	1 225 ($p_3 = 0,56$)
До 10 кг	2/4,0 %	5/10,0 %	2/5,0 %	990 ($p_1 = 0,82$)	950 ($p_2 = 0,38$)	1 175 ($p_3 = 0,24$)
До 15 кг	3/6,0 %	1/2,0 %	1/2,5 %	965 ($p_1 = 0,43$)	995 ($p_2 = 0,87$)	1 200 ($p_3 = 0,31$)

Примечание: ×различия статистически значимы по отношению к данным в контрольной группе при $p < 0,05$; Критерий Манна – Уитни (U_1) для показателей I и контрольной групп и значение p_1; Критерий U_2 для показателей II и контрольной групп и значение p_2; Критерий U_3 для показателей I и II групп и значение p_3.

В группах I и II чаще встречались жалобы на снижение аппетита (52,0 %, 60,0 %) $p < 0,05$, вздутие (46,0 %, 54,0 %) $p < 0,05$ и чувство дискомфорта в животе (58,0 %, 50,0 %) $p < 0,05$, по сравнению с контрольной группой.

С одинаковой частотой как в группе I, так во второй наблюдались запоры – 48,0 % $p < 0,05$, неоднородная окраска каловых масс – 48,0 % $p < 0,05$, снижение

массы тела – 14,0 % и отрыжка – 28,0 %.

Также женщины группы I отмечали наличие в большинстве случаев изжоги – 30,0 % и признаков гиповитаминоза – 26,0 %, а именно ломкость и выпадение волос, сухость кожных покровов, шелушение губ и трещины на углах рта. А во второй группе наиболее часто у 38,0 % присутствовала диарея до 4 раз в сутки у 24,0 %.

2.5 Результаты клинических показателей в сравнимых группах

Проводился анализ клинических данных в трех сравниваемых группах после оценки субъективных симптомов и анамнеза. Для выявления клинических симптомов неразвивающейся беременности выполнялась оценка состояния матки на наличие тонуса и соответствие размеров матки сроку беременности. Также оценивалось состояние шейки матки на выявления открытия и наличия проходимости наружного зева. Учитывалось наличие тахикардии, одышки и повышения температуры тела (субфебрильная и фебрильная лихорадка). Результаты исследования представлены в Таблице 10.

Таблица 10 – Результаты гинекологического и физикального осмотров в исследуемых группах

Клинический признак	Гр. I (n = 50) абс/отн	Гр. II (n = 50) абс/отн	Контрольная группа (n = 40) абс/отн	Критерий U_1 (p_1 значение)	Критерий U_2 (p_2 значение)	Критерий U_3 (p_3 значение)
Общее состояние пациенток						
Тахикардия	31/62,0 %×	33/66,0 %×	11/27,5 %	655 ($p_1 = 0,01$)	615 ($p_2 = 0$)	1 200 ($p_3 = 0,68$)
Тахипноэ	30/60,0 %×	32/64,0 %×	11/27,5 %	675 ($p_1 = 0,02$)	635 ($p_2 = 0,001$)	1 200 ($p_3 = 0,68$)

Продолжение Таблицы 10

Клинический признак	Гр. I (n = 50) абс/отн	Гр. II (n = 50) абс/отн	Контрольная группа (n = 40) абс/отн	Критерий U_1 (p_1 значение)	Критерий U_2 (p_2 значение)	Критерий U_3 (p_3 значение)
Состояние матки						
В тонусе	32/64,0 %×	35/70,0 %×	0	360 ($p_1 = 0$)	300 ($p_2 = 0$)	1 175 ($p_3 = 0,53$)
Не в тонусе	16/32,0 %×	15/30,0 %×	40/100,0 %	320 ($p_1 = 0$)	300 ($p_2 = 0$)	1 225 ($p_3 = 0,83$)
Соответствует размерами сроку беременности	16/32,0 %×	17/34,0 %×	40/100,0 %	320 ($p_1 = 0$)	340 ($p_2 = 0$)	1 225 ($p_3 = 0,83$)
Несоответствует размерами сроку беременности	34/68,0 %×	33/66,0 %×	0	320 ($p_1 = 0$)	340 ($p_2 = 0$)	1 225 ($p_3 = 0,83$)
Состояние шейки матки						
Наружный зев закрыт	24/48,0 %×	21/42,0 %×	40/100,0 %	480 ($p_1 = 0$)	420 ($p_2 = 0$)	1 175 ($p_3 = 0,55$)
Наружный зев приоткрыт	26/52,0 %×	28/56,0 %×	0	480 ($p_1 = 0$)	440 ($p_2 = 0$)	1 200 ($p_3 = 0,69$)
Пропускает кончик 1 п/п	11/22,0 %×	13/26,0 %×	0	780 ($p_1 = 0,02$)	740 ($p_2 = 0,001$)	1 200 ($p_3 = 0,64$)
Проходим для 1 п/п	15/30,0 %×	15/30,0 %×	0	700 ($p_1 = 0$)	700 ($p_2 = 0$)	1 250 ($p_3 = 1$)

Примечание: × различия статистически значимы по отношению к данным в контрольной группе при $p < 0,05$; Критерий Манна – Уитни (U1) для показателей I и контрольной групп и значение p1; Критерий U2 для показателей II и контрольной групп и значение p2; Критерий U3 для показателей I и II групп и значение p3.

При гинекологическом осмотре в двух исследовательских группах чаще наблюдался тонус (64,0 % и 70,0 % соответственно) и несоответствия размеров матки (68,0 % и 66,0 % соответственно) ($p < 0,05$). В то время как в контрольной группе абсолютно у всех матка соответствовала сроку беременности и

отсутствовал тонус ($p < 0,05$).

При оценке состояния шейки матки в группах I и II обнаружено, что наружный зев приоткрыт (52,0 % и 56,0 % соответственно), проходим для кончика 1 поперечного пальца (п/п) (22,0 %, 26,0 %) или для целого 1 п/п (с одинаковой частотой в двух группах 30,0 %) ($p < 0,05$). В контрольной группе наружный зев был закрыт – 100,0 % ($p < 0,05$).

При анализе общего состояния тахикардия определялась в первой группе у 62,0 % обследованных, во второй – 66,0 %, а тахипноэ – 60,0 % и 64,0 %, соответственно ($p < 0,05$).

Также выполнен анализ полученных результатов осмотра в зеркалах, был зарегистрирован характер выделений из урогенитального тракта и произведена оценка состояния слизистых оболочек влагалища (Таблица 11).

Анализ клинической симптоматики у женщин групп I и II показал, что по количеству влагалищные выделения были в основном обильными (52,0 % и 44,0 % соответственно), а по цветам – желто-белыми (34,0 % и 40,0 % соответственно), желто-зелеными – (16,0 % и 14,0 % соответственно) и серо-белыми – (24,0 % и 26,0 % соответственно) ($p < 0,05$). По характеру выделения были пенистыми (38,0 % и 32,0 % соответственно), негомогенной консистенции (88,0 % и 78,0 % соответственно) и имели творожистые включения (20,0 % и 28,0 % соответственно) ($p < 0,05$). При этом от них также исходил неприятный запах (56,0 % и 52,0 % соответственно) ($p < 0,05$).

Таблица 11 – Результаты осмотра в зеркалах в исследуемых группах

Показатель	Гр. I (n = 50) абс/отн	Гр. II (n = 50) абс/отн	Контрольная группа (n = 40) абс/отн	Критерий U_1 (p_1 значение)	Критерий U_2 (p_2 значение)	Критерий U_3 (p_3 значение)
Количество выделений						
Скудные	7/14,0 %×	4/8,0 %×	19/47,5 %	665 ($p_1 = 0,001$)	605 ($p_2 = 0$)	1 150 ($p_3 = 0,43$)
Умеренные	17/34,0 %	24/48,0 %	12/30,0 %	960 ($p_1 = 0,69$)	820 ($p_2 = 0,09$)	1 075 ($p_3 = 0,16$)
Обильные	26/52,0 %×	22/44,0 %×	9/22,5 %	705 ($p_1 = 0,005$)	785 ($p_2 = 0,03$)	1 175 ($p_3 = 0,34$)
Запах и цвет выделений						
Запах	28/56,0 %×	26/52,0 %×	7/17,5 %	615 ($p_1 = 0$)	655 ($p_2 = 0,001$)	1 200 ($p_3 = 0,69$)
Желто-белые	17/34,0 %×	20/40,0 %×	3/7,5 %	718,5 ($p_1 = 0,003$)	660 ($p_2 = 0,001$)	1 175 ($p_3 = 0,54$)
Желто-зеленые	8/16,0 %×	7/14,0 %×	0	840 ($p_1 = 0,008$)	860 ($p_2 = 0,11$)	1 225 ($p_3 = 0,78$)
Серо-белые	12/24,0 %×	13/26,0 %×	0	760 ($p_1 = 0,001$)	740 ($p_2 = 0,014$)	1 225 ($p_3 = 0,82$)
Белые	6/12,0 %×	4/8,0 %×	21/52,5 %	595 ($p_1 = 0$)	555 ($p_2 = 0$)	1 200 ($p_3 = 0,51$)
Слизистые	7/14,0 %×	6/12,0 %×	16/40,0 %	740 ($p_1 = 0,005$)	720 ($p_2 = 0,002$)	1 225 ($p_3 = 0,77$)
Гомогенность выделений						
Пенистые	19/38,0 %×	16/32,0 %×	3/7,5 %	695 ($p_1 = 0,001$)	755 ($p_2 = 0,005$)	1 175 ($p_3 = 0,53$)
Наличие творожистых включений	10/20,0 %	14/28,0 %×	4/10,0 %	900 ($p_1 = 0,2$)	820 ($p_2 = 0,04$)	1 150 ($p_3 = 0,35$)
Гомогенные	6/12,0 %×	11/22,0 %×	27/67,5 %	445 ($p_1 = 0$)	545 ($p_2 = 0$)	1 125 ($p_3 = 0,19$)

Продолжение Таблицы 11

Показатель	Гр. I (n = 50) абс/отн	Гр. II (n = 50) абс/отн	Контрольная группа (n = 40) абс/отн	Критерий U_1 (p_1 значение)	Критерий U_2 (p_2 значение)	Критерий U_3 (p_3 значение)
Негомогенные	44/88,0 %×	39/78,0 %×	13/32,5 %	445 ($p_1 = 0$)	545 ($p_2 = 0$)	1 125 ($p_3 = 0,19$)
Отечность и гиперемия слизистой						
Экзоцервикса и/или наружного зева шейки матки	23/46,0 %×	25/50,0 %×	5/12,5 %	665 ($p_1 = 0,001$)	625 ($p_2 = 0$)	1 200 ($p_3 = 0,69$)
Влагалища	26/52,0 %×	35/70,0 %×	8/20,0 %	680 ($p_1 = 0,002$)	500 ($p_2 = 0$)	1 025 ($p_3 = 0,07$)
Вульвы	20/40,0 %×	19/38,0 %×	4/10,0 %	700 ($p_1 = 0,001$)	720 ($p_2 = 0,003$)	1 225 ($p_3 = 0,84$)

Примечание: × различия статистически значимы по отношению к данным в контрольной группе при $p < 0,05$; Критерий Манна – Уитни (U1) для показателей I и контрольной групп и значение p1; Критерий U2 для показателей II и контрольной групп и значение p2; Критерий U3 для показателей I и II групп и значение p3.

При осмотре в зеркалах в контрольной группе отмечались в основном выделения слизистого характера – 40,0 %, белого цвета – 52,5 % ($p < 0,05$) и гомогенной консистенции – 67,5 % ($p < 0,05$).

Следует отметить, что клинические проявления воспаления также диагностировались у больных в группах I и II в виде отечности и гиперемии слизистой наружного зева шейки матки (46,0 % и 50,0 % соответственно), влагалища (52,0 % и 70,0 % соответственно) и вульвы (40,0 % и 38,0 % соответственно).

Таким образом, клинические признаки воспаления в группах I и II регистрировали в результате увеличения объема выделений из половых путей, изменения их запаха и цвета, отечности и гиперемии слизистой эктоцервикса, влагалища и вульвы.

2.6 Результаты лабораторных показателей в исследуемых группах

2.6.1 Оценка показателей клинического анализа крови

Выполнялась оценка некоторых показателей клинического анализа крови, которые указывали на наличие воспаления (лейкоциты больше $9{,}0 \times 10^9$/л, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) больше 15,0 мм/ч и С-реактивный белок (СРБ) больше 5,0 мг/л) и анемии (легкой степени тяжести Hb 110–90 г/л и средней степени тяжести Hb 90–70 г/л), что более детально представлено в Таблице 12.

Таблица 12 – Результаты показателей клинического анализа крови в исследуемых группах

Показатель	Гр. I (n = 50) абс/отн	Гр. II (n = 50) абс/отн	Контрольная группа (n = 40) абс/отн	Критерий U_1 (p_1 значение)	Критерий U_2 (p_2 значение)	Критерий U_3 (p_3 значение)
Гемоглобин (Hb, г/л)						
Hb > 110 г/л	34/68,0 %	27/54,0 %	30/75,0 %	919 ($p_1 = 0{,}51$)	891 ($p_2 = 0{,}36$)	1 179,5 ($p_3 = 0{,}62$)
Hb 110–90 г/л	14/28,0 %	20/40,0 %×	8/20,0 %	908,5 ($p_1 = 0{,}32$)	763 ($p_2 = 0{,}02$)	1 083 ($p_3 = 0{,}17$)
Hb 90–70 г/л	2/4,0 %	3/6,0 %	2/5,0 %	989,5 ($p_1 = 0{,}81$)	990,5 ($p_2 = 0{,}85$)	1 225 ($p_3 = 0{,}65$)
Лейкоциты (Leu,109/л)						
Leu 4,1–9,0 $\times 10^9$/л	11/22,0 %×	12/24,0 %×	19/47,5 %	773,5 ($p_1 = 0{,}03$)	790 ($p_2 = 0{,}04$)	1229 ($p_3 = 0{,}84$)
Leu 9,1–20,0 $\times 10^9$/л	38/76,0 %×	34/68,0 %	20/50,0 %	740 ($p_1 = 0{,}03$)	829,5 ($p_2 = 0{,}15$)	1124 ($p_3 = 0{,}38$)
Скорость оседание эритроцитов (СОЭ, мм/ч)						
СОЭ до 15,0 мм/ч	19/38,0 %×	22/44,0 %×	29/72,5 %	562 ($p_1 = 0$)	625,5 ($p_2 = 0{,}001$)	1 160,5 ($p_3 = 0{,}49$)

Продолжение Таблицы 12

Показатель	Гр. I (n = 50) абс/отн	Гр. II (n = 50) абс/отн	Контрольная группа (n = 40) абс/отн	Критерий U_1 (p_1 значение)	Критерий U_2 (p_2 значение)	Критерий U_3 (p_3 значение)
СОЭ > 15,1 мм/ч	31/62,0 %×	28/56,0 %×	11/27,5 %	613 ($p_1 = 0,001$)	683,5 ($p_2 = 0,004$)	1 147 ($p_3 = 0,46$)
С-реактивный белок (СРБ, мг/л)						
СРБ до 5,0 мг/л	6/12,0 %×	4/8,0 %×	20/50,0 %	631 ($p_1 = 0$)	602 ($p_2 = 0$)	1204 ($p_3 = 0,54$)
СРБ > 5,1 мг/л	39/78,0 %×	45/90,0 %×	11/27,5 %	292,5 ($p_1 = 0$)	172,5 ($p_2 = 0$)	1148 ($p_3 = 0,48$)

Примечание: × различия статистически значимы по отношению к данным в контрольной группе при $p < 0,05$; Критерий Манна – Уитни (U1) для показателей I и контрольной групп и значение p1; Критерий U2 для показателей II и контрольной групп и значение p2; Критерий U3 для показателей I и II групп и значение p3.

В сравниваемых группах диагностировали умеренный лейкоцитоз (9,1–20,0 × 10^9/л) у 76,0 % ($p < 0,05$) первой группы, группы II – 68,0 % и контрольной – 50,0 %. При этом достоверно чаще в контрольной группе по сравнению с группами I и II обнаруживали лейкоциты в пределах нормы – 47,5 % ($p < 0,05$).

С-реактивный белок больше 5,1 мг/л наблюдался у 78,0 % женщин первой группы и во второй – 90,0 % ($p < 0,05$). Скорость оседания эритроцитов была ускорена в группах I и II у 62,0 % и 56,0 % соответственно.

В контрольной группе показатели СОЭ и СРБ находились в пределах нормы у 72,5 % и 50,0 % ($p < 0,05$) соответственно.

В первой группе, как и во второй, статистически чаще диагностировалась анемия легкой степени тяжести у 28,0 % и 40,0 % ($p < 0,05$) соответственно. В то время в контрольной группе гемоглобин определялся в значениях больше 110 г/л у 75,0 % женщин.

2.6.2 Результаты молекулярно-генетического метода исследования микробиоты влагалища

Исследование влагалищного отделяемого выполнялось с помощью молекулярно-генетическое метода ПЦР-РВ «Фемофлор-16», что позволило определить количественный и качественный состав аэробных и анаэробных микроорганизмов, Candida spp., Ureaplasma spp., M. hominis в диагностическом значимом титре (Таблицы 13 и 14).

Таблица 13 – Результаты состояния влагалищной микробиоты в исследуемых группах полученные с помощью ПЦР – РВ «Фемофлор-16»

Состояние микробиоты влагалища	Гр. I (n = 50) абс/отн	Гр. II (n = 50) абс/отн	Контрольная группа (n = 40) абс/отн	Критерий U_1 (p_1 значение)	Критерий U_2 (p_2 значение)	Критерий U_3 (p_3 значение)
Нормоценоз	13/26,0 %×	12/24,0 %×	23/57,5 %	685 (p_1 = 0,003)	665 (p_2 = 0,001)	1 225 (p_3 = 0,82)
Условный нормоценоз	4/8,0 %	4/8,0 %	7/17,5 %	905 (p_1 = 0,17)	905 (p_2 = 0,17)	1 250 (p_3 = 1)
Абсолютный нормоценоз	9/18,0 %×	8/16,0 %×	16/40,0 %	780 (p_1 = 0,21)	760 (p_2 = 0,01)	1 225 (p_3 = 0,8)
Дисбиоз	37/74,0 %×	38/76,0 %×	17/42,5 %	685 (p_1 = 0,003)	665 (p_2 = 0,001)	1 225 (p_3 = 0,82)
Умеренный анаэробный дисбиоз	12/24,0 %	14/28,0 %	6/15,0 %	910 (p_1 = 0,29)	870 (p_2 = 0,14)	1 200 (p_3 = 0,65)
Выраженный анаэробный дисбиоз	15/30,0 %×	14/28,0 %×	4/10,0 %	800 (p_1 = 0,02)	820 (p_2 = 0,035)	1 225 (p_3 = 0,83)
Умеренный аэробный дисбиоз	5/10,0 %	5/10,0 %	3/7,5 %	975 (p_1 = 0,68)	975 (p_2 = 0,68)	1 250 (p_3 = 1)

Продолжение Таблицы 13

Состояние микробиоты влагалища	Гр. I (n = 50) абс/отн	Гр. II (n = 50) абс/отн	Контрольная группа (n = 40) абс/отн	Критерий U_1 (p_1 значение)	Критерий U_2 (p_2 значение)	Критерий U_3 (p_3 значение)
Выраженный аэробный дисбиоз	1/2,0 %	1/2,0 %	1/2,5 %	995 ($p_1 = 0,87$)	995 ($p_2 = 0,87$)	1 250 ($p_3 = 1$)
Выраженный смешанный дисбиоз	4/8,0 %	4/8,0 %	3/7,5 %	995 ($p_1 = 0,93$)	995 ($p_2 = 0,93$)	1 250 ($p_3 = 1$)

Примечание: × различия статистически значимы по отношению к данным в контрольной группе при $p < 0,05$; Критерий Манна – Уитни (U1) для показателей I и контрольной групп и значение p1; Критерий U2 для показателей II и контрольной групп и значение p2; Критерий U3 для показателей I и II групп и значение p3.

Из результатов, представленных в Таблице 13, видно, что при оценке состояния вагинальной микробиоты в исследовательских группах чаще выявляли дисбиозы влагалища (74,0 % и 76,0 % соответственно) $p < 0,05$, в основном умеренные (24,0 %, 28,0 %) и выраженные (30,0 %, 28,0 %) ($p < 0,05$) анаэробные дисбиозы. Кроме того, с одинаковой частотой в этих группах встречали и умеренные аэробные дисбиозы – 10,0 %.

В контрольной группе определялся преимущественно нормоценоз – 57,5 % $p < 0,05$, а именно абсолютный – 40,0 % $p < 0,05$.

При дисбиозах влагалища достоверно чаще обнаруживали как анаэробные, так и аэробные микроорганизмы. преимущественно в высоком диагностическом значимом титре ($> 10^4$ ГЭ/мл), что и представлено в Таблице 14.

В двух исследовательских группах, по сравнению с контрольной, в высоких титрах ($> 10^4$ ГЭ/мл) обнаруживали Streptococcus spp. – 24,0 % и 34,0 % ($p < 0,05$); Lachnobacterium spp., Clostridium spp. – 34,0 % и 40,0 % ($p < 0,05$); Megasphaera spp., Veillonella spp., Dialister spp. – 48,0 % и 60,0 % ($p < 0,05$). С одинаковой частотой в этих группах встречали A. vaginae – 24,0 % и Leptotrichia spp.,

Sneathia spp., Fusobacterium spp. – 10,0 % (> 10^4 ГЭ/мл).

Таблица 14 – Результаты количественного и качественного состава вагинальной микробиоты в исследуемых группах (Lg10 в ГЭ/мл)

Микроорганизмы влагалища		Гр. I (n = 50)		Гр. II (n = 50)		Контрольная группа (n = 40)	
		абс/отн	M ± σ	абс/отн	M ± σ	абс/отн	M ± σ
Lactobacillus spp.	> 10^7 ГЭ/мл	13/26,0 %×	7,5 ± 0,3	13/26,0 %×	7,5 ± 0,4	21/52,5 %	7,9 ± 0,6
	< 10^7 ГЭ/мл	37/74,0 %	5,3 ± 1,6	37/74,0 %	5,2 ± 1,6	19/47,5 %	4,8 ± 1,9
Streptococcus spp.	> 10^4 ГЭ/мл	12/24,0 %×	5,4 ± 0,9	17/34,0 %×	5,5 ± 1,0	7/17,5 %	6,4 ± 1,0
	< 10^4 ГЭ/мл	38/76,0 %	0,5 ± 1,2	33/66,0 %	0,7 ± 1,4	33/82,5 %	0,3 ± 0,9
Enterobacteriaceae spp.	> 10^4 ГЭ/мл	10/20,0 %	5,0 ± 0,8	11/22,0 %	5,0 ± 0,9	6/15,0 %	5,8 ± 1,1
	< 10^4 ГЭ/мл	40/80,0 %	1,5 ± 1,7	39/78,0 %×	1,4 ± 1,7	34/85,0 %	2,1 ± 1,6
Staphylococcus spp.	> 10^4 ГЭ/мл	7/14,0 %	4,8 ± 0,8	8/16,0 %	4,5 ± 0,6	6/15,0 %	5,0 ± 0,5
	< 10^4 ГЭ/мл	43/86,0 %	1,2 ± 1,6	42/84,0 %	1,7 ± 1,7	34/85,0 %	1,8 ± 1,8
Sneathia spp., Fusobacterium spp., Leptotrichia spp.	> 10^4 ГЭ/мл	5/10,0 %	5,1 ± 0,9	5/10,0 %	6,2 ± 1,3	1/2,5 %	5,6
	< 10^4 ГЭ/мл	45/90,0 %	0,2 ± 0,9	45/90,0 %	0,2 ± 0,8	39/97,5 %	0
G.vaginalis, P. bivia, Porphyromonas spp.	> 10^6 ГЭ/мл	24/48,0 % ×/××	6,7 ± 0,5	19/38,0 % ×	7,1 ± 0,7	5/12,5 %	6,3 ± 0,2
	< 10^6 ГЭ/мл	26/52,0 %	2,6 ± 2,0	31/62,0 %	3,2 ± 2,0	35/87,5 %	3,5 ± 1,8

Продолжение Таблицы 14

Микроорганизмы влагалища		Гр. I (n = 50)		Гр. II (n = 50)		Контрольная группа (n = 40)	
		абс/отн	M ± σ	абс/отн	M ± σ	абс/отн	M ± σ
Dialister spp., Megasphaera spp., Veillonella spp.	> 10^3 ГЭ/мл	24/48,0 % ×	4,7 ± 1,3	30/60,0 % ×	4,8 ± 1,5	15/37,5 %	3,9 ± 0,8
	< 10^3 ГЭ/мл	26/52,0 %	0,1 ± 0,6	20/40,0 % ×	0	25/62,5 %	0,5 ± 1,0
Eubacterium spp.	> 10^4 ГЭ/мл	33/66,0 % ×/××	5,3 ± 0,8	36/72,0 % ×	6,1 ± 1,0	17/42,5 %	4,8 ± 0,7
	< 10^4 ГЭ/мл	17/34,0 % ×	1,2 ± 1,7	14/28,0 %	1,7 ± 1,8	23/57,5 %	2,5 ± 1,4
Lachnobacterium spp., Clostridium spp.	> 10^4 ГЭ/мл	17/34,0 % ×	4,8 ± 0,6	20/40,0 % ×	4,9 ± 1,0	14/35,0 %	4,3 ± 0,2
	< 10^4 ГЭ/мл	33/66,0 %	1,8 ± 1,8	30/60,0 %	2,4 ± 1,6	26/65,0 %	2,5 ± 1,6
Peptostreptococcus spp.	> 10^4 ГЭ/мл	20/40,0 % ×/××	4,7 ± 0,4	14/28,0 % ×	5,3 ± 0,9	6/15,0 %	4,2 ± 0,3
	< 10^4 ГЭ/мл	30/60,0 %	0,7 ± 1,3	36/72,0 %	0,8 ± 1,5	34/85,0 %	1,2 ± 1,6
Mobiluncus spp., Corynebacterium spp.	> 10^4 ГЭ/мл	10/20,0 %	5,4 ± 1,1	13/26,0 %	5,0 ± 0,7	9/22,5 %	5,0 ± 0,9
	< 10^4 ГЭ/мл	40/80,0 % ××	0,7 ± 1,4	37/74,0 %	1,4 ± 1,7	31/77,5 %	1,0 ± 1,5
A.vaginae	> 10^4 ГЭ/мл	12/24,0 %	5,7 ± 1,0	12/24,0 %	6,2 ± 1,5	5/12,5 %	5,6 ± 1,3
	< 10^4 ГЭ/мл	38/76,0 %	1,0 ± 1,3	38/76,0 %	1,2 ± 1,2	35/87,5 %	1,3 ± 1,1
Candida spp.	> 10^4 ГЭ/мл	9/18,0 %	5,1 ± 0,8	11/22,0 %	5,0 ± 0,7	10/25,0 %	5,1 ± 0,5
	< 10^4 ГЭ/мл	41/82,0 %	0,6 ± 1,3	39/78,0 %	0,7 ± 1,4	30/75,0 %	0,5 ± 1,2

Окончание Таблицы 14

Микроорганизмы влагалища		Гр. I (n = 50)		Гр. II (n = 50)		Контрольная группа (n = 40)	
		абс/отн	M ± σ	абс/отн	M ± σ	абс/отн	M ± σ
Mycoplasma hominis	> 10^4 ГЭ/мл	0	0	0	0	0	0
	< 10^4 ГЭ/мл	50/100,0 %	0,2 ± 0,7	50/100,0 %	0,1 ± 0,5	40/100,0 %	0,2 ± 0,6
Ureaplasma spp.	> 10^4 ГЭ/мл	9/18,0 %	5,2 ± 0,4	18/36,0 %	5,1 ± 0,5	7/17,5 %	4,8 ± 0,8
	< 10^4 ГЭ/мл	41/82,0 %	0,9 ± 1,4	32/64,0 %	0,7 ± 1,2	33/82,5 %	0,9 ± 1,4

Примечание: × различия статистически значимы по отношению к данным в контрольной группе при $p < 0,05$; ××различия статистически значимы по отношению к данным в группе II при $p < 0,05$; M – среднее значение (10 в); σ – стандартное отклонение.

В низком диагностическом титре (< 10^4 ГЭ/мл) в группе I, в отличие от второй, определяли Corynebacterium spp., Mobiluncus spp. – 80,0 % ($p < 0,05$). Также преимущественно в данной группе выявляли Candida spp. – 82,0 % (< 10^4 ГЭ/мл); Staphylococcus spp. – 86,0 % (< 10^4 ГЭ/мл).

Eubacterium spp. – 66,0 %; Porphyromonas spp., G. vaginalis, P. bivia – 48,0 % и Peptostreptococcus spp. – 40,0 % $p < 0,05$ в высоких диагностических титрах обнаруживали в первой группе, в отличие от контрольной.

Во второй группе в высоком диагностическом титре достоверно чаще ($p < 0,05$) присутствовали Eubacterium spp. – 72,0 %; Porphyromonas spp., G. vaginalis, P. bivia – 38,0 % и Peptostreptococcus spp. – 28,0 % в отличие от контрольной группы.

В отличие от контрольной группы, во второй статистически чаще регистрировали в низком титре (< 10^4 ГЭ/мл) Enterobacteriaceae spp. – 78,0 %.

В высоком диагностическом титре (> 10^6 ГЭ/мл) в группе II определяли в основном Staphylococcus spp. – 16,0 %; Enterobacteriaceae spp. – 22,0 %; Corynebacterium spp., Mobiluncus spp. – 26,0 % и Ureaplasma spp. – 36,0 %

(> 10^4 ГЭ/мл).

В контрольной группе, в отличие от двух исследовательских, в высоком титре выявляли Lactobacillus spp. – 52,5 % (> 10^{7-9} ГЭ/мл) ($p < 0,05$) и Candida spp. – 25,0 % (> 10^4 ГЭ/мл), а в низком титре (< 10^4 ГЭ/мл) Enterobacteriaceae spp. у 85,0 %; Streptococcus spp. – 82,5 %; Sneathia spp., Leptotrichia spp., Fusobacterium spp. – 97,5 %; Peptostreptococcus spp. – 85,0 %; A.vaginae – 87,5 %; АнД – ассоциированные микроорганизмы – 87,5 %; Ureaplasma spp. – 82,5 %.

2.6.3 Результаты молекулярно-генетического метода исследования микробиоты толстой кишки

Исследование микробиоты толстой кишки проводилось с помощью метода ПЦР-РВ «Колонофлор-16», которое позволяло без использования специальных и дорогостоящих сред в достаточно короткие сроки провести оценку качественного и количественного состава анаэробных и аэробных микроорганизмов микрофлоры кишечника (Таблицы 15 и 16).

По результатам представленные в Таблице 15 видно, что дисбиозы дистальных отделов толстой кишки чаще выявляли у 52,0 % группы I и у 54,0 % группы II $p < 0,05$, при этом в двух исследовательских группах в основном обнаруживали с одинаковой частотой дисбиозы I и II степени – 20,0 %. В контрольной группе преимущественно диагностировали нормоценоз – 67,5 % $p < 0,05$.

Таблица 15 – Результаты состояния микробиоты толстой кишки в исследуемых группах полученные с помощью ПЦР – РВ «Колонофлор-16»

Состояние микробиоты толстой кишки	Гр. I (n = 50) абс/отн	Гр. II (n = 50) абс/отн	Контрольная группа (n = 40) абс/отн	Критерий U_1 (p_1 значение)	Критерий U_2 (p_2 значение)	Критерий U_3 (p_3 значение)
Нормоценоз	24/48,0 %	23/46,0 %×	27/67,5 %	805 ($p_1 = 0,07$)	785 ($p_2 = 0,04$)	1 225 ($p_3 = 0,84$)
Дисбиоз	26/52,0 %	27/54,0 %×	13/32,5 %	805 ($p_1 = 0,07$)	785 ($p_2 = 0,04$)	1 225 ($p_3 = 0,84$)
Дисбиоз I степени	10/20,0 %	10/20,0 %	4/10,0 %	900 ($p_1 = 0,2$)	900 ($p_2 = 0,2$)	1 250 ($p_3 = 1$)
Дисбиоз II степени	10/20,0 %	10/20,0 %	5/12,5 %	925 ($p_1 = 0,35$)	925 ($p_2 = 0,35$)	1 250 ($p_3 = 1$)
Дисбиоз III степени	6/12,0 %	7/14,0 %	4/10,0 %	980 ($p_1 = 0,77$)	960 ($p_2 = 0,57$)	1225 ($p_3 = 0,77$)

Примечание: × различия статистически значимы по отношению к данным в контрольной группе при $p < 0,05$; Критерий Манна – Уитни (U1) для показателей I и контрольной групп и значение p1; Критерий U2 для показателей II и контрольной групп и значение p2; Критерий U3 для показателей I и II групп и значение p3.

В группе I в высоком диагностическом титре выявляли Bacteroides thetaiotaomicron – 56,0 % (до 10^{12} ГЭ/мл) и Salmonella spp. присутствовала у 6,0 %. В низком титре в данной группе обнаруживали Bifidobacterium spp. – 62,0 % (< 10^{9-10} ГЭ/мл), Escherichia coli – 68,0 % (< 10^{7-8} ГЭ/мл) и Klebsiella pneumoniae – 86,0 % (< 10^4 ГЭ/мл), что и видно по результатам представленных в Таблице 16.

В группе I статистически чаще ($p < 0,05$) Escherichia coli enteropathogenic в высоком диагностическом титре, определяли у 12,0 % (> 10^4 ГЭ/мл), а в низком Staphylococcus aureus у 54,0 % (< 10^4 ГЭ/мл), в отличие от второй группы.

В группе II преимущественно в высоком титре встречались Bacteroides fragilis group – 98,0 % (> 10^{9-12} ГЭ/мл), Faecalibacterium prausnitzii – 92,0 % (> 10^{8-11} ГЭ/мл), Enterococcus spp. – 24,0 % (> 10^8 ГЭ/мл), Klebsiella pneumoniae –

28,0 % (> 10^4 ГЭ/мл) и Fusobacterium nucleatum присутствовали у 22,0 %. Bacteroides thetaiotaomicron, Candida spp. и Salmonella spp. отсутствовали у 52,0 %, 84,0 % и 96,0 % соответственно.

С одинаковой частотой в двух исследовательских группах не были обнаружены Akkermansia muciniphila у 56,0 % и Parvimonas micra у 82,0 %.

Таблица 16 – Результаты количественного и качественного состава микробиоты толстой кишки в исследуемых группах (Lg10 в ГЭ/мл)

Микроорганизмы толстой кишки		Гр. I (n = 50)		Гр. II (n = 50)		Контрольная группа (n = 40)	
		абс/отн	M ± σ	абс/отн	M ± σ	абс/отн	M ± σ
Lactobacillus spp.	> 10^{7-8} ГЭ/мл	13/26,0 %×	7,5 ± 0,3	13/26,0 %×	7,5 ± 0,4	21/52,5 %	7,9 ± 0,6
	< 10^{7-8} ГЭ/мл	37/74,0 %	5,3 ± 1,6	37/74,0 %	5,2 ± 1,6	19/47,5 %	5,8 ± 1,9
Bifidobacterium spp.	> 10^{9-10} ГЭ/мл	19/38,0 %×	9,8 ± 0,5	25/50,0 %×	9,6 ± 0,6	30/75,0 %	10,1 ± 0,5
	< 10^{9-10} ГЭ/мл	31/62,0 %	6,5 ± 1,7	25/50,0 %	5,8 ± 1,6	10/25,0 %	6,9 ± 1,0
Escherichia coli	> 10^{7-8} ГЭ/мл	16/32,0 %×	7,7 ± 0,6	17/34,0 %×	7,6 ± 0,5	34/85,0 %	8,1 ± 0,6
	< 10^{7-8} ГЭ/мл	34/68,0 %	5,2 ± 1,8	33/66,0 %	5,2 ± 1,6	6/15,0 %	5,6 ± 0,7
Bacteroides fragilis group	> 10^{9-12} ГЭ/мл	47/94,0 %	12,1 ± 0,8	49/98,0 %	12,1 ± 1,1	37/92,5 %	12,3 ± 0,7
	< 10^{9-12} ГЭ/мл	3/6,0 %	7,9 ± 0,7	1/2,0 %	6,8	3/7,5 %	7,3 ± 1,7
Bacteroides thetaiotaomicron	до 10^{12} ГЭ/мл	28/56,0 %	9,4 ± 1,1	24/48,0 %	9,2 ± 1,0	20/50,0 %	9,4 ± 0,8
	Отсутствуют	22/44,0 %	0	26/52,0 %	0	20/50,0 %	0

Продолжение Таблицы 16

Микроорганизмы толстой кишки		Гр. I (n = 50)		Гр. II (n = 50)		Контрольная группа (n = 40)	
		абс/отн	M ± σ	абс/отн	M ± σ	абс/отн	M ± σ
Faecalibacterium prausnitzii	> 10^{8-11} ГЭ/мл	44/88,0 %	10,4 ± 1,0	46/92,0 %	10,1 ± 1,0	35/87,5 %	10,1 ± 1,2
	< 10^{8-11} ГЭ/мл	6/12,0 %	6,6 ± 1,0	4/8,0 %	7,0 ± 0,6	5/12,5 %	5,6 ± 3,2
Akkermansia muciniphila	до 10^{12} ГЭ/мл	22/44,0 %	10,1 ± 1,0	22/44,0 %	10,3 ± 0,9	18/45,0 %	10,1 ± 1,2
	Отсутствуют	28/56,0 %	0	28/56,0 %	0	22/55,0 %	0
Escherichia coli enteropathogenic	> 10^4 ГЭ/мл	6/12,0 %××	7,1 ± 1,3	4/8,0 %	5,0 ± 0,6	1/2,5 %	6,3
	< 10^4 ГЭ/мл	44/88,0 %	0,1 ± 0,4	46/92,0 %	0	39/97,5 %	0
Enterococcus spp.	> 10^8 ГЭ/мл	10/20,0 %	8,7 ± 0,5	12/24,0 %	8,6 ± 0,4	7/17,5 %	8,8 ± 0,5
	< 10^8 ГЭ/мл	40/80,0 %	4,1 ± 0,9	38/76,0 %	4,5 ± 1,1	33/82,5 %	4,3 ± 1,3
Proteus vulgaris / Proteus mirabilis	> 10^4 ГЭ/мл	15/30,0 %×	5,7 ± 1,4	21/42,0 %×	5,7 ± 1,3	14/35,0 %	4,9 ± 0,9
	< 10^4 ГЭ/мл	35/70,0 %	0,5 ± 1,2	29/58,0 %	0,2 ± 0,9	26/65,0 %	0,3 ± 0,9
Citrobacter spp. / Enterobacter spp.	> 10^4 ГЭ/мл	27/54,0 %×	5,8 ± 1,7	33/66,0 %×	5,6 ± 1,1	19/47,5 %	5,0 ± 0,9
	< 10^4 ГЭ/мл	23/46,0 %	0,6 ± 1,3	14/34,0 %	0	21/52,5 %	0,7 ± 1,5
Candida spp.	> 10^4 ГЭ/мл	12/24,0 %	4,6 ± 0,6	8/16,0 %	5,3 ± 1,5	11/27,5 %	4,8 ± 0,6
	< 0^4 ГЭ/мл	38/76,0 %	0	42/84,0 %	0	29/72,5 %	0

Продолжение Таблицы 16

Микроорганизмы толстой кишки		Гр. I (n = 50)		Гр. II (n = 50)		Контрольная группа (n = 40)	
		абс/отн	M ± σ	абс/отн	M ± σ	абс/отн	M ± σ
Clostridium difficile	> 10^4 ГЭ/мл	16/32,0 %×	6,1 ± 1,6	19/38,0 %×	5,9 ± 1,4	8/20,0 %	4,9 ± 0,5
	< 10^4 ГЭ/мл	34/68,0 %	0,2 ± 0,7	31/62,0 %	0	32/80,0 %	0,1 ± 0,5
Clostridium perfringens	> 10^4 ГЭ/мл	18/36,0 %×	5,3 ± 1,1	20/40,0 %×	5,6 ± 1,2	5/12,5 %	4,2 ± 0,2
	< 10^4 ГЭ/мл	32/64,0 %	0,8 ± 1,4	30/60,0 %	0,9 ± 1,5	35/87,5 %	0,5 ± 1,2
Klebsiella oxytoca	> 10^4 ГЭ/мл	5/10,0 %	4,6 ± 0,5	7/14,0 %	5,1 ± 0,8	8/20,0 %	5,1 ± 0,8
	< 10^4 ГЭ/мл	45/90,0 %	0,4 ± 1,0	43/86,0 %	0,1 ± 0,5	32/80,0 %	0,1 ± 0,7
Klebsiella pneumoniae	> 10^4 ГЭ/мл	7/14,0 %	5,0 ± 0,8	14/28,0 %	5,6 ± 1,5	10/25,0 %	5,5 ± 1,7
	< 10^4 ГЭ/мл	43/86,0 %	0,2 ± 0,8	36/72,0 %	0,1 ± 0,6	30/75,0 %	0,3 ± 0,9
Staphylococcus aureus	> 10^4 ГЭ/мл	23/46,0 %×	5,8 ± 1,5	13/26,0 %×	5,0 ± 0,6	5/12,5 %	4,3 ± 0,3
	< 10^4 ГЭ/мл	27/54,0 % ××	0,4 ± 1,2	37/74,0 %	0	35/87,5 %	0,6 ± 1,3
Parvimonas micra	присутствуют	9/18,0 %	3,6 ± 1,8	9/18,0 %	4,8 ± 1,7	10/25,0 %	4,4 ± 2,0
	отсутствуют	41/82,0 %	0	41/82,0 %	0	30/75,0 %	0
Fusobacterium nucleatum	присутствуют	10/20,0 %	4,5 ± 1,5	11/22,0 %	4,3 ± 1,8	7/17,5 %	5,0 ± 1,9
	отсутствуют	40/80,0 %	0	39/78,0 %	0	33/82,5 %	0

Окончание Таблицы 16

Микроорганизмы толстой кишки		Гр. I (n = 50)		Гр. II (n = 50)		Контрольная группа (n = 40)	
		абс/отн	M ± σ	абс/отн	M ± σ	абс/отн	M ± σ
Salmonella spp.	присутствуют	3/6,0 %	5,3 ± 1,3	2/4,0 %	2,7 ± 0,9	2/5,0 %	4,5 ± 2,1
	отсутствуют	47/94,0 %	0	48/96,0 %	0	38/95,0 %	0

Примечание: × различия статистически значимы по отношению к данным в контрольной группе при $p < 0,05$; ×× различия статистически значимы по отношению к данным в группе II при $p < 0,05$; M – среднее значение (10 в); σ – стандартное отклонение.

Достоверно чаще в группах I и II, чем в контрольной, в высоком диагностическом титре выявлены Proteus vulgaris / Proteus mirabilis (30,0 % и 42,0 % соответственно) $p < 0,05$; Citrobacter spp. / Enterobacter spp. (54,0 % и 66,0 % соответственно) $p < 0,05$; Clostridium difficile (32,0 % и 38,0 % соответственно) $p < 0,05$; Clostridium perfringens (36,0 % и 40,0 % соответственно) $p < 0,05$ и Staphylococcus aureus (46,0 % и 26,0 % соответственно) $p < 0,05$.

В контрольной группе, в отличие от групп исследования, в высоком титре чаще встречались Lactobacillus spp. – 52,5 % ($> 10^{7-8}$ ГЭ/мл) ($p < 0,05$), Bifidobacterium spp. – 75,0 % ($> 10^{9-10}$ ГЭ/мл) ($p < 0,05$), Escherichia coli – 85,0 % ($> 10^{7-8}$ ГЭ/мл) ($p < 0,05$), Akkermansia muciniphila – 45,0 % (до 10^{12} ГЭ/мл), Candida spp. – 27,5 % ($> 10^{4}$ ГЭ/мл), Klebsiella oxytoca – 20,0 % ($> 10^{4}$ ГЭ/мл). В низком титре выявляли Bacteroides fragilis group – 7,5 % ($< 10^{9-12}$ ГЭ/мл), Faecalibacterium prausnitzii – 12,5 % Enterococcus spp. – 82,5 % ($< 10^{8}$ ГЭ/мл), Clostridium perfringens – 82,5 % ($< 10^{4}$ ГЭ/мл). Staphylococcus aureus, Escherichia coli enteropathogenic и Fusobacterium nucleatum не обнаруживались у 85,0 %, 97,5 % и 82,5 % соответственно.

По результатам полученные в ходе исследования видно, что в двух исследовательских группах наиболее чаще встречались дисбиозы влагалища и толстой кишки (44,0 %, 48,0 % соответственно, суммарный показатель в двух

группах 46,0 %), при этом в контрольной группе выявляют в основном нормоценоз – 22,5 %, что более наглядно продемонстрировано в Таблице 17.

Таблица 17 – Результаты анализа состояний биоценозов влагалища и толстой кишки в исследуемых группах

Состояния микробиоты влагалища и толстой кишки	Гр. I (n = 50) абс/отн	Гр. II (n = 50) абс/отн	Контрольная группа (n = 40) абс/отн	Критерий U_1 (p_1 значение)	Критерий U_2 (p_2 значение)	Критерий U_3 (p_3 значение)
Нормоценоз влагалища и толстой кишки	9/18,0 %×	9/18,0 %×	19/47,5 %	705 ($p_1 = 0,003$)	705 ($p_1 = 0,003$)	1 250 ($p_3 = 1$)
Дисбиоз влагалища и толстой кишки	22/44,0 %×	24/48,0 %×	9/22,5 %	785 ($p_1 = 0,034$)	745 ($p_2 = 0,013$)	1 200 ($p_3 = 0,69$)
Нормоценоз влагалища и дисбиоз толстой кишки	4/8,0 %	3/6,0 %	4/10,0 %	980 ($p_1 = 0,74$)	960 ($p_2 = 0,48$)	1 225 ($p_3 = 0,7$)
Дисбиоз влагалища и нормоценоз толстой кишки	15/30,0 %	14/28,0 %	8/20,0 %	900 ($p_1 = 0,28$)	920 ($p_2 = 0,38$)	1 225 ($p_3 = 0,83$)

Примечание: × различия статистически значимы по отношению к данным в контрольной группе при $p < 0,05$; Критерий Манна – Уитни (U_1) для показателей I и контрольной групп и значение p_1; Критерий U_2 для показателей II и контрольной групп и значение p_2; Критерий U_3 для показателей I и II групп и значение p_3.

При сочетанных дисбактериозах влагалища и толстой кишки во влагалище достоверно чаще встречался следующий спектр УПМ таких, как Streptococcus spp. (24,0 % и 5,0 % соответственно), G. vaginalis, Porphyromonas spp. (32,0 % и 11,0 % соответственно); Eubacterium spp. (43,0 % и 26,0 % соответственно); Megasphaera spp., Veillonella spp., Dialister spp. (37,0 % и 17,0 % соответственно); Lachnobacterium spp., Clostridium spp. (27,0 % 10,0 % соответственно); Peptostreptococcus spp. (24,0 % и 10,0 % соответственно), в отличие от изолированного вагинального дисбиоза ($p < 0,05$).

В кишечном микробиоме при сочетанных дисбиозах, по сравнению с изолированным кишечным дисбактериозом, достоверно чаще выявлялись Proteus vulgaris / Proteus mirabilis (32,0 % и 4,0 % соответственно), Citrobacter spp., Enterobacter spp. (40,0 % и 6,0 % соответственно); Clostridium difficile (33,0 % и 2,0 % соответственно); Clostridium perfringens (34,0 % и 4,0 % соответственно) и Staphylococcus aureus (33,0 % и 4,0 % соответственно) ($p < 0,05$).

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ КОРРЕЛЯЦИОННОГО АНАЛИЗА В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

Для выявления тесноты и силы связи микроорганизмов влагалища и толстой кишки использовался корреляционный анализ. Для количественной оценки применялся непараметрический коэффициент корреляции Спирмена (r), где различия считались достоверными при значениях $p < 0,01$ и $p < 0,05$. Качественная оценка полученных результатов проводилась с помощью шкалы Чеддока. Также в исследовании определялся доверительный интервал (ДИ).

Большинство УПМ во влагалище и в толстой кишке были объедены в типы Actinobacteria, Firmicutes, Proteobacteria, Fusobacteria, Bacteroidetes и выполнялся их корреляционный анализ в исследуемых средах. По мимо этого также были проанализированы отдельные представители микроорганизмов (Staphylococcus spp., Lactobacillus spp. и Candida spp.).

3.1 Результаты корреляционного анализа Lactobacillus spp. во влагалище и кишечнике

В группах исследования наблюдалась слабая положительная корреляционная связь при значении $p < 0,05$, где критерий Спирмена представлен $r = 0,19$ (95 % ДИ 0,16–0,36) (Рисунок 5).

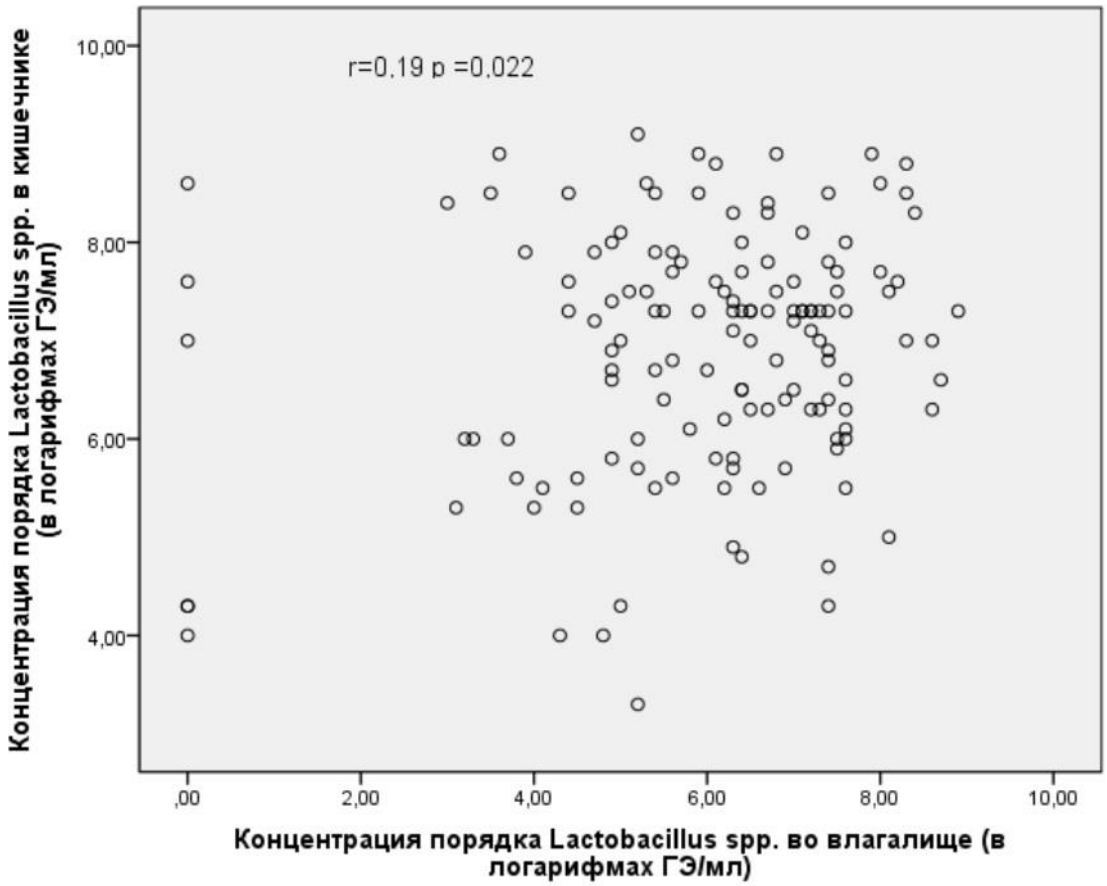

Рисунок 5 – Результаты корреляционного анализа в измерении концентрации Lactobacillus spp. во влагалище и толстой кишке в исследуемых группах

3.2 Результаты корреляционного анализа Staphylococcus spp. во влагалище и кишечнике

Высоко значимая умеренная прямая корреляционная связь была обнаружена (r = 0,33 (95 % ДИ 0,15–0,46)) p < 0,01 при исследовании Staphylococcus spp. во влагалище и толстой кишке (Рисунок 6).

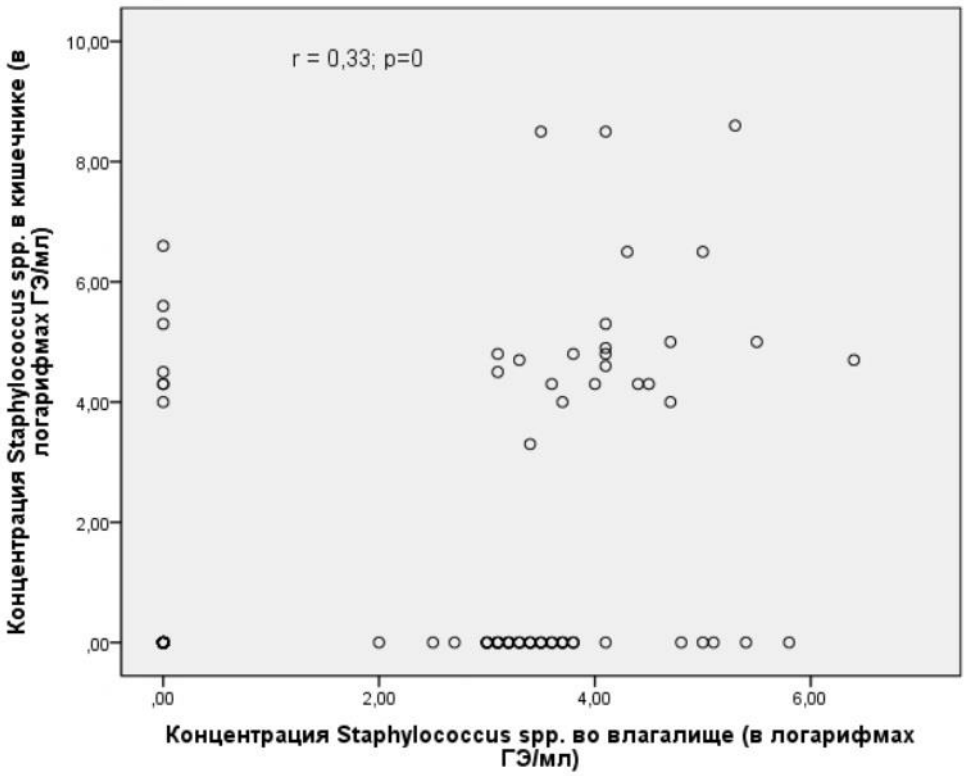

Рисунок 6 – Результаты корреляционного анализа в измерении концентрации Staphylococcus spp. во влагалище и толстой кишке в исследуемых группах

3.3 Результаты корреляционного анализа Candida spp. во влагалище и кишечнике

При исследовании Candida spp. во влагалище и толстой кишке наблюдалась статистически достоверная заметная положительная корреляционная связь (r = 0,62 (95 % ДИ 0,49–0,75) при значениях p < 0,01 (Рисунок 7).

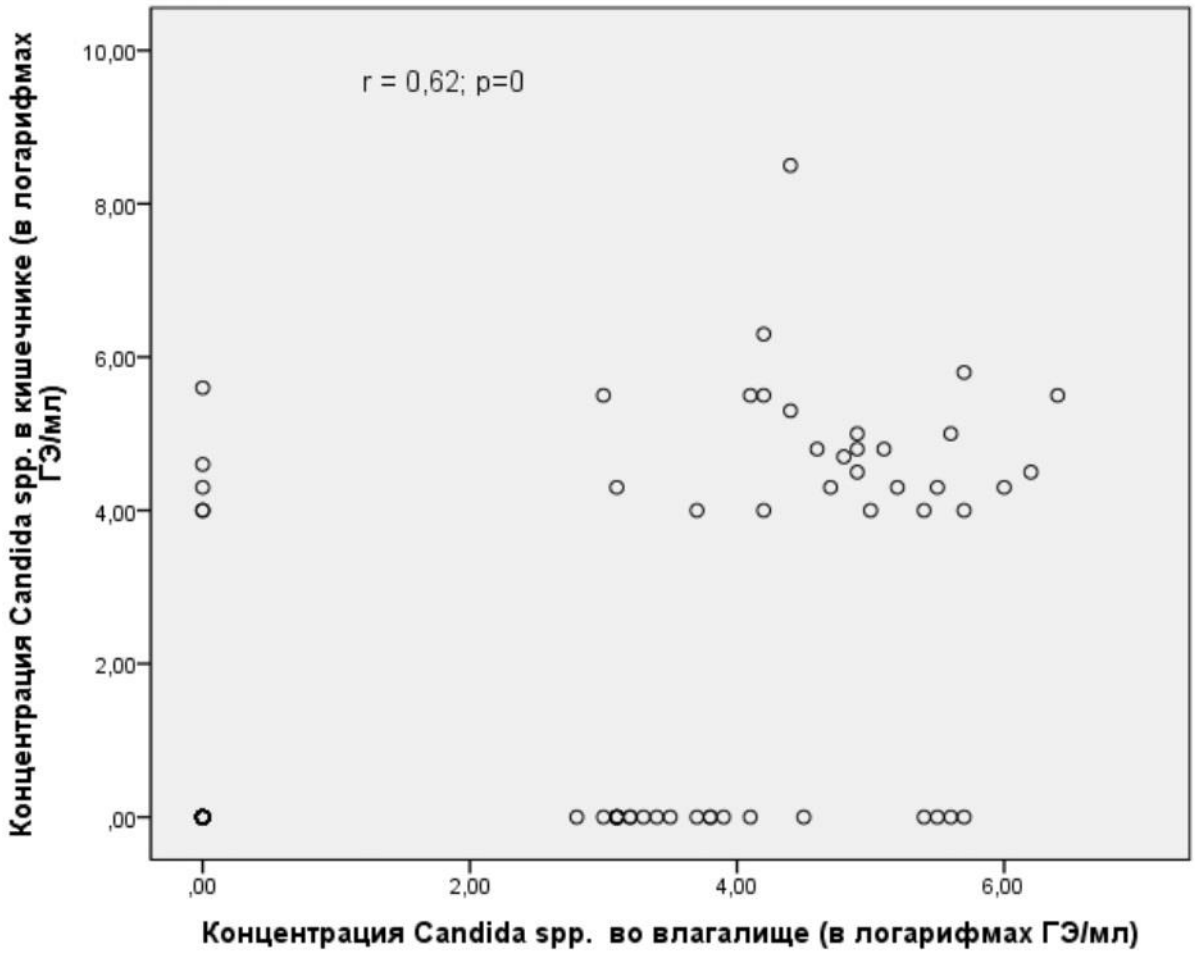

Рисунок 7 – Результаты корреляционного анализа в измерении концентрации Candida spp. во влагалище и толстой кишке в исследуемых группах

3.4 Результаты корреляционного анализа типа Actinobacteria во влагалище и кишечнике

В тип Actinobacteria вошли представители Mobiluncus spp., Corynebacterium spp. и G.vaginalis из влагалищной среды и Bifidobacterium spp. из дистальных отделов толстого кишечника. Критерий Спирмена здесь имел обратную слабую значимую связь r = –0,2 (95 % ДИ 0,33–0,05) p < 0,05 (Рисунок 8).

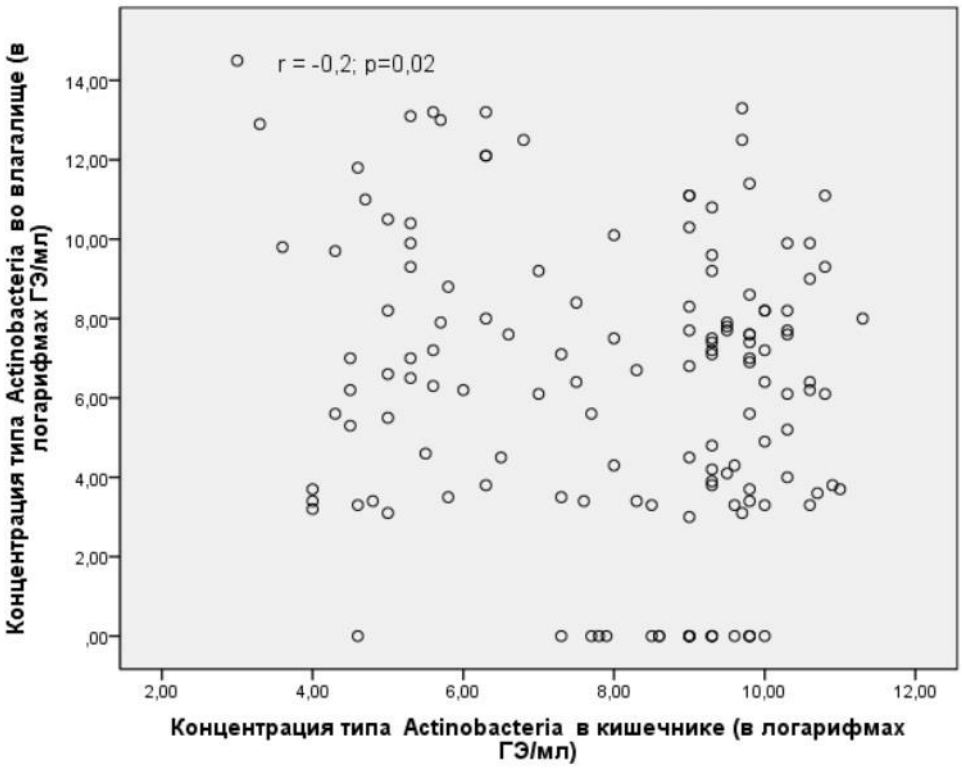

Рисунок 8 – Результаты корреляционного анализа в измерении концентрации типа Actinobacteria во влагалище и толстой кишке в исследуемых группах

3.5 Результаты корреляционного анализа типа Firmicutes во влагалище и кишечнике

Микроорганизмы, находящиеся во влагалище, такие как Lactobacillus spp., Peptostreptococcus spp., Lachnobacterium spp., Eubacterium spp., Clostridium spp., Megasphaera spp., Veillonella spp., Streptococcus spp., Dialister spp. и Staphylococcus spp. были объединены в тип Firmicutes. По такому же принципу были сгруппированы представители микробиоты дистальных отделов толстого кишечника Lactobacillus spp., Enterococcus spp., Clostridium difficile, Clostridium perfringens, Faecalibacterium prausnitzii, Staphylococcus spp. и Parvimonas micra. При корреляционном анализе, выявили умеренную положительную связь ($r = 0,3$ (95 % ДИ 0,14–0,43; $p = 0,00$) при высоко статистически значимом значении $p < 0,01$ (Рисунок 9).

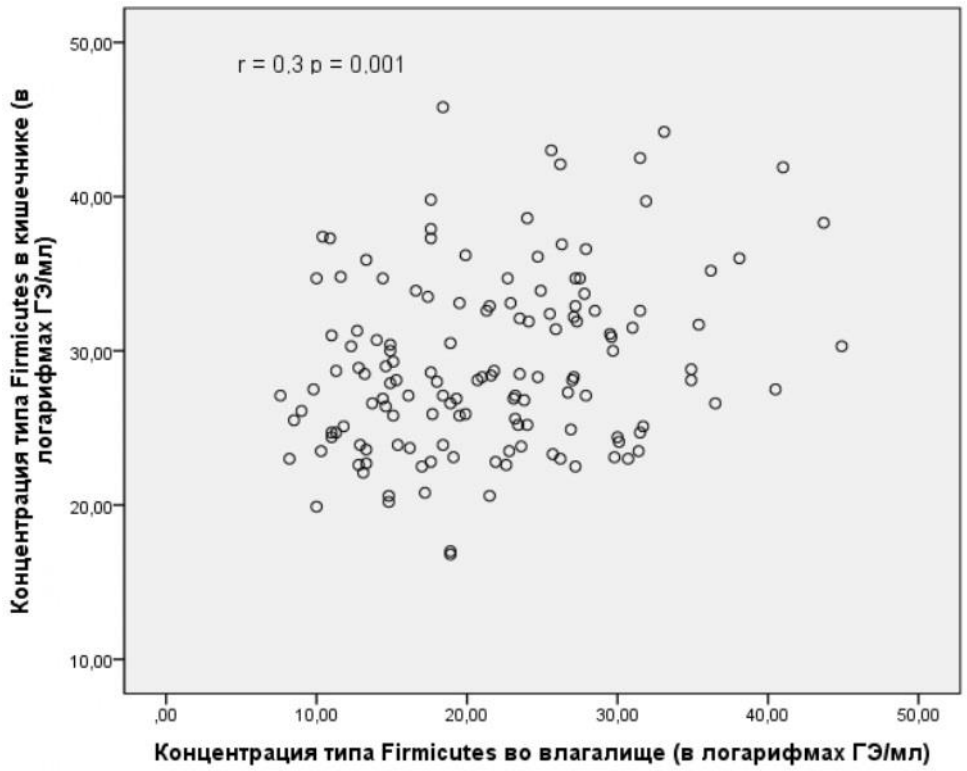

Рисунок 9 – Результаты корреляционного анализа в измерении концентрации типа Firmicutes во влагалище и толстой кишке в исследуемых группах

3.6 Результаты корреляционного анализа типа Proteobacteria во влагалище и кишечнике

Большое количество микроорганизмов, находящиеся в толстой кишке (E. coli, Escherichia coli enteropathogenic, Citrobacter spp., Enterobacter spp., Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Proteus vulgaris, Proteus mirabilis и Salmonella spp.) и семейство Enterobacteriaceae во влагалище, вошли в состав типа Proteobacteria. Обнаружена в результате в слабая положительная корреляционная связь (r = 0,2 (95 % ДИ 0–0,08) p < 0,05 (Рисунок 10).

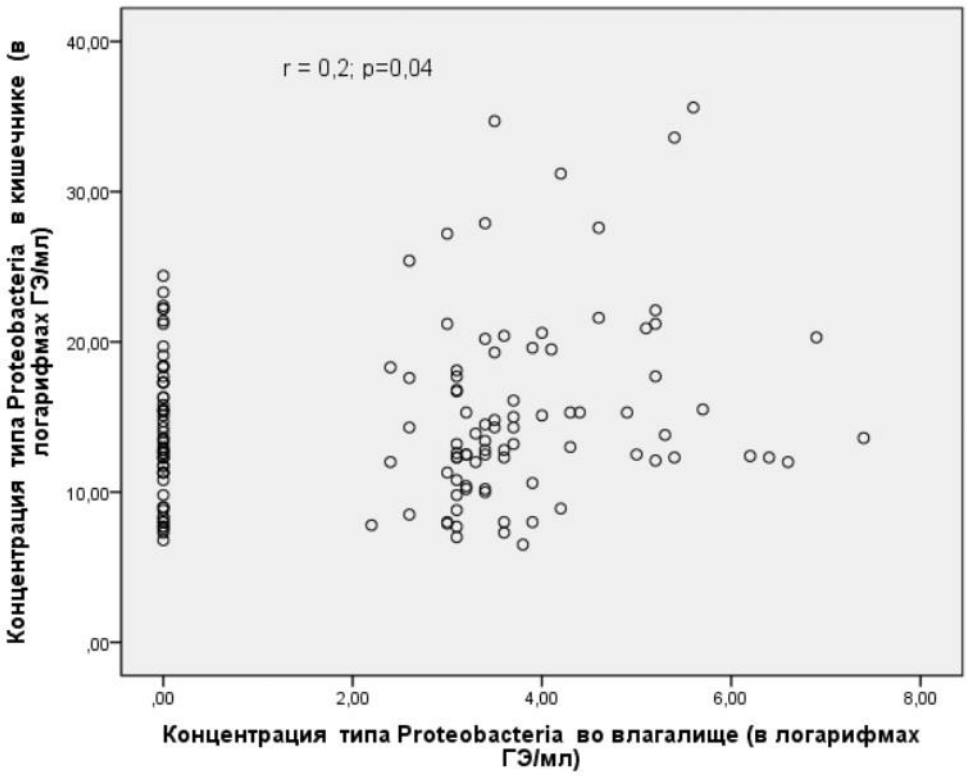

Рисунок 10 – Результаты корреляционного анализа в измерении концентрации типа Proteobacteria во влагалище и толстой кишке в исследуемых группах

3.7 Результаты корреляционного анализа типов Fusobacteria и Bacteroidetes во влагалище и кишечнике

В тип Fusobacteria вошли несколько представителей из вагинальной среды (Fusobacterium spp., Sneathia spp., Leptotrichia spp.) и один из кишечной (Fusobacterium nucleatum). В то время как в тип Bacteroidetes вошли Bacteroides fragilis group и Bacteroides thetaiotaomicron из толстой кишки и P. bivia и Porphyromonas spp. из влагалища. В результате проведенного анализа в этих типах было выявлено отсутствие корреляционной связи. Критерий Спирмена выглядел следующим образом, r = –0,05 (95 % ДИ 0,25–0,17) и r = 0,16 (95 % ДИ 0,05–0,4) соответственно.

ГЛАВА 4 РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ

В группе I (n = 50) и в контрольной (n = 40) лечение дисбиозов влагалища проводилось в соответствии с протоколом клинических рекомендаций по диагностике и лечению заболеваний, связанных с патологическими выделениями из половых путей. Пациенткам назначался комбинированный антимикробный препарат «Нифурател» + «Нистатин» (500,0 мг + 200,0 тыс. МЕ) по 1 вагинальной свече на ночь длительностью 8 дней.

Женщины группы II методом случайной выборки были разделены на две равные подгруппы по 25 женщин – IIA и IIB. В подгруппы IIA и IIB, которые помимо «Нифурател» + «Нистатин» (500,0 мг + 200,0 тыс. МЕ) по 1 вагинальной свече на ночь в течение 8 дней, с 9-го дня лечения дополнительно назначался пробиотик («Ацидофильные лактобактерии 50,0 мг + Эстриол 0,03 мг») по 1 вагинальной таблетке на ночь – 12 дней.

Также женщинам подгруппы IIA с дисбиозами кишечника и без, с целью лечения и профилактики применяли комплексные биотические препараты, а именно метабиотик (L. helveticus DSM 4183 + E. coli DSM 4087 + L. acidophilus DSM 4149 + Enterococcus faecalis DSM 4086 (50,0 г + 25,0 г + 12,5,0 г + 12,5,0 г) и пребиотик растительного происхождения («Экстракт плодов циамопсиса четырехкрыльникового» 350,0 мг). L. helveticus DSM 4183 + E. coli DSM 4087 + L. acidophilus DSM 4149 + Enterococcus faecalis DSM 4086 (50,0 г + 25,0 г + 12,5 г + 12,5 г) назначали в дозировке по 40 капель 3 раза в день в течение 14 дней с 1-го дня лечения, с 15-го дня «Экстракт плодов циамопсиса четырехкрыльникового» 350,0 мг по 1 мерной ложке 1 раз в день – 14 дней.

4.1 Динамика клинических показателей после проведенной терапии

Обязательным моментом в лечении дисбиозов толстой кишки и влагалища являлось быстрое устранение субъективных симптомов, которые доставляли наибольший дискомфорт женщинам.

При оценке динамики жалоб выявлено значительное снижение их частоты во всех исследуемых группах после проведенной терапии (Таблицы 18 и 19).

Следует подчеркнуть, что на 3-й и 4-й день от момента начала терапии у наибольшего числа пациенток в подгруппах IIA и IIB регистрировалось значительное уменьшение субъективных ощущений со стороны урогенитального тракта, также наблюдалась статистически достоверная положительная динамика по отношению к данным как после, так и через 1 месяц лечебных мероприятий. Практически сразу из всех симптомов раньше прошли зуд и жжение, несколько позже дизурические расстройства, запах и обильные выделения из половых путей.

В Таблице 18 представлены результаты, что после терапии лишь у 1 пациентки в подгруппе IIA отмечались жалобы на выделения ($p < 0,05$). При этом на другие жалобы со стороны УГТ не предъявлялись, что говорило о высокой эффективности комбинированной терапии.

В подгруппе IIB у 3 женщин ($p < 0,05$) спустя 1 месяц оставались жалобы на выделения из половых путей. Как после лечения, так и через 1 месяц респондентки отмечали запах из половых путей (8,0 % и 12,0 % соответственно) ($p < 0,05$), при этом с одинаковой частотой наблюдались зуд – 8,0 % ($p < 0,05$) и дизурические расстройства – 4,0 % ($p < 0,05$).

Основными жалобами в группах I и контрольной со стороны урогенитального тракта как после лечения, так и через 1 месяц, были выделения (18,0 % и 28,0 %, 17,5 % и 27,5 % соответственно) ($p < 0,05$), дизурические расстройства (6,0 % и 22,0 %, 5,0 % и 12,5 % соответственно) ($p < 0,05$), запах (8,0 % и 22,0 %, 10,0 % и 12,5 % соответственно) ($p < 0,05$), гиперемия половых губ (8,0 % и 14,0 %, с одинаковой частотой 7,5 % соответственно) ($p < 0,05$), зуд (10,0 % и 14,0 %, 10,0 % и 12,5 % соответственно) ($p < 0,05$) и чувство жжения в

области половых органов (4,0 % и 6,0 %, с одинаковой частотой 5,0 % соответственно) ($p < 0,05$). Сохранение жалоб и увеличение их количества, говорили об неэффективности монотерапии к данной категории больных.

В результате оценки жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта, после терапии и через 1 месяц, в подгруппе IIA наблюдалось значительное уменьшение их числа. На 3-й и 4-й день купировались жалобы на изжогу, отрыжку, снижение аппетита, вздутие живота, боли и чувство дискомфорта в животе. К 10-му дню прошли кожные аллергические реакции, признаки гиповитаминоза, запоры и диарея. И уже к 20-му дню нормализовалась масса тела.

Таблица 18 – Полученные результаты субъективных симптомов со стороны урогенитального тракта до и после проведенного лечения в исследуемых группах

Показатель	Гр. I (n = 50) абс/отн			Подгруппа IIA (n = 25) абс/отн			Подгруппа IIB (n = 25) абс/отн			Контрольная группа (n = 40) абс/отн		
	до терапии	после терапии	через 1 месяц после терапии	до терапии	после терапии	через 1 месяц после терапии	до терапии	после терапии	через 1 месяц после терапии	до терапии	после терапии	через 1 месяц после терапии
Выделения из половых путей	39/78,0 %	9/18,0 % ×	14/28,0 %×♦	17/68,0 %	1/4,0 % ×	1/4,0 % ×	13/52,0 %	1/4,0 % ×	3/12,0 % ×	21/52,5 %	7/17,5 % ×	11/27,5 % ×♦
Дизурические расстройства	20/40,0 %	3/6,0 % ×	11/22,0 %×♦	11/44,0 %	0×	0×	6/24,0 %	1/4,0 % ×	1/4,0 % ×	10/25,0 %	2/5,0 % ×	5/12,5 %
Гиперемия половых губ	16/32,0 %	4/8,0 % ×	7/14,0 % ×♦	9/36,0 %	0×	0×	7/28,0 %	0×	1/4,0 % ×	9/22,5 %	3/7,5 % ×	3/7,5 % ×
Зуд в области половых органов	13/26,0 %	5/10,0 % ×	7/14,0 % ×♦	8/32,0 %	0×	0×	8/32,0 %	2/8,0 % ×	2/8,0 % ×	9/22,5 %	4/10,0 % ×	5/12,5 % ×
Жжение в области половых органов	6/12,0 %	1/4,0 % ×	3/6,0 %	6/24,0 %	0×	0×	4/16,0 %	0×	0×	4/10,0 %	2/5,0 %	2/5,0 %

Продолжение Таблицы 18

Показатель	Гр. I (n = 50) абс/отн			Подгруппа IIA (n = 25) абс/отн			Подгруппа IIB (n = 25) абс/отн			Контрольная группа (n = 40) абс/отн		
	до терапии	после терапии	через 1 месяц после терапии	до терапии	после терапии	через 1 месяц после терапии	до терапии	после терапии	через 1 месяц после терапии	до терапии	после терапии	через 1 месяц после терапии
Запах влагалищных выделений	17/34,0 %	4/8,0 % ×	11/22,0 % ×♦	9/36,0 %	0×	0×	8/32,0 %	2/8,0 % ×	3/12,0 % ×	8/20,0 %	4/10,0 % ×	5/12,5 %

Примечание: × различия статистически значимы по отношению к данным до терапии при $p < 0,05$; ♦различия статистически значимы по отношению к данным в подгруппе IIA при $p < 0,05$.

Через 1 месяц после терапии в данной подгруппе у 1 больной сохранялись жалобы на снижение аппетита, чувство дискомфорта и боли в животе ($p < 0,05$), что и представлено в Таблице 19. Вздутие живота, запоры и диарея до 2 раз в сутки выявляли у 8,0 % ($p < 0,05$), при этом неоднородная окраска каловых масс и изжога встречались – 6,0 % и 12,0 % соответственно.

В группах I, IIB и контрольной в связи с отсутствием коррекции лечения со стороны ЖКТ, значимой положительной динамики со стороны жалоб не наблюдались. Однако, после лечения и через 1 месяц в группах IIB и контрольной в основном выявляли жалобы на чувство дискомфорта в животе (24,0 % и 40,0 %, 22,5 % и 30,0 % соответственно), при этом в группе I определяли достоверные различия (28,0 % и 40,0 % соответственно) $p < 0,05$.

В отличие от показателей подгруппы IIA, в группе I через 1 месяц наблюдали рост числа больных, предъявляющих жалобы на боли в животе – 24,0 % ($p < 0,05$), изжогу – 38,0 % ($p < 0,05$), кожные аллергические реакции – 22,0 % ($p < 0,05$), диарею – 28,0 % ($p < 0,05$) с одинаковой частотой до 2 и 4 раз сутки – 14,0 %, неоднородную окраску каловых масс – 46,0 % ($p < 0,05$). При этом снижение массы наблюдали у 14,0 % ($p < 0,05$) до 5 кг – 8,0 %.

Отрицательная динамика через 1 месяц выявляли в IIB и контрольной групп, в сравнении с подгруппой IIA, отмечали увеличения количества женщин, жалующихся на вздутие живота (60,0 % и 35,0 % соответственно) ($p < 0,05$), изжогу (40,0 % и 35,0 % соответственно) ($p < 0,05$), отрыжку (28,0 % и 32,5 % соответственно) ($p < 0,05$), гиповитаминоз (17,5 % и 25,0 % соответственно) ($p < 0,05$), кожные аллергические реакции (20,0 % и 25,0 % соответственно) ($p < 0,05$), неоднородность окраски каловых масс (44,0 % и 40,0 % соответственно) ($p < 0,05$) и снижение массы тела (16,0 % и 15,0 % соответственно) ($p < 0,05$).

Статистически достоверно при гинекологическом осмотре наблюдалось уменьшение объективных признаков воспаления у пациенток подгрупп IIA и IIB, в сравнении с показателями до лечения и групп I и контрольной, что более наглядно представлено в Таблице 20.

Таблица 19 – Полученные результаты субъективных симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта до и после проведенного лечения в исследуемых группах

Показатель	Гр. I (n = 50) абс/отн			Подгруппа IIA (n = 25) абс/отн			Подгруппа IIB (n = 25) абс/отн			Контрольная группа (n = 40) абс/отн		
	до терапии	после терапии	через 1 месяц после терапии	до терапии	после терапии	через 1 месяц после терапии	до терапии	после терапии	через 1 месяц после терапии	до терапии	после терапии	через 1 месяц после терапии
Чувство дискомфорта в животе	29/58,0 %	14/28,0 % ×♦	20/40,0 % ×♦	13/52,0 %	0×	1/4,0 % ×	12/48,0 %	6/24,0 % ♦	10/40,0 %♦	12/30,0 %	9/22,5 % ♦	12/30,0 % ♦
Вздутие живота	23/46,0 %	21/42,0 % ♦	18/36,0 % ♦	14/56,0 %	0×	2/8,0 % ×	13/52,0 %	7/28,0 % ♦	15/60,0 %♦	10/25,0 %♦	16/40,0 % ♦	14/35,0 % ♦
Боли в животе	8/16,0 %	4/8,0 %	12/24,0 % ♦	6/24,0 %	0×	1/4,0 % ×	5/20,0 %	4/16,0 % ♦	4/16,0 %	7/17,5 %	10/25,0 % ♦	8/20,0 %
Изжога	15/30,0 %	11/22,0 % ♦	19/38,0 % ♦	7/28,0 %	0×	3/12,0 %	6/24,0 %	9/36,0 % ♦	10/40,0 %♦	10/25,0 %	10/25,0 % ♦	14/35,0 % ♦

Продолжение Таблицы 19

Показатель	Гр. I (n = 50) абс/отн			Подгруппа IIA (n = 25) абс/отн			Подгруппа IIB (n = 25) абс/отн			Контрольная группа (n = 40) абс/отн		
	до терапии	после терапии	через 1 месяц после терапии	до терапии	после терапии	через 1 месяц после терапии	до терапии	после терапии	через 1 месяц после терапии	до терапии	после терапии	через 1 месяц после терапии
Отрыжка	14/28,0 %	9/18,0 %♦	11/22,0 % ♦	7/28,0 %	0×	0×	7/28,0 %	7/28,0 % ♦	8/32,0 % ♦	8/20,0 %	13/32,5 % ♦	13/32,5 % ♦
Снижение аппетита	26/52,0 %	23/46,0 % ♦	20/40,0 % ♦	16/64,0 %	0×	1/4,0 % ×	14/56,0 %	8/32,0 % ♦	11/44,0 %♦	12/30,0 %♦	20/50,0 % ♦	17/42,5 % ♦

Продолжение Таблицы 19

Показатель	Гр. I (n = 50) абс/отн			Подгруппа IIA (n = 25) абс/отн			Подгруппа IIB (n = 25) абс/отн			Контрольная группа (n = 40) абс/отн		
	до терапии	после терапии	через 1 месяц после терапии	до терапии	после терапии	через 1 месяц после терапии	до терапии	после терапии	через 1 месяц после терапии	до терапии	после терапии	через 1 месяц после терапии
Гиповитаминоз (ломкость и выпадение волос, сухость кожных покровов, шелушение губ, трещины на углах рта)	13/26,0 %	10/20,0 % ♦	12/24,0 % ♦	6/24,0 %	0×	0×	5/20,0 %	5/20,0 % ♦	6/24,0 % ♦	7/17,5 %	9/22,5 % ♦	10/25,0 % ♦

Продолжение Таблицы 19

Показатель	Гр. I (n = 50) абс/отн			Подгруппа IIA (n = 25) абс/отн			Подгруппа IIB (n = 25) абс/отн			Контрольная группа (n = 40) абс/отн		
	до терапии	после терапии	через 1 месяц после терапии	до терапии	после терапии	через 1 месяц после терапии	до терапии	после терапии	через 1 месяц после терапии	до терапии	после терапии	через 1 месяц после терапии
Кожные аллергические реакции (сыпь, зуд)	7/14,0 %	6/12,0 %	11/22,0 % ♦	6/24,0 %	0×	0 ×	3/12,0 %	3/12,0 %	5/20,0 % ♦	5/12,5 %	10/25,0 % ×♦	10/25,0 % ×♦
Запоры	24/48,0 %	11/22,0 % ×♦	18/36,0 % ♦	14/56,0 %	0×	2/8,0 % ×	10/40,0 %	9/36,0 % ♦	8/32,0 % ♦	11/27,5 %♦	14/35,0 % ♦	14/35,0 % ♦
Диарея	13/26,0 %	10/20,0 % ♦	14/28,0 % ♦	10/40,0 %	0×	2/8,0 % ×	9/36,0 %	4/16,0 % ♦	7/28,0 %	11/27,5 %	8/20,0 % ♦	12/30,0 % ♦
До 2 раз в сутки	5/10,0 %	10/20,0 %	7/14,0 %♦	2/8,0 %	0	2/8,0 %	1/4,0 %	4/16,0 % ♦	3/12,0 %	5/12,5 %	8/20,0 % ♦	6/15,0 %
До 4 раз в сутки	5/10,0 %	0×	7/14,0 %♦	5/20,0 %	0×	0×	7/28,0 %	0×	4/16,0 % ♦	4/10,0 %	0×	5/12,5 %

Окончание Таблицы 19

Показатель	Гр. I (n = 50) абс/отн			Подгруппа IIA (n = 25) абс/отн			Подгруппа IIB (n = 25) абс/отн			Контрольная группа (n = 40) абс/отн		
	до терапии	после терапии	через 1 месяц после терапии	до терапии	после терапии	через 1 месяц после терапии	до терапии	после терапии	через 1 месяц после терапии	до терапии	после терапии	через 1 месяц после терапии
От 5 раз и больше в сутки	3/6,0 %	0	0	3/12,0 %	0	0	1/4,0 %	0	0	2/5,0 %	0	1/2,5 %
Неоднородная окраска каловых масс	24/48,0 %	18/36,0 % ♦	23/46,0 % ♦	16/64,0 %	0×	4/16,0 % ×	8/32,0 %	7/28,0 % ♦	11/44,0 %♦	11/27,5 %♦	15/37,5 % ♦	16/40,0 % ♦
Снижение массы тела	7/14,0 %	7/14,0 % ♦	7/14,0 %♦	4/16,0 %	0×	0×	3/12,0 %	4/16,0 % ♦	4/16,0 % ♦	4/10,0 %	5/12,5 %	6/15,0 % ♦
До 5 кг	2/4,0 %	5/10,0 %	4/8,0 %	0	0	0	1/4,0 %	2/8,0 %	2/8,0 %	1/2,5 %	1/2,5 %	3/7,5 %
До10 кг	2/4,0 %	2/4,0 %	3/6,0 %	3/12,0 %	0	0	2/8,0 %	2/8,0 %	1/4,0 %	2/5,0 %	4/10,0 %	3/7,5 %
До 15 кг	3/6,0 %	0	0	1/4,0 %	0	0	0	0	1/4,0 %	1/2,5 %	0	0

Примечание: ×различия статистически значимы по отношению к данным до терапии при $p < 0,05$; ♦различия статистически значимы по отношению к данным в подгруппе IIA при $p < 0,05$.

Оценивая полученные результаты осмотра респонденток подгрупп IIA и IIB как после терапии, так и спустя 30 дней, по объему влагалищные выделения стали в основном скудными (100,0 % и 84,0 %, 92,0 % и 92,0 % соответственно), слизистого характера (52,0 % и 40,0 %, 60,0 % и 32,0 % соответственно), белого цвета (48,0 % и 36,0 %, 36,0 % и 52,0 % соответственно) и гомогенной консистенции (100,0 % и 100,0 %, 88,0 % и 92,0 % соответственно) ($p < 0,05$). Через месяц лечения у абсолютного большинства женщин статистически достоверно снизилась отечность и гиперемия слизистой оболочки вульвы, лишь в 1-м случае оставалась гиперемия слизистой влагалища в подгруппе IIB и гиперемия эктоцервикса у 2 в подгруппе IIA и у 5 в подгруппе IIB($p < 0,05$). Запах от выделений исходил у двоих в подгруппе IIA и одной женщины IIB ($p < 0,05$).

В группах I и контрольной динамика результатов была не выраженной по отношению к показателям в подгруппах IIA и IIB. Сразу после завершения лечения достоверно у большего числа пациенток выделения стали скудными (70,0 % и 40,0 %, 85,0 % и 75,0 % соответственно) ($p < 0,05$), однако, через 1 месяц у 20,0 % ($p < 0,05$) группы I и у 10,0 % контрольной сохранялись обильные выделения.

В данных группах после лечения и спустя месяц выделения были преимущественно слизистого характера (26,0 % и 22,0 %, 37,5 % и 32,5 % соответственно) и белого цвета (42,0 % и 30,0 %, 42,5 % и 42,5 % соответственно) ($p < 0,05$), также часто встречались и желто-белого цвета (18,0 % и 28,0 %, 10,0 % и 15,0 % соответственно) ($p < 0,05$). Запах от выделений сохранялся у этих респонденток и через месяц после проведенного лечения (34,0 % и 20,0 % соответственно) ($p < 0,05$).

В контрольной группе выделения через 1 месяц были гомогенной консистенции у 80,0 %, в то время в группе I были как гомогенные у 54,0 %, так и негомогенные у 46,0 % ($p < 0,05$). Также в этих группах наблюдались творожистые включения (20,0 % и 7,5 % соответственно) ($p < 0,05$) и выделения имели пенистый характер (14,0 % и 10,0 % соответственно) ($p < 0,05$).

Таблица 20 – Результаты гинекологического осмотра до и после проведенного лечения в исследуемых группах

Клинический признак	Гр. I (n = 50) абс/отн			Подгруппа IIA (n = 25) абс/отн			Подгруппа IIB (n = 25) абс/отн			Контрольная группа (n = 40) абс/отн		
	до терапии	после терапии	через 1 месяц после терапии	до терапии	после терапии	через 1 месяц после терапии	до терапии	после терапии	через 1 месяц после терапии	до терапии	после терапии	через 1 месяц после терапии
Количество выделений												
Скудные	7/14,0 %	35/70,0 %×♦	20/40,0 %×♦	2/8,0 %	25/100,0 %×	21/84,0 %×	2/8,0 %	23/92,0 %×	23/92,0 %×	19/47,5 %♦	34/85,0 %×♦	30/75,0 %×
Умеренные	17/34,0 %	10/20,0 % ×♦	20/40,0 %♦	12/48,0 %	0×	4/16,0 % ×	12/48,0 %	2/8,0 % ×	1/4,0 % ×	12/30,0 %	6/15,0 % ×♦	6/15,0 % ×
Обильные	26/52,0 %	4/8,0 %×	10/20,0 %×♦	11/44,0 %	0×	0×	11/44,0 %	0×	1/4,0 % ×	9/22,5 %	0×	4/10,0 % ×
Запах и цвет выделений												
Запах	28/56,0 %	11/22,0 %×♦	17/34,0 %×♦	13/52,0 %	0×	2/8,0 % ×	13/52,0 %	4/16,0 % ×♦	1/4,0 % ×	7/17,5 % ♦	9/22,5 % ♦	8/20,0 %
Желто-белые	17/34,0 %	9/18,0 % ×♦	14/28,0 %×	10/40,0 %	0×	3/12,0 % ×	10/40,0 %	1/4,0 % ×	3/12,0 % ×	3/7,5 % ♦	4/10,0 %	6/15,0 %

Продолжение Таблицы 20

Клинический признак	Гр. I (n = 50) абс/отн			Подгруппа IIA (n = 25) абс/отн			Подгруппа IIB (n = 25) абс/отн			Контрольная группа (n = 40) абс/отн		
	до терапии	после терапии	через 1 месяц после терапии	до терапии	после терапии	через 1 месяц после терапии	до терапии	после терапии	через 1 месяц после терапии	до терапии	после терапии	через 1 месяц после терапии
Желто-зеленые	8/16,0 %	1/2,0 % ×	5/10,0 %	3/12,0 %	0	0	4/16,0 %	0×	0×	0♦	1/2,5 %	2/5,0 %
Серо-белые	12/24,0 %	4/8,0 % ×	5/10,0 %×	9/36,0 %	0×	3/12,0 % ×	4/16,0 %	0×	1/4,0 %	0♦	3/7,5 %	2/5,0 %
Белые	6/12,0 %	21/42,0 %×	15/30,0 %×	2/8,0 %	12/48,0 %×	9/36,0 %×	2/8,0 %	9/36,0 % ×	13/52,0 %×	21/52,5 %♦	17/42,5 %×	17/42,5 %×
Слизистые	7/14,0 %	13/26,0 %×♦	11/22,0 %×	3/12,0 %	13/52,0 %×	10/40,0 %×	3/12,0 %	15/60,0 %×	8/32,0 %×	16/40,0 %♦	15/37,5 %	13/32,5 %
Гомогенность выделений												
Пенистые	19/38,0 %♦	0×	7/14,0 % ×	8/32,0 %	0×	0×	8/32,0 %	0×	0×	3/7,5 % ♦	0	4/10,0 %
Наличие творожистых включений	10/20,0 %	0×	10/20,0 %♦	7/28,0 %	0×	0×	7/28,0 %	0×	0×	4/10,0 %	0×	3/7,5 %

Окончание Таблицы 20

Клинический признак	Гр. I (n = 50) абс/отн			Подгруппа IIA (n = 25) абс/отн			Подгруппа IIB (n = 25) абс/отн			Контрольная группа (n = 40) абс/отн		
	до терапии	после терапии	через 1 месяц после терапии	до терапии	после терапии	через 1 месяц после терапии	до терапии	после терапии	через 1 месяц после терапии	до терапии	после терапии	через 1 месяц после терапии
Гомогенные	6/12,0 %	38/76,0 %×♦	27/54,0 %×♦	4/16,0 %	25/100,0 %×	25/100,0 %×	7/28,0 %	22/88,0 %×	23/92,0 %×	27/67,5 %♦	34/85,0 %×♦	32/80,0 % ×♦
Негомогенные	44/88,0 %	12/24,0 %×♦	23/46,0 %×♦	20/80,0 %	0×	0×	19/76,0 %	3/12,0 % ×	2/8,0 % ×	13/32,5 %♦	6/15,0 % ×♦	8/20,0 % ×♦
Отечность и гиперемия слизистой												
Экзоцервикса и/или наружного зева шейки матки	23/46,0 %	17/34,0 %×♦	26/52,0 %♦	13/52,0 %	0×	2/8,0 % ×	12/48,0 %	5/20,0 % ×♦	5/20,0 % ×	5/12,5 % ♦	12/30,0 %×♦	17/42,5 % ×♦
Влагалища	26/52,0 %	8/16,0 %× ♦	19/38,0 %×♦	18/72,0 %	0×	0×	17/68,0 %	2/8,0 % ×	1/4,0 % ×	8/20,0 % ♦	8/20,0 % ♦	9/22,5 % ♦
Вульвы	20/40,0 %	1/2,0 %×	10/20,0 % ×♦	10/40,0 %	0×	0×	9/36,0 %	0×	0×	4/10,0 % ♦	0×	6/15,0 % ♦

Примечание: ×различия статистически значимы по отношению к данным до терапии при $p < 0,05$; ♦различия статистически значимы по отношению к данным в подгруппе IIA при $p < 0,05$.

4.2 Динамика лабораторных показателей после проведенного лечения

По результатам молекулярно-генетического метода исследования урогенитального тракта, в подгруппе IIA отмечалось абсолютное увеличение числа женщин с нормоценозом (100,0 %) ($p < 0,05$), преимущественно с абсолютным – 60,0 % ($p < 0,05$).

В то время как в подгруппе IIB нормоценоз встречался у 80,0 % ($p < 0,05$), но также спустя 1 месяц после лечения у 20,0 % ($p < 0,05$) выявляли дисбиотические нарушения со стороны влагалища, с одинаковой частотой умеренный и выраженный анаэробные дисбиозы у 8,0 %.

В контрольной и I группах через 1 месяц после терапии изменений со стороны биоценозов влагалища не наблюдались (Таблица 21).

Таблица 21 – Полученные результаты состояния влагалищной микробиоты до и после проведенного лечения в исследуемых группах

Состояние микробиоты влагалища	Гр. I (n = 50) абс/отн		Подгруппа IIA (n = 25) абс/отн		Подгруппа IIB (n = 25) абс/отн		Контрольная группа (n = 40) абс/отн	
	до терапии	через 1 месяц после терапии	до терапии	через 1 месяц после терапии	до терапии	через 1 месяц после терапии	до терапии	через 1 месяц после терапии
Нормоценоз	13/26,0 %	17/34,0 %♦	4/16,0 %	25/100,0 %×	8/32,0 %	20/80,0 %×♦	23/57,5 %♦	21/52,5 %♦
Условный нормоценоз	4/8,0 %	7/14,0 %♦	1/4,0 %	10/40,0 %×	3/12,0 %	6/24,0 %	7/17,5 %	10/25,0 %
Абсолютный нормоценоз	9/18,0 %	10/20,0 %♦	3/12,0 %	15/60,0 %×	5/20,0 %	14/56,0 %×	16/40,0 %♦	11/27,5 %
Дисбиоз	37/74,0 %	33/66,0 %♦	21/84,0 %	0×	17/68,0 %	5/20,0 %×♦	17/42,5 %♦	19/47,5 %♦
Умеренный анаэробный дисбиоз	12/24,0 %	10/20,0 %♦	9/36,0 %	0×	5/20,0 %	2/8,0 %	6/15,0 %♦	9/22,5 %♦
Выраженный анаэробный дисбиоз	15/30,0 %	15/30,0 %♦	5/20,0 %	0×	9/36,0 %	2/8,0 %×	4/10,0 %	5/12,5 %
Умеренный аэробный дисбиоз	5/10,0 %	6/12,0 %	3/12,0 %	0	2/8,0 %	1/4,0 %	3/7,5 %	4/10,0 %
Выраженный аэробный дисбиоз	1/2,0 %	0	1/4,0 %	0	0	0	1/2,5 %	0
Выраженный смешанный дисбиоз	4/8,0 %	2/4,0 %	3/12,0 %	0	1/4,0 %	0	3/7,5 %	1/2,5 %

Примечание: × различия статистически значимы по отношению к данным до терапии при $p < 0,05$; ♦различия статистически значимы по отношению к данным в подгруппе IIA при $p < 0,05$.

На диаграмме 11 продемонстрировано, что в подгруппе IIA, по сравнению с первой и контрольной групп, зарегистрировано статистически значимое увеличение числа пациенток с нормоценозом влагалища через 1 месяц после проведённого лечения, где ранее у 48,0 % диагностировали умеренный дисбиоз, а у 36,0 % выраженный ($p < 0,05$).

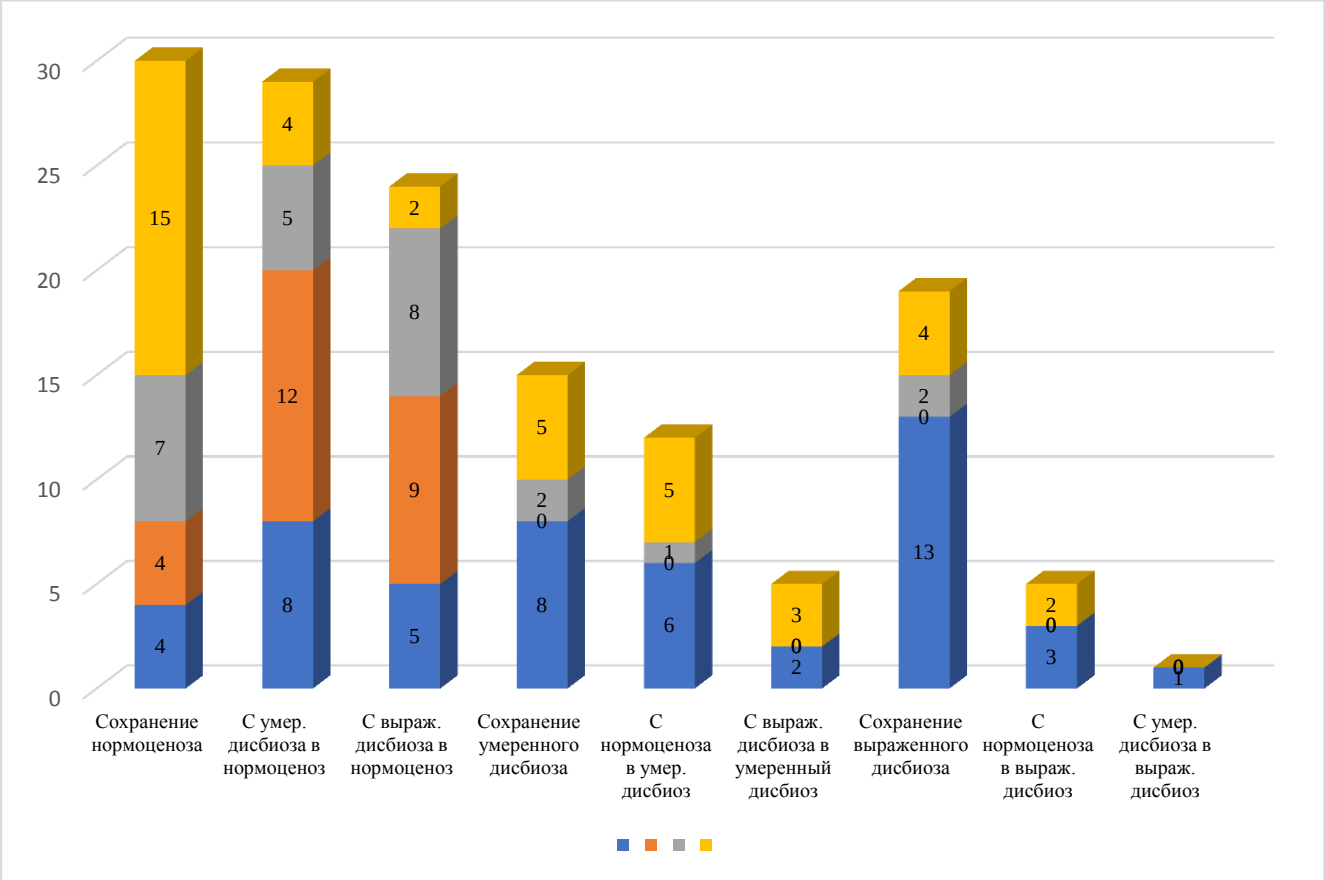

Рисунок 11 – Динамика дисбиозов и нормоценозов влагалища через 1 месяц после лечения

В подгруппе IIB статистически значимых различий не выявлено. Отмечалась небольшая положительная динамика, в отличие от подгруппы IIA, т. к. в данной подгруппе не проводилась коррекция дисбиозов кишечника.

В контрольной группе сохранялись преимущественно умеренные дисбиозы у 12,5 %, когда в группе I как до лечения, так и через 1 месяц после терапии выявляли умеренные у 16,0 % и выраженные у 26,0 % дисбиотические нарушения

со стороны урогенитального тракта ($p < 0,05$).

Результаты проведенной терапии представлены в Таблицах 22 и 23, и видно, что у абсолютного числа пациенток в подгруппах IIA и IIB, в сравнении с данными до терапии, отмечалось снижение частоты обнаружения всех УПМ в диагностических значимых титрах, но при этом произошёл их рост в низких титрах: Clostridium spp., Lachnobacterium spp. (80,0 % и 92,0 % соответственно) $p < 0,05$; Peptostreptococcus spp. (92,0 % и 80,0 % соответственно) $p < 0,05$; Staphylococcus spp. (96,0 % и 100,0 % соответственно) $p < 0,05$; P. bivia, G. vaginalis, Porphyromonas spp. (с одинаковой частотой в двух группах 88,0 %) $p < 0,05$; Megasphaera spp., Veillonella spp., Dialister spp. (96,0 % и 64,0 % соответственно) $p < 0,05$; Streptococcus spp. (80,0 % и 84,0 % соответственно) $p < 0,05$; Eubacterium spp. (с одинаковой частотой в двух группах 76,0 %) $p < 0,05$; A. vaginae (88,0 % и 92,0 % соответственно); Enterobacteriaceae spp. (88,0 % и 92,0 % соответственно); Candida spp. (с одинаковой частотой в двух группах 88,0 %). Кроме того, увеличилось количество Lactobacillus spp. (92,0 % и 68,0 % соответственно) $p < 0,05$.

Полученные результаты показывали высокую эффективность проведенной терапии в отношении нормализации вагинальной микробиоты.

Однако, в группе I не зарегистрировалась положительная динамика для УПБ в значимых диагностических титрах в сравнении с показателями до терапии. Наоборот, наблюдался рост некоторых УПМ таких, как Staphylococcus spp. – 22,0 %; Megasphaera spp., Veillonella spp., Dialister spp. – 60,0 %; Candida spp. – 28,0 %; Mobiluncus spp., Corynebacterium spp. – 32,0 %; Streptococcus spp. – 38,0 %; A.vaginae – 28,0 %; G.vaginalis, Porphyromonas spp., P. bivia – 38,0 % ($p < 0,05$); Eubacterium spp. – 64,0 %; Lachnobacterium spp., Clostridium spp. – 48,0 %; Peptostreptococcus spp. – 28,0 %; Ureaplasma spp – 34,0 %.

Таблица 22 – Динамика полученных результатов ПЦР – РВ «Фемофлор-16» у пациенток группы I и подгруппы IIA

Микроорганизмы влагалища		Гр. I (n = 50)				Подгруппа IIA (n = 25)			
		до терапии		через 1 месяц после терапии		до терапии		через 1 месяц после терапии	
		абс/отн	M ± σ	абс/отн	M ± σ	абс/отн	M ± σ	абс/отн	M ± σ
Lactobacillus spp.	> 10^{7-9} ГЭ/мл	13/26,0 %	7,5 ± 0,3	25/50,0 %	7,9 ± 0,6	7/28,0 %	7,3 ± 0,2	23/92,0 %×	8,1 ± 0,6
	< 10^{7} ГЭ/мл	37/74,0 %	5,3 ± 1,6	25/50,0 %	5,0 ± 1,6	18/72,0 %	5,4 ± 1,1	2/8,0 %	5,9
Streptococcus spp.	> 10^{4-5} ГЭ/мл	12/24,0 %	5,4 ± 0,9	19/38,0 %	5,2 ± 1,1	8/32,0 %	5,5 ± 1,1	5/20,0 %	5,0 ± 1,1
	< 10^{4} ГЭ/мл	38/76,0 %	0,5 ± 1,2	31/62,0 %	0,7 ± 1,3	17/68,0 %	0,8 ± 1,5	20/80,0 %×	2,7 ± 1,3
Enterobacteriaceae spp.	> 10^{4-5} ГЭ/мл	10/20,0 %	5,0 ± 0,8	10/20,0 %	5,3 ± 1,0	8/32,0 %	5,0 ± 1,0	3/12,0 %	5,0 ± 1,5
	< 10^{4} ГЭ/мл	40/80,0 %	1,5 ± 1,7	40/80,0 %×	2,1 ± 1,5	17/68,0 %	1,0 ± 1,6	22/88,0 %	1,7 ± 1,5
Staphylococcus spp.	> 10^{4} ГЭ/мл	7/14,0 %	4,8 ± 0,8	11/22,0 %	4,7 ± 0,5	4/16,0 %	4,2 ± 0,2	1/4,0 %	4,1
	< 10^{4} ГЭ/мл	43/86,0 %	1,2 ± 1,6	39/78,0 %	1,8 ± 1,6	21/84,0 %	1,4 ± 1,7	24/96,0 %	1,5 ± 1,5
Sneathia spp., Fusobacterium spp., Leptotrichia spp.	> 10^{4} ГЭ/мл	5/10,0 %	5,1 ± 0,9	2/4,0 %	6,6 ± 2,6	2/8,0 %	6,7 ± 2,1	0	0
	< 10^{4} ГЭ/мл	45/90,0 %	0,2 ± 0,9	48/96,0 %	0,4 ± 1,0	23/92,0 %	0,2 ± 0,8	25/100,0 %	0,4 ± 1,1
G.vaginalis , P. bivia, Porphyromonas spp.	> 10^{6} ГЭ/мл	24/48,0 %	6,7 ± 0,5	19/38,0 %×	6,9 ± 0,6	7/28,0 %	6,8 ± 0,6	3/12,0 %	6,4 ± 0,2
	< 10^{6} ГЭ/мл	26/52,0 %	2,6 ± 2,0	31/62,0 %	4,0 ± 1,8	18/72,0 %	3,7 ± 1,9	22/88,0 %×	5,0 ± 0,9
Dialister spp., Megasphaera spp., Veillonella spp.	> 10^{3} ГЭ/мл	17/68,0 %	4,9 ± 1,5	9/36,0 %	4,5 ± 0,8	15/37,5 %	3,9 ± 0,8	21/52,5 %	4,2 ± 0,7
	< 10^{3} ГЭ/мл	8/32,0 %	0	16/64,0 %×	2,0 ± 1,0	25/62,5 %	0,5 ± 1,0	19/47,5 %	0
Eubacterium spp.	> 10^{4} ГЭ/мл	33/66,0 %	5,3 ± 0,8	32/64,0 %	5,7 ± 1,1	18/72,0 %	5,8 ± 0,9	6/24,0 %	5,6 ± 0,8
	< 10^{4} ГЭ/мл	17/34,0 %	1,2 ± 1,7	18/36,0 %	2,3 ± 1,3	7/28,0 %	1,6 ± 2,0	19/76,0 %×	3,7 ± 0,3

Продолжение Таблицы 22

Микроорганизмы влагалища		Гр. I (n = 50)				Подгруппа IIA (n = 25)			
		до терапии		через 1 месяц после терапии		до терапии		через 1 месяц после терапии	
		абс/отн	M ± σ	абс/отн	M ± σ	абс/отн	M ± σ	абс/отн	M ± σ
Lachnobacterium spp., Clostridium spp.	> 10^4 ГЭ/мл	15/30,0 %	4,7 ± 0,6	24/48,0 %	5,0 ± 0,8	9/36,0 %	4,9 ± 1,3	5/20,0 %	4,5 ± 0,4
	< 10^4 ГЭ/мл	35/70,0 %	1,9 ± 1,8	26/52,0 %	2,4 ± 1,4	16/64,0 %	2,1 ± 1,7	20/80,0 %×	3,0 ± 0,6
Peptostreptococcus spp.	> 10^4 ГЭ/мл	20/40,0 %	4,7 ± 0,4	14/28,0 %	5,2 ± 0,6	5/20,0 %	5,2 ± 1,0	2/8,0 %	4,3 ± 0,3
	< 10^4 ГЭ/мл	30/60,0 %	0,7 ± 1,3	36/72,0 %	1,0 ± 1,5	20/80,0 %	0,9 ± 1,5	23/92,0 %×	1,6 ± 1,4
Mobiluncus spp., Corynebacterium spp.	> $10^{4\text{-}5}$ ГЭ/мл	10/20,0 %	5,4 ± 1,1	16/32,0 %	5,3 ± 1,1	5/20,0 %	4,9 ± 0,6	0	0
	< 10^4 ГЭ/мл	40/80,0 %	0,7 ± 1,4	34/68,0 %	1,0 ± 1,4	20/80,0 %	1,4 ± 1,7	25/100,0 %	0,7 ± 1,0
A.vaginae	> 10^4 ГЭ/мл	12/24,0 %	5,7 ± 1,0	14/28 %	5,6 ± 1,3	5/20,0 %	5,5 ± 1,1	3/12,0 %	4,0 ± 1,2
	< 10^4 ГЭ/мл	38/76,0 %	1,0 ± 1,3	36/72,0 %♦	1,5 ± 1,6	20/80,0 %	1,3 ± 1,2	22/88,0 %	0,6 ± 0,8
Candida spp.	> 10^4 ГЭ/мл	9/18,0 %	5,1 ± 0,8	14/28,0 %	5,1 ± 0,8	4/16,0 %	5,0 ± 0,7	3/12,0 %	6,0 ± 0,6
	< 10^4 ГЭ/мл	41/82,0 %	0,6 ± 1,3	36/72,0 %	0,9 ± 1,5	21/84,0 %	1,0 ± 1,6	22/88,0 %	0,5 ± 0,9
Mycoplasma hominis	> 10^4 ГЭ/мл	0	0	0	0	0	0	0	0
	< 10^4 ГЭ/мл	50/100,0 %	0,2 ± 0,7	50/100,0 %	0,1 ± 0,4	25/100,0 %	0,2 ± 0,6	25/100,0 %	0,4 ± 1,0
Ureaplasma spp.	> 10^4 ГЭ/мл	9/18,0 %	5,2 ± 0,4	17/34,0 %	4,7 ± 0,6	9/36,0 %	5,0 ± 0,4	4/16,0 %	5,0 ± 0,8
	< 10^4 ГЭ/мл	41/82,0 %	0,9 ± 1,4	33/66,0 %	0,8 ± 1,3	16/64,0 %	0,7 ± 1,3	21/84,0 %	0,7 ± 1,2

Примечание: × различия статистически значимы по отношению к данным до терапии при $p < 0,05$; ♦различия статистически значимы по отношению к данным в подгруппе IIA при $p < 0,05$; M – среднее значение (10 в); σ- стандартное отклонение.

Таблица 23 – Динамика полученных результатов ПЦР – РВ «Фемофлор-16» у пациенток подгруппы IIВ и контрольной группы

Микроорганизмы влагалища		Подгруппа IIВ (n = 25)				Контрольная группа (n = 40)			
		до терапии		через 1 месяц после терапии		до терапии		через 1 месяц после терапии	
		абс/отн	M ± σ	абс/отн	M ± σ	абс/отн	M ± σ	абс/отн	M ± σ
Lactobacillus spp.	> 10^{7-9} ГЭ/мл	6/24,0 %	7,6 ± 0,4	17/68,0 %×	8,0 ± 0,7	21/52,5 %♦	7,9 ± 0,6	18/45,0 %	7,8 ± 0,6
	< 10^{7} ГЭ/мл	19/76,0 %	4,9 ± 2,0	8/32,0 %	5,5 ± 0,6	19/47,5 %	5,8 ± 1,9	22/55,0 %	5,4 ± 1,4
Streptococcus spp.	> 10^{4-5} ГЭ/мл	9/36,0 %	5,4 ± 1,0	4/16,0 %	5,0 ± 0,8	7/17,5 %	6,4 ± 1,0	5/12,5 %	4,7 ± 0,5
	< 10^{4} ГЭ/мл	16/64,0 %	0,6 ± 1,4	21/84,0 %×	1,5 ± 1,7	33/82,5 %	0,3 ± 0,9	35/87,5 %	0,6 ± 1,2
Enterobacteriaceae spp.	> 10^{4-5} ГЭ/мл	3/12,0 %	4,8 ± 0,8	2/8,0 %	6,0 ± 0,1	6/15,0 %	5,8 ± 1,1	7/17,5 %	4,8 ± 0,7
	< 10^{4} ГЭ/мл	22/88,0 %	1,6 ± 1,7	23/92,0 %	1,7 ± 1,5	34/85,0 %♦	2,1 ± 1,6	33/82,5 %×	1,4 ± 1,5
Staphylococcus spp.	> 10^{4} ГЭ/мл	4/16,0 %	4,8 ± 0,8	0	0	6/15,0 %♦	5,0 ± 0,5	5/12,5 %	5,0 ± 0,8
	< 10^{4} ГЭ/мл	21/84,0 %	2,0 ± 1,7	25/100,0 %×	1,4 ± 1,3	34/85,0 %	1,8 ± 1,8	35/87,5 %	1,4 ± 1,6
Sneathia spp., Fusobacterium spp., Leptotrichia spp.	> 10^{4} ГЭ/мл	3/12,0 %	5,9 ± 1,0	3/12,0 %	5,6 ± 2,0	1/2,5 %	5,6	1/2,5 %	4,8
	< 10^{4} ГЭ/мл	22/88,0 %	0,2 ± 0,8	22/88,0 %	0,1 ± 0,3	39/97,5 %	0	39/97,5 %	0,1 ± 0,4
G.vaginalis, P. bivia, Porphyromonas spp.	> 10^{6} ГЭ/мл	12/48,0 %	7,3 ± 0,7	3/12,0 %	6,5 ± 0,3	5/12,5 %	6,3 ± 0,2	6/15,0 %	6,5 ± 0,3
	< 10^{6} ГЭ/мл	13/52,0 %	2,4 ± 2,0	22/88,0 %×	3,6 ± 2,1	35/87,5 %	3,5 ± 1,8	34/85,0 %	3,5 ± 2,2
Dialister spp., Megasphaera spp., Veillonella spp.	> 10^{3} ГЭ/мл	17/68,0 %	4,9 ± 1,5	9/36,0 %	4,6 ± 0,8	15/37,5 %	3,9 ± 0,8	21/52,5 %	4,2 ± 0,7
	< 10^{3} ГЭ/мл	8/32,0 %	0	16/64,0 %×	2,0 ± 1,0	25/62,5 %	0,5 ± 1,0	19/47,5 %	0
Eubacterium spp.	> 10^{4} ГЭ/мл	18/72,0 %♦	6,5 ± 1,0	6/24,0 %×	5,6 ± 0,9	17/42,5 %♦	4,8 ± 0,7	24/60,0 %♦	4,8 ± 0,6
	< 10^{4} ГЭ/мл	7/28,0 %	1,9 ± 1,8	19/76,0 %×	3,7 ± 0,5	23/57,5 %	2,5 ± 1,4	16/40,0 %	2,5 ± 1,3

Продолжение Таблицы 23

Микроорганизмы влагалища		Подгруппа IIB (n = 25)				Контрольная группа (n = 40)			
		до терапии		через 1 месяц после терапии		до терапии		через 1 месяц после терапии	
		абс/отн	M ± σ	абс/отн	M ± σ	абс/отн	M ± σ	абс/отн	M ± σ
Lachnobacterium spp., Clostridium spp.	> 10^4 ГЭ/мл	11/65,0 %	4,9 ± 0,9	2/8,0 %	5,1 ± 1,2	14/35,0 %	4,3 ± 0,2	18/45,0 %×	4,7 ± 0,4
	< 10^4 ГЭ/мл	14/35,0 %	1,7 ± 1,8	23/92,0 %×	2,6 ± 1,3	26/65,0 %	2,5 ± 1,6	22/55,0 %	2,0 ± 1,4
Peptostreptococcus spp.	> 10^4 ГЭ/мл	9/36,0 %	5,4 ± 0,9	5/20,0 %	4,7 ± 0,6	6/15,0 %♦	4,2 ± 0,3	5/12,5 %	4,9 ± 0,5
	< 10^4 ГЭ/мл	16/64,0 %	0,8 ± 1,4	20/80,0 %×	2,3 ± 1,5	34/85,0 %	1,2 ± 1,6	35/87,5 %	0,8 ± 1,5
Mobiluncus spp., Corynebacterium spp.	> $10^{4\text{-}5}$ ГЭ/мл	8/32,0 %	5,0 ± 0,7	5/20,0 %	4,7 ± 0,5	9/22,5 %	5,0 ± 0,9	4/10,0 %	5,0 ± 0,6
	< 10^4 ГЭ/мл	17/68,0 %	1,6 ± 1,7	20/80,0 %	1,4 ± 1,6	31/77,5 %	1,0 ± 1,5	36/90,0 %	1,3 ± 1,5
A.vaginae	> 10^4 ГЭ/мл	7/28,0 %	6,7 ± 1,5	2/8,0 %♦	6,1	5/12,5 %	5,6 ± 1,3	7/17,5 %	4,7 ± 0,6
	< 10^4 ГЭ/мл	18/72,0 %	1,1 ± 1,2	23/92,0 %	1,2 ± 1,4	35/87,5 %	1,3 ± 1,1	33/82,5 %×♦	2,1 ± 1,4
Candida spp.	> 10^4 ГЭ/мл	7/28,0 %	4,9 ± 0,8	3/12,0 %♦	5,4 ± 0,3	10/25,0 %	5,1 ± 0,5	15/37,5 %	5,0 ± 0,6
	< 10^4 ГЭ/мл	18/72,0 %	0,4 ± 1,1	22/88,0 %	0,5 ± 1,2	30/75,0 %	0,5 ± 1,2	25/62,5 %	0,6 ± 1,3
Mycoplasma hominis	> 10^4 ГЭ/мл	0	0	0	0	0	0	0	0
	< 10^4 ГЭ/мл	25/100,0 %	0,2 ± 0,7	25/100,0 %	0	40/100,0 %	0,2 ± 0,6	40/100,0 %	0,1 ± 0,4
Ureaplasma spp.	> 10^4 ГЭ/мл	9/36,0 %	5,2 ± 0,7	8/32,0 %	5,2 ± 0,7	7/17,5 %	4,8 ± 0,8	10/25,0 %	4,4 ± 0,3
	< 10^4 ГЭ/мл	16/64,0 %	0,7 ± 1,1	17/68,0 %	1,6 ± 1,7	33/82,5 %	0,9 ± 1,4	30/75,0 %♦	1,5 ± 1,4

Примечание: ×различия статистически значимы по отношению к данным до терапии при $p < 0,05$; ♦различия статистически значимы по отношению к данным в подгруппе IIA при $p < 0,05$; M – среднее значение (10 в); σ- стандартное отклонение.

Также в контрольной группе назначенная терапия продемонстрировала низкую эффективность уменьшения титра условных патогенов (Corynebacterium spp. – 10,0 %; G. vaginalis, P. bivia, Porphyromonas spp. – 15,0 %; Mobiluncus spp., Streptococcus spp. – 12,5 %; Peptostreptococcus spp. – 12,5 %; Staphylococcus spp. – 12,5 %).

На Рисунках 12 и 13 более наглядно представлена динамика количественного состава Streptococcus spp. и Eubacterium spp. во вагинальном микробиоме до и через 1 месяц после лечения в группах исследования.

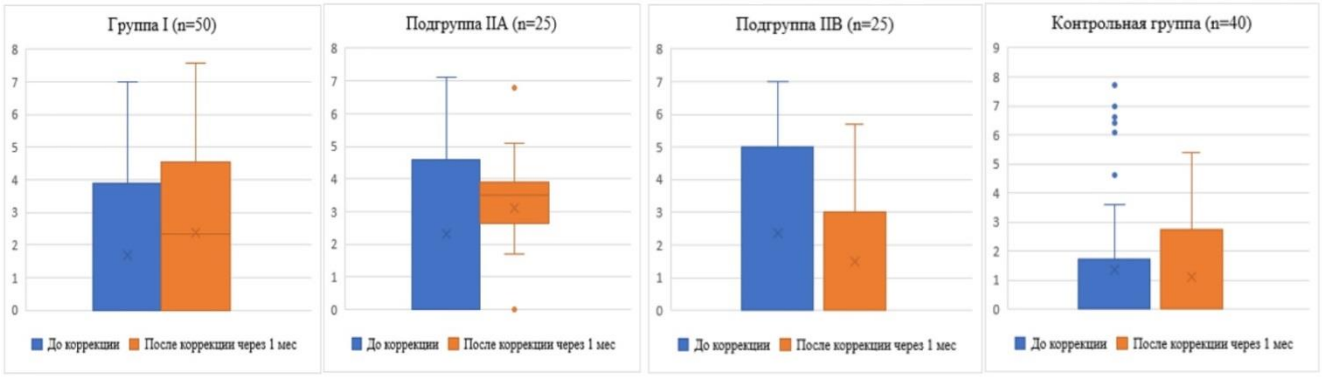

Рисунок 12 – Динамика количественного состава Streptococcus spp. во влагалище до проведенного лечения и спустя 1 месяц в исследуемых группах (Lg10 в ГЭ/мл)

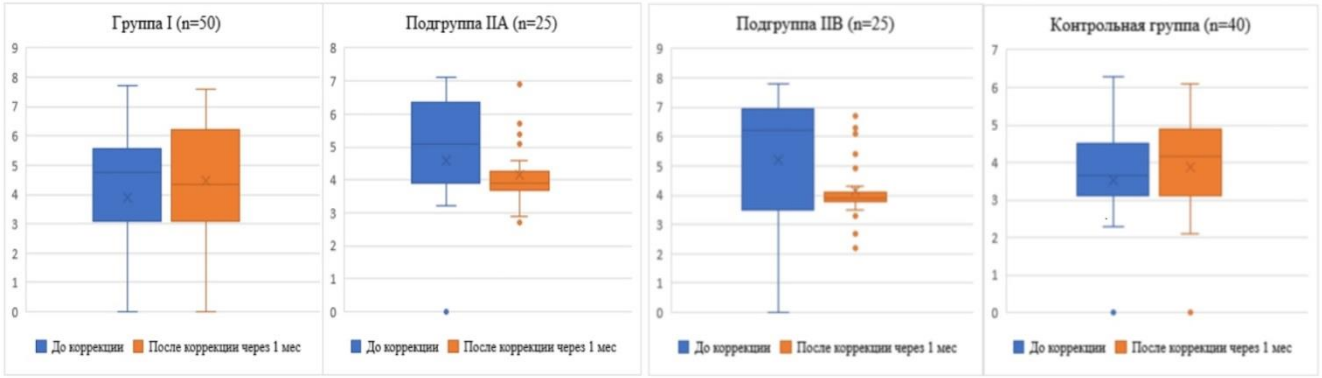

Рисунок 13 – Динамика количественного состава Eubacterium spp. во влагалище до проведенного лечения и спустя 1 месяц в исследуемых группах (Lg10 в ГЭ/мл)

Со стороны толстой кишки через 1 месяц лечения у всех женщин подгруппы IIA наблюдалась аналогичная картина, что и в урогенитальном тракте, а именно по данным молекулярно-генетического исследования диагностировали нормоценозом у 100,0 % ($p < 0,05$) (Таблица 24).

Таблица 24 – Полученные результаты состояния микробиоты толстой кишки до и после проведенного лечения в исследуемых группах

Состояние микробиоты толстой кишки	Гр. I (n = 50) абс/отн		Подгруппа IIA (n = 25) абс/отн		Подгруппа IIB (n = 25) абс/отн		Контрольная группа (n = 40) абс/отн	
	до терапии	через 1 месяц после терапии	до терапии	через 1 месяц после терапии	до терапии	через 1 месяц после терапии	до терапии	через 1 месяц после терапии
Нормоценоз	24/48,0 %	23/46,0 %♦	9/36,0 %	25/100,0 %×	14/56,0 %	12/48,0 %♦	27/67,5 %♦	20/50,0 %♦
Дисбиоз	26/52,0 %	27/54,0 %♦	16/64,0 %	0×	11/44,0 %	13/52,0 %♦	13/32,5 %♦	20/50,0 %♦
Дисбиоз I степени	10/20,0 %	12/24,0 %♦	7/28,0 %	0×	3/12,0 %	7/28,0 %♦	4/10,0 %	9/22,5 %♦
Дисбиоз II степени	10/20,0 %	11/22,0 %♦	5/20,0 %	0×	5/20,0 %	4/16,0 %♦	5/12,5 %	7/17,5 %♦
Дисбиоз III степени	6/12,0 %	3/6,0 %	4/16,0 %	0×	3/12,0 %	2/8,0 %	4/10,0 %	4/10,0 %
Примечание: ×различия статистически значимы по отношению к данным до терапии при $p < 0,05$; ♦различия статистически значимы по отношению к данным в подгруппе IIA при $p < 0,05$.								

При этом в группах I и IIB, в сравнение с данными подгруппы IIA, отмечалось снижение числа женщин с нормоценозом толстой кишки (46,0 % и 14,0 % соответственно) $p < 0,05$ и увеличение с дисбиозом (52,0 % и 52,0 % соответственно) $p < 0,05$, преимущественно I степени (24,0 % и 28,0 % соответственно) $p < 0,05$.

В контрольной группе, наоборот, присутствовала слабая положительная динамика. С одинаковой частотой 50,0 % $p < 0,05$ встречался как нормоценоз, так и дисбиоз.

В подгруппе IIA обнаружена высокая эффективность от приема метабиотиков и пребиотиков, т. к. у 64,0 % женщин до лечения был диагностирован дисбиоз и уже через 1 месяц у них выявили нормоценоз толстой кишки (Рисунок 14) ($p < 0,05$).

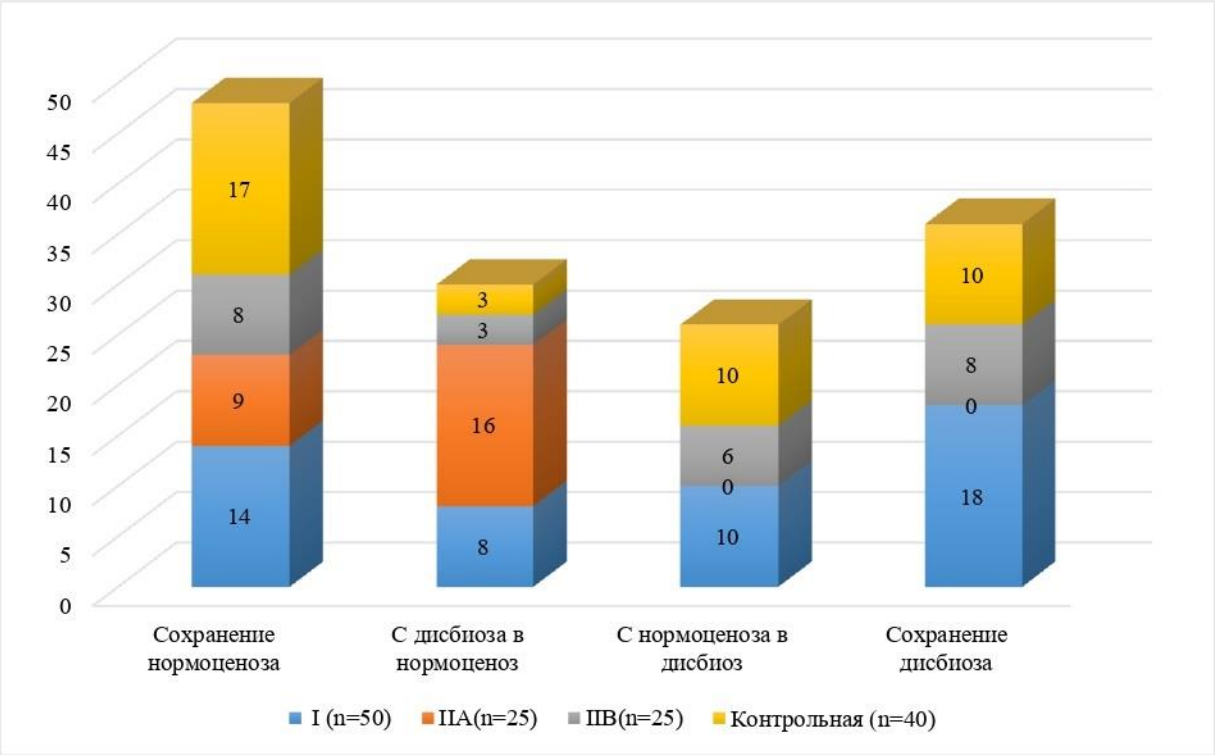

Рисунок 14 – Динамика дисбиозов и нормоценозов толстой кишки через 1 мес. после лечения

В группах I, IIB и контрольной наблюдалась противоположная картина, в

связи с отсутствием коррекции терапии со стороны толстой кишки. Сохранение дисбиозов обнаружено у большинства женщин данных групп (36,0 %, 32,0 % и 25,0 % соответственно) ($p < 0,05$). Также есть те (20,0 %, 24,0 % и 25,0 % соответственно) ($p < 0,05$), у которых через 1 месяц регистрировали дисбиозы дистальных отделов толстой кишки, хотя до этого был нормоценоз.

В Таблице 25 представлены полученные результаты до и после проведенного лечения, где отмечалось полное отсутствие в диагностических значимых титрах всех условно-патогенных микроорганизмов в толстом отделе кишечника (P. vulgaris, P. mirabilis, Clostridium perfringens, Candida spp., E. coli enteropathogenic, Citrobacter spp. / Enterobacter spp., Staphylococcus aureus, Clostridium difficile, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca, Enterococcus spp.) ($> 10^4$ ГЭ/мл) $p < 0,05$ при молекулярно-генетическом исследовании с помощью ПЦР – РВ «Колонофлор-16», в сравнении с данными до терапии в подгруппе IIA, что говорило о высокой эффективности в отношении нормализации микробиоты. Также в данной подгруппе выявлен рост абсолютного числа женщин (100,0 %) с аутохтонными микроорганизмами (E. coli, Bifidobacterium spp., Lactobacillus spp.) в высоких титрах $p < 0,05$.

В подгруппе IIB через 1 месяц обнаружено уменьшение количества резидентных микроорганизмов в диагностически значимых титрах (Lactobacillus spp. – 36,0 %, Escherichia coli – 40,0 %, Bifidobacterium spp. – 52,0 %). Кроме того, наблюдался незначительный рост некоторых УПМ (Citrobacter spp. / Enterobacter spp. – 72,0 %, Cl. difficile и perfringens – 36,0 %, Proteus vulgaris / Proteus mirabilis – 48,0 %, Parvimonas micra – 12,0 %), что более наглядно наблюдается в Таблице 26.

В группе I выявлено незначительное увеличение числа УПМ (Citrobacter spp. / Enterobacter spp. – 54,0 %, Bacteroides thetaiotaomicron – 60,0 %, Cl. difficile – 22,0 %, Cl. perfringens – 30,0 %, Fusobacterium nucleatum – 22,0 %, Proteus vulgaris / Proteus mirabilis – 44,0 %, S. aureus – 36,0 %, Bifidobacterium spp. – 52,0 %, Bacteroides fragilis group – 100,0 %, Parvimonas micra – 20,0 %, Faecalibacterium prausnitzii – 92,0 %, Candida spp. – 32,0 %, Akkermansia

muciniphila – 48,0 %, Klebsiella pneumoniae – 26,0 %) и уменьшение Lactobacillus spp. – 46,0 % и Escherichia coli – 52,0 % в диагностически значимых титрах.

Снижение числа условно-патогенных бактерий было зарегистрировано и в контрольной группе, а именно Klebsiella pneumoniae – 17,5 %; Akkermansia muciniphila – 32,5 %; Lactobacillus spp. – 45,0 %; Parvimonas micra – 15,0 %; Enterococcus spp. – 15,0 %; Faecalibacterium prausnitzii – 77,5 %; Bifidobacterium spp. – 45,0 %; Klebsiella oxytoca – 12,5 % и Salmonella spp. – 2,5 %. Помимо этого, также в данной группе обнаружено увеличения УПМ (Clostridium difficile – 35,0 %; Escherichia coli – 65,0 %; Bacteroides thetaiotaomicron – 75,0 %; Citrobacter spp. / Enterobacter spp. – 65,0 %; Staphylococcus aureus – 27,5 %; Clostridium perfringens – 42,5 %; Bacteroides fragilis group – 97,5 %; Candida spp. – 45,0 %; E. coli enteropathogenic – 12,5 %) в высоких титрах.

Таблица 25 – Динамика полученных результатов ПЦР – РВ «Колонофлор-16» у пациенток группы I и подгруппы IIA

Микроорганизмы толстой кишки		Гр. I (n = 50)				Подгруппа IIA (n = 25)			
		до терапии		через 1 месяц после терапии		до терапии		через 1 месяц после терапии	
		абс/отн	M ± σ	абс/отн	M ± σ	абс/отн	M ± σ	абс/отн	M ± σ
Lactobacillus spp.	> 10^{7-8} ГЭ/мл	27/54,0 %	7,7 ± 0,6	23/46,0 %	8,0 ± 0,7	12/48,0 %	7,7 ± 0,6	25/100,0 %×	8,3 ± 0,9
	< 10^{7-8} ГЭ/мл	23/46,0 %♦	5,5 ± 1,0	27/54,0 %	5,9 ± 0,8	13/52,0 %	6,3 ± 0,4	0	0
Bifidobacterium spp.	> 10^{9-10} ГЭ/мл	25/50,0 %	9,9 ± 0,6	26/52,0 %	9,9 ± 0,7	11/44,0 %	9,7 ± 0,8	25/100,0 %×	10,4 ± 0,8
	< 10^{9-10} ГЭ/мл	25/50,0 %	6,0 ± 1,6	24/48,0 %×	7,2 ± 1,0	14/56,0 %	5,8 ± 1,4	0	0
Escherichia coli	> 10^{7-8} ГЭ/мл	19/38,0 %	9,8 ± 0,5	26/52,0 %	7,9 ± 0,7	9/36,0 %	7,6 ± 0,6	25/100,0 %×	7,9 ± 0,7
	< 10^{7-8} ГЭ/мл	31/62,0 %	6,5 ± 1,7	24/48,0 %×	5,9 ± 0,7	16/64,0 %	5,0 ± 1,8	0	0
Bacteroides fragilis group	> 10^{9-12} ГЭ/мл	47/94,0 %	12,1 ± 0,8	50/100,0 %	12,0 ± 1,1	25/100,0 %	12,3 ± 0,8	25/100,0 %	12,2 ± 1,0
	< 10^{9-12} ГЭ/мл	3/6,0 %	7,9 ± 0,7	0	0	0	0	0	0
Bacteroides thetaiotaomicron	до 10^{12} ГЭ/мл	28/56,0 %	9,4 ± 1,1	30/60,0 %	9,4 ± 1,2	13/52,0 %	9,1 ± 1,1	18/72,0 %	9,2 ± 1,1
	Отсутствуют	22/44,0 %	0	20/40,0 %	0	12/48,0 %	0	7/28,0 %	0
Faecalibacterium prausnitzii	> 10^{8-11} ГЭ/мл	44/88,0 %	10,4 ± 1,0	46/92,0 %×	10,1 ± 0,9	23/92,0 %	10,0 ± 0,8	25/100,0 %×	10,4 ± 1,1
	< 10^{8-11} ГЭ/мл	6/12,0 %	6,6 ± 1,0	4/8,0 %	7,0 ± 0,8	2/8,0 %	7,1 ± 0,8	0	0
Akkermansia muciniphila	до 10^{12} ГЭ/мл	22/44,0 %	10,1 ± 1,0	24/48,0 %×	9,7 ± 1,1	11/44,0 %	10,3 ± 0,9	14/56,0 %	9,8 ± 0,9
	Отсутствуют	28/56,0 %	0	26/52,0 %	0	14/56,0 %	0	11/44,0 %	0

Продолжение Таблицы 25

Микроорганизмы толстой кишки		Гр. I (n = 50)				Подгруппа IIA (n = 25)			
		до терапии		через 1 месяц после терапии		до терапии		через 1 месяц после терапии	
		абс/отн	M ± σ	абс/отн	M ± σ	абс/отн	M ± σ	абс/отн	M ± σ
Escherichia coli enteropathogenic	> 10^4 ГЭ/мл	6/12,0 %	7,1 ± 1,3	1/2,0 %	6,0	2/8,0 %	4,9 ± 0,2	0	0
	< 10^4 ГЭ/мл	44/88,0 %	0,1 ± 0,4	49/98,0 %	0	23/92,0 %	0	25/100,0 %	0
Enterococcus spp.	> 10^8 ГЭ/мл	10/20,0 %	8,7 ± 0,5	9/18,0 %	8,5 ± 0,5	7/28,0 %	8,7 ± 0,6	0	0
	< 10^8 ГЭ/мл	40/80,0 %	4,1 ± 0,9	41/82,0 %	4,6 ± 1,0	18/72,0 %	4,3 ± 0,7	25/100,0 %	4,9 ± 1,3
Proteus vulgaris / Proteus mirabilis	> 10^4 ГЭ/мл	15/30,0 %	5,7 ± 1,4	22/44,0 %	5,8 ± 1,7	11/44,0 %	5,6 ± 1,6	0	0
	< 10^4 ГЭ/мл	35/70,0 %	0,5 ± 1,2	28/56,0 %♦	0,2 ± 0,8	14/56,0 %	0	25/100,0 %×	1,4 ± 1,7
Citrobacter spp. / Enterobacter spp.	> 10^4 ГЭ/мл	27/54,0 %	5,8 ± 1,7	27/54,0 %	6,2 ± 1,4	17/68,0 %	5,7 ± 1,2	0	0
	< 10^4 ГЭ/мл	23/46,0 %	0,6 ± 1,3	23/46,0 %♦	0	8/32,0 %	0	25/100,0 %×	2,4 ± 1,7
Candida spp.	> 10^4 ГЭ/мл	12/24,0 %	4,9 ± 0,6	16/32,0 %	6,0 ± 2,0	2/8,0 %	4,4 ± 0,1	0	0
	< 10^4 ГЭ/мл	38/76,0 %	0	34/68,0 %×	0,4 ± 0,9	23/92,0 %	0	25/100,0 %×	1,3 ± 1,7
Clostridium difficile	> 10^4 ГЭ/мл	16/32,0 %	6,1 ± 1,6	11/22,0 %	5,4 ± 1,1	10/40,0 %	5,4 ± 1,2	0	0
	< 10^4 ГЭ/мл	34/68,0 %	0,2 ± 0,7	39/78,0 %	0,3 ± 1,0	15/60,0 %	0	25/100,0 %×	0,7 ± 1,3
Clostridium perfringens	> 10^4 ГЭ/мл	18/36,0 %	5,3 ± 1,1	15/30,0 %	5,2 ± 1,2	10/40,0 %	5,2 ± 1,2	0	0
	< 10^4 ГЭ/мл	32/64,0 %	0,8 ± 1,4	35/70,0 %♦	0,4 ± 1,1	15/60,0 %	0,5 ± 1,2	25/100,0 %	1,7 ± 1,8
Klebsiella oxytoca	> 10^4 ГЭ/мл	5/10,0 %	4,6 ± 0,5	3/6,0 %	5,0 ± 0,6	4/16,0 %	5,2 ± 0,8	0	0
	< 10^4 ГЭ/мл	45/90,0 %	0,4 ± 1,0	47/94,0 %♦	0,1 ± 0,6	21/84,0 %	0	25/100,0 %×	0,7 ± 1,4

Окончание Таблицы 25

Микроорганизмы толстой кишки		Гр. I (n = 50)				Подгруппа IIA (n = 25)			
		до терапии		через 1 месяц после терапии		до терапии		через 1 месяц после терапии	
		абс/отн	M ± σ	абс/отн	M ± σ	абс/отн	M ± σ	абс/отн	M ± σ
Klebsiella pneumoniae	> 10^4 ГЭ/мл	7/14,0 %	5,0 ± 0,8	13/26,0 %	6,3 ± 1,7	9/36,0 %	5,4 ± 1,3	0	0
	< 10^4 ГЭ/мл	43/86,0 %	0,2 ± 0,8	37/74,0 %	0,2 ± 0,7	16/64,0 %	0	25/100,0 %	0,7 ± 1,5
Staphylococcus aureus	> 10^4 ГЭ/мл	23/46,0 %	5,8 ± 1,5	18/36,0 %	5,4 ± 1,0	5/20,0 %	4,7 ± 0,4	0	0
	< 10^4 ГЭ/мл	27/54,0 %	0,4 ± 1,2	32/64,0 %♦	0	20/80,0 %	0	25/100,0 %×	1,2 ± 1,5
Parvimonas micra	присутствуют	9/18,0 %	3,6 ± 1,8	10/20,0 %	5,8 ± 2,2	8/32,0 %	5,0 ± 1,7	0	0
	отсутствуют	41/82,0 %	0	40/80,0 %	0	17/68,0 %	0	25/100,0 %	0
Fusobacterium nucleatum	присутствуют	10/20,0 %	4,5 ± 1,5	11/22,0 %	5,5 ± 1,9	7/28,0 %	4,4 ± 1,4	0	0
	отсутствуют	40/80,0 %	0	39/78,0 %	0	18/72,0 %	0	25/100,0 %	0
Salmonella spp.	присутствуют	3/6,0 %	5,3 ± 1,3	1/2,0 %	2,0	1/4,0 %	3,3	0	0
	отсутствуют	47/94,0 %	0	49/98,0 %	0	24/96,0 %	0	25/100,0 %	0

Примечание: × различия статистически значимы по отношению к данным до терапии при $p < 0,05$; ♦ различия статистически значимы по отношению к данным в подгруппе IIA при $p < 0,05$; M – среднее значение (10 в); σ – стандартное отклонение.

Таблица 26 – Динамика полученных результатов ПЦР – РВ «Колонофлор-16» у пациенток подгруппы IIB и контрольной группы

Микроорганизмы толстой кишки		Подгруппа IIB (n = 25)				Контрольная группа (n = 40)			
		до терапии		через 1 месяц после терапии		до терапии		через 1 месяц после терапии	
		абс/отн	M ± σ	абс/отн	M ± σ	абс/отн	M ± σ	абс/отн	M ± σ
Lactobacillus spp.	> 10^{7-8} ГЭ/мл	15/60,0 %	7,7 ± 0,5	9/36,0 %	8,0 ± 1,0	24/60,0 %	8,0 ± 0,6	18/45,0 %	7,6 ± 0,4
	< 10^{7-8} ГЭ/мл	10/40,0 %♦	5,5 ± 0,7	16/64,0 %×	6,0 ± 0,5	16/40,0 %♦	5,8 ± 0,8	22/55,0 %	5,9 ± 0,9
Bifidobacterium spp.	> 10^{9-10} ГЭ/мл	14/56,0 %	9,6 ± 0,5	13/52,0 %	9,9 ± 0,7	30/75,0 %♦	10,1 ± 0,5	18/45,0 %	9,8 ± 0,5
	< 10^{9-10} ГЭ/мл	11/44,0 %	5,8 ± 2,0	12/48,0 %	7,5 ± 1,3	10/25,0 %♦	6,8 ± 1,0	22/55,0 %×	7,8 ± 1,1
Escherichia coli	> 10^{7-8} ГЭ/мл	8/34,0 %	7,8 ± 0,4	10/40,0 %♦	8,4 ± 0,7	34/85,0 %	8,1 ± 0,6	26/65,0 %×	8,3 ± 0,8
	< 10^{7-8} ГЭ/мл	17/68,0 %	5,4 ± 1,4	15/60,0 %×	5,9 ± 0,7	6/15,0 %	5,6 ± 0,7	14/35,0 %	5,6 ± 0,9
Bacteroides fragilis group	> 10^{9-12} ГЭ/мл	24/96,0 %	12,0 ± 1,3	24/96,0 %	12,1 ± 1,2	37/92,5 %	12,3 ± 0,7	39/97,5 %	12,3 ± 0,8
	< 10^{9-12} ГЭ/мл	1/4,0 %	6,8	1/4,0 %	6,8	3/7,5 %	7,3 ± 1,7	1/2,5 %	6,8
Bacteroides thetaiotaomicron	до 10^{12} ГЭ/мл	11/44,0 %	9,4 ± 1,0	11/44,0 %	9,6 ± 1,0	20/50,0 %	9,4 ± 0,8	30/75,0 %	9,6 ± 1,0
	Отсутствуют	14/56,0 %	0	14/56,0 %	0	20/50,0 %	0	10/25,0 %	0
Faecalibacterium prausnitzii	> 10^{8-11} ГЭ/мл	23/92,0 %	10,1 ± 1,1	20/80,0 %	10,2 ± 1,0	35/87,5 %	10,1 ± 1,2	31/77,5 %	10,6 ± 1,1
	< 10^{8-11} ГЭ/мл	2/8,0 %	7,0 ± 0,6	5/20,0 %	7,0 ± 0,9	5/12,5 %	5,6 ± 3,2	9/22,5 %	6,6 ± 1,0
Akkermansia muciniphila	до 10^{12} ГЭ/мл	11/44,0 %	10,2 ± 1,0	13/52,0 %	9,7 ± 1,2	18/45,0 %	10,1 ± 1,3	13/32,5 %	10,0 ± 1,2
	отсутствуют	14/56,0 %	0	12/48,0 %	0	22/55,0 %	0	27/67,5 %	0

Продолжение Таблицы 26

Микроорганизмы толстой кишки		Подгруппа IIB (n = 25)				Контрольная группа (n = 40)			
		до терапии		через 1 месяц после терапии		до терапии		через 1 месяц после терапии	
		абс/отн	M ± σ	абс/отн	M ± σ	абс/отн	M ± σ	абс/отн	M ± σ
Escherichia coli enteropathogenic	> 10^4 ГЭ/мл	2/8,0 %	5,1 ± 1,1	1/4,0 %	4,0	1/2,5 %	6,3	5/12,5 %	5,4 ± 0,7
	< 10^4 ГЭ/мл	23/92,0 %	0	24/96,0 %	0	39/97,5 %	0	35/87,5 %	0
Enterococcus spp.	> 10^8 ГЭ/мл	5/20,0 %	8,6 ± 0,2	3/12,0 %	9,1 ± 1,7	7/17,5 %	8,8 ± 0,5	6/15,0 %	8,9 ± 1,1
	< 10^8 ГЭ/мл	20/80,0 %	4,7 ± 1,3	22/88,0 %	5,2 ± 1,5	33/82,5 %	4,3 ± 1,3	34/85,0 %	4,6 ± 1,1
Proteus vulgaris / Proteus mirabilis	> 10^4 ГЭ/мл	10/40,0 %	5,4 ± 1,2	12/48,0 %	6,6 ± 1,6	14/35,0 %	4,8 ± 0,9	16/40,0 %	6,0 ± 1,6
	< 10^4 ГЭ/мл	15/60,0 %	0,4 ± 1,2	13/52,0 %	1,2 ± 1,6	26/65,0 %	0,3 ± 0,9	24/60,0 %	0,8 ± 1,4
Citrobacter spp. / Enterobacter spp.	> 10^4 ГЭ/мл	16/64,0 %	5,5 ± 0,9	18/72,0 %	5,6 ± 1,2	19/47,5 %	5,0 ± 0,9	26/65,0 %	6,0 ± 1,2
	< 10^4 ГЭ/мл	9/36,0 %	0	7/28,0 %♦	0	21/52,5 %♦	0,7 ± 1,5	14/35,0 %×	0
Candida spp.	> 10^4 ГЭ/мл	6/24,0 %	5,7 ± 1,6	5/20,0 %	5,8 ± 0,5	11/27,5 %	4,8 ± 0,6	18/45,0 %×	5,8 ± 0,9
	< 10^4 ГЭ/мл	19/76,0 %	0	20/80,0 %♦	0,1 ± 0,6	29/72,5 %	0	22/55,0 %♦	0,2 ± 0,7
Clostridium difficile	> 10^4 ГЭ/мл	9/36,0 %	5,5 ± 1,4	9/36,0 %×	6,7 ± 1,7	8/20,0 %♦	4,9 ± 0,5	14/35,0 %×	6,0 ± 1,4
	< 10^4 ГЭ/мл	16/64,0 %	0	16/64,0 %	0,5 ± 1,1	32/80,0 %	0,1 ± 0,5	26/65,0 %	0,1 ± 0,7
Clostridium perfringens	> 10^4 ГЭ/мл	10/40,0 %	5,7 ± 1,3	9/36,0 %	5,5 ± 1,2	5/12,5 %	4,2 ± 0,2	17/42,5 %	6,0 ± 1,2
	< 10^4 ГЭ/мл	15/60,0 %	1,3 ± 1,7	16/64,0 %	1,0 ± 1,5	35/87,5 %	0,5 ± 1,2	23/57,5 %♦	0,7 ± 1,3
Klebsiella oxytoca	> 10^4 ГЭ/мл	3/12,0 %	5,0 ± 0,8	4/16,0 %	6,7 ± 0,3	8/20,0 %	5,1 ± 0,8	5/12,5 %	6,2 ± 1,1
	< 10^4 ГЭ/мл	22/88,0 %	0,2 ± 0,7	21/84,0 %♦	0	32/80,0 %	0,1 ± 0,7	35/87,5 %♦	0

Окончание Таблицы 26

Микроорганизмы толстой кишки		Подгруппа IIB (n = 25)				Контрольная группа(n = 40)			
		до терапии		через 1 месяц после терапии		до терапии		через 1 месяц после терапии	
		абс/отн	M ± σ	абс/отн	M ± σ	абс/отн	M ± σ	абс/отн	M ± σ
Klebsiella pneumoniae	> 10^4 ГЭ/мл	5/20,0 %	5,9 ± 1,9	5/20,0 %	5,1 ± 1,4	10/25,0 %	5,5 ± 1,7	7/17,5 %	6,4 ± 1,0
	< 10^4 ГЭ/мл	20/80,0 %	0,2 ± 0,7	20/80,0 %	0,2 ± 0,7	30/75,0 %	0,3 ± 0,9	33/82,5 %♦	0
Staphylococcus aureus	> 10^4 ГЭ/мл	8/32,0 %	5,1 ± 0,7	8/32,0 %	6,5 ± 0,9	5/12,5 %	4,3 ± 0,3	11/27,5 %	5,4 ± 0,7
	< 10^4 ГЭ/мл	17/68,0 %	0	17/68,0 %	0,8 ± 1,5	35/87,5 %♦	0,6 ± 1,3	29/72,5 %♦	0,2 ± 0,9
Parvimonas micra	присутствуют	1/4,0 %	3,5	3/12,0 %	7,5 ± 0,5	10/25,0 %	4,4 ± 2,0	6/15,0 %	6,2 ± 1,5
	отсутствуют	24/96,0 %	0	22/88,0 %	0	30/75,0 %	0	34/85,0 %	0
Fusobacterium nucleatum	присутствуют	4/16,0 %	4,1 ± 0,9	2/8,0 %	7,5 ± 0,7	7/17,5 %	5,0 ± 1,9	8/20,0 %	5,2 ± 1,1
	отсутствуют	21/84,0 %	0	23/92,0 %	0	33/82,5 %	0	32/80,0 %	0
Salmonella spp.	присутствуют	1/4,0 %	2,0	1/4,0 %	7,7	2/5,0 %	4,5 ± 2,1	1/2,5 %	7,7
	отсутствуют	24/96,0 %	0	24/96,0 %	0	38/95,0 %	0	39/97,5 %	0

Примечание: × различия статистически значимы по отношению к данным до терапии при $p < 0,05$; ♦различия статистически значимы по отношению к данным в подгруппе IIA при $p < 0,05$; M – среднее значение (10 в); σ – стандартное отклонение.

На графических рисунках 15 и 16 представлена динамика результатов количественного состава Proteus vulgaris / Proteus mirabilis и Citrobacter spp. / Enterobacter spp. в толстой кишке до и спустя 1 месяц после лечения в исследуемых группах.

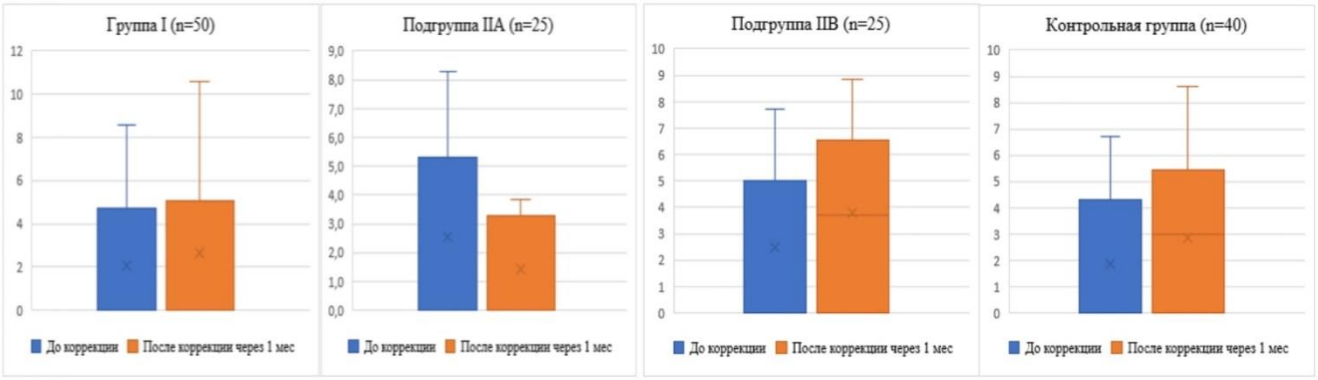

Рисунок 15 – Динамика количественного состава Proteus vulgaris / Proteus mirabilis в толстой кишке до и через 1 мес. после лечения в исследуемых группах (Lg10 в ГЭ/мл)

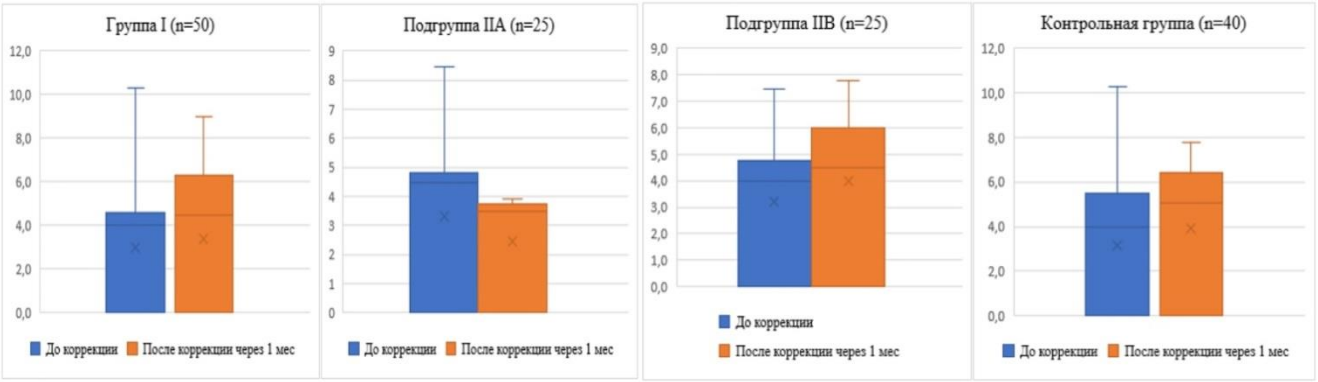

Рисунок 16 – Динамика количественного состава Citrobacter spp. / Enterobacter spp. в толстой кишке до и через 1 мес. после лечения в исследуемых группах (Lg10 в ГЭ/мл)

По результатам проведенной терапии из Таблицы 27 видно, что в подгруппе IIA статистически чаще у всех пациенток ($p < 0,05$) наблюдался нормоценоз

влагалища и толстой кишки, когда в IIB, где коррекция терапии была только со стороны влагалища, диагностировалась слабая положительная динамика. Нормоценоз влагалища и кишечника в данной подгруппе определялся у 48,0 % ($p < 0,05$), а дисбиоз толстой кишки с сочетанием нормоценоза влагалища – 32,0 % ($p < 0,05$).

Таблица 27 – Результаты состояний биоценозов влагалища и толстой кишки до и после проведенной терапии в исследуемых группах

Состояния микробиоты влагалища и толстой кишки	Гр. I (n = 50) абс/отн		Подгруппа IIA (n = 25) абс/отн		Подгруппа IIB (n = 25) абс/отн		Контрольная группа (n = 40) абс/отн	
	до терапии	через 1 месяц после терапии	до терапии	через 1 месяц после терапии	до терапии	через 1 месяц после терапии	до терапии	через 1 месяц после терапии
Нормоценоз влагалища и толстой кишки	9/18,0 %	8/16,0 %♦	3/12,0 %	25/100,0 %×	6/24,0 %	12/48,0 % ×♦	19/47,5 %♦	14/35,0 %♦
Дисбиоз влагалища и толстой кишки	22/44,0 %	17/34,0 %♦	15/60,0 %	0×	9/36,0 %	5/20,0 %♦	9/22,5 %♦	13/32,5 %♦
Нормоценоз влагалища и дисбиоз толстой кишки	4/8,0 %	9/18,0 %♦	1/4,0 %	0	2/8,0 %	8/32,0 %♦	4/10,0 %	7/17,5 %♦
Дисбиоз влагалища и нормоценоз толстой кишки	15/30,0 %	16/32,0 %♦	6/24,0 %	0×	8/32,0 %	0×	8/20,0 %	6/15,0 %♦
Примечание: × различия статистически значимы по отношению к данным до терапии при $p < 0,05$; ♦различия статистически значимы по отношению к данным в подгруппе IIA при $p < 0,05$.								

В группах I и контрольной, в связи с отсутствием коррекции лечения, выраженных изменений в исследуемых средах не обнаружено.

По результатам проведенного лечения обнаружено, что применение в подгруппе IIA комбинированной терапии (комплекса биотических препаратов (КБП) + комбинированного антимикробного препарата (КАП)) способствовало нормализации вагинального и кишечного микробиоценоза (92,0 % и 100,0 % соответственно) $p < 0,05$, отсутствию жалоб со стороны УГТ и ЖКТ (96,0 % и 84,0 % соответственно) $p < 0,05$, в отличие от группы I, где использовали только КАП (Рисунок 17).

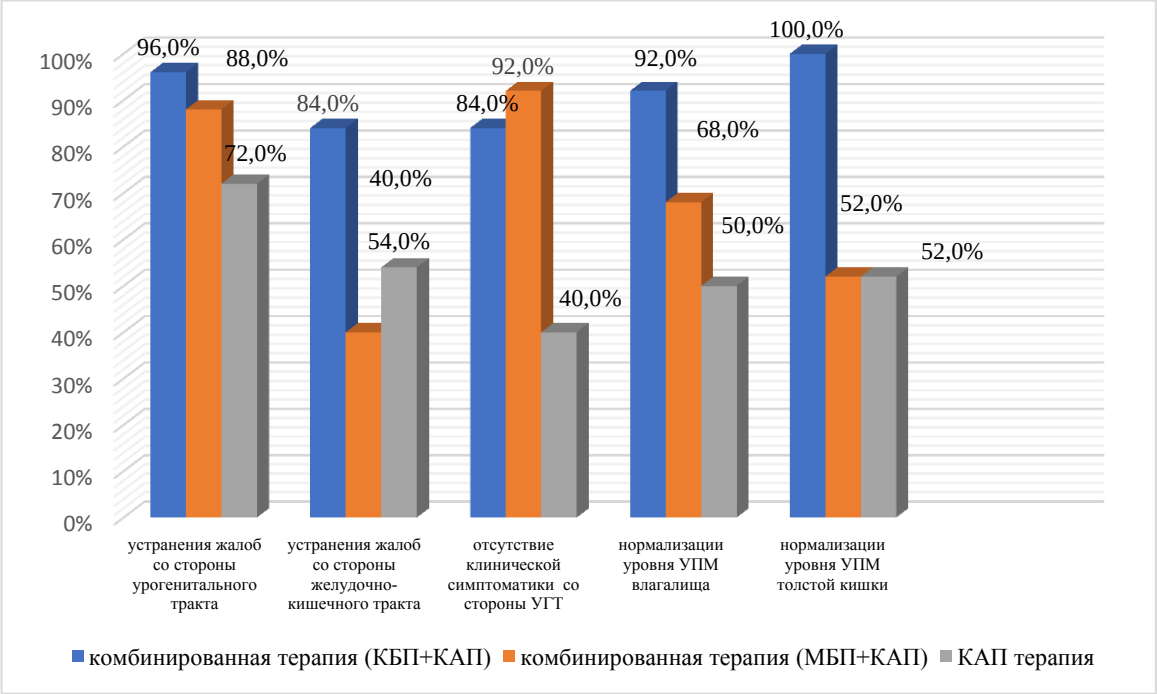

Рисунок 17 – Эффективность применения комбинированной терапии (комплекс биотических препаратов (КБП) или монобиотического препарата (МБП) + комбинированный антимикробный препарат (КАП)) и КАП широкого спектра действия

Однако, коррекция микробиотических нарушений только со стороны урогенитального тракта с помощью монобиотического препарата и КАП, не привело к улучшению состояния толстой кишки. Жалобы сохранялись у 60,0 %

женщин и у 48,0 % не наблюдалась положительная динамика в изменении состава микрофлоры кишечника $p < 0,05$.

Антимикробные препараты широкого спектра не привели к выраженной положительной динамике, в сравнении с данными подгруппы IIA. Жалоб со стороны УГТ и ЖКТ не было у 72,0 % и 54,0 % соответственно $p < 0,05$; клинические проявления прошли у 50,0 % $p < 0,05$; стабилизация микробиотического состава толстой кишки и влагалища выявили у 52,0 % и 50,0 % соответственно $p < 0,05$.

4.3 Динамическое наблюдение за состоянием микробиома влагалища и толстой кишки у женщин с неразвивающейся беременностью в анамнезе

В течение 12 месяцев проводилось динамическое наблюдение за состоянием влагалищного и кишечного микробиома у женщин с неразвивающейся беременностью в анамнезе после проведенной терапии.

Повторные случаи дисбиотических нарушений вагинального и кишечного микробиома статистически чаще наблюдались в группе КАП у 46,0 %, в сравнении с группой комбинированного применения КАП + КБП (12,0 %), но дисбактериоз только влагалища обнаружен у 28,0 % и 4,0 % соответственно ($p < 0,05$). Однако, в двух группах одинаково часто выявлялись рецидивы дисбиозов толстой кишки (16,0 %).

При назначении комбинированного антимикробного препарата и монобиотического препарата без учета состояния микробиома толстой кишки, рецидивы дисбиозов кишечника (44,0 %) встречались чаще, чем в группе с КАП + КБП (16,0 % соответственно) $p < 0,05$. Статистических различий в рецидивах дисбиотических нарушений влагалища и сочетания дисбиозов вагинального и кишечного микробиома в двух группах не обнаружено (20,0 % и 4,0 %; 12,0 % и 12,0 % соответственно).

В группе, где применяли КАП + КБП, рецидивов дисбактериоза со стороны влагалища и толстой кишки в течение 1 года не было у 68,0 %, в отличие от групп

КАП + МБП и КАП (24,0 % и 10,0 % соответственно) $p < 0,05$.

Достоверных отличий в возникновении рецидивов дисбактериоза влагалища в исследуемых группах нет, однако, в большинстве случаев часто встречались в группе КАП, через 3 месяца были у 2,0 %, 6 месяцев – 8,0 %, 9 месяцев – 14,0 % и 12 месяцев – 4,0 %.

В группе, где применяли комбинированные препараты (КАП + КБП), рецидив дисбиотических нарушений со стороны влагалища диагностировался у 4,0 % только через 9 месяцев. При этом в группе КАП + МБП повторные случаи выявляли через 9 месяцев – 12,0 % и 12 месяцев – 8,0 %.

В большинстве случаев часто обнаруживались рецидивы дисбактериоза кишечника в группе, где применяли комбинированные антимикробные и монобиотические препараты без учета микробиома толстой кишки, через 3 месяца диагностировали у 4,0 %, 6 месяцев – 12,0 %, 9 месяцев – 20,0 % и 12 месяцев – 8,0 %.

При комбинированном назначении (КАП + КБП) повторные случаи дисбактериозов толстой кишки выявлялись одинаково часто через 3, 6, 9 и 12 месяцев у 4,0 %.

В группе, где коррекция нарушений не проводилась, дисбиотические нарушения со стороны толстой кишки обнаруживали у 2,0 % через 3 месяца антимикробной терапии, 6 месяцев – 4,0 %, 9 месяцев – 8,0 % и 12 месяцев – 2,0 %.

Повторные дисбактериозы толстой кишки и влагалища статистически чаще диагностировались в группе без коррекции микробиома данных сред через 9 месяцев у 24,0 % пациенток, в отличие от группы, где применяли КАП + КБП (4,0 %) $p < 0,05$. При этом достоверных различий не выявлено в данных группах через 3,6 и 12 месяцев (4,0 и 0,0 %, 6,0 и 4,0 %, 12,0 % и 4,0 % соответственно).

Однако, в группе с КАП + МБП одинаково часто встречались дисбиотические нарушения в исследуемых средах через 6,9 и 12 месяцев (4,0 %).

4.4 Динамическое наблюдение до наступления следующей беременности у женщин с неразвивающейся беременностью в анамнезе и ее отслеживание до 22 недель

В дальнейшем, проводилось динамическое наблюдение в течение последующих 12 месяцев до наступления следующей беременности и ее течения до 22 недель гестации.

При анализе отдаленных результатов у женщин с неразвивающейся беременностью в анамнезе обнаружено, что достоверно чаще в группе, где применялась комбинированная терапия в качестве коррекции дисбиотических нарушений со стороны влагалища и толстой кишки, беременность наступала через 6 месяцев у 42,0 %, в отличие от группы без назначения биотических препаратов (10,0 %) $p < 0,05$.

Однако, значимых различий не выявлено при исследовании частоты наступления беременности через 3, 9 и 12 месяцев в обеих группах (8,0 % и 6,0 %, 28,0 % и 34,0 %, 14,0 % и 18,0 % соответственно).

Частота вторичного бесплодия в группе КАП + КБП была статически ниже (8,0 %), чем в группе изолированного применения антибактериального препарата (32,0 %) $p < 0,05$.

Благоприятное течение беременности в течение 22 недель наблюдения выявлено у 78,0 % женщин с применением комбинированных биотических препаратов, в отличие от группы КАП (16,0 %) $p < 0,05$.

Самопроизвольным выкидышем и повторной неразвивающейся беременностью завершились следующие беременности у женщин с антибактериальной терапией (28,0 % и 24,0 % соответственно). Однако, в группе комбинированной терапии встречались у 6,0 % и 8,0 % соответственно $p < 0,05$.

В стационарном лечении до 22 недель беременности нуждались 64,0 % женщин группы I, в то время как в группе II потребовалось 14,0 % $p < 0,05$.

ГЛАВА 5 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Диссертационное исследование посвящено изучению актуальной проблемы современной гинекологии, а именно выявлению связи наличия дисбиозов при невынашивании беременности. Ранее рядом авторов было выдвинуто предположение о возможной роли дисбактериоза кишечника в развитии неразвивающейся беременности. Беременность является предрасполагающим фактором для нарушения микрофлоры кишечника [89], а также существует наличие установленной связи дисбиоза влагалища с патологическим течением беременности [10, 44] и ассоциации дисбиоза влагалища и кишечника [134].

Всем женщинам, участвующих в исследовании, проводилась оценка субъективных симптомов со стороны урогенитального и желудочно-кишечного трактов. Также выполнялся глубокий анализ акушерско-гинекологического и соматического анамнеза, физикальный и гинекологический осмотр и оценка полученных лабораторных данных (показателей клинического анализа крови (лейкоциты, С-реактивный белок, скорость оседания эритроцитов) и молекулярно-генетических методов исследований вагинального отделяемого с помощью ПЦР – РВ «Фемофлор-16»). Качественное и количественное состояние микробиоты толстой кишки определяли методом ПЦР-РВ «Колонофлор-16».

В исследовании Zhang D. [247] подтверждается, что кишечная микрофлора во время беременности подвергается значительным изменениям, некоторые из которых направлены на поддержание нормального течения гестационного периода. Но существуют экзогенные и эндогенные факторы, которые приводят к существенному дисбалансу в составе кишечной микробиоты и могут стать причиной таких осложнений, как самопроизвольное прерывание беременности, преэклампсия, задержка внутриутробного развития [10, 43, 89].

Несколько опубликованных ранее исследований были направлены на изучение влияния эндотоксинемии на течение беременности. Например, в работе Кузнецовой О. А. эндотоксинемия была выявлена у всех пациенток с неразвивающейся беременностью, причем у каждой десятой (9,6 %) в высокой

концентрации [61]. Данные изменения сопровождались достоверным увеличением ФНО-α и ИЛ-1 и снижением ИЛ-6 в сыворотке крови. По мнению автора, наличие эндотоксинемии у беременных следует рассматривать как маркер неблагополучия в ранние сроки.

Целью ряда отечественных и зарубежных работ было изучение влияния эндотоксинемии на течение поздних сроков беременности. Работа Еникеева А. Н. описывает этиопатогенетическую роль бактериального ЛПС в формировании гестоза и плацентарной недостаточности в III триместре беременности в связи с определением высоких плазменных концентраций эндотоксина на фоне увеличения уровня ИЛ-2, ИНФ-γ и снижения ИЛ-10 и ИЛ-4 у данной категории женщин [39]. Роль эндотоксина в развитии преэклампсии была подтверждена в работе Wang J. авторами был выявлен дисбактериоз кишечной микрофлоры и высокие концентрации ЛПС в плазме крови и фекалиях [182].

Многими авторами получены положительные результаты при применении двухэтапной терапии с использованием антибактериальных средств и интравагинальной пробиотикотерапии в 80,0–83,0 % случаев при коррекции только дисбиотических нарушений со стороны влагалища [67, 119, 172, 202, 207, 239]. Однако, эффективность терапии зависит не только в ликвидации нарушений микробиоты со стороны влагалища, но и со стороны толстой кишки, что в последующем снижает риск возникновения осложнений, повторных заболеваний и развития хронизации вагиноза [10, 191, 232].

Прием антибактериальных препаратов во время беременности вызывают изменения в составе микробиоты у плода, которые в дальнейшем становятся причиной развития заболеваний у детей и подростов (некротический энтероколит, колики новорожденных, неонатальный сепсис, сахарный диабет, избыточный вес и ожирение, нарушение психомоторного развития и когнитивных функций, поведенческие расстройства, аутизм и др.) [144, 203, 207, 219].

Пробиотики уменьшают риск возникновения у ребенка аллергический реакций на 50,0 % [40, 41], а метабиотики безопасны при употреблении, быстрее абсорбируются, расщепляются, распространяются по организму, тканям

и органам и выводятся из организма. Также они имеют минимум нежелательных эффектов и безопасен в применении у кормящих и беременных женщин и у детей раннего возраста [9, 128, 229].

Также клинические проявления воспаления зарегистрированы у больных в группах I и II в виде отечности и гиперемии слизистой наружного зева шейки матки (46,0 % и 50,0 % соответственно), влагалища (52,0 % и 70,0 % соответственно) и вульвы (40,0 % и 38,0 % соответственно) ($p < 0,05$).

Анализ данных ПЦР-РВ «Фемофлор-16» зарегистрировал разнообразие спектра УПМ в высоких диагностических титрах у респонденток обеих групп. Следует подчеркнуть, что в группах I и II, по сравнению с контрольной, в высоких титрах ($> 10^4$ ГЭ/мл) определяли Eubacterium spp. – 66,0 % и 72,0 % ($p < 0,05$); Peptostreptococcus spp. – 40,0 % и 28,0 % ($p < 0,05$); Lachnobacterium spp., Clostridium spp. – 34,0 % и 40,0 % ($p < 0,05$); Megasphaera spp., Veillonella spp., Dialister spp. – 48,0 % и 60,0 % ($p < 0,05$); G.vaginalis, Porphyromonas spp., P. bivia – 48,0 % и 38,0 % ($p < 0,05$) и Streptococcus spp. – 24,0 % и 34,0 % ($p < 0,05$).

В контрольной группе, в отличие от двух исследовательских, в высоком титре выявляли Lactobacillus spp. – 52,5 % ($> 10^{7-9}$ ГЭ/мл) ($p < 0,05$). При исследовании микробиоты толстой кишки с помощью метода ПЦР-РВ «Колонофлор-16» дисбиоз выявили у 52,0 % группы I и у 54,0 % группы II $p < 0,05$, при этом в двух исследовательских группах в основном обнаруживали с одинаковой частотой дисбиозы I и II степени – 20,0 %. В контрольной группе преимущественно диагностировали нормоценозы – 67,5 % $p < 0,05$.

Существенное и важное этиопатогенетическое значение сочетанных изменений биоценозов кишки и влагалища на развитие выкидыша доказывает эффективность предложенной нами одномоментной коррекции нормальных микробных пейзажей. Статистически значимое снижение частоты повторных неразвивающихся беременностей – важнейший результат проведенного диссертационного исследования.

Таким образом, обследование женщин при поступлении в стационар

позволило выявить характерные для неразвивающейся беременности, сочетанные дисбиозы, а ПЦР микробиологическая диагностика позволила разработать дифференцированную тактику лечения. Предложенные схемы двухкомпонентной терапии доказали свою эффективность.

ВЫВОДЫ

1. Вероятность сочетанных дисбиотических нарушений микробиомов толстой кишки и влагалища статистически выше при неразвивающейся беременности (46,0 %), в отличие от прогрессирующей беременности (22,5 %), $p < 0,05$. Изолированный вагинальный (29,0 %) и толстокишечный (7,0 %) дисбиозы выявлены достоверно реже ($p < 0,05$).

2. Сочетанное нарушение вагинального и кишечного микробиома при неразвивающейся беременности характеризуется значимым титром ($> 10^4$ ГЭ/мл): Eubacterium spp. (43,0 %); Streptococcus spp. (24,0 %); Megasphaera spp., Veillonella spp., Dialister spp. (37,0 %); P. bivia, G. vaginalis, Porphyromonas spp. (32,0 %); Lachnobacterium spp., Clostridium spp. (27,0 %); Peptostreptococcus spp. (24,0 %) во влагалище. Для толстокишечного микробиома при этом характерны значимые концентрации ($> 10^4$ ГЭ/мл) $p < 0,05$: Citrobacter spp., Enterobacter spp. (40,0 %); Proteus vulgaris, Proteus mirabilis (32,0 %); Clostridium difficile (33,0 %); Clostridium perfringens (34,0 %) и Staphylococcus aureus (33,0 %) ($p < 0,05$).

3. Установлена прямая корреляционная зависимость между определенными условно-патогенными микроорганизмами микрофлоры влагалища и толстой кишки. Умеренная связь обнаружена для типов бактерий Firmicutes $r = 0,3$ и у Staphylococcus spp. $r = 0,33$ при значениях $p < 0,01$. Слабая связь встречалась у Lactobacillus spp. $r = 0,19$ при $p < 0,05$ и типа Proteobacteria $r = 0,2$, $p < 0,05$. Заметная связь определена для Candida spp. $r = 0,62$, $p < 0,01$. Обратная слабая значимая корреляционная связь $r = –0,2$, $p < 0,05$ выявлена для типа Actinobacteria.

4. Патогенетически обосновано комбинированное применение антибактериальных и про-, пре- и метабиотических препаратов, что привело к достоверно более эффективному купированию урогенитальных проявлений (96,0 % и 72,0 %, $p < 0,05$); ликвидации желудочно-кишечных симптомов (84,0 % и 54,0 %, $p < 0,05$); нормализации микробиома толстой кишки (100,0 % и 52,0 %, $p < 0,05$) и влагалища (92,0 % и 50,0 %, $p < 0,05$), в сравнении с изолированной

антимикробной терапией. Одинаково эффективным лечение было как при сочетанных, так и при изолированных вагинальных или толстокишечных дисбиозах.

5. Сочетанная антимикробная и про-, пре и метабиотическая коррекция микробиома кишки и влагалища достоверно снижает число рецидивов дисбиоза в течение 1 года наблюдения с 90,0 % до 32,0 % ($p < 0,05$), в сравнении с изолированной антибактериальной терапией. В течение 9 месяцев после проведенного лечения рецидивы нарушения вагинального и кишечного микробиома диагностировались у 4,0 % и 24,0 % ($p < 0,05$) соответственно.

6. При достижении кишечного и вагинального нормоценозов беременность наступала в течение 6 месяцев у 42,0 % пациенток, при этом неосложненное течение отмечено в 78,0 % (при наблюдении до 22 недель гестации); тогда как отсутствие коррекции микробиома чаще приводило к повторным случаям неразвивающейся беременности или спонтанного аборта у 52,0 %, вторичному бесплодию у 32,0 % женщин ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При обследовании больных в группе высокого риска врачам женской консультации рекомендуется использовать ПЦР – РВ «Фемофлор-16» и «Колонофлор-16» для своевременного выявления нарушений качественного и количественного состава вагинальной и кишечной микробиоты.

2. При обнаружении условно-патогенных микроорганизмов в высоких диагностических титрах в толстой кишке и во влагалище (> 10^4 ГЭ/мл) у женщин как с прогрессирующей беременностью, так и при неразвивающейся беременности, целесообразно назначение комплексной терапии с последовательным назначением комбинированного лечения с использованием антимикробных препаратов («Нистатин 200 тыс. МЕ + Нифурател 500,0 мг») по 1 вагинальной свече на ночь длительностью восемь дней и с девятого дня пробиотик («Ацидофильные лактобактерии 50,0 мг + Эстриол 0,03 мг») по 1 вагинальной таблетке на ночь в течение 12 дней в комплексе с назначением метабиотика, содержащего водные субстраты продуктов обмена веществ УПМ (L. helveticus DSM 4183 50,0 г + E. coli DSM 4087 25,0 г + L. acidophilus DSM 4149 12,5 г + Enterococcus faecalis DSM 4086 12,5 г) по 40 капель три раза в день (14 дней), и с 15 дня пребиотика растительного происхождения («Экстракт плодов циамопсиса четырехкрыльникового 350,0 мг») по 1 мерной ложке один раз в день в течение 14 дней.

3. Для благоприятного течения беременности и профилактики развития дисбиозов влагалища и толстой кишки рекомендуется назначать пробиотик («Ацидофильные лактобактерии 50,0 мг + Эстриол 0,03 мг») по 1 вагинальной таблетке на ночь в течение 12 дней, одновременно с комплексным метабиотиком (L. helveticus DSM 4183 50,0 г + E. coli DSM 4087 25,0 г + L. acidophilus DSM 4149 12,5 г + Enterococcus faecalis DSM 4086 12,5 г) в дозировке 40 капель три раза в день в течение 14 дней, с 15 дня пребиотик растительного происхождения («Экстракт плодов циамопсиса четырехкрыльникового 350,0 мг») по 1 мерной ложке один раз в день – 14 дней.

4. При наличие клинических проявлений со стороны желудочно-кишечного тракта у беременных женщин с неразвивающейся беременностью в анамнезе, показано обследование с целью выявлений нарушений микробиома кишки и влагалища с использованием ПЦР – РВ «Фемофлор-16» и «Колонофлор-16», а также применение комбинированных биотических препаратов после консультации гастроэнтеролога.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АВ	аэробный вагинит
АД	аэробный дисбиоз
АнД	анаэробный дисбиоз
ГЭ/мл	геномный эквивалент в 1 мл исследуемого материала
ДИ	доверительный интервал
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИЛ/IL	интерлейкин
ИМТ	индекс массы тела
ИНФ	интерферон
КАП	комбинированный антимикробный препарат
КБП	комплекс биотических препаратов
КВВ	кандидозный вульвовагинит
КОЕ/мл	колониеобразующие единицы микробных клеток в 1 мл исследуемого материала
КР	колонизационная резистентность
КЦЖК	короткоцепочные жирные кислоты
МБП	монобиотический препарат
НБ	неразвивающаяся беременность
П/п	поперечный палец
ПЦР	полимеразная цепная реакция
ПЦР-РВ	полимеразная цепная реакция в режиме реального времени
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
СРБ	С-реактивный белок
УЗИ	ультразвуковое исследование
УПБ	условно–патогенные бактерии
УПМ	условно–патогенные микроорганизмы
УПЭ	условно–патогенные энтеробактерии
ЧГПВ	частично гидролизованные пищевые волокна

Ig	иммуноглобулин
LPS	липополисахарид

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамян, Л. В. Микробиом в акушерстве и гинекологии: переоценка взглядов на микробное сообщество репродуктивной системы / Л. В. Адамян, В. Н. Кузьмин, И. О. Стома, // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 9. – № 2(33). – С. 94–98.

2. Айламазян, Э. К. Микробиота женщины и исходы беременности / Э. К. Айламазян, Е. В. Шипицына, А. М. Савичева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. LXV, № 4. – С. 6–14.

3. Антибиотики, пребиотики, пробиотики, метабиотики при избыточном бактериальном росте в тонкой кишке / Э. П. Яковенко, Н. А. Агафонова, А. В. Яковенко [и др.] // Трудный пациент. – 2018. – Т. 16. – № 4. – С. 16–22.

4. Ардатская, М. Д. Роль пищевых волокон в коррекции нарушений микробиоты и поддержании иммунитета / М. Д. Ардатская // РМЖ. – 2020. – Т. 28. – № 12. – С. 24–29.

5. Аренова, Ш. Б. Клинико-гистологические аспекты неразвивающейся беременности в ранние сроки / Ш. Б. Аренова, Ж. К. Досмамбетова, А. Ж. Жандос // Лучшая научная статья 2017: сборник статей победителей VI Международного научно-практического конкурса, Пенза, 25 февраля 2017 года. – Пенза: "Наука и Просвещение" (ИП Гуляев Г.Ю.), 2017. – С. 233–235.

6. Ахмедов, В. А. Микробиота кишечника и критические состояния / В. А. Ахмедов, К. А. Кашева, О. В. Гаус // Медицинский алфавит. – 2020. – № 37. – С. 16–20.

7. Бактериальный вагиноз и аэробный вагинит как основные нарушения баланса вагинальной микрофлоры. Особенности диагностики и терапии / А. М. Савичева, Н. И. Тапильская, Е. В. Шипицына, Н. Е. Воробьева // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 5. – С. 24–31.

8. Бактериальный вагиноз и особенности врожденного иммунитета / О. И. Марушкина, С. С. Кабанова // Молодежь в науке: Новые аргументы : Сборник научных работ IV Международной молодежной научной конференции,

Липецк, 16 февраля 2018 года / Отв. ред. А. В. Горбенко. – Липецк: Научное партнерство "Аргумент", 2018. – С. 29–33.

9. Бактериальный вагиноз и репродуктивное здоровье женщин / Н. А. Жаркин, В. С. Замараев, Т. Н. Савченко [и др.] // Медицинский альманах. – 2015. – № 4(39). – С. 84–86.

10. Баранов, И. И. Комплексный подход в коррекции дисбиотических нарушений микрофлоры влагалища / И. И. Баранов, Л. В. Тумбинская // Opinion Leader. – 2018. – № S1. – С. 54–59.

11. Баранов, И. И. Микробиота влагалища и кишечника у женщин репродуктивного возраста / И. И. Баранов, Л. А. Нестерова, Л. В. Тумбинская // Opinion Leader. – 2018. – № S1. – С. 68–72.

12. Безменко, А. А. Состояние микробиоценозов влагалища и кишечника у беременных / А. А. Безменко, Н. Д. Садовая // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 68. – № 6. – С. 29–36.

13. Богатырева, Е. П. Цитогенетический анализ хориона при неразвивающейся беременности / Е. П. Богатырева, Е. Е. Шиповскова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – Т. 60. – № 4. – С. 180–181.

14. Броновец, И. Н. Дисбактериоз кишечника: диагностика, профилактика и лечение / И. Н. Броновец // Медицинские новости. – 2016. – № 11. – С. 56–58.

15. Буданов, П. В. Двухкомпонентная, трижды эффективная. Двухкомпонентное лечение бактериального вагиноза суппозиториями на ПЭО-основе: клинические перспективы / П. В. Буданов, К. Р. Бахтияров // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2015. – № 3(26). – С. 62–70.

16. Булгаков, С. А. Профилактика и терапия дисбиотических нарушений кишечника применением пробиотических средств / С. А. Булгаков // Фарматека. – 2015. – № 10(303). – С. 16–19.

17. Взаимовлияние представителей микробиоценоза женского репродуктивного тракта при бактериальных дисбиозах / М. В. Николенко,

Н. В. Барышникова, А. И. Коптева, Ш. Ф. Наджафова // Colloquium-journal. – 2019. – № 1-1(25). – С. 37–39.

18. Взаимосвязь микробиоценоза слизистых генитального и пищеварительного трактов у женщин с невынашиванием беременности / Т. Н. Савченко, А. З. Хашукоева, С. В. Камоева [и др.] // Лечение и профилактика. – 2013. – № 2(6). – С. 36–42.

19. Видовой состав лактобактерий при различном состоянии микробиоты влагалища у беременных / А. Р. Мелкумян, Т. В. Припутневич, А. С. Анкирская [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2013. – Т. 15. – № 1. – С. 72–79.

20. Винникова, С. В. Биоценоз влагалища у женщин и методы его оценки / Л. Ш. Цечоева, С. В. Винникова // Global Reproduction. – 2021. – № S2. – С. 3–11.

21. Винникова, С. В. Влияние влагалищной и кишечной микробиоты на развитие инфицированного выкидыша / С. В. Винникова, Л. Ш. Цечоева, С. А. Доронин // Тезисы VIII Общероссийского конференц-марафона «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству», Санкт-Петербург, 10–12 февраля 2022 года. – Москва: Редакция журнала StatusPraesens, 2022. – С. 11–12.

22. Винникова, С. В. Влияние инфицированного выкидыша на репродуктивное здоровье женщин / С. В. Винникова, Л. Ш. Цечоева // Современные научные исследования: теория, методология, практика: Сборник статей по материалам II Международной научно-практической конференции, Уфа, 13 марта 2020 года. – Уфа : Общество с ограниченной ответственностью «Научно-издательский центр «Вестник науки», 2020. – С. 242–246.

23. Винникова, С. В. Микрофлора кишечника у женщин и методы ее оценки / Л. Ш. Цечоева, С. В. Винникова // Global Reproduction. – 2021. – № S2. – С. 12–19.

24. Винникова, С. В. Особенности состояния влагалищной микробиоты у женщин с неразвивающейся беременностью / С. В. Винникова, Л. Ш. Цечоева // Global Reproduction. – 2021. – № S1. – С. 51–56.

25. Винникова, С. В. Этико-медицинские аспекты процессов предотвращения повторной гибели плодного яйца у женщин репродуктивного возраста / С. В. Винникова, Л. Ш. Цечоева // Сборник тезисов докладов конгресса молодых ученых. Электронное издание. – [2020, электронный ресурс]. – Режим доступа : https://kmu.itmo.ru/digests/article/3549

26. Влагалищная и кишечная микробиота женщин с неразвивающейся беременностью до и после проведённой коррекции / С. В. Винникова, Л. Ш. Цечоева, С. А. Доронин [и др.] // Тезисы VIII Общероссийского конференц-марафона «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству», Санкт-Петербург, 10–12 февраля 2022 года. – Москва : Редакция журнала StatusPraesens, 2022. – С. 12–13.

27. Влагалищная и кишечная микробиота при инфицированном выкидыше / Н. Н. Рухляда, Л. Ш. Цечоева, С. В. Винникова [и др.] // Джанелидзевские чтения – 2022: Сборник научных трудов научно-практической конференции, Санкт-Петербург, 02–03 февраля 2022 года. – Санкт-Петербург: Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе», 2022. – С. 119–123.

28. Влагалищная и кишечная микробиота у женщин с неразвивающейся беременностью до и после коррекции стандартной терапии / Н. Н. Рухляда, С. В. Винникова, Л. Ш. Цечоева, В. М. Луфт // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2023. – № 8-2. – С. 192–198.

29. Выкидыш (самопроизвольный аборт) / Л. В. Адамян, В. Н. Серов, Н. К. Тетруашвили [и др.] // Клинические рекомендации (протокол лечения). – 2021. – 51 с.

30. Галяутдинова, А. Ф. Преимущества метабиотиков над пробиотиками / А. Ф. Галяутдинова, Д. Н. Пономарева, Д. И. Тимшина // Аллея науки. – 2021. – Т. 1. – № 3(54). – С. 132–135.

31. Глушанова, Н. А. Бактериальные биопленки в инфекционной патологии человека / Н. А. Глушанова, А. И. Блинов, Н. Б. Алексеева //Медицина в Кузбассе. – 2015. – № Спецвыпуск 2. – С. 30–35.

32. Гриневич, В. Б. Микробиота кишечника и метаболический синдром / В. Б. Гриневич, В. Г. Радченко // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – № 11(183). – С. 11–19.

33. Дикке, Г. Б. Бактериальный вагиноз: новые аспекты этиопатогенеза и выбора терапевтических стратегий / Г. Б. Дикке // РМЖ. Мать и дитя. – 2019. – Т. 2. – № 4. – С. 307–313.

34. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция / М. Д. Ардатская, С. В. Бельмер, В. П. Добрица [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – № 5(117). – С. 13–50.

35. Дисбиоз кишечника и возможности его коррекции функциональными кисломолочными продуктами / Р. М. Газиева, В. В. Крючкова, С. Н. Белик, П. В. Скрипин // Вестник Донского государственного аграрного университета. – 2017. – № 1-1(23). – С. 121–130.

36. Дисбиоз кишечника и принципы его коррекции / А. И. Дядык, С. С. Чубенко, В. О. Гайдуков [и др.] // Новости медицины и фармации. – 2012. – № 3(419). – С. 50–60.

37. Доброхотова, Ю. Э. Возможности применения натамицина при лечении кандидозного вульвовагинита / Ю. Э. Доброхотова, И. И. Иванова // РМЖ. Мать и дитя. – 2018. – Т. 1. – № 1. – С. 76–81.

38. Доброхотова, Ю. Э. Использование комбинации метронидазола и миконазола в коррекции дисбиоза влагалища / Ю. Э. Доброхотова, И. И. Иванова // РМЖ. Мать и дитя. – 2018. – Т. 1. – № 1. – С. 82–87.

39. Еникеев, А. Н. Роль бактериальных эндотоксинов в этиологии и патогенезе осложнений гестационного периода : специальность 14.01.01 «Акушерство и гинекология», 14.03.09 «Клиническая иммунология, аллергология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата

медицинских наук / Еникеев Аскар Наилевич ; Башкирский государственный медицинский университет. – Уфа, 2012 – 23 с. – Библиогр.: с. 21–22. – Место защиты: Башкирский государственный медицинский университет. – Текст : непосредственный.

40. Жук, С. И. Пероральные пробиотики – залог успешной беременности / С. И. Жук, И. В. Ус, А. А. Шляхтина // Здоровье женщины. – 2016. – № 10(116). – С. 56.

41. Жук, С. И. Роль пробиотиков в профилактике гинекологической и акушерской патологии / С. И. Жук, А. А. Шляхтина // Репродуктивная медицина. – 2017. – № 2(31). – С. 5–8.

42. Журавлева, В. И. Неразвивающаяся беременность: вопросы этиологии и патогенеза / В. И. Журавлева, Д. И. Галаутдинова // Два сердца как одно, Пермь, 26 ноября 2015 года / Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера. – Пермь: Книжный формат, 2015. – С. 34–39.

43. Зайдиева, З. С. Особенности микробиоты влагалища и пути коррекции ее нарушений при доношенной беременности / З. С. Зайдиева, М. К. Меджидова // Медицинский совет. – 2020. – № 3. – С. 38–43.

44. Зайнитдинова, Д. Ш. Микробиоценоз влагалища в динамике нормальной и осложненной бактериальным вагинозом беременности / Д. Ш. Зайнитдинова // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2015. – № 1. – С. 88–96.

45. Захаревич, Н. В. Коррекция таксономического состава кишечной микробиоты человека: серин-треониновые протеинкиназы в качестве биомишеней / Н. В. Захаревич, В. Н. Даниленко // Успехи современной биологии. – 2020. – Т. 140. – № 2. – С. 116–129.

46. Значение хронического цервицита и нарушений биоценоза влагалища в этиопатогенезе невынашивания беременности бактериальной этиологии / Е. И. Новиков, С. В. Винникова, А. И. Коптелова [и др.] // Известия Российской военно-медицинской академии. – 2021. – Т. 40. – № S1-2. – С. 119–132.

47. Избирательная модуляция роста позитивной флоры кишечника – новая концепция воздействия метаболического пребиотика Хилак форте / О. А. Лиманова, Е. И. Гарасько, И. Ю. Торшин, О. А. Громова // Фарматека. – 2012. – № 20(253). – С. 47–56.

48. Иммунологические аспекты неразвивающейся беременности в первом триместре гестации / Э. Рамазанова, Г. Бапаева, Г. Ахмедьянова [и др.] // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2017. – № 4. – С. 15–19.

49. Карапетян, Т. Э. Бактериальный вагиноз в первом триместре беременности / Т. Э. Карапетян, А. С. Анкирская, В. В. Муравьева // Медицинский совет. – 2015. – № 20. – С. 68–71.

50. Кира, Е. Ф. Микробиоценоз и локальный иммунологический статус влагалища / Е. Ф. Кира, Ю. В. Халтурина // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 8. – С. 26–31.

51. Кира, Е. Ф. Обзор международных и российских научных данных об использовании Полижинакса для лечения и профилактики неспецифического (аэробного), кандидозного и смешанного вагинитов / Е. Ф. Кира, А. М. Савичева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. – Т. 18. – № 2. – С. 52–64.

52. Кира, Е. Ф. Пробиотики в восстановлении микробиоценоза влагалища / Е. Ф. Кира // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 5. – С. 32–38.

53. Кисина, В. И. Бактериальный вагиноз: взгляд дерматовенеролога / В. И. Кисина // Клиническая дерматология и венерология. – 2016. – Т. 15. – № 2. – С. 4–8.

54. Клинические рекомендации по ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями: Клинические рекомендации / А. А. Кубанова, А. Л. Бакулев, М. И. Глузмин [и др.]. – Москва : Финансовый издательский дом «Деловой экспресс», 2012. – 112 с.

55. Комаров, Ф. И. Дисбактериоз кишечника: Руководство по гастроэнтерологии / Ф. И. Комаров, С. И. Рапопорт. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. – 864с. – ISBN 978-5-8948-1812-2.

56. Кононова, И. Н. Персонализированный подход к коррекции биоценоза влагалища / И. Н. Кононова, Т. А. Обоскалова // Гинекология. – 2015. – Т. 17. – № 2. – С. 17–20.

57. Корниенко, Е. А. Микробиота кишечника и возможности пробиотической терапии при воспалительных заболеваниях кишечника / Е. А. Корниенко // Фарматека. – 2015. – № 2(295). – С. 39–43.

58. Красиков, Н. В. Микробиоценоз влагалища: клинические аспекты, пути коррекции и профилактика нарушений / Н. В. Красиков, Ю. А. Филяева, Г. Ф. Тотчиев // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 11. – С. 57–63.

59. Кротин, П. Н. Комбинация противогрибкового препарата и пребиотика в терапии острого кандидозного вульвовагинита / П. Н. Кротин, О. В. Кириленко // РМЖ. Мать и дитя. – 2019. – Т. 2. – № 2. – С. 120–125.

60. Кузнецова, И. В. Трудности терапии аэробного вагинита и пути их преодоления / И. В. Кузнецова // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 2. – № 10 (307). – С. 23–29.

61. Кузнецова, О. А. Значение эндотоксина в прогнозировании осложнений ранних сроков беременности у женщин с синдромом потери плода : специальность 14.01.01 «Акушерство и гинеоклогия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Кузнецова Оксана Александровна ; Волгоградский государственный медицинский университет. – Волгоград, 2013 – 23 с. – Библиогр.: с. 22. – Место защиты: Волгоградский государственный медицинский университет. – Текст : непосредственный.

62. Купина, А. Д. Кишечный и влагалищный микробиоценоз и его влияние на репродуктивное здоровье женщины / А. Д. Купина, Ю. А. Петров, И. М. Б. Оздоева // Доктор.Ру. – 2021. – Т. 20. – № 1. – С. 73–77.

63. Мавров, Г. И. Альтернативный подход к этиотропному лечению инфекционных вульвовагинитов и бактериального вагиноза (обзор литературы и собственные исследования) / Г. И. Мавров, Л. И. Пиньковская, К. С. Орлова // Дерматология и венерология. – 2014. – № 4(66). – С. 21–34.

64. Мазуркевич, М. В. Патогенетическая коррекция дисбиоза влагалища / М. В. Мазуркевич, Т. А. Фирсова, М. В. Духанина // Гинекология. – 2014. – Т. 16. – № 4. – С. 14–17.

65. Макаров, И. О. Бактериальные и вирусные инфекции в акушерстве и гинекологии: учебное пособие для системы послевузовского и дополнительного профессионального образования врачей / И. О. Макаров, Е. И. Боровкова // Москва: МЕДпресс-информ. – 2013. – 256 с. – ISBN 978-5-98322-904-4.

66. Максимова, О. В. Микробиота кишечника и аллергические заболевания / О. В. Максимова, В. Б. Гервазиева, В. В. Зверев // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2014. – № 3. – С. 49–60.

67. Малова, И. О. Бактериальный вагиноз: есть ли альтернатива традиционным препаратам? / И. О. Малова, И. Г. Афанасьева // Медицинский совет. – 2019. – № 7. – С. 93–103.

68. Марушкина, О. И. Терапия бактериального вагиноза / О. И. Марушкина // Медицинский совет. – 2019. – № 7. – С. 104–109.

69. Межевитинова, Е. А. Бактериальный вагиноз: как снизить число рецидивов? / Е. А. Межевитинова, Т. В. Бровкина, Э. Р. Довлетханова // Гинекология. – 2012. – Т. 14. – № 4. – С. 53–57.

70. Метабиотики – новая технология профилактики и лечения заболеваний, связанных с микроэкологическими нарушениями в организме человека / Б. А. Шендеров, Е. И. Ткаченко, Л. Б. Лазебник [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – № 3(151). – С. 83–92.

71. Микробиом влагалища – стабильность и нестабильность: современный взгляд на проблему / В. Е. Радзинский, М. Б. Хамошина, М. С. Тулупова, Т. В. Смирнова // Доктор.Ру. – 2014. – № S1. – С. 21–24.

72. Микробиом женской репродуктивной системы: вопросов больше, чем ответов / И. О. Буштырева, В. А. Буштырев, В. В. Баринова, Н. Б. Кузнецова // Главный врач Юга России. – 2018. – № 3(62). – С. 49–52.

73. Микробиота кишечника как отдельная система организма / Ю. В. Юдина, А. А. Корсунский, А. И. Аминова [и др.] // Доказательная гастроэнтерология. – 2019. – Т. 8. – № 4-5. – С. 36–43.

74. Микробиота кишечника, нутриенты и пробиотики с позиции взаимодействия оси "кишка-легкие" / О. Ю. Зольникова, К. В. Ивашкин, Е. Л. Буеверова, В. Т. Ивашкин // Вопросы питания. – 2019. – Т. 88. – № 3. – С. 13–22.

75. Микробиоценоз влагалища во время беременности. Возможности коррекции дисбиотических состояний: учебное пособие / Е. С. Ворошилина, Н. В. Литусов, Е. Э. Плотко [и др.]; учебно-методическое пособие для студентов, клинических интернов и ординаторов. – Екатеринбург. – 2017. – 46 с. – ISBN 978-5-9908683-2-8.

76. Микрофлора генитального тракта при доношенной беременности / А. Н. Рымашевский, Ю. Л. Набока, М. В. Потапова [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – Т. 20. – № 2-2. – С. 140–145.

77. Микроэкологические сочетания вагинального и кишечного биотопов у женщин с воспалительными заболеваниями Нижнего этажа полового тракта и девочек-подростков с дисфункцией яичников / С. М. Попкова, Е. Б. Ракова, Е. Е. Храмова [и др.] // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2013. – Т. 33. – № 4. – С. 77–84.

78. Молчанов, О. Л. Микроэкосистема влагалища. Особенности функционирования в норме / О. Л. Молчанов, Е. Ф. Кира // Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. – 2018. – № 1. – С. 65–68.

79. Нагорная, В. Ф. pH влагалищного секрета в оценке влагалищной микробиоты во время беременности / В. Ф. Нагорная, Т. Я. Москаленко, А. А. Гриценко // Здоровье женщины. – 2016. – № 6(112). – С. 90.

80. Неразвивающаяся беременность I триместра инфекционного генеза, клинико-лабораторное исследование / Е. И. Новиков, Б. И. Глуховец, М. Е. Малышев [и др.] // Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. – 2015. – Т. 16. – С. 987–997.

81. Неразвивающаяся беременность в анамнезе: реабилитация и подготовка к следующей гестации / В. Е. Радзинский, М. Д. Андреева, Н. В. Артымук [и др.] // Москва : Общество с ограниченной ответственностью «Медиабюро Статус презенс», 2021. – 68 с. – ISBN 978-5-907218-30-7.

82. Неразвивающаяся беременность: этиопатогенез, диагностика, лечение / И. Б. Манухин, Т. П. Крапошина, Е. И. Манухина [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2018. – Т. 21. – № 2-2. – С. 182–188.

83. Неспецифическая резистентность и адаптивный иммунитет у женщин с осложненным течением беременности и репродуктивными потерями / И. В. Курлович, К. У. Вильчук, М. В. Белуга [и др.] // Медицинские новости. – 2019. – № 6(297). – С. 45–49.

84. Николаева, И. В. Формирование кишечной микробиоты ребенка и факторы, влияющие на этот процесс / И. В. Николаева, А. Д. Царегородцев, Г. С. Шайхиева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63. – № 3. – С. 13–18.

85. Олина, А. А. Бактериальный вагиноз, Atopobium vaginae и неразвивающаяся беременность / А. А. Олина, Н. В. Буничева, Т. А. Метелева // Здоровье семьи – 21 век. – 2014. – № 3(3). – С. 105–114.

86. Омарпашаева, М. И. Состояние цитокинового профиля у женщин после прерывания несостоявшегося выкидыша и в динамике восстановительного лечения / М. И. Омарпашаева // Актуальные проблемы медицины и биологии. – 2018. – № 3. – С. 11–15.

87. Ордиянц, И. М. Неразвивающаяся беременность: взгляд на проблему / И. М. Ордиянц, С. С. Барабашева // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2018. – № 3(21). – С. 92–96.

88. Особенности изменений коагуляционного звена гемостаза на фоне медикаментозного прерывания неразвивающейся беременности раннего срока / И. А. Карпова, В. А. Полякова, Н. В. Григорьева [и др.] // Университетская медицина Урала. – 2016. – Т. 2. – № 1(4). – С. 53–56.

89. Особенности микробиоты влагалища при привычном невынашивании беременности / Ю. В. Червинец, В. М. Червинец, И. И. Стольникова, С. Ю. Досова // Тверской медицинский журнал. – 2021. – № 2. – С. 33–43.

90. Особенности микробиоты кишечника у больных воспалительными заболеваниями кишечника / Ю. П. Успенский, Н. В. Барышникова, М. А. Суворова [и др.] // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2020. – № 1-2. – С. 92.

91. Особенности течения беременности и родов у женщин с неразвивающейся беременностью и хроническим цервицитом в анамнезе / Е. И. Новиков, Е. В. Фредерикс, Е. А. Гринь, С. В. Винникова // Вятский медицинский вестник. – 2022. – № 3(75). – С. 24–28.

92. Оценка состава и стабильности микробиоты влагалища у беременных в процессе динамического наблюдения / З. С. Ходжаева, Т. В. Припутневич, В. В. Муравьева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 7. – С. 30–38.

93. Патент № 2742110 C1 Российская Федерация, МПК A61B 5/00, G01N 33/48. Способ диагностики состояния микрофлоры влагалища и кишечника у женщин с осложненной беременностью: № 2020111604: заявл. 19.03.2020: опубл. 02.02.2021 / Н. Н. Рухляда, С. В. Винникова, Л. Ш. Цечоева, В. М. Луфт ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России).

94. Перспективы использования методов коррекции микробиоты при терапии воспалительных заболеваний кишечника / А. И. Акиньшина, Д. В. Смирнова, А. В. Загайнова [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2019. – Т. 29. – № 2. – С. 12–22.

95. Плотникова, Е. Ю. Метабиотики – комплексное решение дисбиотических проблем при различных заболеваниях / Е. Ю. Плотникова, Т. Ю. Грачева // РМЖ. – 2018. – Т. 26. – № 5-2. – С. 72–76.

96. Попенко, А. С. Биоинформационное исследование таксономического состава микробиоты кишечника человека : специальность 03.01.09 «Математическая биология, биоинформатика» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Попенко Анна Сергеевна. – Москва, 2014. – 22 с. – Текст : непосредственный.

97. Пребиотическая коррекция при бактериальном вагинозе / А. Л. Тихомиров, В. В. Казенашев, С. И. Сарсания, К. С. Тускаев // Медицинский совет. – 2017. – № 2. – С. 66–68.

98. Признаки эндогенной интоксикации у пациентов с дисбиозом толстого кишечника / Т. А. Эсаулова, И. И. Кочина, О. В. Базаева [и др.] // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2020. – № 6. – С. 236–239.

99. Прилепская, В. Н. Микробиоценоз влагалища и полиморфизм генов цитокинов как маркер здоровья женщины (обзор литературы) / В. Н. Прилепская, А. Б. Летуновская, А. Е. Донников // Гинекология. – 2015. – Т. 17. – № 2. – С. 4–13.

100. Провоторова, Т. В. Анализ отдаленных результатов использования пробиотиков в лечении пациенток с бактериальным вагинозом / Т. В. Провоторова, Н. Н. Минаев // Современная медицина: актуальные вопросы. – 2015. – № 38-39. – С. 7–15.

101. Профилактика преждевременных родов у беременных с вагинальным кандидозом / Д. Н. Кокоева, М. К. Меджидова, Н. А. Ломова [и др.] // Медицинский совет. – 2019. – № 7. – С. 52–57.

102. Радзинский, В. Е. Акушерская агрессия, V. 2.0 / В. Е. Радзинский // Москва : Общество с ограниченной ответственностью «Медиабюро Статус презенс», 2017. – 872 с. – ISBN 978-5-9908735-1-3.

103. Радзинский, В. Е. Двухэтапная терапия вагинальных инфекций / В. Е. Радзинский, И. М. Ордиянц. – М. : StatusPraesens. – 2012. – 16 с. – ISBN 978-5-905796-02-9.

104. Рахматуллаева, М. М. Клинико-эпидемиологические аспекты бактериального вагиноза / М. М. Рахматуллаева, Н. О. Нурханова // Новый день в медицине. – 2020. – № 2(30). – С. 206–208.

105. Рахматуллаева, М. М. Микроэкологические аспекты репродуктивного здоровья женщины / М. М. Рахматуллаева // Альманах молодой науки. – 2018. – № 4. – С. 24–30.

106. Роговская, С. И. Бактериальный вагиноз при беременности. Второй этап терапии / С. И. Роговская, Т. Н. Бебнева // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2014. – № 4(6). – С. 100–104.

107. Роговская, С. И. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция: руководство для практикующих врачей / С. И. Роговской, Е. В. Липовой // М. : Издательство журнала Status Praesens, 2016. – 832с. – ISBN 978-5-905796-87-6.

108. Руднева, О. Д. Рецидивы баквагиноза и лактофлора: от актуальной неоднозначности к практическим решениям / О. Д. Руднева, Т. А. Добрецова, С. А. Маклецова // М. : Редакция журнала Status Praesens. – 2013. – 16 с. – ISBN 978-5-905796-24-1.

109. Рухляда, Н. Н. Влагалищная микробиота при инфицированном выкидыше / Н. Н. Рухляда, Л. Ш. Цечоева, С. В. Винникова // Джанелидзевские чтения – 2021: Сборник научных трудов. Материалы научно-практической конференции, Санкт-Петербург, 16–17 апреля 2021 года. – Санкт-Петербург: Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе», 2021. – С. 135–138.

110. Рухляда, Н. Н. Качественный и количественный состав микробиоты урогенитального тракта при инфицированном выкидыше / Н. Н. Рухляда, С. В. Винникова, Л. Ш. Цечоева // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2021. – № 1. – С. 204–209.

111. Рухляда, Н. Н. Некоторые этико-медицинские аспекты предотвращения повторной гибели плодного яйца у женщин репродуктивного возраста / Н. Н. Рухляда, С. В. Винникова, Л. Ш. Цечоева // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2020. – № 11. – С. 188–194.

112. Рыбальченко, О. В. Экспериментальная модель коррекции микробиоты влагалища в условиях воспалительного процесса / О. В. Рыбальченко, О. Г. Орлова, В. В. Капустина // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 6. – С. 115–125.

113. Савельева, Г. М. Гинекология: учебник / Г. М. Савельева, В. Г. Бреусенко // 4-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 432 с. – ISBN 978-5-9704-2994-5.

114. Сидельникова, В. М. Невынашивание беременности: руководство для практикующих врачей / В. М. Сидельникова, Г. Т. Сухих // Москва: Мед. информ. агентство (МИА), 2010. – 534 с. – ISBN 978-5-8948-1813-9.

115. Ситкин, С. И. Микробиом, дисбиоз толстой кишки и воспалительные заболевания кишечника: когда функция важнее таксономии / С. И. Ситкин, Т. Я. Вахитов, Е. В. Демьянова // Альманах клинической медицины. – 2018. – Т. 46. – № 5. – С. 396–425.

116. Скворцов, В. В. Актуальные вопросы диагностики и лечения дисбиоза кишечника / В. В. Скворцов, Е. М. Скворцова, А. А. Зотова // Медицинский совет. – 2012. – № 9. – С. 58–62.

117. Современные бактериологические препараты: влияние на микробиоту кишечника и роль в лечении заболеваний / К. В. Раскина, Е. Ю. Мартынова, И. Р. Фатхутдинов, Ю. Е. Потешкин // РМЖ. – 2018. – Т. 26. – № 5-2. – С. 86–91.

118. Состояние микробиоценоза пищеварительного тракта при бактериальном вагинозе / О. А. Осацкая, Н. В. Яговкина, С. А. Дворянский [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2012. – № 10(129). – С. 53–61.

119. Спиридонова, Н. В. Неспецифический вагинит у беременных: возможно ли лечение с сохранением вагинальных лактобацилл? / Н. В. Спиридонова, Е. И. Басина, Е. В. Мелкадзе // Здоровье женщины. – 2012. – № 6(72). – С. 83–083.

120. Сравнительное контролируемое рандомизированное исследование оценки эффективности двухэтапного лечения бактериального вагиноза / А. М. Савичева, К. В. Шалепо, В. В. Назарова, Ю. Н. Менухова // Гинекология. – 2013. – Т. 15. – № 5. – С. 12–15.

121. Сравнительный анализ микробиоценоза влагалища при наличиии отсутствии клинических признаков бактериального вагиноза / Л. В. Степанян, О. Г. Черникина, С. П. Синчихин [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2016. – Т. 19. – № 2. – С. 151–154.

122. Старовойтова, С. А. Метабиотики – как химический аналог пробиотиков / С. А. Старовойтова // Физико-химическая биология как основа современной медицины : Тезисы докладов участников Республиканской конференции с международным участием, посвященной 80-летию со дня рождения Т. С. Морозкиной, Минск, 29 мая 2020 года / Под редакцией А. Д. Тагановича, В. В. Хрусталёва, Т. А. Хрусталёвой. – Минск : Белорусский государственный медицинский университет, 2020. – С. 169–171.

123. Стрижаков, А. Н. Системный подход к выбору клинического решения при вульвовагинальных инфекциях / А. Н. Стрижаков, Л. Д. Белоцерковцева, П. В. Буданов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2014. – Т. 13. – № 1. – С. 60–66.

124. Тихомиров, А. Л. Эффективная локальная терапия вагинальных белей / А. Л. Тихомиров // Гинекология. – 2015. – Т. 17. – № 4. – С. 54–55.

125. Тишкова, О. Г. Новый подход к прогнозированию неразвивающейся беременности / О. Г. Тишкова, В. Н. Власова // Актуальные вопросы современной медицины: Материалы Международной конференции Прикаспийских государств, Астрахань, 06–07 октября 2016 года. – Астрахань: Астраханский государственный медицинский университет, 2016. – С. 216–217.

126. Ткаченко, Л. В. Особенности прегравидарной подготовки у женщин с неразвивающейся беременностью в анамнезе / Л. В. Ткаченко, Е. А. Хомич // Медицинский алфавит. – 2016. – Т. 3. – № 27(290). – С. 14–19.

127. Толстокишечный стаз во время беременности: эффективность применения препаратов на основе пищевых волокон / Ю. Э. Доброхотова, Е. И. Боровкова, Т. Д. Симонян, Д. С. Селимшаева // РМЖ. Мать и дитя. – 2021. – Т. 4. – № 1. – С. 36–41.

128. Топчий, Н. В. Хилак форте – надежный помощник общепрактикующего врача / Н. В. Топчий // РМЖ. – 2013. – Т. 21. – № 20. – С. 1023–1030.

129. Углова, Н. Д. Пробиотики в лечении бактериального вагиноза / Н. Д. Углова // Лекарственный вестник. – 2013. – Т. 7. – № 4(52). – С. 29–32.

130. Ультразвуковая диагностика маточной неразвивающейся беременности / Р. К. Джанабаева, Р. Н. Сулейменова, Н. Р. Раисова, Г. В. Юн // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2015. – № 1. – С. 326–329.

131. Урогенитальная эндогенная бактериальная инфекция и системная энзимотерапия / С. В. Рищук, Е. И. Кахиани, Д. С. Россолько [и др.] // Медицинский совет. – 2016. – № 17. – С. 124–132.

132. Урогенитальные инфекции, обусловленные условно-патогенной биотой, у женщин репродуктивного возраста. (Клинико-лабораторная диагностика): пособие для врачей / Е. В. Липова, М. Н. Болдырева, Д. Ю. Трофимов [и др.] // Медицинский совет. – М., 2009. – 30 с. – ISBN 978-5-7249-1369-0.

133. Успенский, Ю. П. Клиническое значение нарушений микробиоценоза кишечника / Ю. П. Успенский, Е. В. Балукова // Фарматека. – 2014. – № 2(275). – С. 61–65.

134. Хамошина, М. Б. Микробиом влагалища и вагинальные инфекции: современный взгляд на проблему / М. Б. Хамошина // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – № 11. – С. 40–44.

135. Цечоева, Л. Ш. Видовой состав микробиоты влагалища и его роль в поддержании здоровья репродуктивной системы / Л. Ш. Цечоева, С. В. Винникова // Global Reproduction. – 2021. – № S1. – С. 21–30.

136. Циммерман, Я. С. Эубиоз и дисбиоз желудочно-кишечного тракта: мифы и реалии / Я. С. Циммерман // Клиническая медицина. – 2013. – Т. 91. – № 1. – С. 4–11.

137. Чайка, В. К. Инфекции в акушерстве и гинекологии: Практическое руководство / В. К. Чайка // Донецк : ООО Альматео, 2006. – 640 с. – ISBN 966-8698-08-8.

138. Чайка, В. К. Микробиоценоз влагалища, как фактор риска осложнения течения беременности (литературный обзор) / В. К. Чайка, О. Л. Антонова // Медико-социальные проблемы семьи. – 2016. – Т. 21. – № 2. – С. 61–65.

139. Чернова, Н. И. Диагностика и лечение нарушений микробиома влагалища: так ли все просто? / Н. И. Чернова, Ю. Н. Перламутров, И. С. Петрова // Гинекология. – 2014. – Т. 16. – № 4. – С. 7–11.

140. Честнова, Т. В. Бактериальный вагиноз (обзор литературы) / Т. В. Честнова, А. В. Марийко, А. А. Руднева // Вестник новых медицинских технологий. – 2021. – Т. 28. – № 1. – С. 14–21.

141. Этиологическая диагностика неразвивающейся беременности I триместра / Е. И. Новиков, Л. Ш. Цечоева, Е. И. Сурминов [и др.] // Джанелидзевские чтения – 2021: Сборник научных трудов. Материалы научно-практической конференции, Санкт-Петербург, 16–17 апреля 2021 года. – Санкт-Петербург: Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе», 2021. – С. 117–120.

142. Эффективность иммуномодулирующей терапии у женщин с невынашиванием беременности / А. В. Алешкин, С. С. Афанасьев, Т. Н. Савченко, Д. В. Соколов // Лечение и профилактика. – 2015. – № 2(14). – С. 28–33.

143. Юсупова, Н. А. Роль сбалансированной микрофлоры в поддержании гомеостаза влагалища / Н. А. Юсупова, Б. Б. Негмаджонов, Ш. Ш. Бердиярова // Достижения науки и образования. – 2020. – № 14(68). – С. 73–76.

144. Яремчук, Т. П. Оценка эффективности пробиотика Неопробио в восстановлении нарушенного микробиома влагалища беременных / Т. П. Яремчук // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2018. – Т. 8. – № 6. – С. 786–794.

145. A fibrolytic potential in the human ileum mucosal microbiota revealed by functional metagenomic / O. Patrascu, F. Béguet-Crespel, L. Marinelli [et al.] // Scientific reports. – 2017. – Vol. 7. – № 1. – P. 1–15.

146. Abdul-Aziz, M. A. Exploring Relationships between Host Genome and Microbiome: New Insights from Genome-Wide Association Studies / M. A. Abdul-Aziz, A. Cooper, L. S. Weyrich // Frontiers in microbiology. – 2016. – Vol. 7. – P. 1611.

147. Activity of Species-specific Antibiotics Against Crohn's Disease-Associated Adherent-invasive Escherichia coli / C. L. Brown, K. Smith, D. M. Wall [et al.] // Inflammatory bowel diseases. – 2015. – Vol. 21. – № 10. – P. 2372–2382.

148. Ageing and gut microbes: perspectives for health maintenance and longevity / E. Biagi, M. Candela, S. Turroni [et al.] // Pharmacological research. – 2013. – Vol. 69. – № 1. – P. 11–20.

149. Alteration of vaginal microbiota in patients with unexplained recurrent miscarriage / F. Zhang, T. Zhang, Y. Ma [et al.] // Experimental and therapeutic medicine. – 2019. – Vol. 17. – № 5. – P. 3307–3316.

150. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome / J. Li, H. Jia, X. Cai [et al.] // Nature biotechnology. – 2014. – Vol. 32. – № 8. – P. 834–841.

151. Antibiotic-induced gut microbiota disruption during human endotoxemia: a randomised controlled study / J. M. Lankelma, D. R. Cranendonk, C. Belzer [et al.] // Gut. – 2017. – Vol. 66. – № 9. – P. 1623–1630.

152. Antifungal susceptibility testing of vulvovaginal Candida species among women attending antenatal clinic in tertiary care hospitals of Peshawar / M. Khan,

J. Ahmed, A. Gul [et al.] // Infection and drug resistance. – 2018. – Vol. 11. – P. 447–456.

153. Associations between sexual habits, menstrual hygiene practices, demographics and the vaginal microbiome as revealed by Bayesian network analysis / N. Noyes, K. C. Cho, J. Ravel [et al.] // PloS one. – 2018. – Vol. 13. – № 1. – P. e0191625.

154. Bacterial diversity in meconium of preterm neonates and evolution of their fecal microbiota during the first month of life / L. Moles, M. Gómez, H. Heilig [et al.] // PloS one. – 2013. – Vol. 8. – № 6. – P. e66986.

155. Bacterial vaginosis: a synthesis of the literature on etiology, prevalence, risk factors, and relationship with chlamydia and gonorrhea infections / C. T. Bautista, E. Wurapa, W. B. Sateren [et al.] // Military Medical Research. – 2016. – Vol. 3. – № 1. – P. 1–10.

156. Baquero, F. The microbiome as a human organ / F. Baquero, C. Nombela // Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. – 2012. – Vol. 18. – P. 2–4.

157. Bile acids and the gut microbiome / J. M. Ridlon, D. J. Kang, P. B. Hylemon [et al.] // Current opinion in gastroenterology. – 2014. – Vol. 30. – № 3. – P. 332–338.

158. Brooks, J. P. Changes in vaginal community state types reflect major shifts in the microbiome / J. P. Brooks, G. A. Buck, G. Chen [et al.] // Microbial ecology in health and disease. – 2017. – Vol. 28. – № 1. – P. 1303265.

159. Brotman, R. M. Vaginal microbiome and sexually transmitted infections: an epidemiologic perspective / R. M. Brotman // The Journal of clinical investigation. – 2011. – Vol. 121. – № 12. – P. 4610–4617.

160. Buchta, V. Vaginal microbiome / V. Buchta // Ceska gynekologie. – 2018. – Vol. 83. – № 5. – P. 371–379.

161. Chew, S. Y. Vulvovaginal candidosis: contemporary challenges and the future of prophylactic and therapeutic approaches / S. Y. Chew, L. T. Than // Mycoses. – 2016. – Vol. 59. – № 5. – P. 262–273.

162. Clinical characteristics of aerobic vaginitis and its association to vaginal candidiasis, trichomonas vaginitis and bacterial vaginosis / M. Jahic, M. Mulavdic, J. Nurkic [et al.] // Medical archives. – 2013. – Vol. 67. – № 6. – P. 428–430.

163. Comparative meta-RNA-seq of the vaginal microbiota and differential expression by Lactobacillus iners in health and dysbiosis / J. M. Macklaim, A. D. Fernandes, J. M. Di Bella [et al.] // Microbiome. – 2013. – Vol. 1. – № 1. – P. 1–11.

164. Deciphering interactions between the gut microbiota and the immune system via microbial cultivation and minimal microbiomes / T. Clavel, J. C. Gomes-Neto, I. Lagkouvardos [et al.] // Immunological reviews. – 2017. – Vol. 279. – № 1. – P. 8–22.

165. Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women / M. C. Collado, E. Isolauri, K. Laitinen [et al.] // The American journal of clinical nutrition. – 2008. – Vol. 88. – № 4. – P. 894–899.

166. Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life / F. Bäckhed, J. Roswall, Y. Peng [et al.] // Cell host & microbe. – 2015. – Vol. 17. – № 5. – P. 690–703.

167. Dynamics of infant gut microbiota are influenced by delivery mode and gestational duration and are associated with subsequent adiposity / S. Dogra, O. Sakwinska, S. E. Soh [et al.] // MBio. – 2015. – Vol. 6. – № 1. – P. e02419–14.

168. Effect of probiotic supplementation on total lactobacilli, bifidobacteria and short chain fatty acids in 2-5-year-old children / R. Hemalatha, A. C. Ouwehand, M. T. Saarinen [et al.] // Microbial ecology in health and disease. – 2017. – Vol. 28. – № 1. – P. 1298340.

169. Effect of ultra-low-dose estriol and lactobacilli vaginal tablets (Gynoflor®) on inflammatory and infectious markers of the vaginal ecosystem in postmenopausal women with breast cancer on aromatase inhibitors / G. Donders, G. Bellen, P. Neven [et al.] // European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. – 2015. – Vol. 34. – № 10. – P. 2023–2028.

170. Efficacy of oral metronidazole with vaginal clindamycin or vaginal probiotic for bacterial vaginosis: randomised placebo-controlled double-blind trial /

C. S. Bradshaw, M. Pirotta, D. De Guingand [et al.] // PloS one. – 2012. – Vol. 7. – № 4. – P. e34540.

171. Eschenbach, D. A. Treating spontaneous and induced septic abortions / D. A. Eschenbach // Obstetrics & Gynecology. – 2015. – Vol. 125. – № 5. – P. 1042–1048.

172. ESCMID guideline for the diagnosis and treatment of biofilm infections 2014 / N. Høiby, T. Bjarnsholt, C. Moser [et al.] // Clinical microbiology and infection. – 2015. – Vol. 21. – P. S1–S25.

173. Extensive description and comparison of human supra-gingival microbiome in root caries and health / L. Chen, B. Qin, M. Du [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 10. – № 2. – P. e0117064.

174. Fecal microbiota transplantation for Clostridium difficile infection: systematic review and meta-analysis / Z. Kassam, C. H. Lee, Y. Yuan [et al.] // Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG. – 2013. – Vol. 108. – № 4. – P. 500–508.

175. Fiber-utilizing capacity varies in Prevotella- versus Bacteroides-dominated gut microbiota / T. Chen, W. Long, C. Zhang [et al.] // Scientific reports. – 2017. – Vol. 7. – № 1. – P. 1–7.

176. Fischbach, M. A. Signaling in Host-Associated Microbial Communities / M. A. Fischbach, J. A. Segre // Cell. – 2016. – Vol. 164. – № 6. – P. 1288–1300.

177. Frozen vs Fresh Fecal Microbiota Transplantation and Clinical Resolution of Diarrhea in Patients With Recurrent Clostridium difficile Infection: A Randomized Clinical Trial / C. H. Lee, T. Steiner, E. O. Petrof [et al.] // Jama. – 2016. – Vol. 315. – № 2. – P. 142–149.

178. Gastroesophageal reflux disease in pregnancy: a longitudinal study / R. S. Ramya, N. Jayanthi, P. C. Alexander [et al.] // Tropical Gastroenterology. – 2015. – Vol. 35. – № 3. – P. 168–172.

179. Gupta, P. Diversity of Vaginal Microbiome in Pregnancy: Deciphering the Obscurity / P. Gupta, M. P. Singh, K. Goyal // Frontiers in Public Health. – 2020. – Vol. 8. – P. 326.

180. Gut and Reproductive Tract Microbiota Adaptation during Pregnancy: New Insights for Pregnancy-Related Complications and Therapy / M. Siena, L. Laterza, M. V. Matteo [et al.] // Microorganisms. – 2021. – Vol. 9. – № 3. – P. 473.

181. Gut microbiota composition changes associated with obesity: new lights from metagenomic analysis / N. M. Kobyliak, A. Ludovico, G. P. Pavlenko, Yu. I. Komisarenko // International journal of endocrinology. – 2020. – Vol. 16. – № 8. – P. 654–661.

182. Gut microbiota dysbiosis and increased plasma LPS and tmao levels in patients with preeclampsia / J. Wang, X. Gu, J. Yang [et al.] // Front Cell Infect Microbiol. – 2019. – Vol. 3, № 9 – P. 409.

183. Han, S. Fecal Microbiota Transplant: Treatment Options for Clostridium difficile Infection in the Intensive Care Unit / S. Han, S. Shannahan, R. Pellish // Journal of intensive care medicine. – 2016. – Vol. 31. – № 9. – P. 577–586.

184. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy / O. Koren, J. K. Goodrich, T. C. Cullender [et al.] // Cell. – 2012. – Vol. 150. – № 3. – P. 470–480.

185. Identification of the Colicin V Bacteriocin Gene Cluster by Functional Screening of a Human Microbiome Metagenomic Library / L. J. Cohen, S. Han, Y. H. Huang [et al.] // ACS infectious diseases. – 2018. – Vol. 4. – № 1. – P. 27–32.

186. Impact of intrapartum antimicrobial prophylaxis upon the intestinal microbiota and the prevalence of antibiotic resistance genes in vaginally delivered full-term neonates / A. Nogacka, N. Salazar, M. Suárez [et al.] // Microbiome. – 2017. – Vol. 5. – № 1. – P. 1–10.

187. Infectious agents and miscarriage in Bulgaria / S. Ivanova, P. Genova-Kalou, S. Voleva [et al.] // American scientific research journal for engineering, technology, and sciences. – 2016. – Vol. 25. – P. 1–10.

188. Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site / G. Mor, I. Cardenas, V. Abrahams [et al.] // Annals of the New York Academy of Sciences. – 2011. – Vol. 1221. – № 1. – P. 80–87.

189. Intestinal luminal nitrogen metabolism: role of the gut microbiota and consequences for the host / A. M. Davila, F. Blachier, M. Gotteland [et al.] // Pharmacological research. – 2013. – Vol. 69. – № 1. – P. 114–126.

190. Intestinal Short Chain Fatty Acids and their Link with Diet and Human Health / D. Ríos-Covián, P. Ruas-Madiedo, A. Margolles [et al.] // Frontiers in microbiology. – 2016. – Vol. 7. – P. 185.

191. Ko, J. S. The intestinal microbiota and human disease / J. S. Ko // The Korean Journal of Gastroenterology. – 2013. – Vol. 62. – № 2. – P. 85–91.

192. Kroon, S. J. Cervicovaginal microbiota, women's health, and reproductive outcomes / S. J. Kroon, J. Ravel, W. M. Huston // Fertility and sterility. – 2018. – Vol. 110. – № 3. – P. 327–336.

193. Lactobacilli and bifidobacteria in human breast milk: influence of antibiotherapy and other host and clinical factors / A. Soto, V. Martín, E. Jiménez [et al.] // Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. – 2014. – Vol. 59. – № 1. – P. 78–88.

194. Lactobacillus crispatus inhibits growth of Gardnerella vaginalis and Neisseria gonorrhoeae on a porcine vaginal mucosa model / L. M. Breshears, V. L. Edwards, J. Ravel [et al.] // BMC microbiology. – 2015. – Vol. 15. – № 1. – P. 1–12.

195. Lee, Y. C. Natural killer cell in the developing life / Y. C. Lee, S. J. Lin // Journal of Perinatal Medicine. – 2015. – Vol. 43. – № 1. – P. 11–17.

196. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes / G. D. Wu, J. Chen, C. Hoffmann [et al.] // Science. – 2011. – Vol. 334. – № 6052. – P. 105–108.

197. Macho Fernandez, E. Beneficial effect of probiotics in IBD: are peptidogycan and NOD2 the molecular key effectors? / E. Macho Fernandez, B. Pot, C. Grangette // Gut Microbes. – 2011. – Vol. 2. – № 5. – P. 280–286.

198. Manzanares, W. Restoring the Microbiome in Critically Ill Patients: Are Probiotics Our True Friends When We Are Seriously Ill? / W. Manzanares,

P. L. Langlois, P. E. Wischmeyer // Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. – 2017. – Vol. 41. – № 4. – P. 530–533.

199. Meconium microbiome analysis identifies bacteria correlated with premature birth / A. N. Ardissone, D. M. de la Cruz, A. G. Davis-Richardson [et al.] // PloS one. – 2014. – Vol. 9. – P. e90784.

200. Microbial Signatures as a Predictive Tool in IBD-Pearls and Pitfalls / N. Waldschmitt, A. Metwaly, S. Fischer [et al.] // Inflammatory Bowel Diseases. – 2018. – Vol. 24. – № 6. – P. 1123–1132.

201. Microbial succession in the gut: directional trends of taxonomic and functional change in a birth cohort of Spanish infants / Y. Vallès, A. Artacho, A. Pascual-García [et al.] // PLoS genetics. – 2014. – Vol. 10. – № 6. – P. e1004406.

202. Molecular assessment of bacterial vaginosis by Lactobacillus abundance and species diversity / J. A. Dols, D. Molenaar, J. J. van der Helm [et al.] // BMC infectious diseases. – 2016. – Vol. 16. – № 1. – P. 1–13.

203. Neu, J. Developmental aspects of maternal-fetal, and infant gut microbiota and implications for long-term health / J. Neu // Maternal health, neonatology and perinatology. – 2015. – Vol. 1. – № 1. – P. 1–7.

204. Neu, J. The microbiome during pregnancy and early postnatal life / J. Neu // Seminars in Fetal and Neonatal Medicine. – WB Saunders, 2016. – Vol. 21. – № 6. – P. 373–379.

205. Novakov, Mikić. A. Study results on the use of different therapies for the treatment of vaginitis in hospitalised pregnant women / Mikić. A. Novakov, S. Stojic // Archives of gynecology and obstetrics. – 2015. – Vol. 292. – № 2. – P. 371–376.

206. Okoev, G. Infectious causes of miscarriage / G. Okoev, G. Gomcyan, L. Manukyan // Georgian Medical News. – 2017. – № 268–269. – P. 53–58.

207. Onderdonk, A. B. The Human Microbiome during Bacterial Vaginosis / A. B. Onderdonk, M. L. Delaney, R. N. Fichorova // Clinical microbiology reviews. – 2016. – Vol. 29. – № 2. – P. 223–238.

208. Oral butyrate plus inulin improve serum metabolomic profile and gut microbiota composition in ulcerative colitis and celiac disease / S. Sitkin, E. Tkachenko,

T. Vakhitov [et al.] // Journal of Crohns & Colitis. – 2014. – Vol. 8. – № S1. – P. 232.

209. Population-level analysis of gut microbiome variation / G. Falony, M. Joossens, S. Vieira-Silva [et al.] // Science. – 2016. – Vol. 352. – № 6285. – P. 560–564.

210. Preedy, V. R. B vitamins and folate: chemistry, analysis, function and effects / V. R. Preedy. – London : Royal Society of Chemistry, 2013. – P. 839. – ISBN 978-1-84973-369-4.

211. Prevalence and treatment of aerobic vaginitis among non-pregnant women: evaluation of the evidence for an underestimated clinical entity / G. S. Tansarli, E. K. Kostaras, S. Athanasiou [et al.] // European journal of clinical microbiology & infectious diseases. – 2013. – Vol. 32. – № 8. – P. 977–984.

212. Primate vaginal microbiomes exhibit species specificity without universal Lactobacillus dominance / S. Yildirim, C. J. Yeoman, S. C. Janga [et al.] // The ISME journal. – 2014. – Vol. 8. – № 12. – P. 2431–2444.

213. Probiotic supplementation influences faecal short chain fatty acids in infants at high risk for eczema / H. K. Kim, N. B. Rutten, I. Besseling-van der Vaart [et al.] // Beneficial microbes. – 2015. – Vol. 6. – № 6. – P. 783–790.

214. Rectal Lactobacillus species and their influence on the vaginal microflora: a model of male-to-female transsexual women / L. Petricevic, U. Kaufmann, K. J. Domig [et al.] // The Journal of Sexual Medicine. – 2014. – Vol. 11. – № 11. – P. 2738–2743.

215. Reverse phenotype transfer via fecal microbial transplantation in inflammatory bowel disease / R. Liptak, B. Gromova, M. Maronek [et al.] // Medical Hypotheses. – 2019. – Vol. 122. – P. 41–44.

216. Risk of major congenital malformations following first-trimester exposure to vaginal azoles used for treating vulvovaginal candidiasis: a population-based retrospective cohort study / R. Rotem, B. Fishman, S. Daniel [et al.] // BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. – 2018. – Vol. 125. – № 12. – P. 1550–1556.

217. Role of the normal gut microbiota / S. M. Jandhyala, R. Talukdar, C. Subramanyam [et al.] // World journal of gastroenterology: WJG. – 2015. – Vol. 21. – № 29. – P. 8787–8803.

218. Role of the vaginal microbiome in miscarriage: exploring the relationship / M. Saadaoui, P. Singh, O. Ortashi [et al.] //Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. – 2023. – T. 13.

219. Romano-Keeler, J. Maternal influences on fetal microbial colonization and immune development / J. Romano-Keeler, J. H. Weitkamp // Pediatric research. – 2015. – Vol. 77. – № 1. – P. 189–195.

220. Sartor, R. B. Roles for Intestinal Bacteria, Viruses, and Fungi in Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases and Therapeutic Approaches / R. B. Sartor, G. D. Wu // Gastroenterology. – 2017. – Vol. 152. – № 2. – P. 327–339. e4.

221. Shi, N. Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system / N. Shi, N. Li, X. Duan [et al.] // Military Medical Research. – 2017. – Vol. 4. – № 1. – P. 1–7.

222. Sojka, D. K. Uterine natural killer cells: To protect and to nurture / D. K. Sojka, L. Yang, W. M. Yokoyama // Birth defects research. – 2018. – Vol. 110. – № 20. – P. 1531–1538.

223. Solano, M. E. Decidual immune cells: Guardians of human pregnancies / M. E. Solano // Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. – 2019. – Vol. 60. – P. 3–16.

224. Stability of gut enterotypes in Korean monozygotic twins and their association with biomarkers and diet / M. Y. Lim, M. Rho, Y. M. Song [et al.] // Scientific reports. – 2014. – Vol. 4. – № 1. – P. 1–7.

225. Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy / D. B. DiGiulio, B. J. Callahan, P. J. McMurdie [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2015. – Vol. 112. – № 35. – P. 11060–11065.

226. The association between vaginal bacterial composition and miscarriage: a nested case-control study / M. Al-Mema, S. Bobdiwala, H. Fourie [et al.] // BJOG: An

International Journal of Obstetrics & Gynaecology. – 2020. – T. 127. – № 2. – P. 264–274.

227. The changing landscape of the vaginal microbiome / B. Huang, J. M. Fettweis, J. P. Brooks [et al.] // Clinics in laboratory medicine. – 2014. – Vol. 34. – № 4. – P. 747–761.

228. The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women / R. Romero, S. S. Hassan, P. Gajer [et al.] // Microbiome. – 2014. – Vol. 2. – № 1. – P. 1–19.

229. The long-term stability of the human gut microbiota / J. J. Faith, J. L. Guruge, M. Charbonneau [et al.] // Science. – 2013. – Vol. 341. – № 6141. – P. 1237439.

230. The role of infection in miscarriage / S. Giakoumelou, N. Wheelhouse, K. Cuschieri [et al.] // Human reproduction update. – 2016. – Vol. 22. – № 1. – P. 116–133.

231. The Vaginal Microbiota Composition and Genital Infections during and after Pregnancy among Women in Pemba Island, Tanzania / N. C. A. Juliana, S. Deb, M. H. Juma [et al.] // Microorganisms. – 2022. – Vol. 10. – № 3. – P. 509.

232. Therapeutic modulation of gut microbiota: current clinical applications and future perspectives / G. Ianiro, S. Bibbò, A. Gasbarrini [et al.] // Current drug targets. – 2014. – Vol. 15. – № 8. – P. 762–770.

233. Thomas, D. W. Probiotics and prebiotics in pediatrics / D. W. Thomas, F. R. Greer // Pediatrics. – 2010. – Vol. 126. – № 6. – P. 1217–1231.

234. Thomas, L. V. New insights into the impact of the intestinal microbiota on health and disease: a symposium report / L. V. Thomas, T. Ockhuizen // British Journal of Nutrition. – 2012. – Vol. 107. – № S1. – C. S1–S13.

235. Tiso, M. Nitrate reduction to nitrite, nitric oxide and ammonia by gut bacteria under physiological conditions / M. Tiso, A. N. Schechter // PloS one. – 2015. – Vol. 10. – № 3. – P. e0119712.

236. Tomasova, L. Gut Bacteria and Hydrogen Sulfide: The New Old Players in Circulatory System Homeostasis / L. Tomasova, P. Konopelski, M. Ufnal // Molecules. – 2016. – Vol. 21. – № 11. – C. 1558.

237. Ulcerative colitis as a polymicrobial infection characterized by sustained broken mucus barrier / S. J. Chen, X. W. Liu, J. P. Liu [et al.] // World journal of gastroenterology: WJG. – 2014. – Vol. 20. – № 28. – P. 9468–9475.

238. Ultra-low-dose estriol and Lactobacillus acidophilus vaginal tablets (Gynoflor(®) for vaginal atrophy in postmenopausal breast cancer patients on aromatase inhibitors: pharmacokinetic, safety, and efficacy phase I clinical study / G. Donders, P. Neven, M. Moegele [et al.] // Breast cancer research and treatment. – 2014. – Vol. 145. – № 2. – P. 371–379.

239. Vaginal dysbiosis increases risk of preterm fetal membrane rupture, neonatal sepsis and is exacerbated by erythromycin / R. G. Brown, J. R. Marchesi, Y. S. Lee [et al.] // BMC medicine. – 2018. – Vol. 16. – № 1. – P. 1–15.

240. van de Wijgert, J. Lactobacilli-containing vaginal probiotics to cure or prevent bacterial or fungal vaginal dysbiosis: a systematic review and recommendations for future trial designs / J. van de Wijgert, M. C. Verwijs // BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. – 2020. – Vol. 127. – № 2. – P. 287–299.

241. van Nood, E. Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile / E. van Nood, A. Vrieze, M. Nieuwdorp // New England Journal of Medicine. – 2013. – Vol. 368. – № 5. – P. 407–415.

242. Vinnikova, S. V. Vaginal microbiota composition and infection-related miscarriage / N. N. Rukhliada, S. V. Vinnikova, L. S. Tsechoyeva // Global Reproduction. – 2020. – № 3. – P. 5–8.

243. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors / B. Gonçalves, C. Ferreira, C. T. Alves [et al.] // Critical reviews in microbiology. – 2016. – Vol. 42. – № 6. – P. 905–927.

244. Vulvovaginal candidiasis: Etiology, symptomatology and risk factors / L. Mtibaa, N. Fakhfakh, A. Kallel [et al.] // Journal de mycologie medicale. – 2017. – Vol. 27. – № 2. – P. 153–158.

245. Wilkins, T. Probiotics for Gastrointestinal Conditions: A Summary of the Evidence / T. Wilkins, J. Sequoia // American family physician. – 2017. – Vol. 96. – № 3. – P. 170–178.

246. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Diet and the Gut / G. Makharia, P. R. Gibson, J. C. Bai [et al.] // Journal of clinical gastroenterology. – 2022. – Vol. 56. – № 1. – P. 1–15.

247. Zhang, D. Intestinal dysbiosis: an emerging cause of pregnancy complications? / D. Zhang, Y. Huang, D. Ye // Medical hypotheses. – 2015. – Vol. 84. – № 3. – P. 223–226.

248. Zhao, F. Advances in Research on the Relationship between Vaginal Microbiota and Adverse Pregnancy Outcomes and Gynecological Diseases / F. Zhao, X. Hu, C. Ying //Microorganisms. – 2023. – Vol. 11. – №. 4. – P. 991.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1 – Дизайн исследования. . . . . С. 9
2. Рисунок 2 – Индекс массы тела (ИМТ) в исследуемых группах. . . . С. 46
3. Рисунок 3 – Распределение женщин по количеству беременностей в исследуемых группах. . . . . С. 48
4. Рисунок 4 – Исходы предыдущих беременностей в исследуемых группах. . . . . С. 49
5. Рисунок 5 – Результаты корреляционного анализа в измерении концентрации Lactobacillus spp. во влагалище и толстой кишке в исследуемых группах. . . . . С. 80
6. Рисунок 6 – Результаты корреляционного анализа в измерении концентрации Staphylococcus spp. во влагалище и толстой кишке в исследуемых группах . . . . . С. 81
7. Рисунок 7 – Результаты корреляционного анализа в измерении концентрации Candida spp. во влагалище и толстой кишке в исследуемых группах . . . . . С. 82
8. Рисунок 8 – Результаты корреляционного анализа в измерении концентрации типа Actinobacteria во влагалище и толстой кишке в исследуемых группах. . . . . С. 83
9. Рисунок 9 – Результаты корреляционного анализа в измерении концентрации типа Firmicutes во влагалище и толстой кишке в исследуемых группах. . . . . С. 84
10. Рисунок 10 – Результаты корреляционного анализа в измерении концентрации типа Proteobacteria во влагалище и толстой кишке в исследуемых группах. . . . . С. 85
11. Рисунок 11 – Динамика дисбиозов и нормоценозов влагалища через 1 месяц после лечения. . . . . С. 103
12. Рисунок 12 – Динамика количественного состава Streptococcus spp. во влагалище до проведенного лечения и спустя 1 месяц в

исследуемых группах (Lg10 в ГЭ/мл). . . . . С. 109
13. Рисунок 13 – Динамика количественного состава Eubacterium spp. во влагалище до проведенного лечения и спустя 1 месяц в исследуемых группах (Lg10 в ГЭ/мл). . . . . С. 109
14. Рисунок 14 – Динамика дисбиозов и нормоценозов толстой кишки через 1 мес. после лечения. . . . . С. 112
15. Рисунок 15 – Динамика количественного состава Proteus vulgaris / Proteus mirabilis в толстой кишке до и через 1 мес. после лечения в исследуемых группах (Lg10 в ГЭ/мл). . . . . С. 121
16. Рисунок 16 – Динамика количественного состава Citrobacter spp. / Enterobacter spp. в толстой кишке до и через 1 мес. после лечения в исследуемых группах (Lg10 в ГЭ/мл). . . . . С. 121
17. Рисунок 17 – Эффективность применения комбинированной терапии (комплекс биотических препаратов (КБП) или монобиотического препарата (МБП) + комбинированный антимикробный препарат (КАП)) и КАП широкого спектра действия. . . . . С. 124
18. Таблица 1 – Классификация дисбиозов толстой кишки в зависимости от степени проявления [36, 133, 136] . . . . . С. 38
19. Таблица 2 – Распределение женщин, включенных в исследование, по возрасту. . . . . С. 45
20. Таблица 3 – Распределение женщин, участвующих в исследовании, по семейному положению. . . . . С. 46
21. Таблица 4 – Гинекологический анамнез женщин, включенных в исследование.. . . . . С. 47
22. Таблица 5 – Распределение женщин, включенных в исследование, по соматической патологии. . . . . С. 50
23. Таблица 6 – Характеристика субъективных симптомов у пациенток, включенных в исследование. . . . . С. 53
24. Таблица 7 – Характеристика субъективных симптомов со стороны

урогенитального тракта у пациенток, включенных в исследование. С. 54
25. Таблица 8 – Распределение женщин, включенных в исследование, по характеру выделений из половых путей. . . . . С. 55
26. Таблица 9 – Характеристика субъективных симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта у пациенток, включенных в исследование. . . . . С. 57
27. Таблица 10 – Результаты гинекологического и физикального осмотров в исследуемых группах. . . . . С. 59
28. Таблица 11 – Результаты осмотра в зеркалах в исследуемых группах. . . . . С. 62
29. Таблица 12 – Результаты показателей клинического анализа крови в исследуемых группах. . . . . С. 64
30. Таблица 13 – Результаты состояния влагалищной микробиоты в исследуемых группах полученные с помощью ПЦР – РВ «Фемофлор-16». . . . . С. 66
31. Таблица 14 – Результаты количественного и качественного состава вагинальной микробиоты в исследуемых группах (Lg10 в ГЭ/мл). . С. 68
32. Таблица 15 – Результаты состояния микробиоты толстой кишки в исследуемых группах полученные с помощью ПЦР – РВ «Колонофлор-16». . . . . С. 72
33. Таблица 16 – Результаты количественного и качественного состава микробиоты толстой кишки в исследуемых группах (Lg10 в ГЭ/мл). . . . . С. 73
34. Таблица 17 – Результаты анализа состояний биоценозов влагалища и толстой кишки в исследуемых группах . . . . . С. 77
35. Таблица 18 – Полученные результаты субъективных симптомов со стороны урогенитального тракта до и после проведенного лечения в исследуемых группах. . . . . С. 89
36. Таблица 19 – Полученные результаты субъективных симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта до и после проведенного

лечения в исследуемых группах. . . . . С. 92
37. Таблица 20 – Результаты гинекологического осмотра до и после проведенного лечения в исследуемых группах. . . . . С. 98
38. Таблица 21 – Полученные результаты состояния влагалищной микробиоты до и после проведенного лечения в исследуемых группах. . . . . С. 102
39. Таблица 22 – Динамика полученных результатов ПЦР – РВ «Фемофлор-16» у пациенток группы I и подгруппы IIA . . . . . С. 105
40. Таблица 23 – Динамика полученных результатов ПЦР – РВ «Фемофлор-16» у пациенток подгруппы IIB и контрольной группы. С. 107
41. Таблица 24 – Полученные результаты состояния микробиоты толстой кишки до и после проведенного лечения в исследуемых группах. . . . . С. 111
42. Таблица 25 – Динамика полученных результатов ПЦР – РВ «Колонофлор-16» у пациенток группы I и подгруппы IIA . . . . . С. 115
43. Таблица 26 – Динамика полученных результатов ПЦР – РВ «Колонофлор-16» у пациенток подгруппы IIB и контрольной группы. . . . . С. 118
44. Таблица 27 – Результаты состояний биоценозов влагалища и толстой кишки до и после проведенной терапии в исследуемых группах. . . . . С. 123