

Винникова Симона Викторовна

**ОСОБЕННОСТИ И ПУТИ КОРРЕКЦИИ ВАГИНАЛЬНОГО И КИШЕЧНОГО
МИКРОБИОМА ПРИ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Автореферат диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Рухляда Николай Николаевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Кира Евгений Федорович

(АО «Группа компаний «МЕДСИ», кафедра акушерства и гинекологии, заведующий кафедрой)

доктор медицинских наук, доцент

Рищук Сергей Владимирович

(Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии имени С. Н. Давыдова, профессор кафедры)

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. академика В. И. Краснопольского»

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2024 г. в «_____» часов на заседании диссертационного совета 21.2.046.06, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; тел.: (383)2291083).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52; <http://www.ngmu.ru/dissertation/4194>)

Автореферат разослан «_____» _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

К. Ю. Макаров

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность избранной темы и степень ее разработанности. Под неразвивающейся беременностью понимают внутриутробную гибель эмбриона/плода до 22 недель гестации (Адамян Л. В. и др., 2021; Радзинский В. Е. и др., 2021). Самопроизвольное прерывание около 60,0–70,0 % беременностей до 12 недель связано с неразвивающейся беременностью (Радзинский В. Е. и др., 2021). 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 % (Радзинский В. Е. и др., 2021; Ордиянц И. М., Барабашева С. С., 2018). Невынашивание беременности приводит к репродуктивным потерям в 25,0 % беременностей во всем мире (Л. В. Адамян и др., 2021; Saadaoui M. et al., 2023).

Ведущей причиной неразвивающейся беременности на сроках более 16 недель в 55,5 % случаев являются урогенитальные инфекционные заболевания (Журавлева В. И., Галаутдинова Д. И., 2015), при этом на ранних сроках они встречаются в 15,0 % (Радзинский В. Е. и др., 2021; Giakoumelou S. et al., 2016).

Дисбиозы влагалища выявляют у 40,0–50,0 % всех беременных женщин (Адамян, Л. В., 2020; Безменко А. А., Садовая Н. Д., 2019; Зайдиева З. С., Меджидова М. К., 2020; Кира Е. Ф., Халтурина Ю. В., 2021), при этом при невынашивании эта цифра может достигать 63,3 % (Zhang F., et al., 2019; Окоев, G. et al., 2017). После проведенного лечения у женщин с повторным выкидышем в анамнезе нормоценоз влагалища диагностируют у 82,9 % (Zhao, F. et al., 2023).

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* (Баранов И. И., Нестерова Л. А. и др., 2018; Купина А. Д., Петров Ю. А., 2021). 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 (Айламазян Э. К., Шипицына Е. В., 2016; Жук С. И., Шляхтина А. А., 2017; Кира Е. Ф., Савичева А. М., 2018; Рахматуллаева, М. М., 2018). Эффективность лечения подобных нарушений у женщин репродуктивного возраста в значительной мере зависит не только от устранения нарушений микробиологического статуса со стороны влагалища, но и от его коррекции со стороны кишечника (Баранов И. И., Тумбинская Л. В., 2018).

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 % (Кира Е. Ф., Савичева А. М., 2018; Честнова Т. В., Марийко А. В. и др., 2021; Brown R. G. et al., 2018). Метабиотики быстрее абсорбируются, расщепляются и распространяются по организму, и быстрее выводятся из нее (Яковенко Э. П., Агафонова Н. А. и др., 2018; Старовойтова, С. А., 2020).

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 «Explan» 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 – ПА и ПВ. Женщины подгруппы ПА получали комбинированные биотические препараты, а ПВ 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.

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.

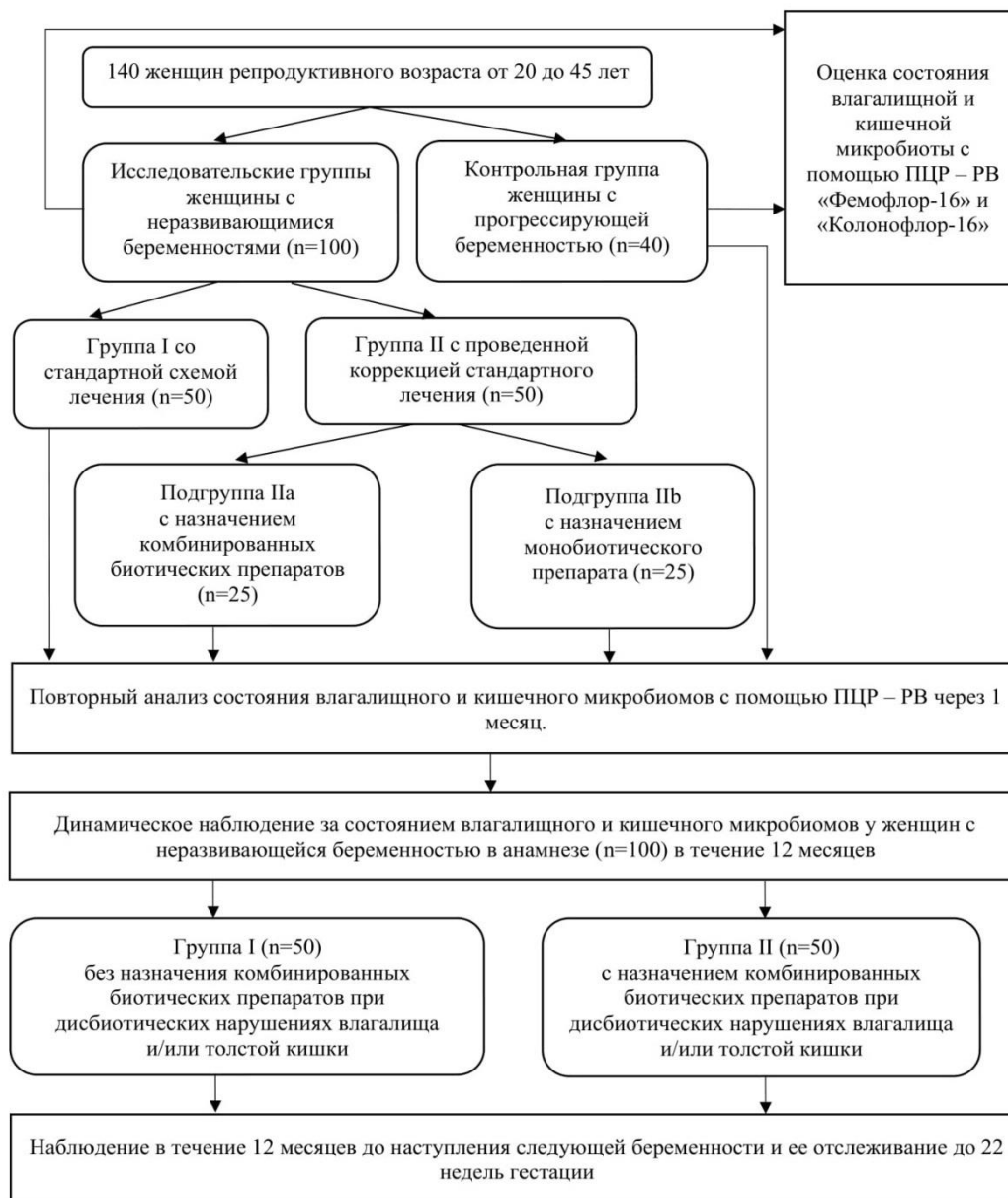


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Критериями не включения 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 urealyticum*, *Gardnerella vaginalis*/ *Prevotella bivia*/ *Porphyromonas* spp., *Enterobacterium* spp., *Eubacterium* spp., *Atopobium vaginae*, *Leptotrichia* spp./ *Sneathia* spp./ *Fusobacterium* spp., *Megasphaera* spp./ *Veillonella* 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 pneumoniae*, *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 (Форталеа, 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 С1 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); Джанелидзе-ском чтении-2021 (Санкт-Петербург, 2021); Джанелидзе-ском 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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

По возрастным характеристикам преобладающее большинство пациенток в группах исследования (60,0 % и 56,0 % соответственно) находились в возрасте от 31 до 40 лет.

При изучении данных анамнеза особое внимание уделялось внимание на наличие перенесенных в прошлом инфекционно-воспалительных заболеваний урогенитального тракта, а также иным перенесенным акушерско-гинекологическим заболеваниям. Было отмечено, что цервицит с одинаковой частотой был обнаружен в анамнезе в двух исследовательских группах – 46,0 % ($p < 0,05$). Сальпингоофорит достоверно чаще выявлялся как в группе со стандартной схемой лечения (группа I) у 46,0 %, так и у 42,0 % в группе с коррекцией терапии (группа II) по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

При оценке состояния желудочно-кишечного тракта одинаково часто наблюдались статистически значимые различия в двух исследовательских группах, по сравнению с контрольной. В группах исследования хронический гастрит выявляли у 36,0 %, хронический панкреатит – 18,0 % и хронический холецистит – 14,0 % ($p < 0,05$). При этом в группе I хронический гастродуоденит был выявлен у 26,0 %, в группе II у 30,0 % пациенток ($p < 0,05$).

При анализе жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта выявлено, что у женщин с неразвивающейся беременностью чаще встречались жалобы на снижение аппетита (52,0 %, 60,0 %), запоры (с одинаковой частотой в двух группах 48,0 %), неоднородная окраска каловых масс (с одинаковой частотой в двух группах 48,0 %), чувство дискомфорта (58,0 %, 50,0 %) и вздутие в животе (46,0 %, 54,0 %) $p < 0,05$.

При осмотре в зеркалах в двух исследовательских группах, в отличие от контрольной, обнаружено, что вагинальные выделения были негетерогенными по консистенции (88,0 %, 78,0 %), пенистого характера (38,0 %, 32,0 %), а по цвету – желто-белыми (34,0 %, 40,0 %), желто-зелеными – (16,0 %, 14,0 %) и серо-белые (24,0 %, 26,0 %) ($p < 0,05$). Неприятный запах от выделений исходил у 56,0 % и 52,0 % соответственно ($p < 0,05$).

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

При оценке состояния вагинальной микрофлоры в группах исследования чаще выявляли дисбиозы влагалища (74,0 %, 76,0 %) $p < 0,05$. В основном выявлялись выраженные анаэробные дисбиозы (30,0 %, 28,0 %) ($p < 0,05$). В контрольной группе выявляли преимущественно нормоценоз – 57,5 % $p < 0,05$, а именно абсолютный – 40,0 % $p < 0,05$.

Анализ результатов полимеразно-цепных реакций в режиме реального времени «Фемофлор-16» выявил разнообразие спектра УПМ в диагностически значимых титрах у пациенток обеих групп. Однако, следует отметить, что в группах с неразвивающейся беременностью, по сравнению с контрольной, в высоких титрах ($> 10^4$ ГЭ/мл) обнаруживали *Streptococcus* spp. (24,0 %, 34,0 %); *Lachnobacterium* spp., *Clostridium* spp. (34,0 %, 40,0 %); *Megasphaera* spp., *Veillonella* spp., *Dialister* spp. (48,0 %, 60,0 %); *Eubacterium* spp. (66,0 %, 72,0 %); *Porphyromonas* spp., *G. vaginalis*, *P. bivia* (48,0 %, 38,0 %) и *Peptostreptococcus* spp. (40,0 %, 28,0 %) ($p < 0,05$).

В группе с физиологической беременностью, в отличие от двух исследовательских, в высоком титре выявляли *Lactobacillus* spp. – 52,5 % ($> 10^{7-9}$ ГЭ/мл) ($p < 0,05$).

При исследовании микробиома толстой кишки с помощью метода полимеразно-цепной реакции в режиме реального времени «Колонофлор-16» дисбиоз выявили у 52,0 % пациентов группы I и у 54,0 % пациентов группы II $p < 0,05$, при этом в основном обнаруживали с одинаковой частотой дисбиозы I и II степени – 20,0 %. В контрольной группе преимущественно диагностировали нормоценозы – 67,5 % $p < 0,05$.

У женщин с неразвивающейся беременностью чаще, чем в контрольной группе, в высоком диагностическом титре выявлены *Proteus vulgaris* / *Proteus mirabilis* (30,0 %, 42,0 %); *Citrobacter* spp. / *Enterobacter* spp. (54,0 %, 66,0 %); *Clostridium difficile* (32,0 %, 38,0 %); *Clostridium perfringens* (36,0 %, 40,0 %) и *Staphylococcus aureus* (46,0 %, 26,0 %) ($p < 0,05$).

В контрольной группе, где беременность прогрессировала, в отличие от групп исследования, в высоком титре чаще встречались *Lactobacillus* spp. – 52,5 % ($> 10^{7-8}$ ГЭ/мл), *Bifidobacterium* spp. – 75,0 % ($> 10^{9-10}$ ГЭ/мл), *Escherichia coli* – 85,0 % ($> 10^{7-8}$ ГЭ/мл).

Сравнения состояний влагалищной и кишечной микробиоты выявило, что в двух исследовательских группах достоверно чаще встречались дисбиозы этих сред (44,0 % и 48,0 %, суммарный % в двух группах 46,0 %), при этом в контрольной группе выявляли в основном нормоценоз – 47,5 %. Изолированные вагинальный (30,0 % и 28,0 %, суммарный % в двух группах 29,0 %) и толстокишечный (8,0 % и 6,0 % суммарный % в двух группах 7,0 %) дисбиозы встречались реже ($p < 0,05$) (Таблица 1).

Таблица 1 – Состояния биоценозов влагалища и толстой кишки

Состояния микробиоты влагалища и толстой кишки	Группа I (n = 50)	Группа II (n = 50)	Контрольная группа (n = 40)
Нормоценоз влагалища и толстой кишки	18,0 %*	18,0 %*	47,5 %
Дисбиоз влагалища и толстой кишки	44,0 %*	48,0 %*	22,5 %
Нормоценоз влагалища и дисбиоз толстой кишки	8,0 %	6,0 %	10,0 %
Дисбиоз влагалища и нормоценоз толстой кишки	30,0 %	28,0 %	20,0 %
Примечание: * различия достоверны по отношению к показателям в контрольной группе при значениях $p < 0,05$.			

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

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

Для выявления тесноты и силы взаимосвязи микроорганизмов влагалища и толстой кишки использовался корреляционный анализ. Для количественной оценки корреляционной связи 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. В результате выявлено, что достоверно чаще встречалась умеренная прямая корреляционная связь у типов Firmicutes ($r = 0,3$ (95 % ДИ 0,14–0,43) и у *Staphylococcus* spp. ($r = 0,33$ (95 % ДИ 0,15–0,46) $p < 0,01$ (Рисунок 2). При этом высокая положительная корреляционная связь ($r = 0,62$ (95 % ДИ 0,49–0,75) $p < 0,01$ обнаружена при исследовании *Candida* spp., а слабая положительная связь статистически чаще определялась у *Lactobacillus* spp. ($r = 0,19$ (95 % ДИ 0,16–0,36) $p < 0,05$ и у типа Proteobacteria ($r = 0,2$ (95 % ДИ 0–0,08) $p < 0,05$).

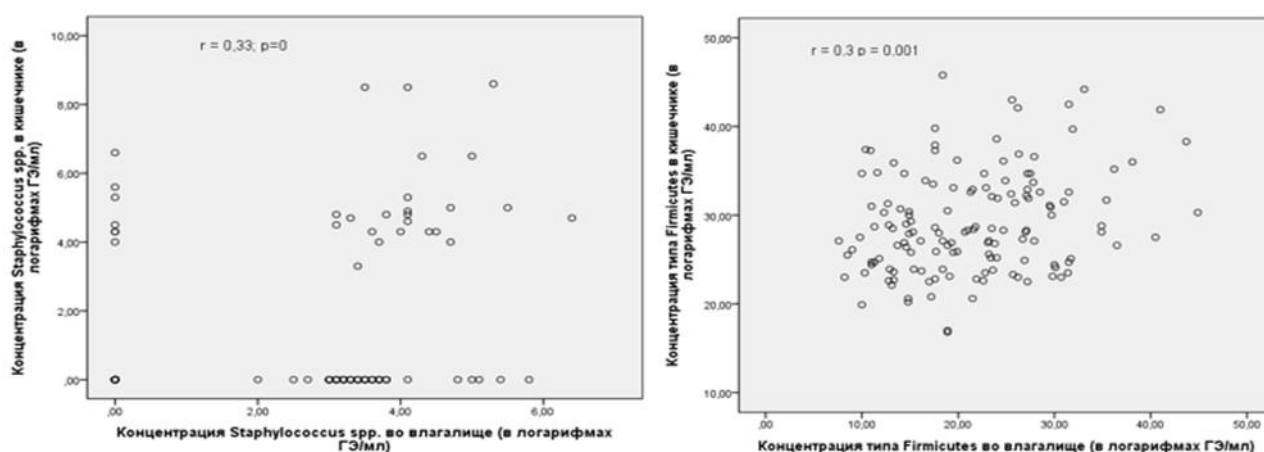


Рисунок 2 – Корреляция результатов измерений концентраций *Staphylococcus* spp. и типа Firmicutes во влагалище и толстой кишке в исследуемых группах

Однако, при корреляционном анализе типа Actinobacteria выявлена обратная слабая значимая связь $r = -0,2$ (95 % ДИ 0,33–0,05) $p < 0,05$. Корреляционная связь отсутствовала вовсе

при исследовании типов *Fusobacteria* и *Bacteroidetes* ($r = -0,05$ (95 % ДИ 0,25–0,17) и $r = 0,16$ (95,0 % ДИ 0,05–0,4) соответственно).

Женщины группы II методом случайной выборки были разделены на две равные подгруппы по 25 женщин – IIА и IIВ. Пациентам данных подгрупп помимо суппозитория «Нифурател» + «Нистатин» (500,0 мг + 200 тыс. МЕ) по 1 вагинальной свече на ночь в течение восьми дней, с девятого дня лечения дополнительно назначался пробиотик («Ацидофильные лактобактерии 50,0 мг + Эстриол 0,03 мг») по 1 вагинальной таблетке на ночь в течение двенадцати дней.

Также женщинам подгруппы IIА 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 г + 12,5 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 три раза в день в течение 14 дней с первого дня лечения, с 15 дня «Экстракт плодов циамопсиса четырехкрыльникового» 350,0 мг по 1 мерной ложке один раз в день – 14 дней.

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 назначалось комбинированное лечение антимикробным препаратом (КАП) «Нифурател» + «Нистатин» (500,0 мг + 200 тыс. МЕ) по 1 вагинальной свече на ночь длительностью восемь дней.

Оценка динамики субъективных симптомов и объективного осмотра проводилась после и через 1 месяц лечения, результаты молекулярно-генетических методов исследований ПЦР-РВ «Фемофлор-16» и «Колонофлор-16» проанализированы спустя 30 дней после терапии.

После проведенной терапии через 1 месяц только у одной пациентки отмечались жалобы со стороны урогенитального тракта на выделения из половых путей в подгруппе IIА, где применяли комбинированный антимикробный препарат + комплекс биотических препаратов (КАП + КБП) ($p < 0,05$). При этом другие жалобы со стороны урогенитального тракта не отмечались. Однако, в подгруппе IIВ, где назначали комбинированный антимикробный препарат + монобиотический препарат (КАП + МБП), у трех пациенток ($p < 0,05$) спустя 1 месяц сохранялись жалобы на выделения. Как после терапии, так и через 1 месяц больными отмечался запах из половых путей (8,0 %, 12,0 %), при этом с одинаковой частотой наблюдались зуд – 8,0 % и дизурические расстройства – 4,0 % ($p < 0,05$).

Только у одной больной в подгруппе КАП + КБП через 1 месяц после терапии сохранялись жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта на снижение аппетита, чувство дискомфорта и боли в животе ($p < 0,05$). Вздутие живота, запоры и диарея до двух раз в сутки выявляли у 8,0 % ($p < 0,05$), при этом неоднородная окраска каловых масс и изжога встречались у 16,0 % и 12,0 %

пациентов соответственно.

В группах КАП, КАП + МБП и группе контроля в связи с отсутствием коррекции лечения со стороны ЖКТ, значимой положительной динамики со стороны жалоб не наблюдалась. В группе КАП + МБП и группе контроля, в сравнении с подгруппой КАП + КБП, отмечалось увеличения количества женщин, жалующихся на вздутие живота (60,0 %, 35,0 %), изжогу (40,0 %, 35,0 %), отрыжку (28,0 %, 32,5 %), гиповитаминоз (17,5 %, 25,0 %), кожные аллергические реакции (20,0 %, 25,0 %), неоднородность окраски каловых масс (44,0 %, 40,0 %) и снижение массы тела (16,0 %, 15,0 %) ($p < 0,05$).

Динамика результатов гинекологического осмотра продемонстрировала статистически значимое снижение объективных признаков воспаления со стороны урогенитального тракта у пациенток подгрупп КАП + КБП и КАП + МБП в сравнении показателями до лечения и группой с КАП.

По результатам молекулярно-генетического исследования урогенитального тракта, в подгруппе КАП + КБП отмечалось абсолютное увеличение числа женщин с нормоценозом (100,0 %), преимущественно с абсолютным – 60,0 % ($p < 0,05$). В то время как в подгруппе КАП + МБП нормоценоз встречался у 80,0 %, но также спустя 1 месяц после лечения у 20,0 % ($p < 0,05$) выявляли дисбиоз влагалища, с одинаковой частотой умеренный и выраженный анаэробные дисбиозы – 8,0 %.

В сравнении с данными до терапии у абсолютного числа пациенток в подгруппах ПА и ПВ, отмечалось снижение частоты обнаружения всех УПМ в диагностических значимых титрах, кроме того, увеличилось количество *Lactobacillus spp.* (92,0 %, 68,0 %) $p < 0,05$.

Положительная динамика наблюдалась в подгруппе КАП + КБП и со стороны толстой кишки. Спустя 1 месяц у всех женщин (100,0 %) ($p < 0,05$) диагностировался нормоценоз в отличие от подгруппы КАП + МБП, где дисбиоз обнаружен у – 52,0 %, преимущественно I ст. – 28,0 % ($p < 0,05$).

При оценке эффективности проводимого лечения выявлено, что применение в подгруппе ПА комбинированной терапии (КАП + КБП) способствовало нормализации вагинального и кишечного микробиоценоза (92,0 %, 100,0 %), отсутствию жалоб со стороны УГТ и ЖКТ (96,0 %, 84,0 %) $p < 0,05$, в отличие от группы I, где использовали только КАП (Рисунок 3).

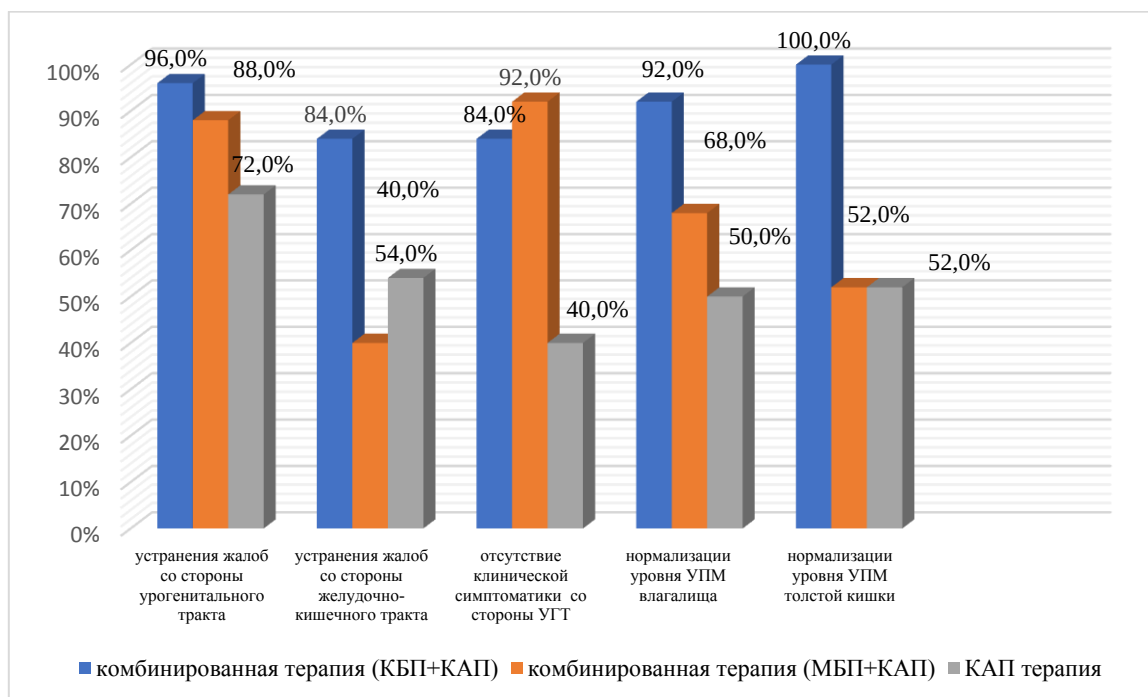


Рисунок 3 – Эффективность применения комбинированной терапии (комплекс биотических препаратов (КБП) или монобиотического препарата (МБП) + комбинированный антимикробный препарат (КАП) и КАП широкого спектра действия

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 $p < 0,05$.

Рецидивы дисбиотических нарушений вагинального и кишечного микробиома чаще наблюдались в группе КАП у 46,0 %, в сравнении с группой комбинированного применения КАП + КБП (12,0 %) ($p < 0,05$).

При назначении комбинированного антимикробного препарата и монобиотического препарата без учета состояния микробиома толстой кишки, повторные случаи дисбиозов кишечника (44,0 %) встречались чаще, чем в группе с КАП + КБП (16,0 %) $p < 0,05$.

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 %, 10,0 %) $p < 0,05$.

Повторные дисбактериозы толстой кишки и влагалища 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 %) $p < 0,05$.

Также проводилось 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 %) $p < 0,05$.

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 %, 24,0 %). Однако, в группе комбинированной терапии встречались у 6,0 % и 8,0 % соответственно $p < 0,05$.

Таким образом, детальное обследование женщин до терапии позволило выявить дифференцированную тактику ведения и лечения, а проведенные терапевтические мероприятия привели к выраженной лабораторной и клинической эффективности.

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

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Винникова, С. В.** 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.

2. **Винникова, С. В.** 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.

3. **Винникова, С. В.** 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.

4. **Винникова, С. В.** 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.

5. **Винникова, С. В.** Патент № 2742110 С1 Российская Федерация, МПК А61В 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).

6. **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.

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

8. **Винникова, С. В.** Этико-медицинские аспекты процессов предотвращения повторной гибели плодного яйца у женщин репродуктивного возраста/ **С. В. Винникова**, Л. Ш. Цечоева. – Текст : электронный // Сборник тезисов докладов конгресса молодых ученых. Электронное издание. – СПб: Университет ИТМО, 2020. – URL: <https://kmu.itmo.ru/digests/article/3549>.

9. Влагалищная и кишечная микробиота женщин с неразвивающейся беременностью до и после проведенной 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», 10–12 февраля 2022 г. – Москва : Редакция журнала StatusPraesens, 2022. – С. 12–13.

10. Этиологическая диагностика неразвивающейся беременности I триместра / Е. И. Новиков, Л. Ш. Цечоева, Е. И. Сурминов [и др., в том числе **С. В. Винникова**] // Джанелидзе-ские чтения-2021 : сборник научных трудов. Материалы научно-практической конференции, 16–17 апреля 2021 г. – Санкт-Петербург : Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе», 2021. – С. 117–120.

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

12. 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.

13. 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.

14. **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.
15. Цечоева, Л. Ш. Микрофлора кишечника у женщин и методы ее оценки / Л. Ш. Цечоева, **С. В. Винникова** // Global Reproduction. – 2021. – № S2. – С. 12–19.
16. Цечоева, Л. Ш. Биоценоз влагалища у женщин и методы его оценки / Л. Ш. Цечоева, **С. В. Винникова** // Global Reproduction. – 2021. – № S2. – С. 3–11.
17. **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, 13 марта 2020 г. – Уфа : Общество с ограниченной ответственностью «Научно-издательский центр «Вестник науки», 2020. – С. 242–246.
18. Rukhliada, N. N. Vaginal microbiota composition and infection-related miscarriage / N. N. Rukhliada, **S. V. Vinnikova**, L. S. Tsechoyeva // Global Reproduction. – 2020. – No 3. – P. 5–8.