

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

На правах рукописи

Винникова Симона Викторовна

**ОСОБЕННОСТИ ВЛАГАЛИЩНОЙ И КИШЕЧНОЙ
МИКРОБИОТЫ ПРИ ОСЛОЖНЕННЫХ БЕРЕМЕННОСТЯХ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Рухляда Н.Н.

Научный консультант:
доктор медицинских наук,
профессор Луфт В.М.

Санкт-Петербург – 2022 г.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА I. ВЛИЯНИЕ ВЛАГАЛИЩНОЙ И КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ НА РАЗВИТИЕ ОСЛОЖНЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)	17
1.1. Осложненные беременности (неразвивающаяся беременность и инфицированный выкидыш). Этиология. Гистологическая картина	17
1.1.1. Неразвивающаяся беременность	17
1.1.2. Инфицированный выкидыш.....	18
1.1.3. Этиология неразвивающейся беременности и инфицированного выкидыша	18
1.1.4. Гистологическая картина при НБ и ИВ	19
1.2. Влагалищная микробиота. Видовой состав. Дисбиотические нарушения влагалища. Лечение	20
1.2.1. Понятие о микробиоте влагалища	20
1.2.2. Видовой состав нормальной микрофлоры во влагалище	21
1.2.2.1. Микробиота влагалища при физиологической беременности	24
1.2.3. Дисбиотические состояния микробиоты влагалища	26
1.2.3.1. Анаэробный дисбиоз (бактериальный вагиноз)	28
1.2.3.1.1. Анаэробный дисбиоз у беременных	30
1.2.3.2. Аэробный дисбиоз (аэробный вагинит)	30
1.2.3.2.1. Аэробный дисбиоз у беременных.....	31
1.2.3.3. Кандидозный вульвовагинит	31
1.2.3.3.1. Кандидозный вульвовагинит у беременных женщин.....	32
1.2.4. Лечение вагинальных дисбиозов.....	33
1.3. Кишечная микробиота. Состав. Классификация. Дисбиоз. Классификация дисбиотических нарушений. Методы коррекции	35
1.3.1. Классификация кишечной микробиоты.....	37
1.3.2. Микробно-тканевой комплекс кишечника	38
1.3.3. Энтеротипы микробиоты кишечника.....	39
1.3.4. Видовой состав кишечной микробиоты.....	40

1.3.5. Дисбиозы толстой кишки	42
1.3.5.1. Классификация дисбиозов толстой кишки	44
1.3.5.2. Методы коррекции дисбиоза кишечника.....	46
1.3.5.2.1. Роль пробиотиков в коррекции микробиоты кишечника.....	46
1.3.5.2.2. Пребиотики	49
1.3.5.2.3. Метабиотики	51

ГЛАВА II. КЛИНИКА-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП

2.1. Общие данные респонденток (возрастные показатели, социальное положение, ИМТ).....	54
2.2. Анализ анамнестических данных в сравниваемых группах	55
2.3. Результаты субъективных симптомов со стороны урогенитального и желудочно-кишечного трактов в исследуемых группах	60
2.4. Результаты клинических показателей в сравнимых группах.....	65
2.5. Результаты лабораторных показателей в исследуемых группах	69
2.5.1. Оценка показателей клинического анализа крови.....	69
2.5.2. Результаты молекулярно-генетического метода исследования микробиоты влагалища	70
2.5.3. Результаты молекулярно-генетического метода исследования микробиоты толстой кишки	74

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ КОРРЕЛЯЦИОННОГО АНАЛИЗА В

ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

3.1. Результаты корреляционного анализа <i>Lactobacillus</i> spp. во влагалище и кишечнике.....	79
3.2. Результаты корреляционного анализа <i>Staphylococcus</i> spp. во влагалище и кишечнике.....	80
3.3. Результаты корреляционного анализа <i>Candida</i> spp. во влагалище и кишечнике.....	80
3.4. Результаты корреляционного анализа <i>Actinobacteria</i> во влагалище и кишечнике.....	81
3.5. Результаты корреляционного анализа типа <i>Firmicutes</i> во влагалище и	

кишечнике.....	81
3.6. Результаты корреляционного анализа типа Proteobacteria во влагалище и кишечнике.....	82
3.7. Результаты корреляционного анализа типов Fusobacteria и Bacteroidetes во влагалище и кишечнике	83
ГЛАВА IV. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ	84
4.1. Динамика клинических показателей после проведенной терапии	84
4.2. Динамика лабораторных показателей после проведенного лечения.....	93
ГЛАВА V. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	112
ВЫВОДЫ	122
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	124
ПРИЛОЖЕНИЕ 1	126
ПРИЛОЖЕНИЕ 2	139
СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ	154
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	157
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	159

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования и степень разработанности темы. 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. И под осложненной беременностью понимают развитие неразвивающейся беременности (погибшее плодное яйцо, несостоявшийся выкидыш) и инфицированного выкидыша (Курлович И. В. и др., 2019; Mor G. et al., 2011).

По данным ВОЗ в структуре материнской смертности инфицированные выкидыши встречаются от 7,9% до 14,9% случаев (Ganatra B. et al., 2016; Gerdt S. et al., 2015; Say L. et al., 2014). В 15,0% случаев они случаются на ранних сроках (до 12 нед.) и в 66,0% на поздних сроках беременности (происходящих от 12 до 24 недели) (Lagier J. C. et al., 2017; Giakoumelou S. et al., 2016; AlSarray S. A. et al., 2019). Несостоявшийся выкидыш диагностируют в 8,0 - 28,6% случаев (Меньшенина, Т. А. и др., 2012; Новиков Е. И. и др., 2015).

Ведущей причиной развития данных осложнений на сроках более 16 недель в 55,5% случаев являются урогенитальные инфекционные заболевания, из которых 67,5% являются бактериальными, а в 22,2% случаев смешанными инфекциями (Меньшенина, Т. А. и др., 2012; Журавлева, В. И. и др., 2015; Lagier J. C. et al., 2017; Giakoumelou S. et al., 2016; Ivanova S., 2016; Eschenbach D. A., 2015).

Дисбиозы влагалища выявляют у 37,0–50,1%, а по другим данным у 72,0–75,6% беременных (Зайдиева З. С. и др., 2020; Безменко А. А. и др., 2019; Роговская С. И. и др. 2014). Различные дисбиозы влагалища увеличивают риск послеродовых инфекционных осложнений (послеродовый эндометрит и субинволюция матки) и разрывов промежности во время родов (Роговская С. И. и др. 2014). В 50,0-71% случаев у беременных женщин с дисбиозом влагалища диагностируют и дисбактериоз кишечника (Чайка В. К. и др. 2016; Жук С. И. и др., 2017; Рахматуллаева М. М., 2018).

При вагинальных дисбиозах в урогенитальном тракте выявляют повышенное содержание (до 85,0%) таких кишечных микроорганизмов, как *Eubacterium*,

Enterococcus, Bacteroides, Clostridium, Fusobacterium, Escherichia, Peptostreptococcus, Enterococcus и др. при одновременном снижении (от 64,0 до 90,0%) в вагинальной и кишечной микрофлоре Bifidobacterium, Lactobacillus и Propionibacterium (Баранов И. И. и др., 2018; Купина А. Д. и др., 2021; Буданов П. В. и др., 2015; Жаркин Н. А. и др., 2015; Глушанова Н. А. и др., 2015; Рахматуллаева М. М., 2018; Жук, С. И. и др., 2017).

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, что, как полагают, будет способствовать уменьшению частоты риска развития хронизации вагиноза и развития различных осложнений. (Баранов И. И. и др., 2018; Ко J. S., 2013).

Имеются сведения, что, например, прием пробиотиков во время гестации способствует в дальнейшем снижению на 50,0% риска развития у ребенка аллергии, а также атопического дерматита и экземы. Рекомендуется их приём в критические сроки (4-8 нед), в период эмбрио- и плацентогенеза, а также на сроках 18-24 недель беременности, когда происходит органогенез и функционирование плаценты (Жук С. И. и др., 2017).

В литературе приводятся данные, 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% (Баранов, И. И. и др., 2018; Честнова, Т. В. и др., 2021; Brown, R.G. et al., 2018; Dols, J. A. et al., 2018; Hardy, L. et al., 2016).

Метабиотики имеют более продолжительный период хранения, легкость в дозировке, безопасность применения, они быстрее абсорбируются, расщепляются, распространяются по организму, тканям и органам и выводятся из организма. Наблюдаются положительные результаты после применения *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, а именно нормализация акта дефекации наблюдалось у 81,0%, а консистенции стула – 90,4%. Абдоминальные боли прошли у 76,1%, вздутие

и урчание в животе выявили у 14,4%. Препарат обладает минимум нежелательных эффектов и безопасен в применении у кормящих и беременных женщин и у детей раннего возраста (Броновец И. Н., 2016; Газиева Р. М. и др., 2017; Старовойтова, С. А. и др., 2020; Яковенко Э. П. и др., 2018).

Цель и задачи исследования. Цель исследования – изучить особенности состава влагалищного и кишечного микробиоценоза у женщин с осложненной беременностью, разработать способы диагностики его дисбиотических нарушений и их коррекции путем комбинированного применения про-, пре- и метабитиков, необходимые для эффективной профилактики инфицированного выкидыша и неразвивающейся беременности.

Задачи исследования. Для достижения поставленной цели перед нами стояли следующие **задачи**:

1. Оценить состояние кишечной и влагалищной микробиоты у больных с осложненным течением беременности;
2. Провести сравнительный анализ состояния микробиоценозов влагалища и толстой кишки с использованием методов полимеразной цепной реакции «Фемофлор-16» и «Колонофлор-16» у женщин с физиологическим и осложненным течением беременности;
3. Провести корреляционный анализ между условно-патогенными микроорганизмами влагалищной и кишечной микробиоты при осложненном течении беременности до 22 недель гестации;
4. Оценить клиническую эффективность одновременной коррекции нарушенного микробиоценоза влагалища и толстой кишки.

Научная новизна.

1. Впервые у женщин с инфицированным выкидышем и неразвивающейся беременностью проведен одновременный расширенный углубленный анализ состояния влагалищной и кишечной микробиоты.

2. Предложен и апробирован оригинальный способ диагностики 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).

3. Выявлены распространённость, основной спектр и корреляционная взаимосвязь нарушений влагалищной и кишечной микробиоты с осложнённым течением беременности.

4. Впервые разработаны и апробированы эффективные методы одновременной коррекции, нарушенной влагалищной и кишечной микробиоты путём комбинированного применения про-, пре- и метабитиков, способствующих нормализации микробиоценоза.

Теоретическая и практическая значимость работы

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

Выявлены особенности клинического течения инфицированного выкидыша и 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 обнаружения количественного и качественного состава условно-патогенной кишечной и влагалищной микробиоты.

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

Выявлено, что комбинированное применение про-, пре- и метабитиков у данной категории больных сопровождается достоверным уменьшением клинических и лабораторных проявлений дисбиозов влагалища и толстой кишки, что способствует улучшению эффективности, оказываемой специализированной медицинской помощи.

Методология и материалы исследования

Для решения поставленной цели и задач были выполнены ретроспективно-проспективные исследования в ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России на кафедре акушерства и гинекологии и на базе СПб НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе на гинекологическом отделении №1. Полимеразные цепные реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) «Колонофлор-16» и «Фемофлор-16»

выполнены в научно-исследовательской медицинской лаборатории «Explana».

В исследовании участвовали 140 женщин репродуктивного возраста, находящиеся в возрастном интервале от 20 до 45 лет (средний возраст $32,6 \pm 6,14$ лет), 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 осложненной беременностью, которые получали лечение в соответствии с протоколами клинических рекомендаций.

Во вторую группу исследования (группа II) были включены 50 пациенток с осложненной беременностью, которым была выполнена коррекция лечения с учетом влагалищной и кишечной микрофлоры. Данную группу подразделяли на две подгруппы – IIА и IIВ. Пациентом подгруппы IIА был назначен пробиотик («Лактобактерии ацидофильные 50,0 мг + Эстриол 0,03 мг»), 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). Пациентам подгруппы IIВ был назначен пробиотик («Ацидофильные лактобактерии 50,0 мг + Эстриол 0,03 мг»).

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

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

В группы исследования были включены женщины, соответствующие следующим **критериям включения**: возраст от 20 до 45 лет; с подтвержденными диагнозами несостоявшийся или инфицированный выкидыши до 22 недель; подписанное лично письменное информированное согласия на участие в данном исследовании.

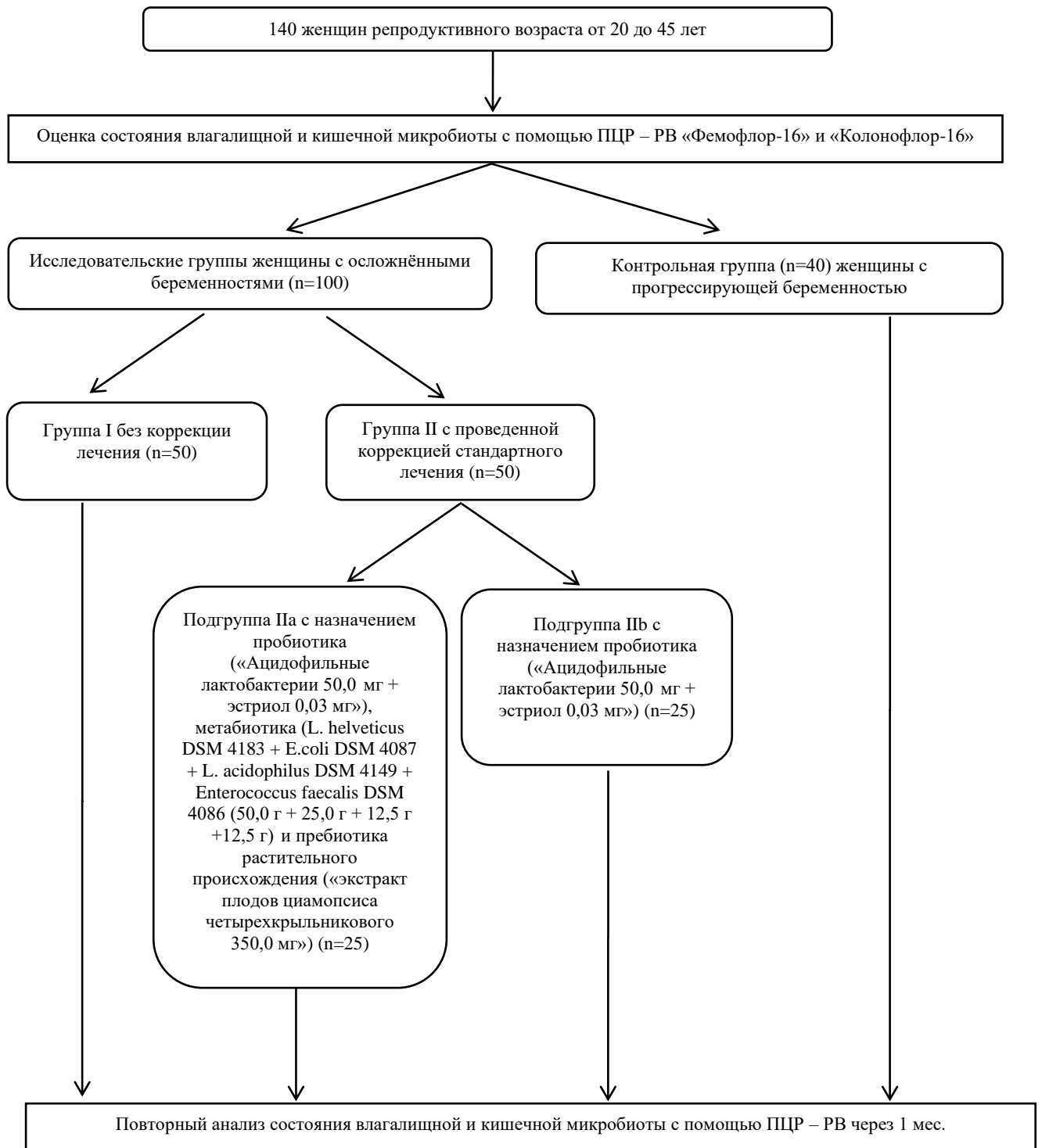


Рисунок 1 - Дизайн исследования.

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 неясной этиологии из влагалища; невозможность приема препаратов внутрь; 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.

Пациенты основной и контрольной групп были обследованы в соответствии с требованиями порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология».

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, кровянистых выделений из половых путей, субфебрильной (37,5-38°C) или фебрильной лихорадки (выше 38 °C), 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 животе, отрыжки, изжоги, вздутие 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, наличие сопутствующих заболеваний со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем, щитовидной железы. Проводилась определение индекса массы тела и оценка репродуктивной функции (количество беременностей/родов, выкидышей, аборт, неразвивающихся беременностей), наличие гинекологических заболеваний.

Клиническое обследование пациенток включало физикальный осмотр с оценкой общего состояния, типа телосложения, окраски кожных покровов, измерения артериального давления, частоты пульса, температуры тела, частоты дыхательных движений. 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.

Инструментальные методы обследования включали ультразвуковое исследование (УЗИ) матки и придатков, проводимые с целью подтверждения прогрессирующей и неразвивающейся беременности, и выкидыша. Данное исследование выполнялось при помощи аппарата УЗИ Midray DP 6600 с использованием датчиков: наружного сканирования (рабочая частотой 3,5 МГц) и полостного вагинального (рабочая частотой 5,0 МГц). Полученные результаты сравнивали с показателями нормы.

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.

Клинический анализ крови с определением количества эритроцитов, лейкоцитов и уровня гемоглобина, а также лейкоцитарной формулы и скорость оседания эритроцитов производилось на аппарате Celltrack Nova, США. Для определения концентрации С-реактивного белка применялись реактивы Humatex CRP.

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.

Методы основаны на применении процесса амплификации ДНК, связанные с температурной денатурации дезоксирибонуклеиновых кислот в повторяющихся циклах, с последующим отжигом праймеров с комплементарными последовательностями и дальнейшей достройки полинуклеотидных цепей Taq-полимеразой.

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 17.10.06 г; приказ МЗ РФ № 266 от 19.07.03 г). Исследование одобрено локальным комитетом по этике при Санкт-Петербургском государственном педиатрическом медицинском университете (выписка из протокола заседания этического комитета №1/2 от 11.01.2021 г).

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 парного критерия t и 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 $p \leq 0,05$.

Для обнаружения взаимосвязи между двумя изучаемыми признаками (микробиоты влагалища и кишечника) применяли метод корреляционного анализа, а с целью определения степени тесноты корреляционной связи применяли линейный коэффициент корреляции (критерий Пирсона).

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

Основные положения, выносимые на защиту

1. У половины женщин (46,0%) $p \leq 0,05$ с инфицированным выкидышем и неразвивающейся беременностью имеют место сочетанные нарушения микробиоценоза влагалища и толстой кишки.

2. При осложненной беременности у женщин в диагностическом значимом титре ($>10^4$) присутствуют определенные условно-патогенные микроорганизмы в микробиоте влагалища (*Eubacterium* spp. (69,0%), *Streptococcus* spp. (29,0%), *Megasphaera* spp., *Veillonella* spp., *Dialister* spp. (50,0%), *P. bivia*, *G.vaginalis*, *Porphyromonas* spp. (43,0%), *Lachnobacterium* spp., *Clostridium* spp. (37,0%), *Peptostreptococcus* spp. (34,0%)) и толстой кишки (*Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp. (60,0%), *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis* (36,0%), *Clostridium difficile* (35,0%), *Clostridium perfringens* (38,0%) и *Staphylococcus aureus* (36,0%)), что подтверждается прямой корреляционной связью.

3. Комбинированная терапия с применением биотических препаратов, воздействующих на одновременную коррекцию нарушенного микробиоценоза влагалища и толстой кишки способствует не только раннему купированию клинической симптоматики осложненного течения беременности, но более длительному сохранению нормального микробиоценоза.

Апробация результатов исследования и внедрение в практику

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 «СПбГПМУ» Минздрава России 23 мая 2022 г, протокол № 10.

Материалы и результаты диссертации обсуждены и доложены на II Международной научно-практической конференции (Уфа, 13 марта 2020 г.); IX конгрессе молодых ученых (университет ИТМО, Санкт-Петербург, 15–18 апреля 2021 г.); Джанелидзеvском чтении – 2021 (Санкт-Петербург, 16–17 апреля 2021 г.); Джанелидзеvском чтении – 2022 (Санкт-Петербург, 02–03 февраля 2022 г.); VIII Общероссийской конференц-марафоне «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 10-12 февраля 2022 г.); VI Национальном конгрессе с международным участием «Здоровые дети — будущее страны» (Санкт-Петербург, 01-03 июня 2022 г.).

Разработанные методы лечения и обследования внедрены в практическую работу гинекологических отделений ГБУ «СПб НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе», СПб ГБУЗ «Женская консультация № 44» и СПб ГБУЗ «КВД №10 - Клиника дерматологии и венерологии», а также в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России.

Личный вклад автора в исследование. 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 проведения 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.

Публикации

По теме диссертационной работы опубликовано 16 научных работ, из них 3 в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Структура и объём диссертации.

Диссертация изложена на 192 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 117 иностранных и 134 отечественных источников. Работа иллюстрирована 27 таблицами и 41 рисунком.

ГЛАВА I

ВЛИЯНИЕ ВЛАГАЛИЩНОЙ И КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ НА РАЗВИТИЕ
ОСЛОЖНЕННОЙ 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) и инфицированный выкидыш [57,106,206].

Лидирующее место среди осложненной беременности в I триместре занимает несостоявшийся выкидыш у 38,3%, встречающийся как в первой, так и при повторных беременностях [57,106].

1.1. Осложненные беременности (неразвивающаяся беременность и инфицированный выкидыш). Этиология. Гистологическая картина

1.1.1. Неразвивающаяся беременность

По данным ВОЗ на территории РФ частота прерывания беременности в первом триместре беременности повысилась с 10,0 – 20,0% до 45,0 – 88,0% в последнее 10 лет [2,42,77,80,115]. Несостоявшийся выкидыш встречается в 8,0 - 28,6% случаев [72,77]. Частота встречаемости несостоявшегося выкидыша в Англии составляет 2,8% (по типу гибели эмбриона – 62,5%, по типу анэмбрионии – 37,5%), в 15,0% случаев в США [79,80,90]. Неразвивающаяся беременность (НБ) в структуре невынашивания в РФ занимает около 45,0–89,0% случаев [36].

Искусственное прерывание беременности у женщин с НБ в анамнезе было у 43,7-50,0% женщин, при этом два и более аборта - 43,3%, а самопроизвольный выкидыш - 8,3-27,5%. Два и более несостоявшегося выкидыша было у 11,6-13,3% пациенток и невынашивание беременности у 28,6% [7,26,79].

Несостоявшийся выкидыш у 90,6% женщин диагностируется на сроках 7-8 недель беременности [7]. А по данным Жаксылыковой А. А. и др. 2015 г., данную патологию выявляют в промежутке от 5 до 10 недель – 86,0% [32]. 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% [26].

Диагноз выставляется на основании данных УЗИ малого таза, информативность данного метода составляет 98,3% [90,91].

При нарушении и ослаблении иммунного статуса снижается противомикробная устойчивость в результате уменьшается количество Т-супрессоров, В-лимфоцитов и естественных киллеров, что негативно отражается на организме беременной женщины, в результате беременность не развивается (67,0% наблюдений) [72,79]. По мнению Меньшениной Т. А. и др. 2021 г., также меняется уровень противовоспалительных цитокинов ФНО, ИНФ, ИЛ-6, ИЛ-1 он становится выше, чем содержания цитокинов-ИЛ-10 и ИЛ-4 [72].

1.1.2. Инфицированный выкидыш (ИВ)

По данным ВОЗ в структуре материнской смертности инфицированные выкидыши встречаются от 7,9% до 14,9% случаев [169-172,227]. В 15,0% случаев они возникают на ранних сроках беременности (до 12 недель) и в 66,0% на поздних сроках беременности (происходящих от 12 до 24 недели). На ИВ приходится около 5,0% прерванных беременностей [136,172,192].

1.1.3. Этиология неразвивающейся беременности и инфицированного выкидыша

Основные причины патологии являются урогенитальные инфекционные заболевания (55,5%) на сроках более 16 недель, эндокринопатия (37,3%) на сроке 7-9 недель. Бактериальные инфекции выявляли у 67,5%, а микс-инфекции в ассоциации с вирусами – 42,0%. Смешанного генеза наблюдают у 22,2% [36,77,90,163,172,181].

Манухин И. Б. и др. 2018 г., Eschenbach D. A. 2015 г., Giakoumelou S. et al 2016 г. выявили, что у больных с НБ и ИВ диагностируют у 20,0% условно-патогенные микроорганизмы, а вирусно-бактериальные комплексы – 70,0 % [67,163,172].

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]. Внутриматочные инфекции обнаружены у 82,4%. Чаще выявляют сочетанную урогенитальную инфекцию. Важную роль отводят стафилококкам – 15,0%, кишечной палочке - 11,7%, энтерококку - 7,2%, хламидиям – 15,0%, микоплазмам - 6,1%, уреаплазмам - 6,6 %, гарднереллам -12,5% [14,67].

Вагинальная микробиота способствует развитию ИВ в 60,0% случаев выявляют анаэробные бактерии. В большинстве случаев, а именно у 40,0% женщин с ИВ обнаруживают пептострептококки, *U. urealyticum*, *M. hominis*. Реже *Clostridium perfringens* – 5,0%, стрептококк группы В, *E. coli* и *Clostridium sordelli* (менее 0,5%). Также высокие риски возникновения ИВ связаны с отсутствием лактобацилл и наличие анаэробного дисбиоза [163,172,181,192].

При исследовании бактериального состава, отделяемого из цервикального канала у женщин с НБ и ИВ обнаружены: *E. coli* – 40,0%, *St. aureus* – 29,0%, *St. epidermidis* – 16,5%, *A. vaginae* - 74,5 %, *Klebsiella pneumoniae* – 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. urealyticum* - 6,8 - 17,2%, *M. genitalium* - 4,5 – 22,0% [77,78].

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 [12,116,218].

1.1.4. Гистологическая картина при НБ и ИВ

При гистологическом исследовании материала выявляют признаки локального воспаления 73,3%, которое развивается путем гематогенного инфицирования; лимфомакрофагальная инфильтрация в маточно-плацентарной области и париетальном эндометрии, микроабсцессы, васкулиты, показывающие клинику острого или хронического эндометрита у 9,0%. Базальный децидуит с микроабсцессом в эндометрии диагностирован 46,7 – 52,0%, некроз децидуальной ткани – 24,0%, хронический эндометрит - 9,0%, хориоамниодецидуит -5,0%, пузырьный занос - 5,0%, плацентит - 5,0% [7,20,58,67,217]. Воспалительные процессы в плодном яйце встречаются у 71,4% исследуемых женщин [7].

По данным других авторов, признаки воспалительной реакции обнаруживают 23,3 - 26,7% в результате клеточной инфильтрацией стромы с пролиферацией эпителия за счет отторжения и изгнания ворсин хориона, задержки ППЯ в полости матки. Причиной развития данного процесса являются неинфекционные факторы, а именно алло - или аутоиммунные реакции (аномальная активность НК-клеток, тромбофилические состояния, HLA-несовместимость партнёров и наличие аллоиммунных антител) [20,58].

Во втором триместре беременности у женщин с НБ и ИВ были отмечены признаки плацентарной недостаточности у 65,6% и их сочетание с инфекциями выявлено в 10,3 – 29,7%. Изолированный инфекционный агент выявлен в 21,6 - 34,4% случаев [20,79,217]. Пороки развития эмбриона (гигрома, амниотические тяжи, омфалоцеле, гастрошизис) обнаружены у 10,3-13,5% и у 5,4-17,2% анэмбриония [20,79].

1.2. Вагинальная микробиота. Видовой состав. Дисбиотические нарушения влагалища. Лечение

1.2.1. Понятие о микробиоте влагалища

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) [3,69,89,145,159,121].

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) [60,68,69,114,158].

1.2.2. Видовой состав нормальной микрофлоры во влагалище

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 [101,124,164,212].

В резидентной микробиоте присутствуют микроорганизмы, поддерживающие постоянный уровень КР, который защищает от действия патогенных возбудителей инфекционных заболеваний [38,95,124,146,153,249].

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 [38,95,124,146,159,242].

Буштырева И. О., Буштырев В. А., Баринаева В. В. 2018 г. подчеркивают, что видовой состав вагинальной микробиоты у здоровых женщин европеоидной и афроамериканской расы могут отличаться в зависимости от климата, стресса и условий окружающей среды [18].

Доминируют в микробиоте влагалища бифидо - и лактобактерии (лактобациллы, палочки Дедерлейна), их количество составляет около 90,0-95% всех микроорганизмов [18,95,149,167,191,223].

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* [10,76,100,184,229,243]. Наиболее часто у здоровых женщин встречается *L. crispatus* [167,223]. Если этот вид лактобактерий доминирует в первом триместре беременности, вероятность развития

вагинального дисбиоза снижен в 5 раз. Женщины с *L. iners* имеют высокую способность к совместной колонизации с *Leptotrichia*, *Megashaera* и БВ-ассоциированных бактерий [21,55]. При доминировании *L. iners* или *L. gasseri* развитие дисбиоза встречается в 10 раз чаще [164,204]. Фактором риска возникновения преждевременных родов в I триместре является наличие во влагалище только *L. iners* [216]. Это объясняется тем, что данный вид лактобацилл обладает более выраженным адаптивным потенциалом, что ему помогает оставаться при любых состояниях дисбиоза влагалища, особенно тогда, когда количество УПМ в десятки раз превышает количество лактобацилл [9,21,95,132,200,235].

Большинство авторов выявляют другие виды лактобактерий, такие как *Lactobacillus cellobiosus*, *L. acidophilus* (86,7%), *L. fermentum* и *L. casei* [18,38,95,124,126,146].

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 [38,95,101,124,132,223].

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 [38,101,124,126,132,164].

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 [21,95,101,126,132,223].

Пропионобактерии – грамположительные анаэробные неспорообразующие полиморфные палочки, обнаруживающиеся до 25,0% случаев и в количестве не более 10^4 КОЕ/мл. Распространённым представителем является *P. asnes*

[38,101,124,126,132,223].

Меньше всего в вагинальной среде выявляются представители рода клостридий (*Clostridium* spp.) — не более 10,0% [101,124,146,179,184,229].

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* [21,95,124,126,132,200].

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 [9,124,126,132,191,223].

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 [124,126,184,223,229].

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 [38,101,124,132,146].

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%) [21,55,132,179,184,191].

Porphyromonas asaccharolitica является представителем рода *Porphyromonas*. Количество этих микроорганизмов $\leq 10^3$ КОЕ/мл, а частота их обнаружения достигает 31,0% случаев [21,101,124,132,146,223].

Гарднереллы (*Gardnerella vaginalis*) - факультативные анаэробные грамотрицательные палочки, содержащиеся в количестве до 10^6 КОЕ/мл [38,95,124,126,179,191].

Фузобактерии (*Fusobacterium* spp.) обнаруживают до 8,0% и в концентрациях не выше 10^3 КОЕ/мл. Часто выявляют *F. nucleatum* [9,101,124].

Вейлонеллы (*Veillonella*) представлены грамотрицательными кокками, которые обнаруживаются в числе 10^3 КОЕ/мл с частотой 5,0-25,0% [21,38,55,124,126,132].

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 *S. xerosis*, *S. minutissimum*, *S. equi*, *S. aquaticum* [9,95,101,132,191,216].

Микоплазмы (*M. hominis*, *M. genitalium*) и уреоплазма (*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 [18,38,95,124,132,164].

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 [38,95,101,126,132,200].

Дрожжевые грибы (*Candida*) находятся в вагинальном микробиоценозе до 10,0% и в количестве до 10^4 КОЕ/мл. Наиболее часто обнаруживается *C. albicans* [38,97,101,124,126,223].

1.2.2.1. Микробиота влагалища при физиологической беременности

Носительство влагалищной инфекции представляет угрозу во время беременности. Бактериальная агрессия может развиваться 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 [167,174,191,209,229].

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 гемorragиям и некрозу децидуальной оболочки матки при восходящем инфицировании плода [134,144].

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 [18,242], а также развитие определенных заболеваний в будущем [10,134,208,222,223]. 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 [10].

Слизистая влагалища во время периода гестации претерпевает следующие изменения: утолщается, повышается эластичность клеток промежуточного слоя, ускоряется продукция гликогена, что обеспечивает наилучшие условия для жизни и функционирования лактобактерий. Также наблюдается тенденция роста бактериальной нагрузки и изменение состава микробиоценоза. Вагинальная микробиота определяется большим разнообразием анаэробных и аэробных микроорганизмов. При нормоценозе число микроорганизмов в вагинальной среде составляет $10^5 - 10^9$ КОЕ/мл, главными представителями, которыми являются лакто- и бифидобактерии (87,0-98,0%) [10,52,125,191,223,238].

В I триместре беременности нормофлора обнаружена у 13,2 - 21,4%, промежуточный биоценоз выявлен у 16,0 - 65,8 %. Во втором триместре нормоценоз - 12,8%, промежуточный биоценоз – 12,0%. В III триместре нормобиоценоз диагностирован у 27,4 %, промежуточный биоценоз – 20,5 % [11,71,105,223].

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 [37,125,191,223,238].

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%, у 20,0% обнаруживали Staphylococcus aureus, вейлонеллы, микрококки и пептострептококки, в 13,3% - Proteus vulgaris, C. albicans, пептококки, в 6,7% - бифидобактерии и гарднереллы [37,126,150].

1.2.3. Дисбиотические состояния микробиоты влагалища

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 [10,125,159].

В группу высокого риска развития дисбиотических нарушений влагалища входят 40,0-65,0% женщин с акушерской патологией [34].

Дисбиотические состояния микробиоты влагалища способны оказывать негативное влияние на развитие и течение беременности [10,155]. 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 [105,125].

Дисбиозы влагалища выявляют у 37,0–50,1% беременных, но по данным других авторов обнаруживают в 72,0–75,6% случаев [11,37,96]. Анаэробный и другие дисбиозы увеличивают риск разрывов промежности во время родов, а также количество послеродовых инфекционных осложнений (послеродового эндометрита и субинволюции матки) [96].

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. Нелеченые инфекции влагалища увеличивают риск развития преэклампсии [74,105]. Преждевременное излитие околоплодных вод и рождение маловесных детей в 27–35 недель было у 23,1% женщин с влагалищным дисбиозом [122,229].

Ходжаева З. С. и др. 2019 г. обнаруживают, что при увеличении срока

беременности наблюдается уменьшение частоты встречаемости нарушений со стороны микробиоты влагалища с 57,7 до 46,2% [122].

В 50,0-54,2% случаев у беременных женщин с дисбиозом влагалища диагностируют дисбактериоз кишечника [43,84,94,105,125], по другим источникам до 71% [35].

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%) [10,16,24,33,56]. Причины, способствующие к развитию дисбиоза [51,81]:

- 1) неправильное питание (нехватка или полное отсутствие пищевых волокон; употребление пищи в составе которой есть 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% [84,125] и от 45,0-86,0% случаев [125], в последующем способствует развитию воспалительных и инфекционных заболеваний [34,84,55,125].

Виды дисбиозов [49,95]:

- 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%) [9,37,51,54,121].

1.2.3.1. Анаэробный дисбиоз (бактериальный вагиноз)

Анаэробный дисбиоз (АнД) – полимикробное неспецифическое инфекционное невоспалительное заболевание влагалища, характеризующиеся снижением количества *Lactobacillus spp.* и увеличением числа облигатной и факультативной анаэробной микробиоты [63,121,191].

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. АнД 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*, *S. trachomatis*, *Candida* [27,34,93,128,141,213].

Также способствует возникновению самопроизвольных выкидышей, плацентарной недостаточности, синдрома задержки роста плода, респираторного дистресс-синдрома новорожденных, внутриутробного инфицирования, хориоамнионита, трубно-перитонеального бесплодия, увеличения числа предраковых и раковых заболеваний шейки матки [18,85,94,125,134,360].

Постоянное использование антибиотиков, патология в эндокринной системе, регулярные спринцевания могут привести к АнД [10,49,62,95,213].

Частота рецидивирования анаэробного дисбиоза составляет 30,0% в течение 3 месяцев и 75,0–80,0% через 6–8 месяцев после комплексной двухэтапной терапии [61,62,68-70,103].

Основным звеном в патогенезе АнД являются бактерии, которые формируют биопленки, которые обнаруживаются у 90,0% пациенток [29,46,69,105,188,213].

Бактериальная биопленка — комплекс микроорганизмов, адгезированных на поверхности эпителиальных клеток, заключенные в межбактериальный матрикс, образованный за счет внеклеточных полимерных веществ, тем самым способствует

изменению свойств бактерий. Микробиота, входящая в состав биопленки, устойчива к действию неблагоприятных факторов таких как, ультрафиолетовое излучение, дегидратации, антибактериальным препаратам и клеткам иммунной системы [29,46,51,68,69,188].

В состав большинства биопленок входят *Gardnerella* vag. (60,0–90,0%), *A. vaginae* (1,0–40,0%) и лактобациллы (1,0–5,0%) [46,51,68,121,188,243]. 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) [46,68,121,213,243].

Анаэробный дисбиоз характеризуется увеличением облигатно-анаэробной флоры: *Fusobacterium* spp., *G. vaginalis*, *Bacteroides* spp., *Mobiluncus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Prevotella* spp. и уменьшением в составе влагиалищной флоры H_2O_2 - продуцирующих *Lactobacillus* с ростом числа атипичных лактобацилл [34,35,46,94,176].

Gardnerella vaginalis обнаруживают в 90,0-100,0% случаев (10^7 – 10^9), *Bacteroides* spp. 53,0-97,0% (10^5 и более), *Prevotella* spp. до 80,0% (10^5 и более), *Megasphaera* spp. - 82,7%, *Sneathia* spp. – 64,5%, *Eubacterium* spp. – 76,3%. *E. coli* (более 10^4), *Clostridium* spp. (10^5 и более) и *Peptostreptococcus* spp. (10^5 и более) определяют у 22,5- 34,4%, 29,0-95,0% и 15,0–25,0% пациенток соответственно. Реже выявляют *Mobiluncus* spp. 8,0-47,9% (10^{10} и более) и *Lactobacillus* spp. 0,0–11,0% (до 10^4) [19,51,73,111,113,213].

Atorobium vaginae диагностировали у 83,3-90,4% женщин выраженным дисбиотическим нарушением во влагиалищной 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) [73,111,113]. *A. vaginae* выявляют вместе с *G. vaginalis*. Производство аммиака *Prevotella bivia* обеспечивает благоприятные условия для размножения *G. vaginalis* [38,45,46,113].

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) [98,213].

1.2.3.1.1. Анаэробный дисбиоз у беременных

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% [41,71,105].

Основными факторами риска для развития данной патологии послужили: проведенный ранее аборт - 7,7%, бесконтрольным применением антибиотиков - 5,8%, применением гормонов - 3,8%, применением внутриматочных спиралей (ВМС) - 17,3% и большинство, а именно 54,0% больных не смогли указать причину развития данного заболевания [38,41].

При диагностике Анд до 16 недель беременности вероятность возникновения преждевременных родов по сравнению с женщинами с нормоценозом, составляет более чем в 7 раз (1400 случаев бактериального вагиноза до 16 недель беременности; OR=7,55; 95,0% ДИ 1,8–31,65). Анд обнаруженный на сроке беременности менее 20 недель риск вероятность развития преждевременных родов увеличивается в 4 раза (n=2763; OR=4,20; 95% ДИ 2,11–8,39), а на сроке 20–37 недель повышается на 53,0% (OR=1,52; 95% ДИ 1,29–1,82) [96].

Лактобактерии не выявлены у 76,9% беременных с Анд при микроскопии, а в 23,1% отмечено умеренное их количество. Обнаруживают «ключевые» клетки и массивное микробное обсеменение вагинального отделяемого. Микрофлора представлена морфотипами гарднерелл (83,9%) и бактероидов (45,2%). Единичные лактобациллы определяются у 35,5% женщин. Отмечалось сочетание анаэробного дисбиоза с *Ureaplasma urealyticum* у 67,5% женщин [4,41,71].

1.2.3.2. Аэробный дисбиоз (аэробный вагинит)

Аэробный вагинит (АВ) встречается в 5,0 - 24,0% случаев [102,236]. По данным М. Jahic и соавт. (2013) признаки вагинита выявляют у 51,0% [182], а у женщин с физиологической беременностью обнаруживают от 3,0 до 10,0% [102,121,174].

Аэробный дисбиоз (АД) выражается повышенным иммунным ответом, развитием воспаления с увеличением уровня экспрессии мРНК, CD₄₅, TLR₄, ИЛ-1В, ИЛ-8, ИЛ-10, CD₆₉ и уменьшением ИЛ-12А, CD₆₈, TGF-β₁, ИЛ-18, GATA₃, это

приводит к развитию осложнений беременности, к таким как хориоамнионит, преждевременный разрыв плодных оболочек и родов [44,102].

Промежуточные клетки обнаружены у 100,0% женщин, в комплексе с парабазальными клетками выявлены у 27,0%, а с поверхностными у 67,6%. Выраженную лейкоцитарную реакцию диагностируют у 86,5%. Тяжелый АД - 27,1%, «умеренный» - 62,1% и «легкий» – 10,8% [54,62,102,161].

Грамположительные кокки и грамотрицательные колиформные палочки обнаружены у 54,0%, у 32,4% не определяют морфотипы лактобацилл [161].

При АД встречаются возбудители кишечной микрофлоры (*Klebsiella* spp., *Escherichia coli* до 23,0%, *Enterobacter* spp.), *Staphylococcus aureus* до 42,0%, *Staphylococcus saprophyticus* до 37,0%, *Streptococcus* spp. до 59,0%, *Peptostreptococcus* и т.д. [44,64,102]. При данном дисбиозе обнаруживают *U. parvum* - 23,9%, *U. urealyticum* - 4,5%, *M. hominis* - 6,0% [98].

1.2.3.2.1. Аэробный дисбиоз у беременных

АД занимает второе место среди встречаемости дисбиотических нарушений, а именно в 10,4-30,8% случаев. АВ как моноинфекция выявлен у 23,1- 26,9% беременных, а в сочетании с кандидозным вульвовагинитом у 3,8 - 7,7%. Грибы рода *Candida* в основном выявляют у 30,8% беременных в I триместре, меньше во II и III триместрах - 23,1% [41,71,122].

В первом триместре беременности АД диагностируют у 9,2 %, во втором триместре - 3,4 %, а в третьем триместре - 8,5 % [99,105].

В высоком титре (>5 lg КОЕ/ мл) у беременных женщин с АД преобладали 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% [59,71].

1.2.3.3. Кандидозный вульвовагинит

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 [47,52,62,153,173,211]. Одновременно с КВВ в 53,8% случаев диагностируют заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [112].

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% [44].

Основные выявляемые *Candida*: *C. albicans* – 73,1-95,0%, *C. pseudotropicalis* – 12,6%, *C. rugosa* – 7,6%, *C. tropicalis* – 2,8%, *C. krusei* – 2,8% [44]. А по данным Доброхотовой Ю. Э. 2018 г., van de Wijgert J. et al. 2020 г., *C. glabrata* обнаруживает у 5,0–10,0%, *C. guilliermondi*, *C. krusei* (1,0–3,0%), *C. parapsilosis* (3,0–5,0%), *C. tropicalis* (3,0–5,0%), редко — *Saccharomyces cerevisiae* и *C. pseudotropicalis* [28,243,244].

При рецидивирующем КВВ резервуаром грибов является желудочно-кишечный тракт, а также источником реинфекции вагинальной среды [28].

Они во влагалищной среде способны формировать биологические пленки, которые препятствуют проникновению противогрибковых средств. В их состав входят дрожжевые, псевдогрибовые и грибовые микроорганизмы [46].

1.2.3.3.1. Кандидозный вульвовагинит у беременных женщин

Рост числа выявления КВВ во время беременности связано с изменениями в гормональном фоне в результате увеличения количества эстрогенов и прогестерона, а также изменения адгезивных функций эпителиальных клеток влагалища. Гиперэстрогемия стимулирует увеличение пролиферации эпителиоцитов и повышения уровня в них гликогена, при расщеплении которого образуется глюкоза – питательный субстрат для размножения грибов [47,46,186,207]. Прогестерон, в свою очередь, способствует развитию физиологической иммуносупрессии, что создает необходимые условия для проникновения грибов. Отсутствия развития воспалительной реакции в ответ на внедрения патогена, обеспечивает необходимые условия для размножения и колонизации данных микроорганизмов [46].

Вагинальный кандидоз в период гестации может спровоцировать самопроизвольные выкидыши, преждевременные разрывы плодных оболочек и

роды, рождение маловесных детей [53,99,121,124]. Беременные и родильницы являются причиной внутриутробного и постнатального инфицирования новорожденных. Кандидоз у новорожденных встречается в 15,6% случаев [47,52,224,251].

Манифестное течение кандидозного цервицита повышает риск возникновения преждевременных родов и разрывы плодных оболочек, а также внутриутробного инфицирования плода в результате развития хориоамнионита [47,99].

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 % [41,71,99].

1.2.4. Лечение вагинальных дисбиозов

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 [44,128].

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 [41].

Главным условием успешного лечения является повреждением биопленок с применением антибактериальных препаратов [70,118]. Хамошина М. Б. 2014 г., Нюйбу 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 [121,178,213].

Эффективность лечения зависит не только от устранения нарушений микробиологического 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 [10,180,188].

Лечение антибиотиками может способствовать к 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 [134,208,213,222].

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 [34,35].

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 [66,109,128,148,160,178].

Первый этап лечения представляет санацию влагалища антибактериальными препаратами. «Золотым стандартом» терапии является метронидазол и клиндамицин, при этом рецидив заболевания возникает через 1 месяц у 25,0% женщин, а через 6 месяцев в 50,0-70,0% случаев, через год у 90,0% [45,63,103,180].

Антимикробные препараты выбираются в зависимости от дисбиоза влагалища и степени его выраженности. Лечение направлено на увеличение числа лактобацилл, уменьшение рН и коррекцию размножения анаэробов [121,180].

Основная причина развития рецидивов АнД частое применение метронидазола у влагалищной микробиоты развивается резистентность и микробные биопленки препятствуют проникновению лекарственных препаратов. Клиндамицин в свою

очередь, снижает рост лактобацилл и стимулирует увеличением числа УПМ, тем самым рецидив заболевания возникает через 3-4 месяца. А также в 16,0–24,0% случаев развивается кандидозный вагинит [103,118,180,213].

Нистатин и нифурател значительно высокоэффективны в отношении штаммов резистентных к метронидазолу и имеют много преимуществ [62,78,88,236]. Выздоровление после их применения наступает в 87,0-97,0% случаев [105,109,128,148,160]. В исследованиях *in vitro* было показано, что нифурател уничтожает *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae*, не нарушая нормоценоз влагалища, по сравнению с клиндамицином и метронидазолом [128,148,221].

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 повышению количества лактобактерий во влагалище [10,86,98,118,121,127,180].

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% [104,143,161,162,243]. При применении данного лекарственного средства у 81,0% женщин на ранних сроках беременности снижает риск развития преждевременных родов и выкидышей [88,121,127,180].

1.3. Кишечная микробиота. Состав. Классификация. Дисбиоз. Классификация дисбиотических нарушений. Методы коррекции

В микробиоценозе человека обнаруживают около 40 000 видов бактерий, а родов определяется 1800 [25,189]. В микробиоту кишечника входят примерно 700 родов и 2500 разных штаммов бактерий [10,131,165], анаэробных бактерий больше, чем аэробных в 100–1000 раз [10]. Выявляют в кишечнике 10 млн. генов, что более чем в 100 раз превышает человеческий геном [25,123,131,196].

Кишечная микробиота способна меняться под влиянием географических, сезонных, социальных, возрастных факторов, а также в зависимости от питания, пола и состояния здоровья [39,123,135,219,229].

Авторы Arumugam M. et al. 2011 г. и Юдина Ю. В. и др. 2019 г. утверждают, что состав кишечного биота не зависит от возраста, характера питания, индекса массы тела и пола. Однако у лиц старшего возраста наиболее чаще выявляют *Clostridium* [131,138].

Баранов И. И. и др. 2018 г., Nogaska 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 [10,210].

Антибактериальные средства изменяют состав микробиоценоза кишечника в сторону протеобактерий и снижения актинобактерий [131,231].

На слизистой оболочке кишечника образуются биопленки. Количество бактерий от общей массы биопленки составляет 5-35%, остальное – межбактериальный матрикс [25,123,220,230]. Матрикс выполняет каркасную и защитную функции. Бактерии в биопленке защищены от неблагоприятных влияний внешних факторов среды (рН среды, иммунных реакций и др.), и от антибактериальных средств, в результате генетической изменчивости [25,123,152,215,241].

С первого по третий триместры беременности происходит изменения состава микрофлоры кишечника в сторону увеличения протеобактерий и актинобактерий и уменьшением числа нормофлоры [137,190,209].

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* [75,190,229]. *Akkermansia*, *Bifidobacterium* способствуют накоплению энергии, в то время как *Proteobacteria* and *Actinobacteria* защищают мать и плод от внешних инфекций, действуя как провоспалительные бактерии [40,229].

Истощение клеток иммунной системы способствует раннему прерыванию беременности, препятствуя развитию, имплантации и формированию децидуальной системы [139,229,233]. Во время нормальной беременности децидуальная ткань содержит макрофаги и естественные киллеры (NK) и регуляторные Т-клетки

[195,229], а взаимодействие между трофобластом и клетками иммунной системы способствует инвазии децидуальной ткани, переносу кислорода и питательных веществ, ангиогенезу и защите от патогенов [205,229,232,234].

1.3.1. Классификация кишечной микробиоты

Выделяют три группы кишечной микробиоты: облигатную, (резидентная, аутохтонная, индигенная, постоянная), добавочную (сопутствующая, факультативная) и транзиторную (случайная, аллохтонная, транзитная) [5,22,31,81,123].

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. [22,31,81,123].

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) [22,31,81,123].

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 10^5 мк/г [22,31,81,123,157].

По способу метаболизма микробиоту кишечника разделяют на сахаролитическую (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и *Enterococcus*) и протеолитическую (некоторые представители ристеллы, *E. coli*, *Proteus*, *Bacteroides*, *Clostridium*). Основные представители сахаролитической микрофлоры расщепляют углеводы, которые поступают извне, и полисахариды, находящихся на слизистой оболочке кишечника. Микробиоценоз с протеолитической активностью использует продукты распада белков в качестве питания. В конечном итоге образуются токсические вещества (эндогенные канцерогены, ароматические аминокислоты, сульфиды), которые могут спровоцировать диарею, возникновению воспаления и новообразования [22,25,31,123].

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 [25,123,142].

1.3.2. Микробно-тканевой комплекс кишечника

Микробно-тканевой комплекс кишечника (МТКК) представлен клетками кишечника (эпителиальными и стромальными), гликокаликсом, слизью и колониями бактерий. Бактерии фиксируются к определенным рецепторам эпителиоцитов кишечника. Микроорганизмы мукозной микробиоты имеют медиаторы адгезии (белки-лектины), которые сопоставимы к рецепторам эпителиоцитов. В МТКК между микроорганизмами и эпителиальными клетками происходит обмен генетическими материалами, частями генов, плазмидами и регуляторными молекулами [25,123].

В пристеночном геле кишечника бактерии находятся в определенной последовательности и группируются в отдельные функциональные сообщества. Химус и слизистый слой выполняют функцию питательного субстрата для бактерий [25,135,166,239].

Гликокаликс - сорбент-катализатор, на котором связываются питательные вещества и в последующем они метаболизируются с участием ферментов. Также он выполняет защитную функцию за счет фиксации на нем токсинов, антигенов, антител. Эубиотическая микрофлора образуется в результате скопления микроорганизмов и их метаболитов в гликокаликсе. На его поверхности располагается слой геля, толщина которого составляет 0,5—5,0мм. Ведущим компонентом геля - муцин, который производится бокаловидными клетками кишечника. Микрофлора, расщепляющая муцин, меняет его физико-химические свойства. Повторно продуцируемый гель крепко фиксируется к гликокаликсу, обладает выраженной вязкостью, плотностью и нерастворим в воде. Бактерии

участвуют в процессе разложения геля, в последующем он становится растворим, снижается его вязкость и переходит в просвет кишки. Вегетирующие микробные популяции не находятся в геле диффузно, а формируют отдельные микроколонии [25,123,131,135,239].

1.3.3. Энтеротипы микробиоты кишечника

Энтеротипы микробиоты кишечника представляют собой постоянные сообщества микробиоценоза с характерным таксономическим составом. В кишечной среде выявляют три основных рода бактерий: *Prevotella*, *Bacteroides*, *Ruminococcus* [131,154].

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 [131,248].

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 [197].

Российские исследователи обнаружили две группы энтеротипов: первая — с доминированием рода *Prevotella*, вторая с *Firmicutes* [83,131].

Газиева Р. М. и др. 2017 г., Гриневиц В. Б. и др. 2020г., Jandhyala, S. M. et al. 2015г., Siena M. et al. 2021г. обнаружили шесть основных энтеротипов микрофлоры кишечника: *Fusobacteria*, *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia*, *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 [22,25,183,229]. Типы *Firmicutes* формируют три класса: *Bacilli*, *Negativicutes* и *Clostridia*. Фирмикуты содержит около 200 родов [25,240].

Акиншина 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 [1].

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 [10,22,81].

Облигатные анаэробы, как Bacteroides, Fusobacterium, Peptostreptococcus, Eubacterium и другие, населяющие желудочно-кишечный тракт, рассматриваются как патогены, активизирующие воспаление в репродуктивной системе женщины [56,228].

1.3.4. Видовой состав кишечной микробиоты

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 [17,31,123].

По классификации Берги выделяют 11 видов бифидобактерий: *B. breve*, *B. bifidum*, *B. pseudolongum*, *B. asteroides*, *B. infantis*, *B. coryneforme*, *B. longum*, *B. thermophilum*, *B. suis*, *B. inducum*, *B. adolescentis*. Наиболее распространенным типом является *B. bifidum*. Возраст и характер питания способны оказывать влияние на состав Bifidobacterium. На первом году жизни у детей обнаруживают бифидобактерии, которые способны расщеплять простые сахара или лактозу - *B. parvulorum*, *B. lactentis*, *B. breve*, *B. bifidum*. У взрослых выявляют *B. bifidum*, *B. longum* и *B. adolescentis*. Они обладают устойчивостью к антибиотикам: рифампицину, пенициллину и стрептомицину [17,31,123].

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*). В результате их расщепления образуются H_2O_2 , молочная кислота, лизоцим, а также и другие вещества, имеющие бактерицидные свойства. *Lactobacillus* заселяют все отделы толстой кишки, за исключением прямой кишки. Обнаруживают в количестве $10^8 - 10^9$ КОЕ/г. Устойчивы к антибактериальным препаратам (пенициллину и ванкомицину). Лактобактерии выявляют у новорожденных с первых дней. У взрослых, находящихся на постоянной вегетарианской диете, обнаруживают больше нормы [17,31].

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 [17,31].

Энтеробактерии (*Enterobacteriaceae*) – факультативно-анаэробные грамотрицательные 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 [31].

Энтерококки (*E. faecium*, *E. flagellates* и *E. faecalis*) — грамположительные аэробные и факультативные анаэробные кокки, колонизирующие толстый и тонкий кишечник. Обнаруживают у новорожденных с первой жизни. У взрослых встречается в количестве $10^5 - 10^6$ КОЕ/г [31].

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 [31,123,194].

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 [31].

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 [31].

Дрожжеподобные грибы. Грибы рода *Candida* содержатся 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) [31,123].

1.3.5. Дисбиозы толстой кишки

В отечественной литературе можно встретить термины «синдром избыточного бактериального роста» (*bacterial overgrowth syndrome* – у английских) или «ошибочное заселение бактерий» (у немецких авторов - *bacterielle Fehlbesidlung*) [17,22,48,50,84,123].

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 [15,31,107,151,226,246].

Основные факторы риска, способствующие развитию кишечного дисбиоза [10,31,198,229,245]:

- 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.

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является основной причиной развития дисбиоза толстой кишки. СРК встречается у 10,0–20,0%, а симптомы наблюдаются у 7,0–33,0% пациентов [31,120,168].

При дисбактериозе толстой кишки наблюдается повышения численности представителей *Proteobacteria* и уменьшение числа *Bacteroidetes*, *Firmicutes*. Происходит снижение *B. thetaiotaomicron*, *Coprococcus*, *Oschlospira*, *Subdoligranulum*, клостридий (*Clostridium leptum*), *Ruminococcus*, *Fecalobacterium prausnitzii*, *Roseburia* и рост числа *Clostridium difficile*, *E. coli*, *Kl. pneumonia* [50,168].

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%. [84,120,147].

Во время гестации из-за высокого уровня прогестерона и уменьшения продукции мотилина в тонком и толстом кишечнике наблюдается расслабление гладкомышечной, в результате это все приводит к толстокишечному стазу [30,140,201].

Дисбиоз кишечника у беременной женщины может стать причиной осложненного течения беременности (преждевременные роды) [105,209,250].

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% [11,105,130].

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 [10,156]. Избыточная масса тела снижает количество *Bifidobacterium*. *Bifidobacterium* способствует нормализации реакции воспаления и повышает толерантность к глюкозе, что важно для кишечника новорожденного [10].

У женщин репродуктивного возраста дисбиоз I степени встречается в 52,0% случаев, II степень - 15,0%, III степень у 8,0% и нормоценоз толстой кишки обнаруживают у 25,0% [126,225].

Существуют четыре фазы развития дисбиоза кишечника [59,129,168]:

1. Латентная фаза. Уменьшается число нормальных микроорганизмов в среде обитания. Отсутствуют клинические проявления.
2. Пусковая фаза. Снижается количество одних или несколько микроорганизмов (или исчезновение симбионтов) за счет роста числа других (стафилококков, протеев, *Candida*). Клинически возникает либо жидкий зеленоватого цвета стул с резким неприятным запахом, либо запор.
3. Фаза аэробной агрессии микробиоты. Рост числа условно – патогенных и патогенных бактерий до 10^8 , а именно золотистого стафилококка, протеев, гемолитического энтерококка, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter* и др. Изменяется локализация аутофлоры. Характерные нарушения со стороны кишечника: изменение моторики, продукции ферментов и всасывания. Клиническая симптоматика проявляется частым жидким стулом, уменьшение аппетита, плохое самочувствие.
4. Фаза ассоциативного дисбиоза. В данной фазе обнаруживают энтеропатогенные кишечные палочки, сальмонелл, шигелл и др. Микробы и их ассоциации вызывают патологические изменения такие, как нарушения со стороны органов пищеварения, снижение аппетита, бледность кожных покровов, значительное снижение индекса массы тела (ИМТ), постоянные жидкий стул с резким запахом и примесью слизи (может быть и кровь).

1.3.5.1. Классификация дисбиозов толстой кишки

Дисбиоз толстой кишки классифицируют по видовому составу микроорганизмов (кlostридиозный, клебсиеллезный, протейный, бактероидный,

стафилококковый, дрожжевой и смешанный). Дисбиоз связанный с синегнойной палочкой проявляется генерализацией инфекции и резистентностью к антибактериальным препаратам. Стафилококковый дисбиоз характеризуется избыточными поносами, интоксикацией и снижением массы тела. Кандидозный (грибковый) дисбиоз развивается у ослабленных пациентов и проявляется некротическими изменениями, которые в дальнейшем приводит к перфорациям кишечника. Неблагоприятной и тяжелой формой дисбиоза является смешанная [15,31,119,123,245].

Выделяют следующие степени дисбиоза толстой кишки в зависимости от клинической картины и состава микробиоты, что более наглядно представлено на таблице 1 [31,119,123].

Таблица 1 – Классификация дисбиозов толстой кишки в зависимости от степени проявления [31,119,123].

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 $\leq 10^3$ 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.

По клинической картине различают субклиническую (латентную), местную (локальную) и распространенную (генерализованную) формы (стадии). При субклинической (латентной) форме происходят изменения состава нормальной микробиоты толстой кишки, но воспалительные процессы не возникают. Локальная форма сопровождается развитием клинической картины в зависимости от отдела ЖКТ. При генерализованной форме наблюдается бактериемия, распространение инфекции по всему организму, рост интоксикации и возникновения сепсиса в результате снижения общей резистентности [81].

По степеням компенсации выделяют субкомпенсированную, компенсированную и декомпенсированную формы [81].

1.3.5.2. Методы коррекции дисбиоза кишечника

К распространённым способам коррекции дисбиоза кишечника различного характера и генеза поражения относятся диетические рекомендации, при наличии основных клинических синдромов (синдром мальабсорбции/ диарея / запор / абдоминальные боли /метеоризм). Функциональное питание (ФП) (синонимы Nutraceuticals, Functional food, Pharmafoods, Probiotik food) назначают при дисбиозах I и II степенях. Данный термин впервые употребили в 1989 году в Японии [31,123].

ФП содержит продукты растительного, микробного и животного происхождения, имеющие в своем составе пищевые волокна, *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, антиоксиданты, пектины, минеральные вещества, витамины, протеины (гречневая ядрица, морковь, клюква, кисломолочные продукты, хлеб ржаной и отрубной, картофель, перловая, ячневая и овсяная крупы, грибы, соевое молоко и т.д.) [22,31,123].

Для восстановления состава микробиоты кишечника используют пробиотики, пребиотики и метабиотики [1,8,15,22,31,175].

1.3.5.2.1. Роль пробиотиков в коррекции микробиоты кишечника

Пробиотики – это определенные живые микроорганизмы, улучшающие состояние и здоровье человека [1,17,22,133].

По данным ЕАБП (Европейского агентства по безопасности продовольствия

(EFSA)) ВОЗ, и ВОП, пробиотики обязаны соответствовать к определенным критериям, такие как практичность, устойчивость и безопасность [1,15,17,92,203].

Статус GRAS (считающийся безопасным - Generally Regarded As Safe) имеют микроорганизмы, применяемые в пищу в США. Термин Qualified Presumption of Safety (QPS - квалифицированная презумпция безопасности) используют в Европе EFSA. Еще одни критерии безопасности входят в QPS, а также отсутствие способности развития устойчивости к антибиотикам и историю безопасного применения бактериальных добавок [1,22,92,165].

Эксперты EFSA считают безопасными *Leuconostoc* spp., 5 видов *Bifidobacterium* spp., *Propionibacterium freudenreichii*, 33 вида *Lactobacillus* spp., *Streptococcus thermophilus*, *Pediococcus* spp. и *Lactococcus lactis* [15,92,167].

В состав пробиотических препаратов могут входить один вид, смесь двух или более видов микроорганизмов. Эффективность использования данных препаратов зависит от сопутствующего лечения, микрофлоры хозяина и заболевания, в результате которого применяют пробиотик. Наиболее положительная динамика от лечения наблюдается при использовании пробиотика в состав, которого включены несколько видов бактерий [1,17,92,214].

Пробиотики способны активировать синтез иммуноглобулинов и γ -интерферона, а также увеличивать активность макрофагов и лимфоцитов [1,17,31,92]. Еще они способствуют выработке разных антимикробных пептидов: лактоферрин, дефензины, лизоцим и фосфолипаза. Эти вещества уменьшают проникновение через слизистые оболочки и апоптоз эпителиальных клеток [1,31,187].

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 [11,187,202,237,247].

Некоторые штаммы пробиотиков воздействуют на GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue) систему кишечника. Пробиотические штаммы, такие как *L.*

acidophylus, *L. rhamnosus* GG, *St. thermophilus*, *E. faecium* идентифицируются TLR - рецепторами и в результате они вызывают иммунный ответ, происходит созревание дендритных клеток, увеличивается синтез Th-1, IL-1 и α -ИИФ. 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- α , INF- γ и IL8) и увеличение sIgA [1,17,50,185,199].

Lactobacillus регулируют деятельность гена MUC3, в результате увеличивается синтез защитной слизи клетками кишечника [1,31,199,247].

Показания назначения пробиотиков [5,15,31,247]:

- наличие системной и/или пищевой аллергии (аутоиммунное действие на слизистую кишечника, матопический дерматит);
- при нарушении функционирования билиарного тракта и диффузных заболеваниях печени;
- системные заболевания соединительной ткани;
- для восстановления состава кишечной микробиоты после приема антибактериальных средств (антибиотикоассоциированная диарея), кишечных инфекций (в т.ч. вирусных) и после хирургических операций.
- при функциональных нарушениях пищеварения (кишечная диспепсия), связанных с неправильным питанием (неустойчивый стул, тошнота, метеоризм) и повышением ИМТ;
- при уменьшении секреторной функции желудка;
- энтеропатиях (целиакия, лактазная недостаточность, спру), секреторные нарушения поджелудочной железы;
- иммунодефицитные состояния (состояние после лучевой и химиотерапии, онкозаболевания, СПИД, гемобластозы);
- нарушения развития отделов тонкого и толстого кишечника;
- при СРК.

Из 700 официально зарегистрированных пробиотиков только у 30 доказана эффективность в применении в практике врача [6,177,185].

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 [8,33,187,193].

Существуют минусы применения пробиотических препаратов [23,31]:

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.

1.3.5.2.2. Пребиотики

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) [1,5,6,22,31,133].

Фрукты, зерновые культуры, овощи и другие съедобные растения являются естественными источниками пребиотиков [31,92,237]. В составе грудного молока есть примерно 130 различных олигосахаридов [1,31,31].

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 [92].

Лучшими пребиотиками представляют собой олигосахариды: галактоолигосахариды, ксилоолигосахариды, фруктоолигосахариды, трансгалактоолигосахариды, изомальтоолигосахариды и олигосахариды сои. Также могут быть и полисахариды: пектин, крахмал, гемицеллюлоза, целлюлоза или инулин [1,31,92,237].

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.) [31].

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 [31,245].

До конца не изучены механизмы влияния пребиотиков на иммунитет. Существуют определенные модели их действия [92]:

- регулируют действие липогенных печеночных ферментов, повышая синтез КЦЖК;
- модуляторы ацетилирования гистонов, в результате обеспечивая доступность многочисленных генов для транскрипции.
- контроль производства муцина.
- рост числа лейкоцитов и/или лимфоцитов в периферической крови и GALT.
- увеличивает синтез IgA GALT.

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 [6,30,180,201,247].

Частично гидролизированные 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. ЧГПВ циамопсиса обладают низкой молекулярной массой и вязкостью. Также в их состав не входят генно-модифицированные организмы, глютен, подсластители, сахар, консерванты, красители, ароматизаторы и лактоза [6,30,201].

ЧГПВ в 9 раз повышает синтез КЦЖК и происходит нормализация их процентного соотношения, а именно бутират: пропионат: ацетат — 20,7%: 19,8%: 68,4% [6,30,201].

Получены следующие положительные эффекты в результате применения ЧГПВ циамопсиса: происходит нормализация консистенции и частоты стула на 25,0% (1 раз в 41ч); 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 [9,43,78,148,292].

При употреблении препарата в течение 3 недель в дозировке 10,0 грамм в сутки происходит рост числа *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* spp. практически в 2 раза [43,78,148,292].

После начала терапии у 63,0% беременных через 48 ч выявлен комфортный акт опорожнения кишечника. К 4-му дню наблюдается улучшения акта дефекации у 80,0% [9,43].

1.3.5.2.3. Метабиотики

Метабиотики (син. «пробиотик, убитый жаром» («heat-killed probiotic»), «метаболические пробиотики», «пробиотики привидения» («ghostprobiotic»), «биогемики» («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 [15,82,108,110,133]. Метаболиты обладают антибактериальными функциями, они способны подавлять активность условно – патогенной и патогенной микробиоты. Также активируют гидролитические ферменты и повышают иммунную реакцию организма [15,22,82,108,123,129].

Классификация метабиотиков [82,110,129]:

1. Продукты метаболизма: аминокислоты, органические кислоты, витамины, антимикробные соединения, различные ферменты, коротко углеродные волокна;
2. Сигнальные молекулы: полиамины, гормоны, простые молекулы (CH₄, H₂, S, NO, CO), микроРНК, аутоиндуктор-2;
3. Молекулы с определенным строением и функцией: иммуномодуляторные молекулы (ИЛ-10, ИЛ-17), цитокины, ФНО – α, лиганды арилуглеводородных рецепторов.

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 [22,25,108,123,133].

E. faecalis DSM 4086, *L. helveticus* DSM 4183, *L. acidophilus* DSM 4149 и *E. coli* DSM 4087 относятся к группе метабитиков [15,22,59,82,109,123]. Они выполняют следующие функции [15,22,27,82,117]:

- активация иммунных процессов (стимуляция продукции цитокинов и активности макрофагов);
- нормализует в просвете кишечника pH;
- регулирует моторику кишечника;
- увеличивает всасывание минералов и продукцию витаминов группы К и В;
- восстанавливает водно-электролитный баланс;
- уменьшение синтеза аммиака и др. токсических продуктов протеолитической биоты и быстрая элиминация из организма;
- улучшает состав микробиоты кишечника за счет увеличения числа бифидо- и лактобактерий;
- способствует регенерации эпителиоцитов слизистой стенки кишечника.

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 [22,117].

Со стороны слизистой наблюдается снижение проявления реакции воспаления, повышение толщины слизистой оболочки кишка, глубины крипт и высоты эпителия [117].

Препарат обладает минимум нежелательных эффектов и безопасен в применении у кормящих и беременных женщин и у детей раннего возраста [33,117]. Также способствует устранению атрофических и воспалительных процессов в слизистой оболочке кишечника [117,164].

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% [27,33,164].

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 [27,117].

E. faecalis DSM 4086, *L. helveticus* DSM 4183, *L. acidophilus* DSM 4149 и *E. coli* DSM 4087 назначают в течение 2-4 недель по 40—60 капель 3 раза в день [15,17,27,109,117,123].

ГЛАВА II

КЛИНИКА-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИХ ГРУПП

2.1. Общие данные респонденток (возрастные показатели, социальное положение, ИМТ)

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 лет в первой группе, 32,8 ±6,04 лет во второй, а в контрольной 31,6 ±6,75 лет (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).

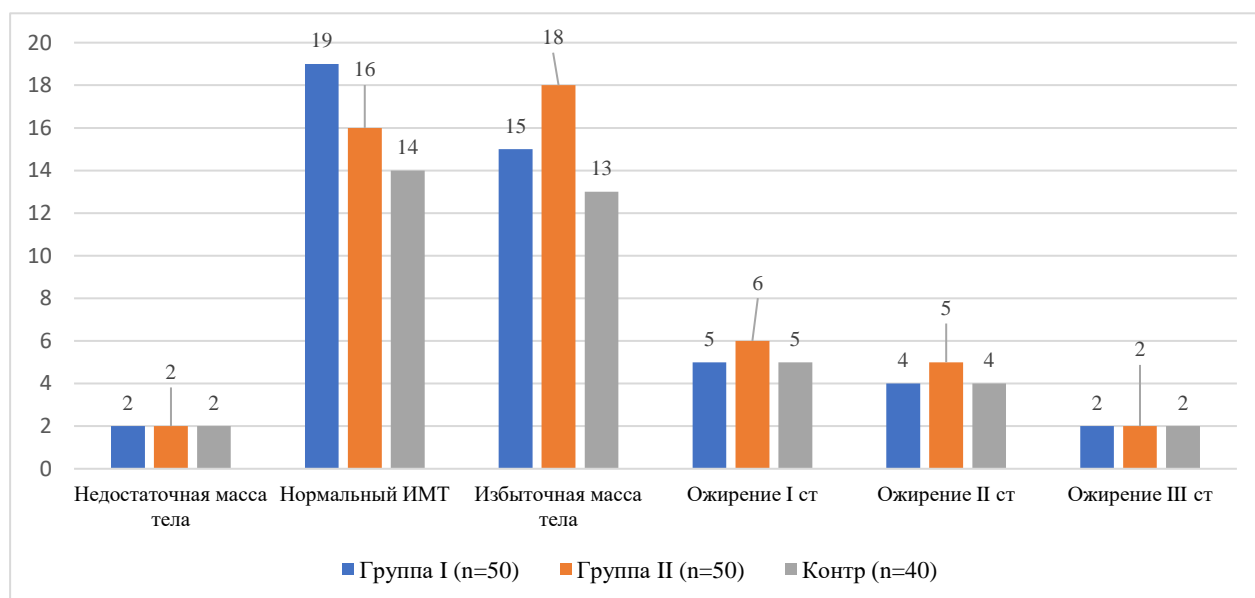


Рисунок 2 - Индекс массы тела (ИМТ) в исследуемых группах.

2.2. 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/кольпита 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)	1250 (p ₃ =1)
Миома матки	9/18,0%	3/6,0%*	9/22,5%	955 (p ₁ =0,6)	835 (p ₂ =0,02)	1100 (p ₃ =0,1)
Сальпингоофорит	23/46,0% *	21/42,0% *	5/12,5%	665 (p ₁ =0,001)	705 (p ₂ =0,002)	1200 (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)	1250 (p ₃ =1)
Киста яичника	2/4,0%	0	1/2,5%	985 (p ₁ =0,7)	975 (p ₂ =0,26)	1200 (p ₃ =0,2)
Эндометриоз	2/4,0%	1/2,0%	4/10,0%	940 (p ₁ =0,26)	920 (p ₂ =0,1)	1225 (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)	1150 (p ₃ =0,3)

Примечание: *различия статистически значимы по отношению к данным в контрольной группе при $p \leq 0,05$; 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% ($p \leq 0,05$). Сальпингоофорит достоверно чаще выявлялся как в группе I у 46,0%, так и у 42,0% во второй группе, по сравнению с контрольной группой ($p \leq 0,05$).

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

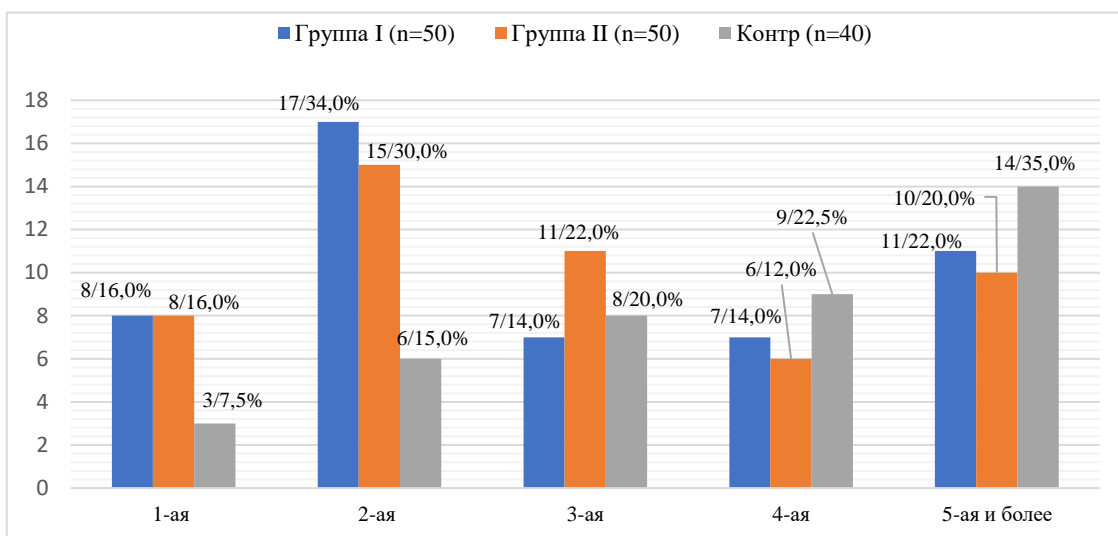


Рисунок 3 – Распределение женщин по количеству беременностей в исследуемых группах.

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

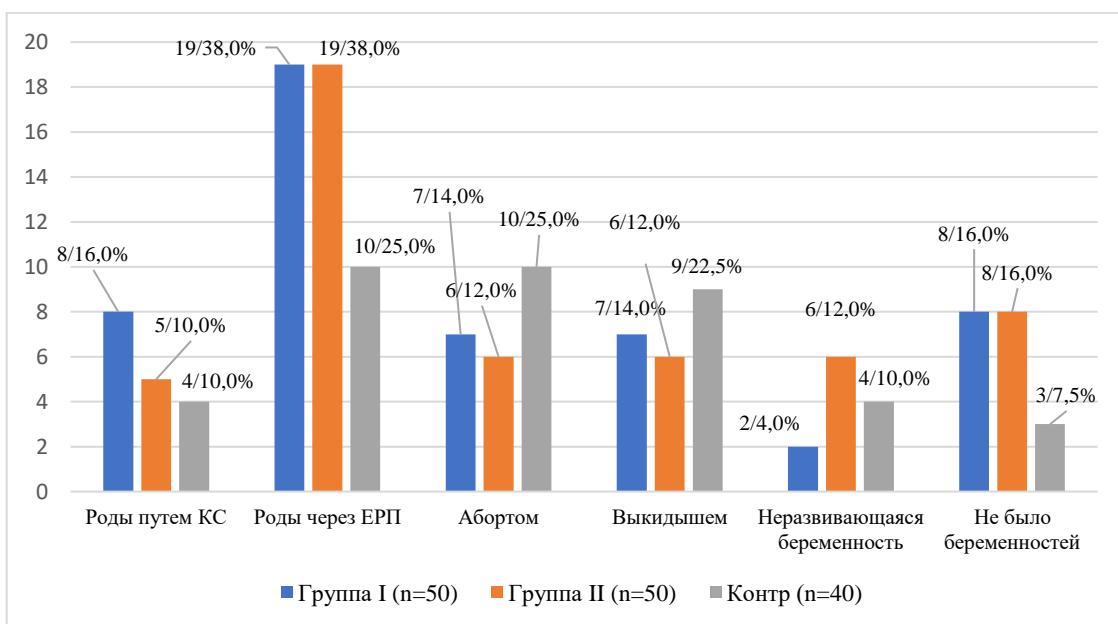


Рисунок 4 - Исходы предыдущих беременностей в исследуемых группах.

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)	1150 (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)	1225 (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)	1175 (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)	1225 (p ₃ =0,6)
Дефект межпредсердной перегородки	1/2,0%	2/4,0%	0	980 (p ₁ =0,37)	960 (p ₂ =0,2)	1225 (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)	1200 (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)	1250 (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)	1250 (p ₃ =1)
Язва двенадцатиперстной кишки	4/8,0%	3/6,0%	0	920 (p ₁ =0,07)	940 (p ₂ =0,12)	1225 (p ₃ =0,7)
Дискинезия желчевыводящих путей	6/12,0%*	5/10,0%*	0	880 (p ₁ =0,02)	900 (p ₂ =0,04)	1225 (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)	1225 (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)	1150 (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)	1175 (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)	1250 (p ₃ =1)

Примечание: *различия статистически значимы по отношению к данным в контрольной группе при $p \leq 0,05$; 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.

Продолжение таблицы 5.

Гипотиреоз	5/10,0%	4/8,0%	1/2,5%	925 ($p_1=0,16$)	945 ($p_2=0,26$)	1225 ($p_3=0,7$)
Со стороны дыхательной системы						
Хронический тонзиллит	7/14,0%	8/16,0%	2/5,0%	910 ($p_1=0,16$)	890 ($p_2=0,1$)	1225 ($p_3=0,8$)
Хронический ларингит	6/12,0%	5/10,0%	1/2,5%	905 ($p_1=0,1$)	925 ($p_2=0,16$)	1225 ($p_3=0,8$)
Бронхиальная астма	5/10,0%	5/10,0%	1/2,5%	925 ($p_1=0,16$)	925 ($p_2=0,16$)	1250 ($p_3=1$)
Не отягощен	14/28,0 %	17/34,0%	12/30,0%	980 ($p_1=0,84$)	960 ($p_2=0,67$)	1175 ($p_3=0,5$)

Примечание: *различия статистически значимы по отношению к данным в контрольной группе при $p \leq 0,05$; 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 оценке состояния сердечно-сосудистой системы выявлены статистически значимые различия в двух исследовательских группах, по сравнению с контрольной ($p \leq 0,05$). 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% ($p \leq 0,05$).

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% ($p \leq 0,05$). При этом группе I хронический гастродуоденит обнаруживали у 26,0%, во второй группе - 30,0% ($p \leq 0,05$), в то время как дискинезия желчевыводящих путей встречалась у 12,0% и 10,0% ($p \leq 0,05$), соответственно.

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

2.3. 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 кровянистые выделения из половых путей (88,0% и 82,0%, соответственно), тянущие боли внизу живота (80,0% и 88,0%, соответственно) и повышение температуры тела (68,0% и 78,0%, соответственно), что и послужило главной причиной обращения в лечено-профилактическое учреждение. Данные жалобы диагностировались статистически чаще, по сравнению с контрольной группой ($p \leq 0,05$).

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)
Кровянистые 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)
Головокружени е	21/42,0%*	19/38,0 %*	3/7,5%	655 (p ₁ =0)	695 (p ₂ =0)	1200 (p ₃ =0,7)
Повышение температуры тела	34/68,0% */**	39/78,0 %*	18/45,0%	174,5 (p ₁ =0,01)	104,5 (p ₂ =0)	464,5 (p ₃ =0,03)
Субфебрильная лихорадка (37,1-38,0 °С)	23/46,0%	20/40,0 %*	17/42,5%	147,5 (p ₁ =0,19)	81 (p ₂ =0,006)	176,5 (p ₃ =0,19)
Фебрильная лихорадка (38,1-38,9 °С)	11/22,0%	19/38,0 %	1/2,5%	4 (p ₁ =0,66)	3,5 (p ₂ =0,29)	68 (p ₃ =0,1)

Примечание: *различия статистически значимы по отношению к данным в контрольной группе при $p \leq 0,05$; **различия статистически значимы по отношению к данным в группе II при $p \leq 0,05$; 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, до развития клинической картины инфицированного выкидыша и неразвивающейся беременности, и с контрольной группой, где беременность прогрессировала (Таблица 7).

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)	1025 (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)	1175 (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)	1250 (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)	1175 (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)	1150 (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)	1250 (p ₃ =1)

Примечание: *различия статистически значимы по отношению к данным в контрольной группе при $p \leq 0,05$; 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.

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% ($p \leq 0,05$). Жалобы на гиперемия 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.

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)	1025 (p ₃ =0,05)
Умеренные	15/30,0%	13/26,0%	12/30,0%	1000 (p ₁ =1)	960 (p ₂ =0,68)	1200 (p ₃ =0,66)
Обильные	24/48,0%*	17/34,0%	9/22,5%	745 (p ₁ =0,013)	885 (p ₂ =0,23)	1075 (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)	1175 (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)	1150 (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)	1200 (p ₃ =0,54)
Белые	9/18,0%	15/30,0%	12/30,0%	880(p ₁ =0,18)	1000 (p ₂ =1)	1100 (p ₃ =0,16)
Слизистые	8/16,0%	7/14,0%	8/20,0%	960(p ₁ =0,62)	940 (p ₂ =0,45)	1225 (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)	1250 (p ₃ =1)
«Рыбный» запах	8/16,0%*	8/16,0%*	1/2,5%	865 (p ₁ =0,035)	865 (p ₂ =0,035)	1250 (p ₃ =1)
Кислый	3/6,0%	6/12,0%	5/12,5%	935 (p ₁ =0,28)	995 (p ₂ =0,94)	1175 (p ₃ =0,3)
Неприятный	6/12,0%	3/6,0%	2/5,0%	930(p ₁ =0,25)	990 (p ₂ =0,84)	1175 (p ₃ =0,3)

Примечание: *различия статистически значимы по отношению к данным в контрольной группе при $p \leq 0,05$; 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% ($p \leq 0,05$), по цвету в 1,17 раз чаще были желто-белыми (38,0%), а на «рыбный» запах указывали 16,0% ($p \leq 0,05$).

Во II и контрольной группах по объему вагинальные выделения были скудными у 40,0% и 47,5% ($p \leq 0,05$), 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% ($p \leq 0,05$).

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 ($p_2=0,006$)	1150 ($p_3=0,43$)
Боли в животе	8/16,0%	11/22,0%	7/17,5%	985 ($p_1=0,85$)	955 ($p_2=0,6$)	1175 ($p_3=0,45$)
Изжога	15/30,0%	13/26,0%	10/25,0%	950 ($p_1=0,6$)	990 ($p_2=0,91$)	1200 ($p_3=0,66$)
Отрыжка	14/28,0%	14/28,0%	8/20,0%	920 ($p_1=0,38$)	920 ($p_2=0,38$)	1250 ($p_3=1$)
Снижение аппетита	26/52,0% [*]	30/60,0% [*]	12/30,0%	780 ($p_1=0,037$)	700 ($p_2=0,005$)	1150 ($p_3=0,42$)
Кожные аллергические реакции (сыпь, зуд)	7/14,0%	9/18,0%	5/12,5%	985 ($p_1=0,84$)	945 ($p_2=0,48$)	1200 ($p_3=0,59$)
Запоры	24/48,0% [*]	24/48,0% [*]	11/27,5%	795 ($p_1=0,049$)	795 ($p_2=0,049$)	1250 ($p_3=1$)

Примечание: ^{*}различия статистически значимы по отношению к данным в контрольной группе при $p \leq 0,05$; 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 .

Продолжение таблицы 9.

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 ($p_2=0,6$)	1200 ($p_3=0,64$)
Диарея	13/26,0%	19/38,0%	11/27,5%	985 ($p_1=0,87$)	895 ($p_2=0,3$)	1100 ($p_3=0,2$)
До 2 раз в сутки	5/10,0%	3/6,0%	5/12,5%	975 ($p_1=0,71$)	935 ($p_2=0,28$)	1200 ($p_3=0,46$)
До 4 раз в сутки	5/10,0%	12/24,0%	4/10,0%	1000 ($p_1=1$)	860 ($p_2=0,09$)	1075 ($p_3=0,06$)
От 5 раз и больше в сутки	3/6,0%	4/8,0%	2/5,0%	990 ($p_1=0,84$)	970 ($p_2=0,57$)	1225 ($p_3=0,7$)
Неоднородная окраска каловых масс	24/48,0%*	24/48,0%*	16/40,0%	795 ($p_1=0,049$)	795 ($p_2=0,049$)	1250 ($p_3=1$)
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 ($p_2=0,87$)	1225 ($p_3=0,56$)
До 10 кг	2/4,0%	5/10,0%	2/5,0%	990 ($p_1=0,82$)	950 ($p_2=0,38$)	1175 ($p_3=0,24$)
До 15 кг	3/6,0%	1/2,0%	1/2,5%	965 ($p_1=0,43$)	995 ($p_2=0,87$)	1200 ($p_3=0,31$)

Примечание: *различия статистически значимы по отношению к данным в контрольной группе при $p \leq 0,05$; 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%) $p \leq 0,05$, вздутие (46,0%, 54,0%) $p \leq 0,05$ и чувство дискомфорта в животе (58,0%, 50,0%) $p \leq 0,05$, по сравнению с контрольной группой.

С одинаковой частотой как в группе I, так во второй наблюдались запоры - 48,0% $p \leq 0,05$, неоднородная окраска каловых масс - 48,0% $p \leq 0,05$, 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%.

2.4. Результаты клинических показателей в сравнимых группах

Проводился анализ клинических данных в трех сравниваемых группах после оценки субъективных симптомов и анамнеза. Для выявления клинических симптомов инфицированного выкидыша и 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)	1200 (p ₃ =0,68)
Тахипноэ	30/60,0%*	32/64,0%*	11/27,5%	675 (p ₁ =0,02)	635 (p ₂ =0,001)	1200 (p ₃ =0,68)
Температура тела						
Нормальная температура тела (36,0- 37,0)	16/32,0%*	22/44,0%*	12/30,0%	754 (p ₁ =0,02)	638 (p ₂ =0,001)	1108,5 (p ₃ =0,21)
Субфебрильная температура тела (37,1-38,0)	11/22,0%	20/40,0%	19/47,5%	949,5 (p ₁ =0,65)	977,5 (p ₂ =0,84)	1170,5 (p ₃ =0,54)
Фебрильная температура тела (38,1-39,0)	22/44,0%*	17/34,0%*	1/2,5%	787 (p ₁ =0,005)	648 (p ₂ =0)	1090,5 (p ₃ =0,18)
Состояние матки						
В тонусе	32/64,0%*	35/70,0%*	0	360 (p ₁ =0)	300 (p ₂ =0)	1175 (p ₃ =0,53)

Примечание: *различия статистически значимы по отношению к данным в контрольной группе при $p \leq 0,05$; 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.

Продолжение таблицы 10.

Не в тонусе	16/32,0% [*]	15/30,0% [*]	40/100,0%	320 (p ₁ =0)	300 (p ₂ =0)	1225 (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)	1225 (p ₃ =0,83)
Не соответствует размерами сроку беременности	34/68,0% [*]	33/66,0% [*]	0	320 (p ₁ =0)	340 (p ₂ =0)	1225 (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)	1175 (p ₃ =0,55)
Наружный зев приоткрыт	26/52,0% [*]	28/56,0% [*]	0	480 (p ₁ =0)	440 (p ₂ =0)	1200 (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)	1200 (p ₃ =0,64)
Проходим для 1 п/п	15/30,0% [*]	15/30,0% [*]	0	700 (p ₁ =0)	700 (p ₂ =0)	1250 (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 не соответствия 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. Фебрильная лихорадка была чаще обнаружена у 44,0% пациенток группы I, группы II - 34,0%. Статистически чаще в контрольной группе выявлялась нормальная температура тела у 30,0% женщин (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).

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% */**	15/30,0%	19/47,5%	665 (p ₁ =0,001)	825 (p ₂ =0,09)	1050 (p ₃ =0,05)
Умеренные	17/34,0%	20/40,0%	12/30,0%	960 (p ₁ =0,69)	900 (p ₂ =0,33)	1175 (p ₃ =0,54)
Обильные	26/52,0% */**	15/30,0%	9/22,5%	705 (p ₁ =0,005)	925 (p ₂ =0,43)	975 (p ₃ =0,03)
Запах и цвет выделений						
Запах	26/52,0%	24/48,0%	14/35,0%	830 (p ₁ =0,11)	870 (p ₂ =0,22)	1200 (p ₃ =0,69)
Желто-белые	3/6,0%*	7/14,0%*	13/32,5%	735 (p ₁ =0,01)	815 (p ₂ =0,04)	1150 (p ₃ =0,19)
Желто-зеленые	2/4,0%	0	2/5,0%	990 (p ₁ =0,82)	950 (p ₂ =0,11)	1200 (p ₃ =0,16)
Серо-белые	3/6,0%	3/6,0%	5/12,5%	935 (p ₁ =0,28)	935 (p ₂ =0,28)	1250 (p ₃ =1)
Кровянистые	39/78,0%*	37/74,0%*	0	220 (p ₁ =0)	260 (p ₂ =0)	1200 (p ₃ =0,64)
Белые	7/14,0%	13/26,0%	11/27,5%	865 (p ₁ =0,11)	985 (p ₂ =0,87)	1100 (p ₃ =0,14)
Слизистые	1/2,0%*	4/8,0%*	9/22,5%	795 (p ₁ =0,002)	855 (p ₂ =0,05)	1175 (p ₃ =0,17)
Гомогенность выделений						
Пенистые	1/2,0% */**	9/18,0%	7/17,5%	845(p ₁ =0,01)	995 (p ₂ =0,95)	1050 (p ₃ =0,008)
Наличие творожистых включений	3/6,0% */**	11/22,0%	9/22,5%	835 (p ₁ =0,02)	995 (p ₂ =0,96)	1050 (p ₃ =0,02)
Гомогенные	15/30,0% */**	28/56,0%	27/67,5%	625 (p ₁ =0)	885 (p ₂ =0,27)	925 (p ₃ =0,009)
Негомогенные	4/8,0% */**	15/30,0%	13/32,5%	755 (p ₁ =0,03)	975 (p ₂ =0,8)	975 (p ₃ =0,005)
Отечность и гиперемия слизистой						

Примечание: *различия статистически значимы по отношению к данным в контрольной группе при $p \leq 0,05$; **различия статистически значимы по отношению к данным в группе II при $p \leq 0,05$; 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.

Продолжение таблицы 11.

Экзоцервикса и/или наружного зева шейки матки	23/46,0%	25/50,0%	19/47,5%	985 ($p_1=0,89$)	975 ($p_2=0,82$)	1200 ($p_3=0,69$)
Влагалища	21/42,0%	20/40,0%	12/30,0%	880 ($p_1=0,24$)	900 ($p_2=0,33$)	1225 ($p_3=0,84$)
Вульвы	16/32,0%	16/32,0%	10/25,0%	930 ($p_1=0,47$)	930 ($p_2=0,47$)	1250 ($p_3=1$)

Примечание: *различия статистически значимы по отношению к данным в контрольной группе при $p \leq 0,05$; **различия статистически значимы по отношению к данным в группе II при $p \leq 0,05$; 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 .

Анализ клинической симптоматики у женщин группы I показал, что по количеству влагалищные выделения были в основном обильные - 52,0% ($p \leq 0,05$), кровянистые у 78,0% ($p \leq 0,05$), с запахом - 52,0%.

Во второй группе достоверно чаще, как и в первой, также определялись кровянистые выделения - 74,0% ($p \leq 0,05$), по объему были как обильные - 30,0%, так и умеренные - 40,0%, с запахом - 48,0%.

При осмотре в зеркалах в контрольной группе отмечались в основном выделения слизистого характера - 22,5% ($p \leq 0,05$), желто-белого цвета - 32,5% ($p \leq 0,05$) и гомогенной консистенции - 67,5% ($p \leq 0,05$). Также в данной группе и во второй, в отличие от группы I, обнаруживали пенистые выделения (17,5% и 18,0%, соответственно) ($p \leq 0,05$) и творожистые включения наблюдались у 22,5% и у 22,0% ($p \leq 0,05$), соответственно.

Следует отметить, что клинические проявления воспаления диагностировались у больных в группах I и II в виде отежности и гиперемии слизистой наружного зева шейки матки (46,0% и 50,0%, соответственно), влагалища (42,0% и 40,0%, соответственно) и вульвы (с одинаковой частотой в двух группах 32,0%).

В двух исследовательских группах визуально полноценно оценить состояние влагалища и вагинального отделяемого на наличие воспаления не представляется возможным в связи с присутствием клинической картины инфицированного выкидыша и прерывания неразвивающейся беременности.

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

2.5. Результаты лабораторных показателей в исследуемых группах

2.5.1. Оценка показателей клинического анализа крови

Выполнялась оценка некоторых показателей клинического анализа крови, которые указывали на наличие воспаления (лейкоциты больше $9,0 \times 10^9/\text{л}$, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) больше 15,0 мм/ч и С-реактивный белок (СРБ) больше 5,0 мг/л) и анемии (легкой степени тяжести $\text{Hb } 110 - 90 \text{ г/л}$ и средней степени тяжести $\text{Hb } 90 - 70 \text{ г/л}$), 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 ($p_2=0,36$)	1179,5 ($p_3=0,62$)
Hb 110 – 90 г/л	14/28,0%	20/40,0%*	8/20,0%	908,5 ($p_1=0,32$)	763 ($p_2=0,02$)	1083 ($p_3=0,17$)
Hb 90 – 70 г/л	2/4,0%	3/6,0%	2/5,0%	989,5 ($p_1=0,81$)	990,5 ($p_2=0,85$)	1225 ($p_3=0,65$)
Лейкоциты (Leu, $10^9/\text{л}$)						
Leu 4,1-9,0 $\times 10^9/\text{л}$	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 $\times 10^9/\text{л}$	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 ($p_2=0,001$)	1160,5 ($p_3=0,49$)

Примечание: *различия статистически значимы по отношению к данным в контрольной группе при $p \leq 0,05$; 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 .

Продолжение таблицы 12.

СОЭ >15,1 мм/ч	31/62,0% [*]	28/56,0% [*]	11/27,5%	613 ($p_1=0,001$)	683,5 ($p_2=0,004$)	1147 ($p_3=0,46$)
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 $p \leq 0,05$; 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 сравниваемых группах диагностировали умеренный лейкоцитоз ($9,1-20,0 \times 10^9/\text{л}$) у 76,0% ($p \leq 0,05$) первой группы, группы II - 68% 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% ($p \leq 0,05$).

С-реактивный белок больше 5,1 мг/л наблюдался у 78,0% женщин первой группы и во второй - 90,0% ($p \leq 0,05$). 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% ($p \leq 0,05$), соответственно.

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

2.5.2. Результаты молекулярно-генетического метода исследования микробиоты влагалища

Исследование влагалищного отделяемого выполнялось с помощью молекулярно-генетического 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 13,14).

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) $p \leq 0,05$, в основном умеренные (24,0%, 28,0%) и выраженные (30,0%, 28,0%) ($p \leq 0,05$) анаэробные дисбиозы. Кроме того, с одинаковой частотой в этих группах встречали и умеренные аэробные дисбиозы - 10,0%.

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 ($p_2=0,001$)	1225 ($p_3=0,82$)
Условный нормоценоз	4/8,0%	4/8,0%	7/17,5%	905 ($p_1=0,17$)	905 ($p_2=0,17$)	1250 ($p_3=1$)
Абсолютный нормоценоз	9/18,0%*	8/16,0%*	16/40,0%	780 ($p_1=0,21$)	760 ($p_2=0,01$)	1225 ($p_3=0,8$)
Дисбиоз	37/74,0%*	38/76,0%*	17/42,5%	685 ($p_1=0,003$)	665 ($p_2=0,001$)	1225 ($p_3=0,82$)
Умеренный анаэробный дисбиоз	12/24,0%	14/28,0%	6/15,0%	910 ($p_1=0,29$)	870 ($p_2=0,14$)	1200 ($p_3=0,65$)
Выраженный анаэробный дисбиоз	15/30,0%*	14/28,0%*	4/10,0%	800 ($p_1=0,02$)	820 ($p_2=0,035$)	1225 ($p_3=0,83$)
Умеренный аэробный дисбиоз	5/10,0%	5/10,0%	3/7,5%	975 ($p_1=0,68$)	975 ($p_2=0,68$)	1250 ($p_3=1$)
Выраженный аэробный дисбиоз	1/2,0%	1/2,0%	1/2,5%	995 ($p_1=0,87$)	995 ($p_2=0,87$)	1250 ($p_3=1$)
Выраженный смешанный дисбиоз	4/8,0%	4/8,0%	3/7,5%	995 ($p_1=0,93$)	995 ($p_2=0,93$)	1250 ($p_3=1$)

Примечание: *различия статистически значимы по отношению к данным в контрольной группе при $p \leq 0,05$; 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 контрольной группе определялся преимущественно нормоценоз - 57,5%

$p \leq 0,05$, а именно абсолютный - 40,0% $p \leq 0,05$.

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.

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

Микроорганизмы влагалища		Гр. I (n=50)		Гр. II (n=50)		Контрольная группа (n=40)	
		абс/отн	М±σ	абс/отн	М±σ	абс/отн	М±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	7/17,5%	6,4±1
	$<10^4$ 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±0,8	11/22,0%	5±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±0,5
	$<10^4$ 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	31/62,0%	3,2±2	35/87,5%	3,5±1,8
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

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

Продолжение таблицы 14.

Eubacterium spp.	>10 ⁴ ГЭ/мл	33/66,0% */**	5,3±0,8	36/72,0% *	6,1±1	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	14/35,0%	4,3±0,2
	<10 ⁴ ГЭ/мл	33/66,0%	1,8±1,8	30/60,0%	2,4±1,62	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±0,7	9/22,5%	5±0,9
	<10 ⁴ ГЭ/мл	40/80,0% **	0,7±1,4	37/74,0%	1,4±1,7	31/77,5%	1±1,5
A.vaginae	>10 ⁴ ГЭ/мл	12/24,0%	5,7±1	12/24,0%	6,2±1,5	5/12,5%	5,6±1,3
	<10 ⁴ ГЭ/мл	38/76,0%	1±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±0,7	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
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

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

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

В низком диагностическом титре ($< 10^4$ ГЭ/мл) в группе I, в отличие от второй, определяли Corynebacterium spp., Mobiluncus spp. - 80,0% ($p \leq 0,05$). 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% $p \leq 0,05$ в высоких диагностических титрах обнаруживали в первой группе, в отличие от контрольной.

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

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) ($p \leq 0,05$) 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%.

2.5.3. 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 15,16).

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 $p \leq 0,05$, 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% $p \leq 0,05$.

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 (p₁=0,07)	785 (p₂=0,04)	1225 (p₃=0,84)
Дисбиоз	26/52,0%	27/54,0%*	13/32,5%	805 (p₁=0,07)	785 (p₂=0,04)	1225 (p₃=0,84)
Дисбиоз степени I	10/20,0%	10/20,0%	4/10,0%	900 (p ₁ =0,2)	900 (p ₂ =0,2)	1250 (p ₃ =1)
Дисбиоз степени II	10/20,0%	10/20,0%	5/12,5%	925 (p ₁ =0,35)	925 (p ₂ =0,35)	1250 (p ₃ =1)
Дисбиоз степени III	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 $p \leq 0,05$; 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 ($p \leq 0,05$) *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	М±σ	абс/отн	М±σ	абс/отн	М±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
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	20/50,0%	9,4±0,8
	отсутствуют	22/44,0%	0	26/52,0%	0	20/50,0%	0
Faecalibacterium prausnitzii	> 10 ⁸⁻¹¹ ГЭ/мл	44/88,0%	10,4±1	46/92,0%	10,1±1	35/87,5%	10,1±1,2
	<10 ⁸⁻¹¹ ГЭ/мл	6/12,0%	6,6±1	4/8,0%	7±0,6	5/12,5%	5,6±3,2
Akkermansia muciniphila	до 10 ¹² ГЭ/мл	22/44,0%	10,1±1	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±0,6	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±0,9
	<10 ⁴ ГЭ/мл	23/46,0%	0,6±1,3	14/34,0%	0	21/52,5%	0,7±1,5

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; М – среднее значение (10 в); σ- стандартное отклонение.

Продолжение таблицы 16.

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
	<10 ⁴ ГЭ/мл	38/76,0%	0	42/84,0%	0	29/72,5%	0
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	43/86,0%	0,1±0,5	32/80,0%	0,1±0,7
Klebsiella pneumoniae	> 10 ⁴ ГЭ/мл	7/14,0%	5±0,8	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±0,6	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%	0,58±1,3
Parvimonas micra	присутст вуют	9/18,0%	3,6±1,8	9/18,0%	4,8±1,7	10/25,0%	4,4±2
	отсутств уют	41/82,0%	0	41/82,0%	0	30/75,0%	0
Fusobacterium nucleatum	присутст вуют	10/20,0%	4,5±1,5	11/22,0%	4,3±1,8	7/17,5%	5±1,9
	отсутств уют	40/80,0%	0	39/78,0%	0	33/82,5%	0
Salmonella spp.	присутст вуют	3/6,0%	5,3±1,3	2/4,0%	2,7±0,9	2/5,0%	4,5±2,1
	отсутств уют	47/94,0%	0	48/96,0%	0	38/95,0%	0

Примечание: *различия статистически значимы по отношению к данным в контрольной группе при $p \leq 0,05$; **различия статистически значимы по отношению к данным в группе II при $p \leq 0,05$; М – 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) $p \leq 0,05$; *Citrobacter* spp. / *Enterobacter* spp. (54,0% и 66,0%, соответственно) $p \leq 0,05$; *Clostridium difficile* (32,0% и 38,0%, соответственно) $p \leq 0,05$; *Clostridium perfringens* (36,0% и 40,0%, соответственно) $p \leq 0,05$ и *Staphylococcus*

aureus (46,0% и 26,0%, соответственно) $p \leq 0,05$.

В контрольной группе, в отличие от групп исследования, в высоком титре чаще встречались *Lactobacillus spp.* - 52,5% ($> 10^{7-8}$ ГЭ/мл) ($p \leq 0,05$), *Bifidobacterium spp.* - 75,0% ($> 10^{9-10}$ ГЭ/мл) ($p \leq 0,05$), *Escherichia coli* - 85,0% ($> 10^{7-8}$ ГЭ/мл) ($p \leq 0,05$), *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 (38,0%, 42,0%, соответственно), при этом в контрольной группе выявляют в основном нормоценоз - 37,5%, 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 ($p_1=0,003$)	1250 ($p_3=1$)
Дисбиоз влагалища и толстой кишки	22/44,0 % [*]	24/48,0% [*]	9/22,5%	785 ($p_1=0,034$)	745 ($p_2=0,013$)	1200 ($p_3=0,69$)
Нормоценоз влагалища и дисбиоз толстой кишки	4/8,0%	3/6%,0	4/10,0%	980 ($p_1=0,74$)	960 ($p_2=0,48$)	1225 ($p_3=0,7$)
Дисбиоз влагалища и нормоценоз толстой кишки	15/30,0 %	14/28,0%	8/20,0%	900 ($p_1=0,28$)	920 ($p_2=0,38$)	1225 ($p_3=0,83$)

Примечание: ^{*}различия статистически значимы по отношению к данным в контрольной группе при $p \leq 0,05$; 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 .

ГЛАВА III

РЕЗУЛЬТАТЫ КОРРЕЛЯЦИОННОГО АНАЛИЗА В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

Для выявления тесноты и силы взаимосвязи микроорганизмов влагалища и толстой кишки использовался корреляционный анализ. Для количественной оценки корреляционной связи применялся параметрический коэффициент корреляции Пирсона (r), где различия считались достоверными при значениях $p \leq 0,01$ и $p \leq 0,05$. Также в исследовании определялся доверительный интервал (ДИ).

Большинство УПМ во влагалище и в толстой кишке были объединены в типы Actinobacteria, Firmicutes, Proteobacteria, Fusobacteria, Bacteroidetes и выполнялся их корреляционный анализ в исследуемых средах. Помимо 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 $p \leq 0,05$, где критерий Пирсона представлен $r = 0,19$ (95% ДИ - 0,16-0,36) (рисунок 5).

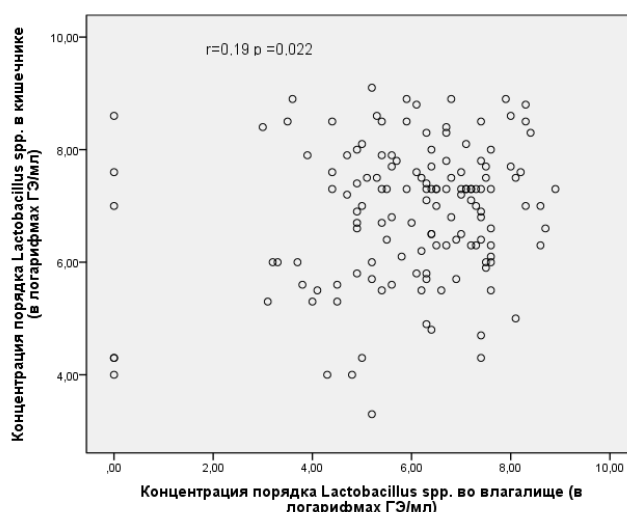


Рисунок 5 – Результаты корреляционного анализа в измерении концентрации *Lactobacillus* spp. во влагалище и толстой кишке в исследуемых группах.

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)) $p \leq 0,01$ при исследовании *Staphylococcus* spp. во влагалище и толстой кишке (рисунок 6).

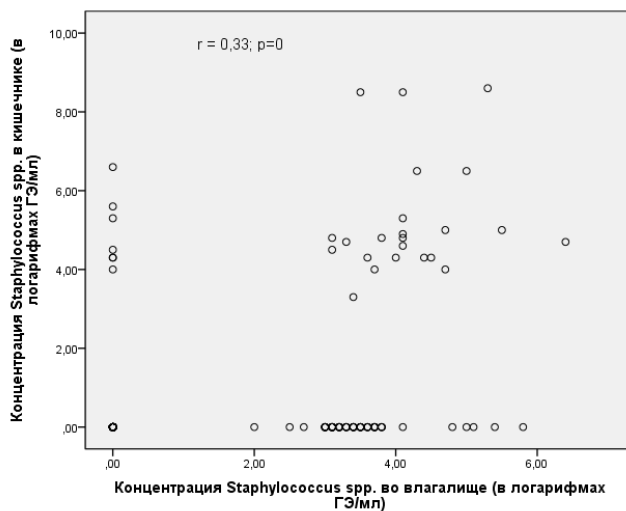


Рисунок 6 - Результаты корреляционного анализа в измерении концентрации *Staphylococcus* spp. во влагалище и толстой кишке в исследуемых группах.

3.3. Результаты корреляционного анализа *Candida* spp. во влагалище и кишечнике

При исследовании *Candida* spp. во влагалище и толстой кишке наблюдалась статистически достоверная высокая положительная корреляционная связь ($r = 0,62$ (95% ДИ 0,49-0,75)) при значениях $p \leq 0,01$ (рисунок 7).

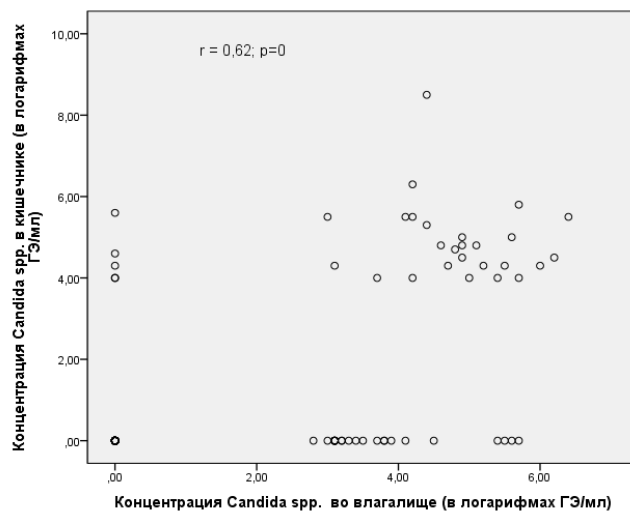


Рисунок 7 - Результаты корреляционного анализа в измерении концентрации *Candida* spp. во влагалище и толстой кишке в исследуемых группах.

3.4. Результаты корреляционного анализа 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 Пирсона здесь имел обратную слабую значимую связь $r = -0,2$ (95% ДИ $-0,33-0,05$) $p \leq 0,05$ (рисунок 8).

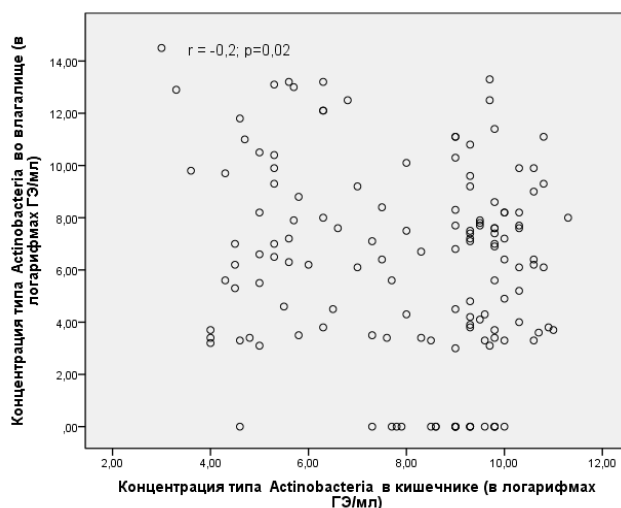


Рисунок 8 - Результаты корреляционного анализа в измерении концентрации типа Actinobacteria во влагалище и толстой кишке в исследуемых группах.

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 $p \leq 0,01$ (рисунок 9).

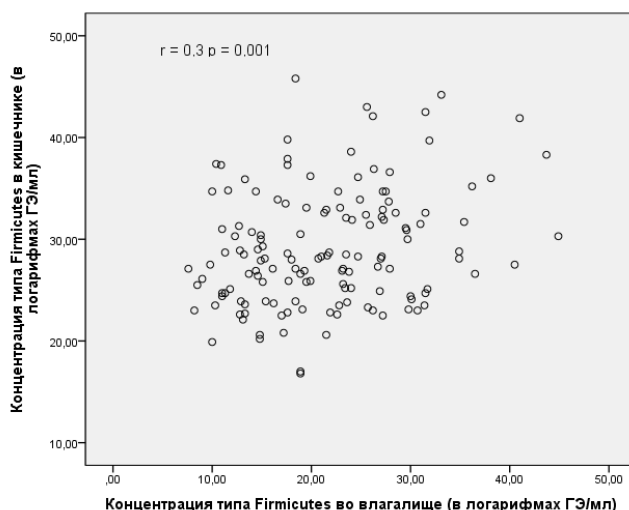


Рисунок 9 - Результаты корреляционного анализа в измерении концентрации типа Firmicutes во влагалище и толстой кишке в исследуемых группах.

3.6. Результаты корреляционного анализа типа Proteobacteria во влагалище и кишке

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)) $p \leq 0,05$ (рисунок 10).

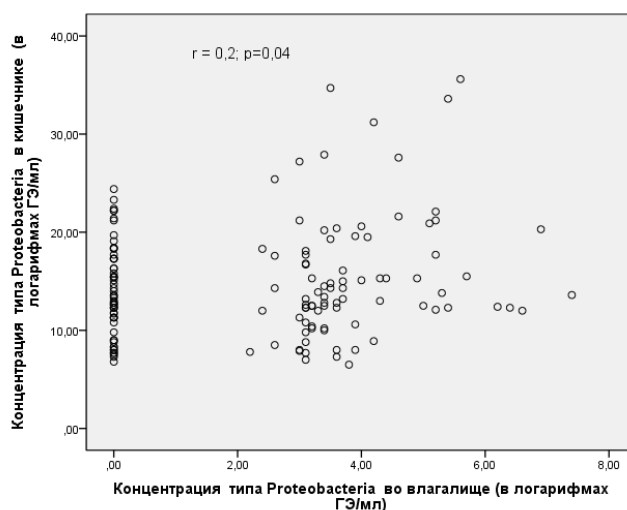


Рисунок 10 - Результаты корреляционного анализа в измерении концентрации типа Proteobacteria во влагалище и толстой кишке в исследуемых группах.

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 Пирсона выглядел следующим образом, $r = -0,05$ (95% ДИ $-0,25-0,17$) и $r = 0,16$ (95% ДИ $-0,05-0,4$), соответственно.

ГЛАВА IV

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 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 18,19).

Следует подчеркнуть, что на 4-й и 5-й день от момента начала терапии у наибольшего числа пациенток в подгруппах ПА и ПВ 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.

По результатам приведённых в таблице 18 видно, что после терапии лишь у 1 пациентки в подгруппе ПА отмечались жалобы на выделения ($p \leq 0,05$). При этом на другие жалобы со стороны УГТ не предъявлялись, что говорило о высокой эффективности комбинированной терапии.

В подгруппе ПВ у 3-х женщин ($p \leq 0,05$) 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) ($p \leq 0,05$), при этом с одинаковой частотой наблюдались зуд - 8,0% ($p \leq 0,05$) и дизурические расстройства - 4,0% ($p \leq 0,05$).

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) ($p \leq 0,05$), дизурические расстройства (6,0% и 22,0%, 5,0% и 12,5%, соответственно) ($p \leq 0,05$), запах (8,0% и 22,0%, 10,0% и 12,5%, соответственно) ($p \leq 0,05$), гиперемия половых губ (8,0% и 14,0%, с одинаковой частотой 7,5%, соответственно) ($p \leq 0,05$), зуд (10,0% и 14,0%, 10,0% и 12,5%, соответственно) ($p \leq 0,05$) и чувство жжения в области половых органов (4,0% и 6,0%, с одинаковой частотой 5,0%, соответственно) ($p \leq 0,05$). 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 ПА наблюдалось значительное уменьшение их числа. На 3 и 4 день купировались жалобы на изжогу, отрыжку, снижение аппетита,

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 IIА (n=25) абс/отн			Подгруппа IIВ (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 % ^{*♦}
Дизурически е 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%
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 $p \leq 0,05$; [♦]различия статистически значимы по отношению к данным в подгруппе IIА при $p \leq 0,05$.

вздутие живота, боли и чувство дискомфорта в животе. К 10-ому дню прошли кожные аллергические реакции, признаки гиповитаминоза, запоры и диарея. И уже к 20-му дню нормализовалась масса тела.

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

В группах I, IIВ 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 IIВ 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) $p \leq 0,05$.

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

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

Статистически достоверно при гинекологическом осмотре наблюдалось уменьшение объективных признаков воспаления у пациенток подгрупп IIА и IIВ, в сравнении с показателями до лечения и групп I и контрольной, что более наглядно

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 ПА (n=25) абс/отн			Подгруппа ПВ (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% [♦]
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% [♦]
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% [♦]

Примечание: ^{*}различия статистически значимы по отношению к данным до терапии при $p \leq 0,05$; [♦]различия статистически значимы по отношению к данным в подгруппе ПА при $p \leq 0,05$.

Продолжение таблицы 19.

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%
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% ♦	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%♦	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%
До 10 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 $p \leq 0,05$; ♦различия статистически значимы по отношению к данным в подгруппе ПА при $p \leq 0,05$.

представлено в таблице 20.

Оценивая полученные результаты осмотра респонденток подгрупп ПА и ПВ 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 88,0%, соответственно) ($p \leq 0,05$). Через месяц лечения у абсолютного большинства женщин статистически достоверно снизилась отечность и гиперемия слизистой оболочки вульвы, лишь в 1-ом случае оставалась гиперемия слизистой влагалища в подгруппе ПВ и гиперемия эктоцервикса у 2 в подгруппе ПА и у 5-ых в подгруппе ПВ ($p \leq 0,05$). Запах от выделений исходил у двоих в подгруппе ПА и одной женщины ПВ ($p \leq 0,05$).

В группах I и контрольной динамика результатов была не выраженной по отношению к показателям в подгруппах ПА и ПВ. Сразу после завершения лечения достоверно у большего числа пациенток выделения стали скудными (70,0% и 40,0%, 85,0% и 75,0%, соответственно) ($p \leq 0,05$), однако, через 1 месяц у 20,0% ($p \leq 0,05$) 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) ($p \leq 0,05$), также часто встречались и желто-белого цвета (18,0% и 28,0%, 10,0% и 15,0%, соответственно) ($p \leq 0,05$). Запах от выделений сохранялся у этих респонденток и через месяц после проведенного лечения (34,0% и 20,0%, соответственно) ($p \leq 0,05$).

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% ($p \leq 0,05$). Также в этих группах наблюдались творожистые включения (20,0% и 7,5%, соответственно) ($p \leq 0,05$) и выделения имели пенистый характер (14,0% и 10,0%, соответственно) ($p \leq 0,05$).

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

Клинический признак	Гр. I (n=50) абс/отн			Подгруппа IIА (n=25) абс/отн			Подгруппа IIВ (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% ^{х♦}	20/40,0% ^{х♦}	8/32,0%	25/100,0% ^х	21/84,0% ^х	7/28,0%	23/92,0% ^х	23/92,0% ^х	19/47,5%	34/85,0% ^{х♦}	30/75,0% ^х
Умеренные	17/34,0%	10/20,0% [♦]	20/40,0% [♦]	8/32,0%	0 ^х	4/16,0%	12/48,0%	2/8,0% ^х	1/4,0% ^х	12/30,0%	6/15,0% [♦]	6/15,0%
Обильные	26/52,0%	4/8,0% ^х	10/20,0% ^{х♦}	9/36,0%	0 ^х	0 ^х	6/24,0%	0 ^х	1/4,0% ^х	9/22,5%	0 ^х	4/10,0%
Запах и цвет выделений												
Запах	26/52,0%	11/22,0% ^{х♦}	17/34,0% ^{х♦}	12/48,0%	0 ^х	2/8,0% ^х	12/48,0%	4/16,0% ^{х♦}	1/4,0% ^х	14/35,0%	9/22,5% [♦]	8/20,0% ^х
Желто-белые	3/6,0%	9/18,0% [♦]	14/28,0% ^х	4/16,0%	0 ^х	3/12,0%	3/12,0%	1/4,0%	3/12,0%	13/32,5%	4/10,0% ^х	6/15,0% ^х
Желто-зеленые	2/4,0%	1/2,0%	5/10,0%	0	0	0	0	0	0	2/5,0%	1/2,5%	2/5,0%
Серо-белые	3/6,0%	4/8,0%	5/10,0%	2/8,0%	0	3/12,0%	1/4,0%	0	1/4,0%	5/12,5%	3/7,5%	2/5,0%
Кровянистые	39/78,0%	0 ^х	0 ^х	20/80,0%	0 ^х	0 ^х	17/68,0%	0 ^х	0 ^х	0	0	0
Белые	7/14,0%	21/42,0% ^х	15/30,0% ^х	6/24,0%	12/48,0%	9/36,0%	7/28,0%	9/36,0%	13/52,0%	11/27,5%	17/42,5%	17/42,5%
Слизистые	1/2,0%	13/26,0% ^{х♦}	11/22,0% ^х	2/8,0%	13/52,0% ^х	10/40,0% ^х	2/8,0%	15/60,0% ^х	8/32,0%	9/22,5%	15/37,5%	13/32,5%

Примечание: ^хразличия статистически значимы по отношению к данным до терапии при $p \leq 0,05$; [♦]различия статистически значимы по отношению к данным в подгруппе IIА при $p \leq 0,05$.

Продолжение таблицы 20.

Гомогенность выделений												
Пенистые	1/2,0% ♦	0	7/14,0% ^x ♦	6/24,0%	0 ^x	0 ^x	3/12,0%	0	0	7/17,5%	0 ^x	4/10,0%
Наличие творожистых включений	3/6,0% ♦	0	10/20,0% ^x ♦	6/24,0%	0 ^x	0 ^x	5/20,0%	0 ^x	0 ^x	9/22,5%	0 ^x	3/7,5%
Гомогенные	15/30,0 %♦	38/76,0 % ^x ♦	27/54,0% ^x ♦	14/56,0 %	25/100,0% ^x	25/100, 0% ^x	14/56,0 %	22/88,0 % ^x	23/92,0 % ^x	27/67,5 %	34/85,0 % ^x ♦	32/80,0%
Негомогенные	4/8,0% ♦	12/24,0 % ^x ♦	23/46,0% ^x ♦	8/32,0%	0 ^x	0 ^x	7/28,0%	3/12,0%	2/8,0%	13/32,5 %	6/15,0% ^x ♦	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 ^x	2/8,0 % ^x	12/48,0 %	5/20,0% ^x ♦	5/20,0 % ^x	19/47,5 %	12/30,0% ^x ♦	17/42,5% ♦
Влагалища	21/42,0 %	8/16,0% ^x ♦	19/38,0 %♦	11/44,0 %	0 ^x	0 ^x	9/36,0%	2/8,0% ^x	1/4,0% ^x	12/30,0 %	8/20,0%♦	9/22,5%♦
Вульвы	16/32,0 %	1/2,0% ^x	10/20,0 %♦	9/36,0%	0 ^x	0 ^x	7/28,0%	0 ^x	0 ^x	10/25,0 %	0 ^x	6/15,0%♦

Примечание: ^xразличия статистически значимы по отношению к данным до терапии при $p \leq 0,05$; ♦различия статистически значимы по отношению к данным в подгруппе ПА при $p \leq 0,05$.

4.2. Динамика лабораторных показателей после проведенного лечения

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

В то время как в подгруппе ПВ нормоценоз встречался у 80,0% ($p \leq 0,05$), но также спустя 1 месяц после лечения у 20,0% ($p \leq 0,05$) 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 ПА (n=25) абс/отн		Подгруппа ПВ (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%

Примечание: *различия статистически значимы по отношению к данным до терапии при $p \leq 0,05$; ♦различия статистически значимы по отношению к данным в подгруппе ПА при $p \leq 0,05$.

Продолжение таблицы 21.

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%

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

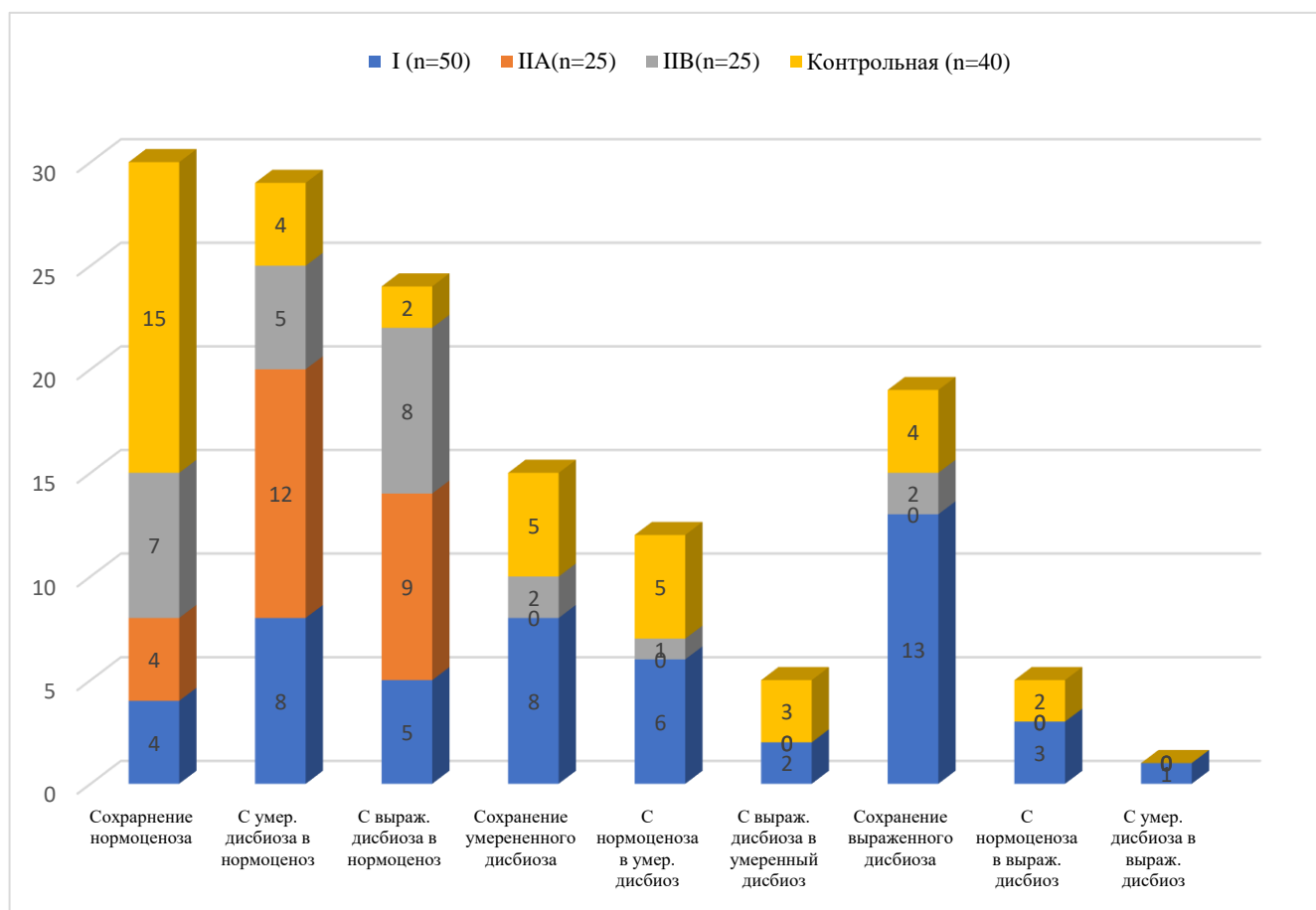


Рисунок 11 - Динамика дисбиозов и нормоценозов влагалища через 1 месяц после лечения.

В подгруппе IIВ статистически значимых различий не выявлено. Отмечалась небольшая положительная динамика, в отличие от подгруппы IIА, 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 ($p \leq 0,05$).

Результаты проведенной терапии представлены в таблицах 22 и 23, и видно, что у абсолютного числа пациенток в подгруппах IIА и IIВ, 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) $p \leq 0,05$; *Peptostreptococcus* spp. (92,0% и 80,0%, соответственно) $p \leq 0,05$; *Staphylococcus* spp. (96,0% и 100,0%, соответственно) $p \leq 0,05$; *P. bivia*, *G.vaginalis*, *Porphyromonas* spp. (с одинаковой частотой в двух группах 88,0%) $p \leq 0,05$; *Megasphaera* spp., *Veillonella* spp., *Dialister* spp. (96% и 64%, соответственно) $p \leq 0,05$; *Streptococcus* spp. (80,0% и 84,0%, соответственно) $p \leq 0,05$; *Eubacterium* spp. (с одинаковой частотой в двух группах 76,0%) $p \leq 0,05$; *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) $p \leq 0,05$.

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% ($p \leq 0,05$); *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 IIА.

Микроорганизмы влагалища		Гр. I (n=50)				Подгруппа IIА (n=25)			
		До терапии		Через 1 месяц после терапии		До терапии		Через 1 месяц после терапии	
		абс/отн	М±σ	абс/отн	М±σ	абс/отн	М±σ	абс/отн	М±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±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±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±0,8	10/20,0%	5,3±1	8/32,0%	5±1	3/12,0%	5±1,5
	<10 ⁴ ГЭ/мл	40/80,0%	1,5±1,7	40/80,0%*	2,1±1,5	17/68,0%	1±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	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	31/62,0%	4±1,8	18/72,0%	3,7±1,9	22/88,0%*	5±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±1	25/62,5%	0,5±1	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	19/76,0%*	3,7±0,3

Примечание: *различия статистически значимы по отношению к данным до терапии при $p \leq 0,05$; М – среднее значение (10 в); σ – стандартное отклонение.

Продолжение таблицы 22.

Lachnobacterium spp., Clostridium spp.	> 10 ⁴ ГЭ/мл	15/30,0%	4,7±0,6	24/48,0%	5±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±0,6
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	2/8,0%	4,3±0,3
	<10 ⁴ ГЭ/мл	30/60,0%	0,7±1,3	36/72,0%	1±1,5	20/80,0%	0,9±1,5	23/92,0%*	1,6±1,4
Mobiluncus spp., Corynebacterium spp.	> 10 ⁴⁻⁵ 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±1,4	20/80,0%	1,4±1,7	25/100,0%	0,7±1
A.vaginae	> 10 ⁴ ГЭ/мл	12/24,0%	5,7±1	14/28%	5,6±1,3	5/20,0%	5,5±1,1	3/12,0%	4±1,2
	<10 ⁴ ГЭ/мл	38/76,0%	1±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±0,7	3/12,0%	6±0,6
	<10 ⁴ ГЭ/мл	41/82,0%	0,6±1,3	36/72,0%	0,9±1,5	21/84,0%	1±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
Ureaplasma spp.	> 10 ⁴ ГЭ/мл	9/18,0%	5,2±0,4	17/34,0%	4,7±0,6	9/36,0%	5±0,4	4/16,0%	5±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 $p \leq 0,05$; ♦различия статистически значимы по отношению к данным в подгруппе ПА при $p \leq 0,05$; М – среднее значение (10 в); σ – стандартное отклонение.

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

Микроорганизмы влагалища		Подгруппа ПВ (n=25)				Контрольная группа (n=40) абс/отн			
		До терапии		Через 1 месяц после терапии		До терапии		Через 1 месяц после терапии	
		абс/отн	М±σ	абс/отн	М±σ	абс/отн	М±σ	абс/отн	М±σ
Lactobacillus spp.	>10 ⁷⁻⁹ ГЭ/мл	6/24,0%	7,6±0,4	17/68,0% [*]	8±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	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	4/16,0%	5±0,8	7/17,5%	6,4±1	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±0,1	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±0,5	5/12,5%	5±0,8
	<10 ⁴ ГЭ/мл	21/84,0%	2±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	3/12,0%	5,6±2	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	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±1	25/62,5%	0,5±1	19/47,5%	0
Eubacterium spp.	> 10 ⁴ ГЭ/мл	18/72,0% [♦]	6,5±1	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

Примечание: ^{*}различия статистически значимы по отношению к данным до терапии при p≤0,05; [♦]различия статистически значимы по отношению к данным в подгруппе ПА при p≤0,05; М – среднее значение (10 в); σ – стандартное отклонение.

Продолжение таблицы 23.

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±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 ⁴⁻⁵ ГЭ/мл	8/32,0%	5±0,7	5/20,0%	4,7±0,5	9/22,5%	5±0,9	4/10,0%	5±0,6
	<10 ⁴ ГЭ/мл	17/68,0%	1,6±1,7	20/80,0%	1,4±1,6	31/77,5%	1±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±0,6
	<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 ПА при p≤0,05; М – 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 диаграммах 14-26 в приложении 1 более наглядно представлена динамика количественных составов УПМ вагинальной микробиоты до и через 1 месяц после лечения в группах исследования.

Со стороны толстой кишки через 1 месяц лечения у всех женщин подгруппы ПА наблюдалась аналогичная картина, что и в урогенитальном тракте, а именно по данным молекулярно-генетического исследования диагностировали нормоценозом у 100,0% ($p \leq 0,05$) (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 ПА (n=25) абс/отн		Подгруппа ПВ (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 и	Через 1 месяц после терапии	До и	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 $p \leq 0,05$; ♦различия статистически значимы по отношению к данным в подгруппе ПА при $p \leq 0,05$.

При этом в группах I и ПВ, в сравнение с данными подгруппы ПА, отмечалось снижение числа женщин с нормоценозом толстой кишки (46,0% и 14,0%,

соответственно) $p \leq 0,05$ и увеличение с дисбиозом (52,0% и 52,0%, соответственно) $p \leq 0,05$, преимущественно I степени (24,0% и 28,0%, соответственно) $p \leq 0,05$.

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

В подгруппе ПА 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 12) ($p \leq 0,05$).

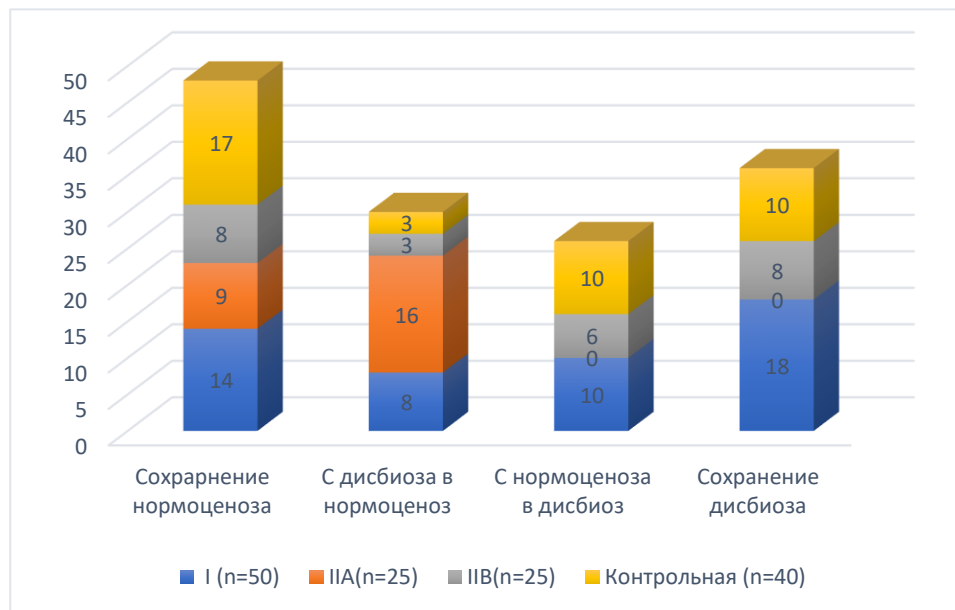


Рисунок 12 - Динамика дисбиозов и нормоценозов толстой кишки через 1 мес. после лечения.

В группах I, ПВ 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) ($p \leq 0,05$). Также есть те (20,0%, 24,0% и 25,0%, соответственно) ($p \leq 0,05$), 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) $p \leq 0,05$ при молекулярно-генетическом исследовании с помощью ПЦР – РВ «Колонофлор-16», в сравнении с данными до терапии в подгруппе ПА, 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 $p \leq 0,05$.

В подгруппе ПВ 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 ПА.

Микроорганизмы толстой кишки		Гр. I (n=50)				Подгруппа ПА (n=25)			
		До терапии		Через 1 месяц после терапии		До терапии		Через 1 месяц после терапии	
		абс/отн	М±σ	абс/отн	М±σ	абс/отн	М±σ	абс/отн	М±σ
Lactobacillus spp.	>10 ⁷⁻⁸ ГЭ/мл	27/54,0%	7,7±0,6	23/46,0%	8,±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	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±1,6	24/48,0% [*]	7,2±1	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±1,8	0	0
Bacteroides fragilis group	>10 ⁹⁻¹² ГЭ/мл	47/94,0%	12,1±0,8	50/100,0%	12±1,1	25/100,0%	12,3±0,8	25/100,0%	12,2±1
	<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	46/92,0% [*]	10,1±0,9	23/92,0%	10±0,8	25/100,0% [*]	10,4±1,1
	<10 ⁸⁻¹¹ ГЭ/мл	6/12,0%	6,6±1	4/8,0%	7±0,8	2/8,0%	7,1±0,8	0	0
Akkermansia muciniphila	до 10 ¹² ГЭ/мл	22/44,0%	10,1±1	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
Escherichia coli enteropathogenic	>10 ⁴ ГЭ/мл	6/12,0%	7,1±1,3	1/2,0%	6	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

Примечание: ^{*}различия статистически значимы по отношению к данным до терапии при p≤0,05; [♦]различия статистически значимы по отношению к данным в подгруппе ПА при p≤0,05; М – среднее значение (10 в); σ- стандартное отклонение.

Продолжение таблицы 25.

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	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% ^x	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% ^x	2,4±1,7
Candida spp.	>10 ⁴ ГЭ/мл	12/24,0%	4,9±0,6	16/32,0%	6±2	2/8,0%	4,4±0,1	0	0
	<10 ⁴ ГЭ/мл	38/76,0%	0	34/68,0% ^x	0,4±0,9	23/92,0%	0	25/100,0% ^x	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	15/60,0%	0	25/100,0% ^x	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±0,6	4/16,0%	5,2±0,8	0	0
	<10 ⁴ ГЭ/мл	45/90,0%	0,4±1	47/94,0%♦	0,1±0,6	21/84,0%	0	25/100,0% ^x	0,7±1,4
Klebsiella pneumoniae	>10 ⁴ ГЭ/мл	7/14,0%	5±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	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% ^x	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 ±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

Примечание: ^xразличия статистически значимы по отношению к данным до терапии при p≤0,05; ♦различия статистически значимы по отношению к данным в подгруппе ПА при p≤0,05; M – среднее значение (10 в); σ – стандартное отклонение.

Продолжение таблицы 25.

Salmonella spp.	присутствуют	3/6,0%	5,3±1,3	1/2,0%	2	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: М – среднее значение (10 в); σ- стандартное отклонение.

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

Микроорганизмы толстой кишки		Подгруппа ПВ (n=25)				Контрольная группа (n=40) абс/отн			
		До терапии		Через 1 месяц после терапии		До терапии		Через 1 месяц после терапии	
		абс/отн	М±σ	абс/отн	М±σ	абс/отн	М±σ	абс/отн	М±σ
Lactobacillus spp.	>10 ⁷⁻⁸ ГЭ/мл	15/60,0%	7,7±0,5	9/36,0%	8±1	24/60,0%	8±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±0,5	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	12/48,0%	7,5±1,3	10/25,0%♦	6,8±1	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±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	11/44,0%	9,6±1	20/50,0%	9,4±0,8	30/75,0%	9,6±1
	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	35/87,5%	10,1±1,2	31/77,5%	10,6±1,1
	<10 ⁸⁻¹¹ ГЭ/мл	2/8,0%	7±0,6	5/20,0%	7±0,9	5/12,5%	5,6±3,2	9/22,5%	6,6±1
Akkermansia muciniphila	до 10 ¹² ГЭ/мл	11/44,0%	10,2±1	13/52,0%	9,7±1,2	18/45,0%	10,1±1,3	13/32,5%	10±1,2
	Отсутствуют	14/56,0%	0	12/48,0%	0	22/55,0%	0	27/67,5%	0

Примечание: *различия статистически значимы по отношению к данным до терапии при $p \leq 0,05$; ♦различия статистически значимы по отношению к данным в подгруппе ПА при $p \leq 0,05$; М – среднее значение (10 в); σ – стандартное отклонение.

Продолжение таблицы 26.

Escherichia coli enteropathogenic	>10 ⁴ ГЭ/мл	2/8,0%	5,1±1,1	1/4,0%	4	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 ±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±0,9	26/65,0%	6±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±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±1,16	5/12,5%	4,2±0,2	17/42,5%	6±1,2
	<10 ⁴ ГЭ/мл	15//60,0%	1,3±1,7	16/64,0%	1±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±0,8	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
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
	<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

Примечание: *различия статистически значимы по отношению к данным до терапии при $p \leq 0,05$; ♦различия статистически значимы по отношению к данным в подгруппе ПА при $p \leq 0,05$; М – среднее значение (10 в); σ- стандартное отклонение.

Продолжение таблицы 26.

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	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±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	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: М – среднее значение (10 в); σ- стандартное отклонение.

В приложение 2 представлены графические рисунки динамики результатов количественного состава УПМ толстой кишки до и спустя 1 месяц после лечения в исследуемых группах (рисунки 27-41).

По результатам проведенной терапии из таблицы 27 видно, что в подгруппе ПА статистически чаще у всех пациенток ($p \leq 0,05$) наблюдался нормоценоз влагалища и толстой кишки, когда в ПВ, где коррекция терапии была только со стороны влагалища, диагностировалась слабая положительная динамика. Нормоценоз влагалища и кишечника в данной подгруппе определялся у 48,0% ($p \leq 0,05$), а дисбиоз толстой кишки с сочетанием нормоценоза влагалища - 32,0% ($p \leq 0,05$).

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 ПА (n=25) абс/отн		Подгруппа ПВ (n=25) абс/отн		Контрольная группа (n=40) абс/отн	
	До терапии и	Через 1 месяц после терапии и	До терапии и	Через 1 месяц после терапии	До терапии и	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 $p \leq 0,05$; ♦различия статистически значимы по отношению к данным в подгруппе ПА при $p \leq 0,05$.

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 ПА комбинированной терапии (комплекса биотических препаратов (КБП) + комбинированного антимикробного препарата (КАП)) способствовало нормализации вагинального и кишечного микробиоценоза (92,0% и 100,0%, соответственно) $p \leq 0,05$, отсутствию жалоб со стороны УГТ и ЖКТ (96,0% и 84,0%, соответственно) $p \leq 0,05$, в отличие от группы I, где использовали только КАП (рисунок 13).

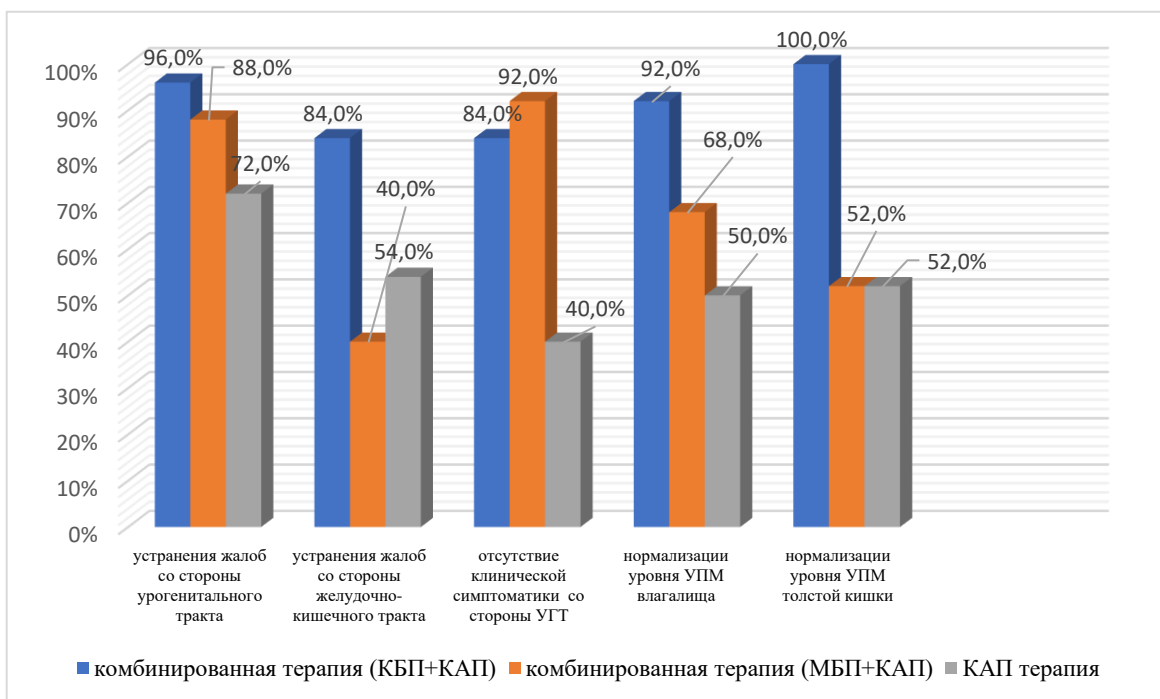


Рисунок 13 - Эффективность применения комбинированной терапии (комплекс биотических препаратов (КБП) или монобиотического препарата (МБП) + комбинированный антимикробный препарат (КАП)) и КАП широкого спектра действия.

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 $p \leq 0,05$.

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

ГЛАВА V ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Большинство неблагоприятных факторов, возникающих во время беременности способны вызвать осложненное течение, которое в дальнейшем может привести к ее прерыванию. Разновидностью осложненной беременности являются инфицированный выкидыш и неразвивающаяся беременность (несостоявшийся выкидыш, погибшее плодное яйцо) [57,106,206].

Ведущей причиной развития данных осложнений на сроках более 16 недель в 55,5% случаев являются урогенитальные инфекционные заболевания, из них 67,5% вызываются бактериальными инфекциями [72,90,163,172,181,192].

Актуальность проблемы связана с тем, что дисбиотические нарушения со стороны влагалища и толстой кишки увеличивают риск преждевременных родов, восходящего инфицирования плода и матери, возникновения разрывов промежности во время родов и послеродовых инфекционных осложнений (послеродовый эндометрит и субинволюция матки) [10,37,96,105,155,209]. Дисбиоз влагалища диагностируют у 37,0–75,6% беременных, дисбактериоз толстой кишки – 67,6 % [11,37,96,105]. В тоже время у 50,0-71 % беременных обнаруживают сочетание дисбиозов [35,43,84,94,105,125].

Происходит увеличение следующего спектра условно-патогенных микроорганизмов (до 85,0%) при дисбактериозе влагалища: *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Enterococcus*, *Eubactareium*, *Bacteroides*, *Clostridium*, *Escherichia* и др. При этом обнаруживают снижение (от 64,0 до 90,0%) в вагинальной и кишечной микрофлоре *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Propionibacterium* [16,24,33,56,84,94].

При дисбиозе толстой кишки наблюдается уменьшение количества *Lactobacillus* spp. - 59,0%, нарушение соотношения *Bacteroides* spp. / *Faecalibacterium prausnitzii* в сторону роста числа бактероидов – 24,0% и увеличение количества некоторых УПБ (*Candida* spp. – 35,0%, *Proteus vulgaris* / *mirabilis* – 24,0%, *Parvimonas micra* – 24,0%, *C. difficile* - 24,0%, *Citrobacter* spp. – 29,0%, *Enterobacter* spp. – 12,0%, *Fusobacterium nucleatum* – 18,0%) [84,120].

Многими авторами получены положительные результаты при применении двухэтапной терапии с использованием антибактериальных средств и

интравагинальной пробиотикотерапии в 80,0-83% случаев при коррекции только дисбиотических нарушений со стороны влагалища [66,109,148,160,178,213]. 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 [10,180,188].

Прием антибактериальных препаратов во время беременности вызывают изменения в составе микробиоты у плода, которые в дальнейшем становятся причиной развития заболеваний у детей и подростков (некротический энтероколит, колики новорожденных, неонатальный сепсис, сахарный диабет, избыточный вес и ожирение, нарушение психомоторного развития и когнитивных функций, поведенческие расстройства, аутизм и др.) [134,208,213,222].

Пробиотики уменьшают риск возникновения у ребенка аллергической реакции на 50,0% [34,35], 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 безопасны в применении у кормящих и беременных женщин и у детей раннего возраста [33,117,164].

Исходя из выше сказанного, целью исследования стало определение состава влагалищного и кишечного микробиоценоза у женщин с осложненным течением беременности, а также оценка эффективности применения биотических препаратов при нарушениях микробиоты.

В исследовании было задействовано 140 пациенток в возрастном диапазоне от 20 до 45 лет (средний возраст $32,6 \pm 6,14$ лет), которые в дальнейшем были распределены на три группы. Группу I составили женщины с осложненной беременностью (n=50), которые получали терапию согласно протоколу клинических рекомендаций по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей. В группу II вошли 50 женщин с осложненным течением беременности, которые получали коррекцию лечения с учётом не только вагинального микробиоценоза, но и кишечного. В контрольную группу были включены женщины с прогрессирующей беременностью.

Всем женщинам, участвующих в исследовании, проводилась оценка субъективных симптомов со стороны урогенитального и желудочно-кишечного трактов. А 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».

Большинство респонденток как в группе I, так и во второй (60,0% и 56,0%, соответственно) находились в возрастном интервале от 31 до 40 лет. При этом в контрольной группе наиболее часто встречались в диапазоне от 26 до 30 лет - 37,5%.

При изучении данных анамнеза уделялось внимание на наличие отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза, особенно на перенесенные в прошлом воспалительно-инфекционные заболевания УГТ. Отмечено, что цервицит с одинаковой частотой был обнаружен в анамнезе в двух исследовательских группах – 46,0% ($p \leq 0,05$). Сальпингофорит достоверно чаще выявлялся как в группе I у 46,0%, так и у 42,0% во второй группе по сравнению с контрольной группой ($p \leq 0,05$).

Данная беременность в группах I - 34,0%, ($p \leq 0,05$) и II - 20,0% была второй по счету. Также одинаково встречались в этих группах, по сравнению с контрольной, первобеременные - 16,0%.

При оценке состояния 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% ($p \leq 0,05$). При этом в группе I хронический гастродуоденит обнаруживали у 26,0%, II - 30,0% ($p \leq 0,05$).

При анализе субъективных ощущений было обнаружено, что статистически значимое количество пациенток в группах I и II ($p \leq 0,05$) отмечали жалобы на вагинальные выделения (78,0% и 60,0%, соответственно). В группе I они были преимущественно обильными - 48,0%, желто-белого цвета - 38,0%, с «рыбным»

запахом - 16,0%. Во II и контрольной группах по количеству выделения были скудными у 40,0% и 47,5% ($p \leq 0,05$), соответственно. По цвету выделений значимых различий не выявлено, с одинаковой частотой встречались как белые - 30,0% и желто-белые - 30,0% во второй группе, так и в контрольной 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% ($p \leq 0,05$). Жалобы на покраснение 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.

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

Визуально полноценно оценить состояние влагалища и его отделяемого в группах I и II на наличие воспаления не представлялось возможным в связи с присутствием клинической картины инфицированного выкидыша и прерывания неразвивающейся беременности.

Клинические признаки воспаления диагностировались в группах I и II при гинекологическом осмотре в виде отежности и гиперемии наружного зева шейки матки (46,0% и 50,0%, соответственно), влагалища (42,0% и 40,0%, соответственно) и слизистой вульвы (с одинаковой частотой в двух группах 32,0%).

Анализ клинической симптоматики у женщин группы I показал, что по количеству вагинальные выделения были в основном обильные - 52,0% ($p \leq 0,05$), кровянистые у 78,0% ($p \leq 0,05$), с запахом - 52,0%. Во второй группе достоверно чаще, как и в первой, также определялись кровянистые выделения - 74,0% ($p \leq 0,05$), по объему были как обильные - 30,0%, так и умеренные - 40,0%, с запахом - 48,0%.

При осмотре в зеркалах в контрольной группе отмечались в основном выделения слизистого характера - 22,5% ($p \leq 0,05$), желто-белого цвета - 32,5% ($p \leq 0,05$) и гомогенной консистенции - 67,5% ($p \leq 0,05$). Кроме того, в данной группе и во второй обнаруживали пенистые выделения (17,5% и 18,0%, соответственно)

($p \leq 0,05$) и творожистые включения наблюдались у 22,5% и 22,0% ($p \leq 0,05$), соответственно.

Также выполнялась оценка некоторых клинических показателей крови, которые указывали на наличие воспаления. В результате получено, что в сравниваемых группах диагностировали умеренный лейкоцитоз ($9,1-20,0 \times 10^9/\text{л}$) у 76,0% ($p \leq 0,05$) первой группы, группы II - 68,0% и контрольной - 50,0%. С-реактивный белок больше 5,1 мг/л наблюдался у 78,0% женщин первой группы и во второй - 90,0% ($p \leq 0,05$). Скорость оседания эритроцитов была ускорена в группах I и II у 62,0% и 56,0%, соответственно.

При оценке состояния вагинальной микробиоты в исследовательских группах чаще выявляли дисбиозы влагалища (74,0% и 76,0%, соответственно) $p \leq 0,05$, в основном выраженные анаэробные дисбиозы (30,0%, 28,0%) ($p \leq 0,05$). Кроме того, с одинаковой частотой в этих группах встречались и умеренные аэробные дисбиозы - 10,0%. В контрольной группе определялся преимущественно нормоценоз - 57,5% $p \leq 0,05$, а именно абсолютный - 40,0% $p \leq 0,05$.

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% ($p \leq 0,05$); *Peptostreptococcus* spp. - 40,0% и 28,0% ($p \leq 0,05$); *Lachnobacterium* spp., *Clostridium* spp. - 34,0% и 40,0% ($p \leq 0,05$); *Megasphaera* spp., *Veillonella* spp., *Dialister* spp. - 48,0% и 60,0% ($p \leq 0,05$); *G.vaginalis*, *Porphyromonas* spp., *P. bivia* - 48,0% и 38,0% ($p \leq 0,05$) и *Streptococcus* spp. - 24,0% и 34,0% ($p \leq 0,05$).

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

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 $p \leq 0,05$, 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% $p \leq 0,05$.

В группе I статистически чаще ($p \leq 0,05$) *Escherichia coli* enteropathogenic в

высоком диагностическом титре определяли у 12,0% ($> 10^4$ ГЭ/мл), а в низком *Staphylococcus aureus* у 54,0% ($\leq 10^4$ ГЭ/мл), в отличие от второй группы.

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) $p \leq 0,05$; *Citrobacter* spp. / *Enterobacter* spp. (54,0% и 66,0%, соответственно) $p \leq 0,05$; *Clostridium difficile* (32,0% и 38,0%, соответственно) $p \leq 0,05$; *Clostridium perfringens* (36,0% и 40,0%, соответственно) $p \leq 0,05$ и *Staphylococcus aureus* (46,0% и 26,0%, соответственно) $p \leq 0,05$.

В контрольной группе, в отличие от групп исследования, в высоком титре чаще встречались *Lactobacillus* spp. - 52,5% ($> 10^{7-8}$ ГЭ/мл) ($p \leq 0,05$), *Bifidobacterium* spp. - 75,0% ($> 10^{9-10}$ ГЭ/мл) ($p \leq 0,05$), *Escherichia coli* - 85,0% ($> 10^{7-8}$ ГЭ/мл) ($p \leq 0,05$).

Сравнения состояний влагалищной и кишечной микробиоты выявило, что в двух исследовательских группах достоверно чаще встречались дисбиозы этих сред (44,0% и 48,0%, соответственно), при этом в контрольной группе выявляли в основном нормоценоз - 37,5%.

Для исследования тесноты и силы связи микроорганизмов влагалища и толстой кишки использовался корреляционный анализ. Для количественной оценки корреляционной связи применялся параметрический коэффициент корреляции Пирсона (r), где различия считались достоверными при значениях $p \leq 0,01$ и $p \leq 0,05$. 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)) $p \leq 0,01$. При этом высокая положительная корреляционная связь ($r = 0,62$ (95% ДИ 0,49-0,75)) $p \leq 0,01$ обнаружена при исследовании *Candida* spp., а слабая положительная связь статистически чаще определяется *Lactobacillus* spp. ($r = 0,19$ (95% ДИ - 0,16-0,36)) $p \leq 0,05$ и у типа Proteobacteria ($r = 0,2$ (95% ДИ 0-0,08)) $p \leq 0,05$.

Однако, при корреляционном анализе типа Actinobacteria выявлена обратная слабая значимая связь $r = -0,2$ (95% ДИ -0,33-0,05) $p \leq 0,05$. Корреляционная связь отсутствовала вовсе при исследовании типов Fusobacteria и Bacteroidetes ($r = -0,05$ (95% ДИ -0,25-0,17) и $r = 0,16$ (95% ДИ -0,05-0,4), соответственно).

Женщины группы II методом случайной выборки были разделены на две

равные подгруппы по 25 женщин - IIА и IIВ. В подгруппы IIА и IIВ, которые помимо «Нифурател» + «Нистатин» (500,0 мг + 200 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 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 3 раза в день в течение 14 дней с 1 –го дня лечения, с 15 дня «Экстракт плодов циамопсиса четырехкрыльникового» 350,0 мг по 1 мерной ложке 1 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 назначался комбинированный антимикробный препарат «Нифурател» + «Нистатин» (500,0 мг + 200 тыс. МЕ) по 1 вагинальной свече на ночь длительностью 8 дней.

Анализ динамических изменений показателей жалоб и объективного осмотра выполнялся после и через 1 месяц терапии, данные молекулярно-генетического методов исследований ПЦР-РВ «Фемофлор-16» и «Колонофлор-16» проанализированы спустя 30 дней после лечения.

После проведенного лечения через 1 месяц только у 1 пациентки отмечались жалобы на вагинальные выделения в подгруппе IIА ($p \leq 0,05$). При этом на другие жалобы со стороны УГТ не отмечались. Однако, в подгруппе IIВ у 3-х пациенток ($p \leq 0,05$) спустя 1 месяц оставались жалобы на выделения из половых путей. Как после лечения, так и через 1 месяц респондентки отмечали присутствие запаха из половых путей (8,0% и 12,0%, соответственно) ($p \leq 0,05$), при этом с одинаковой

частотой сохранялись зуд - 8,0% ($p \leq 0,05$) и дизурические расстройства - 4,0% ($p \leq 0,05$).

Только у одной больной в подгруппе ПА через 1 месяц после терапии сохранялись жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта на боли в животе, чувство дискомфорта и снижение аппетита ($p \leq 0,05$). Запоры, диарея до 2 раз в сутки и вздутие живота выявляли у 8,0% ($p \leq 0,05$), при этом неоднородная окраска каловых масс и изжога встречались у 16,0% и 12,0%, соответственно.

В группах I, ПВ и контрольной в связи с отсутствием коррекции лечения со стороны ЖКТ, значимой положительной динамики со стороны жалоб не наблюдалась. В группе I через 1 месяц отмечался рост числа больных, предъявляющих жалобы на боли в животе - 24,0% ($p \leq 0,05$), изжогу - 38,0% ($p \leq 0,05$), кожные аллергические реакции - 22,0% ($p \leq 0,05$), диарею - 28,0% ($p \leq 0,05$) с одинаковой частотой до 2 и 4 раз сутки - 14,0%, неоднородную окраску каловых масс - 46,0% ($p \leq 0,05$). При этом снижение массы наблюдалось у 14,0% ($p \leq 0,05$) до 5 кг - 8,0%.

Во ПВ и контрольной групп, в сравнении с подгруппой ПА, отмечалось увеличения количества женщин жалующихся на вздутие живота (60,0% и 35,0%, соответственно) ($p \leq 0,05$), изжогу (40,0% и 35,0%, соответственно) ($p \leq 0,05$), отрыжку (28,0% и 32,5%, соответственно) ($p \leq 0,05$), гиповитаминоз (17,5% и 25,0%, соответственно) ($p \leq 0,05$), кожные аллергические реакции (20,0% и 25,0%, соответственно) ($p \leq 0,05$), неоднородность окраски каловых масс (44,0% и 40,0%, соответственно) ($p \leq 0,05$) и снижение массы тела (16,0% и 15,0%, соответственно) ($p \leq 0,05$).

Динамика результатов гинекологического осмотра продемонстрировала статистически значимое снижение объективных признаков воспаления со стороны урогенитального тракта у пациенток подгрупп ПА и ПВ в сравнении показателями до лечения и групп I и контрольной.

Анализ полученных данных показал, что у женщин подгрупп ПА и ПВ как после терапии, так и спустя месяц по объему влагалищные выделения были в основном скудными (100,0% и 84,0%, 92,0% и 92,0%, соответственно), белого цвета (48,0% и 36,0%, 36,0% и 52,0%, соответственно), слизистого характера (52,0% и

40,0%, 60,0% и 32,0%, соответственно) и гомогенной консистенции (100,0% и 100,0%, 88,0% и 88,0%, соответственно) ($p \leq 0,05$). Через 30 дней лечения у наибольшего числа респонденток статистически достоверно снизилась отечность и гиперемия слизистых оболочек вульвы, только в 1-ом случае оставалась гиперемия слизистой влагалища в подгруппе ПВ и гиперемия эктоцервикса у двоих в подгруппе ПА и у 5-ых в подгруппе ПВ ($p \leq 0,05$). Запах выделений присутствовал у двоих в подгруппе ПА и одной женщины ПВ ($p \leq 0,05$).

В то время как в подгруппе ПВ, где не проводилась коррекция дисбиозов толстого отдела кишечника, в результате из влагалища диагностировались преимущественно бактерии кишечной группы, такие как *Proteus mirabilis* - 8,0% ($p \leq 0,05$), *Streptococcus agalactiae* - 4,0% ($p \leq 0,05$) и *Staphylococcus epidermidis* - 4,0%. При этом не происходило изменений количества *E. coli* - 44,0% и *Klebsiella pneumoniae* - 12,0%, но наблюдалось увеличения числа *Lactobacillus spp.* - 64,0% ($p \leq 0,05$).

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

В подгруппе ПА, по сравнению с первой и контрольной групп, регистрировалось статистически значимое увеличение числа пациенток с нормоценозом влагалища через 1 месяц после проведенного лечения, где ранее у 48,0% диагностировали умеренный дисбиоз, а у 36,0% выраженный ($p \leq 0,05$).

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

В сравнении с данными до терапии у абсолютного числа пациенток в подгруппах ПА и ПВ, 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) $p \leq 0,05$; *Peptostreptococcus* spp. (92,0% и 80,0%, соответственно) $p \leq 0,05$; *Staphylococcus* spp. (96,0% и 100,0%, соответственно) $p \leq 0,05$; *P. bivia*, *G.vaginalis*, *Porphyromonas* spp. (с одинаковой частотой в двух группах 88,0%) $p \leq 0,05$; *Dialister* spp., *Veillonella* spp., *Megasphaera* spp. (96,0% и 64,0%, соответственно) $p \leq 0,05$; *Streptococcus* spp. (80,0% и 84,0%, соответственно) $p \leq 0,05$; *Eubacterium* spp. (с одинаковой частотой в двух группах 76,0%) $p \leq 0,05$; Кроме того, увеличилось количество *Lactobacillus* spp. (92,0% и 68,0%, соответственно) $p \leq 0,05$.

Положительная динамика наблюдалась в подгруппе ПА и со стороны толстой кишки. Спустя 1 месяц у всех женщин (100,0%) ($p \leq 0,05$) диагностировался нормоценоз в отличие от подгруппы ПВ, где дисбиоз обнаружен у - 52,0%, преимущественно I ст. - 28,0% ($p \leq 0,05$).

В подгруппе ПА определялась выраженная эффективность от приема данных лекарственных средств, т.к. у 64,0% женщин до терапии был диагностирован дисбиоз толстой кишки уже через 1 месяц у них выявили нормоценоз.

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

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 $p \leq 0,05$.

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

ВЫВОДЫ

1. У пациенток с осложненной беременностью преимущественно диагностировали дисбиотические нарушения толстой кишки и влагалища (44,0%, 48,0%) $p \leq 0,05$, в сравнении с контрольной группой, где беременность прогрессировала.

2. При осложненном течение беременности достоверно чаще, чем в контрольной группе, среди условно-патогенных микроорганизмов влагалища в диагностическом значимом титре обнаруживали $p \leq 0,05$: *Eubacterium* spp. (66,0% и 72,0%); *Streptococcus* spp. (24,0% и 34,0%); *Megasphaera* spp., *Veillonella* spp., *Dialister* spp. (48,0% и 60,0%); *P. bivia*, *G.vaginalis*, *Porphyromonas* spp. (48,0% и 38,0%); *Lachnobacterium* spp., *Clostridium* spp. (34,0% и 40,0%); *Peptostreptococcus* spp. (40,0% и 28,0%). При дисбиозе толстой кишки выявляли в основном следующие виды УПМ в значимом титре ($> 10^4$ ГЭ/мл) $p \leq 0,05$: *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp. (54,0% и 66,0%); *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis* (30,0% и 42,0%); *Clostridium difficile* (32,0% и 38,0%); *Clostridium perfringens* (36,0% и 40,0%) и *Staphylococcus aureus* (46,0% и 26,0%).

3. Установлена прямая корреляционная зависимость между спектром условно-патогенных микроорганизмов микрофлоры влагалища и толстой кишки. Умеренная связь обнаружена у типов Firmicutes $r = 0,3$ и у *Staphylococcus* spp. $r = 0,33$ при значениях $p \leq 0,01$. Слабая встречалась у *Lactobacillus* spp. $r = 0,19$ при $p \leq 0,05$ и типа Proteobacteria $r = 0,2$, $p \leq 0,05$. Высокая определялась у *Candida* spp. $r = 0,62$, $p \leq 0,01$. Обратная слабая значимая корреляционная связь $r = -0,2$, $p \leq 0,05$ выявлена у типа Actinobacteria. При исследовании типов Fusobacteria и Bacteroidetes $r = -0,05$ и $r = 0,16$, соответственно, взаимосвязь не определена.

4. Высокую клинко-лабораторную эффективность показало применение комплексной терапии в подгруппе ПА, а именно комбинированных биотических препаратов (*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), «Экстракт плодов циамопсиса четырехкрыльникового» 350,0 мг и «Ацидофильные лактобактерии 50,0 мг + Эстриол 0,03 мг») и комбинации антимикробных препаратов («Нифурател» + «Нистатин» (500,0 мг + 200 тыс. МЕ)). После проведенной терапии субъективные

симптомы со стороны урогенитального и желудочно-кишечного трактов отсутствовали у 96,0% и 84,0% $p \leq 0,05$, клинической симптоматики не было у 84,0% $p \leq 0,05$ и нормализация микробиоты влагалища и толстой кишки наблюдалось у 92,0% и 100,0% $p \leq 0,05$ пациенток.

5. Применение в качестве лечения только антимикробного препарата широкого спектра действия не привело к выраженной положительной динамике, в сравнении с данными подгруппы ПА. Субъективных симптомов со стороны урогенитального и желудочно-кишечного трактов не было у 72,0% и 54,0% пациентов, соответственно $p \leq 0,05$; клинические проявления прошли у 50,0% пациенток $p \leq 0,05$; стабилизация микробиотического состава толстой кишки и влагалища выявили у 52,0% и 50,0% пациенток, соответственно $p \leq 0,05$.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При обследовании больных в группе высокого риска невынашивания беременности, врачам женской консультации рекомендуется использовать ПЦР – РВ «Фемофлор-16» и «Колонофлор-16» для своевременного выявления в короткие сроки 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 с осложненной и прогрессирующей беременностью 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 1 раз в день в течение 14 дней.

3. С целью профилактики развития дисбиозов влагалища и толстой кишки для предотвращения возникновения осложненного течения беременности в I триместре беременности 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. В локальные клинические рекомендации необходимо включить комбинированное применение биотических препаратов для улучшения репродуктивного потенциала женщин.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1.

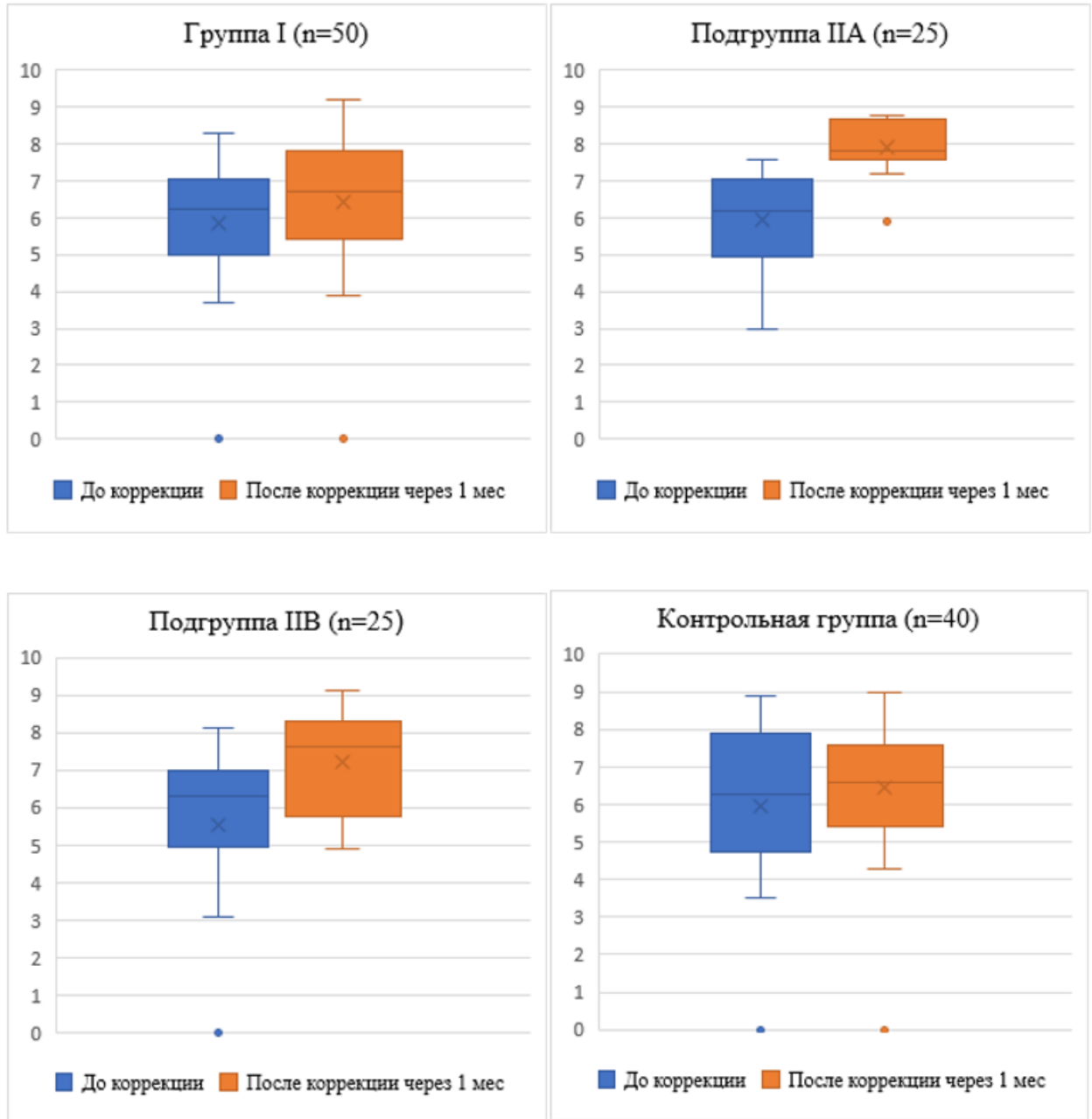


Рисунок 14 - Динамика количественного состава *Lactobacillus* spp. во влагалище до проведенного лечения и спустя 1 месяц в исследуемых группах ($Lg10$ в ГЭ/мл).

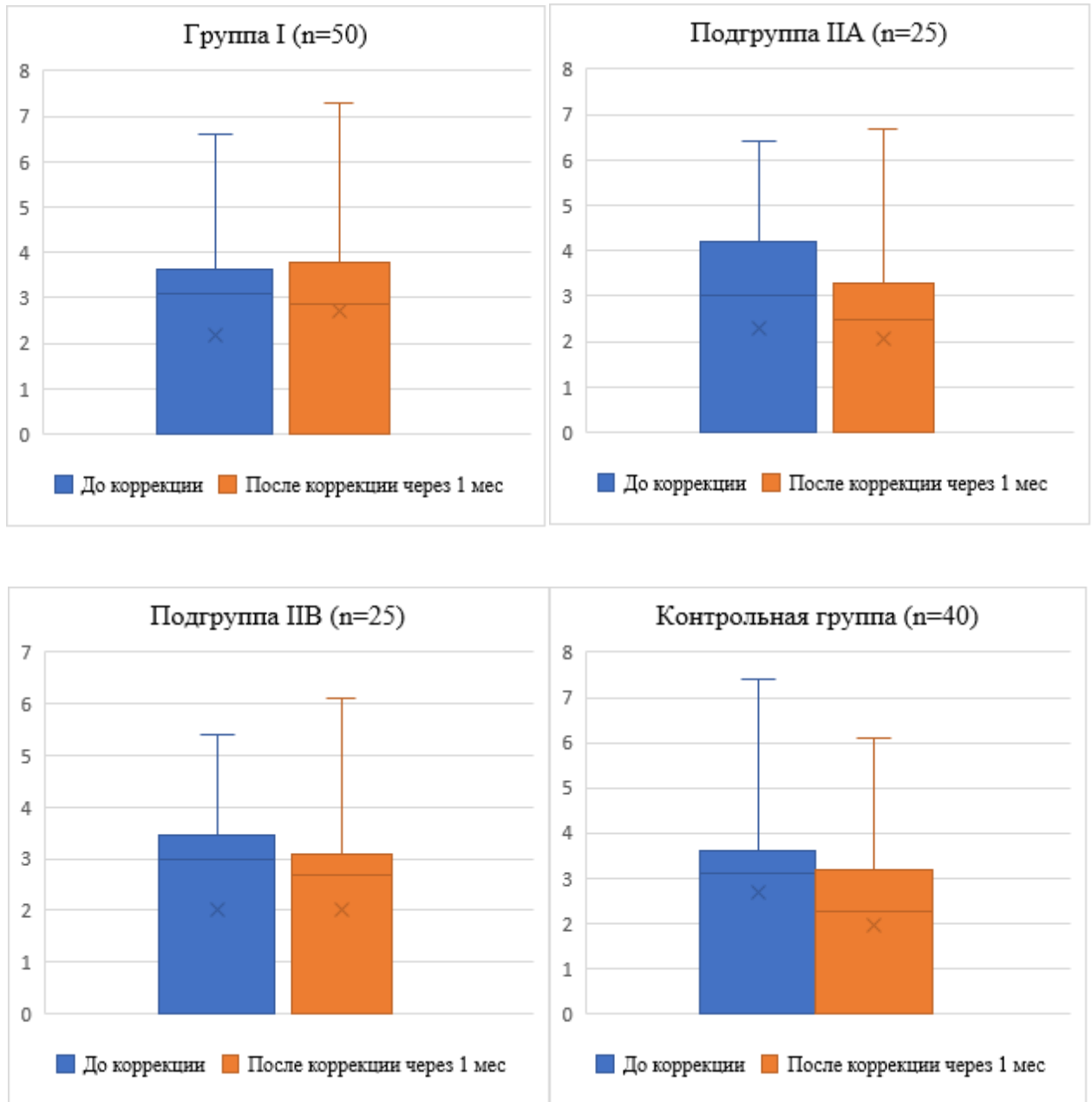


Рисунок 15 - Динамика количественного состава *Enterobacteriaceae* spp. во влагалище до проведенного лечения и спустя 1 месяц в исследуемых группах (Lg_{10} в ГЭ/мл).

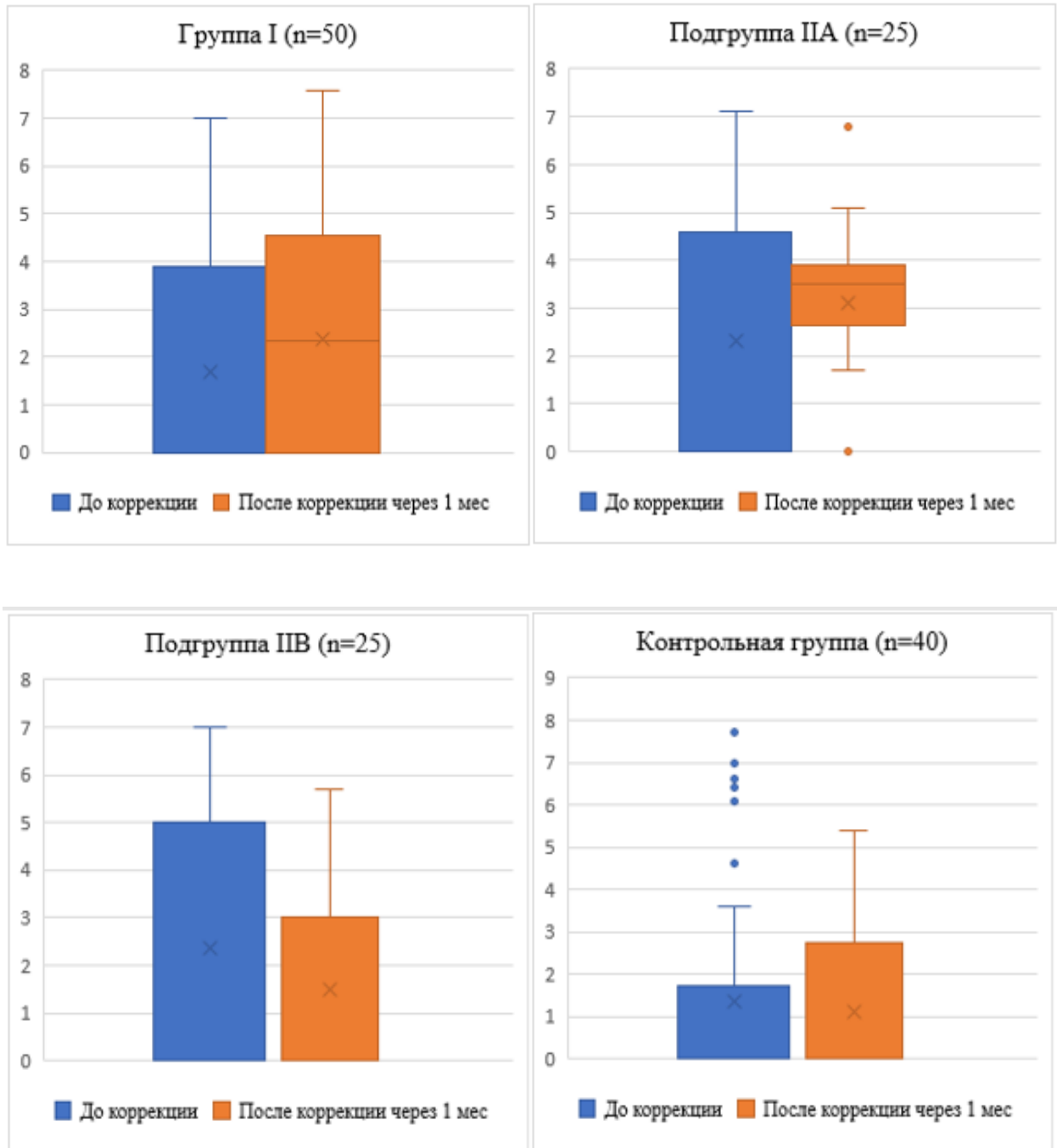


Рисунок 16 - Динамика количественного состава *Streptococcus* spp. во влагалище до проведенного лечения и спустя 1 месяц в исследуемых группах (Lg_{10} в ГЭ/мл).

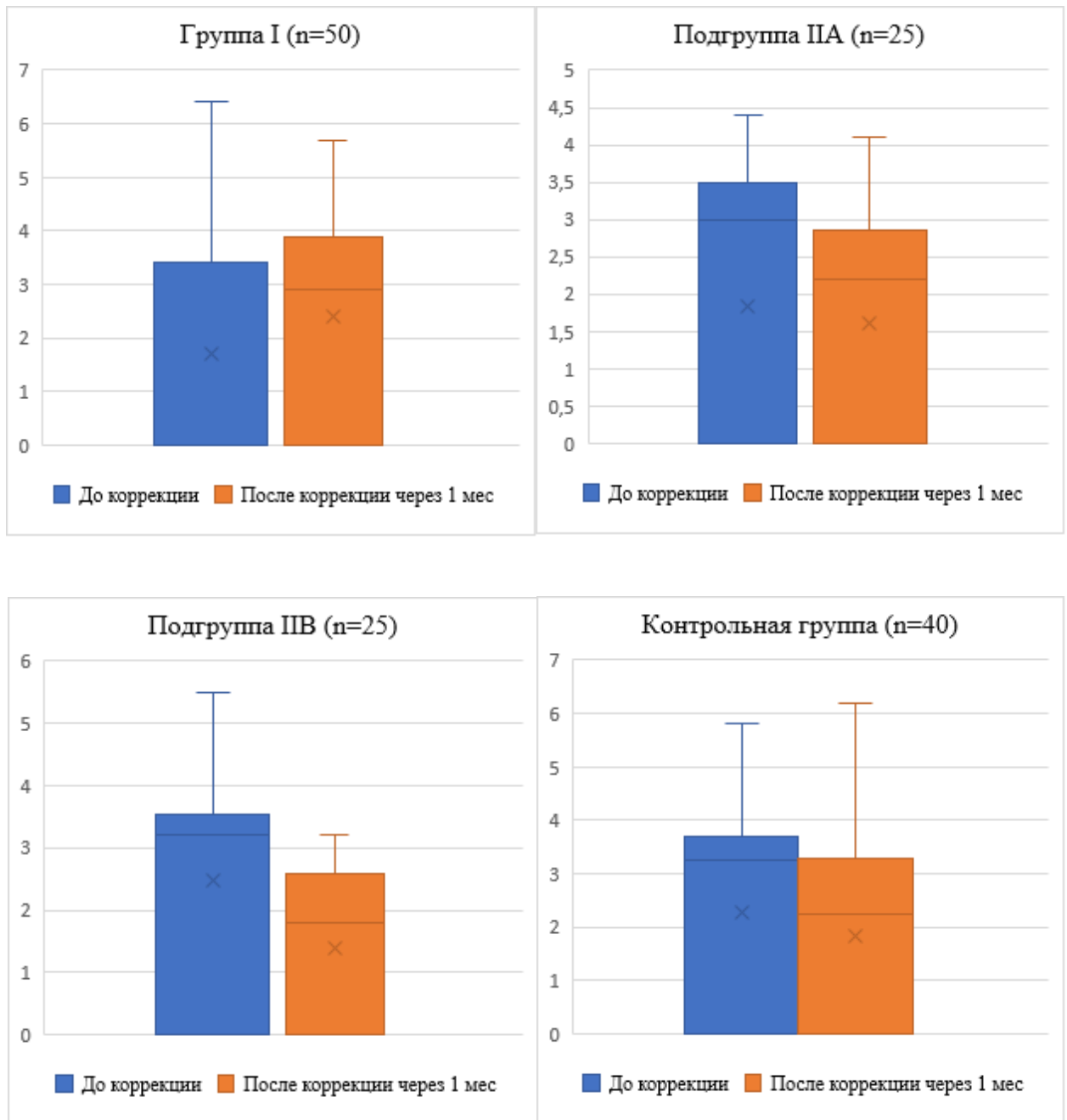


Рисунок 17 - Динамика количественного состава *Staphylococcus* spp. во влагалище до проведенного лечения и спустя 1 месяц в исследуемых группах (Lg_{10} в ГЭ/мл).

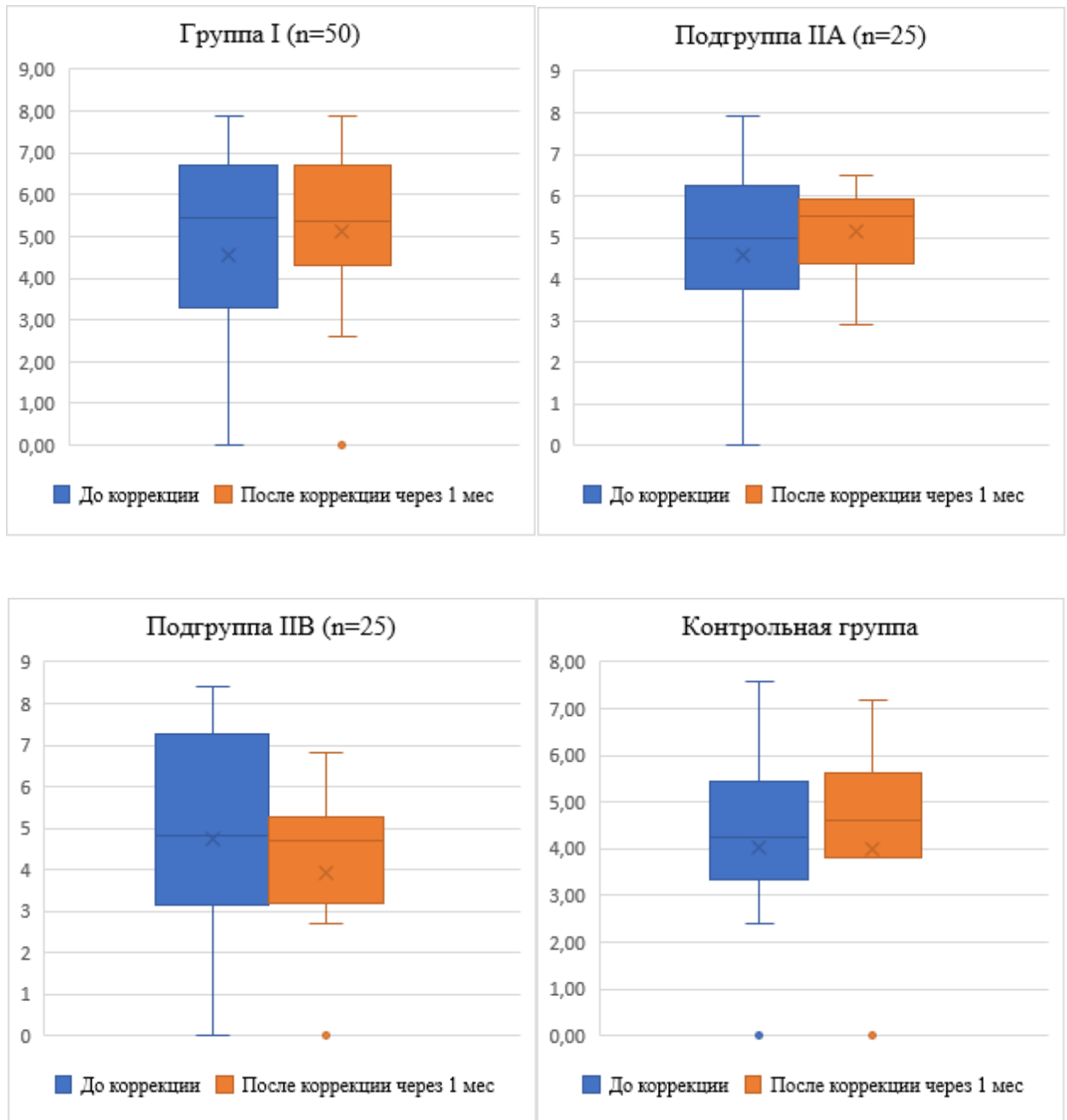


Рисунок 18 - Динамика количественного состава *P. bivia*, *G.vaginalis*, *Porphyromonas* spp. во влагалище до проведенного лечения и спустя 1 месяц в исследуемых группах (Lg10 в ГЭ/мл).

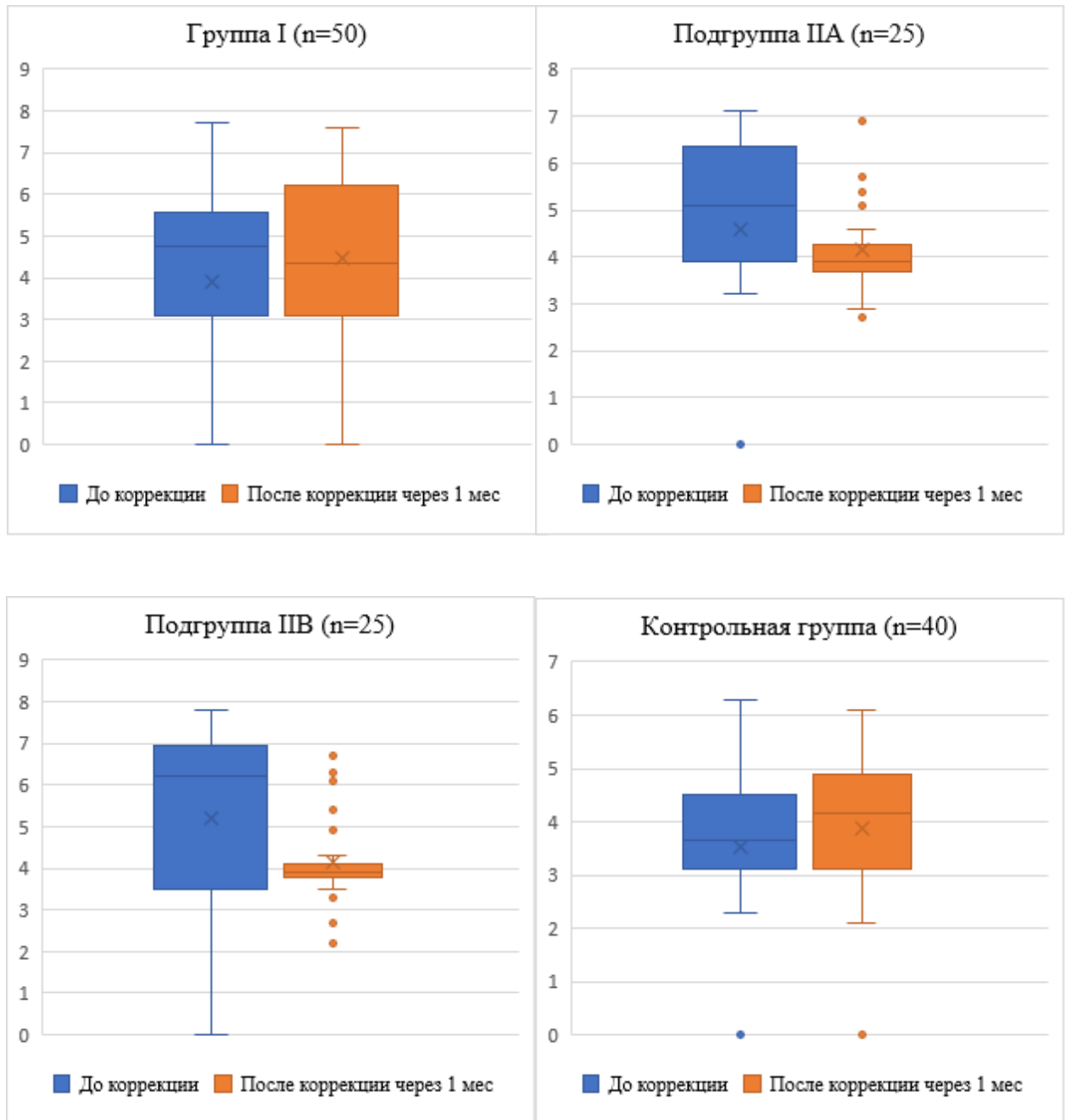


Рисунок 19 - Динамика количественного состава *Eubacterium* spp. во влагалище до проведенного лечения и спустя 1 месяц в исследуемых группах (Lg10 в ГЭ/мл).

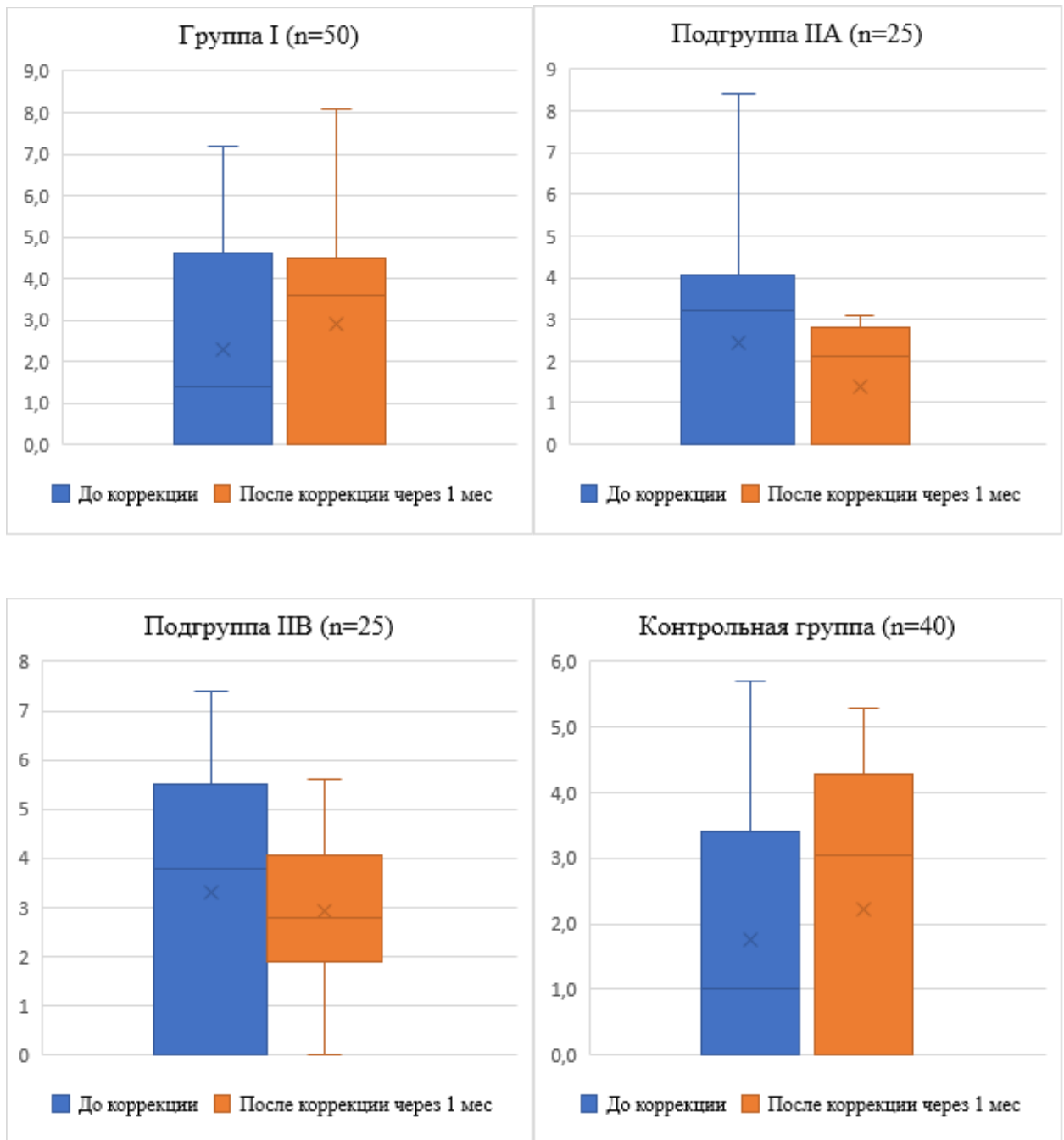


Рисунок 20 - Динамика количественного состава *Megasphaera* spp., *Veillonella* spp., *Dialister* spp. во влагалище до проведенного лечения и спустя 1 месяц в исследуемых группах (Lg10 в ГЭ/мл).

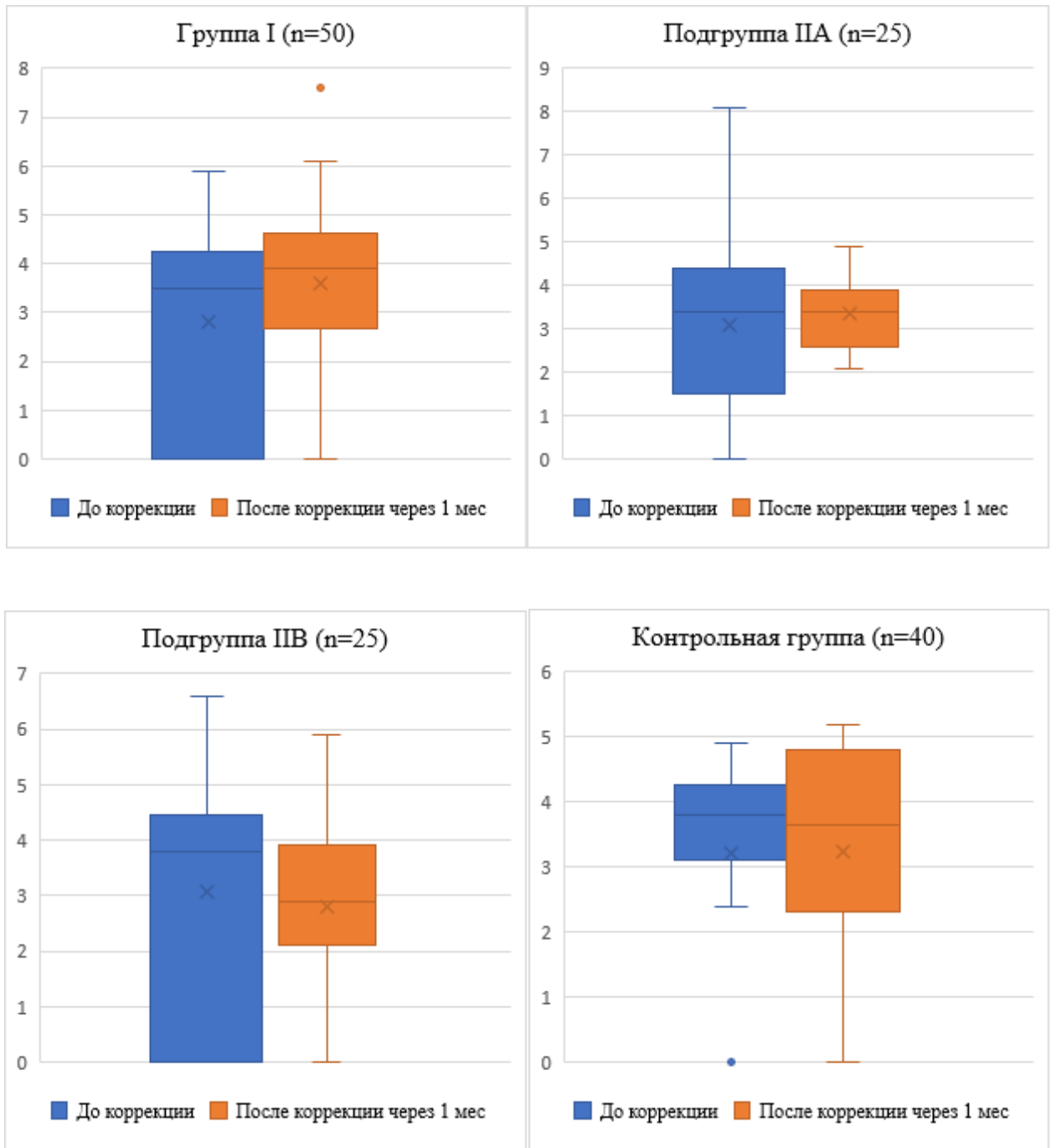


Рисунок 21 - Динамика количественного состава *Lachnobacterium* spp., *Clostridium* spp. во влагалище до проведенного лечения и спустя 1 месяц в исследуемых группах (Lg_{10} в ГЭ/мл).

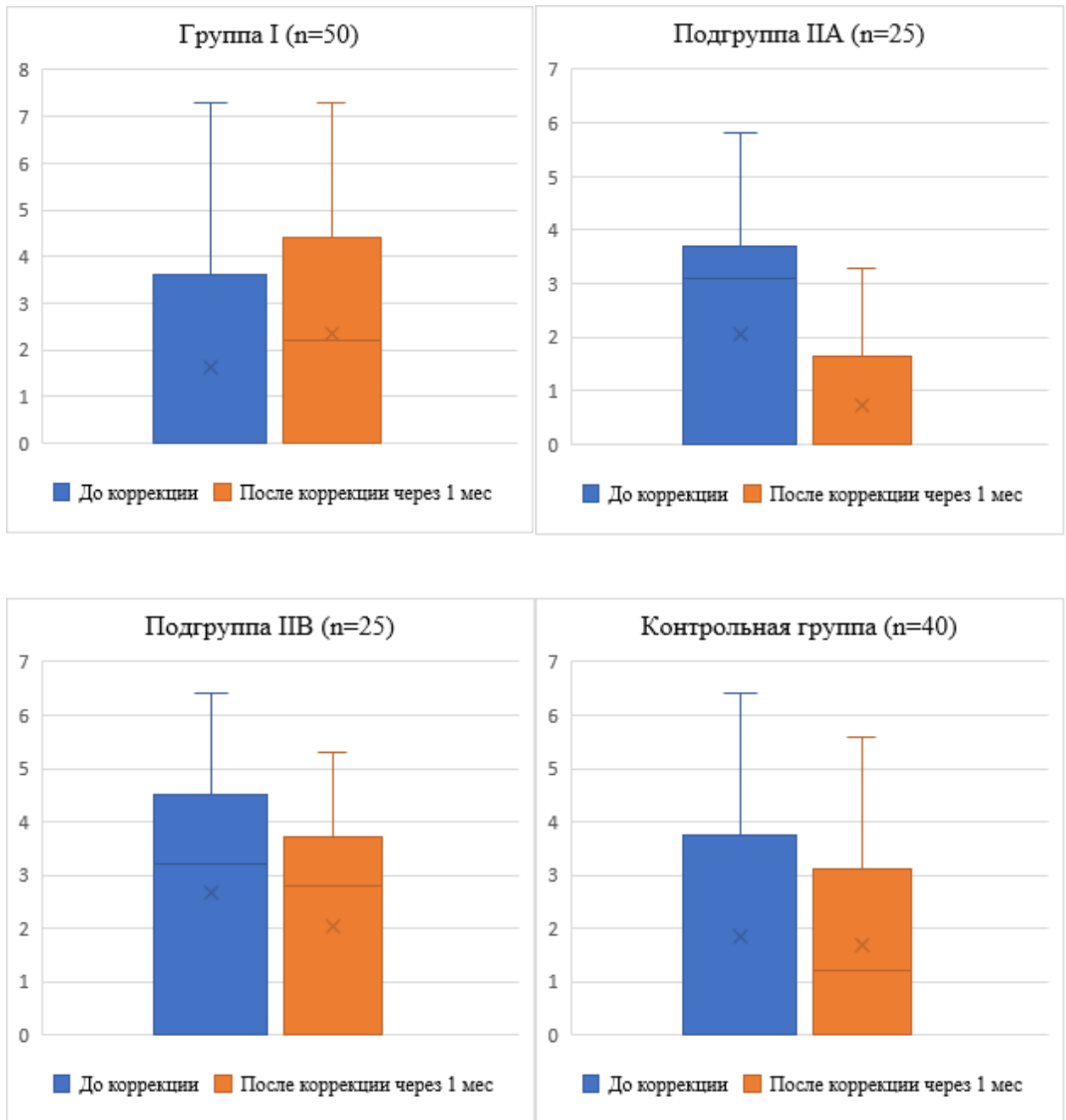


Рисунок 22 - Динамика количественного состава *Corynebacterium* spp., *Mobiluncus* spp. во влагалище до проведенного лечения и спустя 1 месяц в исследуемых группах (Lg_{10} в ГЭ/мл).

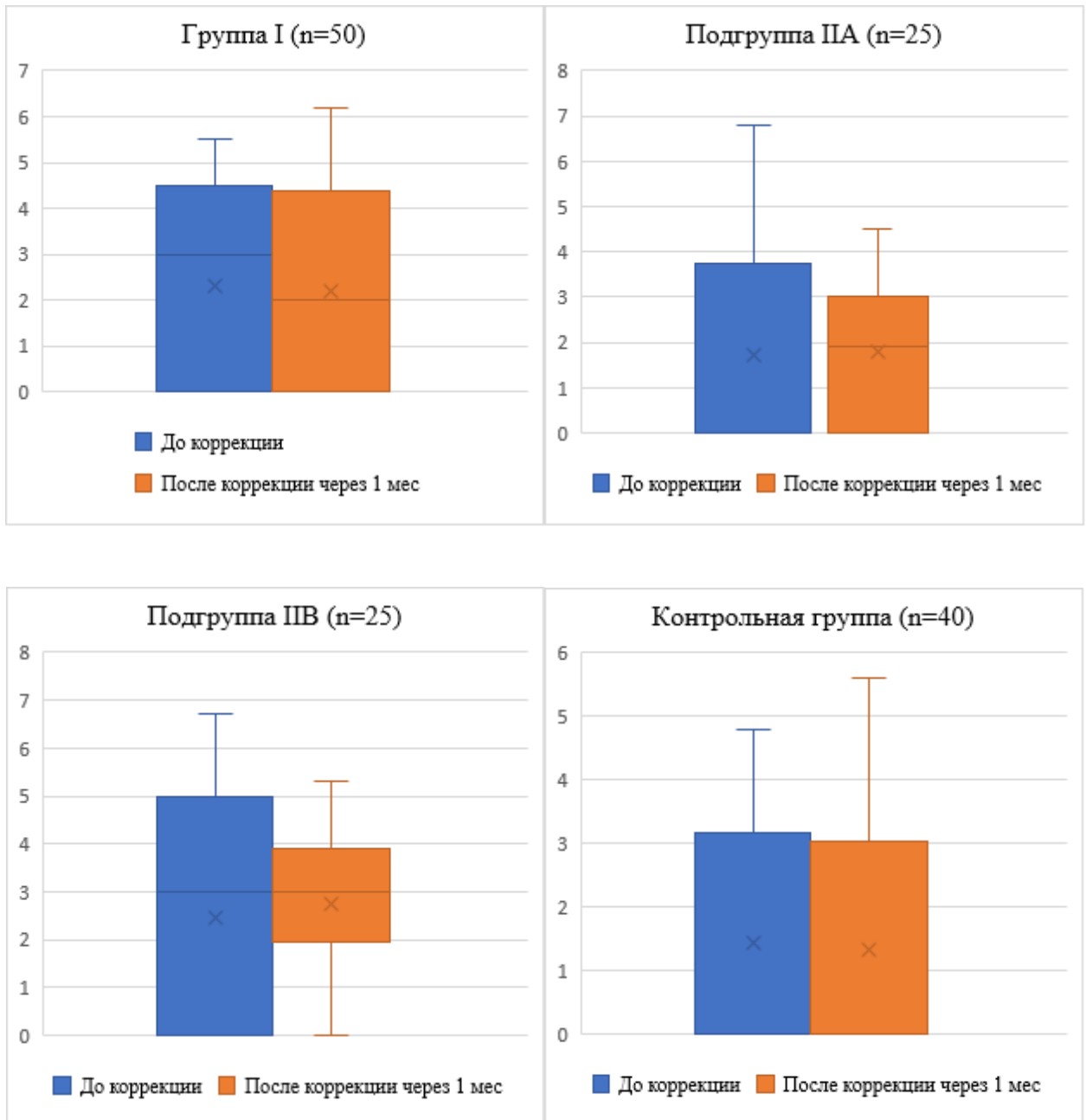


Рисунок 23 - Динамика количественного состава *Peptostreptococcus* spp. во влагалище до проведенного лечения и спустя 1 месяц в исследуемых группах (Lg_{10} в ГЭ/мл).

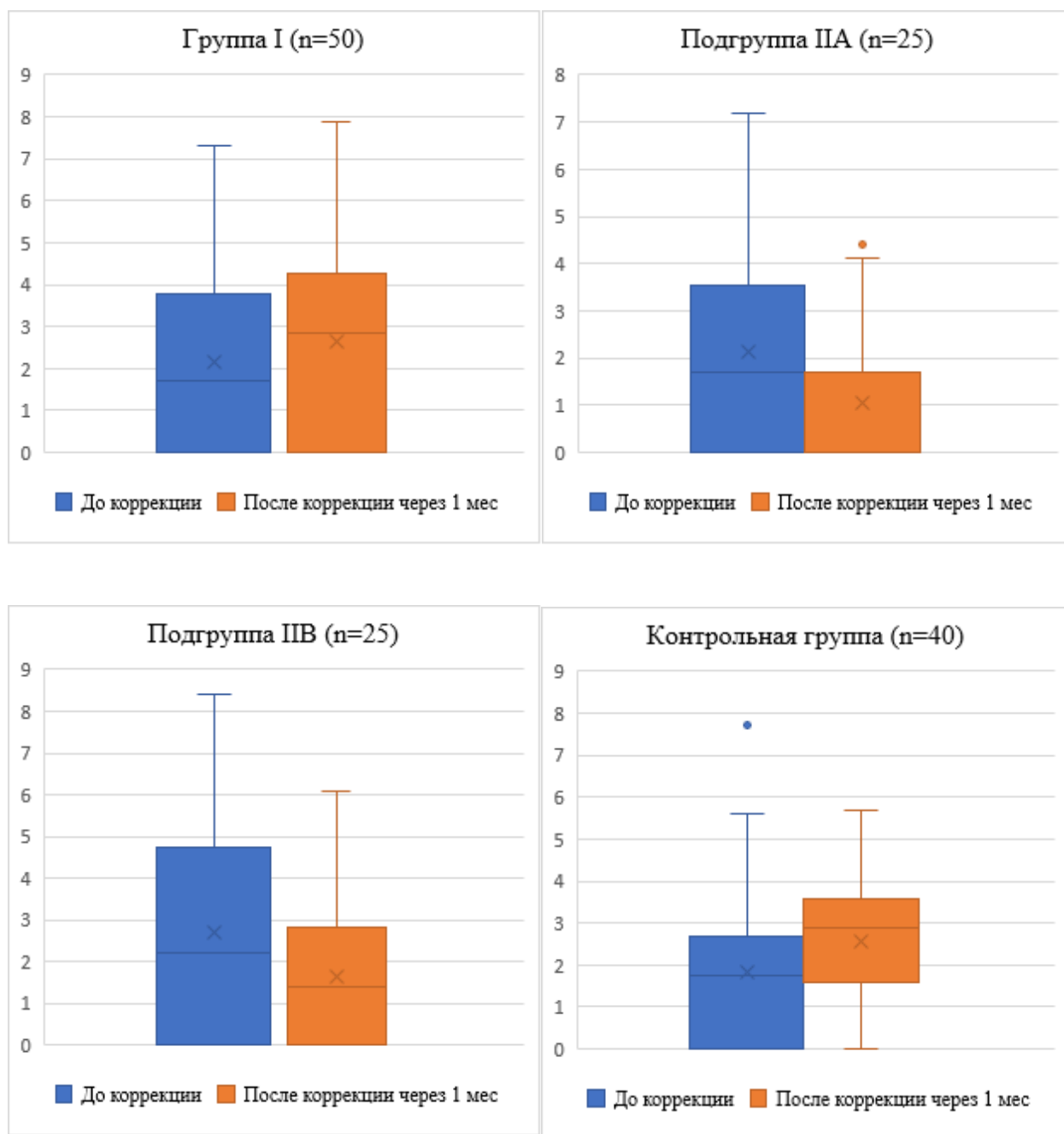


Рисунок 24 - Динамика количественного состава *A.vaginae* во влагалище до проведенного лечения и спустя 1 месяц в исследуемых группах (Lg_{10} в ГЭ/мл).

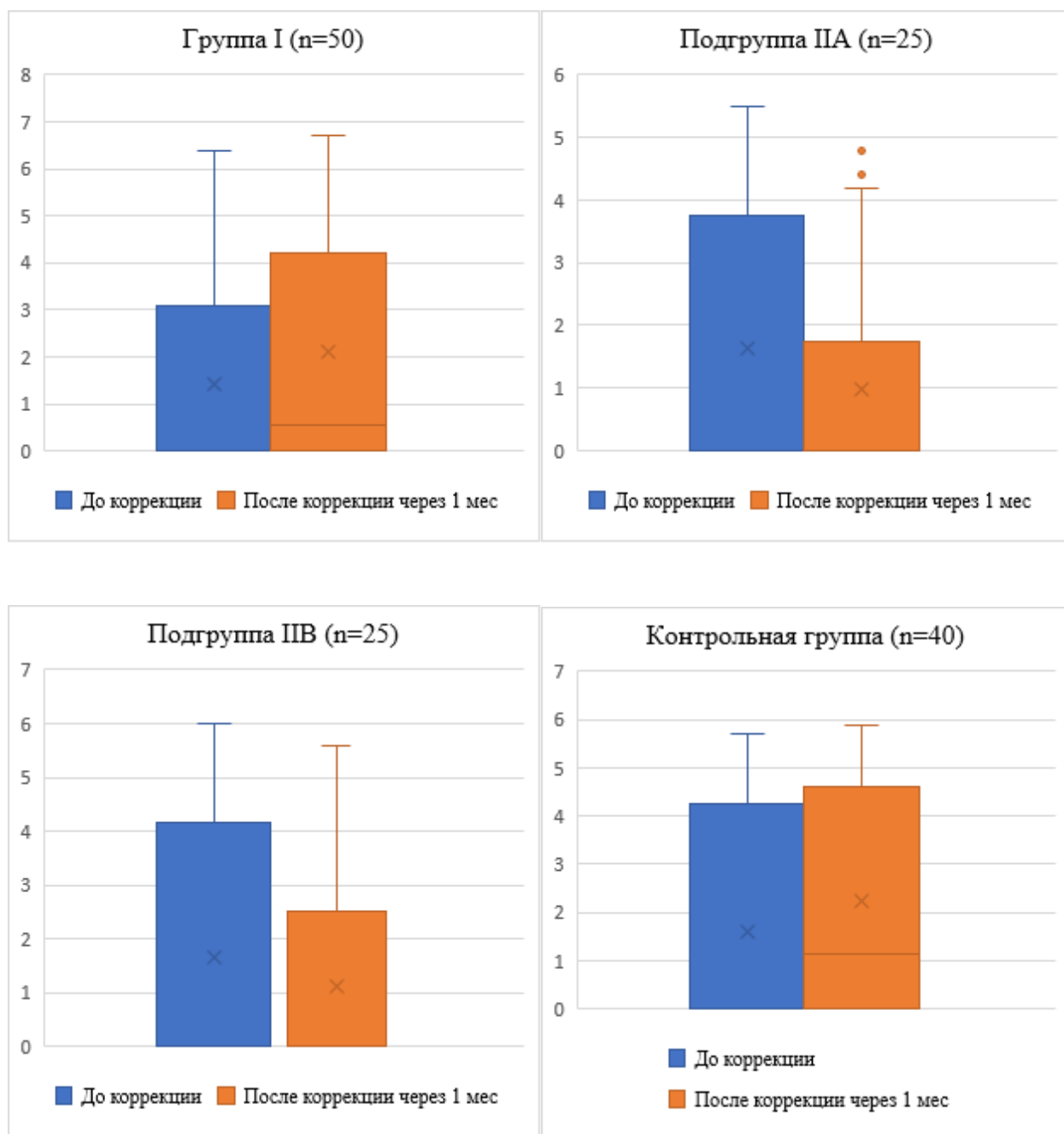


Рисунок 25 - Динамика количественного состава *Candida* spp. во влагалище до проведенного лечения и спустя 1 месяц в исследуемых группах (Lg_{10} в ГЭ/мл).

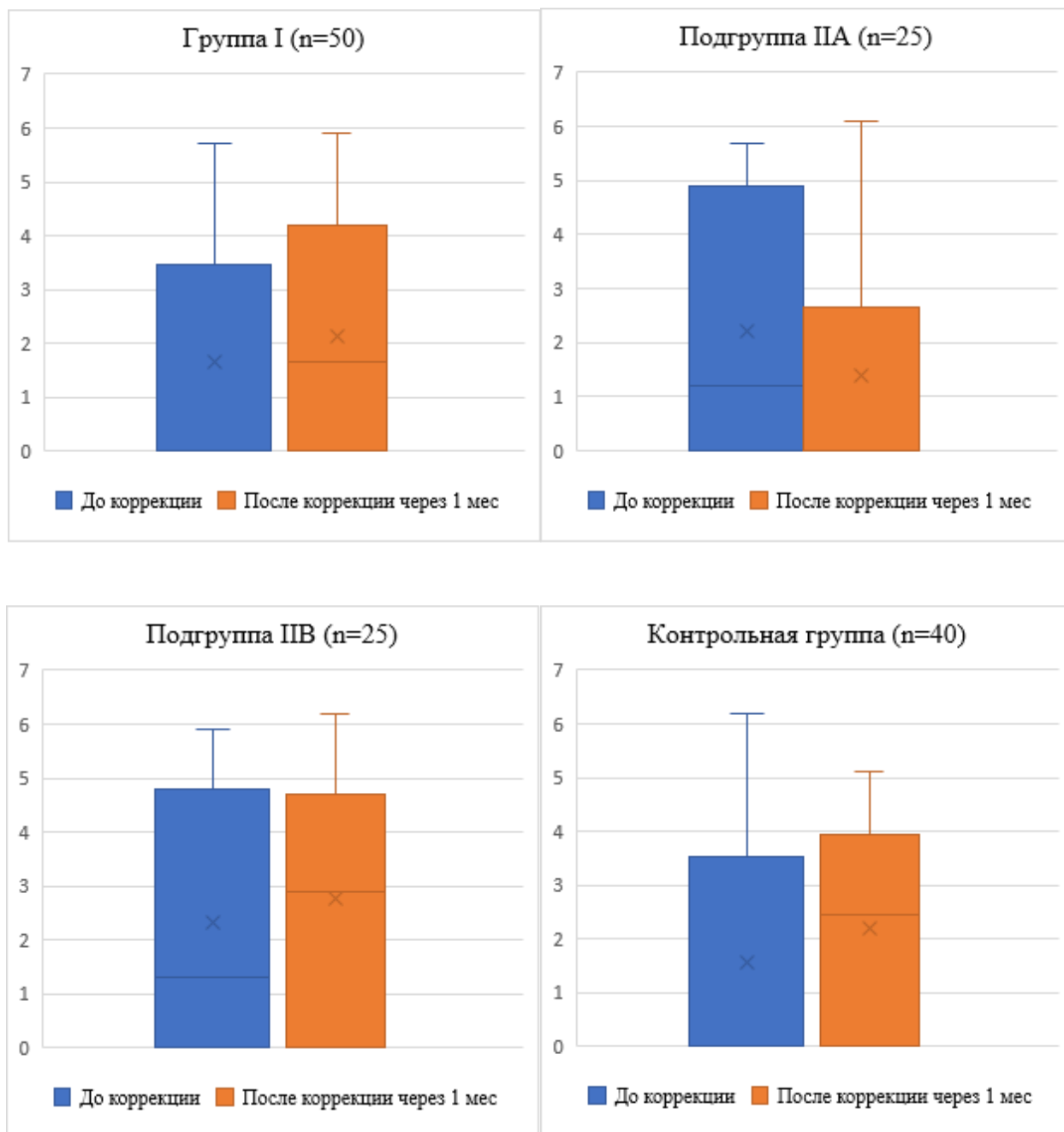


Рисунок 26 - Динамика количественного состава *Ureaplasma spp.* во влагалище до проведенного лечения и спустя 1 месяц в исследуемых группах (Lg10 в ГЭ/мл).

ПРИЛОЖЕНИЕ 2.

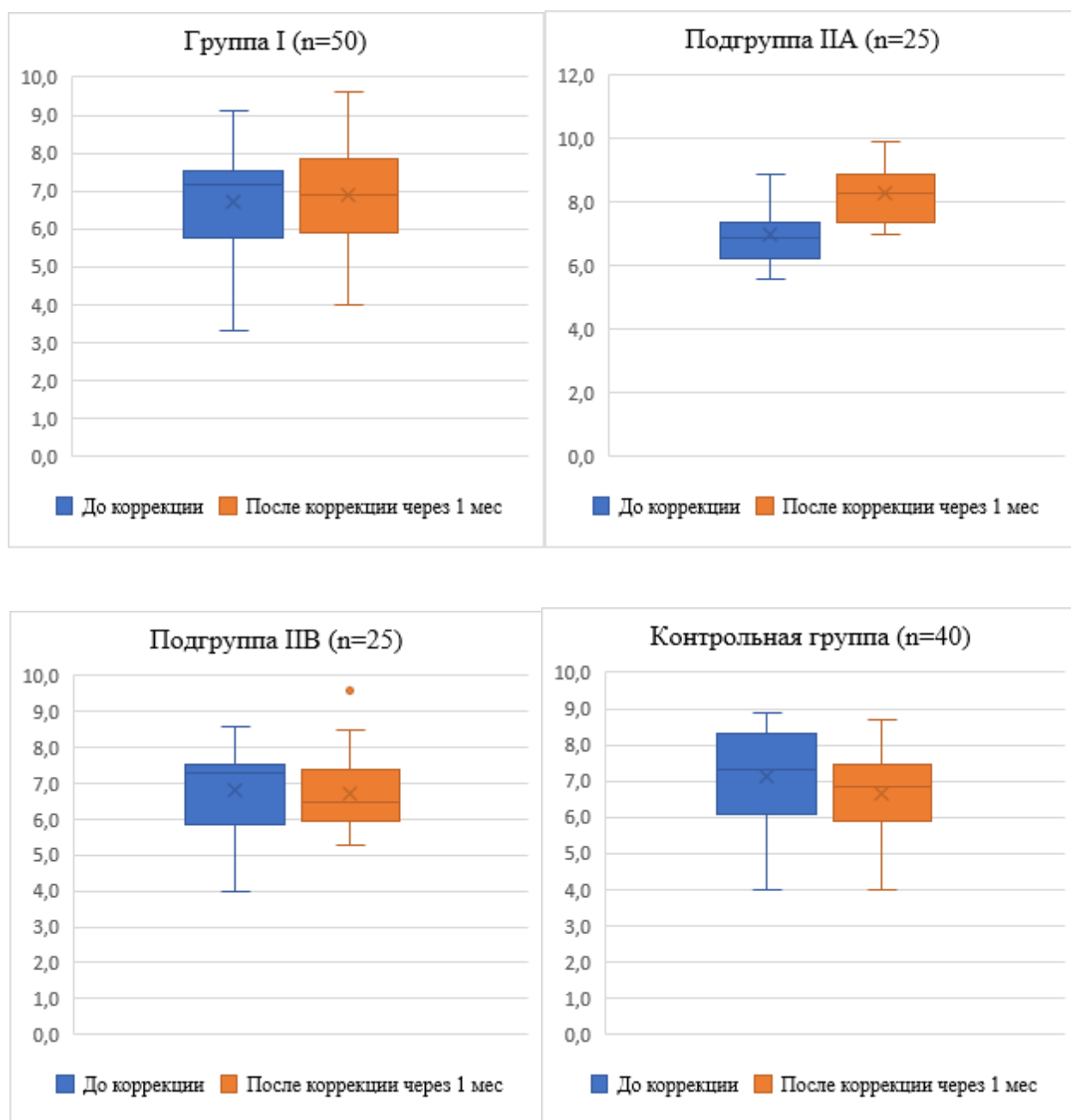


Рисунок 27 - Динамика количественного состава *Lactobacillus* spp. в толстой кишке до и через 1 мес. после лечения в исследуемых группах (Lg_{10} в ГЭ/мл).

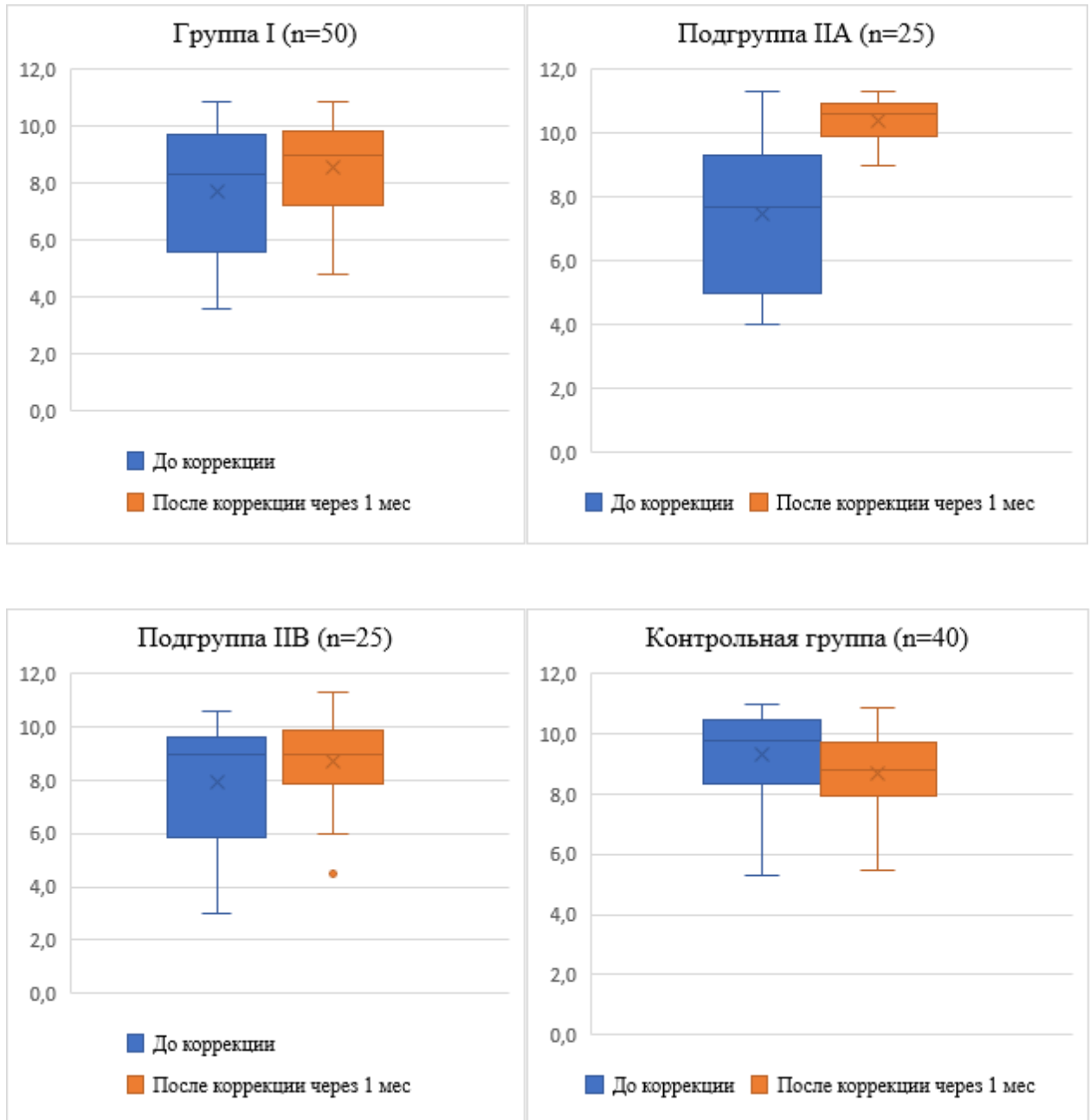


Рисунок 28 - Динамика количественного состава *Bifidobacterium* spp. в толстой кишке до и через 1 мес. после лечения в исследуемых группах ($Lg10$ в ГЭ/мл).

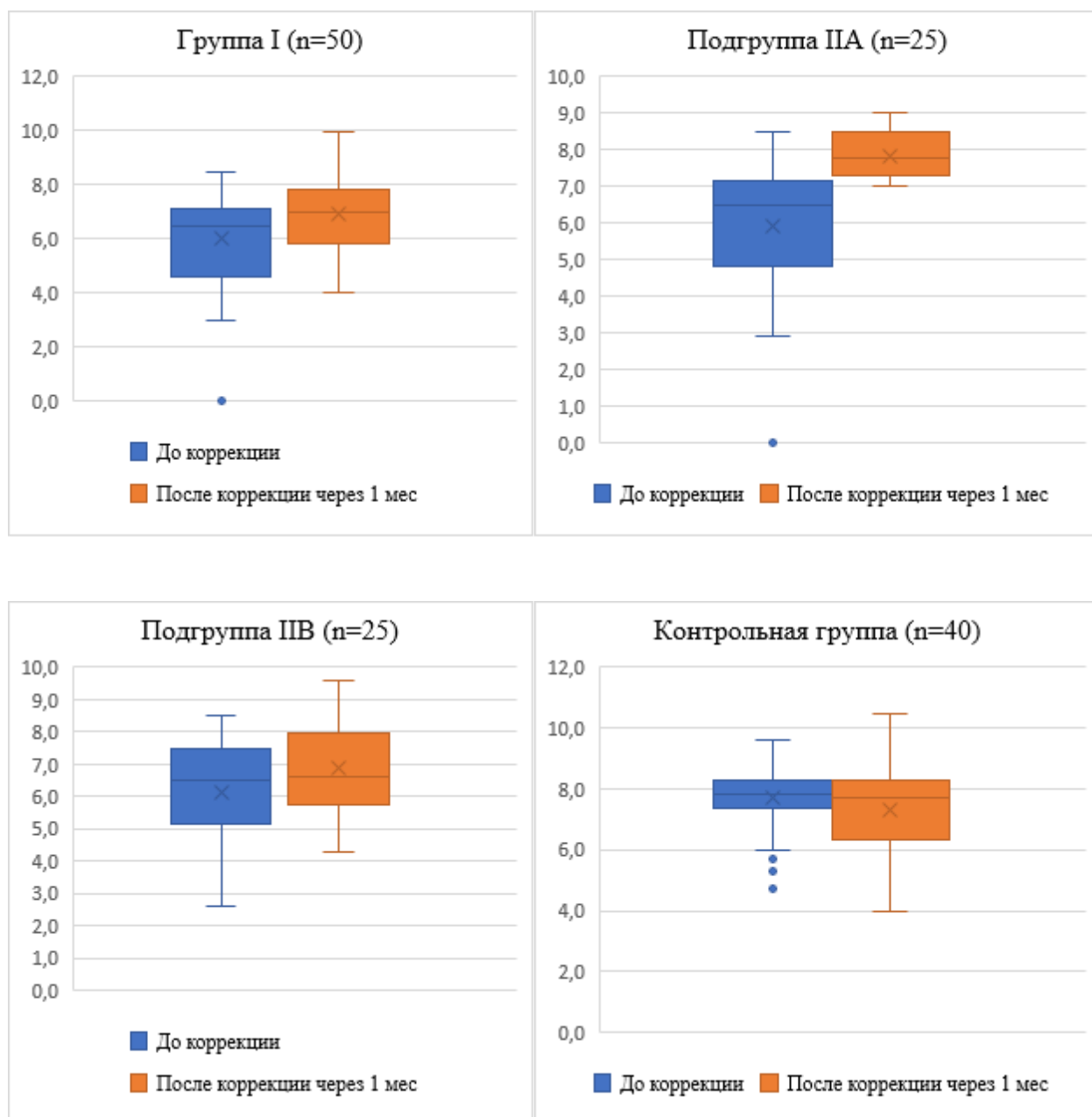


Рисунок 29 - Динамика количественного состава *Escherichia coli* в толстой кишке до и через 1 мес. после лечения в исследуемых группах (Lg10 в ГЭ/мл).

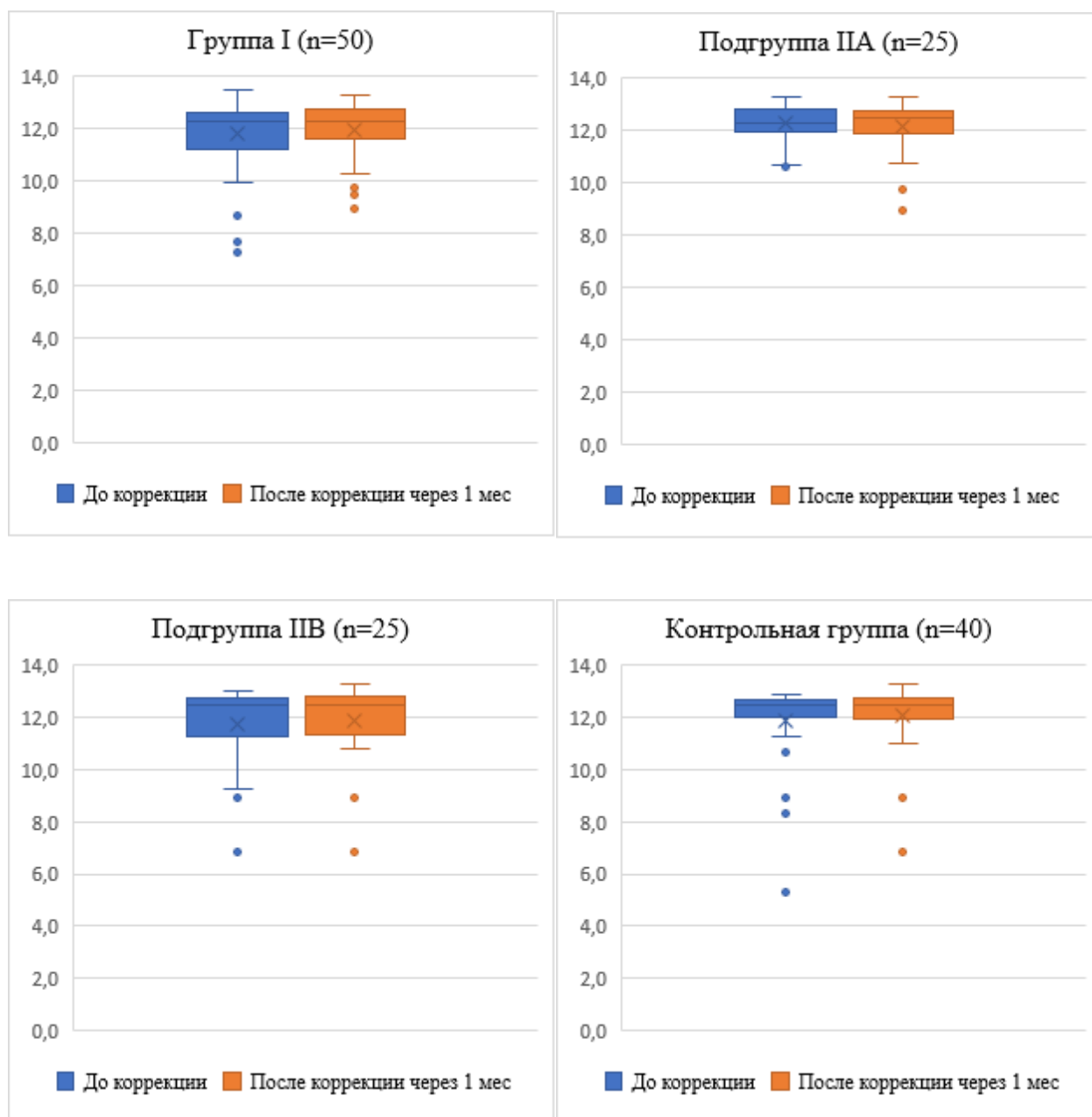


Рисунок 30 - Динамика количественного состава *Bacteroides fragilis* group в толстой кишке до и через 1 мес. после лечения в исследуемых группах (Lg_{10} в ГЭ/мл).

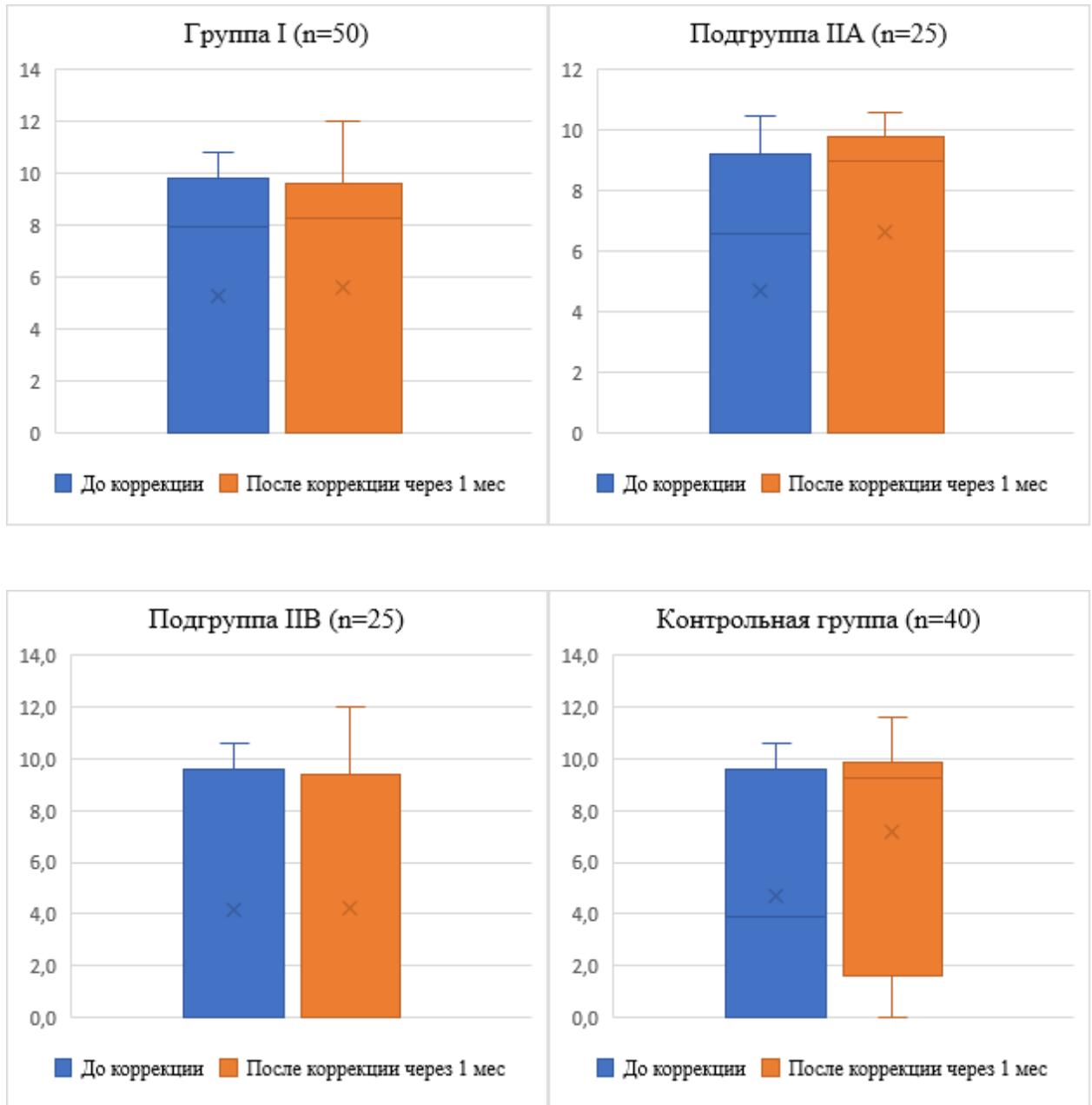


Рисунок 31 - Динамика количественного состава *Bacteroides thetaiotaomicron* в толстой кишке до и через 1 мес. после лечения в исследуемых группах (Lg10 в ГЭ/мл).

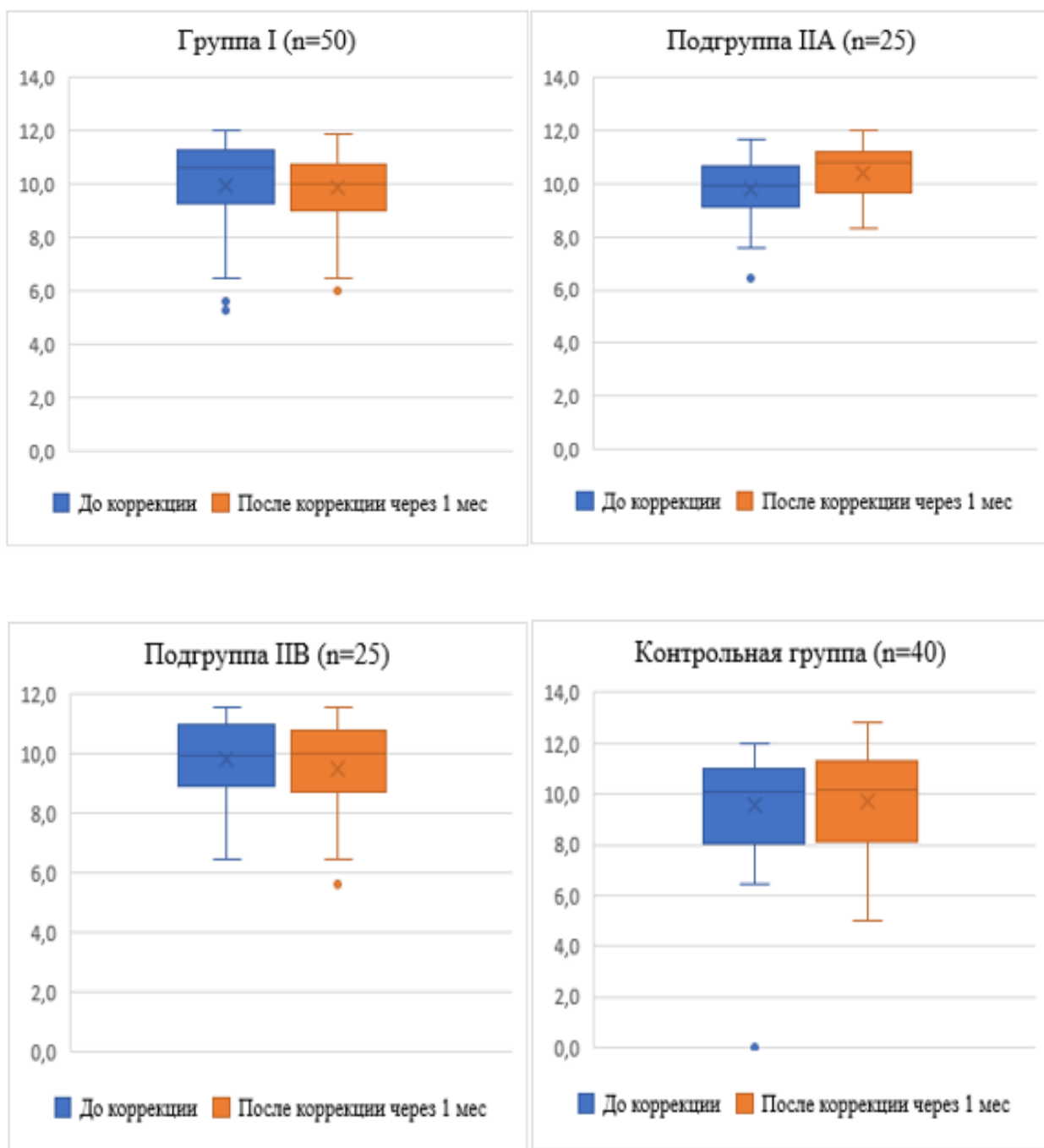


Рисунок 32 - Динамика количественного состава *Faecalibacterium prausnitzii* в толстой кишке до и через 1 мес. после лечения в исследуемых группах (Lg10 в ГЭ/мл).

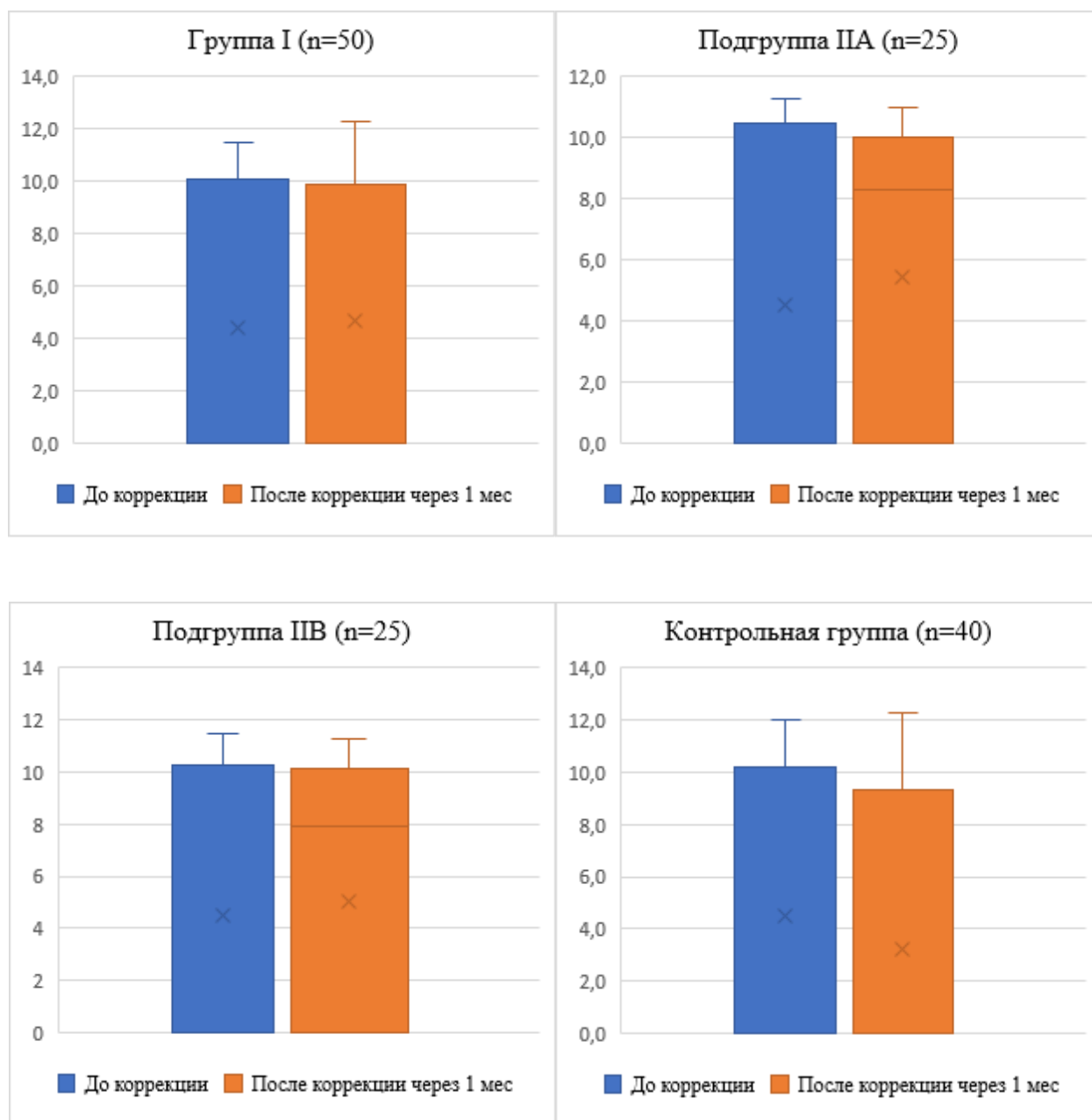


Рисунок 33 - Динамика количественного состава *Akkermansia muciniphila* в толстой кишке до и через 1 мес. после лечения в исследуемых группах (Lg10 в ГЭ/мл).

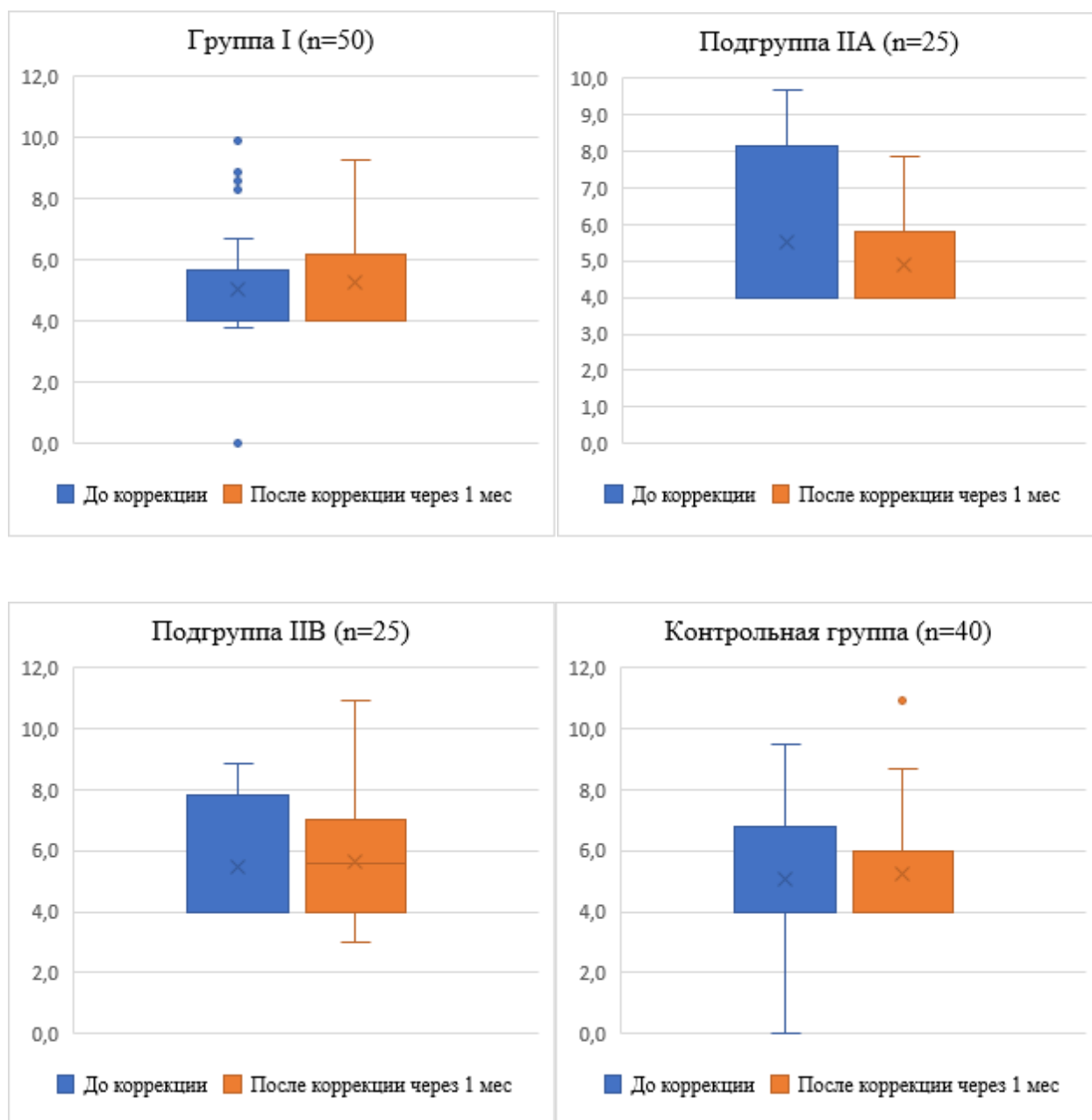


Рисунок 34 - Динамика количественного состава *Enterococcus* spp. в толстой кишке до и через 1 мес. после лечения в исследуемых группах (Lg10 в ГЭ/мл).

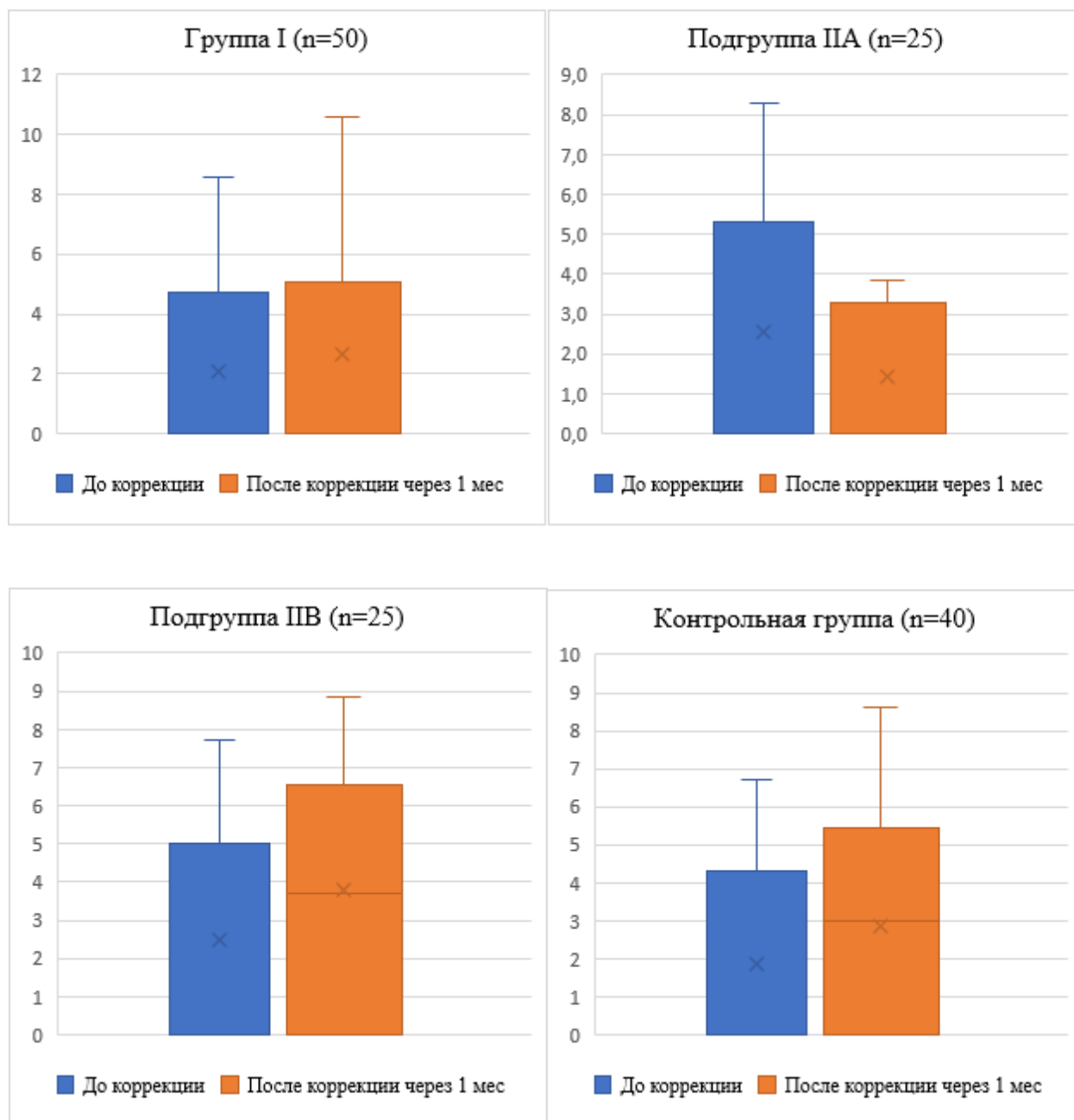


Рисунок 35 - Динамика количественного состава *Proteus vulgaris* / *Proteus mirabilis* в толстой кишке до и через 1 мес. после лечения в исследуемых группах (Lg_{10} в ГЭ/мл).

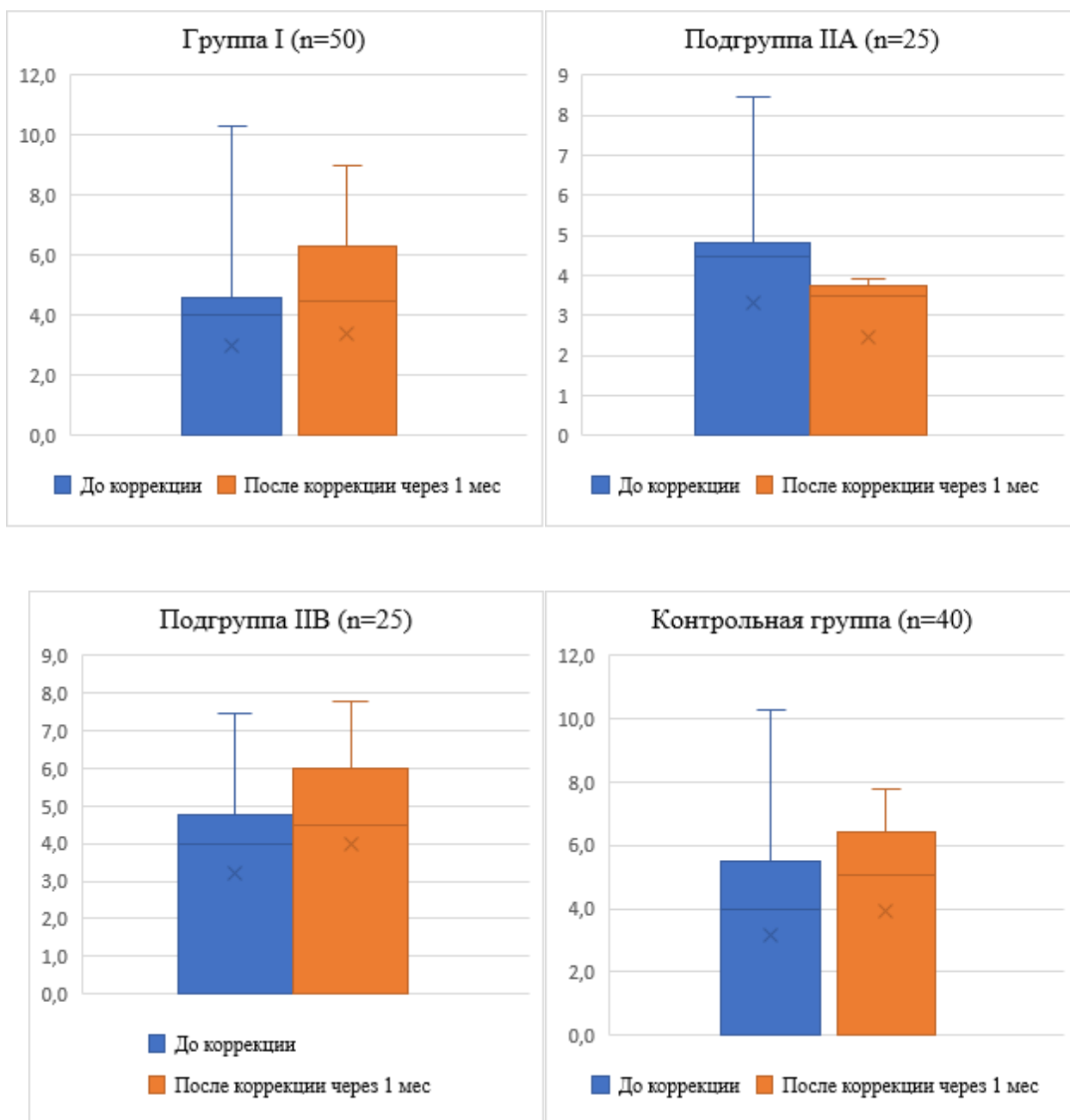


Рисунок 36 - Динамика количественного состава *Citrobacter* spp. / *Enterobacter* spp. в толстой кишке до и через 1 мес. после лечения в исследуемых группах (Lg10 в ГЭ/мл).

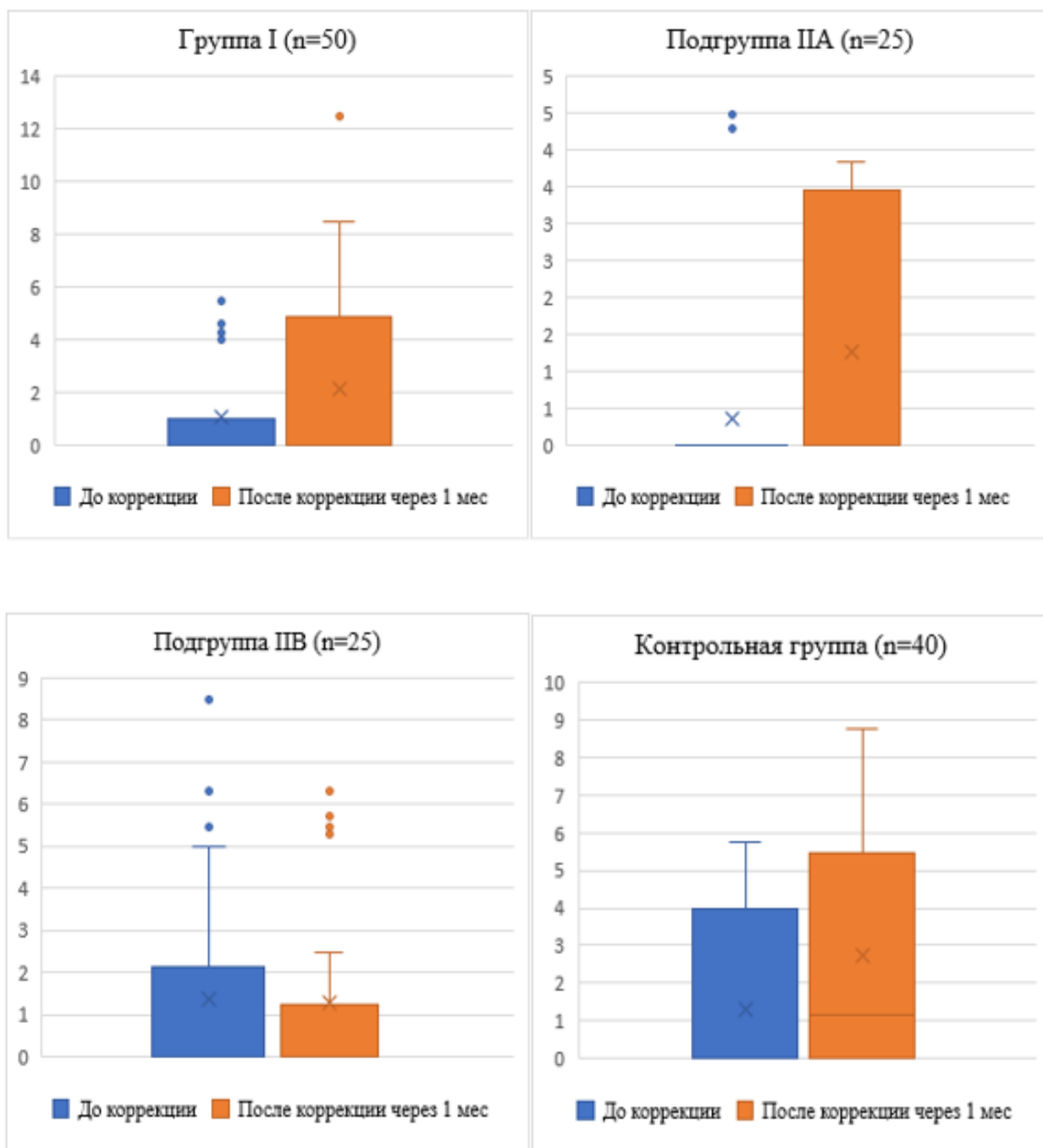


Рисунок 37 - Динамика количественного состава *Candida* spp. в толстой кишке до и через 1 мес. после лечения в исследуемых группах (Lg_{10} в ГЭ/мл).

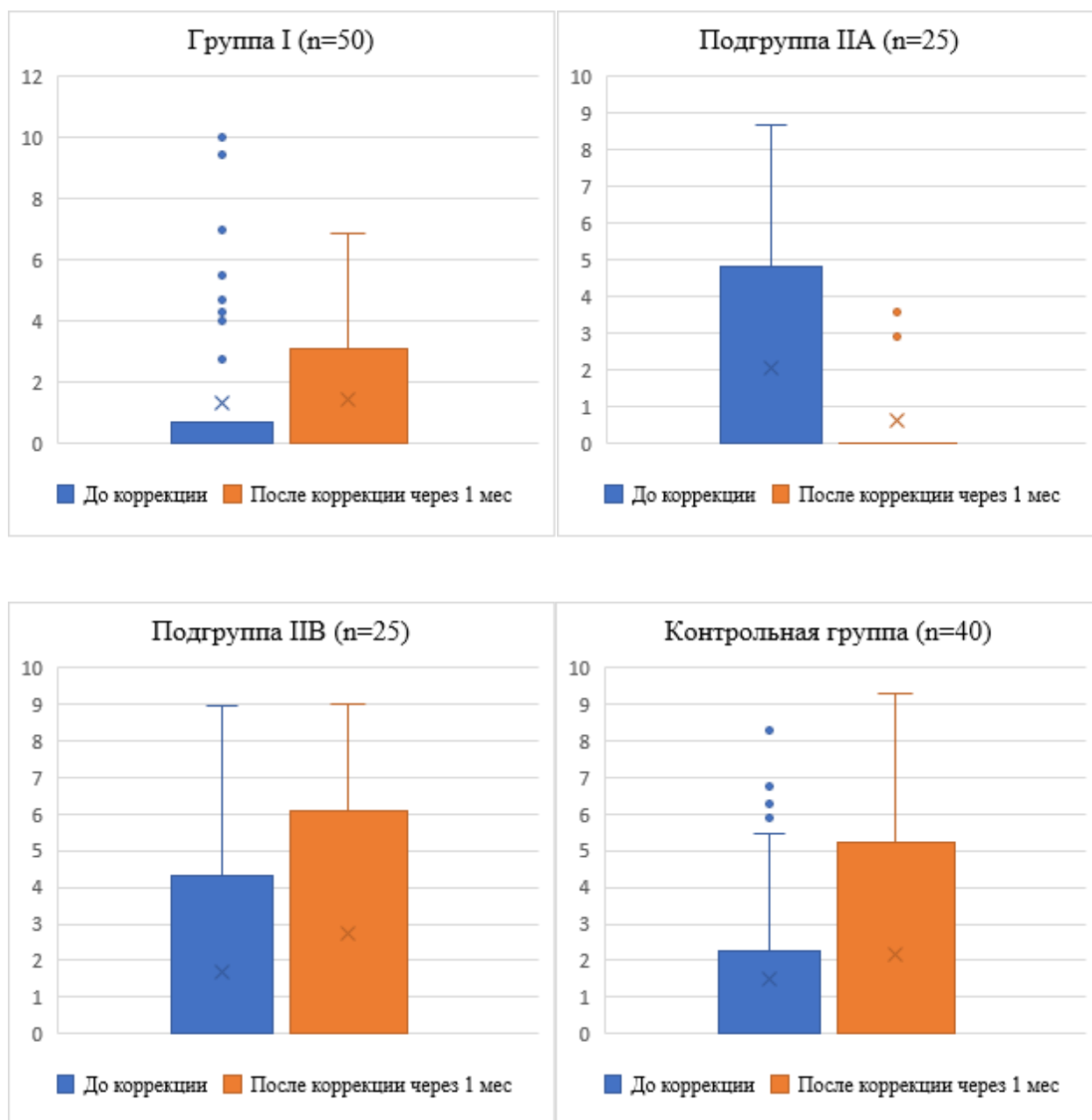


Рисунок 38 - Динамика количественного состава *Clostridium difficile* в толстой кишке до и через 1 мес. после лечения в исследуемых группах (Lg_{10} в ГЭ/мл).

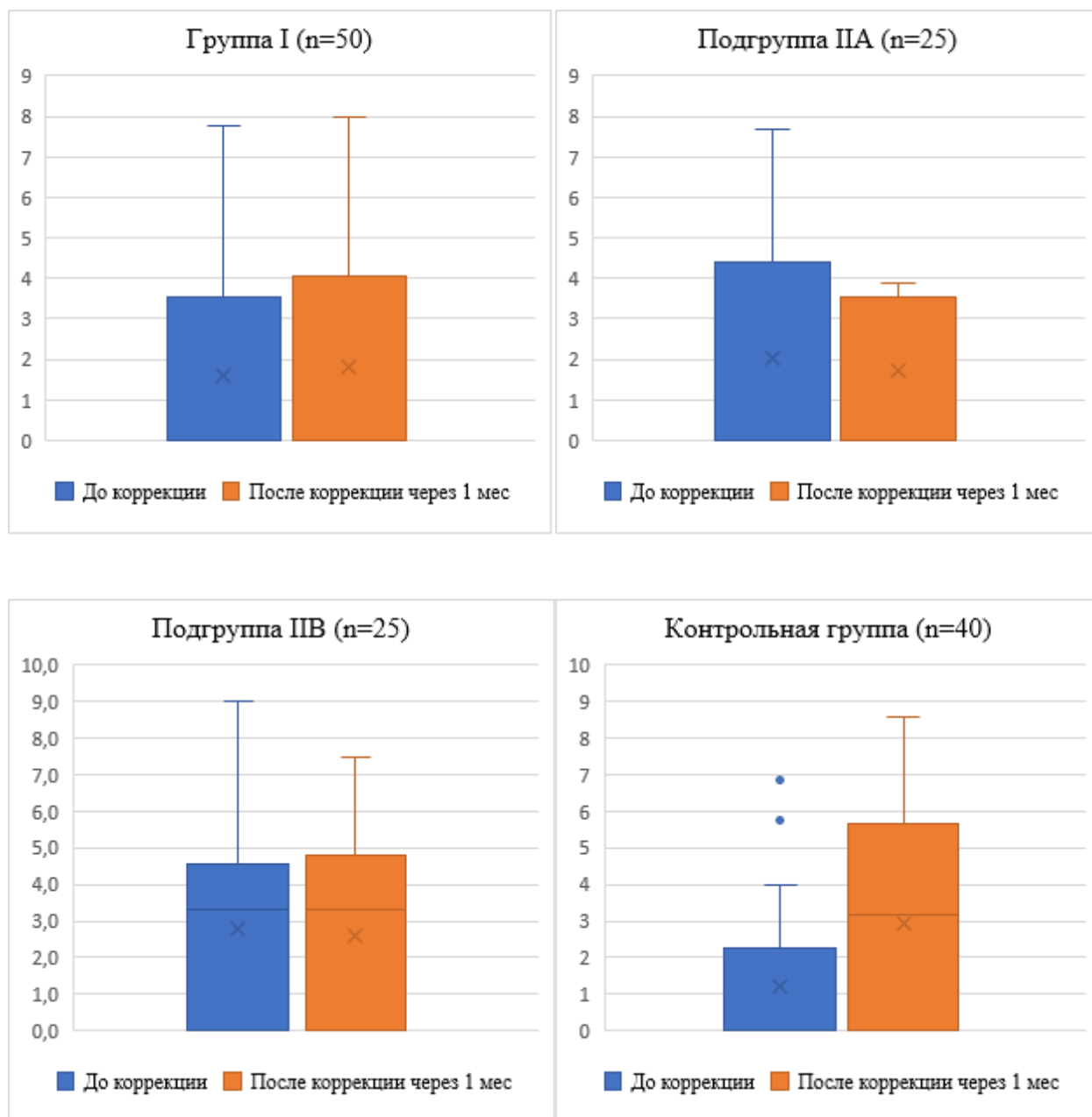


Рисунок 39 - Динамика количественного состава *Clostridium perfringens* в толстой кишке до и через 1 мес. после лечения в исследуемых группах (Lg10 в ГЭ/мл).

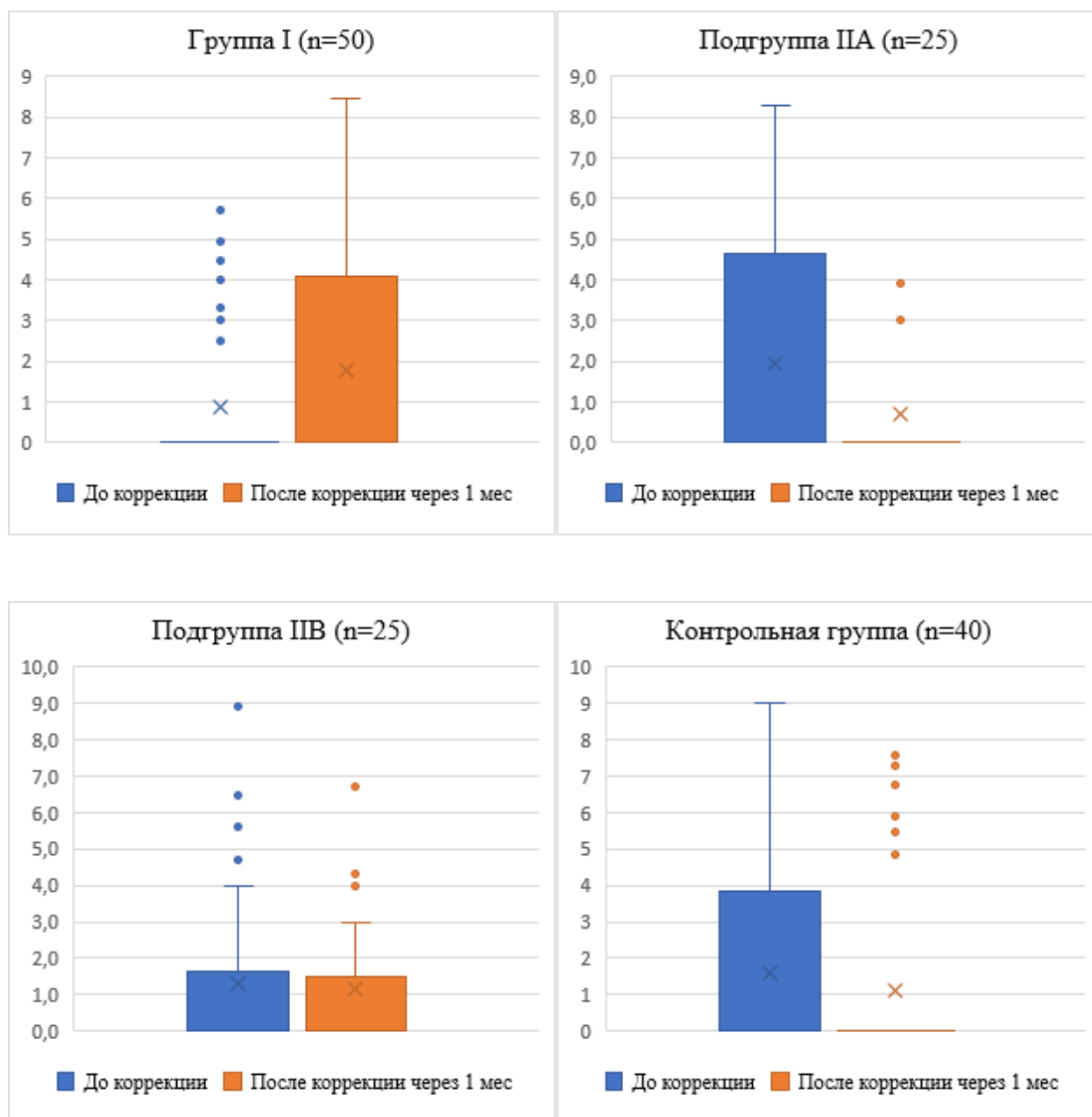


Рисунок 40 - Динамика количественного состава *Klebsiella pneumoniae* в толстой кишке до и через 1 мес. после лечения в исследуемых группах (Lg_{10} в ГЭ/мл).

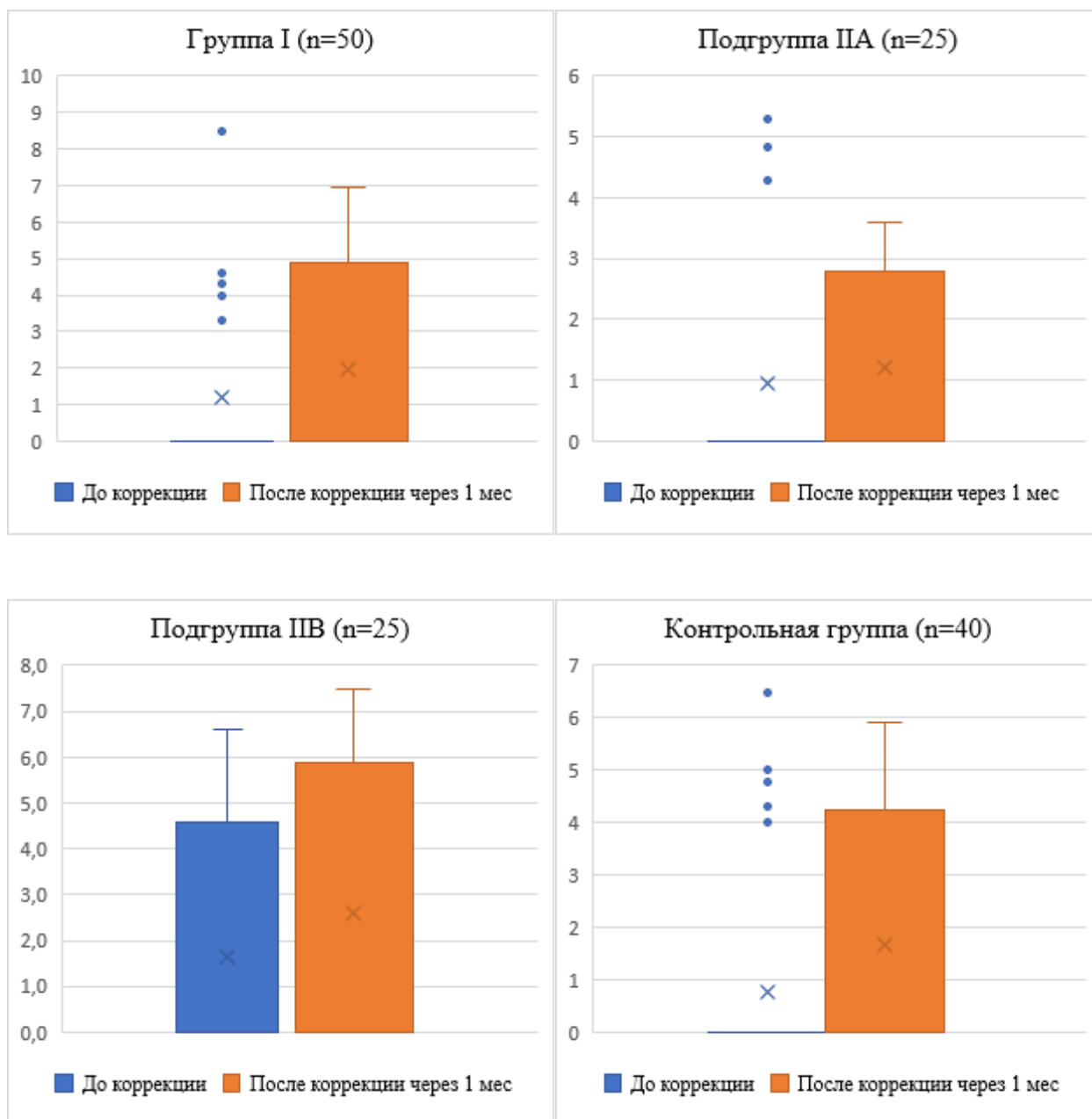


Рисунок 41 - Динамика количественного состава *Staphylococcus aureus* в толстой кишке до и через 1 мес. после лечения в исследуемых группах (Lg_{10} в ГЭ/мл).

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. – DOI 10.37882/2223-2966.2020.11.29.**
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. – DOI 10.37882/2223-2966.2021.01.27.**
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. 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).**
5. **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.**

6. Винникова, С. В. Влагалищная и кишечная микробиота при инфицированном выкидыше / Н. Н. Рухляда, Л. Ш. Цечоева, С. В. Винникова [и др.] // Джанелидзеовские 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.

7. 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: ссылка на страницу с тезисом, своб. <https://kmu.itmo.ru/digests/article/3549>

8. Винникова, С. В. 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», Санкт-Петербург, 10–12 февраля 2022 года. – Москва: Редакция журнала StatusPraesens, 2022. – С. 12-13.

9. Винникова, С. В. Этиологическая диагностика неразвивающейся беременности I триместра / Е. И. Новиков, Л. Ш. Цечоева, Е. И. Сурминов, А. И. Коптелова, С. В. Винникова, Е. А. Гринь // Джанелидзеовские 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.

10. Винникова, С. В. Влагалищная микробиота при инфицированном выкидыше / Н. Н. Рухляда, Л. Ш. Цечоева, С. В. Винникова // Джанелидзеовские 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.

11. Винникова, С. В. 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.

12. Винникова, С. В. 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.

13. 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.

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

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

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Ig	– Иммуноглобулин
LPS	– Липополисахарид
AB	– Аэробный вагинит
AD	– Аэробный дисбиоз
АнД	– Анаэробный дисбиоз
BB	– Бактериальный вагиноз
BMC	– Внутриматочная спираль
ГЭ/мл	– Геномный эквивалент в 1 мл исследуемого материала
ДИ	– Доверительный интервал
ЖКТ	– Желудочно-кишечный тракт
ИВ	– Инфицированный выкидыш
ИЛ/Л	– 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
М - флора	– Мукозная флора
МБП	– Монобиотический препарат
МТКК	– Микробно–тканевой комплекс кишечника
НБ	– Неразвивающаяся беременность
П - флора	– Просветная флора
П/зр	– В поле зрения
П/п	– Поперечный палец
ППЯ	– Погибшее плодное яйцо

ПЦР	– Полимеразная цепная реакция
ПЦР-РВ	– Полимеразная цепная реакция в режиме реального времени
СОЭ	– Скорость оседания эритроцитов
СРБ	– С-реактивный белок
СРК	– Синдром раздраженного кишечника
УЗИ	– Ультразвуковое исследование
УПБ	– Условно–патогенные бактерии
УПМ	– Условно–патогенные микроорганизмы
УПЭ	– Условно–патогенные энтеробактерии
ФП	– Функциональное питание
ЧГПВ	– Частично гидролизованные пищевые волокна

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Акинъшина, А. И. Перспективы использования методов коррекции микробиоты при терапии воспалительных заболеваний кишечника / А. И. Акинъшина, Д. В. Смирнова, А. В. Загайнова [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2019. – Т. 29. – № 2. – С. 12-22. – DOI 10.22416/1382-4376-2019-29-2-12-22. – EDN ZGXUIP.
2. Аксентьева, А. В. Изменения в системе гемостаза у женщин репродуктивного возраста после применения антипрогестинов с целью прерывания маточной беременности на ранних сроках / А. В. Аксентьева, Н. Н. Буслаева, Н. С. Плотников, Е. А. Иванова // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2015. – № 2. – С. 76-77. – EDN WHHRID.
3. Алешкин, А. В. 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. – EDN UGTLUN.
4. Анкирская, А. С. Интегральная оценка состояния микробиоты влагалища. Диагностика оппортунистических вагинитов / А. С. Анкирская, В. В. Муравьева // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2020. – Т. 8. – № 1(27). – С. 69-76. – DOI 10.24411/2303-9698-2020-11009. – EDN XDKPSB.
5. Ардатская, М. Д. 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. – EDN TYRLOT.
6. Ардатская, М. Д. Роль пищевых волокон в коррекции нарушений микробиоты и поддержании иммунитета / М. Д. Ардатская // РМЖ. – 2020. – Т. 28. – № 12. – С. 24-29. – EDN RUFSUK.
7. 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. – EDN XXZYVD.
8. Ахмедов, В. А. Микробиота кишечника и критические состояния / В. А. Ахмедов, К. А. Кашева, О. В. Гаус // Медицинский алфавит. – 2020. – № 37. – С. 16-20. – DOI 10.33667/2078-5631-2020-37-16-20. – EDN VCHBDI.
 9. Баранов, И. И. Комплексный подход в коррекции дисбиотических нарушений микрофлоры влагалища / И. И. Баранов, Л. В. Тумбинская // Opinion Leader. – 2018. – № S1. – С. 54-59. – EDN WCXGRO.
 10. 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. – EDN QQVYES.
 11. 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. – DOI 10.17816/JOWD68629-36. – EDN UEGGRT.
 12. 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. – EDN UMOSRN.
 13. Бондаренко, В. М. Микробиота матери в формировании микробиоценоза новорожденного / В. М. Бондаренко, К. Р. Бондаренко, О. В. Рыбальченко [и др.]. – Санкт-Петербург: Общество с ограниченной ответственностью "Издательство "СпецЛит", 2018. – 150 с. – ISBN 978-5-299-00889-0. – EDN YNHVBB.
 14. Брагина, Т. В. Клинико-диагностические и патогенетические аспекты неразвивающейся беременности / Т. В. Брагина, Ю. А. Петров, И. Г. Арндт [и др.] // Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2020. – Т. 22. – № 10. – С. 6-9. – DOI 10.26787/nydha-2686-6838-2020-22-10-6-9. – EDN JZIAZZ.

15. Броновец, И. Н. Дисбактериоз кишечника: диагностика, профилактика и лечение / И. Н. Броновец // Медицинские новости. – 2016. – № 11. – С. 56-58. – EDN XAECVT.
16. 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. – EDN YQEOWJ.
17. Булгаков, С. А. Профилактика и терапия дисбиотических нарушений кишечника применением пробиотических средств / С. А. Булгаков // Фарматека. – 2015. – № 10(303). – С. 16-19. – EDN UBVILN.
18. Буштырева, И. О. Микробиом женской репродуктивной системы: вопросов больше, чем ответов / И. О. Буштырева, В. А. Буштырев, В. В. Баринаова, Н. Б. Кузнецова // Главный врач Юга России. – 2018. – № 3(62). – С. 49-52. – EDN UTZCKP.
19. Власова, М. А. Применение теста "Фемофлор-16" для оценки состояния биоценоза генитального тракта у женщин с воспалительными и пролиферативными заболеваниями шейки матки / М. А. Власова, О. В. Островская, Н. М. Ивахнишина [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2016. – № 61. – С. 90-95. – DOI 10.12737/21487. – EDN WMBRMZ.
20. Волкова, Л. В. Патоморфологические аспекты воспалительных процессов в эндометрии при неразвивающейся беременности / Л. В. Волкова // Международный журнал экспериментального образования. – 2011. – № 6. – С. 21-23. – EDN RAKWFF.
21. Ворошилина, Е. С. 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.

22. Газиева, Р. М. 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. – EDN YINFLX.
23. Галяутдинова, А. Ф. Преимущества метабитиков над пробиотиками / А. Ф. Галяутдинова, Д. Н. Пономарева, Д. И. Тимшина // Аллея науки. – 2021. – Т. 1. – № 3(54). – С. 132-135. – EDN LNQCBI.
24. 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.
25. Гриневич, В. Б. Микробиота кишечника и метаболический синдром / В. Б. Гриневич, В. Г. Радченко // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – № 11(183). – С. 11-19. – DOI 10.31146/1682-8658-esg-183-11-11-19. – EDN GZSZHU.
26. Джанабаева, Р. К. 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. – EDN ZVIBZT.
27. 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. – DOI 10.32364/2618-8430-2019-2-4-307-313. – EDN VZYIZ.
28. 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. – EDN VANWEK.
29. 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. – EDN YAIJZB.
30. Доброхотова, Ю. Э. 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. – DOI 10.32364/2618-8430-2021-4-1-36-41. – EDN IBISRG.
31. Дядык, А. И. 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. – EDN REPWUB.
32. Жаксылыкова, А. А. Неразвивающаяся беременность: причины и профилактика / А. А. Жаксылыкова, А. Е. Айдаров, Н. Ж. Джардемалиева // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2015. – № 2. – С. 28-30. – EDN VTLZKS.
33. Жаркин, Н. А. Бактериальный вагиноз и репродуктивное здоровье женщин / Н. А. Жаркин, В. С. Замираев, Т. Н. Савченко [и др.] // Медицинский альманах. – 2015. – № 4(39). – С. 84-86. – EDN UZPULN.
34. Жук, С. И. Пероральные пробиотики - залог успешной беременности / С. И. Жук, И. В. Ус, А. А. Шляхтина // Здоровье женщины. – 2016. – № 10(116). – С. 56. – EDN XUVMQR.
35. 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. – EDN GRNLYN.
36. 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. – EDN VKLIZT.
37. 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. – DOI 10.21518/2079-701X-2020-3-38-43. – EDN KQTTTU.
38. 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. – EDN TONNWD.
39. 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. – DOI 10.31857/S0042132420020106. – EDN LZEWRU.
40. Зольникова, О.Ю. 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. – DOI 10.24411/0042-8833-2019-10025. – EDN NGHUZZ.
41. 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. – EDN TKLAOZ.
42. Карпова, И. А. 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. – EDN VSMBAH.
43. Кира, Е. Ф. Микробиоценоз и локальный иммунологический статус влагалища / Е. Ф. Кира, Ю. В. Халтурина // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 8. – С. 26-31. – DOI 10.18565/aig.2021-8.26-31. – EDN ATNLZO.
44. 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. – DOI 10.17116/rosakush201818252-64. – EDN UPGKDV.
45. Кира, Е. Ф. Пробиотики в восстановлении микробиоценоза влагалища / Е. Ф. Кира // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 5. – С. 32-38. – DOI 10.18565/aig.2017.5.32-8. – EDN WFBEER.

46. Кисина, В. И. Бактериальный вагиноз: взгляд дерматовенеролога / В. И. Кисина // Клиническая дерматология и венерология. – 2016. – Т. 15. – № 2. – С. 4-8. – DOI 10.17116/klinderma20161524-8. – EDN VZLJZX.
47. Кокоева, Д. Н. 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. – DOI 10.21518/2079-701X-2019-7-52-56. – EDN ZBBCLB.
48. 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.
49. Кононова, И. Н. Персонализированный подход к коррекции биоценоза влагалища / И. Н. Кононова, Т. А. Обоскалова // Гинекология. – 2015. – Т. 17. – № 2. – С. 17-20. – EDN TWLGVZ.
50. Корниенко, Е. А. Микробиота кишечника и возможности пробиотической терапии при воспалительных заболеваниях кишечника / Е. А. Корниенко // Фарматека. – 2015. – № 2(295). – С. 39-43. – EDN TRSMNZ.
51. 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. – DOI 10.18565/aig.2016.11.57-63. – EDN XBJHDL.
52. 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. – EDN DIWPPZ.
53. Кубанова, А. А. 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. – EDN VOOTNJ.

54. Кузнецова, И. В. Трудности терапии аэробного вагинита и пути их преодоления / И. В. Кузнецова // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 2. – № 10(307). – С. 23-29. – EDN YTYKVB.
55. Кузьмин, В. Н. Микробиом в акушерстве и гинекологии: переоценка взглядов на микробное сообщество репродуктивной системы / В. Н. Кузьмин, И. О. Стома, Л. В. Адамян // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 9. – № 2(33). – С. 94-98. – DOI 10.33029/2305-3496-2020-9-2-94-98. – EDN TBWJLI.
56. 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. – DOI 10.31550/1727-2378-2021-20-1-73-77. – EDN NUSAFQ.
57. Курлович, И. В. 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. – EDN EJBVTGT.
58. Лебеденко, Е. Ю. Морфологическая верификация причин первой неразвивающейся беременности / Е. Ю. Лебеденко, А. П. Милованов, Н. В. Саблина [и др.] // Медицинский вестник Юга России. – 2021. – Т. 12. – № 1. – С. 62-67. – DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-1-62-67. – EDN AJRREO.
59. Лиманова, О. А. 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. – EDN PMWXFR.
60. Липова, Е. В. 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, Ю.Г.Витвицкая [и др.] // Медицинский совет. – М., 2009. - 30 с.- ISBN 978-5-7249-1369-0.

61. Логутова, Л. С. Лечение бактериальной инфекции у женщин репродуктивного возраста / Л. С. Логутова // РМЖ. Мать и дитя. – 2015. – Т. 23. – № 1. – С. 10-12. – EDN UAFVMV.
62. 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. – EDN TXJOLD.
63. Мазуркевич, М. В. Патогенетическая коррекция дисбиоза влагалища / М. В. Мазуркевич, Т. А. Фирсова, М. В. Духанина // Гинекология. – 2014. – Т. 16. – № 4. – С. 14-17. – EDN SNGIDB.
64. 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. – 256с. – ISBN 978-5-98322-904-4.
65. 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. – EDN VOBDKF.
66. Малова, И. О. Бактериальный вагиноз: есть ли альтернатива традиционным препаратам? / И. О. Малова, И. Г. Афанасьева // Медицинский совет. – 2019. – № 7. – С. 93-103. – DOI 10.21518/2079-701X-2019-7-93-103. – EDN WJHYDL.
67. Манухин, И. Б. 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. – EDN YNGJIL.
68. Марушкина, О. И. 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. – EDN LAPXEL.

69. Марушкина, О. И. Терапия бактериального вагиноза / О. И. Марушкина // Медицинский совет. – 2019. – № 7. – С. 104-109. – DOI 10.21518/2079-701X-2019-7-104-109. – EDN PDOPIB.
70. 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. – EDN PDBRMB.
71. Мелкумян, А. Р. 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. – EDN PWYZHV.
72. Меньшенина, Т. А. Течение беременности у женщин, перенесших неразвивающуюся беременность / Т. А. Меньшенина, М. Ю. Зильбер // Уральский медицинский журнал. – 2012. – № 6(98). – С. 82-87. – EDN PFJLUJ.
73. 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. – EDN XTGDVZ.
74. 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. – EDN WIQZQR.
75. 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. – DOI 10.21508/1027-4065-2018-63-3-13-18. – EDN XRHVCP.
76. Николенко, М. В. 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. – EDN VRPLUS.
77. Новиков, Е. И. 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. – EDN ZEUIJGF.
78. Олина, А. А. Бактериальный вагиноз, *Atorobium vaginae* и неразвивающаяся беременность / А. А. Олина, Н. В. Буничева, Т. А. Метелева // Здоровье семьи - 21 век. – 2014. – № 3(3). – С. 105-114. – EDN SXGLPL.
79. 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. – DOI 10.24411/2587-4926-2018-10030. – EDN MUWWRY.
80. Ордянц, И. М. Неразвивающаяся беременность: взгляд на проблему / И. М. Ордянц, С. С. Барабашева // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2018. – № 3(21). – С. 92-96. – DOI 10.24411/2303-9698-2018-13010. – EDN UZHOTE.
81. Осацкая, О. А. 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. – EDN RBWLYJ.
82. 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. – EDN YQJMLB.
83. 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. – EDN ZPPVJT.
84. Попкова, С. М. 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. – EDN QYVGQL.
85. 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. – EDN RWUNYH.
86. 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. – EDN TFUYAL.
87. 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. – EDN LBPMMI.
88. Радзинский, В. Е. Двухэтапная терапия вагинальных инфекций / В.Е. Радзинский, И.М. Ордянец // М.: StatusPraesens. – 2012, 16 с.– ISBN 978-5-905796-02-9.
89. Радзинский, В. Е. 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. – EDN TJYGQP.
90. Радзинский, В. Е. Неразвивающаяся беременность / В. Е. Радзинский // Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 176 с. (Серия "Библиотека врача-специалиста") - ISBN 978-5-9704-4379-8.
91. Рамазанова, Э. 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. – EDN YOSMET.
92. Раскина, К.В. 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. – EDN YQJMLZ.
93. Рахматуллаева, М. М. Клинико-эпидемиологические аспекты бактериального вагиноза / М. М. Рахматуллаева, Н. О. Нурханова // Новый день в медицине. – 2020. – № 2(30). – С. 206-208. – EDN HPDKAG.
94. Рахматуллаева, М. М. Микроэкологические аспекты репродуктивного здоровья женщины / М. М. Рахматуллаева // Альманах молодой науки. – 2018. – № 4. – С. 24-30. – EDN YUIPVJ.
95. Рищук, С. В. 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. – DOI 10.21518/2079-701X-2016-17-124-132. – EDN XTDCNJ.
96. 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. – EDN WFVSAN.
97. 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.
98. 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.
99. 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. – DOI 10.18565/aig.2019.6.115-125. – EDN TCDWVS.
100. Рымашевский, А. Н. 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. – EDN ZFIYJX.
101. Савельева, Г. М. Гинекология: учебник / Г.М. Савельева, В.Г. Бреусенко // 4-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 432с. - ISBN 978-5-9704-2994-5.
102. Савичева, А. М. Бактериальный вагиноз и аэробный вагинит какосновные 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. – DOI 10.18565/aig.2017.5.24-31. – EDN YREEQJ.
103. Савичева, А. М. Бактериальный вагиноз: от новых трендов науки к практическим решениям / А. М. Савичева, В. Е. Балан, С. И. Роговская // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2014. – № 4(79). – С. 47-52. – EDN YNORNZ.
104. Савичева, А. М. 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. – EDN RSDNWB.
105. Савченко, Т. Н. 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. – EDN RCDRVJ.
106. 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.
107. 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. – DOI 10.18786/2072-0505-2018-46-5-396-425. – EDN YNLTYL.

108. 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. – EDN PFIECF.
109. 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. – EDN QAVLAV.
110. 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. – EDN VCBFGT.
111. Степанян, Л. В. Сравнительный анализ микробиоценоза влагалища при наличии и 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. – EDN WCEYAR.
112. 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. – EDN RYDIRZ.
113. Тихомиров, А. Л. Пребиотическая коррекция при бактериальном вагинозе / А. Л. Тихомиров, В. В. Казенашев, С. И. Сарсания, К. С. Тускаев // Медицинский совет. – 2017. – № 2. – С. 66-68. – DOI 10.21518/2079-701X-2017-2-66-68. – EDN KMSYOZ.
114. Тихомиров, А. Л. Эффективная локальная терапия вагинальных белей / А. Л. Тихомиров // Гинекология. – 2015. – Т. 17. – № 4. – С. 54-55. – EDN ULUHSN.
115. 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. – EDN YGMLXX.
116. 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. – EDN XUXZKX.
117. Топчий, Н. В. Хилак форте – надежный помощник общепрактикующего врача / Н. В. Топчий // РМЖ. – 2013. – Т. 21. – № 20. – С. 1023-1030. – EDN RCFFYL.
118. Углова, Н. Д. Пробиотики в лечении бактериального вагиноза / Н. Д. Углова // Лекарственный вестник. – 2013. – Т. 7. – № 4(52). – С. 29-32. – EDN WYDAWD.
119. Успенский, Ю. П. Клиническое значение нарушений микробиоценоза кишечника / Ю. П. Успенский, Е. В. Балукова // Фарматека. – 2014. – № 2(275). – С. 61-65. – EDN RYZTEF.
120. Успенский, Ю. П. 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. – EDN EHJBWY.
121. Хамошина, М. Б. Микробиом влагалища и вагинальные инфекции: современный взгляд на проблему / М. Б. Хамошина // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – № 11. – С. 40-44. – EDN RZLYJD.
122. Ходжаева, З. С. 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. – DOI 10.18565/aig.2019.7.30-38. – EDN XBYGZN.
123. Циммерман, Я. С. Эубиоз и дисбиоз желудочно-кишечного тракта: мифы и реалии / Я. С. Циммерман // Клиническая медицина. – 2013. – Т. 91. – № 1. – С. 4-11. – EDN PVETHD.

124. Чайка, В. К. Инфекции в акушерстве и гинекологии: Практическое руководство / В.К.Чайка // Донецк: ООО Альматео, 2006. — 640 с.- ISBN 966-8698-08-8.
125. 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. – EDN YISDPL.
126. Червинец, Ю. В. 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. – EDN LMNOPJ.
127. 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. – EDN SNGICH.
128. 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. – DOI 10.24412/1609-2163-2021-1-14-21. – EDN EOQWTY.
129. Шендеров, Б. А. Метабиотики - новая технология профилактики и лечения заболеваний, связанных с микрoэкологическими 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. – EDN GBSUXN.
130. Эсаулова, Т. А. 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. – DOI 10.37882/2223-2966.2020.06.39. – EDN OKWBLT.
131. Юдина, Ю. В. 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. – DOI 10.17116/dokgastro2019804-05136. – EDN VXOAUUR.
132. 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. – EDN ХМХХОР.
133. Яковенко, Э. П. 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. – EDN XQBVAL.
134. 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. – EDN YRXTTV.
135. 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. – DOI 10.3389/fmicb.2016.01611. – PMID: 27785127; PMCID: PMC5061000.
136. AlSarray, S. A. Relation Between Aerobic Bacteria, IFN- γ , TNF- α and Miscarriage in Sample of Iraqi Women / S. A. Al Sarray, M. A. Al Aubydi, K. J. Tothli // *Iraqi Journal of Science*. – 2019. – P. 43-49.
137. Ardissonne, A. N. Meconium microbiome analysis identifies bacteria correlated with premature birth / A. N. Ardissonne, D. M. de la Cruz, A. G. Davis-Richardson [et al.] // *PloS one*. – 2014. – Vol. 9. – P. e90784. – DOI 10.1371/journal.pone.0090784. – PMID: 24614698; PMCID: PMC3948723.
138. Arumugam, M. Enterotypes of the human gut microbiome / M. Arumugam, J. Raes, E. Pelletier [et al.] // *Nature*. – 2011. – Vol. 473. – №. 7346. – P.174-80. – DOI 10.1038/nature09944. – PMID: 21508958; PMCID: PMC3728647.
139. Bäckhed, F. 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. – DOI 10.1016/j.chom.2015.04.004. – PMID: 25974306.
140. 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. – DOI 10.1111/j.1469-0691.2012.03916.x. – PMID: 22647038.
141. Bautista, C. T. 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. – DOI 10.1186/s40779-016-0074-5. – PMID: 26877884; PMCID: PMC4752809.
142. Biagi, E. 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. – DOI 10.1016/j.phrs.2012.10.005. – PMID: 23079287.
143. Bradshaw, C. S. 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. – DOI 10.1371/journal.pone.0034540. – PMID: 22509319; PMCID: PMC3317998.
144. Breshears, L. M. *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. – DOI 10.1186/s12866-015-0608-0. – PMID: 26652855; PMCID: PMC4675025.
145. 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. – DOI 10.1080/16512235.2017.1303265. – PMID: 28572753; PMCID: PMC5443090.
146. 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. – DOI 10.1172/JCI57172. – PMID: 22133886; PMCID: PMC3225992.
147. Brown, C. L. 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. – DOI 10.1097/MIB.0000000000000488. – PMID: 26177305.
148. Brown, R. G. 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. – DOI: 10.1186/s12916-017-0999-x. – PMID: 29361936; PMCID: PMC5782380.
149. Buchta, V. Vaginal microbiome / V. Buchta // *Ceska gynekologie*. – 2018. – Vol. 83. – №. 5. – P. 371-379. – PMID: 30848142.
150. Chen, L. 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. – DOI 10.1371/journal.pone.0117064. – PMID: 25658087; PMCID: PMC4319720.
151. Chen, S. J. 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. – DOI 10.3748/wjg.v20.i28.9468. – PMID: 25071341; PMCID: PMC4110578.
152. Chen, T. 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. – DOI 10.1038/s41598-017-02995-4. – PMID: 28572676; PMCID: PMC5453967.
153. 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. – DOI 10.1111/myc.12455. – PMID: 26765516.
154. Clavel, T. 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. – DOI 10.1111/imr.12578. – PMID: 28856739; PMCID: PMC5657458.
155. Cohen, L. J. 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. – DOI 10.1021/acsinfecdis.7b00081. – PMID: 28810737; PMCID: PMC6592431.
156. Collado, M. C. 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. – DOI 10.1093/ajcn/88.4.894. – PMID: 18842773.
157. Davila, A. M. 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. – DOI 10.1016/j.phrs.2012.11.005. – PMID: 23183532.
158. DiGiulio, D. B. 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. – DOI 10.1073/pnas.1502875112. – PMID: 26283357; PMCID: PMC4568272.
159. Dogra, S. 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. – DOI 10.1128/mBio.02419-14. – PMID: 25650398; PMCID: PMC4323417.
160. Dols, J. A. 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. – DOI 10.1186/s12879-016-1513-3. – PMID: 27107961; PMCID: PMC4841971.
161. Donders, G. 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. – DOI 10.1007/s10096-015-2447-1. – PMID: 26223323; PMCID: PMC4565868.
162. Donders, G. 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. – DOI 10.1007/s10549-014-2930-x. – PMID: 24718774; PMCID: PMC4025172.
163. Eschenbach, D. A. Treating spontaneous and induced septic abortions / D. A. Eschenbach // *Obstetrics & Gynecology*. – 2015. – Vol. 125. – №. 5. – P. 1042-1048. – DOI 10.1097/AOG.0000000000000795. – PMID: 25932831.
164. Faith, J. J. 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. – DOI 10.1126/science.1237439. – PMID: 23828941; PMCID: PMC3791589.
165. Falony, G. Population-level analysis of gut microbiome variation / G. Falony, M. Joossens, S. Vieira-Silva [et al.] // *Science*. – 2016. – Vol. 352. – №. 6285. – P. 560-564. – DOI 10.1126/science.aad3503. – PMID: 27126039.
166. Fernando, M. R. Butyrate enhances antibacterial effects while suppressing other features of alternative activation in IL-4-induced macrophages / M. R. Fernando, A. Saxena, J. L. Reyes [et al.] // *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. – 2016. – Vol. 310. – №. 10. – P. G822-G831. – DOI 10.1152/ajpgi.00440.2015. – PMID: 27012776.
167. Fischbach, M. A. Signaling in Host-Associated Microbial Communities / M. A. Fischbach, J. A. Segre // *Cell*. – 2016. – Vol. 164. – №. 6. – P. 1288-1300. – DOI 10.1016/j.cell.2016.02.037. – PMID: 26967294; PMCID: PMC4801507.
168. Fukui, H. Increased Intestinal Permeability and Decreased Barrier Function: Does It Really Influence the Risk of Inflammation? / H. Fukui // *Inflammatory Intestinal Diseases*. – 2016. – Vol. 1. – №. 3. – P. 135-145. – DOI 10.1159/000447252. – PMID: 29922669; PMCID: PMC5988153.

169. Ganatra, B. From concept to measurement: operationalizing WHO's definition of unsafe abortion / B. Ganatra, Ö.Tunçalp, H. B. Johnston [et al.] // *Bulletin of the World Health Organization*. – 2014. – Vol. 92. – P. 155-155. – DOI 10.2471/BLT.14.136333. – PMID: 24700971; PMCID: PMC3949603.
170. Ganatra, B. Role of birth spacing, family planning services, safe abortion services and post-abortion care in reducing maternal mortality / B. Ganatra, A. Faundes // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. – 2016. – Vol. 36. – P. 145-155. – DOI 10.1016/j.bpobgyn.2016.07.008. – PMID: 27640082.
171. Gerds, C. Measuring abortion-related mortality: challenges and opportunities / C. Gerds, O. Tunçalp, H. Johnston [et al.] // *Reproductive health*. – 2015. – Vol. 12. – №. 1. – P. 1-3. – DOI 10.1186/s12978-015-0064-1. – PMID: 26377189; PMCID: PMC4572614.
172. Giakoumelou, S. The role of infection in miscarriage / S. Giakoumelou, N. Wheelhouse, K. Cuschieri [et al.] // *Human reproduction update*. – 2016. – Vol. 22. – №. 1. – P. 116-133. – DOI 10.1093/humupd/dmv041. – PMID: 26386469; PMCID: PMC4664130.
173. Gonçalves, B. 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. – DOI 10.3109/1040841X.2015.1091805. – PMID: 26690853.
174. 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. – DOI 10.3389/fpubh.2020.00326. – PMID: 32793540; PMCID: PMC7393601.
175. 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. – DOI 10.1177/0885066615594344. – PMID: 26141116.
176. Hardy, L. A fruitful alliance: the synergy between *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* in bacterial vaginosis-associated biofilm / L. Hardy, V. Jespers, S. Abdellati [et al.] // *Sexually transmitted infections*. – 2016. –

- Vol. 92. – №. 7. – P. 487-491. – DOI 10.1136/sextrans-2015-052475. – PMID: 26965870; PMCID: PMC5136707.
177. Hemalatha, R. 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. – DOI 10.1080/16512235.2017.1298340. – PMID: 28572751; PMCID: PMC5443088.
178. Høiby, N. 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. – DOI 10.1016/j.cmi.2014.10.024. – PMID: 25596784.
179. Huang, B. 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. – DOI 10.1016/j.cll.2014.08.006. – PMID: 25439274; PMCID: PMC4254509.
180. Ianiro, G. 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. – DOI 10.2174/1389450115666140606111402. – PMID: 24909808.
181. Ivanova, S. 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.
182. Jahic, M. 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. – DOI 10.5455/medarh.2013.67.428-430. – PMID: 25568514; PMCID: PMC4272474.
183. Jandhyala, S. M. 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. – DOI 10.3748/wjg. v21.i29.8787. – PMID: 26269668; PMCID: PMC4528021.

184. Juliana, N. C. A. 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. – DOI 10.3390/microorganisms10030509. – PMID: 35336085; PMCID: PMC8951098.
185. Kassam, Z. 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. – DOI 10.1038/ajg.2013.59. – PMID: 23511459.
186. Khan, M. 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. – DOI 10.2147/IDR.S153116. – PMID: 29628769; PMCID: PMC5878663.
187. Kim, H. K. 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. – DOI 10.3920/BM2015.0056. – PMID: 26565082.
188. Ko, J. S. The intestinal microbiota and human disease / J. S. Ko // *The Korean Journal of Gastroenterology*. – 2013. – Vol. 62. – №. 2. – P. 85-91. – DOI 10.4166/kjg.2013.62.2.85. – PMID: 23981941.
189. Kobylak, N. M. Gut microbiota composition changes associated with obesity: new lights from metagenomic analysis / N. M. Kobylak, A. Ludovico, G. P. Pavlenko, Yu. I. Komisarenko // *International journal of endocrinology*. – 2020. – Vol. 16. – No 8. – P. 654-661. – DOI 10.22141/2224-0721.16.8.2020.222886. – EDN XIRREI.
190. Koren, O. 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. – DOI 10.1016/j.cell.2012.07.008. – PMID: 22863002; PMCID: PMC3505857.

191. 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. – DOI 10.1016/j.fertnstert.2018.06.036. – PMID: 30098679.
192. Lagier, J. C. Vaginal self-sampling as a diagnosis tool in low-income countries and potential applications for exploring the infectious causes of miscarriage / J. C. Lagier, N. Diagne, F. Fenollar [et al.] // *Future Microbiology*. – 2017. – Vol. 12. – №. 7. – P. 609-620. – DOI 10.2217/fmb-2016-0179. PMID: 28604063.
193. Lankelma, J. M. 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. – DOI 10.1136/gutjnl-2016-312132. – PMID: 27307305.
194. Lee, C. H. 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. – DOI 10.1001/jama.2015.18098. – PMID: 26757463.
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. – DOI 10.1515/jpm-2013-0244. – PMID: 24706423.
196. Li, J. 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. – DOI 10.1038/nbt.2942. – PMID: 24997786.
197. Lim, M. Y. 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. – DOI 10.1038/srep07348. – PMID: 25482875; PMCID: PMC4258686.
198. Liptak, R. 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. – DOI 10.1016/j.mehy.2018.10.017. – PMID: 30593419.

199. Macho Fernandez, E. Beneficial effect of probiotics in IBD: are peptidoglycan and NOD2 the molecular key effectors? / E. Macho Fernandez, B. Pot, C. Grangette // *Gut Microbes*. – 2011. – Vol. 2. – №. 5. – P. 280-286. – DOI 10.4161/gmic.2.5.18255. – PMID: 22067939.
200. Macklaim, J. M. 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. – DOI 10.1186/2049-2618-1-12. – PMID: 24450540; PMCID: PMC3971606.
201. Makharia, G. 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. – DOI 10.1097/MCG.0000000000001588. – PMID: 34860201.
202. 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. – DOI 10.1177/0148607117700572. – PMID: 28445681.
203. Markowiak, P. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health / P. Markowiak, K. Śliżewska // *Nutrients*. – 2017. – Vol. 9. – №. 9. – P. 1021. – DOI 10.3390/nu9091021. – PMID: 28914794; PMCID: PMC5622781.
204. Mirmonsef, P. Exploratory comparison of vaginal glycogen and *Lactobacillus* levels in premenopausal and postmenopausal women / P. Mirmonsef, S. Modur, D. Burgad [et al.] // *Menopause (New York, NY)*. – 2015. – Vol. 22. – №. 7. – P. 702-709. – DOI 10.1097/GME.0000000000000397. – PMID: 25535963; PMCID: PMC4476965.
205. Moles, L. 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. – DOI 10.1371/journal.pone.0066986. – PMID: 23840569; PMCID: PMC3695978.

206. Mor, G. 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. – DOI 10.1111/j.1749-6632.2010.05938.x. – PMID: 21401634; PMCID: PMC3078586.
207. Mtibaa, L. 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. – DOI 10.1016/j.mycmed.2017.01.003. – PMID: 28314677.
208. 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. – DOI 10.1186/s40748-015-0007-4. – PMID: 27057323; PMCID: PMC4772751.
209. 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. – DOI 10.1016/j.siny.2016.05.001. – PMID: 27286643.
210. Nogacka, A. 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. – DOI 10.1186/s40168-017-0313-3. – PMID: 28789705; PMCID: PMC5549288.
211. 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. – DOI 10.1007/s00404-015-3638-9. – PMID: 25651828.
212. Noyes, N. 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. – DOI 10.1371/journal.pone.0191625. – PMID: 29364944; PMCID: PMC5783405.

213. 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. – DOI 10.1128/CMR.00075-15. – PMID: 26864580; PMCID: PMC4786887.
214. Pandey, K. R. Probiotics, prebiotics and synbiotics- a review / K. R. Pandey, S. R. Naik, B. V. Vakil // *Journal of food science and technology*. – 2015. – Vol. 52. – №. 12. – P. 7577-7587. – DOI 10.1007/s13197-015-1921-1. – PMID: 26604335; PMCID: PMC4648921.
215. Patrascu, O. 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. – DOI 10.1038/srep40248. – PMID: 28091525; PMCID: PMC5238381.
216. Petricevic, L. 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. – DOI 10.1111/jsm.12671. – PMID: 25146566.
217. Pinar, M. H. Early Pregnancy Losses: Review of Nomenclature, Histopathology, and Possible Etiologies / M. H. Pinar, K. Gibbins, M. He [et al.] // *Fetal and pediatric pathology*. – 2018. – Vol. 37. – №. 3. – P. 191-209. – DOI 10.1080/15513815.2018.1455775. – PMID: 29737906.
218. Preedy V. R. (ed.). 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.
219. Ramya, R. S. 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. – PMID: 26012321.
220. Ridlon, J. M. 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. – DOI 10.1097/MOG.0000000000000057. – PMID: 24625896; PMCID: PMC4215539.

221. Ríos-Covián, D. 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. – DOI 10.3389/fmicb.2016.00185. – PMID: 26925050; PMCID: PMC4756104.
222. 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. – DOI 10.1038/pr.2014.163. – PMID: 25310759; PMCID: PMC4289016.
223. Romero, R. 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. – DOI 10.1186/2049-2618-2-4. – PMID: 24484853; PMCID: PMC3916806.
224. Rotem, R. 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. – DOI 10.1111/1471-0528.15293. – PMID: 29790255.
225. Sartor, R. B. Review article: the potential mechanisms of action of rifaximin in the management of inflammatory bowel diseases / R. B. Sartor // *Alimentary pharmacology & therapeutics*. – 2016. – Vol. 43. – P. 27-36. – DOI 10.1111/apt.13436. – PMID: 26618923.
226. 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. – DOI 10.1053/j.gastro.2016.10.012. – PMID: 27769810; PMCID: PMC5511756.
227. Say, L. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis / L. Say, D. Chou, A. Gemmill [et al.] // *The Lancet global health*. – 2014. – Vol. 2. – №. 6. – P. e323-e333. – DOI 10.1016/S2214-109X(14)70227-X. – PMID: 25103301.
228. 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. – DOI 10.1186/s40779-017-0122-9. – PMID: 28465831; PMCID: PMC5408367.
229. Siena, M. 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. – DOI 10.3390/microorganisms9030473. – PMID: 33668738; PMCID: PMC7996258.
230. Sitkin, S. 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. – No S1. – P. 232. – EDN VCHXAL.
231. Sivaprakasam, S. Cell-Surface and Nuclear Receptors in the Colon as Targets for Bacterial Metabolites and Its Relevance to Colon Health / S. Sivaprakasam, Y. D. Bhutia, S. Ramachandran [et al.] // *Nutrients*. – 2017. – Vol. 9. – №. 8. – P. 856. – DOI 10.3390/nu9080856. – PMID: 28796169; PMCID: PMC5579649.
232. 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. – DOI 10.1002/bdr2.1419. – PMID: 30467993; PMCID: PMC6309490.
233. 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. – DOI 10.1016/j.bpobgyn.2019.05.009. – PMID: 31285174.
234. Soto, A. 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. – DOI 10.1097/MPG.0000000000000347. – PMID: 24590211; PMCID: PMC4086764.
235. Tachedjian, G. The implausible "in vivo" role of hydrogen peroxide as an antimicrobial factor produced by vaginal microbiota / G. Tachedjian, D. E. O'Hanlon, J. Ravel // *Microbiome*. – 2018. – Vol. 6. – №. 1. – P. 1-5. – DOI 10.1186/s40168-018-0418-3. – PMID: 29409534; PMCID: PMC5801833.

236. Tansarli, G. S. 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. – DOI 10.1007/s10096-013-1846-4. – PMID: 23443475.
237. Thomas, D. W. Probiotics and prebiotics in pediatrics / D. W. Thomas, F. R. Greer // *Pediatrics*. – 2010. – Vol. 126. – №. 6. – P. 1217-1231. – DOI 10.1542/peds.2010-2548. – PMID: 21115585.
238. 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. – DOI 10.1017/S0007114511006970. – PMID: 22260731.
239. Thursby, E. Introduction to the human gut microbiota / E. Thursby, N. Juge // *Biochemical Journal*. – 2017. – Vol. 474. – №. 11. – C. 1823-1836. – DOI 10.1042/BCJ20160510. – PMID: 28512250; PMCID: PMC5433529.
240. 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. – DOI 10.1371/journal.pone.0119712. – PMID: 25803049; PMCID: PMC4372352.
241. 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. – DOI 10.3390/molecules21111558. – PMID: 27869680; PMCID: PMC6273628.
242. Vallès, Y. 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. – DOI 10.1371/journal.pgen.1004406. – PMID: 24901968; PMCID: PMC4046925.
243. van de Wijkert, 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 Wijkert, M. C. Verwijs // *BJOG: An International*

- Journal of Obstetrics & Gynaecology. – 2020. – Vol. 127. – №. 2. – P. 287-299. – DOI 10.1111/1471-0528.15870. – PMID: 31299136.
244. van de Wijgert, J. The global health impact of vaginal dysbiosis / J. van de Wijgert, V. Jespers // *Research in microbiology*. – 2017. – Vol. 168. – №. 9-10. – P. 859-864. – DOI 10.1016/j.resmic.2017.02.003. – PMID: 28257809.
245. 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. – DOI 10.1056/NEJMoa1205037. – PMID: 23323867.
246. Waldschmitt, N. 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. – DOI 10.1093/ibd/izy059. – PMID: 29788358.
247. 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. – PMID: 28762696.
248. Wu, G. D. 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. – DOI 10.1126/science.1208344. – PMID: 21885731; PMCID: PMC3368382.
249. Yildirim, S. 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. – DOI 10.1038/ismej.2014.90. – PMID: 25036926; PMCID: PMC4260710.
250. 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. – DOI 10.1016/j.mehy.2014.12.029. – PMID: 25613564.
251. Zisova, L. G. Vulvovaginal Candidiasis in Pregnant Women and its Importance for *Candida* Colonization of Newborns / L. G. Zisova, A. A. Chokoeva, G. I. Amaliev

[et al.] // *Folia medica.* – 2016. – Vol. 58. – №. 2. – P. 108-114. – DOI 10.1515/folmed-2016-0018. – PMID: 27552787.