

МИНЗДРАВ РОССИИ
Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
профессионального образования «Дальневосточный государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Воронова Юлия Владимировна

КОРРЕКЦИЯ БИОЦЕНОЗА ВЛАГАЛИЩА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ
ПРЕДГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ

14.01.01 – Акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Т. Ю. Пестрикова

Хабаровск - 2016

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Характеристика нормальной вагинальной микрофлоры	13
1.2 Терминология и классификация нарушений биоценоза влагалища	18
1.3 Этиология и патогенез нарушений биоценоза влагалища	21
1.4 Клинические проявления и диагностика нарушений биоценоза влагалища.....	24
1.5 Современные аспекты тактики ведения и лечения БВ.....	29
1.5.1 Основная терапия БВ.....	30
1.5.2 Вспомогательная терапия БВ.....	32
1.6 Влияние БВ на течение и исход беременности. Тактика обследования и лечения беременных с БВ.....	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	37
2.1 Материалы исследования	37
2.2 Клиническая характеристика обследованных пациенток.....	42
2.2.1 Клиническая характеристика пациенток ретроспективного этапа.....	42
2.2.2 Клиническая характеристика пациенток проспективного исследования.....	48
2.3 Методы исследования	54
2.3.1 Методы клинического обследования.....	54
2.3.2 Методы исследования микробного пейзажа влагалища.....	55
2.3.3 Методы инструментального обследования.....	64
2.3.4 Статистические методы.....	66
2.4 Методы лечения, применяемые у пациенток при проведении предгравидарной подготовки.....	67
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	69
3.1 Результаты ретроспективного исследования.....	69

3.2 Результаты проспективного исследования.....	79
3.2.1 Данные рутинного обследования.....	79
3.2.2 Данные исследования вагинального биотопа с помощью ПЦР-РВ.....	83
3.2.3 Комплексная терапия нарушений микробиоценоза влагалища.....	90
3.2.4 Контрольное обследование пациенток после проведенной терапии.....	93
3.2.5 Данные контрольного исследования вагинального биотопа с помощью ПЦР-РВ.....	97
3.2.6 Течение беременности и родов у пациенток после проведенного обследования и лечения.....	102
3.2.7 Сравнительный анализ осложнений беременности и родов у пациенток с БВ (ретроспективное и проспективное исследование).....	109
3.3 Алгоритм обследования при проведении предгравидарной подготовки.....	112
3.4 Алгоритм лечения нарушений микробиоценоза влагалища при проведении предгравидарной подготовки.....	113
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	114
ВЫВОДЫ	131
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	133
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	134

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АЖ – амниотическая жидкость
- БВ – бактериальный вагиноз
- ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза
- ВВК – вульвовагинальный кандидоз
- ВК – вагинальный кандидоз
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ВУИ – внутриутробное инфицирование
- ГПЭ – гиперпластический процесс эндометрия
- ГС – группа сравнения
- ГСО – гнойно-септические осложнения
- ГЭ – геном-эквиваленты
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ЗРП – задержка роста плода
- ИАЖ – индекс амниотической жидкости
- ИППП – инфекции, передающиеся половым путем
- ИЦН – истмико-цервикальная недостаточность
- КВМ – контроль взятия материала
- КК – ключевые клетки
- КОЕ – колониеобразующие единицы
- КС – кольпоскопия
- КТГ – кардиотокография
- МВС – мочевыделительная система
- НБ – невынашивание беременности
- НВ – неспецифический вагинит
- НМППК – нарушение маточно-плодово-плацентарного кровотока
- НТБВ – неспецифический бактериальный вагинит
- НТИ – нетрансмиссивные инфекции

ОБМ – общая бактериальная масса

ОГ – основная группа

ОКС – операция кесарева сечения

ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции

ПН – плацентарная недостаточность

ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной
плаценты

ПР – преждевременные роды

ПСП – показатель состояния плода

ПЦР – полимеразно-цепная реакция

ПЦР-РВ – полимеразно-цепная реакция в режиме реального времени

ПЭ – преэклампсия

СПКЯ – синдром поликистозных яичников

ССС – сердечно-сосудистая система

УЗИ – ультразвуковое исследование

УПМ – условно-патогенные микроорганизмы

ЧСС – частота сердечных сокращений

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Нормальная микрофлора влагалища образует динамическую систему, выполняющую основную задачу – осуществление барьерной функции в отношении патогенных микроорганизмов (Е.Ф. Кира, 2012; В.Е. Радзинский, 2011).

Нормофлора обеспечивает колонизационную резистентность генитального тракта, подразумевающую совокупность механизмов, обеспечивающих стабильность количественного и видового состава нормальной микрофлоры, что предотвращает заселение влагалища патогенными микроорганизмами или чрезмерное размножение условно-патогенных микроорганизмов (О.В. Макаров с соавт., 2009).

Преобладание условно-патогенной анаэробной микрофлоры, сопровождающееся снижением количества лактобактерий называется бактериальным вагинозом (БВ).

Частота БВ по данным различных авторов варьирует от 30 до 80%. В 24-50% случаев БВ протекает бессимптомно. БВ диагностируется у 20% женщин в общей популяции, у 86,6% женщин с патологическими белями (Т.Э. Карапетян, 2013; В.И. Кулаков с соавт., 2010; Т.А. Плужникова, 2010).

Среди беременных женщин БВ встречается от 30 до 46% и приводит к увеличению частоты плацентарной недостаточности (ПН), невынашивания беременности (НБ) (17,4%), задержке роста плода (ЗРП) (17,2%) и внутриутробного инфицирования (ВУИ) (98%). Преждевременные роды (ПР) и преждевременное излитие околоплодных вод в 2,6 – 3,8 раза чаще наблюдаются у женщин с БВ (Т.Э. Карапетян, 2013; О.В. Макаров с соавт., 2009; В.Н. Серов, 2012; В.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих, 2011; P.G. Larsson, 2011).

Вагинальный кандидоз (ВК), наравне с БВ, выявляется у 30-40% беременных женщин. По данным Ю.Э. Доброхотовой (2008), при

беременности БВ выявляется в 39,8% случаев, а ВК – в 32,2% случаев. Эти патологические состояния влагалища могут стать причиной осложнений беременности, а также благоприятным фоном для развития инфекций, передающихся половым путем (ИППП) (К.Р. Бондаренко, 2014; С.П. Синчихин, 2013; Ю.Э. Доброхотова, 2008).

В исследовании Т.Ю. Пестриковой с соавт. (2006) доказано, что согласно данным скринингового обследования частота пациенток с вагинитами в структуре больных, находящихся на диспансерном наблюдении в женской консультации, составляет 41,2%. При изучении этиологической структуры вагинитов у пациенток было получено, что ВК (моноинфекция) встречается у 26,0% женщин, БВ (моноинфекция) – у 20,2% женщин, сочетание ВК и БВ – у 53,0% женщин, трихомониаз и неспецифический вагинит – у 0,78% женщин (Т.Ю. Пестрикова, 2006).

Важное значение для нормализации биоценоза влагалища имеет его адекватная оценка. Диагностика дисбиотических состояний влагалища вызывает значительные трудности, что обусловлено обширным спектром микроорганизмов, участвующих в формировании нормальной микрофлоры (Г.А. Дмитриев, И.И. Глазко, 2008; О.В. Макаров с соавт., 2009).

Объективные и субъективные ограничения методов лабораторной диагностики, применяемые сегодня в мировой медицинской практике, приводят к большому количеству диагностических ошибок: при манифестированном БВ - более чем в 60%, при ВК – до 77%; при микст-инфекции – до 87%. Все это побуждает к поиску новых подходов к оценке микрофлоры урогенитального тракта (М.Н. Болдырева, 2012; А. Schwiertz с соавт., 2006).

В настоящее время успех лечения дисбиоза влагалища зависит от точной постановки диагноза, который основан на точном анализе данных анамнеза, клинических и лабораторных методов исследования (О.В. Макаров с соавт., 2009; Г.М. Савельева с соавт., 2015).

Поиск современных методов диагностики и коррекции биоценоза влагалища остается важной проблемой предгравидарной подготовки (В.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих, 2011).

Все вышеуказанное явилось основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования

На основании исследования вагинального биотопа с помощью ПЦР в режиме реального времени у пациенток с патологией влагалища оценить необходимость и эффективность локальной и системной антимикробной терапии при проведении предгравидарной подготовки.

Задачи исследования

1. Определить частоту встречаемости патологии влагалища у женщин при беременности и провести анализ течения гестационного периода и родов у пациенток с БВ.
2. Исследовать структуру биоценоза влагалища у пациенток на этапе предгравидарной подготовки.
3. Обосновать необходимость применения локальной или системной антибактериальной терапии на основании результатов исследования вагинального биотопа с помощью ПЦР в режиме реального времени.
4. Усовершенствовать алгоритм обследования и лечения пациенток при проведении предгравидарной подготовки. Оценить эффективность использования данного алгоритма.

Научная новизна исследования

Впервые проведен многоаспектный анализ лечебного процесса оказания медицинской помощи пациенткам с БВ в г. Хабаровске.

При подготовке пациенток к беременности проведено комплексное обследование. Кроме рутинных методов диагностики нами была использована оценка качественного и количественного состава бактериальной флоры в «режиме реального времени». По данным

исследования было выявлено, что 14,29% женщин в основной группе не нуждались в терапии нарушений микробиоценоза влагалища.

Доказано, что в структуре микробного пейзажа влагалища у пациенток (при проведении предгравидарной подготовки) преобладала грамотрицательная флора в 41,43% случаев, представители класса Mollicutes (*Ureaplasma urealyticum* в титре $>10^4$ колониеобразующих единиц (КОЕ)/мл) - у 34,29% пациенток, а также грибы рода *Candida* в титре $>10^3$ КОЕ/мл - у 27,14%. Показана роль анаэробных бактерий, в том числе *Atopobium vaginae*, как наиболее часто встречающихся в структуре заболеваний влагалища инфекционного генеза. Изучено влияние представителей класса Mollicutes и грибов рода *Candida* на нарушение микробиоценоза влагалища.

Определено, что при использовании бактериологического метода переоценена роль аэробной флоры в генезе нарушений микробиоценоза влагалища. При исследовании вагинального биотопа с помощью метода ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ) участие аэробов в формировании дисбиоза влагалища выявлено у 12,86% женщин.

Проведена оценка состояния физиологического равновесия и дисбаланса, оценено количество лактобактерий в норме и при дисбиотических нарушениях. Выявлена этиологическая роль различных микроорганизмов в генезе дисбиозов влагалища.

Была оптимизирована и индивидуализирована лекарственная терапия в зависимости от полученных результатов. Определена возможность снижения необоснованного системного применения антибактериальных препаратов. После лечения проведен мониторинг эффективности терапии.

Практическая значимость работы

Доказана зависимость между БВ и частотой ПН, угрозой прерывания беременности, рождением детей с ЗРП. Была обоснована необходимость комплексного обследования пациенток с использованием метода оценки вагинального биотопа с помощью ПЦР-РВ с целью выявления инфекционной патологии влагалища и ее коррекции еще до наступления беременности.

Расширено и дополнено представление о нозологической структуре дисбиоза влагалища.

Доказана необходимость обследования пациенток на этапе предгравидарной подготовки, поскольку терапия дисбиоза во время беременности не влияет на ее исход.

Показано улучшение исходов беременности и родов, снижение частоты осложнений после проведенной предгравидарной подготовки. Доказана роль и необходимость обследования с целью снижения акушерских осложнений там, где инфекционная патология является ведущей причиной невынашивания беременности.

Полученные результаты помогли повысить эффективность диагностики и лечения БВ, вагинитов, отказаться от необоснованного системного назначения антибактериальных препаратов. Результаты исследования позволили внедрить данную методику в алгоритм обследования женщин при проведении предгравидарной подготовки, который позволяет улучшить исходы беременности и родов, как для матери, так и для плода.

Доказано, что использование усовершенствованного алгоритма дифференцированного подхода к обследованию и лечению нарушений микробиоценоза влагалища с применением исследования вагинального биотопа с помощью метода ПЦР-РВ на этапе предгравидарной подготовки позволило снизить частоту осложнений беременности и родов.

Выявлено, что обследование пациенток на предгравидарном этапе способствовало снижению частоты ПН на 19%, угрозы НБ на 28%, ЗРП на 20%.

Положения диссертации, выносимые на защиту

1. В условиях г. Хабаровска БВ сопровождает 32,32% женщин, вынашивающих беременность. Нарушения микробиоценоза влагалища способствуют увеличению частоты осложнений беременности и родов, рождению детей с ЗРП, невынашиванию беременности.

2. Рутинные методы обследования не всегда отражают объективную картину микробного пейзажа, учитывая трудности культивирования анаэробных микроорганизмов и отсутствие комплексной оценки микробного соотношения. Использование исследования вагинального биотопа с помощью метода ПЦР–РВ подтверждает, что частота анаэробных дисбиозов выше, чем аэробных вагинитов.

3. Терапия нарушений микробиоценоза влагалища из-за его неадекватной оценки бывает необоснованной, агрессивной или недостаточной для элиминации возбудителя и снижения частоты рецидивов.

4. Предгравидарная подготовка с использованием современных методов диагностики и лечения способствует снижению количества акушерских осложнений.

Апробация диссертации

Материалы диссертации доложены на II Междисциплинарном форуме с международным участием «Шейка матки и вульвовагинальные болезни» (г. Москва, 2014 г.), XVI краевом конкурсе молодых ученых и аспирантов (г. Хабаровск, 2014 г.), на заседании общества акушеров-гинекологов (г. Хабаровск, 2014 г.), апробация результатов состоялась на методическом заседании кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Хабаровск, 2015 г.).

Связь работы с научными программами и планами

Данная работа проведена в рамках основного направления научной деятельности кафедры акушерства и гинекологии «Охрана репродуктивного здоровья женщин» и включена в план НИР ГБОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России. № 01201264425 Государственной регистрации — ВНТИЦ.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты проведенных исследований и разработанные на их основании рекомендации внедрены в учебный процесс кафедры

акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Хабаровск), а также в работу женских консультаций №1 и №3 КГБУЗ «Родильный дом №1», женской консультации №2 КГБУЗ «Родильный дом №2» г. Хабаровска.

Структура и объем диссертации

Диссертация построена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, трех глав, обсуждения результатов, общих выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Работа изложена на 155 страницах машинописного текста. Библиография включает 142 отечественных и 53 зарубежных источников. Текст диссертации проиллюстрирован 53 таблицами и 18 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Характеристика нормальной вагинальной микрофлоры

Сформировавшиеся в процессе длительной эволюции достаточно сложные и совершенные механизмы биологической защиты формируют устойчивость половых органов к возможному воздействию различных патогенных факторов, в том числе и инфекционных агентов [52].

Первый из этих механизмов защиты (барьеров) — сомкнутое состояние половой щели — обеспечивает изоляцию влагалища от внешней среды. Последнее достигается тонусом мышц промежности, суживающих вульварное кольцо, а также соприкосновением малых и больших половых губ [42, 98].

Роль второго барьера выполняет кислая среда влагалища. Под влиянием эстрогенов клетки многослойного плоского эпителия, выстилающего стенки влагалища, слущиваются и благодаря цитолизу высвобождают гликоген. Нормальная микробная флора влагалища (палочки молочнокислого брожения) способствуют расщеплению гликогена до молочной кислоты, концентрация которой в содержимом влагалища достигает 0,3-0,5%. Указанная степень кислотности влагалищного содержимого, оптимальная для жизнедеятельности нормальной микрофлоры влагалища, тормозит развитие условно-патогенных и патогенных микроорганизмов. Описанный механизм защиты получил название «способность влагалища к самоочищению» [99].

Третьим биологическим барьером является шейка матки. Проникновению микроорганизмов в полость матки препятствует совокупность анатомических и физиологических особенностей шейки матки: узость цервикального канала, наличие в нем слизистого секрета, функция цилиндрического эпителия эндоцервикса. Помимо этого шейка матки имеет

локальную, независимую систему выработки антител против некоторых бактерий [98].

Устойчивость внутренних половых органов к воздействию патогенных микроорганизмов определенным образом обусловлена циклической отслойкой функционального слоя эндометрия, перистальтическими сокращениями маточных труб с мерцанием ресничек на поверхности трубного эпителия в сторону просвета полости матки, наличием зародышевого эпителия, покрывающего поверхность яичников [125].

В настоящее время хорошо известно, что нормальная бактериальная флора препятствует проникновению патогенных микроорганизмов в эпителий влагалища. Любая инвазия в здоровый эпителий практически всегда сопровождается изменением состава микрофлоры. Как воспалительные заболевания женских половых путей, так и болезни, передаваемые половым путем, сопровождаются подобными изменениями микробного пейзажа влагалища. Половые пути можно представить как совокупность микроучастков различного типа, каждый из которых представляет собой среду обитания или экологическую нишу, населенную несколькими видами микроорганизмов. Каждой экологической нише присуща своя, несколько отличная от других, популяция микроорганизмов. Хотя микроорганизмы хорошо адаптируются к изменяющимся условиям обитания, последние оказывают на них как количественное, так и качественное влияние [126, 173].

У здоровых небеременных женщин репродуктивного возраста обнаружено 109,1 анаэробных и 108,1 аэробных колониеобразующих единиц (КОЕ) на 1 мл влагалищного содержимого. Общее количество бактерий микроценоза влагалища составляет $10^6 - 10^8$ КОЕ/мл/отделяемого [126].

По форме выделяют три группы бактерий: сферические (кокки), цилиндрические (палочки) и спиралевидные (спириллы). По характеру жизнедеятельности и клеточного дыхания – анаэробные (не используют кислород при клеточном дыхании) и аэробные бактерии, которые бывают

облигатными (обязательными) и факультативными (в зависимости от условий среды) [8, 61].

Ранговая последовательность бактериальных видов следующая: анаэробные лактобактерии, пептококки, бактероиды, стафилококки эпидермальные, коринебактерии, эубактерии. Среди аэробов преобладают лактобактерии, дифтероиды, стафилококки, стрептококки, среди анаэробов - пептострептококки, бифидобактерии, бактероиды [31, 126].

Микрофлора влагалища здоровых женщин репродуктивного возраста может быть представлена:

Микроаэрофильными бактериями: *Lactobacillus* spp., *L.fermentum*, *L.crispatus*, *L.jensenii*, *L.gasseri*, *L.acidophilus*, *L.plantarum*, *L.brevis*, *L.delbruckii*, *L.salivarius*, *G. Vaginalis* [16, 20, 29, 31, 163, 189, 194].

Облигатно-анаэробными грамположительными бактериями: *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *B.bifidum*, *B.breve*, *B.adolescentis*, *B.longum*, *Clostridium* spp., *Propionibacterium* spp., *P.acnes*, *Mobiluncus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *P.asaccharoliticus*, *P.magnus*, *P.prevotii*, *P.tetradium* [16, 29, 31].

Облигатно-анаэробными грамотрицательными бактериями: *Bacteroides* spp., *B.utealyticum*, *B.fragilis*, *B.vulgatus*, *B.ovatus*, *B.distasonis*, *B.uniformis*, *B.caccae*, *B.multiacidus*, *Prevotella* spp., *P.bivia*, *P.disiens*, *Porphyromonas* spp., *P.asaccharolitica*, *Fusobacterium* spp., *F.nucleatum*, *Veilonella* spp [16, 29, 31].

Факультативно-анаэробными грамположительными бактериями: *Corynebacterium* spp., *C.aquatum*, *C.minutissium*, *C.equi*, *C.xerosis*, *C.bovis*, *C.enzymicum*, *C.kutsheri*, *Staphylococcus* spp., *S.epidermidis*, *S.saprophyticus*, *Streptococcus* spp., *S.viridans*, *E.fecalis*, *E.faecium*, *S.agalactiae*, *Enterobacteriaceae*, *E.coli*, *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *P.aerugenosa*, *M.hominis*, *U.urealyticum*, *M.fermentans* [16, 29, 31].

Дрожжеподобными грибами рода *Candida*: *C.albicans*, *C.tropicalis*, *Torulopsis glabrata* [16, 29, 31].

Таким образом, в настоящее время достоверно установлено, что влагалище здоровой женщины репродуктивного возраста содержит грамположительные и грамотрицательные аэробные, факультативно-аэробные и облигатно-анаэробные микроорганизмы, при этом 95-98% всех микроорганизмов представлено лактобактериями (*Lactobacillus*), среди которых 96% являются H₂O₂-продуцирующими штаммами [11, 19, 29, 61, 137].

Лактобациллы являются типичными представителями микрофлоры половой сферы и присутствуют у большинства здоровых женщин в концентрации $8,4 \times 10^6$ колониеобразующих единиц (КОЕ)/мл. Резкое снижение или исчезновение лактобактерий из влагалища способствует развитию инфекционного патологического процесса. Защитные способности лактобацилл реализуются за счет способности продуцировать лизоцим, перекись водорода и молочную кислоту. Последняя определяет кислую реакцию pH вагинального содержимого, составляющую в норме 3,8 – 4,5, что препятствует размножению ацидофобных бактерий [6, 19, 99].

Бифидобактерии, входящие в состав микроценоза влагалища, также относятся к флоре Додерлейна и у здоровых женщин репродуктивного возраста выявляются с меньшей частотой, в концентрациях 10^3 - 10^7 КОЕ/мл. Они относятся к кислотопродуцирующим микроорганизмам, обладают способностью продуцировать бактериоцины, лизоцим, спирты, что, в свою очередь, опосредует создание и поддержание колонизационной резистентности во влагалище по отношению к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам (УПМ) [29, 99].

Пептострептококки являются третьей составляющей частью флоры Додерлейна, а их количество в вагинальном отделяемом составляет 10^3 - 10^4 КОЕ/мл. Вместе с тем, они часто обнаруживаются при септических абортах, трубно-яичниковых абсцессах, эндометритах и других инфекциях урогенитального тракта. В ассоциации с другими микроорганизмами пептострептококки в значительном количестве выделяют при БВ [29].

Пропионобактерии представляют собой анаэробы с высокими антагонистическими свойствами в отношении патогенной и условно-патогенной микрофлоры. За счет выработки органических кислот могут участвовать в поддержании колонизационной резистентности влагалища, а также обладают иммуностимулирующими свойствами [29].

Бактероиды, превотеллы, порфиромонасы, фузобактерии способны вырабатывать различные ферменты, что и обуславливает их патогенную активность [29].

Грамотрицательные анаэробы и мобилункус выделяют органические кислоты, например, янтарную, что ингибирует активность нейтрофилов и снижает их количество в выделениях из влагалища при БВ [29].

Эпидермальные стафилококки, коринебактерии, стрептококк, энтеробактерии (кишечная палочка, протей, клебсиеллы) также являются представителями нормальной микрофлоры влагалища, но в количествах 10^3 – 10^4 КОЕ/мл [29].

Широкое распространение генитальных микоплазм среди клинически здоровых женщин позволяет считать их комменсалами, проявляющими патогенные свойства за счет увеличения их количества более 10^4 КОЕ/мл при изменении физиологического и иммунного статуса, в сочетании с инфекционными патогенами [29].

Грибы рода *Candida* входят в состав нормальной микрофлоры человека в количестве, не превышающем 10^3 КОЕ/мл. Но на фоне дисметаболических расстройств, применения антибактериальных препаратов, дисфункций иммунной системы, количество грибов прогрессивно увеличивается и способствует развитию воспалительного процесса [29, 82, 134].

По некоторым данным, одним из представителей нормоценоза влагалища является *Atopobium vaginae*, выделенный в 1992 году. Он представляет собой грамположительные анаэробные палочки или полиморфные кокки. Способен продуцировать большое количество молочной и янтарной кислоты. Вопрос о принадлежности его к нормальной

микроре на сегодняшний день остается открытым, так как он недостаточно изучен, и во много раз чаще выявляется у пациенток с БВ, чем у здоровых женщин [29].

1.2 Терминология и классификация нарушений биоценоза влагалища

Одной из характерных особенностей современной инфекционной патологии является увеличение частоты инфекционно-воспалительных заболеваний и дисбиозов, вызванных УПМ. Терапия данной патологии представляет значительные практические трудности вследствие устойчивости инфектантов к этиотропной терапии, а также тенденции к частому рецидивированию [60, 61, 78, 161].

В США ежегодно регистрируются около 10 миллионов случаев БВ и ВК, а в странах Западной Европы и России БВ регистрируется более чем у 1/3 всех, обращающихся с жалобами на длительные и обильные выделения из влагалища [29].

По данным зарубежных источников, распространенность БВ у женщин Кавказа составляет 5-15%, в странах Африки и Америки 45-55%. В азиатских странах распространенность менее изучена, но в целом - около 20-30% [156, 178, 183].

ВВК, по крайней мере, один раз в жизни наблюдается у большинства женщин (75%) и встречается в любом возрастном периоде жизни. Рецидивирующий ВК встречается у 5-8% женщин детородного возраста. Во время беременности частота ВК достигает 30-40% [69, 70, 82, 102, 134, 136, 171, 183, 193].

По способу передачи возбудителя все инфекции в гинекологии можно разделить на ИППП (по МКБ-10, 1989) и нетрансмиссивные инфекции (НТИ), которые не передаются при половых контактах [66].

Среди наиболее значимых НТИ в настоящее время выделяют БВ, ВК и неспецифический вагинит (НВ), или нетрансмиссивный бактериальный вагинит (НТБВ) [43].

БВ – патологическое состояние, возникающее в результате замены нормальной вагинальной микрофлоры многочисленными анаэробными бактериями, сопровождающееся появлением патологических выделений из влагалища, часто с резким неприятным запахом [29, 43].

Следует отметить, что, несмотря на высокую частоту встречаемости данной патологии, а также на негативное воздействие на организм женщины (увеличение частоты воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), вульвы и влагалища, самопроизвольных выкидышей и преждевременных родов (ПР), снижение качества жизни пациенток), БВ не выделен в отдельную нозологию в МКБ-10 [50].

До определенного времени любой воспалительный процесс во влагалище, не связанный с гонореей, трихомониазом или кандидозом, относился к НВ. В 1955 году Н.L. Gardner и С.D. Dukes описали синдром нарушения микрофлоры влагалища у пациенток с так называемым «неспецифическим бактериальным вагинитом» [129].

Нарушения микроэкологии влагалища проявлялись в снижении количества молочнокислых бактерий и колонизации влагалища новыми, неизвестными ранее микроорганизмами, которые получили название *Haemophilus vaginalis* [129].

В 1963 году этот микроорганизм переименовали в *Corinebacterium vaginitis*, а в 1980 году ему присвоили имя *Gardnerella vaginalis* в честь Н.L. Gardner, который впервые выделил и описал эти бактерии. НВ стали относить к гарднереллезам – заболеваниям, вызванным *Gardnerella vaginalis* [129].

Однако позднее было установлено, что *Gardnerella vaginalis* присутствует не только у пациенток с НВ, но и у 40% здоровых женщин и

что *Gardnerella vaginalis* являются не единственными возбудителями данного заболевания [129].

В 1984 году на 1–м Международном симпозиуме по вагинитам (Стокгольм, Швеция) после анализа всех клинических и микробиологических данных, накопленных за последнее десятилетие, было предложено современное название заболевания – БВ, что определило дальнейшее интенсивное изучение различных аспектов этиологии, патогенеза, клиники, диагностики, лечения и профилактики этой патологии.

Номенклатура БВ:

- 1892 г. НВ
- 1955 г. Вагинит, вызванный *Haemophilus*
- 1963 г. Вагинит, вызванный *Corynebacterium*
- 1980 г. Гарднереллез
- 1982 г. Анаэробный вагиноз
- 1983 г. Неспецифический вагиноз
- 1984 г. БВ.

ВК – это инфекционно-воспалительное заболевание слизистых оболочек влагалища, шейки матки, мочевого пузыря, уретры, вызванное микроорганизмами семейства грибов. В основном он протекает в виде воспалительного процесса сопровождающегося обильными творожистыми выделениями без запаха, зудом, гиперемией вульвы, отеком слизистой оболочки влагалища, диспареунией, жжением [43, 74].

НВ – это инфекционно-воспалительное заболевание слизистой оболочки влагалища, вызванное условно-патогенными микроорганизмами различных групп, такими как стафилококки, стрептококки, энтеробактерии, кишечная палочка и другими, а также их ассоциациями [43].

Как правило, данная патология проявляется обильными выделениями, зудом, жжением, дизурическими явлениями. При микроскопии определяется обильная грамвариабельная флора и выраженный лейкоцитоз [43].

1.3 Этиология и патогенез нарушений биоценоза влагалища

БВ характеризуется высоким уровнем облигатно-анаэробных бактерий и резким снижением лактобацилл [61].

На сегодняшний день в достаточной степени изучена микробиология БВ и определен спектр БВ-ассоциированных микроорганизмов. В первую очередь, к ним относятся *Gardnerella*, *Mobiluncus*, а также *Prevotella*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Leptotrichia* и другие [77, 179, 185].

В настоящее время существуют исследования, подтверждающие участие в развитии БВ *Atopobium vaginae*, часто в ассоциации с *Gardnerella vaginalis*. Многие авторы считают вагинальный атопобиум высокоспецифичным маркером (специфическим признаком) бактериального вагиноза. Малочисленность теоретических и практических знаний по выявлению этого микроорганизма приводит к тому, что многие вопросы остаются нерешенными [24, 35, 88, 154, 177, 186].

Множество публикаций посвящено роли представителей класса *Mollicutes* в нарушении микробиоценоза влагалища. Установлено, что *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis* являются представителями нормальной вагинальной микрофлоры. Обнаружение их в количестве $> 10^4$ КОЕ/мл ассоциировано с дисбиозом влагалища и ВЗОМТ [49].

Предложено несколько гипотез изменения вагинальной экосистемы и развития БВ, но данные механизмы все еще остаются недостаточно изученными [16].

Одной из них является гипотеза о влиянии гормональных факторов. Под влиянием эндогенных и экзогенных факторов происходит нарушение баланса микроэкосистемы влагалища с характерным каскадом изменений. Повышенный уровень прогестерона усиливает пролиферацию клеток влагалищного эпителия, активирует их рецепторы к бактериям. Адгезия строгих анаэробных микроорганизмов на наружной мембране образует

«ключевые клетки» (КК). Клеточная деструкция наряду с усилением трансудации приводит к увеличению выделений из влагалища [43, 77, 127].

Более низкие по сравнению с прогестероном концентрации эстрогенов уменьшают количество гликогена в эпителиальных клетках, вследствие чего концентрация моносахаридов и дисахаридов снижена. При этом уменьшена численность пула лактобактерий и увеличен рост строгих анаэробов. Такой механизм вероятен в ряде случаев. Доказательством ему служит возникновение БВ в менопаузе или у женщин после двустороннего удаления яичников. Увеличение концентрации эстрогенов также имеет патогенетическое значение, так как способствует повышению в крови антител, но главное — приводит к гиперпролиферации влагалищного эпителия, чем объясняется увеличение влагалищных выделений [50].

Другая гипотеза придает первостепенную роль микробному антагонизму, когда лактобациллы начинают снижать продукцию кислых метаболитов [9].

В норме во влагалищном секрете преобладают пероксидпродуцирующие лактобациллы, обеспечивающие основной защитный механизм путем конкуренции с более патогенными микроорганизмами. Важно отметить, что у здоровых женщин аэробная флора превалирует над анаэробной в соотношении 10:1 [6, 34, 148].

Концентрация факультативных и анаэробных бактерий при БВ выше, чем у здоровых женщин, что влечет за собой изменения в состоянии микробиоценоза влагалища [117].

Кроме того, здоровые женщины колонизированы H_2O_2 -продуцирующими лактобациллами, тогда как лактобациллы у больных с БВ обладают недостаточной способностью продуцировать H_2O_2 и, следовательно, подавлять рост патогенных микроорганизмов. Уменьшение содержания молочной кислоты, продуцируемой факультативными лактобациллами, приводит к повышению pH, что в свою очередь стимулирует рост анаэробных микроорганизмов. Смещение равновесия

между количеством лактобактерий и облигатно-анаэробных бактерий в сторону увеличения последних приводит к тому, что увеличивается продукция аномальных аминов факультативными анаэробами. Амины при увеличении вагинального рН становятся летучими, обуславливая типичный «рыбный запах», усиливающийся при добавлении 10% раствора КОН во влагалищный секрет. Бактериальные полиамины вместе с находящимися во влагалище органическими кислотами (уксусная и сукциновая) оказывают цитотоксическое действие, вызывая отторжение эпителиальных клеток, что приводит к обильным вагинальным выделениям. В результате интенсивного слущивания эпителия образуются патогномичные КК (клетки эпителия влагалища, покрытые грамотрицательными палочками), которые визуализируются при микроскопии мазка [4, 19, 120].

Есть данные о том, что выявление некоторых видов лактобактерий с пониженными протективными свойствами коррелирует с высоким риском трансформации нормальной вагинальной микрофлоры в патологическую [19, 169].

Ассоциация анаэробных бактерий способствует рецидивированию БВ. Это связано с формированием резистентности к стандартной терапии, сохранением щелочной среды во влагалище после лечения и снижении иммунной защиты [2].

Третья гипотеза развития БВ основывается на снижении иммунологической реактивности слизистых оболочек урогенитальной сферы.

Доказано, что в урогенитальном тракте здоровой женщины преобладает Th-2-индуцированный тип иммунного ответа с доминирующей секрецией интерлейкина (ИЛ-10). При БВ стимулируется продукция ИЛ-12 и реализуется Th-1-зависимый ответ. УПМ проявляют способность к колонизации в мочеполовой системе, которая зависит не столько от соотношения TNF-а и ИЛ-10 циркулирующих в крови, как от количества сывороточных белков «теплого шока» - hsp 60 и hsp 70 [68, 113].

Удалось также установить прямую связь между активностью лейкоцитарной эстеразы влагалищного секрета и рН влагалищного отделяемого, числом лейкоцитов в мазках и типом доминирующих бактерий.

Показано, что фенотипические характеристики женщин способны оказывать влияние на локальный иммунный ответ. Установлено, что женщины с фенотипом HLA-DR2 имеют возможность реализовать Th-2 зависимый тип локального иммунного ответа. Женщины с высокой активностью ИЛ-1 обладают способностью препятствовать колонизации влагалища *Ureaplasma urealyticum*; сперма, попадающая во влагалище, способна индуцировать выброс ИЛ-10 и предотвращать продукцию гамма-интерферона, что, вероятно способствует пролиферации во влагалище инфекционных патогенов [29, 68, 95].

У большинства женщин с БВ обнаруживается дисбиоз желудочно-кишечного тракта. Учитывая этот факт можно думать о едином дисбиотическом процессе в организме с преобладанием в репродуктивной или пищеварительной системе [42].

Таким образом, БВ является полимикробным невоспалительным синдромом, как правило, смешанной этиологии, о патогенезе которого в настоящее время нет однозначного ответа.

1.4 Клинические проявления и диагностика нарушений биоценоза влагалища

Клинические проявления БВ не специфичны. Основной жалобой, предъявляемой пациентками являются патологические бели, беспокоящие женщину длительное время. Они, как правило, обильные, однородные, кремообразные, серого цвета, прилипают к стенкам влагалища и имеют неприятный «рыбный» запах [23, 42].

У некоторых пациенток возможны появление зуда, жжения во влагалище, дискомфорт во время полового акта. В более редких случаях имеют место дизурические нарушения [29, 42].

Около 50% нарушений состава микробиоценоза влагалища протекают без клинических проявлений, хотя бессимптомные формы заболевания могут оказывать более выраженное воздействие на репродуктивное здоровье женщин, так как остаются невыявленными и, следовательно, нелечеными [30].

Диагностику БВ можно разделить (достаточно условно) на клиническую и лабораторную.

Основным способом клинической диагностики является метод Амсея [175]; к этим же методам можно отнести также экспресс-тесты.

К лабораторной диагностике относятся микроскопическое исследование окрашенных по Граму препаратов (метод Нуджента), метод Айсон–Хэй (Ison–Hay), метод, основанный на критериях Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), культуральный метод и методы анализа нуклеиновых кислот. На практике наиболее широко применяются методы Амсея и Нуджента [111, 112, 164, 176, 195].

В настоящее время диагноз БВ может быть поставлен на основании 3 из 4 диагностических тестов, предложенных R.Amsel и соавт. (1983), которые включают в себя:

- 1) патологический характер вагинальных выделений;
- 2) рН вагинального отделяемого более 4,5;
- 3) положительный аминный тест;
- 4) выявление КК при микроскопическом исследовании влажных неокрашенных препаратов вагинального отделяемого и в мазках, окрашенных по Граму.

1. При осмотре необходимо обращать внимание на состояние наружных половых органов, наружного отверстия уретры, слизистой оболочки влагалища, шейки матки, характер выделений.

Влагалищные выделения при БВ, как правило, обильные, гомогенные, белого цвета, с резким неприятным запахом «несвежей рыбы». В начале развития заболевания бели жидкой консистенции, белого или с сероватым оттенком цвета. При длительном течении заболевания (2 года и более) выделения желтовато-зелёной окраски, более густые, напоминают творожистую массу, пенистые, тягучие и липкие, равномерно распределены по стенкам влагалища. Количество белей варьирует от умеренных до обильных. Особенность БВ — отсутствие признаков воспаления (отёка, гиперемии) стенок влагалища [6, 37, 155].

Слизистая оболочка при БВ обычного розового цвета. Кольпоскопическую картину бактериального вагиноза характеризует отсутствие диффузной или очаговой гиперемии, точечных кровоизлияний, отёчности и инфильтрации слизистой оболочки влагалища. У 39% больных обнаруживают патологию влагалищной части шейки матки (цервицит, эктропион, простая эрозия, рубцовые деформации и др.) [29].

2. Кислотность вагинального содержимого (рН) определяют с помощью индикаторных бумажек или различных рН-метров. В норме рН влагалища составляет $< 4,5$, в то время как при БВ происходит сдвиг рН в щелочную сторону. У пациенток с БВ среднее значение рН составляет $6,0$, что определяется элиминацией лактофлоры или резким снижением ее содержания [44].

3. Аминовый тест заключается в добавлении к влагалищным выделениям на предметном стекле нескольких капель 10% раствора гидроксида калия, после чего появляется типичный запах гнилой рыбы, который является результатом выработки диаминов (путресцин, кадаверин, триметиламин) в процессе реакции декарбоксилирования аминокислот облигатными анаэробами. Соли этих соединений превращаются в летучие амины при щелочном значении рН [29, 42].

4. КК выявляются при микроскопии влагалищных мазков, окрашенных по Граму, и выглядят, как сплюснутые эпителиальные клетки, к поверхности

которых прикреплены характерные для БВ микроорганизмы. У здоровых женщин КК не обнаруживаются. Кроме того, типичными бактериоскопическими признаками заболевания служат небольшое количество лейкоцитов в поле зрения, снижение числа или отсутствие палочек Додерлейна [29, 42].

Диагноз БВ можно установить при наличии 3 из перечисленных критериев.

К клиническим методам диагностики БВ можно отнести и быстрые тесты (экспресс-тесты), такие как FemExam (исследование на триметиламин и измерение рН), перчатки для измерения рН самой пациенткой, «электронный нос» (исследование на триметиламин), BVBlue (измерение сиалидазной активности), Pip Activity TestCard (измерение пролин-аминопептидазной активности). Широкого применения на практике экспресс-тесты не имеют главным образом из-за недостаточно высокой чувствительности и/или специфичности [111].

Метод Нуджента основан на определении 3 бактериальных морфотипов: крупные грамположительные палочки (морфотип лактобациллы), небольшие грамотрицательные или грамвариабельные кокки и коккобациллы (морфотип Gardnerella) и грамотрицательные или грамвариабельные изогнутые палочки (морфотип Mobiluncus). В зависимости от суммы баллов образцы расценивают как нормоценоз (число баллов от 0 до 3), промежуточный вариант микробиоценоза (от 4 до 6) и БВ (от 7 до 10). Преимуществами метода Нуджента являются относительно высокая чувствительность и специфичность, высокая степень стандартизации, что обеспечивает высокую воспроизводимость. Недостатки – трудоемкость и существование «промежуточного» варианта микробиоценоза [111, 176].

Для диагностики БВ методом Айсон–Хэй используется 5 градаций для описания микрофлоры:

- 1) 0-й уровень – эпителиальные клетки без бактерий;
- 2) 1-й – нормальная вагинальная микрофлора (лактобациллы);

3) 2-й – уменьшение количества лактобацилл, смешанная бактериальная микрофлора;

4) 3-й – смешанная бактериальная флора, незначительное количество или полное отсутствие лактобацилл;

5) 4-й – грамположительные кокки.

У женщин без БВ обнаруживаются 0, 1 и 2-й уровни. Второй уровень – промежуточный, не имеет соответствия в критериях Амсея. Третий уровень соответствует диагнозу БВ по критериям Амсея [175].

Диагностика, основанная на критериях ВОЗ, предполагает использование следующих критериев:

1) наличие только лактобацилл (считается нормой);

2) наличие смешанной микрофлоры (в основном, лактобацилл) и небольшого количества коккобацилл (считается нормой);

3) наличие КК, смешанной микрофлоры (в основном, *Gardnerella* и анаэробных бактерий), а также незначительного количества лактобацилл (БВ, необходимо лечение);

4) наличие КК, смешанной микрофлоры в виде грамположительных, грамотрицательных и грамвариабельных кокков и коккобацилл, отсутствие лактобацилл (БВ, необходимо лечение) [195].

Одним из методов диагностики является бактериологический метод исследования с определением состава микрофлоры влагалища, но он достаточно трудоемкий и дорогостоящий. Анаэробная флора плохо культивируется на питательных средах, а *Gardnerella vaginalis* присутствует во влагалищном секрете у 60% здоровых женщин. Поэтому данный метод не имеет диагностической значимости [121].

Диагностику БВ дополняет определение возбудителей БВ методом ПЦР. Данный метод обладает очень высокой чувствительностью, но частота выявления *Gardnerella vaginalis* будет достаточно высока. При этом обнаружение этого микроорганизма не всегда будет являться показанием к назначению терапии [61].

В последние годы разработан новый метод диагностики БВ, основанный на ПЦР, но с возможностью определения качественного и количественного состава вагинальной микрофлоры – исследование вагинального биотопа с помощью ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Данный метод предназначен для проведения 12 тестов, включая исследование положительных и отрицательных контрольных образцов. Набор позволяет при однократном заборе материала определить 25 показателей, включая 23 группы микроорганизмов, контроль взятия материала (КВМ) и общую бактериальную массу (ОБМ) и обладает высокой чувствительностью и специфичностью. Кроме этого он позволяет выявлять труднокультивируемые микроорганизмы – анаэробную флору и *Atopobium vaginae*, представляющие наибольший интерес в интерпретации БВ [36, 42, 83, 98].

1.5 Современные аспекты тактики ведения и лечения БВ

Несмотря на наличие современных препаратов, лечение пациенток с БВ – сложная задача. Лечебной точкой приложения является воздействие на микробный фактор и все уровни патогенеза. Этапы лечения таких больных предусматривают:

1. создание оптимальных физиологических условий среды влагалища;
2. уменьшение повышенной генерации строгих анаэробных микроорганизмов;
3. восстановление нормального или максимально приближенного к норме микробиоценоза влагалища;
4. проведение иммунокорректирующей терапии;
5. осуществление симптоматической терапии;
6. назначение десенсибилизирующей терапии;
7. коррекцию дисбактериоза кишечника;

8. проведение психотерапии и/или медикаментозной терапии психоэмоционального дистресс-синдрома транквилизаторами или антидепрессантами;

9. лечение сопутствующих заболеваний [42, 98].

1.5.1 Основная терапия БВ

Учитывая, что БВ сопровождается смещением рН влагалища в щелочную сторону, к созданию оптимальных физиологических условий среды влагалища относятся применение рН-снижающих препаратов, например аскорбиновой, молочной кислот. В результате закисления среды, происходит выраженное подавление роста анаэробных бактерий и восстановление нормальной микрофлоры влагалища. К таким препаратам, зарегистрированным в России, относятся Вагинорм С, Фемилекс (применяются локально в форме суппозиториях от 6 до 10 дней) [2, 27, 101, 119, 152, 172, 192].

Этиологически обоснованным, по мнению многих авторов, является использование как местной, так и системной антибактериальной терапии [71, 152, 182].

С 70-х годов XX века широко применяются препараты 5-нитроимидазола (метронидазол, тинидазол, орнидазол, секиндазол). Неоднократно предлагались различные схемы терапии: 2 г однократно, по 300 мг 3 раза в день 7 дней, по 500 мг 2 раза в день 5 дней, и другие. В 2006 году проведено сравнительное рандомизированное слепое исследование эффективности метронидазола при лечении БВ, в котором показано, что эффективность местной и системной терапии метронидазола сопоставима, но локальная терапия сопровождается меньшим количеством побочных эффектов и нежелательных явлений [152].

С 90-х годов XX века стали применять линкозамиды, в частности, клиндамицин для лечения БВ. Предлагалось использование как

перорального, так и парентерального способа введения. Также как и в случае с метронидазолом, эффективность локальной терапии клиндамицином сопоставима с системной терапией, но более безопасна. Клиндамицин используется по 1 суппозиторию (или 2% крем) 1 раз в сутки 7 дней интравагинально [62, 101].

Кроме монотерапии локальными антибактериальными препаратами возможно назначение поликомпонентных средств, таких как тержинан (тернидазол 200 мг, неомицина сульфат 100 мг (65 тыс. МЕ), нистатин 100 тыс. МЕ, преднизолон метасульфобензоат натрия 4,7 мг), полижинакс (неомицина сульфат 35000 МЕ, полимиксина В сульфат 35000 МЕ, нистатин 100000 МЕ), клион Д (метронидазол 100 мг, миконазола нитрат 100 мг), нео-пенотран (метронидазол 500 мг и миконазола нитрата 100 мг), нео-пенотран форте (метронидазол (микронизированный) 750 мг, миконазола нитрат (микронизированный) 200 мг) и других. Преимуществом таких препаратов является одновременное воздействие на возбудителей БВ, ВК и других [71, 114, 115, 160].

Альтернативным вариантом антибактериальной терапии БВ является применение антисептиков. Наиболее часто для этих целей применяют Бетадин, Гексикон, Флуомизин. Антисептики назначают интравагинально с целью элиминации возбудителей БВ. Некоторые авторы рекомендуют использовать данную группу препаратов для профилактики гнойно-септических осложнений (ГСО) в послеродовом и послеоперационном периоде. Преимуществом антисептиков является возможность их использования в I триместре беременности, когда антибактериальные препараты, действующие на анаэробную флору противопоказаны [40, 81, 92].

Следующим этапом терапии БВ является, собственно, восстановление нормальной микрофлоры во влагалище. Поскольку БВ, особенно существующий в течение длительного времени, сопровождается снижением количества лактобактерий, после проведения антибактериальной терапии необходимо использовать пробиотики для коррекции биоценоза. На рынке

представлено множество препаратов данной группы, содержащих лакто-, бифидобактерии или их сочетание. Пробиотики, применяемые в акушерстве и гинекологии, вводятся преимущественно интравагинально (Ацилакт, Гинофлор Э, Лактобактерин, Экофемин) в течение 6 - 10 дней, за исключением оральных пробиотиков (Вагилак, Лактогин), применяемых по 1 капсуле 2 раза в день 15 - 30 дней [3, 41, 67, 72, 79, 89, 143, 145].

1.5.2 Вспомогательная терапия БВ

Вспомогательная, или адъювантная, терапия направлена на звенья патогенеза БВ. Она назначается каждой конкретной пациентке по определенным показаниям.

Пациенткам с нарушением менструального цикла рекомендуется проведение его коррекции путем эстроген-гестагенных препаратов (при отсутствии беременности), возможно как местного, так и системного применения [98].

При наличии анатомических дефектов половых органов, таких как пролапс гениталий, цисто-, ректоцеле, зияющая половая щель, показана хирургическая коррекция, поскольку выраженность и частота травм тазового дна коррелирует с нарушениями состава микрофлоры и наоборот. Без восстановления полноценности тазового дна и промежности невозможно излечить женщину от любых форм дисбиозов [4, 42, 63, 98].

К вспомогательной терапии также относится применение иммунокорректоров (интерфероны, Тимоген, Ликопид, вакцинация Солко Триховаком), витаминов и десенсибилизирующей терапии (Супрастин, Кларитин, диазолин) с целью стимуляции выработки интерлейкинов и других факторов иммунологической защиты и подавления выработки гистамина и предотвращения аллергических реакций [29, 42, 61].

При сборе анамнеза у пациенток обращает на себя внимание частое сочетание БВ с систематическими нарушениями опорожнения

(хроническими запорами) и дисбактериозом кишечника. Учитывая данный факт, в комплексном лечении БВ необходимо проводить коррекцию дисбактериоза кишечника и добиваться ежедневного опорожнения кишечника путем назначения соответствующей диеты и медикаментозной терапии (Дюфалак, Нормазе) [42, 61].

На сегодняшний день уже не вызывает сомнений необходимость использования двухэтапной терапии БВ - это неоднократно демонстрировалось многими авторами [1, 28, 42, 75].

1.6 Влияние БВ на течение и исход беременности. Тактика обследования и лечения беременных с БВ

По данным российских и зарубежных авторов, самопроизвольные выкидыши являются наиболее частым осложнением беременности. 15-20% диагностированных беременностей заканчивается спонтанным прерыванием, из них около 75% - в сроке до 12 недель. Рядом исследователей доказана важнейшая роль, которую выполняет урогенитальная инфекция, являясь причиной прерывания беременности и гибели эмбриона [73, 93, 113].

Результаты исследований последних лет свидетельствуют о возрастающей роли дисбиотических нарушений в генезе НБ и развития инфекционно-воспалительных осложнений в акушерской практике [29, 43, 157, 159].

Многими авторами показана зависимость между дисбиозами влагалища и ПР. Рождение детей с ЗРП также чаще происходит у женщин с БВ [42].

Одной из наиболее важных современных проблем акушерства и перинатологии является ВУИ плода. Частота его колеблется от 6 до 53%, достигая 70% среди недоношенных детей. В структуре перинатальной смертности удельный вес ВУИ составляет от 2 до 65% [39, 40, 51, 52, 81].

Диапазон клинических проявлений ВУИ достаточно широк. Тератогенное воздействие на плод или эмбрион, различные пороки развития, стойкие врожденные структурные дефекты, остаточные явления или текущий патологический процесс — это некоторые из основных проблем, которые обусловлены инфицированием плода внутриутробно. Неонатологи и педиатры утверждают, что количество детей с последствиями ВУИ значительно больше, чем число диагностированных в постнатальном периоде врожденных инфекций [12, 61, 80, 137].

Возбудителями ВУИ являются более 27 видов бактерий, вирусы, паразиты, 6 видов грибов, 4 вида простейших и риккетсии. В последние годы в генезе ВУИ возрастает роль грамотрицательных УПМ [61, 80, 159, 174, 188].

Бактериальная ВУИ, вызванная УПМ, развивается в основном вследствие проникновения восходящей инфекции из родовых путей. Доля рождения детей с признаками бактериальных ВУИ составляет 20-36%. Причем, у данной группы пациенток выявляются значительные нарушения в составе микробиоценоза влагалища (у 60-65% обнаруживается кандидозный вульвовагинит или БВ). В условиях же дисбиоза создаются благоприятные условия для инфицирования плодного яйца при любом сроке беременности [21, 125].

Таким образом, нарушения биоценоза влагалища остаются актуальной проблемой современной гинекологии и акушерства. Женщины с дисбиотическими заболеваниями влагалища испытывают не только проблемы с вынашиванием беременности и рождением здорового ребенка, но и снижение качества жизни, учитывая вышеназванные клинические проявления и высокую частоту рецидивов заболевания [141].

Согласно приказу №572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)"» от 1 ноября 2012 года, для выявления инфекционной

патологии влагалища используется бактериоскопическое, бактериологическое исследование и обследование методом ПЦР на *Chlamydia trachomatis* и *Mycoplasma genitalium*. В алгоритм обследования не включено исследование вагинального биотопа с помощью ПЦР-РВ, даже при НБ.

В национальном руководстве по акушерству (2015 г.) рекомендовано использование исследования вагинального биотопа с помощью ПЦР-РВ, как высокоспецифичного и высокочувствительного метода, позволяющего одновременно идентифицировать микроорганизм без применения культурального метода. Данная методика рекомендуется к применению у беременных, в особенности, при НБ. По мнению авторов, исследование вагинального биотопа с помощью ПЦР-РВ желательно использовать и в диагностике генитальных микоплазм при первичном обследовании, а с целью контроля излеченности использовать культуральное исследование [2].

Лечение беременных с БВ имеет ряд ограничений. Крайне важно учитывать влияние фармакотерапии на плод и новорожденного, так как некоторые препараты могут проникать через плацентарный барьер и оказывать эмбриотоксическое, эмбриопатическое или тератогенное действие на плод, а также проникать в грудное молоко [42].

В то же время наличие дисбиоза влагалища у беременных представляет реальную опасность, как для матери, так и для плода. Поэтому своевременная диагностика и проведение рациональной терапии являются актуальной задачей практического акушерства [42, 61].

Для этого существует несколько путей:

1. интравагинальное применение антисептиков,
2. окисление среды влагалища,
3. локальное применение антибиотиков,
4. системная антибиотикотерапия,
5. локальное применение пробиотиков [42].

В I триместре беременности назначают исключительно местную терапию (рекомендованы антисептические препараты: повидон-йод, гексикон). Во II, III триместрах возможно использование локальных или системных антибактериальных препаратов (метронидазол, клиндамицин). В качестве альтернативного средства возможно использование локального комбинированного противомикробного препарата с тернидазолом [2, 42, 61].

Также рекомендовано использование рН-снижающих препаратов (препараты молочной и аскорбиновой кислот) и препаратов лактобактерий для нормализации лактофлоры (за исключением эстроген-содержащих суппозиториев) [2, 42].

Для эффективного использования современных препаратов мы все же нуждаемся в полноценном обследовании пациентки перед их назначением. БВ – полимикробный синдром, требующий от лабораторной диагностики сложного, многофакторного и количественного анализа для описания микробного сообщества [117].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материалы исследования

Исследование было проведено в 3 этапа с использованием ретроспективного и проспективного методов. Работа выполнена на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии ДВГМУ КГБУЗ «Родильный дом №1» г. Хабаровска (женской консультации Краснофлотского района и родильного стационара).

На первом этапе было выполнено ретроспективное исследование с целью изучения влияния БВ на течение и исход беременности, а также оценки эффективности лекарственной терапии БВ во время беременности. Для осуществления цели исследования на первом этапе были проанализированы методом сплошной выборки 1550 индивидуальных карт беременных и родильниц (форма №III/У, утв. Минздравом СССР 04.10.80 №1030), состоявших на диспансерном учете в женской консультации Краснофлотского района (КГБУЗ Родильный дом №1) г. Хабаровска с 2010-2012 гг.

Из них были выбраны 205 карт женщин с БВ, которые составили группу I, и 185 карт женщин, у которых отсутствовали патологические изменения вагинальной микрофлоры, составившие группу II.

В процессе работы мы пользовались следующими критериями включения историй беременных, которые были использованы при формировании групп исследования:

- Группа I (n=205) – наличие БВ, подтвержденного критериями Амсея при постановке на диспансерный учет;
- Группа II (n=185) – отсутствие патологических изменений (повышенного содержания лейкоцитов, маркеров БВ, грибов рода *Candida*, патогенных микроорганизмов) при бактериоскопическом и цитологическом исследованиях во всех сроках беременности.

К критериям исключения были отнесены:

- Группа I (n=205) – сифилис, ВИЧ-инфекция, пороки сердца, гипертоническая болезнь III стадии, сахарный диабет, бронхиальная астма, гломерулонефрит, туберкулез, урогенитальный трихомоноз, хламидийная инфекция, гонококковая инфекция, генитальная микоплазма.

- Группа II (n=185) – наличие хотя бы одного бактериоскопического или цитологического исследования с признаками патологических изменений, сифилис, ВИЧ-инфекция, пороки сердца, гипертоническая болезнь III стадии, сахарный диабет, бронхиальная астма, гломерулонефрит, туберкулез, урогенитальный трихомоноз, хламидийная инфекция, гонококковая инфекция, генитальная микоплазма.

С целью оптимизации методов диагностики БВ и проведения антибактериальной терапии, на втором этапе было проведено проспективное исследование. В него были включены 134 пациентки, обратившиеся к врачу акушеру-гинекологу для проведения обследования и предгравидарной подготовки, которые были разделены на 2 группы в зависимости от использования методов обследования (2010-2014 гг.).

Основную группу (ОГ) составили 70 пациенток в возрасте от 18 до 42 лет, которым помимо общепринятого объёма обследования было назначено исследование вагинального биотопа с помощью ПЦР-РВ.

Группу сравнения (ГС) составили 64 женщины в возрасте от 18 до 40 лет, которым было назначено рутинное гинекологическое обследование, обследование на ИППП методом качественной ПЦР, бактериологическое исследование (в соответствии с приказами МЗРФ № 50 от 10 февраля 2003 года «О совершенствовании акушерско-гинекологической помощи в амбулаторно-поликлинических учреждениях», №808Н от 2 октября 2009 года «Об утверждении порядка оказания акушерско-гинекологической помощи», №572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)"» от 1 ноября 2012 года).

При формировании ОГ (n=70) и ГС (n=64) были использованы следующие критерии отбора пациенток:

- репродуктивный возраст,
- обращение в женскую консультацию с целью планирования беременности;

Критериями исключения пациенток были:

- возраст более 45 лет,
- обращение в женскую консультацию не для предгравидарной подготовки,

- сифилис, ВИЧ-инфекция,
- пороки сердца,
- гипертоническая болезнь III стадии,
- сахарный диабет,
- гломерулонефрит,
- туберкулез.

После проведенного отбора, все пациентки в случайном порядке были разделены на ОГ и ГС.

Распределение этапов исследования на ретроспективный и проспективный было обусловлено, в первую очередь, целью и задачами исследования, для оценки влияния нарушения микробиоценоза влагалища на течение и исход беременности (табл.1).

Таблица 1

Этапы и объем исследования пациенток с нарушением микробиоценоза влагалища

Этапы исследования	Объем исследования	Временной интервал
Ретроспективное исследование	1. 205 чел. (Группа I) беременные женщины с БВ 2. 185 чел. (Группа II) беременные женщины с отсутствием патологических изменений по данным бактериоскопического и цитологического исследований	2010-2012 гг.
Проспективное исследование	1. 70 пациенток, которым было назначено обследование с использованием ПЦР-РВ для исследования вагинального биотопа (ОГ) 2. 64 пациентки, обследованные с использованием рутинных методов и качественной ПЦР (ГС)	2011-2014 гг.

Верификация диагноза основывалась на данных анамнеза, жалобах, результатах клинического обследования. Лабораторное обследование включало бактериоскопическое, цитологическое и бактериологическое исследование, рН-метрию, аминный тест, качественную ПЦР и исследование вагинального биотопа с помощью ПЦР-РВ в ОГ (табл. 2).

На третьем этапе проводился сравнительный анализ течения беременности и родов между пациентками с диагнозом БВ ретроспективного (группа I) и проспективного исследований (подгруппа I и подгруппа A).

В подгруппу I были включены 18 пациенток ОГ, получавшие на этапе предгравидарной подготовки лечение БВ и/или анаэробного дисбиоза, выявленного по данным исследования вагинального биотопа с помощью ПЦР-РВ, у которых наступила беременность. В подгруппу A – 12 беременных пациенток ГС, получавших на предгравидарном этапе лечение БВ.

В подгруппу II (n=33) и подгруппу B (n=19) включены остальные женщины ОГ и ГС, у которых после обследования и проведенной терапии наступила беременность.

Критерии включения:

- подгруппа I и подгруппа A:

- БВ и/или анаэробный дисбиоз;
- отсутствие жалоб и нормализация лабораторных показателей

после лечения;

- подгруппа II и B:

- отсутствие БВ и/или анаэробного дисбиоза на этапе предгравидарной подготовки;
- отсутствие жалоб и нормализация лабораторных показателей

после лечения.

Критерии исключения:

- жалобы пациенток и изменения по данным лабораторного обследования.

Таблица 2

Перечень клинико-диагностических мероприятий для верификации диагноза дисбиоза влагалища
(проспективное исследование)

Характер жалоб и данные анамнеза	Гинекологический осмотр	Лабораторные и морфологические методы
Выделения из влагалища: - обильные, - белые, - желтые, - слизистые, - творожистые, - гнойные, - с неприятным запахом	Осмотр наружных половых органов - гиперемия, - отек	Бактериоскопическое исследование
Сопутствующие жалобы: - зуд, - жжение, - дискомфорт, - мажущие выделения до/после менструации - учащенное мочеиспускание	Осмотр шейки матки в зеркалах	Цитологическое исследование
Менструальная функция	Выделения из влагалища: - объём, - цвет, - консистенция, - наличие неприятного запаха	Бактериологическое исследование
Паритет		Качественная ПЦР в обеих группах, исследование вагинального биотопа с помощью ПЦР-РВ в ОГ
Гинекологические заболевания		Аминный тест, рН-метрия
Экстрагенитальная патология		Расширенная КС

2.2 Клиническая характеристика обследованных пациенток

2.2.1 Клиническая характеристика пациенток ретроспективного этапа

С целью определения частоты встречаемости патологии влагалища во время беременности методом сплошной выборки были проанализированы 1550 «Индивидуальных карт беременной и родильницы» женщин, состоявших на диспансерном учете в женской консультации Краснофлотского района (КГБУЗ Родильный дом №1) г. Хабаровска с 2010-2012 гг. В связи с преждевременным прерыванием беременности у 119 женщин, с 30 недель под наблюдением находились 1431 пациентки.

Согласно данным табл. 3, при I явке у 498 (32,13±1,19%) пациенток отмечено отсутствие воспалительных заболеваний влагалища и шейки матки. В 30 недель – у 920 (64,29±1,27%). Наиболее часто выявлялся БВ - у 501 (32,32±1,19%) женщины при I явке и у 198 (13,84±0,91%) женщин в 30 недель. Второе место занимает вагинит/цервицит – у 382 (24,65±1,09%) пациенток при I явке и у 182 (12,72±0,88%) пациентки в 30 недель. На третьем месте – ВК у 144 (9,29±0,74%) женщин при первом обращении и у 131 (9,15±0,76%) пациентки в 30 недель. Трихомониаз выявлен у небольшого количества женщин: у 25 (1,61±0,32%) при постановке на учет по беременности.

Таблица 3

Частота встречаемости патологии влагалища и шейки матки среди беременных женщин (ретроспективное исследование) (P±m)

Патология влагалища	Взяты на учет, n=1550	30 недель, n=1431
Не выявлено патологии	498 (32,13±1,19%)	920 (64,29±1,27%)
БВ	501 (32,32±1,19%)	198 (13,84±0,91%)
ВК	144 (9,29±0,74%)	131 (9,15±0,76%)
Вагинит/цервицит	382 (24,65±1,09%)	182 (12,72±0,88%)
Трихомониаз	25 (1,61±0,32%)	0 (0,00±0,28%)

Следующим этапом нами был произведен отбор карт женщин, которые в течение всей беременности (при взятии на учет и в 30 недель) имели I, II

степень чистоты влагалища. Из 1550 женщин только 302 (19,48±1,01%) пациентки соответствовали выбранным критериям.

Нами были сформированы группы обследования. В группу I были включены 205 пациенток с диагнозом БВ, выявленном при взятии на диспансерный учет, а в группу II - 185 здоровых женщин. Все пациентки имели весь необходимый объем обследования для проведения анализа, а также соответствовали критериям исключения.

При анализе социальных факторов оценивались возраст пациенток, время сексуального дебюта, семейное положение, образование и род деятельности. В целом, социальный анамнез пациенток обеих групп был идентичен, но в группе II достоверно преобладали работающие женщины: 117 (63,24±3,54%) случаев ($t=7,02$, $\chi^2=44,76$, $p<0,001$), а в группе I – домохозяйки: 141 (68,78±3,24%) случаев ($t=9,38$, $\chi^2=73,92$, $p<0,001$) (табл. 4).

Таблица 4

Характеристика социальных факторов у женщин групп обследования при проведении ретроспективного исследования ($P\pm m$)

Показатель	Группа I, n=205	Группа II, n=185
<u>Возраст</u>		
-18-34	196 (95,61±1,43%)	170 (91,89±2,01%)
-35 и более	9 (4,39±1,43%)	15 (8,11±2,01%)
<u>Начало половой жизни</u>		
-до 17 лет	103 (50,24±3,49%)	92 (49,73±3,68%)
-18 и позже	102 (49,76±3,49%)	93 (50,27±3,68%)
<u>Семейное положение</u>		
-одинокая	0 (0,00±1,91%)	6 (3,24±1,30%)
-в браке	130 (63,41±3,36%)	106 (57,30±3,64%)
-вне брака	75 (36,59±3,36%)	73 (39,46±3,59%)
<u>Образование</u>		
-начальное	0 (0,00±1,91%)	2 (1,08±0,76%)
-среднее	109 (53,17±3,49%)	93 (50,27±3,68%)
-высшее	96 (46,83±3,49%)	90 (48,65±3,67%)
<u>Социальный статус</u>		
-работающая	61 (29,76±3,19%)	117 (63,24±3,54%) $t=7,02^{***}$, $\chi^2=44,76^{***}$
-студентка	3 (1,46±0,84%)	20 (10,81±2,28%), $\chi^2=16,78^{**}$
-домохозяйка	141 (68,78±3,24%)	48 (25,95±3,22%) *** $t=9,38^{***}$, $\chi^2=73,92^{***}$

Примечание: * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$ степень статистической значимости

При оценке менструальной функции достоверных различий в обеих группах выявлено не было. Возраст менархе у большинства женщин составил 12-14 лет, длительность менструаций 4-5 дней, по объёму кровопотери менструации умеренные, по наличию болевого синдрома – безболезненные. Нормопонирующий и постпонирующий менструальные циклы встречались в равном количестве случаев, что связано с указанием большим числом женщин на длительность цикла 30 дней (табл. 5).

Таблица 5

Характеристика менструальной функции у женщин групп обследования при проведении ретроспективного исследования ($P \pm m$)

Показатель	Группа I, n=205	Группа II, n=185
<u>Менархе</u>		
-10-11 лет	15 (7,32%±1,82%)	15 (8,11±2,01%)
-12-14 лет	157 (76,59±2,96%)	142 (76,76±3,11%)
-15 и старше	33 (16,10±2,57%)	28 (15,14±2,63%)
<u>Длительность менструации</u>		
-2-3 дня	17 (8,29±1,93%)	13 (7,03±1,88%)
-4-5 дней	146 (71,22±3,16%)	130 (70,27±3,36%)
-6-7 дней	42 (20,49±2,82%)	42 (22,70±3,08%)
<u>Длительность менструального цикла</u>		
-антепонирующий	19 (9,27±2,03%)	15 (8,11±2,01%)
-нормопонирующий	94 (45,85±3,48%)	82 (44,32±3,65%)
-постпонирующий	83 (40,49±3,43%)	79 (42,70±3,64%)
-нерегулярные менструации	9 (4,39±1,43%)	9 (4,86±1,58%)
<u>Объём кровопотери</u>		
-скудные	3 (1,46±0,84%)	5 (2,70±1,19%)
-умеренные	177 (86,34±2,40%)	164 (88,65±2,33%)
-обильные	25 (12,20±2,29%)	16 (8,65±2,07%)
<u>Наличие болевого синдрома</u>		
-безболезненные	160 (78,05±2,89%)	136 (73,51±3,24%)
-болезненные	45 (21,95±2,89%)	49 (26,49±3,24%)

Согласно данным табл. 6, большинство женщин обеих групп были первобеременными или имели в анамнезе одну беременность. У 38 (18,54±2,71%) пациенток группы I и 47 (25,41±3,20%) пациенток группы II

первая беременность завершилась искусственным прерыванием. У каждой 10-й пациентки было 3 и более искусственных абортов в анамнезе.

Таблица 6

Характеристика реализации репродуктивной функции у женщин групп обследования при проведении ретроспективного исследования (P±m)

Показатель	Группа I, n=205	Группа II, n=185
<u>Беременностей в анамнезе всего</u>		
0	79 (38,54±3,40%)	55 (29,73±3,36%)
1	62 (30,24±3,21%)	58 (31,35±3,41%)
2	29 (14,15±2,43%)	36 (19,46±2,91%)
3	14 (6,83±1,76%)	18 (9,73±2,18%)
4 и более	21 (10,24±2,12%)	18 (9,73±2,18%)
<u>Роды в анамнезе</u>		
1	67 (32,68±3,28%)	61 (32,97±3,46%)
2	9 (4,39±1,43%)	15 (8,11±2,01%)
3 и более	3 (1,46±0,84%)	6 (3,24±1,30%)
<u>Преждевременные роды в анамнезе</u>	2 (0,98±0,69%)	5 (2,70±1,19%)
<u>Искусственные аборты в анамнезе</u>		
1	43 (20,98±2,84%)	43 (23,24±3,11%)
2	21 (10,24±2,12%)	30 (16,22±2,71%)
3 и более	20 (9,76±2,07%)	19 (10,27±2,23%)
у первобеременных	38 (18,54±2,71%)	47 (25,41±3,20%)
<u>Самопроизвольные выкидыши в анамнезе</u>		
1	15 (7,32±1,82%)	12 (6,49±1,81%)
2 и более	0 (0,00±1,91%)	3 (1,62±0,93%)
<u>Несостоявшиеся выкидыши в анамнезе</u>		
в ранние сроки беременности	3 (1,46±0,84%)	0 (0,00±2,12%)
антенатальная гибель плода	0 (0,00±1,91%)	2 (1,08±0,76%)

При анализе частоты встречаемости экстрагенитальной патологии в анамнезе у женщин обеих групп преобладали заболевания МВС, ЖКТ и воспалительные заболевания ЛОР-органов. Статистически значимых различий по нозологиям между группами отмечено не было. Считали себя абсолютно здоровыми 28 (13,66±2,40%) человек из группы I и 38 (20,54±2,97%) – из группы II (табл. 7).

Характеристика соматического анамнеза у женщин групп обследования при проведении ретроспективного исследования (P±m)

Заболевания	Группа I, n=205	Группа II, n=185
<u>Анемия</u>	10 (4,88±1,50%)	3 (1,62±0,93%)
<u>Заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)</u>	32 (15,61±2,53%)	29 (15,68±2,67%)
-Хронический гастрит	14 (6,83±1,76%)	22 (11,89±2,38%)
-Язвенная болезнь желудка	4 (1,95±0,97%)	0 (0,00±2,12%)
-Хронический панкреатит	0 (0,00±1,91%)	3 (1,62±0,93%)
-Желчекаменная болезнь	6 (2,93±1,18%)	2 (1,08±0,76%)
-ДЖВП	8 (3,90±1,35%)	2 (1,08±0,76%)
<u>Заболевания мочевыделительной системы (МВС)</u>	36 (17,56±2,66%)	28 (15,14±2,63%)
-Хронический пиелонефрит	24 (11,71±2,25%)	21 (11,35±2,33%)
-Мочекаменная болезнь	7 (3,41±1,27%)	4 (2,16±1,07%)
-Хронический цистит	5 (2,44±1,08%)	3 (1,62±0,93%)
<u>Эндокринные заболевания</u>	8 (3,90±1,35%)	10 (5,41±1,66%)
-Гипотиреоз	8 (3,90±1,35%)	9 (4,86±1,58%)
-Аутоиммунный тиреоидит	0 (0,00±1,91%)	1 (0,54±0,54%)
<u>Заболевания органов дыхания</u>	15 (7,32±1,82%)	9 (4,86±1,58%)
-Хронический бронхит	6 (2,93±1,18%)	4 (2,16±1,07%)
-Пневмония	9 (4,39±1,43%)	5 (2,70±1,19%)
<u>Вирусный гепатит</u>	9 (4,39±1,43%)	5 (2,70±1,19%)
-А	6 (2,93±1,18%)	3 (1,62±0,93%)
-С	3 (1,46±0,84%)	2 (1,08±0,76%)
<u>Заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС)</u>	20 (9,76±2,07%)	16 (8,65±2,07%)
-Артериальная гипертония	7 (3,41±1,27%)	4 (2,16±1,07%)
-Вегетососудистая дистония	13 (6,34±1,70%)	12 (6,49±1,81%)
<u>Воспалительные заболевания ЛОР-органов</u>	36 (17,56±2,66%)	37 (20,00±2,94%)
-острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) 4 раза в год и более	19 (9,27±2,03%)	26 (14,05±2,56%)
-хронический тонзиллит	8 (3,90±1,35%)	3 (1,62±0,93%)
-хронический гайморит	3 (1,46±0,84%)	3 (1,62±0,93%)
-синусит	2 (0,98±0,69%)	1 (0,54±0,54%)
-ангина	4 (1,95±0,97%)	4 (2,16±1,07%)
<u>Заболевания нервной системы</u>	5 (2,44±1,08%)	2 (1,08±0,76%)
-менингит	1 (0,49±0,49%)	0 (0,00±2,12%)
-остеохондроз	4 (1,95±0,97%)	2 (1,08±0,76%)
<u>Заболевания органов чувств</u>	15 (7,32±1,82%)	10 (5,41±1,66%)
-миопия	15 (7,32±1,82%)	10 (5,41±1,66%)
<u>Соматической патологии выявлено не было (включая пациенток с ОРВИ менее 4 раз в год)</u>	28 (13,66±2,40%)	38 (20,54±2,97%)

По данным табл. 8 в структуре гинекологической заболеваемости преобладали острые и хронические воспалительные заболевания половых органов, составляющие в обеих группах около 70%. Второе место занимали заболевания шейки матки: в группе I - 84 (40,98±3,43%) случая, в группе II - 64 (34,59±3,50%) случая. У женщин группы II в анамнезе чаще отмечалась санация шейки матки путем диатермоэлектрокоагуляции ($t=2,77$, $\chi^2=7,82$, $p<0,01$). Данная манипуляция имела место у каждой 11-й пациентки группы I и у каждой 5-й пациентки группы II ($p<0,01$). Гинекологической патологии выявлено не было в равном количестве случаев в обеих группах.

Таблица 8

Характеристика гинекологического анамнеза у женщин групп обследования при проведении ретроспективного исследования ($P\pm m$)

Заболевание	Группа I, n=205	Группа II, n=185
Воспалительные заболевания	149 (72,68±3,11%)	136 (73,51±3,24%)
-вагинит острый	40 (19,51±2,77%)	44 (23,78±3,13%)
-вагинит рецидивирующий	7 (3,41±1,27%)	3 (1,62±0,93%)
-цервицит острый	35 (17,07±2,63%)	27 (14,59±2,60%)
-цервицит рецидивирующий	11 (5,37±1,57%)	10 (5,41±1,66%)
-ВК острый	26 (12,68±2,32%)	20 (10,81±2,28%)
-ВК рецидивирующий	5 (2,44±1,08%)	8 (4,32±1,50%)
-острый послеродовой (постабортный) эндометрит	2 (0,98±0,69%)	1 (0,54±0,54%)
- хронический эндометрит	6 (2,93±1,18%)	6 (3,24±1,30%)
-хронический сальпингоофорит	12 (5,85±1,64%)	13 (7,03±1,88%)
-трихомониаз	5 (2,44±1,08%)	4 (2,16±1,07%)
БВ	14 (6,83±1,76%)	13 (7,03±1,88%)
Заболевания шейки матки	84 (40,98±3,43%)	64 (34,59±3,50%)
-эктопия шейки матки	81 (39,51±3,41%)	59 (31,89±3,43%)
-диатермоэлектрокоагуляция	18 (8,78±1,98%)	34 (18,38±2,85%) $t=2,77^{**}$, $\chi^2=7,82^{**}$
-полип ц/канала	3 (1,46±0,84%)	3 (1,62±0,93%)
-лейкоплакия шейки матки	0 (0,00±1,91%)	2 (1,08±0,76%)
Патология эндометрия	4 (1,95±0,97%)	5 (2,70±1,19%)
- гиперпластический процесс эндометрия (ГПЭ)	2 (0,98±0,69%)	0 (0,00±2,12%)
- полип	2 (0,98±0,69%)	5 (2,70±1,19%)
Киста яичника	9 (4,39±1,43%)	13 (7,03±1,88%)
Лейомиома матки	0 (0,00±1,91%)	5 (2,70±1,19%)

Заболевание	Группа I, n=205	Группа II, n=185
Апоплексия яичника	2 (0,98±0,69%)	0 (0,00±2,12%)
Эндометриоз	4 (1,95±0,97%)	2 (1,08±0,76%)
Синдром поликистозных яичников (СПКЯ)	4 (1,95±0,97%)	0 (0,00±2,12%)
Бесплодие	3 (1,46±0,84%)	6 (3,24±1,30%)
Заболевания молочных желез	16 (7,80±1,87%)	15 (8,11±2,01%)
-мастопатия	12 (5,85±1,64%)	13 (7,03±1,88%)
-фиброма молочной железы	4 (1,95±0,97%)	2 (1,08±0,76%)
Гинекологической патологии не выявлено	42 (20,49±2,82%)	46 (24,86±3,18%)

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ степень статистической значимости

При оценке показателя первой явки для постановки на учет по беременности в женскую консультацию достоверных различий в обеих группах выявлено не было. В обеих группах преобладали женщины, обратившиеся для наблюдения в сроке до 12 недель (в группе I - 182 (88,78±2,20%) человек, в группе II - 154 (83,24±2,75%)). В исследование не включались женщины, вставшие на учет по беременности в сроке более 22 недель (табл. 9).

Таблица 9

Взятие на учет по беременности женщин групп обследования при проведении ретроспективного исследования ($P \pm m$)

Срок беременности	Группа I, n=205	Группа II, n=185
До 11 недель 6 дней	182 (88,78±2,20%)	154 (83,24±2,75%)
12 недель – 21 неделя	23 (11,22±2,20%)	31 (16,76±2,75%)

2.2.2 Клиническая характеристика пациенток проспективного исследования

В проспективное исследование были включены 134 пациентки, обратившиеся к врачу акушеру-гинекологу для проведения обследования и предгравидарной подготовки. Учитывая высокую частоту встречаемости БВ у беременных женщин и его влияние на течение и исход беременности и родов, пациентки были разделены на 2 группы в зависимости от использования методов обследования.

Основную группу (ОГ) составили 70 пациенток в возрасте от 18 до 42 лет, которым помимо общепринятого объёма обследования было назначено исследование вагинального биотопа с помощью ПЦР-РВ.

Группу сравнения (ГС) составили 64 женщины в возрасте от 18 до 40 лет, которым было назначено рутинное гинекологическое, бактериологическое обследование, обследование на ИППП методом ПЦР.

По данным социальных факторов, согласно табл. 10, женщины представленных групп практически не отличались. Достоверное различие отмечено в социальном статусе: в ОГ было больше неработающих женщин 24 (34,29±5,67%) ($t=2,57$, $\chi^2=6,31$, $p<0,05$). Каждая четвертая женщина была старше 35 лет (поздний репродуктивный период). Чуть более 50% пациенток имели сексуальный дебют после 18 лет. Каждая вторая пациентка находилась вне брака. Начальное образование имели по одной пациентке в ОГ и ГС, среднее и высшее образование было примерно у 50% женщин обеих групп.

Таблица 10

Характеристика социальных факторов у женщин групп обследования при проведении проспективного исследования ($P\pm m$)

Показатель	ОГ, n=70	ГС, n=64
<u>Возраст</u>		
-18-34	55 (78,57±4,90%)	48 (75,00±5,41%)
-35 и более	15 (21,43±4,90%)	16 (25,00±5,41%)
<u>Начало половой жизни</u>		
-до 17 лет	29 (41,43±5,89%)	27 (42,19±6,17%)
-18 и позже	41 (58,57±5,89%)	37 (57,81±6,17%)
<u>Семейное положение</u>		
-в браке	40 (57,14±5,91%)	31 (48,44±6,25%)
-вне брака	30 (42,86±5,91%)	33 (51,56±6,25%)
<u>Образование</u>		
-начальное	1 (1,43±1,42%)	1 (1,56±1,55%)
-среднее	31 (44,29±5,94%)	33 (51,56±6,25%)
-высшее	38 (54,29±5,95%)	30 (46,88±6,24%)
<u>Социальный статус</u>		
-работающая	38 (54,29±5,95%)	40 (62,50±6,05%)
-студентка	8 (11,43±3,80%)	14 (21,88±5,17%)
-домохозяйка	24 (34,29±5,67%)	10 (15,63±4,54%)
		$t=2,57^*$, $\chi^2=6,31^*$

Примечание: * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$ степень статистической значимости

По характеристике менструальной функции у женщин ОГ и ГС различий выявлено не было. У большинства пациенток менструации с 12 – 14 лет, по 4-5 дней, умеренные, безболезненные, менструальный цикл нормопонирующий (табл. 11).

Таблица 11

Характеристика менструальной функции у женщин групп обследования при проведении проспективного исследования ($P \pm m$)

Показатель	ОГ, n=70	ГС, n=64
<u>Менархе</u>		
-10-11 лет	10 (14,29±4,18%)	4 (6,25±3,03%)
-12-14 лет	51 (72,86±5,31%)	49 (76,56±5,30%)
-15 и старше	9 (12,86±4,00%)	11 (17,19±4,72%)
<u>Длительность менструации</u>		
-2-3 дня	7 (10,00±3,59%)	9 (14,06±4,35%)
-4-5 дней	41 (58,57±5,89%)	32 (50,00±6,25%)
-6-7 дней	22 (31,43±5,55%)	23 (35,94±6,00%)
<u>Длительность менструального цикла</u>		
-антепонирующий	11 (15,71±4,35%)	8 (12,5±4,13%)
-нормопонирующий	29 (41,43±5,89%)	29 (45,31±6,22%)
-постпонирующий	24 (34,29±5,67%)	18 (28,13±5,62%)
-нерегулярные менструации	6 (8,57±3,35%)	9 (14,06±4,35%)
<u>Объём кровопотери</u>		
-скудные	2 (2,86±1,99%)	0 (0,00±5,88%)
-умеренные	51 (72,86±5,31%)	53 (82,81±4,72%)
-обильные	17 (24,29±5,13%)	11 (17,19±4,72%)
<u>Наличие болевого синдрома</u>		
-безболезненные	53 (75,71±5,13%)	42 (65,62±5,94%)
-болезненные	17 (24,29±5,13%)	22 (34,38±5,94%)

При оценке репродуктивной функции было выявлено, что у большинства женщин не было беременностей: в ОГ - 47,14%, в ГС - 50,00%. В ОГ было достоверно выше число женщин, имеющих в анамнезе одну беременность ($t=2,27$, $\chi^2=4,97$, $p<0,05$), закончившуюся искусственным абортom ($t=1,97$, $p<0,05$), чем в ГС. По количеству родов, самопроизвольных и несостоявшихся выкидышей обе группы не отличались (табл. 12).

Характеристика реализации репродуктивной функции у женщин групп
обследования при проведении проспективного исследования (P±m)

Показатель	ОГ, n=70	ГС, n=64
<u>Беременностей в анамнезе всего</u>		
-0	33 (47,14±5,97%)	32 (50,00±6,25%)
-1	18 (25,71±5,22%)	7 (10,94±3,90%) *
		t=2,27, $\chi^2=4,97$
-2	7 (10,0±3,59%)	7 (10,94±3,90%)
-3	3 (4,29±2,42%)	4 (6,25±3,03%)
-4 и более	9 (12,86±4,00%)	14 (21,88±5,17%)
<u>Роды в анамнезе</u>		
-1	17 (24,29±5,13%)	18 (28,13±5,62%)
-2	5 (7,14±3,08%)	8 (12,50±4,13%)
-3 и более	3 (4,29±2,42%)	5 (7,81±3,35%)
<u>Преждевременные роды в анамнезе</u>	0 (0,00±5,41%)	1 (1,56±1,55%)
<u>Искусственные аборты в анамнезе</u>		
-1	15 (21,43±4,90%)	6 (9,38±3,64%) *
		t=1,97
-2	4 (5,71±2,77%)	6 (9,38±3,64%)
-3 и более	7 (10,0±3,59%)	9 (14,06±4,35%)
- у первобеременных	11 (15,71±4,35)	5 (7,81±3,35%)
- повторные аборты	0 (0,00±5,41%)	2 (3,13±2,17%)
<u>Самопроизвольные выкидыши в анамнезе</u>		
-1	2 (2,86±1,99%)	4 (6,25±3,03%)
-2 и более	0 (0,00±5,41%)	1 (1,56±1,55%)
<u>Несостоявшиеся выкидыши в анамнезе</u>	3 (4,29±2,42%)	2 (3,13±2,17%)

Примечание: * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001 степень статистической значимости

При оценке экстрагенитальной заболеваемости в ОГ и ГС, согласно данным табл. 13, каждая четвертая женщина не имела в анамнезе соматической патологии. Частота встречаемости различных нозологий достоверно не отличалась в обследуемых группах. В структуре преобладали воспалительные заболевания ЛОР-органов и заболевания МВС.

Характеристика экстрагенитальной патологии у женщин групп обследования при проведении проспективного исследования ($P \pm m$)

Заболевания	ОГ, n=70	ГС, n=64
<u>Анемии</u>	6 (8,57±3,35%)	4 (6,25±3,03%)
<u>Заболевания ЖКТ</u>	9 (12,86±4,00%)	8 (12,50±4,13%)
-Хронический гастрит	5 (7,14±3,08%)	5 (7,81±3,35%)
-Язвенная болезнь желудка	1 (1,43±1,42%)	0 (0,00±5,88%)
-Хронический панкреатит	0 (0,00±5,41%)	2 (3,13±2,17%)
-Желчекаменная болезнь	3 (4,29±2,42%)	1 (1,56±1,55%)
<u>Заболевания МВС</u>	15 (21,43±5,90%)	13 (20,31±5,03%)
-Хронический пиелонефрит	10 (14,29±4,18%)	9 (14,06±4,35%)
-Мочекаменная болезнь	2 (2,86±1,99%)	1 (1,56±1,55%)
-Хронический цистит	3 (4,29±2,42%)	3 (4,69±2,64%)
<u>Эндокринные заболевания</u>	1 (1,43±1,42%)	2 (3,13±2,17%)
-Гипотиреоз	1 (1,43±1,42%)	2 (3,13±2,17%)
<u>Заболевания органов дыхания</u>	3 (4,29±2,42%)	1 (1,56±1,55%)
-Хронический бронхит	2 (2,86±1,99%)	0 (0,00±5,88%)
-Бронхиальная астма	0 (0,00±5,41%)	1 (1,56±1,55%)
-Пневмония	1 (1,43±1,42%)	0 (0,00±5,88%)
<u>Хронический вирусный гепатит</u>	3 (4,29±2,42%)	1 (1,56±1,55%)
-В	1 (1,43±1,42%)	0 (0,00±5,88%)
-С	2 (2,86±1,99%)	1 (1,56±1,55%)
<u>Заболевания ССС</u>	2 (2,86±1,99%)	1 (1,56±1,55%)
-Артериальная гипертония	0 (0,00±5,41%)	1 (1,56±1,55%)
-Вегетососудистая дистония	2 (2,86±1,99%)	0 (0,00±5,88%)
<u>Воспалительные заболевания ЛОР-органов</u>	16 (22,86±5,02%)	16 (25,00±5,41%)
-ОРВИ 4 раза в год и более	7 (10,00±3,59%)	8 (12,5±4,13%)
-хронический тонзиллит	1 (1,43±1,42%)	2 (3,13±2,17%)
-хронический гайморит	2 (2,86±1,99%)	3 (4,69±2,64%)
-синусит	1 (1,43±1,42%)	0 (0,00±5,88%)
-ангина	5 (7,14±3,08%)	3 (4,69±2,64%)
<u>Соматической патологии выявлено не было</u> (включая пациенток с ОРВИ менее 4 раз в год)	18 (25,71±5,22%)	18 (28,13±5,62%)

По данным гинекологического анамнеза, ведущее место занимали воспалительные заболевания половых органов - у 71,43% пациенток ОГ и 70,31% пациенток ГС, а также эктопия шейки матки – у 37,14% и 40,63% в ОГ

и ГС соответственно. Достоверных различий в обеих группах выявлено не было (табл.14).

Таблица 14

Характеристика гинекологического анамнеза у женщин групп обследования при проведении проспективного исследования ($P \pm m$)

Заболевание	ОГ, n=70	ГС, n=64
Воспалительные заболевания	50 (71,43±5,40%)	45 (70,31±5,71%)
-вагинит	17 (24,29±5,13%)	13 (20,31±5,03%)
-цервицит	13 (18,57±4,65%)	15 (23,44±5,30%)
-острый послеродовой эндометрит	1 (1,43±1,42%)	0 (0,00±5,88%)
-ВК острый	7 (10,00±3,59%)	10 (15,63±4,54%)
-абсцесс бартолиниевой железы	2 (2,86±1,99%)	0 (0,00±5,88%)
-острый/хронический сальпингоофорит	10 (14,29±4,18%)	7 (10,94±3,90%)
БВ	6 (8,57±3,35%)	3 (4,69±2,64%)
Заболевания шейки матки	27 (38,57±5,82%)	26 (40,63±6,14%)
-эктопия шейки матки	26 (37,14±5,78%)	26 (40,63±6,14%)
-полип цервикального канала	1 (1,43±1,42%)	0 (0,00±5,88%)
Патология эндометрия	3 (4,29±2,42%)	0 (0,00±5,88%)
- ГПЭ	2 (2,86±1,99%)	0 (0,00±5,88%)
- полип	1 (1,43±1,42%)	0 (0,00±5,88%)
Киста яичника	1 (1,43±1,42%)	5 (7,81±3,35%)

На момент обследования, у 17,14% пациенток ОГ и у 14,06% ГС не было выявлено гинекологической патологии. В структуре заболеваемости примерно у каждой четвертой пациентки встречалась эктопия шейки матки, а также воспалительные заболевания половых органов (табл. 15).

Таблица 15

Структура гинекологической патологии у женщин групп обследования при проведении проспективного исследования ($P \pm m$)

Заболевание	ОГ, n=70	ГС, n=64
Воспалительные заболевания	21 (30,00±5,48%)	18 (28,13±5,62%)
Вагинит рецидивирующий	3 (4,29±2,42%)	5 (7,81±3,35%)
Цервицит рецидивирующий	4 (5,71±2,77%)	3 (4,69±2,64%)
ВК рецидивирующий	3 (4,29±2,42%)	1 (1,56±1,55%)
Хронический эндометрит	7 (10,00±3,59%)	4 (6,25±3,03%)

Заболевание	ОГ, n=70	ГС, n=64
Хронический сальпингоофорит	4 (5,71±2,77%)	5 (7,81±3,35%)
Заболевания шейки матки	19 (27,14±5,31%)	16 (25,00±5,41%)
Эктопия шейки матки	19 (27,14±5,31%)	14 (21,88±5,17%)
Лейкоплакия шейки матки	0 (0,00±5,41%)	1 (1,56±1,55%)
Полип цервикального канала	0 (0,00±5,41%)	1 (1,56±1,55%)
Патология эндометрия	0 (0,00±5,41%)	1 (1,56±1,55%)
ГПЭ	0 (0,00±5,41%)	1 (1,56±1,55%)
Киста яичника	0 (0,00±5,41%)	1 (1,56±1,55%)
Лейомиома матки	6 (8,57±3,35%)	3 (4,69±2,64%)
Эндометриоз	2 (2,86±1,99%)	1 (1,56±1,55%)
СПКЯ	3 (4,29±2,42%)	3 (4,69±2,64%)
Бесплодие	2 (2,86±1,99%)	1 (1,56±1,55%)
Мастопатия	12 (17,14±4,50%)	8 (12,50±4,13%)
Гинекологической патологии не выявлено	12 (17,14±4,50%)	9 (14,06±4,35%)

Таким образом, по данным социального статуса, менструальной функции, соматического анамнеза и гинекологической заболеваемости, пациентки ОГ и ГС были практически идентичны. В ОГ преобладали женщины, у которых первая беременность закончилась искусственным прерыванием.

2.3 Методы исследования

2.3.1 Методы клинического обследования

При клиническом обследовании женщин всех групп использовались общепринятые методы: сбор анамнеза, анализ жалоб, осмотр шейки матки в зеркалах, общелабораторные исследования. При традиционных методах обследования женщин осуществляли бимануальное исследование, кольпоскопию, рН-метрию, аминный тест [29, 42, 46, 175].

При сборе анамнеза обращали внимание на следующие особенности:

- возраст;
- время начала половой жизни;
- семейное положение;

- образование;
- социальный статус (работающая, студентка, домохозяйка)
- характеристика менструальной функции;
- количество родов, искусственных абортов, самопроизвольных и несостоявшихся выкидышей;
- гинекологические заболевания;
- наличие экстрагенитальных заболеваний;
- инфекционный статус пациенток до наступления беременности.

Следующим этапом была оценка гинекологической патологии в настоящее время; сбор жалоб, предъявляемых пациентками.

После этого проводилось объективное обследование, которое включало осмотр шейки матки в зеркалах, бимануальное исследование, проводился аминный тест, рН-метрия, кольпоскопия.

Женщинам обеих групп осуществлялся забор материала для бактериоскопического, цитологического, бактериологического исследования, обследование на ИППП методом ПЦР.

Пациенткам ОГ дополнительно проводилось исследование вагинального биотопа с помощью ПЦР-РВ.

2.3.2 Методы исследования микробного пейзажа влагалища

Определение рН вагинального отделяемого

Принцип метода. В норме водородный показатель вагинального отделяемого, характеризующий его кислотность, составляет 3,8-4,5. Производится определение рН вагинального содержимого.

Ход определения. Используется универсальная индикаторная бумага (Lachema) с эталонной шкалой от 0 до 12 или лакмусовые бумажки, которые вводятся пинцетом во влагалище или помещаются в каплю выделений, нанесенных на предметное стекло. После изменения цвета индикатора, производится оценка рН по соответствующей шкале [52, 59, 61].

Аминотест

Принцип метода. Вагинальное содержимое часто имеет запах "тухлой рыбы", который является результатом выработки диаминов (путресцин, кадаверин) в процессе реакции декарбоксилирования аминокислот облигатными анаэробами. Соли этих соединений превращаются в летучие амины при щелочном значении pH.

Ход определения. При проведении аминотеста в каплю вагинального содержимого, нанесенную на предметное стекло вносится равное количество 10% раствора КОН. При положительном аминотесте определяется запах "тухлой рыбы" [52, 61].

Бактериоскопический метод

Принцип метода. Производится микроскопия окрашенных или нативных мазков, взятых из уретры, цервикального канала, заднего свода влагалища.

Ход определения. Ложечкой Фолькмана осуществляется забор материала из уретры, цервикального канала и заднебокового свода влагалища с последующим нанесением на 2 предметных стекла.

После окраски мазков по Граму и метиленовым синим стекла промывают водой, просушивают, микроскопируют.

Непосредственную микроскопию лучше проводить под относительно небольшим увеличением (окуляр х 2-7) с целью увеличения поля зрения и максимального охвата всех присутствующих в материале объектов [46, 52, 59, 61].

Цитологический метод

Принцип метода. Основан на микроскопическом исследовании мазка после окраски, позволяющий выявить наличие атипичных клеток.

Ход определения. Взятие материала из цервикального канала производят щёточкой «эндобраш» или зондом, который вводят на глубину 1 – 1,5 см; после вращения их вынимают, и материал наносится тонким слоем на предметное стекло и высушивается на воздухе (сухая фиксация).

Препарат окрашивается по способу Романовского-Гимзе.

После окрашивания мазки промывают в проточной воде, сушат на воздухе и исследуют при масляной иммерсии [46, 109].

Бактериологический метод

Принцип метода. С целью выделения чистых культур микроорганизмов, установления их вида и определения чувствительности к антибактериальным препаратам производят посев исследуемого биоматериала на питательные среды. Метод позволяет уточнить концентрацию микроорганизма в полученной среде, что во многих случаях является очень важным.

Ход определения. Для данной методики используют различные питательные среды, позволяющие выделить наибольшее количество видов микроорганизмов. Оптимальными являются питательные среды, содержащие кровь животного или человека, а также сахарный бульон, среды для анаэробов. Посев осуществляют на стерильные чашки Петри, в которые предварительно заливают питательную среду для роста микроорганизмов.

Чашки Петри с посевами инкубируют в термостате при определенных температурных, а для ряда микроорганизмов газовых (например, для выращивания анаэробов создают условия с низким содержанием кислорода) режимах в течение 18 - 24 ч. Затем чашки Петри просматривают. Количественную обсемененность доставленного биоматериала микрофлорой определяют по числу колониобразующих единиц (КОЕ) в 1 мл или 1 мг исследуемого образца. При просмотре чашек Петри выявляют некоторые особенности изменения среды, ее просветления в процессе роста культуры.

Колонии отсевают на плотные, жидкие, полужидкие питательные среды, оптимальные для культивирования определенного вида бактерий.

Выделенные чистые культуры микроорганизмов подвергают дальнейшему изучению в диагностических тестах, основанных на морфологических, ферментативных, биологических свойствах и антигенных особенностях, характеризующих бактерий соответствующего вида или варианта.

Определение чувствительности к антибактериальным препаратам

При определении чувствительности диско-диффузионным методом на поверхность агара в чашке Петри наносят бактериальную суспензию определенной плотности (обычно эквивалентную стандарту мутности 0,5 по McFarland) и затем помещают диски, содержащие определенное количество антибиотика. Диффузия антибиотика в агар приводит к формированию зоны подавления роста микроорганизмов вокруг дисков. После инкубации чашек в термостате при температуре 35°-37°С в течение ночи учитывают результат путем измерения диаметра зоны вокруг диска в миллиметрах.

Методика количественного определения урогенитальных микоплазм на плотной среде

Генитальные микоплазмы выявляются бактериологическим методом с использованием жидких, полужидких (0,3% агар) и плотных (1,3%) питательных сред. Для изоляции уреаплазм также используются жидкие и плотные питательные среды.

Ход определения. В пробирки разливается стандартная питательная среда для выделения уреаплазм, микоплазм. Затем в среду вносится исследуемый материал, встряхивается и доставляется в лабораторию в течение часа после забора. Из каждой пробирки переносится по 0,1 мл материала в 2,0 мл среды для индикации (с разными субстратами ферментативной активности: для уреаплазм – мочевины, для микоплазм – аргинина). После этого производится термостатирование при 37°С в обычных условиях. При изменении цвета среды 0,05 мл переносится на чашку с плотной питательной средой. Материал на чашке (диаметром 40 мм) распределяется методом «стекающей капли» и помещается в термостат. Регистрация роста по показателям цветной реакции производится через 16-24 часа – *Ureaplasma urealyticum*, через 48-96 часов – *Mycoplasma hominis*. Посев исследуемого материала производят на стандартную твердую питательную среду (набор «Mycoplasma Duo» Sanofi diagnostics Pasteur, Франция). Через 3-5 суток проводится учёт результатов под

малым увеличением микроскопа с подсчётом всех выросших колоний [46, 52, 59].

Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР)

Принцип метода. ПЦР позволяет выявить в исследуемом материале наличие специфического участка ДНК (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum/parvo*), характерного для исследуемого организма, и многократно размножить его. Специфичность метода составляет 100%, преимуществом является также быстрота получения результатов.

ПЦР – метод амплификации ДНК *in vitro*, при котором в течение нескольких часов можно выделить специфичный для определенного патогена фрагмент ДНК и размножить его в количестве, превышающее исходное в 10^{12} раз. В работе использованы диагностические сертифицированные наборы, произведенные НПФ «ДНК-технология» (Москва) в соответствии с ТУ 9398-412-46482062-97. Особенностью применяемых тест-систем явилось использование подхода "горячий старт", усложняющего проведение исследования, но позволяющего обнаружить порядка 10 копий инфекционной ДНК в пробе при соблюдении высокой специфичности. При проведении анализов был применен амплификатор (программируемый термостат) «Мультициклер МС-2» (ГОСТ Р 5046-92), использующий метод активного регулирования температуры реакционной смеси. Характер температурной кривой просчитывался микропроцессорной системой амплификатора, что позволило ускорить процесс анализа и в максимальной степени использовать активность ключевого фермента реакции – термостабильной ДНК – полимеразы. В ходе исследования использовался комплект оборудования, закрепленный за данной методикой. Организация технического процесса постановки ПЦР соответствовала требованиям основного документа, регламентирующего работу ПЦР-лаборатории – «Методические рекомендации по проведению работ в диагностических лабораториях, использующих метод полимеразной цепной реакции», от 22 июня 1995г.

Ход определения. Полученный с помощью стерильных урогенитальных зондов или ложек Фолькмана материал для исследования (соскоб эпителиальных клеток со слизистой цервикального канала, уретры, эпителий из заднего свода влагалища) помещали в 1,5 мл пробирку типа "Эппендорф", герметично закрывали и доставляли в лабораторию. Обязательным компонентом исследования был комплекс мер по инаktivации ингибиторов ПЦР: отсроченное исследование с хранением при $t=4^{\circ}\text{C}$, разбавление и кратковременное замораживание проб.

Первый этап – выделение ДНК – проходил в ламинарном боксе (CleneCab, Германия) оснащенном ультрафиолетовыми лампами. Особенностью технологической цепочки являлось наличие этапа сорбции мешающих проведению реакции примесей на ионообменнике типа Chlex.

Второй этап – собственно реакция амплификации – проводился в соответствии с рекомендациями производителя наборов НПФ «ДНК-технология».

Третий этап – учет результатов реакции (детекция). Электрофорез продуктов амплификации в 1,7% импрегнированном этидиум-бромидом агарозном геле проходил при напряжении 20 V/см с последующим изучением геля в трансиллюминаторе при длине волны ультрафиолетового излучения, равной 254 нм. Регистрация результатов была двухэтапной. Первый этап – визуальная регистрация, во время которой результаты вносились в предварительный протокол исследования. Параллельно с этим производилось фотографирование гелей на высококонтрастную фотопленку ($\gamma=4,0$) «Микрат-Изопан» с высокой разрешающей способностью. В результате на пленке регистрировались полосы амплификата, недоступные для визуальной идентификации. Второй этап – расшифровка фотопленки, сопоставление с данными визуальной регистрации и с последующим заполнением окончательной версии протокола электрофореза [52, 59, 61, 158, 191].

Исследование вагинального биотопа с помощью ПЦР-РВ

Принцип метода. Набор реагентов Фемофлор 16 (ООО «НПО ДНК-Технология») предназначен для исследования состояния биоценоза урогенитального тракта у женщин методом ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени. Метод основан на использовании процесса амплификации ДНК, заключающемся в повторяющихся циклах: температурной денатурации ДНК, отжига праймеров с комплементарными последовательностями и последующей достройкой полинуклеотидных цепей с этих праймеров Taq-полимеразой.

Фемофлор 16 предназначен для проведения 12 тестов, включая исследование положительных и отрицательных контрольных образцов. Набор выявляет 25 показателей, включая 23 группы микроорганизмов, КВМ и ОБМ.

Ход определения. Взятие урогенитальных соскобов проводится стерильным одноразовым зондом в пластиковые пробирки объемом 1,5 мл с 300 мкл стерильного физиологического раствора или в пробирки с реагентом «Проба-Рапид» (ООО «НПО ДНК-Технология»).

Для исследования биоценоза урогенитального биотопа у женщин используют соскобы эпителиальных клеток из влагалища (заднебоковые своды), уретры, цервикального канала. Для получения объективного результата необходимо, чтобы исследуемый материал содержал большее количество эпителиальных клеток и минимальное количество слизи и примеси крови.

Первый этап – выделение ДНК из урогенитальных соскобов.

Второй этап – осуществление полимеразной цепной реакции вышеописанной методикой.

Третий этап - детекция и учет результатов. Осуществляется на детектирующем амплификаторе ДТ-96 (ООО «НПО ДНК-Технология») в соответствии с инструкцией к прибору.

После окончания амплификации прибор автоматически определит количество общей бактериальной массы, лактобактерий и количество каждого микроорганизма и построит диаграмму, по которой можно судить о

соотношении микроорганизмов в каждом из анализируемых образцов. Для выбранных образцов можно сформировать и распечатать отчет по результатам анализа.

При наличии в исследуемом образце ДНК микроорганизмов, выявляемых данным набором Фемофлор, в строке с названием этого микроорганизма указана цифра, обозначающая количество данного микроорганизма (в логарифмическом масштабе), и гистограмма, в графическом виде отображающая количество данного микроорганизма и его соотношение с другими микроорганизмами.

В результатах анализа необходимо учитывать значения КВМ и внутреннего контроля. Этот показатель отражает количество ДНК клеток человека, попавших в пробирку с биологическим материалом. Для получения адекватных результатов исследования величина КВМ должна быть больше 10^4 геном-эквивалентов (ГЭ)/образец, в этом случае можно переходить к дальнейшему анализу. Значение КВМ меньше 4 следует интерпретировать как недостаточное количество материала. В этом случае может потребоваться повторное взятие клинического материала. Если значение внутреннего контроля меньше 3,5, то результаты теста считаются недостоверными из-за ингибирования реакции. В этом случае требуется либо повторная постановка амплификации препарата ДНК, либо повторное выделение препарата ДНК, либо повторное взятие клинического материала.

В положительных контрольных образцах количество микроорганизмов (в логарифмическом масштабе) должно быть больше 4. При получении значений ниже 4, результаты всей постановочной серии считают недостоверными. В этом случае требуется повторная постановка амплификации всей партии образцов.

Следующий показатель, который необходимо оценить — ОБМ как показатель общей бактериальной обсемененности биотопа. Величина ОБМ должна находиться в пределах от 10^6 до 10^9 ГЭ/образец. Если ОБМ меньше 10^6 ГЭ/образец, то соотношения различных микроорганизмов могут определяться с большой погрешностью. Чаще всего низкое значение общей бактериальной

массы у женщин репродуктивного возраста является следствием применения антибактериальных препаратов. В этом случае рекомендуется повторить исследование не ранее чем через неделю после окончания курса терапии.

Далее проводится оценка состояния нормофлоры: количества *Lactobacillus spp.* относительно ОБМ. В зависимости от этого показателя различают:

1. *Lactobacillus spp.* больше 80% - состояние нормоценоза (физиологического микробиоценоза влагалища) характеризующегося доминированием нормофлоры.

2. *Lactobacillus spp.* от 20% до 80% - умеренный дисбиоз влагалища

3. *Lactobacillus spp.* меньше 20% - выраженный дисбиоз влагалища

В случае если *Lactobacillus spp.* составляют более 80% ОБМ (состояние нормоценоза), рекомендуется оценить наличие и количество генитальных микоплазм, уреоплазм и дрожжеподобных грибов:

- если эти микроорганизмы в отделяемом влагалища отсутствуют или их концентрация менее 10^4 ГЭ/образец, то данное состояние влагалища можно расценивать как абсолютный нормоценоз.

- если в отделяемом влагалища присутствуют генитальные микоплазмы или уреоплазмы или дрожжеподобные грибы в количестве более 10^4 ГЭ/образец, то результат нужно оценить, как условный нормоценоз – условно нормальный микробиоценоз (следует подчеркнуть, что наличие *Mycoplasma genitalium* говорит о наличии возбудителя и требует назначения антибактериальных препаратов). Условно-нормальный микробиоценоз может выявляться как у клинически здоровых женщин, так и при инфекционно-воспалительных заболеваниях, не связанных с дисбиотическими нарушениями (например, вульвовагинальный кандидоз).

В случае выявления дисбиоза влагалища (умеренного или выраженного) необходимо сделать заключение о количественных соотношениях условно патогенных аэробных и анаэробных микроорганизмов.

- содержание аэробных микроорганизмов в количествах больше 10% свидетельствует об аэробном дисбиозе влагалища
- содержание анаэробных микроорганизмов в количестве больше 10% говорит об анаэробном дисбиозе,
- содержание обеих групп микроорганизмов в количестве больше 10% свидетельствует о смешанном дисбиозе.

Полученное лабораторное заключение можно внести в отчет по оценке микробиоценоза для пациентки, в раздел «лабораторное заключение по результатам анализа» [2, 36, 96, 131].

2.3.3 Методы инструментального обследования

Расширенная кольпоскопия

Принцип метода. Расширенная кольпоскопия представляет собой осмотр эпителия шейки матки и влагалища с помощью кольпоскопа при стандартном увеличении в 8 – 40 раз с применением различных эпителиальных и сосудистых тестов, при которых оценивается реакция тканей в ответ на обработку медикаментозными составами.

Ход определения. Проводится осмотр влагалищной части шейки матки, удаляется мешающая слизь с помощью физраствора.

Затем используется 3—5% раствор уксусной кислоты, чтобы можно было четко рассмотреть изменения на шейке матки. Следующим этапом используется обработка шейки матки раствором Люголя (проба Шиллера). Цилиндрический эпителий не окрашивается [64, 109].

Ультразвуковое исследование (УЗИ)

Принцип метода. При взаимодействии ультразвука с тканями человека, происходит излучение коротких импульсов с формированием изображения на основе отраженных сигналов.

Ход определения. Ультразвуковые и доплерометрические исследования проводятся конвексными датчиками частотой 3,5-5,0 МГц трансабдоминальным и трансвагинальным доступом в акушерской программе.

За время беременности проводится 3 скрининговых ультразвуковых исследования в определенные стандартом сроки: 10 – 13, 18 – 21, 32 – 34 недели.

При I скрининге оценивается анатомия плода, фетометрия, толщина воротникового пространства (ТВП), длина назальных костей (НК), локализация и толщина хориона, количество околоплодных вод, длина шейки матки.

При II скрининге особое внимание уделяется анатомическому строению плода, фетометрии, состоянию фетоплацентарного комплекса (расположению плаценты и её структуре, количеству околоплодных вод), а также проведению доплерометрического исследования.

Основной целью III скрининга является оценка состояния плода по данным фетометрии, плацентографии и доплерографии.

На основании полученных данных проводится оценка соответствия размеров плода сроку гестации, параметров кровотока в маточных артериях и артериях пуповины, а также наличие многоводия или маловодия по индексу амниотической жидкости (ИАЖ) согласно процентильным таблицам [65].

Допплерометрия

Принцип метода. Ультразвуковой сигнал, отраженный от движущегося объекта позволяет регистрировать основные параметры кровотока, такие как скорость, направление и ламинарность.

Ход определения. Допплерометрическое исследование включает регистрацию профилей спектра кровотока в маточных артериях, артериях пуповины, по показаниям – в средней мозговой артерии. Нарушением маточно-плацентарного кровотока считается повышение индексов сосудистого сопротивления в маточных артериях (IA степени). Нарушением плодово-плацентарного кровотока считается повышение индексов сосудистого

сопротивления в артерии пуповины и средней мозговой артерии (IБ степени) [65].

Кардиотокография (КТГ)

Принцип метода. Производится непрерывная синхронная регистрация частоты сердечных сокращений (ЧСС) плода и тонуса матки с графическим изображением сигналов на калибровочной ленте, с целью функциональной оценки состояния плода во время беременности и в родах

Ход определения. Наружный ультразвуковой датчик фиксируют на передней брюшной стенке матери в месте наибольшей слышимости сердечных тонов плода, а наружный тензометрический датчик для записи сократительной активности матки – в области её дна.

Для оценки сердечной деятельности плода изучают базальную частоту, вариабельность сердечного ритма, изменение ЧСС.

С целью унификации и упрощения трактовки данных, Г. М. Савельевой в 1994 году предложена оценка в баллах.

В НЦ АГиП РАМН был разработан кардиотокограф фирмы «УНИКОС» с программой автоматического расчета интегрального показателя состояния плода (ПСП), который определяется по формуле, предложенной В. Н. Демидовым, заложенной в данной программе.

При ПСП менее 1,0 состояние плода оценивается как удовлетворительное, от 1,1 до 2,0 – начальные признаки гипоксии плода, а более 2,1 – признаки выраженного страдания плода [140].

2.3.4 Статистические методы

Статистическую обработку полученных данных производили по общепринятым статистическим методам с вычислением средней арифметической (M), среднего квадратичного отклонения (σ), ошибки средней арифметической (m), относительных арифметических (P), ошибок относительных показателей (m). Сравнение параметрических вариантов после

предварительной оценки правильности распределения выборок (соответствия нормальному распределению) проводилось на основе критерия Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (m), в том числе с поправкой Бонферроне. В некоторых случаях использовали критерий соответствия Пирсона. Полученную вероятность корректировали поправкой на правдоподобие. Проверку данных полученных в ходе исследования проводили на ПЭВМ с использованием пакета прикладных программ для статистической обработки «Statistica 6.0» [53, 54, 55, 87, 123].

2.4 Методы лечения, применяемые у пациенток при проведении предгравидарной подготовки

Для лечения пациенток с нарушением биоценоза влагалища мы использовали следующие методы, в зависимости от полученных результатов:

1. При отсутствии патологической флоры по данным ПЦР-RealTime и снижении количества лактобактерий женщинам назначали локальную терапию препаратом лактобактерий (ацилакт по 1 суппозиторию на ночь во влагалище 10 дней);

2. При выявлении повышенного содержания лейкоцитов в вагинальном отделяемом по данным рутинного обследования и отсутствии этиологически значимого инфекционного агента, пациентки получали местную терапию антибактериальным препаратом (нео-пенотран форте по 1 суппозиторию вагинально в течение 7 дней);

3. При наличии признаков анаэробного дисбаланса применяли двухэтапный метод терапии, включающий терапию антибактериальным препаратом, с последующей коррекцией биоценоза препаратом лактобактерий (ацилакт по 1 суппозиторию на ночь во влагалище 10 дней);

4. При выявлении грибов рода *Candida* в диагностическом титре $>10^3$ к лечению добавляли антимикотики (флуконазол 150 мг двукратно с интервалом в 72 часа);

5. В случае преобладания аэробной флоры и выявлении аэробного дисбаланса пациенткам назначали препарат группы макролидов (вильпрафен по 500 мг 3 раза в сутки 10 дней);

6. При обнаружении УПМ класса Mollicutes в диагностически значимом титре $>10^4$, а также *Chlamydia trachomatis* или *Mycoplasma genitalium*, больные получали препарат группы макролидов (вильпрафен по 500 мг 3 раза в сутки 10 дней);

7. При установлении взаимосвязи между выявлением *Atopobium Vaginae* по данным ПЦР-RealTime и БВ, для лечения использовали местный препарат линкозамидов (клиндацин по 1 суппозиторию вагинально в течение 6 дней);

8. При наличии у пациентки вирусной инфекции (*Cytomegalovirus*, *Herpes simplex*), выявленной в цервикальном канале методом ПЦР, к лечению добавляли препарат рекомбинантного интерферона (генферон 500000 ЕД по 1 суппозиторию 2 раза в день в течение 10 дней вагинально), обладающий иммуномодулирующей и противовирусной активностью [3, 48, 57, 94, 97, 101, 108, 124, 142, 152, 160].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Результаты ретроспективного исследования

Для оценки влияния БВ на течение и исход беременности, при проведении ретроспективного исследования нами были оценены ряд показателей. Были включены: рутинное гинекологическое обследование в женской консультации (бактериоскопическое, цитологическое исследование мазков), данные обследования методом ПЦР на ИППП, инструментальные методы (выявление патологии по данным I, II, III скринингов УЗИ, КТГ). Следующим этапом оценивалось собственно течение и исход беременности, вес детей при рождении.

У всех пациенток группы II по данным бактериоскопического и цитологического исследования определялась I, II степень чистоты влагалища.

При оценке бактериоскопического исследования мазков в группе I, БВ не сопровождался повышенным содержанием лейкоцитов в вагинальном отделяемом при I явке у 138 ($67,32 \pm 3,28\%$) пациенток, в 30 недель – 134 ($70,53 \pm 3,31\%$) пациенток (к сроку 30 недель беременными остались 190 женщин группы I). По результатам цитологического исследования достоверных различий в данные сроки беременности выявлено не было (табл. 16).

Патологическими агентами, преобладающими при первичной микроскопии мазков, были *Gardnerella vaginalis* - у 114 ($55,61 \pm 3,47\%$) пациенток (у каждой 2-й) и *Leptotrichia* - 81 ($39,51 \pm 3,41\%$) пациентки (у каждой 3-й). При обследовании женщин в 30 недель гестационного периода, *Leptotrichia* была выявлена у 49 ($25,79 \pm 3,18\%$) пациенток (у каждой 4-й), тогда как *Gardnerella vaginalis* - у 12 ($6,32 \pm 1,76\%$) пациенток (у каждой 15-й) (табл. 16, рис. 1).

Результаты микробного обследования беременных женщин группы I при первой явке и в 30 недель (ретроспективное исследование) ($P \pm m$)

Параметры	Взятие на учет	В 30 недель
	Группа I, n=205	Группа I, n=190
Бактериоскопия		
-лейкоциты в пределах нормы	138 (67,32±3,28%)	134 (70,53±3,31%)
-высокое содержание лейкоцитов в цервикальном канале	34 (16,59±2,60%)	35 (18,42±2,81%)
- высокое содержание лейкоцитов во влагалищном секрете	9 (4,39±1,43%)	8 (4,21±1,46%)
- высокое содержание лейкоцитов в цервикальном канале и влагалищном секрете	24 (11,71±2,25%)	13 (6,84±1,83%)
КК, Gardnerella vaginalis	114 (55,61±3,47%)	12 (6,32±1,76%)
Candida (мицелий)	3 (1,46±0,84%)	10 (5,26±1,62%)
Leptotrichia	81 (39,51±3,41%)	49 (25,79±3,18%)
Mobiluncus	10 (4,88±1,50%)	0 (0,00±2,06%)
Цитологическое исследование		
-вариант нормы	132 (64,39±3,34%)	135 (71,05±3,29%)
-реактивные изменения эпителия	70 (34,15±3,31%)	52 (27,37±3,23%)
-CIN I-II	3 (1,46±0,84%)	3 (1,58±0,90%)

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ степень статистической значимости

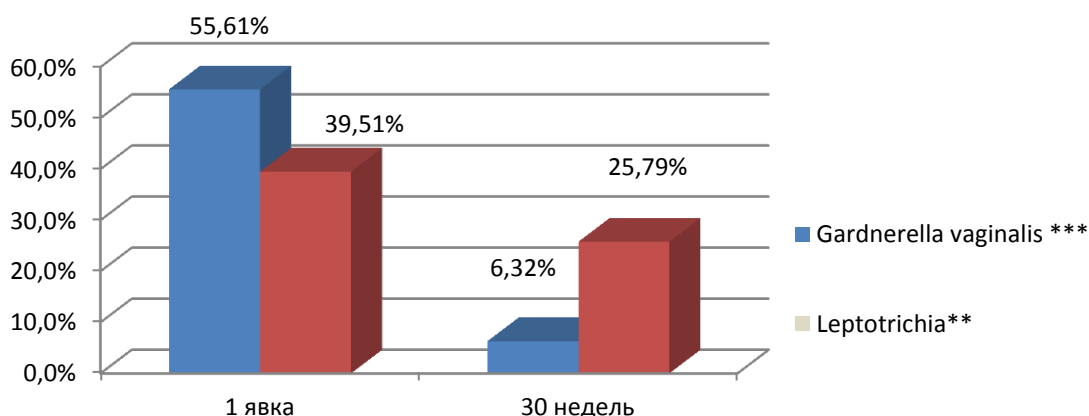


Рис. 1. Частота выявления возбудителей БВ при беременности у пациенток группы I (ретроспективное исследование)

При анализе результатов ПЦР, в группе I патологического агента не было выявлено у 111 (54,15±3,48%) пациенток, в группе II у 132 (71,35±3,32%) пациенток ($t=3,58$, $p<0,001$). *Ureaplasma urealyticum* в группе I встречалась чаще, чем в группе II ($t=2,50$, $p<0,05$) (табл. 17).

Таблица 17

Результаты обследования беременных женщин обеих групп на ИППП
(ретроспективное исследование) ($P\pm m$)

Параметры	Группа I, n=205	Группа II, n=185
<u>Результаты ПЦР</u>		
-не выявлено	111 (54,15±3,48%)	132 (71,35±3,32%) $t=3,58^{***}$, $\chi^2=12,26^{***}$
- <i>Ureaplasma urealyticum</i>	82 (40,00±3,42%)	52 (28,11±3,30%) $t=2,50^*$, $\chi^2=6,09^*$
- <i>Mycoplasma hominis</i>	26 (12,68±2,32%)	2 (1,08±0,76%)

Примечание: * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$ степень статистической значимости

Согласно данным табл. 18, большинство пациенток получали локальную терапию для лечения генитальной инфекции (БВ, ВК, ИППП). При этом наиболее часто использовались суппозитории хлоргексидина – у 136 (66,34±3,30%) пациенток. 100 (48,78±3,49%) пациенток за время беременности получали только локальную терапию комбинированными антибактериальными препаратами. 72 (35,12±3,33%) пациенткам была назначена системная антибактериальная терапия, в 25,37±3,04% случаев – в сочетании с местным лечением.

Таблица 18

Анализ проводимой терапии у беременных женщин группы I
(ретроспективное исследование) ($P\pm m$)

Используемые препараты	Схема терапии	Группа I, n=205
<u>Системная терапия антибактериальными препаратами</u>		20 (9,76±2,07%)
-джозамицин	По 500 мг 3 раза в день 10 дней	6 (2,93±1,18%)
-амокксициллин 875 мг/клавулановая кислота 125 мг	По 1000 мг 2 раза в день 7 дней	14 (6,83±1,76%)
<u>Локальная терапия</u>		100

Используемые препараты	Схема терапии	Группа I, n=205
<u>антибактериальными препаратами</u>		(48,78±3,49%)
<u>метронидазол-содержащие препараты:</u>		17 (8,29±1,93%)
-метронидазол 100 мг / миконазола нитрат 100 мг	По 1 свече 1 раз в день вагинально 10 дней	17 (8,29±1,93%)
<u>не метронидазол-содержащие препараты:</u>		83 (40,49±3,43%)
-тернидазол 200 мг / неомицина сульфат 100 мг / нистатин 100000 МЕ / преднизолона метасульфобензоат натрия 4,7 мг	По 1 свече 1 раз в день вагинально 10 дней	70 (34,15±3,31%)
-полимиксина В сульфат 35000 МЕ / неомицина сульфат 35000 МЕ / нистатин 100000МЕ	По 1 свече 1 раз в день вагинально 12 дней	13 (6,34±1,70%)
<u>Сочетание системной и локальной терапии антибактериальными препаратами</u>		52 (25,37±3,04%)
- джозамицин и - полимиксина В сульфат 35000 МЕ / неомицина сульфат 35000 МЕ / нистатин 100000МЕ	По 500 мг 3 раза в день 10 дней По 1 свече 1 раз в день вагинально 12 дней	14 (6,83±1,76%)
- джозамицин и - тернидазол 200 мг / неомицина сульфат 100 мг / нистатин 100000 МЕ / преднизолона метасульфобензоат натрия 4,7 мг	По 500 мг 3 раза в день 10 дней По 1 свече 1 раз в день вагинально 10 дней	34 (16,59±2,60%)
-метронидазол и -метронидазол 100 мг / миконазола нитрат 100 мг	По 250 мг 2 раза в день 7 дней По 1 свече 1 раз в день вагинально 10 дней	4 (1,95±0,97%)
<u>Локальная терапия антисептическими препаратами</u>		136 (66,34±3,30%)
-хлоргексидина биглюконат 0,016 г	По 1 свече 2 раза в день вагинально 10 дней	136 (66,34±3,30%)
<u>Локальная терапия антимикотическими препаратами</u>		14 (6,83±1,76%)
-кетоконазол 400 мг	По 1 свече 1 раз в день вагинально 10 дней	14 (6,83±1,76%)

У 144 (70,24±3,19%) пациенток группы I и у 142 (76,76±3,11%) пациенток группы II патологии по данным I скрининга УЗИ выявлено не было (табл. 19).

Результаты, полученные при проведении I скрининга УЗИ
(ретроспективное исследование) (P±m)

Выявленная патология	Группа I, n=205	Группа II, n=185
Низкое расположение хориона	36 (17,56±2,66%)	30 (16,22±2,71%)
Эксцентричный тип прикрепления пуповины	4 (1,95±0,97%)	6 (3,24±1,30%)
Утолщение хориона	6 (2,93±1,18%)	4 (2,16±1,07%)
Начавшийся самопроизвольный выкидыш	5 (2,44±1,08%)	6 (3,24±1,30%)
Маловодие	2 (0,98±0,69%)	3 (1,62±0,93%)
Многоводие	5 (2,44±1,08%)	0 (0,00±2,12%)
Истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН)	2 (0,98±0,69%)	1 (0,54±0,54%)
Несостоявшийся выкидыш	6 (2,93±1,18%)	3 (1,62±0,93%)
Патологии не выявлено	144 (70,24±3,19%)	142 (76,76±3,11%)

По причине прерывания беременности в более ранние сроки, II скрининг УЗИ в группе I прошли 193 пациентки, в группе II – 175 пациенток. При оценке выявленных нарушений достоверных различий в обеих группах не наблюдалось (табл. 20).

Результаты, полученные при проведении II скрининга УЗИ
(ретроспективное исследование) (P±m)

Выявленная патология	Группа I, n=193	Группа II, n=175
Предлежание плаценты	4 (2,07±1,03%)	4 (2,29±1,13%)
Низкое расположение плаценты	40 (20,73±2,92%)	31 (17,71±2,89%)
Расширение межворсинчатого пространства	17 (8,81±2,04%)	16 (9,14±2,18%)
Нарушение маточно-плодово-плацентарного кровотока (НМППК)	25 (12,95±2,42%)	14 (8,00±2,05%)
-IA степени	18 (9,33±2,09%)	14 (8,00±2,05%)
-IB степени	7 (3,63±1,35%)	0 (0,00±2,23%)
Гиперэхогенные включения	8 (4,15±1,43%)	7 (4,00±1,48%)
Гипоплазия плаценты	2 (1,04±0,73%)	0 (0,00±2,23%)
Многоводие	6 (3,11±1,23%)	3 (1,71±0,98%)
Маловодие	2 (1,04±0,73%)	0 (0,00±2,23%)
ИЦН	7 (3,63±1,35%)	6 (3,43±1,38%)
Расширение петель кишечника	3 (1,56±0,89%)	8 (4,57±1,58%)
ЗРП	8 (4,15±1,43%)	0 (0,00±2,23%)
Патологии не выявлено	83 (43,01±3,56%)	91 (52,00±3,78%)

По данным табл. 21, при проведении доплерометрии, достоверных различий между обеими группами выявлено не было.

Таблица 21

Средние значения показателей кровотока в 18-21 неделю в исследуемых группах (ретроспективное исследование) ($M \pm m$)

Параметры	Группа I, n=193	Группа II, n=175
ИР правой МА	0,54±0,06	0,54±0,06
ИР левой МА	0,54±0,06	0,53±0,06
ИР артерии пуповины	0,72±0,03	0,72±0,02

Из 205 человек I группы прошли III скрининг УЗИ 188 женщин, а из 185 человек группы II - 175. Как следует из данных, представленных в табл. 22, в I группе достоверно чаще выявлялась патология АЖ ($t=2,70$, $p<0,01$) и ЗРП ($t=4,58$, $p<0,001$). Количество женщин, не имеющих изменений по данным УЗИ, было достоверно выше во II группе: 98 ($56,00 \pm 3,75\%$), чем в I: 75 ($39,89 \pm 3,57\%$) человек ($t=3,11$, $p<0,01$).

Таблица 22

Результаты, полученные при проведении III скрининга УЗИ
(ретроспективное исследование) ($P \pm m$)

Выявленная патология	Группа I, n=188	Группа II, n=175
Предлежание плаценты	1 ($0,53 \pm 0,53\%$)	0 ($0,00 \pm 2,23\%$)
Низкое расположение плаценты	4 ($2,13 \pm 1,05\%$)	5 ($2,86 \pm 1,26\%$)
Расширение межворсинчатого пространства	23 ($12,23 \pm 2,39\%$)	19 ($10,86 \pm 2,35\%$)
НМППК	18 ($9,57 \pm 2,15\%$)	11 ($6,29 \pm 1,83\%$)
-IA степени	15 ($7,98 \pm 1,98\%$)	11 ($6,29 \pm 1,83\%$)
-IB степени	3 ($1,60 \pm 0,91\%$)	0 ($0,00 \pm 2,23\%$)
Гиперэхогенные включения (неоднородная плацента)	31 ($16,49 \pm 2,71\%$)	18 ($10,29 \pm 2,30\%$)
Преждевременное созревание плаценты	11 ($5,85 \pm 1,71\%$)	4 ($2,29 \pm 1,13\%$)
Гипоплазия плаценты	3 ($1,60 \pm 0,91\%$)	2 ($1,14 \pm 0,80\%$)
Утолщение плаценты	3 ($1,60 \pm 0,91\%$)	0 ($0,00 \pm 2,23\%$)

Выявленная патология	Группа I, n=188	Группа II, n=175
Патология амниотической жидкости (АЖ):	18 (9,57±2,15%)	5 (2,86±1,26%) t=2,70**, $\chi^2=6,89^{**}$
-Многоводие	11 (5,85±1,71%)	3 (1,71±0,98%)
-Маловодие	7 (3,72±1,38%)	2 (1,14±0,80%)
ИЦН	7 (3,72±1,38%)	6 (3,43±1,38%)
Расширение петель кишечника	0 (0,00±2,08%)	3 (1,71±0,98%)
Повышение эхогенности кишечника	0 (0,00±2,08%)	1 (0,57±0,57%)
ЗРП	37 (19,68±2,90%)	8 (4,57±1,58%) t=4,58***, $\chi^2=19,05^{***}$
Патологии не выявлено	75 (39,89±3,57%)	98 (56,00±3,75%) t=3,11**, $\chi^2=9,42^{**}$

Примечание: * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001 степень статистической значимости

Как следует из данных, представленных в табл. 23, при проведении доплерометрии в 32-34 недели беременности, достоверных различий между обеими группами выявлено не было.

Таблица 23

Средние значения показателей кровотока в 32-34 недели в исследуемых группах (ретроспективное исследование) (M±m)

Параметры	Группа I, n=188	Группа II, n=175
ИР правой МА	0,47±0,06	0,46±0,06
ИР левой МА	0,46±0,06	0,46±0,06
ИР артерии пуповины	0,61±0,04	0,61±0,03

Из 205 человек группы I не выполнено КТГ 19 пациенткам по причине прерывания беременности в более ранние сроки, а из 185 человек группы II - 12 пациенткам. Статистически значимых различий в частоте выявления хронической внутриутробной гипоксии отмечено не было (табл. 24).

Как следует из данных, представленных в табл. 25, в группе I достоверно чаще диагностировались ПН (p<0,01), ЗРП в (p<0,001) и угроза прерывания беременности (p<0,01).

Результаты КТГ у женщин групп обследования
(ретроспективное исследование) ($P \pm m$)

Результат исследования	Группа I, n=186	Группа II, n=173
Патологии не выявлено	158 (84,95±2,62%)	153 (88,44±2,43%)
Гипоксия легкой степени	26 (13,98±2,54%)	20 (11,56±2,43%)
Гипоксия средней степени	2 (1,08±0,76%)	0 (0,00±2,26%)

Таблица 25

Структура осложнений беременности у женщин групп обследования при
проведении ретроспективного исследования ($P \pm m$)

Выявленная патология	Группа I, n=205	Группа II, n=185
ПН	51 (24,88±3,02%)	24 (12,97±2,47%) $t=3,05^{**}, \chi^2=8,87^{**}$
ЗРП	37 (18,05±2,69%)	8 (4,32±1,50%) $t=4,46^{***}, \chi^2=17,95^{***}$
Хроническая внутриутробная гипоксия	28 (13,66±2,40%)	20 (10,81±2,28%)
-легкой степени	26 (12,68±2,32%)	20 (10,81±2,28%)
-средней степени	2 (0,98±0,69%)	0 (0,00±2,12%)
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП)	1 (0,49±0,49%)	0 (0,00±2,12%)
Угроза прерывания беременности	70 (34,15±3,31%)	38 (20,54±2,97%) $t=3,06^{**}, \chi^2=8,99^{**}$
Анемия	50 (24,39±3,00%)	31 (16,76±2,75%)
Ранний токсикоз (рвота беременных)	9 (4,39±1,43%)	7 (3,78±1,40%)
Вызванные беременностью отеки	33 (16,10±2,57%)	39 (21,08±3,00%)
Преэклампсия легкой степени (ПЭ)	9 (4,39±1,43%)	7 (3,78±1,40%)
ИЦН	7 (3,41±1,27%)	6 (3,24±1,30%)
Острый пиелонефрит	1 (0,49±0,49%)	2 (1,08±0,76)
Бессимптомная бактериурия	45 (21,95±2,89%)	42 (22,70±3,08%)
Гестационный сахарный диабет	1 (0,49±0,49%)	0 (0,00±2,12%)

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ степень статистической значимости

Оценивая исход беременности, в обеих группах не было выявлено достоверного различия в частоте прерывания беременности в ранние сроки. В группе I роды в срок встречались реже, чем в группе II ($p < 0,01$). В группе I

преобладали ПР: в 22 (10,73±2,16%) случаях, а в группе II в 3 (1,62±0,93%) случаях ($\chi^2=15,29$, $p<0,01$). В группе II ПР наблюдались в сроке 34-37 недель, тогда как в группе I встречались очень ранние и ранние ПР. ОКС встречалась в обеих группах с одинаковой частотой, но в группе I – чаще в сроке 37-38 недель ($p<0,05$) (табл. 26, 27).

Таблица 26

Исходы беременности и родов у женщин групп обследования
(ретроспективное исследование) (P±m)

	Группа I, n=205	Группа II, n=185
Самопроизвольный выкидыш	6 (2,93±1,18%)	7 (3,78±1,40%)
Несостоявшийся выкидыш	6 (2,93±1,18%)	3 (1,62±0,93%)
Преждевременные роды (ПР)	22 (10,73±2,16%)	3 (1,62±0,93%) $\chi^2=15,29^{**}$
- 22-27 недель	2 (0,98±0,69%)	0 (0,00±2,12%)
- 28-33 недели	3 (1,46±0,84%)	0 (0,00±2,12%)
- 34-37 недель	17 (8,29±1,93%)	3 (1,62±0,93%) $\chi^2=9,89^{**}$
Роды в срок	171 (83,41±2,60%)	172 (92,97±1,88%) $t=2,98^{**}$, $\chi^2=8,70^{**}$

Примечание: * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$ степень статистической значимости

Таблица 27

Метод родоразрешения у женщин групп обследования (ретроспективное
исследование) (P±m)

	Группа I, n=193	Группа II, n=175
• Роды через естественные родовые пути	150 (77,72±3,00%)	144 (82,29±2,89%)
• Операция кесарева сечения (ОКС):	43 (22,28±3,00%)	31 (17,71±2,89%)
- в сроке 34-36 недель	2 (1,04±0,73%)	0 (0,00±2,23%)
- в сроке 37-38 недель	19 (9,84±2,14%)	6 (3,43±1,38%) $t=2,52^*$, $\chi^2=5,97^*$
- в сроке 39-40 недель	18 (9,33±2,09%)	22 (12,57±2,51%)
- в сроке 41-42 недели	4 (2,07±1,03%)	3 (1,71±0,98%)

Примечание: * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$ степень статистической значимости

В табл. 28 представлены показания для проведения ОКС в исследуемых группах. В группе I в большинстве случаев показаниями для ОКС была ПН. В

обеих группах каждая 4-я женщина была прооперирована в связи с наличием рубца на матке после предыдущей ОКС.

Таблица 28

Показания к ОКС в исследуемых группах (ретроспективное исследование)
($P \pm m$)

Структура показаний	Группа I, n=43	Группа II, n=31
Декомпенсированная форма ПН	7 (16,28±5,63%)	0 (0,00±11,43%)
Резкое нарушение показателей КТГ	5 (11,63±4,89%)	1 (3,23±3,17%)
Миопия высокой степени	4 (9,30±4,43%)	3 (9,68±5,31%)
Тазовое предлежание плода	4 (9,30±4,43%)	2 (6,45±4,41%)
Рубец на матке после ОКС	9 (20,93±6,20%)	8 (25,81±7,86%)
Аномалии родовой деятельности	5 (11,63±4,89%)	3 (9,68±5,31%)
Отсутствие готовности родовых путей	3 (6,98±3,88%)	4 (12,90±6,02%)
ПЭ и отсутствие условий для родоразрешения через естественные родовые пути	2 (4,65±3,21%)	1 (3,23±3,17%)
Крупный плод	1 (2,33±2,30%)	4 (12,90±6,02%)
Клинически узкий таз	3 (6,98±3,88%)	5 (16,13±6,61%)

По фетометрическим показателям у женщин с БВ в 5 раз чаще выявлялся ЗРП: в 39 (20,21±2,89%) случаях в группе I (n=193) и в 7 (4,00±1,48%) случаях в группе II (n=175) ($t=4,87$, $\chi^2=24,26$, $p<0,001$). Частота ЗРП I степени была также выше в группе I (30 (15,54±2,61%) случаев), чем в группе II (7 (4,00±1,48%) случаев) ($t=3,85$, $\chi^2=14,59$, $p<0,001$). В группе I у 9 (4,66±1,52%) пациенток подтвержден ЗРП II степени, чего не было отмечено во II группе (рис. 2).

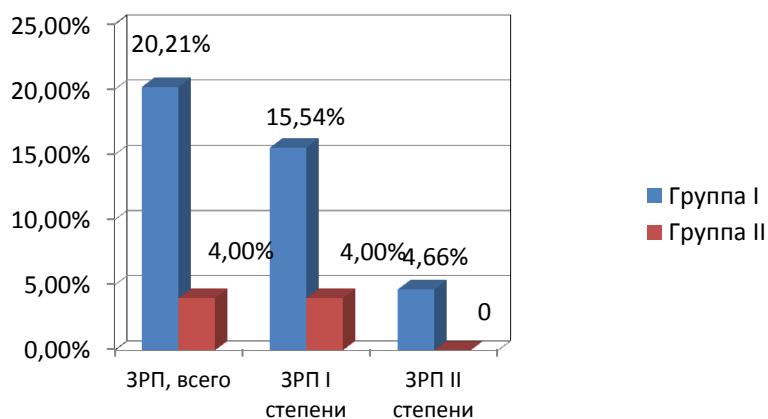


Рис. 2. Частота рождения детей с ЗРП у женщин групп обследования при проведении ретроспективного исследования

3.2 Результаты проспективного исследования

3.2.1 Данные рутинного обследования

При проведении проспективного исследования у пациенток обеих групп оценивались субъективные жалобы, данные объективного осмотра, результаты бактериоскопического, бактериологического, цитологического исследований, ПЦР. Обязательным было проведение расширенной КС, аминного теста и рН-метрии. Кроме этого, у женщин ОГ было обязательным проведение исследования вагинального биотопа с помощью ПЦР-РВ.

По данным табл. 29, каждая 5-я пациентка обеих групп предъявляла жалобы на патологические бели, часто сопровождающиеся зудом и неприятным запахом. Не было жалоб у 26 (37,14±5,78%) пациенток ОГ и 33 (51,56±6,25%) пациенток ГС (различие недостоверно).

Таблица 29

Характеристика жалоб, предъявляемых пациентками групп обследования
(проспективное исследование) (P±m)

Жалобы	ОГ, n=70	ГС, n=64
Отсутствуют	26 (37,14±5,78%)	33 (51,56±6,25%)
Зуд	12 (17,14±4,50%)	6 (9,38±3,64%)
Жжение	4 (5,71±2,77%)	1 (1,56±1,55%)
Дискомфорт	2 (2,86±1,99 %)	5 (7,81±3,35%)
Патологические бели	15 (21,43±4,90%)	15 (23,44±5,30%)
-Обильные	13 (18,57±4,65%)	12 (18,75±4,88%)
-Белые	6 (8,57±3,35%)	4 (6,25±3,03%)
-Желтые	7 (10,00±3,59%)	6 (9,38±3,64%)
-Слизистые	6 (8,57±3,35%)	5 (7,81±3,35%)
-Творожистые	7 (10,00±3,59%)	1 (1,56±1,55%)
-Гнойные	3 (4,29±2,42%)	0 (0,00±5,88%)
Мажущие выделения до/после менструации	0 (0,00±5,41%)	2 (3,13±2,17%)
Неприятный запах	10 (14,29±4,18%)	12 (18,75±4,88%)
Учащенное мочеиспускание	1 (1,43±1,42%)	0 (0,00±5,88%)

При объективном осмотре у большинства пациенток обеих групп выделения были умеренные по объёму и белые по цвету. Неприятный запах отмечался у 5 (7,14±3,08%) женщин ОГ и 8 (12,50±4,13%) - ГС (табл. 30).

Данные объективного осмотра женщин групп обследования
(проспективное исследование) ($P \pm m$)

Данные осмотра	ОГ, n=70	ГС, n=64
Тип влагалищных выделений:		
-По объёму:		
скудные	12 (17,14±4,50%)	7 (10,94±3,90%)
умеренные	36 (51,43±5,97%)	32 (50,00±6,25%)
обильные	22 (31,43±5,55%)	25 (39,06±6,10%)
-По цвету:		
белые	47 (67,14±5,61%)	38 (59,34±6,14%)
желтые	23 (32,86±5,61%)	26 (40,63±6,14%)
-По консистенции:		
творожистые	4 (5,71±2,77%)	2 (3,13±2,17%)
гнойные	4 (5,71±2,77%)	4 (6,25±3,03%)
пенистые	3 (4,29±2,42%)	5 (7,81±3,35%)
-Наличие неприятного запаха	5 (7,14±3,08%)	8 (12,50±4,13%)
Гиперемия слизистой влагалища	3 (4,29±2,42%)	2 (3,13±2,17%)
Гиперемия вульвы	3 (4,29±2,42%)	3 (4,69±2,64%)
Отек вульвы	1 (1,43±1,42%)	0 (0,00±5,88%)

При проведении бактериоскопического исследования, не было выявлено признаков воспалительных заболеваний влагалища и шейки матки у 29 (41,43±5,89%) пациенток ОГ и у 17 (26,56±5,52%) пациенток ГС. Преобладание анаэробной флоры было достоверно выше в ГС – 17 (26,56±5,52%) случаев, а в ОГ – 9 (12,86±4,00%) случаев ($p < 0,05$). КК определялись у 10 (14,29±4,18%) пациенток ОГ и 15 (23,44±5,30%) пациенток ГС. ВК был выявлен в обеих группах с одинаковой частотой: в ОГ – 6 (8,57±3,35%), в ГС – 5 (7,81±3,35%) (табл. 31).

Таблица 31

Результаты микробного обследования женщин ОГ и ГС
(проспективное исследование) ($P \pm m$)

Параметры	ОГ, n=70	ГС, n=64
Бактериоскопия		
-лейкоциты в пределах нормы	29 (41,43±5,89%)	17 (26,56±5,52%)
-высокое содержание лейкоцитов в цервикальном канале	12 (17,14±4,50%)	11 (17,19±4,72%)
- высокое содержание лейкоцитов	2 (2,86±1,99 %)	8 (12,50±4,13%)

Параметры	ОГ, n=70	ГС, n=64
во влагалищном секрете		
- высокое содержание лейкоцитов в цервикальном канале и влагалищном секрете	27 (38,57±5,82%)	28 (43,75±6,20%)
КК	10 (14,29±4,18%)	15 (23,44±5,30%)
Gardnerella	5 (7,14±3,08%)	11 (17,19±4,72%)
Leptotrichia	3 (4,29±2,42%)	4 (6,25±3,03%)
Mobiluncus	1 (1,43±1,42%)	2 (3,13±2,17%)
Candida (мицелий)	6 (8,57±3,35%)	5 (7,81±3,35%)
Цитологическое исследование		
-вариант нормы	38 (54,29±5,95%)	41 (64,06±6,00%)
-реактивные изменения эпителия	32 (45,71±5,95%)	22 (34,38±5,94%)
-CIN I-II	1 (1,43±1,42%)	2 (3,13±2,17%)
Бактериологическое исследование		
-патологической флоры не выявлено	18 (25,71±5,22%)	20 (31,25±5,79%)
Один возбудитель	17 (24,29±5,13%)	13 (20,31±5,03%)
-Escherichia coli	2 (2,86±1,99 %)	2 (3,13±2,17%)
-Streptococcus agalactiae	0 (0,00±5,41%)	3 (4,69±2,64%)
-Streptococcus mitis	2 (2,86±1,99 %)	1 (1,56±1,55%)
-Streptococcus pyogenes	1 (1,43±1,42%)	2 (3,13±2,17%)
-Enterococcus faecium	5 (7,14±3,08%)	3 (4,69±2,64%)
-Staphylococcus hyicus	0 (0,00±5,41%)	0 (0,00±5,88%)
-Staphylococcus saprophyticus	3 (4,29±2,42%)	2 (3,13±2,17%)
-Staphylococcus intermedius	3 (4,29±2,42%)	5 (7,81±3,35%)
-Staphylococcus haemolyticus	2 (2,86±1,99 %)	1 (1,56±1,55%)
-Staphylococcus epidermidis	1 (1,43±1,42%)	0 (0,00±5,88%)
-Staphylococcus aureus	4 (5,71±2,77%)	1 (1,56±1,55%)
-Klebsiella oxytoca	7 (10,00±3,59%)	9 (14,06±4,35%)
-Candida albicans	2 (2,86±1,99 %)	0 (0,00±5,88%)
-Proteus mirabilis		
Сочетание 2х возбудителей	0 (0,00±5,41%)	1 (1,56±1,55%)
-Staphylococcus saprophyticus + Candida albicans	1 (1,43±1,42%)	1 (1,56±1,55%)
-Escherichia coli + Candida albicans		
Результаты ПЦР		
-не выявлено	33 (47,14±5,97%)	29 (45,31±6,22%)
-Chlamydia trachomatis	1 (1,43±1,42%)	1 (1,56±1,55%)
-Ureaplasma urealyticum	30 (42,86±5,91%)	28 (43,75±6,20%)
-Mycoplasma hominis	7 (10,00±3,59%)	9 (14,06±4,35%)
-Mycoplasma genitalium	2 (2,86±1,99 %)	3 (4,69±2,64%)
-Cytomegalovirus	1 (1,43±1,42%)	2 (3,13±2,17%)
-Herpes simplex	3 (4,29±2,42%)	1 (1,56±1,55%)
Патологической микрофлоры не		

Параметры	ОГ, n=70	ГС, n=64
выявлено	16 (22,86±5,02%)	11 (17,19±4,72%)
-1 возбудитель	21 (30,00±5,48%)	17(26,56±5,52%)
Микст-инфекция	33 (47,14±5,97%)	36 (56,25±6,20%)
-2 возбудителя	20 (28,57±5,40%)	22 (34,38±5,94%)
-3 и более возбудителей	13 (18,57±4,65%)	14 (21,88±5,17%)

Примечание: * $p < 0,05$ степень статистической значимости

При проведении бактериологического обследования, результаты в обеих группах достоверно не отличались и отсутствие патологического агента в ОГ выявлено у 18 (25,71±5,22%) пациенток, а в ГС – у 20 (31,25±5,79%) пациенток. *Candida albicans* была выявлена у 8 (11,43±3,80%) пациенток ОГ, и у 11 (17,19±4,72%) ГС (что увеличивает диагностику ВК) (табл. 31).

По данным ПЦР в обеих группах получены одинаковые результаты. Таким образом, после обследования пациенток обеих групп было выявлено большое число женщин с микст-инфекцией: в ОГ - 33 (47,14±5,97%) случая, в ГС - 36 (56,25±6,20%) случаев. У некоторых женщин количество одновременно выявленных возбудителей достигало 6 - 7, что конечно диктует необходимость разработки комплексного подхода для их выявления (табл. 31).

По данным КС в обеих группах примерно в равном количестве случаев патологии выявлено не было: в ОГ – у 40 (57,14±5,91%) пациенток, а в ГС – у 38 (59,34±6,14%) пациенток; у 19 человек ОГ и у 14 человек ГС было подтверждено наличие эктопии шейки матки. Положительный аминный тест регистрировался у каждой 10-й пациентки ОГ и у каждой 6-й – в ГС (различие недостоверно), а смещение рН в щелочную сторону – у каждой 10-й пациентки в обеих группах (табл.32).

При оценке полученных данных согласно критериям Amsel, БВ был подтвержден у 9 (12,86±4,00%) пациенток ОГ и у 13 (20,31±5,03%) пациенток ГС.

Данные дополнительных методов обследования женщин ОГ и ГС

(проспективное исследование) ($P \pm m$)

	ОГ, n=70	ГС, n=64
Расширенная КС		
Без патологии	40 (57,14±5,91%)	38 (59,34±6,14%)
АЗТ	1 (1,43±1,42%)	0 (0,00±5,88%)
Эктопия с НЗТ	15 (21,43±4,90%)	11 (17,19±4,72%)
Эктопия с АЗТ	4 (5,71±2,77%)	3 (4,69±2,64%)
Кератоз	0 (0,00±5,41%)	1 (1,56±1,55%)
Цервицит	10 (14,29±4,18%)	11 (17,19±4,72%)
Аминный тест	7 (10,0±3,59%)	11 (17,19±4,72%)
pH >4,5	6 (8,57±3,35%)	7 (10,94±3,90%)

3.2.2 Данные исследования вагинального биотопа с помощью ПЦР-РВ

Пациенткам ОГ дополнительно было назначено исследование вагинального биотопа с помощью ПЦР-РВ.

После оценки состояния биоценоза влагалища по данным ПЦР-РВ абсолютный нормобиоценоз был выявлен у 11 (15,71±4,35%) женщин. Относительный нормоценоз – у 24 пациенток (34,29±5,67%) ОГ. У каждой 5-й пациентки удельный вес лактобактерий составлял менее 20%. У 33 (47,14±5,97%) женщин количество лактофлоры было в пределах нормы (более 80%) (табл. 33).

Согласно данным рис. 3, у 26 (37,14±5,78%) человек ОГ выявлено преобладание анаэробной флоры, когда при обычном рутинном обследовании они были выявлены в 9 (12,86±4,00%) случаях ($t=3,46$, $p<0,001$). При этом при рутинном обследовании частота БВ была достоверно выше в ГС (17 (26,56±5,52%) случаев). Роль представителей аэробной флоры в генезе нарушений биоценоза влагалища диагностирована только у 6 (8,57±3,35%) пациенток. У 3 (4,29±2,42%) имел место смешанный дисбаланс за счет ассоциации аэробных и анаэробных микроорганизмов.

Результаты данных исследования вагинального биотопа с помощью ПЦР-РВ у женщин ОГ при проведении проспективного исследования ($P \pm m$)

	ОГ, n=70
-Нормоценоз	11 (15,71±4,35%)
-Относительный нормоценоз	19 (27,14±5,31%)
-Относительный нормоценоз за счет снижения лактобактерий	5 (7,14±3,08%)
-Умеренный аэробный дисбаланс	2 (2,86±1,99 %)
-Выраженный аэробный дисбаланс	4 (5,71±2,77%)
-Умеренный анаэробный дисбаланс	16 (22,86±5,02%)
-Выраженный анаэробный дисбаланс	10 (14,29±4,18%)
-Умеренный смешанный дисбаланс	2 (2,86±1,99 %)
-Выраженный смешанный дисбаланс	1 (1,43±1,42%)
Лактобактерии	
-менее 20%	15 (21,43±4,90%)
-20 – 80%	22 (31,43±5,55%)
-более 80%	33 (47,14±5,97%)

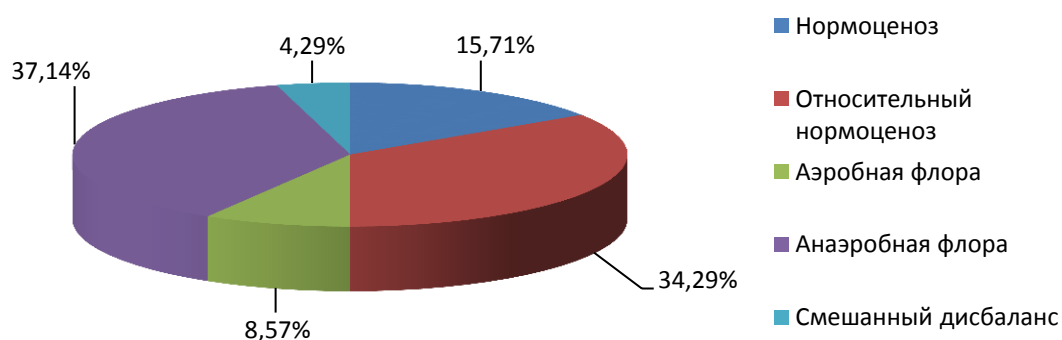


Рис. 3. Характеристика биоценоза влагалища по данным исследования вагинального биотопа с помощью ПЦР-РВ у женщин ОГ (проспективное исследование)

При оценке количества ОБМ было выявлено, что у большинства пациенток ($88,57 \pm 3,81\%$) бактериальная обсемененность влагалища была в количестве $10^6 - 10^{8,5}$. У 8 ($11,43 \pm 3,80\%$) пациенток этот показатель был превышен (рис.4).

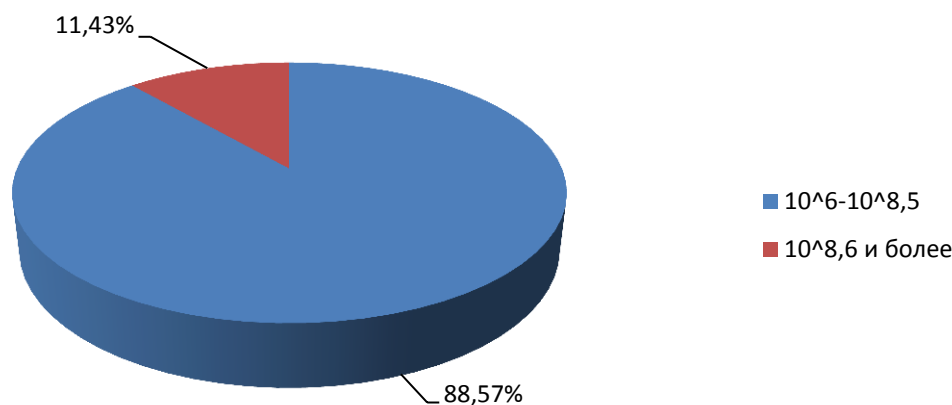


Рис. 4. Количество ОБМ по данным исследования вагинального биотопа с помощью ПЦР-РВ у женщин ОГ (проспективное исследование)

Согласно данным, приведенным на рис. 5, у $70,00 \pm 2,48\%$ пациенток количество лактофлоры находилось в пределах допустимых значений. У $21,43 \pm 4,90\%$ пациенток лактобактерии обнаруживались в количестве $<10^{5,4}$. У $8,57 \pm 3,35\%$ женщин количество лактобактерий было $>10^{8,5}$.

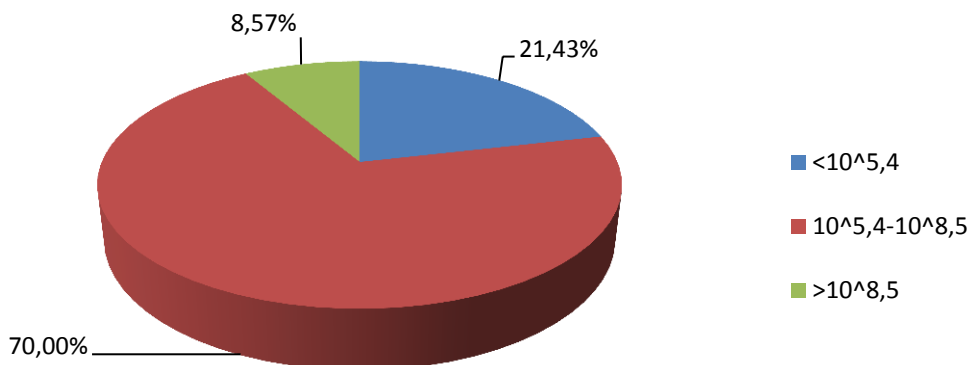


Рис.5. Количество лактобактерий по данным исследования вагинального биотопа с помощью ПЦР-РВ у женщин ОГ (проспективное исследование)

При оценке абсолютного количества аэробных микроорганизмов выявлено, что стафилококки не были выявлены у 5 женщин, а в титре более чем 10^4 встречались у каждой 10-й пациентки. Стрептококки в количестве более чем 10^4 определялись в 2 раза чаще – у каждой 5-й пациентки.

Энтеробактерии были выявлены в титре более чем 10^4 у 13 (18,57±4,65%) человек (рис. 6).

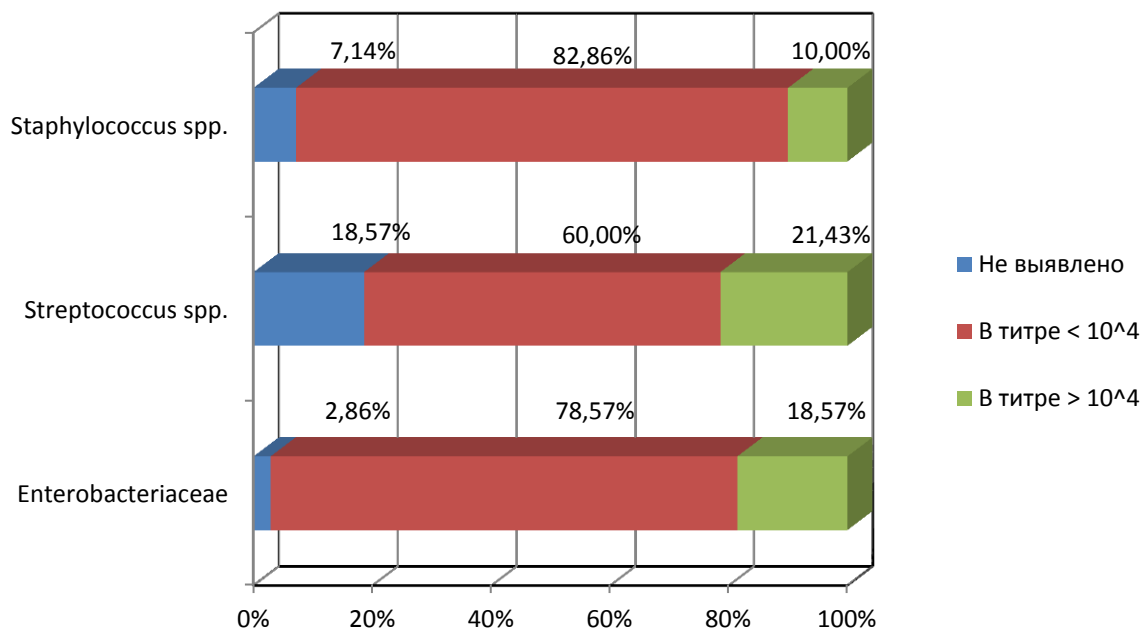


Рис. 6. Структура представителей аэробной флоры у женщин ОГ по данным исследования вагинального биотопа с помощью ПЦР-РВ (проспективное исследование)

При анализе абсолютного количества анаэробных микроорганизмов, реже всех выявлялись *Atopobium vaginae* и группа *Sneathia/Leptotrichia/Fusobacterium* – соответственно у 27 (38,57±5,82%) и у 41 (58,57±5,89%) пациентки, при этом в количестве более чем 10^4 они встречались наиболее редко - соответственно у 8 (11,43±3,80%) и 7 (10,00±3,59%) женщин ОГ. Наиболее часто в титре более чем 10^4 определялись группы *Eubacterium spp.* и *Gardnerella/Prevotella/Porphyromonas* – более чем у половины всех женщин (рис. 7).

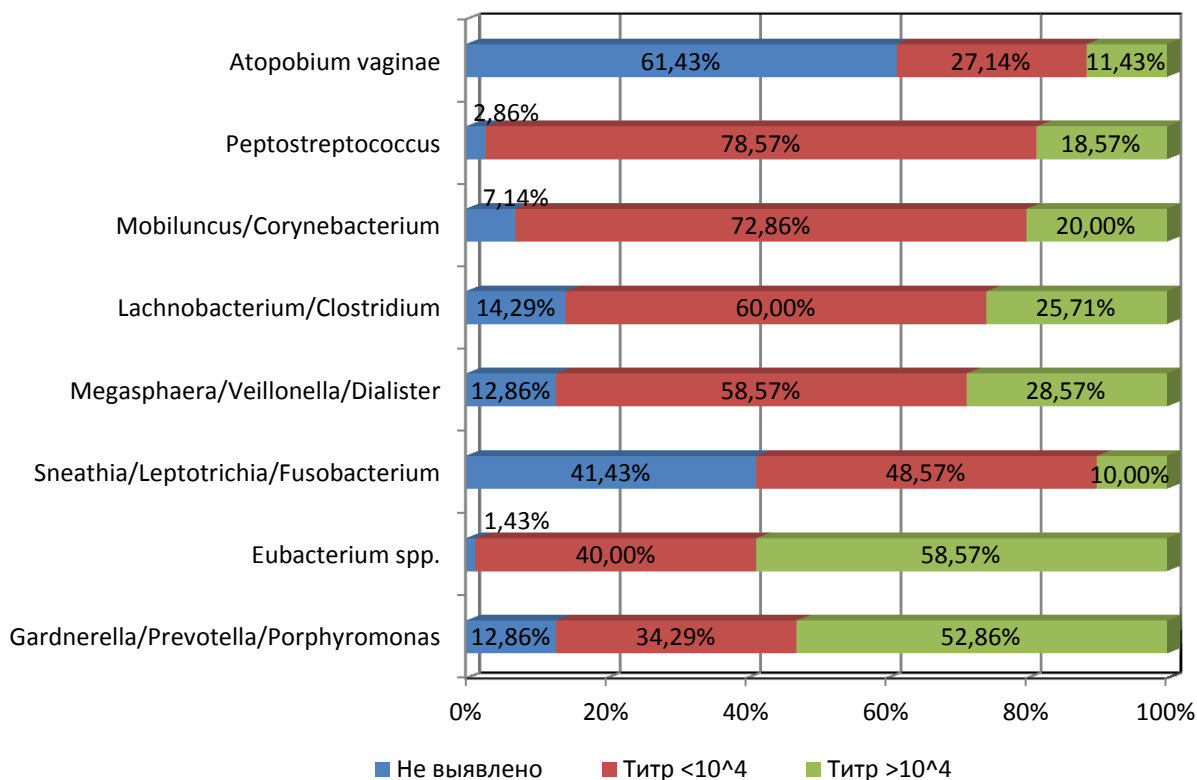


Рис. 7. Структура представителей анаэробной флоры у женщин ОГ по данным исследования вагинального биотопа с помощью ПЦР-РВ (проспективное исследование)

Согласно данным, представленным на рис. 8, при оценке удельного веса микроорганизмов относительно ОБМ выявлено, что у пациенток ОГ группы *Staphylococcus* spp. и *Mobiluncus/Corynebacterium* в количестве более 1% не встречались. В количестве более 11% чаще всего выявлялась группа *Gardnerella/Prevotella/Porphyromonas* – у каждой 4-й пациентки. *Eubacterium* spp., несмотря на большую частоту выделения в диагностическом титре, играли меньшую роль в генезе нарушения микробиоценоза влагалища, поскольку у $8,57 \pm 3,35\%$ пациенток определялись в количестве $> 10\%$.

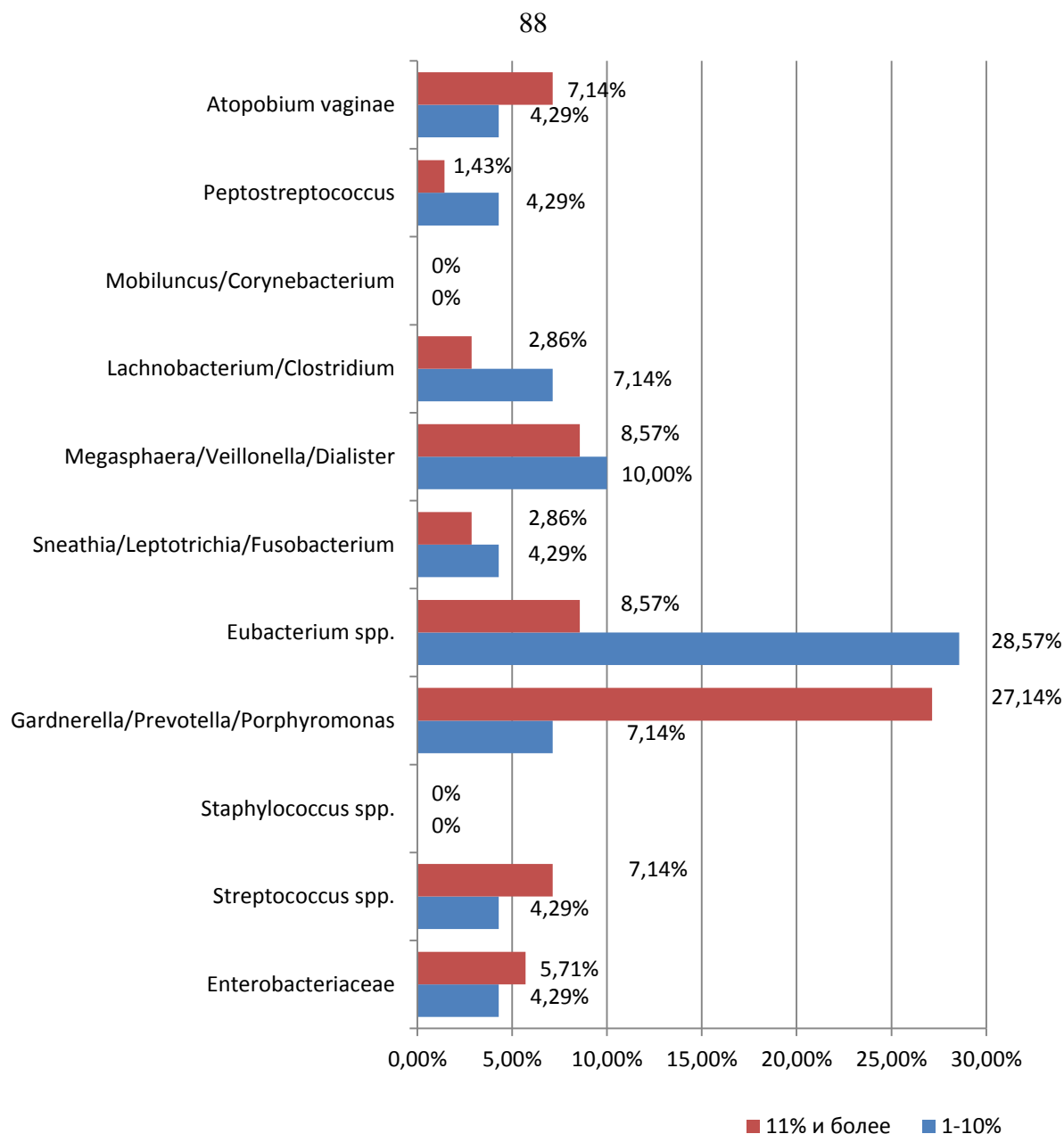


Рис. 8. Характеристика микробного пейзажа относительно ОБМ у пациенток ОГ (проспективное исследование)

При оценке влияния микробной флоры на нарушение биоценоза влагалища в соотношении с частотой встречаемости в количестве более 1%, лидирующую роль занимали группы *Eubacterium spp.* и *Gardnerella/Prevotella/Porphyromonas* – у каждой 3-й пациентки. Второй по частоте была группа *Megasphaera/Veillonella/Dialister* – у каждой 5-й пациентки (13 (18,57±4,65%)). Наиболее редко выявлялись *Peptostreptococcus* – у 4 (5,71±2,77%) пациенток. Диагностический уровень *Atopobium Vaginae* был выявлен в 8 (11,43±3,80%) случаях (табл. 34).

Характеристика преобладающей микробной флоры по данным исследования вагинального биотопа с помощью ПЦР-РВ у женщин ОГ (проспективное исследование) ($P \pm m$)

Преобладающая флора	ОГ, n=70
Факультативно-анаэробные микроорганизмы	
Enterobacteriaceae	7 (10,00±3,59%)
Streptococcus spp.	8 (11,43±3,80%)
Staphylococcus spp.	0 (0,00±5,41%)
Облигатно-анаэробные микроорганизмы	
Gardnerella/Prevotella/Porphyromonas	24 (34,29±5,67%)
Eubacterium spp.	26 (37,14±5,78%)
Sneathia/Leptotrichia/Fusobacterium	5 (7,14±3,08%)
Megasphaera/Veillonella/Dialister	13 (18,57±4,65%)
Lachnobacterium/Clostridium	7 (10,00±3,59%)
Mobiluncus/Corynebacterium	0 (0,00±5,41%)
Peptostreptococcus	4 (5,71±2,77%)
Atopobium vaginae	8 (11,43±3,80%)

В ОГ по данным стандартных методик (бактериоскопический, бактериологический методы) *Candida* spp. выявлена у 9 (12,86±4,00%) человек, а по данным исследования вагинального биотопа с помощью ПЦР-РВ в диагностически значимом титре $>10^3$ - у 19 (27,14±5,32%) человек ($t=2,15$, $p<0,05$) (рис. 9).

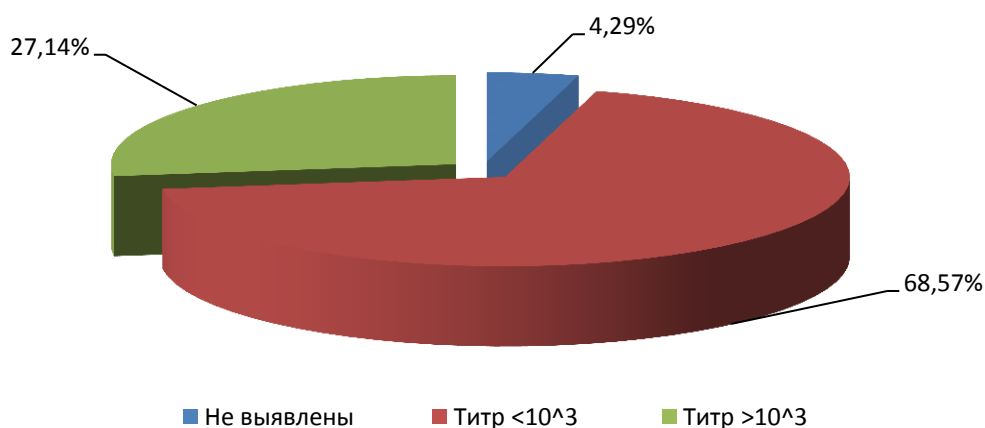


Рис. 9. Удельный вес грибов рода *Candida* в генезе нарушений микробиоценоза влагалища по данным исследования вагинального биотопа с помощью ПЦР-РВ у женщин ОГ (проспективное исследование)

При анализе данных, представленных на рис. 10, получены следующие результаты: *Ureaplasma urealyticum* в составе влагалищной микрофлоры присутствовала у каждой 2-й пациентки (35 (50,00±5,98%)), в то время как *Mycoplasma hominis* была выявлена только у 11 (15,71±4,35%) женщин. *Ureaplasma urealyticum* в титре $> 10^4$ выявлялась в 6 раз чаще, чем *Mycoplasma hominis*.

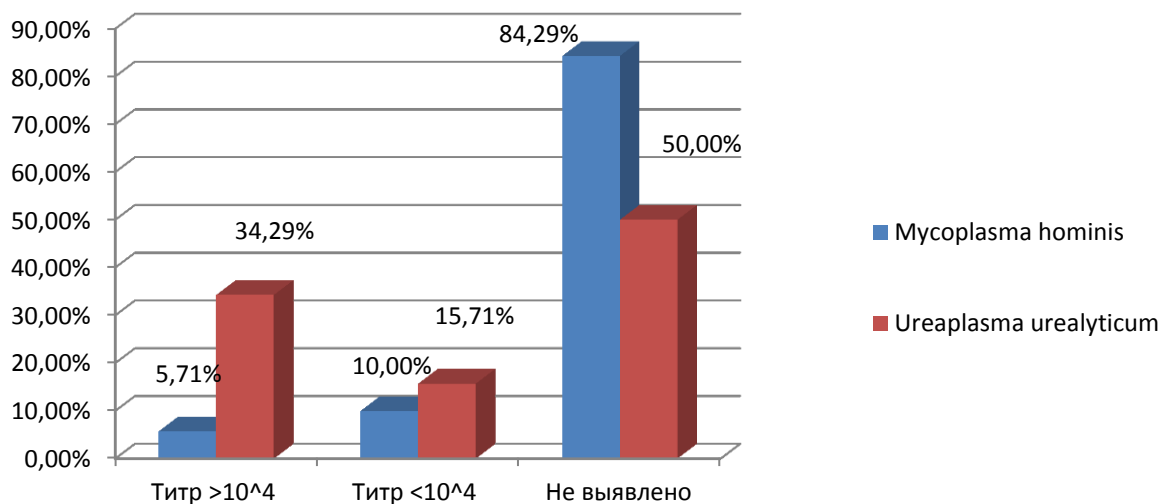


Рис. 10. Структура представителей класса Mollicutes по данным метода исследования вагинального биотопа с помощью ПЦР-РВ у женщин ОГ (проспективное исследование)

Таким образом, по результатам исследования вагинального биотопа с помощью ПЦР-РВ патологической микрофлоры не было выявлено в 16 (22,86±5,02%) случаях. У 19 (27,14±5,31%) пациенток причиной нарушения биоценоза влагалища явился один возбудитель, а у 35 (50,00±5,98%) – микст-инфекция. При этом в 13 (18,57±4,65%) случаях было 2 возбудителя, а в 22 (31,43±5,55%) случаях – преобладали 3 и более патологических агентов.

3.2.3 Комплексная терапия нарушений микробиоценоза влагалища

После проведенного комплексного обследования, пациенткам обеих групп было назначено лечение согласно вышенамеченному плану.

При анализе данных табл. 35, 36 были получены следующие результаты: не получали лечение в ОГ, т.к. были здоровы по данным всего обследования только 10 (14,29±4,18%) пациенток, в ГС – 1 (1,56±1,55%) (различие статистически незначимо). Получали системную антибактериальную терапию в ОГ 31 (44,29±5,94%) женщины, в ГС – 50 (78,13±5,17%) женщин ($p < 0,001$). В ОГ преобладало количество женщин, получающих двухэтапную терапию, где II этапом было назначение препарата лактобактерий - 50 (71,43±5,40%) человек, а в ГС - 15 (23,44±5,30%) человек ($p < 0,001$).

Таблица 35

Применение лекарственных препаратов у женщин групп обследования при проведении предгравидарной подготовки (проспективное исследование)

(P±m)

Используемые препараты	Схема терапии	ОГ, n=70	ГС, n=64
Системная терапия антибактериальными препаратами		5 (7,14±3,08%)	1 (1,56±1,55%)
-джозамицин	По 500 мг 3 раза в день 10 дней	5 (7,14±3,08%)	1 (1,56±1,55%)
Локальная терапия антибактериальными препаратами		13 (18,57±4,65%)	7 (10,94±3,90%)
-метронидазол (микронизированный) 750 мг / миконазола нитрат (микронизированный) 200 мг	По 1 свече на ночь во влагалище 7 дней	13 (18,57±4,65%)	7 (10,94±3,90%)
Сочетание системной и локальной терапии антибактериальными препаратами		26 (37,14±5,78%)	49 (76,56±5,30%) $t=5,03^{***}$ $\chi^2=21,08^{***}$
-джозамицин и -метронидазол (микронизированный) 750 мг / миконазола нитрат (микронизированный) 200 мг	По 500 мг 3 раза в день 10 дней По 1 свече на ночь во влагалище 7 дней	18 (25,71±5,22%)	49 (76,56±5,30%) $t=6,84^{***}$ $\chi^2=34,58^{***}$

Используемые препараты	Схема терапии	ОГ, n=70	ГС, n=64
-джозамицин и -клиндамицина фосфат 100 мг	По 500 мг 3 раза в день 10 дней По 1 свече на ночь во влагалище 6 дней	8 (11,43±3,80%)	0 (0,00±5,88%)
Системная терапия антимикотическими препаратами		19 (27,14±5,32%)	16 (25,00±5,41%)
-флуконазол	150 мг двукратно с интервалом в 72 часа	19 (27,14±5,32%)	16 (25,00±5,41%)
Локальная в составе двухэтапной терапии		50 (71,43±5,40%)	15 (23,44±5,30%) t=6,35*** $\chi^2=30,83$ ***
-лактобактерии не менее 50 млн. КОЕ	По 1 свече на ночь во влагалище 10 дней	50 (71,43±5,40%)	15 (23,44±5,30%) t=6,35*** $\chi^2=30,83$ ***
Только терапия препаратом лактобактерий		2 (2,86±1,99%)	0 (0,00±5,88%)
-лактобактерии не менее 50 млн. КОЕ	По 1 свече на ночь во влагалище 10 дней	2 (2,86±1,99%)	0 (0,00±5,88%)
Иммуномодулирующая терапия		4 (5,71±2,77%)	3 (4,69±2,64%)
- интерферон альфа-2а 500000 МЕ / бензокаин 55 мг / таурин 10 мг	По 500000 ЕД 2 раза в день вагинально 10 дней	4 (5,71±2,77%)	3 (4,69±2,64%)
Не получали лечения		10 (14,29±4,18%)	1 (1,56±1,55%)

Примечание: * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001 степень статистической значимости

Анализ результатов проводимой терапии у пациенток ОГ и ГС
(проспективное исследование) (P±m)

Вид терапии	ОГ, n=70	ГС, n=64
Не получали лечения	10 (14,29±4,18%)	1 (1,56±1,55%)
Получали антибактериальную терапию	53 (75,71±5,13%)	57 (89,06±3,90%) t=2,07*, $\chi^2=4,05^*$
- Системную терапию	5 (7,14±3,08%)	1 (1,56±1,55%)
- Местную терапию	22 (31,43±5,55%)	7 (10,94±3,90%) t=3,02**, $\chi^2=8,28^{**}$
- Системную и местную терапию	26 (37,14±5,78%)	49 (76,56±5,30%) t=5,03***, $\chi^2=21,08^{***}$
Всего получали системную терапию антибактериальными препаратами	31 (44,29±5,94%)	50 (78,13±5,17%) t=4,30***, $\chi^2=16,01^{***}$
Получали терапию препаратом лактобактерий в составе двухэтапной терапии	50 (71,43±5,40%)	15 (23,44±5,30%) t=6,35***, $\chi^2=30,83^{***}$
Получали системную терапию противогрибковыми препаратами с лечебной целью	19 (27,14±5,32%)	16 (25,00±5,41%)
Получали терапию только препаратом лактобактерий	2 (2,86±1,99%)	0 (0,00±5,88%)

Примечание: * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001 степень статистической значимости

В случае если при обследовании пациенток были выявлены представители класса Mollicutes, а также признаки аэробного дисбиоза, их половые партнеры направлялись к смежным специалистам (дерматовенеролог, уролог), где им проводилось дальнейшее обследование и лечение.

3.2.4 Контрольное обследование пациенток после проведенной терапии

Через 1 месяц после проведенного лечения было произведено обследование женщин, для контроля эффективности терапии.

Согласно данным, приведенным в табл. 37, при опросе жалоб не предъявляли 63 (90,00±3,59%) женщины ОГ и 49 (76,56±5,30%) женщин ГС ($p<0,05$).

Таблица 37

Характеристика жалоб, предъявляемых пациентками групп обследования через 1 месяц после окончания терапии (проспективное исследование) ($P\pm m$)

Жалобы	ОГ, n=70	ГС, n=64
Отсутствуют	63 (90,00±3,59%)	49 (76,56±5,30%) $t=2,10^*$, $\chi^2=4,39^*$
Зуд	2 (2,86±1,99%)	8 (12,50±4,13%)
Жжение	0 (0,00±5,41%)	1 (1,56±1,55%)
Дискомфорт	1 (1,43±1,42%)	2 (3,13±2,17%)
Патологические бели	6 (8,57±3,35%)	11 (17,19±4,72%)
-Обильные	2 (2,86±1,99%)	4 (6,25±3,03%)
-Белые	0 (0,00±5,41%)	1 (1,56±1,55%)
-Желтые	0 (0,00±5,41%)	1 (1,56±1,55%)
-Слизистые	5 (7,14±3,08%)	5 (7,81±3,35%)
-Творожистые	1 (1,43±1,42%)	5 (7,81±3,35%)
-Гнойные	0 (0,00±5,41%)	0 (0,00±5,88%)
Мажущие выделения до/после менструации	0 (0,00±5,41%)	1 (1,56±1,55%)
Неприятный запах	1 (1,43±1,42%)	4 (6,25±3,03%)

Примечание: * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$ степень статистической значимости

При объективном осмотре у большинства пациенток обеих групп выделения были умеренные по объёму и белые по цвету. В ГС отмечалось большее количество пациенток с обильными выделениями желтого цвета ($p<0,05$), сопровождающимися гиперемией слизистой влагалища, что проиллюстрировано в табл. 38.

Данные объективного осмотра женщин групп обследования через 1 месяц после окончания терапии (проспективное исследование) ($P \pm m$)

Данные осмотра	ОГ, n=70	ГС, n=64
Тип влагалищных выделений:		
-По объёму:		
скудные	23 (32,86±5,61%)	13 (20,31±5,03%)
умеренные	43 (61,43±5,82%)	40 (62,50±6,05%)
обильные	4 (5,71±2,77%)	11 (17,19±4,72%)
-По цвету:		
белые	65 (92,86±3,08%)	52 (81,25±4,88%)
		t=2,01*, $\chi^2=4,07^*$
желтые	5 (7,14±3,08%)	12 (18,75±4,88%)
		t=2,01*, $\chi^2=4,07^*$
-По консистенции:		
творожистые	2 (2,86±1,99%)	7 (10,94±3,90%)
гнойные	0 (0,00±5,41%)	2 (3,13±2,17%)
пенистые	0 (0,00±5,41%)	2 (3,13±2,17%)
-Наличие неприятного запаха	0 (0,00±5,41%)	3 (4,69±2,64%)
Гиперемия слизистой влагалища	1 (1,43±1,42%)	8 (12,50±4,13%)
Гиперемия вульвы	0 (0,00±5,41%)	3 (4,69±2,64%)
Отек вульвы	0 (0,00±5,41%)	1 (1,56±1,55%)

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ степень статистической значимости

Учитывая данные, приведенные в табл. 39, достоверных различий между обеими группами по результатам бактериоскопического и цитологического методов получено не было. По данным бактериологического исследования, в ОГ преобладало число женщин, у которых патология влагалища не была выявлена - 55 (78,57±4,90%), а в ГС - 40 (62,50±6,05%) человек ($p < 0,05$). Вероятнее, это связано с большим количеством обнаружения *Candida albicans* в ГС (различие недостоверно). По данным качественной ПЦР практически у каждой 3-й пациентки ОГ и ГС выявлялись ИППП.

Результаты микробного обследования женщин ОГ и ГС через 1 месяц после окончания терапии (проспективное исследование) ($P \pm m$)

Параметры	ОГ, n=70	ГС, n=64
Бактериоскопия		
-лейкоциты в пределах нормы	66 (94,29±2,77%)	57 (89,06±3,90%)
-высокое содержание лейкоцитов в цервикальном канале	1 (1,43±1,42%)	2 (3,13±2,17%)
- высокое содержание лейкоцитов во влагалищном секрете	2 (2,86±1,99%)	1 (1,56±1,55%)
- высокое содержание лейкоцитов в цервикальном канале и влагалищном секрете	1 (1,43±1,42%)	4 (6,25±3,03%)
КК, gardnerella	1 (1,43±1,42%)	3 (4,69±2,64%)
Candida (мицелий)	0 (0,00±5,41%)	4 (6,25±3,03%)
Leptotrichia	0 (0,00±5,41%)	1 (1,56±1,55%)
Цитологическое исследование		
-вариант нормы	70 (100,00-5,41%)	64 (100,00-5,88%)
Бактериологическое исследование		
-патологической флоры не выявлено	55 (78,57±4,90%)	40 (62,50±6,05%) $t=2,06^*$, $\chi^2=4,19^*$
Один возбудитель		
-Escherichia coli	4 (5,71±2,77%)	5 (7,81±3,35%)
-Streptococcus agalactiae	2 (2,86±1,99%)	0 (0,00±5,88%)
-Streptococcus mitis	0 (0,00±5,41%)	2 (3,13±2,17%)
-Enterococcus faecium	0 (0,00±5,41%)	2 (3,13±2,17%)
-Staphylococcus hyicus	1 (1,43±1,42%)	1 (1,56±1,55%)
-Staphylococcus intermedius	0 (0,00±5,41%)	2 (3,13±2,17%)
-Staphylococcus haemolyticus	1 (1,43±1,42%)	0 (0,00±5,88%)
-Staphylococcus epidermidis	1 (1,43±1,42%)	1 (1,56±1,55%)
-Klebsiella oxytoca	2 (2,86±1,99%)	1 (1,56±1,55%)
-Candida albicans	4 (5,71±2,77%)	10 (15,63±4,54%)
Результаты ПЦР		
-не выявлено	48 (68,57±5,55%)	42 (65,63±5,94%)
-Ureaplasma urealyticum	18 (25,71±5,22%)	18 (28,13±5,62%)
-Mycoplasma hominis	4 (5,71±2,77%)	5 (7,81±3,35%)
Патологической микрофлоры не выявлено	43 (61,43±5,82%)	36 (56,25±6,20%)

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ степень статистической значимости

Таким образом, суммируя вышеперечисленные данные, только 43 (61,43±5,82%) женщины ОГ и 36 (56,25±6,20%) женщин ГС были здоровы.

По данным расширенной КС, у 3 (4,29±2,42%) пациенток ОГ и 6 (9,38±3,64%) пациенток ГС сохранялись явления цервицита. Положительный аминный тест сохранялся у 1 (1,43±1,42%) женщины ОГ и 6 (9,38±3,64%) женщин ГС. При оценке кислотности влагалищного секрета, pH >4,5 было выявлено у 3 (4,69±2,64%) человек ГС (табл. 40).

Таблица 40

Данные дополнительных методов обследования женщин ОГ и ГС через 1 месяц после окончания терапии (проспективное исследование) (P±m)

	ОГ, n=70	ГС, n=64
Расширенная КС		
Без патологии	48 (68,57±5,55%)	43 (67,19±5,87%)
АЗТ	1 (1,43±1,42%)	0 (0,00±5,88%)
Эктопия с НЗТ	15 (21,43±4,90%)	11 (17,19±4,72%)
Эктопия с АЗТ	4 (5,71±2,77%)	3 (4,69±2,64%)
Кератоз	0 (0,00±5,41%)	1 (1,56±1,55%)
Цервицит	3 (4,29±2,42%)	6 (9,38±3,64%)
Аминный тест	1 (1,43±1,42%)	6 (9,38±3,64%)
pH >4,5	0 (0,00±5,41%)	3 (4,69±2,64%)

При оценке полученных данных согласно критериям Amsel, БВ был подтвержден у 1 (1,43±1,42%) пациентки ОГ и у 4 (6,25±3,03%) пациенток ГС.

3.2.5 Данные контрольного исследования вагинального биотопа с помощью ПЦР-РВ

Пациенткам ОГ проведено контрольное исследование вагинального биотопа с помощью ПЦР-РВ через 1 месяц после окончания терапии.

Согласно данным, приведенным в табл. 41, после проведенной терапии у большинства женщин ОГ 61 (87,14±4,00%) наблюдался абсолютный нормоценоз. При проведении мониторинга терапии не было выявлено ни одной пациентки с выраженными нарушениями микробиоценоза влагалища. У 67

(95,71±2,42%) пациенток количество лактобактерий составило более 80%; менее 20% выявлено не было.

Таблица 41

Результаты данных исследования вагинального биотопа с помощью ПЦР-РВ через 1 месяц после окончания терапии у женщин ОГ при проведении проспективного исследования (P±m)

	ОГ, n=70
-Нормоценоз	61 (87,14±4,00%)
-Относительный нормоценоз	5 (7,14±3,08%)
-Относительный нормоценоз за счет снижения лактобактерий	1 (1,43±1,42%)
-Умеренный аэробный дисбаланс	1 (1,43±1,42%)
-Выраженный аэробный дисбаланс	0 (0,00±5,41%)
-Умеренный анаэробный дисбаланс	2 (2,86±1,99%)
-Выраженный анаэробный дисбаланс	0 (0,00±5,41%)
-Умеренный смешанный дисбаланс	0 (0,00±5,41%)
-Выраженный смешанный дисбаланс	0 (0,00±5,41%)
Лактобактерии	
-менее 20%	0 (0,00±5,41%)
-20 – 80%	3 (4,29±2,42%)
-более 80%	67 (95,71±2,42%)

У 6 (8,57±3,35%) пациенток сохранялся относительный нормоценоз, представители анаэробной флоры преобладали у 2 (2,86±1,99%) женщин, аэробной флоры – у 1 (1,43±1,42%) (рис. 11).

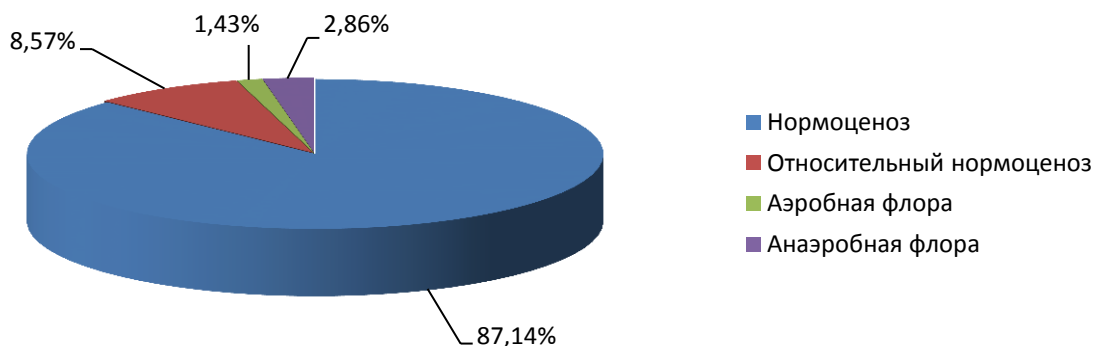


Рис. 11. Характеристика биоценоза влагалища через 1 месяц после окончания терапии по данным исследования вагинального биотопа с помощью ПЦР-РВ у женщин ОГ (проспективное исследование)

Через 1 месяц после окончания терапии количество ОБМ и лактобактерий в абсолютных числах у всех (70 (100-5,41%)) пациенток было в пределах допустимых значений.

Анализируя данные рис. 12, получены следующие результаты: после проведенной терапии представители аэробной флоры чаще выявлялись в диагностически незначимом титре $<10^4$. В титре $>10^4$ Streptococcus spp. не были идентифицированы.

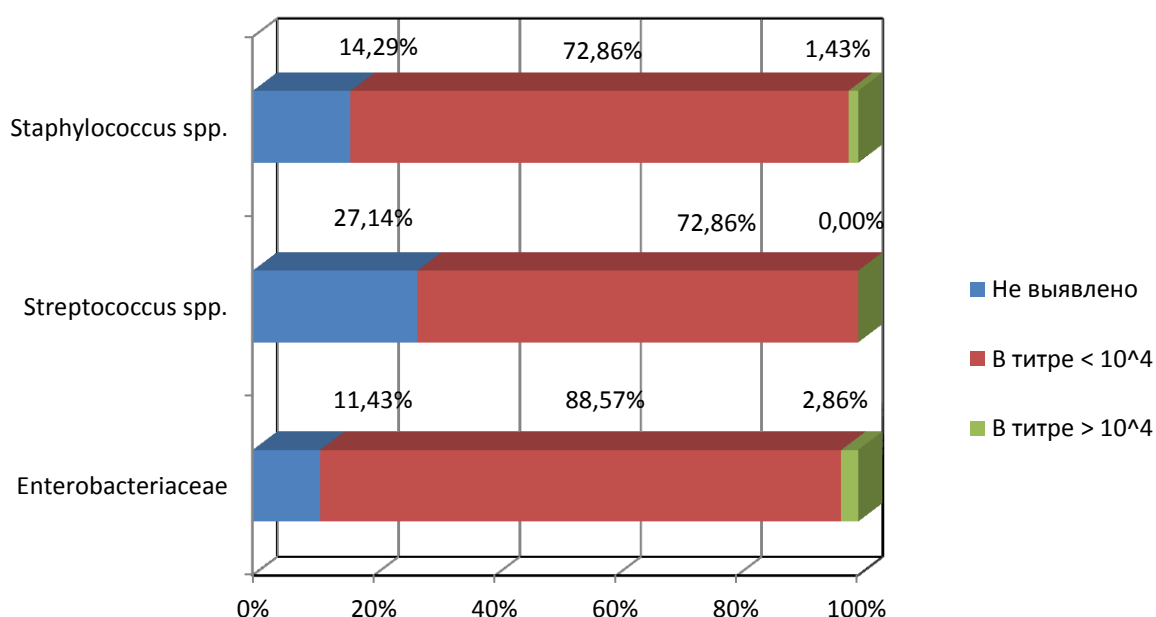


Рис. 12. Структура представителей аэробной флоры у женщин ОГ через 1 месяц после окончания терапии по данным исследования вагинального биотопа с помощью ПЦР-РВ (проспективное исследование)

После лечения у пациенток ОГ не были выявлены в титре $>10^4$ только 2 группы анаэробных микроорганизмов: Peptostreptococcus и Mobiluncus/Corynebacterium. За счёт медикаментозной коррекции в большинстве случаев титр микроорганизмов составил $<10^4$ (рис. 13).

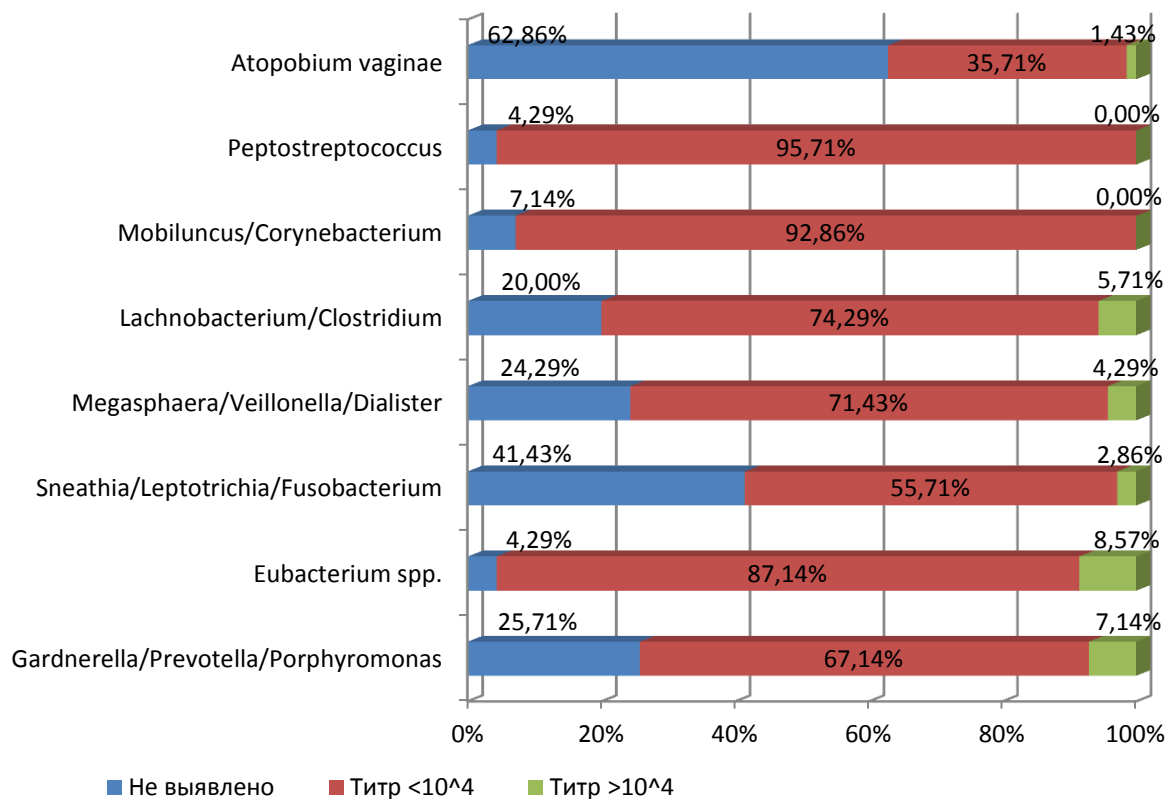


Рис. 13. Структура представителей анаэробной флоры у женщин ОГ через 1 месяц после окончания терапии по данным исследования вагинального биотопа с помощью ПЦР-РВ (проспективное исследование)

При оценке удельного веса микроорганизмов в генезе нарушения биоценоза влагалища после проведенной терапии, в количестве более 10% выявлялись Enterobacteriaceae у 1 (1,43±1,42%) пациентки. Группы Streptococcus spp., Staphylococcus spp., Sneathia/Leptotrichia/Fusobacterium, Megasphaera/Veillonella/Dialister, Mobiluncus/Corynebacterium, Peptostreptococcus не оказывали негативного влияния на микробиоценоз влагалища. Остальные микроорганизмы (Eubacterium spp., Gardnerella/Prevotella/Porphyromonas, Lachnobacterium/Clostridium, Atopobium vaginae) определялись в количестве 1-10% (рис. 14).

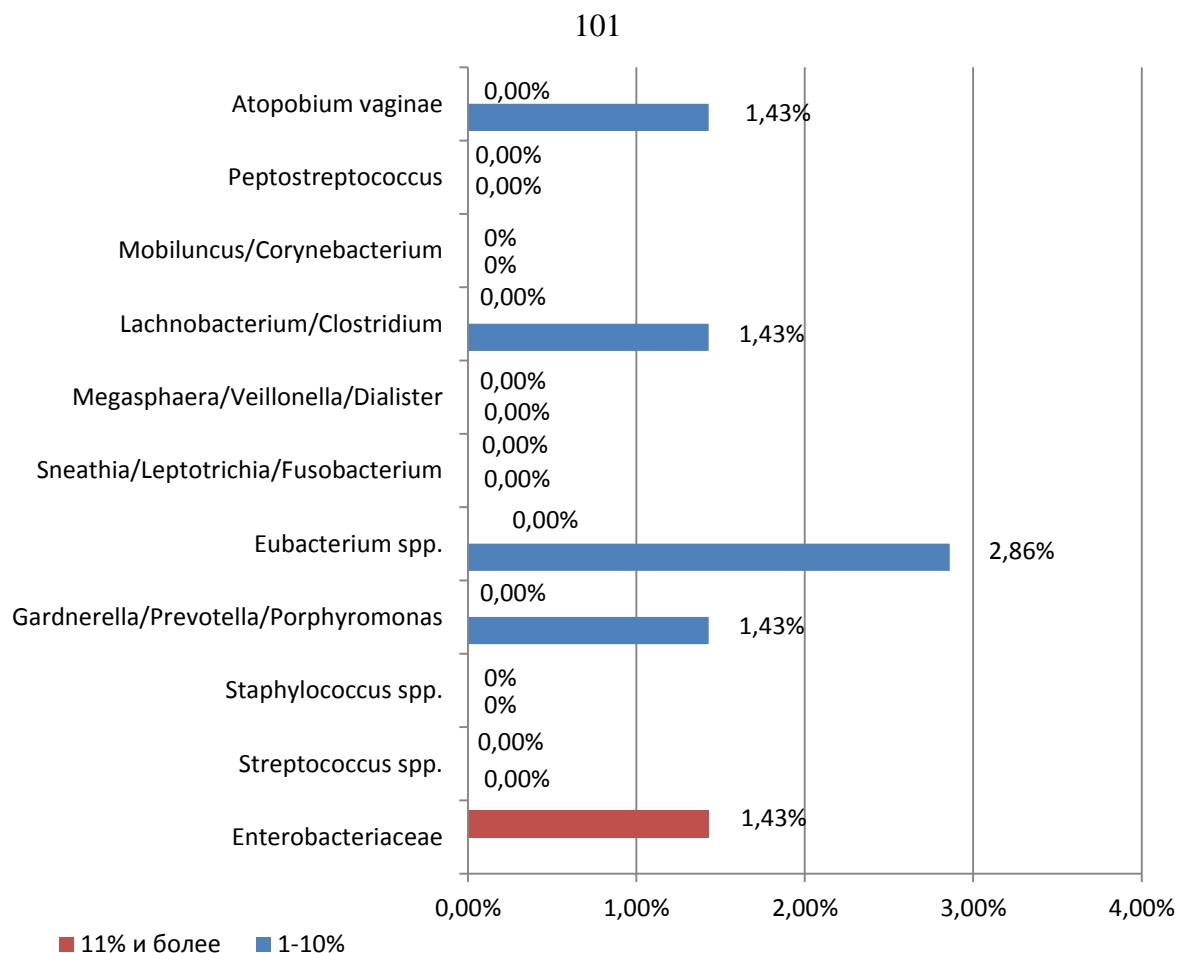


Рис. 14. Характеристика микробного пейзажа относительно ОБМ через 1 месяц после окончания терапии у женщин ОГ (проспективное исследование)

После проведенной терапии ВК, по данным исследования вагинального биотопа с помощью ПЦР-РВ *Candida* spp. в диагностически значимом титре $>10^3$ выявлялась у 3 ($4,29 \pm 2,42\%$) человек (рис. 15).

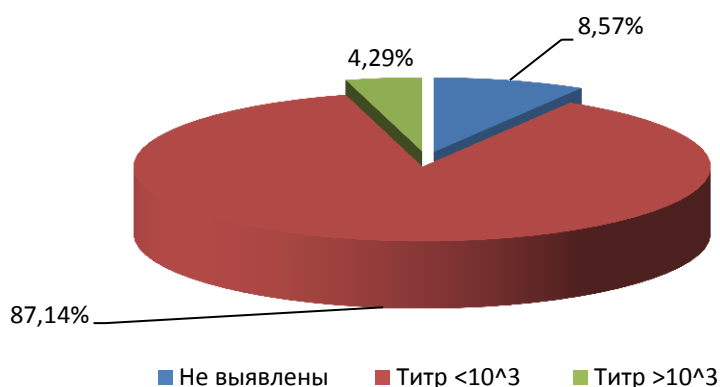


Рис. 15. Удельный вес грибов рода *Candida* в генезе нарушений микробиоценоза влагалища по данным исследования вагинального биотопа с помощью ПЦР-РВ у женщин ОГ через 1 месяц после окончания терапии (проспективное исследование)

При анализе данных, представленных на рис. 16, получены следующие результаты: *Ureaplasma urealyticum* в титре $>10^4$ была выявлена у 4 (5,71±2,77%) пациенток, *Mycoplasma hominis* в этом количестве не обнаруживалась.

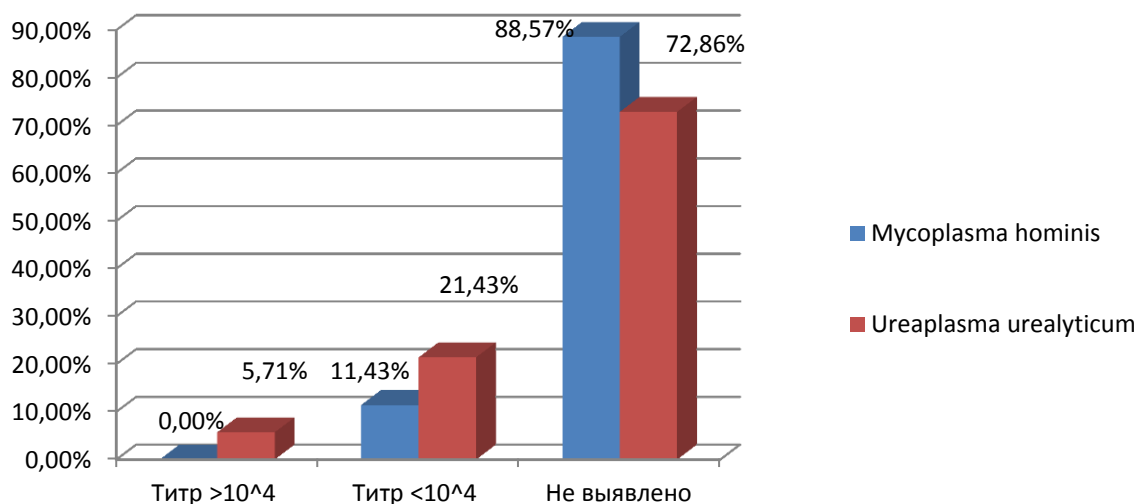


Рис. 16. Структура представителей класса Mollicutes по данным исследования вагинального биотопа с помощью ПЦР-РВ у женщин ОГ через 1 месяц после окончания терапии (проспективное исследование)

После проведенного обследования и лечения мы продолжили наблюдение за пациентками обеих групп. 61 (87,14±4,00%) пациентке ОГ и 36 (56,25±6,20%) пациенткам ГС была рекомендована беременность.

3.2.6 Течение беременности и родов у пациенток после проведенного обследования и лечения

За период наблюдения беременность наступила у 51 (83,61±4,74%) пациенток ОГ и у 31 (86,11±5,76%) пациенток ГС.

Пациентки обеих групп были разделены на 2 подгруппы. Подгруппу I составили 18 женщин ОГ, которые при обследовании на этапе подготовки к беременности получали лечение БВ и/или анаэробного дисбиоза по данным исследования вагинального биотопа с помощью ПЦР-РВ. Подгруппу II

составили 33 женщины ОГ, у которых по данным обследования признаков анаэробного дисбиоза выявлено не было.

В подгруппу А были включены 12 женщин ГС с верифицированным диагнозом БВ при проведении предгравидарной подготовки, а в подгруппу В – 19 женщин ГС, у которых был исключен БВ.

При постановке на диспансерный учет по беременности всем женщинам было проведено бактериоскопическое и цитологическое исследование.

Согласно данным, представленным в табл. 42, у большинства пациенток групп обследования, результаты бактериоскопии соответствовали варианту нормы. У пациенток подгруппы В достоверно реже выявлялось допустимое содержание лейкоцитов по данным бактериоскопии ($57,89 \pm 11,33\%$ случаев), чем в подгруппе А ($t=2,44$, $\chi^2=4,60$, $p<0,05$) и подгруппе II ($t=3,34$, $\chi^2=13,09$, $p<0,01$). У 5 ($41,67 \pm 14,86\%$) женщин подгруппы А были выявлены КК (различие статистически незначимо).

Таблица 42

Результаты микробного обследования беременных женщин группы I при первой явке (проспективное исследование) ($P \pm m$)

Параметры	ОГ n=51		ГС n=31	
	Подгруппа I n=18	Подгруппа II n=33	Подгруппа А n=12	Подгруппа В, n=19
<u>Бактериоскопия</u>				
-лейкоциты в пределах нормы	18 (100-18,18%)	32 (96,97±2,98%)	11 (91,67±7,98%)	11 (57,89±11,33%) $t_2=2,44$, $p_2<0,05$ $\chi^2_2=4,60$, $p_2<0,05$ $t_4=3,34$, $p_4<0,01$ $\chi^2_4=13,09$, $p_4<0,01$
-высокое содержание лейкоцитов в цервикальном канале	0 (0,00+18,18%)	1 (3,03±2,98%)	0 (0,00+25,00%)	4 (21,05±9,61%)

Параметры	ОГ n=51		ГС n=31	
	Подгруппа I n=18	Подгруппа II n=33	Подгруппа А n=12	Подгруппа В, n=19
-высокое содержание лейкоцитов во влагалище	0 (0,00+18,18%)	0 (0,00+10,81%)	1 (8,33±8,33%)	2 (10,53±7,23%)
-высокое содержание лейкоцитов в цервикальном канале и во влагалище	0 (0,00+18,18%)	0 (0,00+10,81%)	0 (0,00+25,00%)	2 (10,53±7,23%)
КК	0 (0,00+18,18%)	0 (0,00+10,81%)	5 (41,67±14,86%)	0 (0,00+17,39%)
Gardnerella vaginalis	0 (0,00+18,18%)	0 (0,00+10,81%)	5 (41,67±14,86%)	0 (0,00+17,39%)
Candida	0 (0,00+18,18%)	1 (3,03±2,98%)	0 (0,00+25,00%)	2 (10,53±7,23%)
<u>Цитологическое исследование</u>				
-вариант нормы	18 (100-18,18%)	32 (96,97±2,98%)	11 (91,67±8,33%)	16 (84,21±8,60%)
-реактивные изменения эпителия	0 (0,00+18,18%)	1 (3,03±2,98%)	1 (8,33±8,33%)	3 (15,79±8,59%)
-CIN I-II	0 (0,00+18,18%)	1 (3,03±2,98%)	0 (0,00+25,00%)	0 (0,00+17,39%)

Примечание: t_1 – парный критерий Стьюдента подгруппа I-подгруппа II; t_2 – парный критерий Стьюдента подгруппа А-подгруппа В; t_3 – парный критерий Стьюдента подгруппа I-подгруппа А, t_4 - парный критерий Стьюдента подгруппа II-подгруппа В. χ^2_1 - хи-квадрат с поправкой на правдоподобие подгруппа I-подгруппа II, χ^2_2 - хи-квадрат с поправкой на правдоподобие подгруппа А-подгруппа В, χ^2_3 - хи-квадрат с поправкой на правдоподобие подгруппа I-подгруппа А, χ^2_4 - хи-квадрат с поправкой на правдоподобие подгруппа II-подгруппа В.

p_1 - уровень достоверности различий подгруппа I-подгруппа II, p_2 - уровень достоверности различий подгруппа А-подгруппа В, p_3 - уровень достоверности различий подгруппа I-подгруппа А, p_4 - уровень достоверности различий подгруппа II-подгруппа В.

$p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$ степень статистической значимости

По данным I скрининга у большинства пациенток исследуемых групп патологии выявлено не было. У остальных течение беременности осложнилось первичной плацентарной недостаточностью (табл. 43).

Результаты, полученные при проведении I скрининга УЗИ
(проспективное исследование) ($P \pm m$)

Выявленная патология	ОГ n=51		ГС n=31	
	Подгруппа I n=18	Подгруппа II n=33	Подгруппа А n=12	Подгруппа В n=19
Низкое расположение хориона	2 (11,11±7,62%)	3 (9,09±5,00%)	2 (16,67±11,24%)	3 (15,79±8,59%)
Начавшийся самопроизвольный выкидыш	0 (0,00±18,18%)	0 (0,00±10,81%)	1 (8,33±8,33%)	1 (5,26±5,26%)
Патологии не выявлено	16 (88,89±7,62%)	30 (90,91±5,00%)	9 (75,00±13,06%)	15 (78,95±9,61%)

По данным табл. 44, при проведении II скрининга УЗИ патологии не было выявлено у большинства пациенток исследуемых групп.

Результаты, полученные при проведении II скрининга УЗИ
(проспективное исследование) ($P \pm m$)

Выявленная патология	ОГ n=51		ГС n=31	
	Подгруппа I n=18	Подгруппа II n=33	Подгруппа А n=12	Подгруппа В n=19
Предлежание плаценты	1 (5,56±5,56%)	0 (0,00±10,81%)	0 (0,00±25,00%)	1 (5,26±5,26%)
Низкое расположение плаценты	1 (5,56±5,56%)	2 (6,06±4,15%)	2 (16,67±11,24%)	1 (5,26±5,26%)
Расширение межворсинчатого пространства	0 (0,00±18,18%)	1 (3,03±2,98%)	0 (0,00±25,00%)	2 (10,53±7,23%)
НМППК -IA степени	0 (0,00±18,18%)	0 (0,00±10,81%)	0 (0,00±25,00%)	1 (5,26±5,26%)
Гиперэхогенные включения	0 (0,00±18,18%)	0 (0,00±10,81%)	1 (8,33±8,33%)	0 (0,00±17,39%)
Патология АЖ	0 (0,00±18,18%)	0 (0,00±10,81%)	1 (8,33±8,33%)	0 (0,00±17,39%)
Расширение петель кишечника	0 (0,00±18,18%)	0 (0,00±10,81%)	1 (8,33±8,33%)	0 (0,00±17,39%)
ИЦН	0 (0,00±18,18%)	1 (3,03±2,98%)	0 (0,00±25,00%)	0 (0,00±17,39%)
Патологии не выявлено	16 (88,89±7,62%)	29 (87,88±5,68%)	9 (75,00±13,06%)	14 (73,68±10,38%)

После проведения III скрининга УЗИ, более чем у 90% пациенток ОГ патологии выявлено не было (в подгруппе I - у 17 (94,44±5,56%) пациенток, в подгруппе II – у 30 (90,91±5,00%) пациенток). В ГС по данным III скрининга УЗИ реже не выявлялись патологические изменения (в подгруппе А – у 9 (75,00±13,06%) пациенток, в подгруппе В - у 14 (73,68±10,38%) пациенток). У 2 (16,67±11,24%) пациенток подгруппы А был выявлен ЗРП (табл. 45).

Таблица 45

Результаты, полученные при проведении III скрининга УЗИ
(проспективное исследование) (P±m)

Выявленная патология	ОГ, n=51		ГС, n=31	
	Подгруппа I n=18	Подгруппа II n=33	Подгруппа А n=12	Подгруппа В n=19
Расширение межворсинчатого пространства	0 (0,00±18,18%)	0 (0,00±10,81%)	1 (8,33±8,33%)	2 (10,53±7,23%)
НМППК -I А степени	0 (0,00±18,18%)	0 (0,00±10,81%)	0 (0,00±25,00%)	1 (5,26±5,26%)
Гиперэхогенные включения (неоднородная плацента)	0 (0,00±18,18%)	2 (6,06±4,15%)	2 (16,67±11,24%)	1 (5,26±5,26%)
Преждевременное созревание плаценты	1 (5,56±5,56%)	0 (0,00±10,81%)	0 (0,00±25,00%)	2 (10,53±7,23%)
Утолщение плаценты	0 (0,00±18,18%)	0 (0,00±10,81%)	1 (8,33±8,33%)	1 (5,26±5,26%)
Патология АЖ	0 (0,00±18,18%)	0 (0,00±10,81%)	0 (0,00±25,00%)	1 (5,26±5,26%)
ЗРП	0 (0,00±18,18%)	0 (0,00±10,81%)	2 (16,67±11,24%)	0 (0,00±17,39%)
ИЦН	0 (0,00±18,18%)	1 (3,03±2,98%)	0 (0,00±25,00%)	0 (0,00±17,39%)
Патологии не выявлено	17 (94,44±5,56%)	30 (90,91±5,00%)	9 (75,00±13,06%)	14 (73,68±10,38%)

У 1 (8,33±8,33%) пациентки подгруппы А и у 2 (10,53±7,23%) пациенток подгруппы В при проведении КТГ была выявлена хроническая внутриутробная гипоксия легкой степени (табл. 46).

Результаты КТГ у женщин групп обследования
(проспективное исследование) ($P \pm m$)

Выявленная патология	ОГ, n=51		ГС, n=31	
	Подгруппа I n=18	Подгруппа II n=33	Подгруппа А n=12	Подгруппа В n=19
Патологии не выявлено	18 (100,00-18,18%)	33 (100,00-10,81%)	11 (91,67±8,33%)	17 (89,47±7,23%)
Гипоксия легкой степени	0 (0,00+18,18%)	0 (0,00+10,81%)	1 (8,33±8,33%)	2 (10,53±7,23%)

Как следует из данных, представленных в табл. 47, в медикаментозной коррекции ПН нуждались 1 (5,56±5,56%) пациентка подгруппы I, 2 (6,06±4,15%) пациентки подгруппы II, 3 (25,00±13,06%) пациентки подгруппы А и 5 (26,32±10,38%) пациенток подгруппы В. В подгруппе А отмечалось 2 (16,67±11,24%) случая ЗРП и 1 (8,33±8,33%) случай хронической внутриутробной гипоксии. В подгруппе В - 2 (10,53±7,23%) случая хронической внутриутробной гипоксии легкой степени. Другая патология беременности наблюдалась примерно в равном количестве случаев у пациенток четырех подгрупп. Таким образом, проявления ПН преобладали в подгруппах А и В в ГС.

Таблица 47

Структура осложнений беременности у женщин групп обследования при проведении проспективного исследования ($P \pm m$)

Выявленная патология	ОГ, n=51		ГС, n=31	
	Подгруппа I n=18	Подгруппа II n=33	Подгруппа А n=12	Подгруппа В n=19
ПН	1 (5,56±5,56%)	2 (6,06±4,15%)	3 (25,00±13,06%)	5 (26,32±10,38%)
Угроза прерывания беременности	1 (5,56±5,56%)	1 (3,03±2,98%)	2 (16,67±11,24%)	3 (15,79±8,59%)
Анемия	2 (11,11±7,62%)	3 (9,09±5,00%)	1 (8,33±8,33%)	3 (15,79±8,59%)
Ранний токсикоз (рвота беременных)	2 (11,11±7,62%)	2 (6,06±4,15%)	0 (0,00+25,00%)	2 (10,53±7,23%)
Вызванные	1	2	1	1

Выявленная патология	ОГ, n=51		ГС, n=31	
	Подгруппа I n=18	Подгруппа II n=33	Подгруппа А n=12	Подгруппа В n=19
беременностью отеки	(5,56±5,56%)	(6,06±4,15%)	(8,33±8,33%)	(5,26±5,26%)
ЗРП	0 (0,00+18,18%)	0(0,00+10,81%)	2 (16,67±11,24%)	0 (0,00+17,39%)
Хроническая внутриутробная гипоксия легкой степени	0 (0,00+18,18%)	0 (0,00+10,81%)	1 (8,33±8,33%)	2 (10,53±7,23%)
Бессимптомная бактериурия	0 (0,00+18,18%)	1 (3,03±2,98%)	1 (8,33±8,33%)	2 (10,53±7,23%)

По данным табл. 48, у большинства пациенток исследуемых групп произошли своевременные роды. У 1 (3,03±2,98%) пациентки подгруппы II, у 2 (16,67±11,24%) пациенток подгруппы А и у 1 (5,26±5,26%) пациентки подгруппы В отмечались ПР. В 2 (16,67±11,24%) случаях в подгруппе А и в 1 (5,26±5,26%) случае в подгруппе В отмечалось рождение детей с ЗРП. Частота ОКС в обеих группах достоверно не отличалась.

Таблица 48

Исходы беременности и родов у женщин групп обследования
(проспективное исследование) (P±m)

Исход беременности и родов	ОГ, n=51		ГС, n=31	
	Подгруппа I n=18	Подгруппа II n=33	Подгруппа А n=12	Подгруппа В n=19
ПР в 34-37 недель	0 (0,00+18,18%)	1 (3,03±2,98%)	2 (16,67±11,24%)	1 (5,26±5,26%)
Роды в срок	18 (100,00-18,18%)	32 (96,97±2,98%)	10 (83,33±11,24%)	18 (94,74±5,26%)
Роды через естественные родовые пути	16 (88,89±7,62%)	28 (84,85±6,24%)	10 (83,33±11,24%)	15 (78,95±9,61%)
ОКС:				
-37-38 недель	2 (11,11±7,62%)	5 (15,15±6,24%)	2 (16,67±11,24%)	4 (21,05±9,61%)
-39-40 недель	0 (0,00+18,18%)	1 (3,03±2,98%)	2 (16,67±11,24%)	2 (10,53±7,23%)
-41-42 недели	1 (5,56±5,56%)	3 (9,09±5,00%)	0 (0,00+25,00%)	1 (5,26±5,26%)
ЗРП I степени	1 (5,56±5,56%)	1 (3,03±2,98%)	0 (0,00+25,00%)	1 (5,26±5,26%)
ЗРП I степени	0 (0,00+18,18%)	0 (0,00+10,81%)	2 (16,67±11,24%)	1 (5,26±5,26%)

Согласно данным табл. 49, родоразрешение женщин обеих групп путём ОКС проводили по следующим показаниям: миопия высокой степени, несостоятельный рубец на матке, отсутствие готовности родовых путей, аномалии родовой деятельности, ухудшение показателей КТГ в родах, крупный плод и клинически узкий таз.

Таблица 49

Показания к операции кесарева сечения в исследуемых группах
(проспективное исследование) ($P \pm m$)

Показания	ОГ n=51		ГС n=31	
	Подгруппа I n=18	Подгруппа II n=33	Подгруппа А n=12	Подгруппа В n=19
Резкое нарушение показателей КТГ	0 (0,00+18,18%)	0 (0,00+10,81%)	1 (8,33±8,33%)	0 (0,00+17,39%)
Миопия высокой степени	1 (5,56±5,56%)	0 (0,00+10,81%)	0 (0,00+25,00%)	2 (10,53±7,23%)
Рубец на матке после ОКС	1 (5,56±5,56%)	1 (3,03±2,98%)	1 (8,33±8,33%)	0 (0,00+17,39%)
Аномалии родовой деятельности	0 (0,00+18,18%)	2 (6,06±4,15%)	0 (0,00+25,00%)	1 (5,26±5,26%)
Отсутствие готовности родовых путей	0 (0,00+18,18%)	1 (3,03±2,98%)	0 (0,00+25,00%)	0 (0,00+17,39%)
Крупный плод	0 (0,00+18,18%)	1 (3,03±2,98%)	0 (0,00+25,00%)	0 (0,00+17,39%)
Клинически узкий таз	0 (0,00+18,18%)	0 (0,00+10,81%)	0 (0,00+25,00%)	1 (5,26±5,26%)

3.2.7 Сравнительный анализ осложнений беременности и родов у пациенток с БВ (ретроспективное и проспективное исследование)

Далее мы провели сравнение данных ретроспективного исследования (группа I) с данными проспективного исследования в подгруппе I ОГ и подгруппе II ГС (пациентки с диагнозом БВ). Нами оценивались осложнения, возникшие во время беременности и исходы родов.

Как следует из данных, представленных в табл. 50, у женщин ретроспективной группы чаще встречались такие осложнения как ПН ($\chi^2=4,49$, $p<0,05$), угроза невынашивания беременности ($\chi^2=8,09$, $p<0,01$), ЗРП ($\chi^2=3,94$, $p<0,05$), хроническая внутриутробная гипоксия и отеки, вызванные беременностью.

Таблица 50

Сравнительный анализ осложнений беременности у женщин с БВ групп
обследования ($P\pm m$)

Выявленная патология	Ретроспективное исследование	Перспективное исследование		χ^2
	Группа I n=205	Подгруппа I (ОГ) n=18	Подгруппа А (ГС) n=12	
ПН	51 (24,88±3,02%)	1 (5,56±5,56%)	3 (25,00±13,06%)	4,49*
Угроза прерывания беременности	70 (34,15±3,31%)	1 (5,56±5,56%)	2 (16,67±11,24%)	8,09**
ИЦН	7 (3,41±1,27%)	0 (0,00+18,18%)	0 (0,00+25,00%)	
Анемия	50 (24,39±3,00%)	2 (11,11±7,62%)	1 (8,33±8,33%)	
Ранний токсикоз (рвота беременных)	9 (4,39±1,43%)	2 (11,11±7,62%)	0 (0,00+25,00%)	
Вызванные беременностью отеки	33 (16,10±2,57%)	1 (5,56±5,56%)	1 (8,33±8,33%)	
ПЭ легкой степени	9 (4,39±1,43%)	0 (0,00+18,18%)	0 (0,00+25,00%)	
ЗРП	37 (18,05±2,69%)	0 (0,00+18,18%)	2 (16,67±11,24%)	3,94*
Хроническая внутриутробная гипоксия	28 (13,66±2,40%)	0 (0,00+18,18%)	1 (8,33±8,33%)	
	26 (12,68±2,32%)	0 (0,00+18,18%)	1 (8,33±8,33%)	
	2 (0,98±0,69%)	0 (0,00+18,18%)	0 (0,00+25,00%)	
Бессимптомная бактериурия	45 (21,95±2,89%)	0 (0,00+18,18%)	1 (8,33±8,33%)	

Примечание: * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$ степень статистической значимости

По данным табл. 51, 52 обследуемые группы не отличались по частоте ПР, родов через естественные родовые пути.

Сравнительный анализ исходов беременности и родов у женщин с
БВ (P±m)

Исход беременности и родов	Ретроспективное исследование	Перспективное исследование	
	Группа I n=205	Подгруппа I (ОГ) n=18	Подгруппа А (ГС) n=12
Самопроизвольный выкидыш	6 (2,93±1,18%)	0 (0,00+18,18%)	0 (0,00+25,00%)
Несостоявшийся выкидыш	6 (2,93±1,18%)	0 (0,00+18,18%)	0 (0,00+25,00%)
ПР	22 (10,73±2,16%)	0 (0,00+18,18%)	2 (16,67±11,24%)
-22-27 недель	2 (0,98±0,69%)	0 (0,00+18,18%)	0 (0,00+25,00%)
-28-33 недели	3 (1,46±0,84%)	0 (0,00+18,18%)	0 (0,00+25,00%)
-34-37 недель	17 (8,29±1,93%)	0 (0,00+18,18%)	2 (16,67±11,24%)
Роды в срок	171 (83,41±2,60%)	18 (100,00-18,18%)	10 (83,33±11,24%)

Таблица 52

Сравнительный анализ методов родоразрешения у женщин с БВ (P±m)

Исход беременности и родов	Ретроспективное исследование	Перспективное исследование	
	Группа I n=193	Подгруппа I (ОГ) n=18	Подгруппа А (ГС) n=12
Роды через естественные родовые пути	150 (77,72±3,00%)	16 (88,89±7,62%)	10 (83,33±11,24%)
ОКС:	43 (22,28±3,00%)	2 (11,11±7,62%)	2 (16,67±11,24%)
-34-36 недель	2 (1,04±0,73%)	0 (0,00+18,18%)	0 (0,00+25,00%)
-37-38 недель	19 (9,84±2,14%)	0 (0,00+18,18%)	2 (16,67±11,24%)
-39-40 недель	18 (9,33±2,09%)	1 (5,56±5,56%)	0 (0,00+25,00%)
-41-42 недели	4 (2,07±1,03%)	1 (5,56±5,56%)	0 (0,00+25,00%)

Из данных, приведенных в табл. 53, видно, что ЗРП преобладала в группе I ($\chi^2=4,46$, $p<0,05$). В подгруппе I ЗРП не был выявлен. В подгруппе А этот показатель был несколько ниже, чем в группе I.

Сравнительный анализ частоты рождения детей с ЗРП у женщин с БВ
(P±m)

Исход беременности и родов	Ретроспективное исследование	Перспективное исследование		χ^2
	Группа I n=193	Подгруппа I (ОГ) n=18	Подгруппа А (ГС) n=12	
ЗРП	39 (20,21±2,89%)	0 (0,00+18,18%)	2 (16,67±11,24%)	4,46 *
-I степени	30 (15,54±2,61%)	0 (0,00+18,18%)	2 (16,67±11,24%)	
-II степени	9 (4,66±1,52%)	0 (0,00+18,18%)	0 (0,00+25,00%)	

Примечание: * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001 степень статистической значимости

3.3 Алгоритм обследования при проведении предгравидарной подготовки

Нами был разработан алгоритм обследования пациенток (рис. 17) при проведении предгравидарной подготовки с целью снижения количества осложнений беременности и родов.

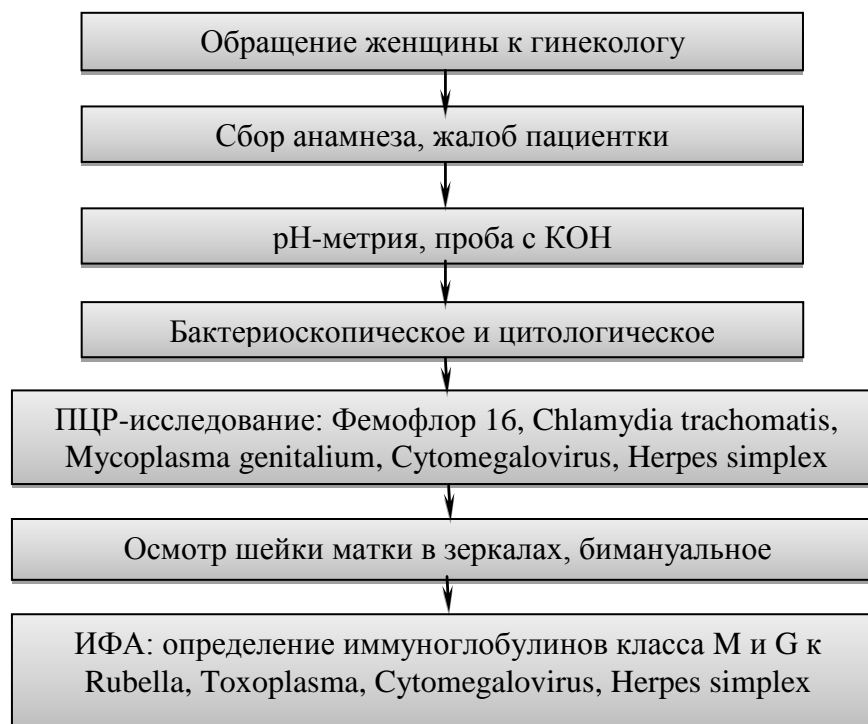


Рис. 17. Алгоритм обследования пациенток, обратившихся к врачу акушеру-гинекологу с целью проведения предгравидарной подготовки

3.4 Алгоритм лечения нарушений микробиоценоза влагалища при проведении предгравидарной подготовки

Также, нами был разработан алгоритм лечения пациенток (рис.18) при выявлении у них нарушений микробиоценоза влагалища.



Рис. 18. Алгоритм лечения пациенток при выявлении нарушения микробиоценоза влагалища

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Несмотря на многочисленные исследования, проблема нарушений биоценоза влагалища является одной из самых актуальных проблем современной гинекологии. БВ – заболевание, обусловленное воздействием ряда эндогенных и экзогенных факторов. Эндогенные факторы включают в себя гормональную недостаточность, нарушения в системе местного иммунитета, изменения влагалищного микробиоценоза, атрофию слизистой оболочки влагалища, дисбактериоз ЖКТ. К экзогенным факторам относятся: терапия некоторыми группами препаратов, несоблюдение личной гигиены, влагалищные спринцевания, анатомические деформации влагалища, инородные тела во влагалище, спермициды [61].

Таким образом, БВ – это не просто заболевание, имеющее определенные причины, а многофакторный сложный процесс, возникающий под действием различных компонентов, так или иначе, влияющих на формирование нормальной микрофлоры влагалища [61, 150].

Результаты исследований ряда авторов позволяют выявить два варианта клинического течения БВ: бессимптомное и с клиническими проявлениями. У половины женщин БВ может протекать бессимптомно: отсутствуют клинические проявления наряду с положительными лабораторными признаками. Остальные пациентки предъявляют жалобы на характерные обильные выделения из половых путей с «рыбным запахом», особенно после полового акта или во время менструации [42, 127, 132].

Нами были получены аналогичные результаты: не все пациентки с выявленным при обследовании анаэробным дисбиозом предъявляли жалобы на патологические бели.

Большинство авторов считают, что БВ не передается половым путем. Однако в многоцентровых исследованиях показана значительная зависимость развития БВ от количества половых партнеров и отсутствия барьерных методов контрацепции [147, 168, 170, 180, 187].

За последние годы произошли значительные события в области изучения микробиологии влагалища. Изменились представления о вагинальном микромире, который оказался значительно более сложным, чем просто существование различных микроорганизмов. Появились новые диагностические тесты, включающие ПЦР, исследование вагинального биотопа с помощью ПЦР-РВ. Стремительная эволюция произошла и в лечении БВ: от приготовления в аптеках прописей с молочной кислотой, до создания огромного количества официальных препаратов [42, 58].

Значение молекулярно-генетического исследования в режиме реального времени в современной медицинской практике возрастает еще больше, благодаря возможности определения конкретных возбудителей, участвующих в воспалительном процессе. Вызывают интерес данные Н.И. Черновой с соавт. (2014), полученные при проведении исследования. Ряд пациенток, неоднократно получали лечение по поводу БВ на основании качественного определения *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae*. Жалобы на жжение и дискомфорт сохранялись. После исследования вагинального биотопа с помощью ПЦР-РВ отмечалось увеличение роста аэробной флоры, тогда как анаэробная выявлялась в диагностически незначимых количествах [139].

Анализ собственных исследований 2010-2012 гг. показал, что изменения вагинальной микрофлоры занимают одно из ведущих мест в структуре гинекологической патологии. По данным проспективного исследования у 43 (61,43±5,82%) пациенток в ОГ и у 41 (64,06±6,00%) пациентки ГС в анамнезе отмечались воспалительные заболевания влагалища, шейки матки и БВ. Полученные данные подтверждают высокую социальную значимость данной проблемы.

Формирование акушерской и перинатальной патологии во многом зависит от наличия активного инфекционного процесса у матери. По данным Л.В. Посисеевой (2009), у женщин с наличием осложнений течения беременности и родов в 70 – 80% случаев выявлялись ИППП [103].

Проведенное ретроспективное исследование позволило выявить необходимость обследования пациенток перед наступлением беременности.

По данным, полученным в ходе исследования при I явке, у 32,13% женщин не было выявлено заболеваний влагалища и шейки матки. Наиболее часто выявлялся БВ – у 32,32% женщин. Второе место занимал вагинит/цервицит – 24,65% пациенток. На третьем месте – ВК у 9,29% женщин. Трихомониаз выявлен в 1,61% случаев.

Нами были сформированы группы обследования. В группу I были включены 205 пациенток с диагнозом БВ, а в группу II - 185 здоровых женщин.

При оценке социальных факторов, в группе I преобладали неработающие женщины (68,78%) ($t=9,38$, $\chi^2=73,92$, $p<0,001$). Вероятно, социальный статус пациенток оказывает влияние на частоту патологии влагалища.

У 71,35% женщин группы II отмечено отсутствие возбудителей ИППП по сравнению с группой I-й (54,15%) ($t=3,58$, $\chi^2=12,26$, $p<0,001$). Более частое обнаружение внутриклеточных микроорганизмов в группе I беременных женщин свидетельствует о том, что *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis* – БВ-ассоциированные микроорганизмы.

Данные, полученные нами при бактериоскопическом исследовании группы I, свидетельствуют о том, что при постановке на диспансерный учет по беременности лидирующим агентом в генезе БВ была *Gardnerella vaginalis* (55,61%), а *Leptotrichia* была выявлена у 39,51% женщин. При обследовании в 30 недель *Gardnerella vaginalis* определялась у 6,32% пациенток ($t=12,66$, $\chi^2=107,30$, $p<0,001$), а *Leptotrichia* - у 25,79% пациенток ($t=2,94$, $\chi^2=7,42$, $p<0,01$). Вероятнее всего, это связано с низкой чувствительностью *Leptotrichia* к антибактериальным препаратам.

По данным I и II УЗИ-скринингов различий в обеих группах нами выявлено не было. При проведении III УЗИ-скрининга в группе I достоверно чаще выявлялась патология АЖ ($t=2,70$, $\chi^2=6,89$, $p<0,01$) и ЗРП ($t=4,58$, $\chi^2=19,05$, $p<0,001$). Отсутствие патологических изменений по данным УЗИ

было достоверно выше во II группе - 56,00%, чем в I - 39,89% ($t=3,11$, $\chi^2=9,42$, $p<0,01$).

В структуре осложнений беременности мы получили преобладание в группе I угрозы прерывания беременности у 34,15% пациенток ($t=3,06$, $\chi^2=8,99$, $p<0,01$), ПН – у 24,88% пациенток ($t=3,05$, $\chi^2=8,87$, $p<0,01$), ЗРП – у 18,05% пациенток ($t=4,46$, $\chi^2=17,95$, $p<0,001$).

В группе I роды в срок встречались реже, чем в группе II ($t=2,98$, $\chi^2=8,70$, $p<0,01$). Частота ПР была выше у пациенток группы I (10,73%), чем в группе II (1,62%) ($\chi^2=15,29$, $p<0,01$).

Патологические роды путем ОКС встречались в обеих группах с одинаковой частотой (группа I - 22,28%, группа II – 17,71% случаев). Наиболее часто показаниями для ОКС в группе I была ПН. В обеих группах каждая 4-я женщина была прооперирована в связи с наличием рубца на матке после предыдущей ОКС.

Оценивая фетометрические показатели после родов, выявлено преобладание в группе I ЗРП (20,21%), в группе II этот показатель составил 4,00% случаев ($t=4,87$, $\chi^2=16,78$, $p<0,001$). В группе II не было детей с ЗРП II степени, а в группе I у 4,66% пациенток отмечена данная патология.

Таким образом, нами было доказано, что наличие инфекционной патологии влагалища, в частности, БВ, способствует увеличению частоты акушерских осложнений. В группе беременных женщин с БВ достоверно чаще выявлялись признаки ПН ($p<0,01$), угрозы НБ ($p<0,01$), ЗРП ($p<0,001$) и ПР ($p<0,01$).

Полученные нами данные совпадают с результатами исследования многих авторов, также установивших влияние БВ на увеличение частоты акушерских осложнений. Инфекционные агенты могут являться причиной ВУИ, приводя к гибели эмбриона, нарушению развития плода, преждевременным родам или различным формам реализации инфекционного процесса в периоде новорожденности [21, 146, 149, 181].

Таким образом, наличие БВ у беременных женщин необходимо рассматривать как патологию, которая может оказать крайне неблагоприятное влияние на течение беременности и родов. При подтверждении диагноза БВ важно принять адекватные меры для ликвидации патологического процесса [76, 86, 122].

По мнению большинства исследователей, возбудители инфекционных заболеваний половых органов часто встречаются в виде различных ассоциаций. Сочетанная инфекция вызывает формирование хронических форм заболеваний, обуславливает резистентность к проводимому лечению и приводит к рецидивированию воспалительных процессов после антибактериальной терапии [10, 13, 14, 106, 107, 135].

С целью оценки микробиоценоза влагалища, определения роли микроорганизмов в генезе нарушений влагалищной микрофлоры, а также для выработки адекватной тактики лечения пациенток в режиме реального времени нами было проведено проспективное исследование.

В нашем исследовании, по данным социальных факторов, характеристике менструальной функции, экстрагенитальной заболеваемости, гинекологического анамнеза пациентки обеих групп практически не отличались. В ОГ было больше неработающих женщин (34,29%), чем в ГС (15,63%) ($t=2,57$, $\chi^2=6,31$, $p<0,05$). Каждая четвертая пациентка была старше 35 лет. Каждая вторая женщина не состояла в браке.

Оценивая репродуктивный анамнез, нами было выявлено, что у большинства пациенток ОГ (47,14%) не было беременностей. Аналогичный показатель в ГС составил 50,00%. В ОГ число женщин, имеющих в анамнезе одну беременность ($t=2,27$, $\chi^2=4,97$, $p<0,05$), закончившуюся искусственным абортom ($t=1,97$, $p<0,05$), было достоверно больше, чем в ГС.

В структуре экстрагенитальной патологии ведущую роль занимали воспалительные заболевания ЛОР-органов и заболевания МВС. Каждая четвертая пациентка в обеих группах была соматически здорова.

Воспалительные заболевания половых органов в анамнезе были выявлены у 71,43% пациенток ОГ и 70,31% пациенток ГС.

Следующим этапом было проведение обследования пациенток, включающее выявление жалоб, оценку данных объективного осмотра, расширенной КС, аминного теста, рН-метрии, результаты бактериоскопического, бактериологического, цитологического исследований, качественной ПЦР. Женщинам ОГ в обязательном порядке проводилось исследование вагинального биотопа с помощью ПЦР-РВ.

В нашем исследовании, жалобы на момент осмотра отсутствовали у 37,14% пациенток ОГ и 51,56% пациенток ГС. Остальных женщин беспокоили патологические бели, неприятный запах выделений, зуд, жжение, дискомфорт и другие симптомы.

При объективном осмотре у 31,43% женщин в ОГ и 39,06% - в ГС отмечались обильные бели, у 7,14% пациенток в ОГ и у 12,50% - в ГС – с неприятным запахом. Но у большинства пациенток обеих групп выделения были умеренные по объему и белые по цвету.

После проведения рутинного гинекологического обследования пациенток обеих групп, не было выявлено признаков воспалительных заболеваний влагалища и шейки матки у 41,43% пациенток ОГ и у 26,56% пациенток ГС. При проведении бактериоскопии, преобладание анаэробной флоры было достоверно выше в ГС – 26,56% случаев, а в ОГ – 12,86% случаев ($t=2,01$, $p<0,05$). КК определялись у 14,29% пациенток ОГ и 23,44% пациенток ГС. ВК был выявлен в обеих группах с одинаковой частотой: в ОГ – 8,57%, в ГС – 7,81% случаев. После комплексного обследования пациенток обеих групп было выявлено большое число женщин с микст-инфекцией: в ОГ - 47,14% случаев, в ГС - 56,25% случаев. У 18,57% пациенток в ОГ и у 21,88% в ГС – преобладали 3 и более патологических агентов. У некоторых женщин одновременно были выявлены 7 этиологически значимых возбудителей заболеваний влагалища и шейки матки.

Положительный аминный тест был отмечен у каждой 10-й пациентки ОГ и у каждой 6-й – в ГС. Смещение рН в щелочную сторону выявлено у каждой 10-й пациентки как в ОГ, так и в ГС.

Таким образом, после проведенного обследования, согласно критериям Amsel, БВ был выявлен у 12,86% пациенток ОГ и у 20,31% пациенток ГС.

После исследования вагинального биотопа с помощью ПЦР-РВ у 15,71% пациенток ОГ был выявлен абсолютный нормоценоз. Остальные пациентки нуждались в проведении коррекции микрофлоры влагалища. Относительный нормоценоз выявлен у 34,29% пациенток. У 37,14% женщин ведущая роль в нарушении микробиоценоза влагалища отведена анаэробной флоре. Роль представителей аэробной флоры определена у 8,57% пациенток. У 4,29% выявлен смешанный дисбиоз за счет аэробно-анаэробной ассоциации. Изменения в анаэробном звене вагинальной микрофлоры при исследовании вагинального биотопа с помощью ПЦР-РВ были выявлены в 3 раза больше, чем при рутинном исследовании данной группы ($t=3,46$, $p<0,001$).

Аналогичные данные представлены в работе Л.Д. Андосовой с соавт., где при обследовании женщин репродуктивного возраста абсолютный нормоценоз был выявлен у 16,80% пациенток [5].

Вероятно, причиной такого различия в частоте выявления анаэробного дисбиоза до и после исследования вагинального биотопа с помощью ПЦР-РВ является ограничение методов лабораторной диагностики, в частности, бактериоскопии.

Оценивая количество бактериальной обсемененности, у 11,43% женщин этот показатель составил $>10^{8,6}$. У остальных пациенток ОБМ находилась в пределах $10^6 - 10^{8,5}$.

По данным нашего исследования, количество лактобактерий более 80% было отмечено у 47,14% женщин. У каждой 5-й пациентки удельный вес лактобактерий был менее 20%.

При определении роли аэробных микроорганизмов в генезе нарушений вагинальной микрофлоры нами было установлено, что у пациенток ОГ группы

Staphylococcus spp. в количестве более 1% не встречались. В количестве более 1% *Enterobacteriaceae* были выявлены у 10,00% пациенток, а *Streptococcus* – у 11,43% пациенток.

Наиболее частыми представителями анаэробной флоры в диагностически значимом титре были *Eubacterium* spp. и *Gardnerella/Prevotella/Porphyromonas* – более чем у половины всех женщин. Также встречались труднокультивируемые микроорганизмы, такие как *Atopobium vaginae* и группа *Sneathia, Fusobacterium*.

При оценке влияния микробной флоры на нарушение биоценоза влагалища в соотношении с частотой встречаемости в количестве более 1%, по нашим данным, лидирующую роль занимали группы *Eubacterium* spp. у 37,14% пациенток и *Gardnerella/Prevotella/Porphyromonas* у 34,29% пациенток. Второй по частоте была группа *Megasphaera/Veillonella/Dialister* - у 18,57% женщин. Наиболее редко выявлялись *Peptostreptococcus* – у 5,71% пациенток. Диагностический уровень *Atopobium Vaginae* был выявлен в 11,43% случаях.

Atopobium vaginae считается высокоспецифичным маркером БВ. Его обнаружение свидетельствует о наличии у женщины бессимптомной формы БВ. Идентификация *Atopobium vaginae* у пациенток с выделениями из влагалища, является дополнительным критерием БВ и прогностическим фактором длительного рецидивирующего течения заболевания [116].

При исследовании вагинального биотопа с помощью ПЦР-РВ, мы также наблюдали достоверное различие в частоте выявления грибов рода *Candida*. По данным стандартных методик данный микроорганизм был выявлен у 12,86% женщин, а по данным исследования вагинального биотопа с помощью ПЦР-РВ в диагностически значимом титре $> 10^3$ *Candida* была выявлена у 27,14% пациенток ОГ ($t=2,15$, $p<0,05$). Скорее всего, это связано с чувствительностью метода ПЦР, а также исключением субъективизма при проведении лабораторного исследования.

По данным Башмаковой Н.В. с соавторами, *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum* часто колонизируют урогенитальную систему человека. *Ureaplasma* spp. встречается чаще, чем *Mycoplasma hominis*. Частота её

обнаружения до 40%. В ряде случаев данные микроорганизмы способствуют развитию патологических процессов, в числе которых ВЗОМТ, ВУИ, спонтанные аборт. Вместе с тем часто наблюдается бессимптомное носительство среди клинически здоровых лиц [11].

Оценивая частоту встречаемости микоуреаплазм при проведении проспективного исследования, нами отмечено преобладание *Ureaplasma urealyticum* в составе влагалищной микрофлоры, которая присутствовала у каждой 2-й пациентки (50,00%), в то время как *Mycoplasma hominis* была выявлена только у каждой 6-й пациентки (15,71%). *Ureaplasma urealyticum* в титре $>10^4$ выявлялась в 6 раз чаще, чем *Mycoplasma hominis*.

Микроскопическое исследование отделяемого из влагалища и цервикального канала позволяет оценить наличие и степень выраженности воспалительного процесса, ряд микроорганизмов, наличие палочковой флоры. Недостатком метода является ограничение определения морфотипов без возможности видовой характеристики микроорганизмов, приблизительная оценка количественного состава микробиоты, невозможность определить роль УПМ в развитии инфекционного процесса [38, 139].

Культуральный метод основан на получении чистой культуры микроорганизмов, что полностью исключает возможность получения представления о микробиоте, как о системе. Диагностика дисбиотических состояний вызывает значительные трудности, что объясняется трудностью культивирования анаэробной флоры, выделением только некоторых видов микроорганизмов из обширного спектра популяций микрофлоры влагалища, а также уровнем оснащённости лаборатории [116, 139].

Качественная ПЦР позволяет культивировать большой спектр микроорганизмов, но не позволяет определить этиологическое значение микроорганизмов в развитии дисбиотических нарушений, решить вопрос о необходимости терапии [139].

Исследование вагинального биотопа с помощью ПЦР-РВ способствует объективному исследованию количества условно-патогенной и нормальной

флоры, выявлению характера и степени дисбаланса, а также проведению контроля эффективности терапии [5, 15, 139].

В том случае, когда пациентка относилась к ОГ, основополагающим методом для назначения терапии были: бактериоскопическое исследование, исследование вагинального биотопа с помощью ПЦР-РВ и качественная ПЦР на абсолютные патогены. Если же пациентка входила в ГС, то вместо исследования вагинального биотопа с помощью ПЦР-РВ мы опирались на бактериологическое исследование и качественную ПЦР.

Согласно полученным результатам комплексного обследования, нами предпринята следующая тактика. В ОГ лечение не требовалось 14,29% пациенткам, а в ГС – 1,56%.

При изолированном снижении количества лактобактерий пациенткам ОГ мы назначали заместительную локальную терапию препаратом лактобактерий (по 1 суппозиторию на ночь во влагалище в течение 10 дней).

При выявлении повышенного содержания лейкоцитов по данным бактериоскопии и отсутствии этиологически значимого агента по данным других методов обследования, женщины получали местную терапию комбинированным противомикробным препаратом (метронидазол (микронизированный) 750 мг / миконазола нитрат (микронизированный) 200 мг по 1 суппозиторию на ночь во влагалище в течение 7 дней). В ОГ – 18,57% пациенток, в ГС – 10,94% (различие статистически незначимо).

При выявлении аэробного фактора, способствующего нарушению биоценоза влагалища и/или представителей класса Mollicutes в клинически значимом титре, пациенткам назначалась антибактериальная терапия макролидами (джозамицин по 500 мг 3 раза в сутки 10 дней). Всего в ОГ получали данное лечение 44,29% женщин, тогда как в ГС – 78,13% женщин ($t=4,30$, $\chi^2=16,01$, $p<0,001$). Это свидетельствует о том, что при использовании бактериоскопического, бактериологического методов исследования, а также качественной ПЦР выявление микроорганизма заставляет нас в любом случае назначать лечение. При исследовании вагинального биотопа с помощью ПЦР-

РВ, становится очевидным, что роль этого микроорганизма в развитии нарушения микрофлоры влагалища может быть ничтожна.

Согласно клиническим рекомендациям по ведению больных ИППП, джозамицин, наравне с доксициклином, является препаратом выбора для лечения мико-уреаплазменной и хламидийной инфекций [47].

В настоящее время при выявлении представителей класса Mollicutes принята следующая тактика: при выявлении *Mycoplasma genitalium* и *Chlamydia trachomatis* всегда назначается антибактериальная терапия. При обнаружении *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum*, лечение следует назначать при наличии воспалительных заболеваний, с ними ассоциированных (уретрит/цервицит, хориоамнионит, сальпингоофорит), в случаях привычного невынашивания плода, при наличии в анамнезе гибели плода инфекционного генеза, при программах экстракорпорального оплодотворения, а также при выявлении данных микроорганизмов в титре $>10^4$ КОЕ/мл [26, 112, 133].

Стандартом терапии БВ в настоящее время являются препараты, направленные на элиминацию избыточного пула УПМ, что достигается использованием антибактериальных средств с антианаэробным спектром действия. Основными препаратами, используемыми для лечения БВ, согласно российским и международным рекомендациям, являются метронидазол и клиндамицин [7, 47, 56, 97, 128, 130, 132, 196].

Препаратом выбора, используемым для лечения *Gardnerella vaginalis*, является метронидазол. В большинстве своем, этот микроорганизм является чувствительным к данному виду терапии [42, 108, 119].

Atopobium Vaginae часто проявляет устойчивость к метронидазолу. Поэтому при его выявлении для лечения БВ используют клиндамицин. Отсутствие адекватной диагностики БВ приводит к неэффективности проводимой терапии [25, 104].

Многими авторами показана необходимость лечения БВ путем двухэтапной терапии. На первом этапе рекомендуется использование этиотропного средства. На втором, с целью восстановления нормального

микробиоценоза, заместительная терапия пробиотиками, которые являются живыми микроорганизмами, оказывающими при естественном способе введения позитивные эффекты на физиологические, биохимические и иммунные реакции организма через стабилизацию и оптимизацию функции его нормальной микрофлоры. Для восстановления и поддержания вагинальной микрофлоры в качестве пробиотиков чаще используют различные штаммы лактобацилл [33, 91, 100].

По данным Е.Ф. Киры (2010), наибольшая эффективность лечения БВ отмечается при использовании двухэтапного метода с использованием антибиотиков, антисептиков, пробиотиков [108].

При наличии признаков анаэробного дисбаланса мы применяли двухэтапный метод терапии. Первый этап включал терапию антибактериальным препаратом (метронидазол (микронизированный) 750 мг / миконазола нитрат (микронизированный) 200 мг по 1 суппозиторию на ночь во влагалище 7 дней) или, при установлении взаимосвязи между выявлением *Atorobium vaginae* по данным ПЦР-RealTime и БВ, для лечения использовали местный препарат линкозамидов (клиндамицин по 1 суппозиторию на ночь во влагалище 6 дней). На втором этапе проводилась коррекция биоценоза препаратом лактобактерий (по 1 суппозиторию на ночь во влагалище 10 дней).

Всего в ОГ получали локальную антибактериальную терапию 68,57% пациенток, а в ГС – 87,50% пациенток ($t=2,74$, $p<0,01$). Из них в ОГ было 11,43% пациенток, получающих клиндамицин. В ОГ достоверно значимо преобладало количество пациенток, получавших двухэтапную терапию – 71,43% женщин и 23,44% - в ГС ($t=6,35$, $\chi^2=30,83$, $p<0,001$).

В работе Т.Ю. Пестриковой с соавт. (2014), использование нео-пенотрана форте показало высокую эффективность (100%) даже при наличии у пациенток выраженного дисбиоза. При контрольном обследовании через 3 месяца после окончания лечения отмечалось отсутствие рецидива БВ у всех пациенток [22].

Согласно данным ряда авторов, введение анестетика в комбинированный противомикробный препарат способствует снижению локального иммунитета и меньшей эффективности лечения [144, 167].

В исследовании Т.Н. Савченко с соавт. (2011) применялся нео-пенотран форте у беременных с признаками БВ в сроке 36-39 недель. После проведенной терапии и после родов, пациентки были обследованы повторно. Практически в 100% случаев отмечалось клиническое и лабораторное выздоровление обследуемых женщин [57].

Согласно исследованиям ряда авторов, патогенез ВВК связан с образованием биопленок. [110, 138, 153].

Зарубежные исследователи (Jacqueline M. с соавт., 2010; Sobel J.D., 2007) показывают преобладание *Candida albicans* в генезе развития ВВК (76-89%). Среди *Candida non-albicans* лидирует *Candida glabrata* (5-16%), затем следует *Candida krusei* и *Candida parapsilosis* (3-7%) [32, 118, 165, 184, 193].

В 2009 и 2010 гг. соответственно были обновлены и опубликованы клинические рекомендации американского общества инфекционных болезней (IDSA) и Центра по контролю и профилактике заболеваний, передающихся половым путем (MMWR) по ведению пациенток с ВВК. Согласно рекомендациям, из системных антимикотиков для неосложненного ВВК рекомендован флуконазол 150 мг однократно внутрь. Локальные и системные антимикотики продемонстрировали сопоставимую эффективность в лечении неосложненного ВВК и получили уровень доказательности АI (посредством метаанализа данных рандомизированных контролируемых исследований). Учитывая, что возбудителем неосложненного ВВК является *Candida albicans*, эффективность терапии достигает 80-90% [70, 94, 162, 166].

При тяжелом течении ВВК рекомендуется прием флуконазола 150 мг 2 раза внутрь с интервалом в 72 часа, поскольку однократный прием может быть недостаточным для достижения клинического ответа [48, 94].

По данным М.Р. Рахматулиной, флуконазол в дозе 150 мг, даже при однократном применении, показал высокую эффективность. Флуконазол был использован в составе комплексной терапии вагинальных инфекций препаратом Сафоцид [105].

Действие азолов направлено на угнетение биосинтеза стеролов мембраны грибов. Происходит связывание фермента ланостерол-14-деметилазы грибковой стенки, нарушение биосинтеза эргостерола – вещества, участвующего в поддержании структурной целостности стенки гриба. В результате происходит ингибирование роста грибов [48, 70].

В ОГ при выявлении грибов рода *Candida* в диагностическом титре $>10^3$ к лечению добавляли антимикотики (флуконазол 150 мг двукратно с интервалом в 72 часа). В ОГ данную терапию получали 27,14% женщин, а в ГС – 25,00%.

Развитие вирусной инфекции связано с иммунным статусом пациента. В последние годы для лечения пациенток с герпетической и цитомегаловирусной инфекцией нашли широкое применение препараты интерферона и индукторы интерферона, обладающие противовирусным, иммуномодулирующим и антипролиферативным действием. Препарат генферон оказывает местное и системное противовирусное действие, снижая активность патологического процесса [84, 97, 142].

При наличии у пациентки вирусной инфекции (*Cytomegalovirus*, *Herpes simplex*), выявленной в цервикальном канале методом ПЦР, к лечению добавляли препарат рекомбинантного интерферона (интерферон альфа-2а 500000 МЕ / бензокаин 55 мг / таурин 10 мг - 2 раза в сутки во влагалище 10 дней), обладающий иммуномодулирующей и антивирусной активностью.

В обеих группах получали данную терапию примерно равное количество женщин: в ОГ - 5,71%, а в ГС - 4,69%.

Через 1 месяц после проведенной терапии пациентки были обследованы повторно. При опросе у 90,00% пациенток ОГ и 76,56% пациенток ГС ($t=2,10$, $\chi^2=4,39$, $p<0,05$) жалоб не было. В ГС чаще пациентки предъявляли жалобы на зуд вульвы и патологические бели. При осмотре женщин, в ГС достоверно чаще, чем в ОГ встречались обильные выделения желтого цвета ($t=2,01$, $\chi^2=4,07$, $p<0,05$).

По данным бактериоскопии у абсолютного большинства пациенток обеих групп отмечалось допустимое содержание лейкоцитов в вагинальном отделяемом: у 94,29% в ОГ и у 89,06% - в ГС. При бактериологическом исследовании не было выявлено патологической микрофлоры у 78,57%

женщин ОГ и 62,50% женщин ГС ($t=2,06$, $\chi^2=4,19$, $p<0,05$). По данным качественной ПЦР также определялось высокое количество *Ureaplasma urealyticum*: в ОГ - 25,71% случаев, а в ГС - 28,13% случаев. Аминный тест был положительным у 1,43% пациенток в ОГ и 9,38% – в ГС, pH > 4,5 было выявлено у 4,69% пациенток ГС.

Согласно критериям Amsel, БВ был выявлен у 1,43% пациенток ОГ и у 6,25% пациенток ГС.

По данным контрольного обследования (до использования исследования вагинального биотопа с помощью ПЦР-РВ) были здоровы 61,43% женщин ОГ и 56,25% женщин ГС.

После исследования вагинального биотопа с помощью ПЦР-РВ, у 87,14% пациенток ОГ наблюдался абсолютный нормоценоз, у 8,57% - относительный нормоценоз. Количество лактобактерий более 80% было выявлено у 95,71% женщин. Ни у одной пациентки не было выявлено выраженных нарушений микробиоценоза влагалища и количества лактофлоры менее 20%.

При оценке удельного веса микроорганизмов в генезе нарушения биоценоза влагалища после проведенной терапии, в количестве более 10% выявлялись *Enterobacteriaceae* в 1 случае. В количестве 1-10% были выявлены *Eubacterium spp.*, *Lachnobacterium/Clostridium*, *Atopobium vaginae* - по 1 (1,43%) случаю и *Gardnerella/Prevotella/Porphyromonas* - 2 (2,86%) случая.

После проведенной терапии *Candida spp.* в диагностически значимом титре встречалась в 4,29% случаях. Анализируя результаты исследования вагинального биотопа с помощью ПЦР-РВ, *Ureaplasma urealyticum* в титре $>10^4$ КОЕ/мл была выявлена у 5,71% пациенток, а *Mycoplasma hominis* регистрировалась в пределах допустимых значений.

После проведенного обследования и лечения, 87,14% пациенток ОГ и 56,25% пациенток ГС была рекомендована беременность, которая наступила у 51 (83,61%) пациенток ОГ и у 31 (86,11%) пациенток ГС.

Далее мы продолжили наблюдение за беременными пациентками, разделив их в обеих группах на 2 подгруппы. В подгруппу I были включены 18 женщин ОГ, получавших лечение БВ и/или анаэробного дисбиоза по данным исследования вагинального биотопа с помощью ПЦР-РВ на этапе

предгравидарной подготовки. Подгруппу II составили остальные женщины ОГ (n=33). В подгруппу А были включены 12 женщин ГС с верифицированным диагнозом БВ на предгравидарном этапе, а в подгруппу В – остальные женщины ГС (n=19).

При постановке на диспансерный учет, беременным были взяты мазки на флору и цитологическое исследование. По данным бактериоскопического исследования, у большинства пациенток групп обследования, результаты соответствовали варианту нормы. У пациенток подгруппы В достоверно реже выявлялось допустимое содержание лейкоцитов в вагинальном отделяемом по данным бактериоскопии (57,89% случаев), чем в подгруппе А ($t=2,44$, $\chi^2=4,60$, $p<0,05$) и подгруппе II ($t=3,34$, $\chi^2=13,09$, $p<0,01$). У 41,67% женщин подгруппы А были выявлены КК (различие статистически незначимо).

После проведения III скрининга УЗИ, более чем у 90% пациенток ОГ патологии выявлено не было (в подгруппе I - у 94,44% пациенток, в подгруппе II – у 90,91% пациенток). В ГС этот показатель составил 75,00% в подгруппе А и 73,68% в подгруппе В. У 2 (16,67%) пациенток подгруппы А был выявлен ЗРП.

При проведении КТГ у 1 (8,33%) пациентки группы А и у 2 (10,53%) пациенток группы В (ГС) была выявлена хроническая внутриутробная гипоксия легкой степени.

Лечение ПН проводилось 5,56% пациенток подгруппы I, 6,06% пациенток подгруппы II, 25,00% пациенток подгруппы А и 26,32% пациенткам подгруппы В. В подгруппе А у 2 (16,67%) пациенток отмечалась ЗРП, у 1 (8,33%) – хроническая внутриутробная гипоксия. В подгруппе В - 2 (10,53%) случая хронической внутриутробной гипоксии легкой степени. Лечение угрозы невынашивания беременности потребовалось 5,56% пациенток подгруппы I, 3,03% пациенток подгруппы II, 16,67% пациенток подгруппы А и 15,79% пациенток подгруппы В.

У большинства пациенток исследуемых групп произошли своевременные роды. У 1 (3,03%) пациентки подгруппы II, у 2 (16,67%) пациенток подгруппы А и у 1 (5,26%) пациентки подгруппы В роды были преждевременными на сроке гестации 36-37 недель. В 2 (16,67%) случаях в подгруппе А и в 1 (5,26%)

случае в подгруппе В отмечалось рождение детей с ЗРП. Частота ОКС в обеих группах достоверно не отличалась. Родоразрешение женщин обеих групп путём ОКС проводили по следующим показаниям: миопия высокой степени, несостоятельный рубец на матке, отсутствие готовности родовых путей, аномалии родовой деятельности, ухудшение показателей КТГ в родах, крупный плод и клинически узкий таз.

Следующим этапом нашей работы было проведение сравнительного анализа течения беременности и родов у пациенток ретроспективного и проспективного исследования с диагнозом БВ. У женщин ретроспективной группы чаще встречались такие осложнения как ПН ($\chi^2=4,49$, $p<0,05$), угроза невынашивания беременности ($\chi^2=8,09$, $p<0,01$), ЗРП ($\chi^2=3,94$, $p<0,05$), хроническая внутриутробная гипоксия и отеки, вызванные беременностью.

Обследуемые нами группы достоверно не отличались по частоте ПР, родов через естественные родовые пути. Учитывая, что в ретроспективной группе частота угрозы невынашивания беременности была достоверно выше, чем в проспективной, вероятность ПР у женщин, получавших предгравидарную подготовку ниже, чем у тех, кто получал лечение во время беременности. Оценивая фетометрические показатели, выявлено, что ЗРП преобладала в группе I ($\chi^2=4,46$, $p<0,05$). В подгруппе I ЗРП не был выявлен. В подгруппе А этот показатель был несколько ниже, чем в группе I.

Таким образом, предгравидарная подготовка, включающая обследование согласно разработанному нами алгоритму с использованием исследования вагинального биотопа с помощью ПЦР-РВ и адекватная коррекция микробиоценоза влагалища способствует снижению частоты осложнений беременности и родов.

ВЫВОДЫ

1. Частота патологии влагалища среди беременных женщин в г. Хабаровске составила 67,87%: БВ - 32,32%, вагинит/цервицит – 24,65%, ВК - 9,29%, трихомониаз - 1,61%.

2. Наличие БВ при беременности способствует увеличению частоты ПН в 2 раза ($p < 0,001$), угрозы НБ в 1,5 раза ($p < 0,01$), ПР в 6,5 раз ($p < 0,01$), ЗРП - в 5 раз ($p < 0,001$).

3. Использование исследования вагинального биотопа с помощью ПЦР-РВ у пациенток на этапе предгравидарной подготовки выявляет наличие нормоценоза влагалища - у 15,71% пациенток, относительного нормоценоза - у 34,29% пациенток, анаэробного дисбиоза - у 37,14% пациенток, аэробного дисбиоза - у 8,57% пациенток, смешанного дисбиоза - у 4,29% пациенток.

4. Использование исследования вагинального биотопа с помощью ПЦР-РВ позволяет в сравнении с рутинными методами выявить анаэробный дисбиоз в 3 раза чаще ($p < 0,001$), ВК - в 2 раза чаще ($p < 0,05$) и снизить частоту диагностики аэробного дисбиоза в 6 раз ($p < 0,001$).

5. При назначении терапии дисбиоза влагалища, не связанной с *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Candida* необходимо ориентироваться не на абсолютное число микроорганизма, а на относительный показатель его содержания в данном биотопе.

6. Использование исследования вагинального биотопа с помощью ПЦР-РВ снижает частоту назначения системной антибактериальной терапии в 1,8 раза ($p < 0,001$).

7. Исследование вагинального биотопа с помощью ПЦР-РВ в отличие от рутинных методов выявляет *Atopobium vaginae*, устойчивый к терапии метронидазол-содержащими препаратами у 11,43% женщин, что требует изменения схемы стандартной терапии.

8. Использование предлагаемого алгоритма дифференцированного подхода к обследованию и лечению нарушений микробиоценоза влагалища с

применением исследования вагинального биотопа с помощью ПЦР-РВ на этапе предгравидарной подготовки достоверно снижает частоту ПН ($p < 0,05$), угрозы НБ ($p < 0,01$), ЗРП ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Разработанный алгоритм обследования, включающий исследование вагинального биотопа с помощью ПЦР-РВ на этапе предгравидарной подготовки рекомендован для обследования пациенток высокой группы риска по невынашиванию беременности.

2. В случае если на предгравидарном этапе пациентки не прошли данное обследование, им рекомендуется обследование во время беременности.

3. При наличии патологических изменений по данным бактериоскопического исследования влагалищного секрета у беременных женщин, рекомендовать исследование вагинального биотопа с помощью ПЦР-РВ.

4. Исследование вагинального биотопа с помощью ПЦР-РВ использовать в комплексном обследовании гинекологических пациенток:

--имеющих жалобы на патологические бели и неприятные ощущения в области наружных половых органов,

--в случае рецидивирующего течения воспалительных заболеваний влагалища и БВ.

5. После проведенного обследования рекомендовано использовать разработанный алгоритм лечения дисбиозов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аксенова, О. А. Современные аспекты клиники, диагностики и лечения бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.11, 14.00.01 / О. А. Аксенова. - М., 2005. - 20 с.
2. Акушерство: национальное руководство [Текст] / Под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова, В. Е. Радзинского. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 1080 с.
3. Алиханова З. М. Пробиотики в комплексном лечении бактериальных кольпитов в период гестации [Текст] / З. М. Алиханова, А. Х. Коллаева // Материалы I Международного семинара «Инфекция в акушерстве и перинатологии». – М., 2007. - С. 23.
4. Алфимова, Н. В. Дисбиоз влагалища и пробиотики [Текст] / Н. В. Алфимова // Новая аптека. – 2012. - № 10 (2). – С. 114-117.
5. Андосова, Л. Д. Характеристика биоценоза урогенитального тракта женщин репродуктивного возраста с применением теста «Фемофлор» [Текст] / Л. Д. Андосова, К. Н. Конторщикова, С. Ю. Куделькина // Медицинский альманах. – 2010. - № 4. – С. 177-179.
6. Анкирская, А. С. Бактериальный вагиноз [Текст] / А. С. Анкирская // Акушерство и гинекология. – 2005. - № 3. – С. 10-13.
7. Базина, М. И. Опыт лечения бактериального вагиноза у беременных женщин клиндацином (крем вагинальный) [Текст] / М. И. Базина, А. Т. Егорова, М. А. Рулева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. - № 6. – С. 68-71.
8. Бактериальный вагиноз и местная антимикробная активность у беременных [Текст] / Т. Э. Карапетян, В. Г. Арзуманян, Л. М. Комиссарова [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2010. - № 1. - С. 57-59.
9. Бактериальный вагиноз: информационно-методическое письмо [Текст] / В. И. Краснопольский, Н. В. Зароченцева, О. Ф. Серова, В. А. Туманова. - М., 2008. - 20 с.

10. Бактериальный вагиноз: сравнительная оценка эффективности локальной антибактериальной терапии [Текст] / Л. В. Лаврова, Л. Н. Левочкина, Е. А. Копейкина, Т. В. Шеманаева // Гинекология. – 2011. - № 3. – С. 41-43.

11. Башмакова, Н. В. Биоценоз влагалища женщины репродуктивного возраста и методы его коррекции [Текст] / Н. В. Башмакова, Ю. И. Моторнюк, Л. В. Макаренко // Гинекология. – 2012. - № 5. – С. 67-70.

12. Белькова, Ю. А. Инфекции, передающиеся половым путем, при беременности: влияние на ее исход, возможности профилактики и лечения [Текст] / Ю. А. Белькова // Фарматека. – 2006. - № 14. – С. 59-66.

13. Белякина, И. В. Сравнительный анализ клинической эффективности и безопасности различных способов комбинированной терапии бактериального вагиноза [Текст] / И. В. Белякина // Акушерство и гинекология. – 2008. - № 4. – С. 57-59.

14. Биопленки при бактериальном вагинозе [Текст] / Е. С. Березовская, И. О. Макаров, М. А. Гомберг [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2013. - № 2. – С. 34-36.

15. Биоценоз влагалища с точки зрения количественной полимеразной цепной реакции: что есть норма? [Текст] / Е. С. Ворошилина, Л. В. Тумбинская, А. Е. Донников [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2011. - № 1. – С. 57-65.

16. Биоценоз влагалища с точки зрения количественной ПЦР: изменения и коррекция во время беременности [Текст] / Е. С. Ворошилина, Л. В. Тумбинская, А. Е. Донников [и др.] // Инфекции в гинекологии. – 2010. – № 68 (3). – С. 108-111.

17. Болдырева, М. Н. Новый подход к исследованию биоценоза урогенитального тракта у женщин методом ПЦР в режиме реального времени [Электронный ресурс] / М. Н. Болдырева, Л. В. Тумбинская, А. Е. Донников // URL: <http://www.dna-technology.ru/files/images/d/01e5bfc3c3e086e2b17c45d0902cdd73.pdf>. Дата обращения: 01.10.2012.

18. Бондаренко, К. А. Патогенетические аспекты дисбиоза влагалища и современные возможности его коррекции [Текст] / К. А. Бондаренко, Л. А.

Озолия, В. М. Бондаренко // *Акушерство и гинекология*. – 2014. - № 8. – С. 127-132.

19. Видовой состав вагинальных лактобактерий у женщин репродуктивного возраста с дисбиозом влагалища [Текст] / Е. С. Ворошила, Д. Л. Зорников [и др.] // *Уральский медицинский журнал*. – 2011. - № 13. – С. 75-78.

20. Видовой состав лактобактерий при неспецифических вагинитах и бактериальном вагинозе и его влияние на локальный иммунитет [Текст] / О. В. Бурменская, Г. Р. Байрамова, О. С. Непша [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2014. - № 1. – С. 41-45.

21. Внутриутробная инфекция: современное состояние проблемы [Текст] / Н. М. Подзолкова, М. Ю. Скворцова, Н. И. Мельникова, И. Ф. Острейков // *Акушерство и гинекология*. – 2009. - № 3. – С. 27-32.

22. Выбор рациональной тактики лечения бактериального вагиноза [Текст] / Т. Ю. Пестрикова, Е. А. Юрасова, Т. Д. Ковалева [и др.] // *Гинекология*. – 2014. - № 4. – С. 11-13.

23. Галина, Г. В. Бактериальный вагиноз у будущей мамы [Текст] / Г. В. Галина, Е. В. Карпова // *Новая аптека*. – 2009. - № 10. – С. 120-121.

24. Геворкян Р. С. Выявление *Atopobium vaginae* у женщин детородного возраста с синдромом бактериального вагиноза [Текст] / Р. С. Геворкян, Н. В. Павлович, А. С. Водопьянов // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. - 2011. - Т. 13. - № 1. - С. 85-89.

25. Гомберг, М. А. Бактериальный вагиноз и новые инфекции, с ним ассоциированные [Текст] / М. А. Гомберг // *Российский вестник акушера-гинеколога*. - 2010. - № 2. - С. 32-34.

26. Гомберг, М. А. Ведение пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза [Текст] / М. А. Гомберг // *Гинекология*. - 2013. - № 6. - С. 46-49.

27. Гомберг, М. А. Использование молочной кислоты для нормализации микрофлоры влагалища [Текст] / М. А. Гомберг // *Акушерство и гинекология*. - 2013. - № 9. - С. 113-117.

28. Двухэтапная терапия вагинальных инфекций [Текст] / В. Е. Радзинский, И. М. Ордянец, Э. С. Четвертакова, О. А. Мисуно // *Акушерство и гинекология*. – 2011. - № 5. – С. 78-81.
29. Дмитриев, Г. А. Бактериальный вагиноз [Текст] / Г. А. Дмитриев, И. И. Глазко. – М.: Издательство БИНОМ, 2008. – 192 с.
30. Доброхотова, Ю. Э. Современные подходы к терапии вагинальных дисбиозов у беременных групп риска [Текст] / Ю. Э. Доброхотова, Э. М. Джобава // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2008. - № 1. – С.62-65.
31. Евсеев, А. А. Вагинальный дисбиоз и методы его коррекции [Текст] / А. А. Евсеев // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2007. - № 4. – С. 65-69.
32. Зароченцева, Н. В. Опыт применения итраконазола в лечении вульвовагинального кандидоза [Текст] / Н. В. Зароченцева, Н. С. Меньшикова, В. В. Овчинникова // *Гинекология*. – 2012. - № 2. – С. 38-41.
33. Захарова, Т. В. Коррекция нарушений вагинальной микрофлоры при бактериальных вагинозах и неспецифических вагинитах [Текст] / Т. В. Захарова, В. Г. Волков // *Акушерство и гинекология*. – 2010. - № 5. – С. 102-106.
34. Захарова, Т. В. Современные подходы к лечению бактериального вагиноза [Текст] / Т. В. Захарова, В. Г. Волков, Т. В. Лисицина // *Акушерство и гинекология*. – 2005. - № 3. – С. 40-42.
35. Идентификация микробного состава выделений из влагалища методами генодиагностики [Текст] / К. И. Плахова, М. А. Гомберг, М. Е. Атрошкина [и др.] // *Вестник дерматологии и венерологии*. - 2007. - № 6. – С. 9-13.
36. Инструкция по применению набора реагентов для исследования биоценоза урогенитального тракта у женщин методом ПЦР в режиме реального времени Фемофлор [Текст] / ООО «НПО ДНК-Технология». – 24 с.
37. Инфекции, передаваемые половым путем: Руководство для врачей [Текст] / Е. В. Соколовский, А. М. Савичева, М. Домейка [и др.] – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 256 с.

38. Карапетян, Т. Э. Аэробные вагиниты и беременность [Текст] / Т. Э. Карапетян, В. В. Муравьева, А. С. Анкирская // *Акушерство и гинекология*. - 2013. - № 4. - С. 25-28.

39. Карапетян, Т. Э. Значение оппортунистической инфекции влагалища в развитии внутриутробной инфекции плода и новорожденного (ретроспективное исследование) [Текст] / Т. Э. Карапетян, А. Р. Антонов // *Акушерство и гинекология*. - 2010. – № 4. - С.59-63.

40. Карапетян, Т. Э. Лечение бактериального вагиноза в I триместре беременности [Текст] / Т.Э. Карапетян, В. В. Муравьева, А. С. Анкирская // *Акушерство и гинекология*. - 2008. - № 5. - С. 49-52.

41. Карымова, Е. И. Профилактика инфекционно-воспалительных осложнений у женщин после хирургической коррекции пролапса гениталий [Текст] / Е. И. Карымова, А. А. Симонов // *Журнал российского общества акушеров и гинекологов*. - 2007. - № 1. - С. 34-37.

42. Кира, Е. Ф. Бактериальный вагиноз [Текст] / Е. Ф. Кира. – М.: Медицинское информационное агентство, 2012. – 472 с.

43. Кира, Е. Ф. Нетрансмиссивные инфекции – новые болезни цивилизации? [Текст] / Е. Ф. Кира // *Акушерство и гинекология*. – 2008. - № 5. – С. 61-66.

44. Кира, Е. Ф. Роль рН-метрии в диагностике вагинальных инфекций [Текст] / Е. Ф. Кира, К. Е. Семенова, А. М. Маркарян // *Гинекология*. – 2014. - № 2. – С. 9-13.

45. Кира, Е. Ф. Современный взгляд на нетрансмиссионные инфекции влагалища и вульвы у женщин репродуктивного возраста [Текст] / Е. Ф. Кира, С. З. Муслимова // *Акушерство и гинекология*. – 2008. - № 1. – С. 3-6.

46. Кишкун, А. А. Клиническая лабораторная диагностика [Текст] / А. А. Кишкун: учебное пособие. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 976 с.

47. Кубанова, А. А. Клинические рекомендации по ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем, и урогенитальными инфекциями [Текст] / Под ред. А. А. Кубановой. – М.: АО ФИД «Деловой экспресс». – 2012. – 112 с.

48. Кузьмин, В. Н. Вульвовагинальный кандидоз: от традиционных представлений к современным тенденциям [Текст] / В. Н. Кузьмин // Гинекология. – 2011. - № 3. – С. 50-54.

49. Кулага, О. К. поэтапное лечение патологических процессов репродуктивных органов, ассоциированных с урогенитальными инфекциями [Текст] / О. К. Кулага, С. А. Костюк // Акушерство и гинекология. – 2008. - № 6. – С. 54-56.

50. Кулаков, В. И. Гинекология. Национальное руководство [Текст] / Под ред. В. И. Кулакова, Г. М. Савельевой, И. Б. Манухина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1008 с.

51. Кулаков, В. И. Практическая гинекология: Клинические лекции [Текст] / Под ред. В. И. Кулакова, В. Н. Прилепской. – 4-е изд., доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 752 с.

52. Кулаков, В. И. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии [Текст] / Под ред. В. И. Кулакова, В. Н. Прилепской, В. Е. Радзинского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 1056 с.

53. Кучеренко, В. З. Общественное здоровье и здравоохранение, экономика здравоохранения [Текст] : в 2 т. / Под. ред. В. З. Кучеренко. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - Т. 2. – 688 с.

54. Кучеренко, В. З. Применение методов статистического анализа для изучения общественного здоровья и здравоохранения: Учебное пособие для практических занятий [Текст] / В. З. Кучеренко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 192 с.

55. Леонов, В. П. Наглядная медицинская статистика (Пер. с англ.) [Текст] / В. П. Леонов. – М.: ГЭОТАР-медиа, 2015. – 216 с.

56. Летяева, О. И. Терапия рецидивирующего бактериального вагиноза: клиничко-микробиологические аспекты [Текст] / О. И. Летяева // Акушерство и гинекология. – 2014. - № 4. – С. 88-92.

57. Лечение бактериального вагиноза при беременности как профилактика воспалительных осложнений в послеродовом периоде [Текст] /

Т. Н. Савченко, Е. П. Озимковская, С. Б. Керчелаева, К. Ю. Левочкина // Проблемы репродукции. – 2011. - № 2. – С. 106-108.

58. Лечение вульвовагинитов и вагинозов: клинико-лабораторная эффективность [Текст] / В. Н. Прилепская, Е. А. Можевитинова, П. Р. Абакарова [и др.] // Гинекология. – 2013. - № 4. – С. 4-9.

59. Лифшиц, В. М. Медицинские лабораторные анализы. Справочник [Текст] / В. М. Лифшиц, В. И. Сидельникова. – 3-е изд., испр. - М.: Триада-Х, 2007. – 304 с.

60. Мазуркевич, М. В. Патогенетическая коррекция дисбиоза влагалища [Текст] / М. В. Мазуркевич, Т. А. Фирсова, М. В. Духанина // Гинекология. – 2014. - № 4. – С. 14-17.

61. Макаров, О. В. Инфекции в акушерстве и гинекологии [Текст] / Под ред. О. В. Макарова, В. А. Алешина, Т. Н. Савченко. – 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 464 с.

62. Малова, И. О. Эффективность вагинального крема «Клиндацин» при лечении бактериального вагиноза в пубертатном периоде [Текст] / И. О. Малова, А. Ю. Наводникова // Акушерство и гинекология. - 2007. - № 6. - С.48-49.

63. Марилова, Н. А. Влияние повторных родов на состояние тазового дна: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 [Текст] / Н.А. Марилова: - М., 2007. – 20 с.

64. Маршетта, Ж. Кольпоскопия. Метод и диагностика [Текст] / Ж. Маршетта, Ф. Декамп; пер. с франц.; под общ. ред. проф. В. Н. Прилепской. – 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2012. – 200 с.

65. Медведев, М. В. Пренатальная эхография [Текст] / Под ред. Медведева М. В. – М.: Реальное время, 2005. – 560 с.

66. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем [Текст] / ВОЗ. – Женева, 1989.

67. Микробиоценоз влагалища и пути его коррекции у женщин с самопроизвольным прерыванием беременности в поздние сроки гестации в

анамнезе [Текст] / Е. Э. Гродницкая, М. Б. Шаманова, О. С. Палей, М. А. Курцер // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. - № 1. – С. 22-25.

68. Микрофлора биотопов влагалища, ротоглотки и кишечника женщин с угрозой прерывания беременности на ранних сроках [Текст] / О. В. Макаров, С. С. Афанасьева, Ю. В. Несвижский [и др.] // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2008. - № 2. – С. 6-12.

69. Мирзабалаева, А. К. Диагностика и лечение кандидоза половых органов у женщин, девочек и подростков [Текст] / А. К. Мирзабалаева, Н. Н. Климов. – СПб.: СПбМАПО, 2009. – 60 с.

70. Мирзабалаева, А. К. Особенности интравагинальной терапии вульвовагинального кандидоза у женщин [Текст] / А. К. Мирзабалаева, Ю. В. Долго-Сабурова // Гинекология. – 2013. - № 6. – С. 49-53.

71. Многоцентровое контролируемое рандомизированное сравнительное исследование эффективности и безопасности применения препаратов полижинакс и тержинакс при лечении неспецифического вагинита [Текст] / Е. Ф. Кира, Р. А. Гайукиева, В. Ф. Беженарь [и др.] // Гинекология. - 2009. - Т. 11. - № 1. - С. 13-17.

72. Многоцентровое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование по оценке эффективности и безопасности применения лактогина в терапии БВ [Текст] / Е. Ф. Кира, Н. В. Артымук, В. Ф. Беженарь [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2009. - № 2. - С. 73-78.

73. Можейко, Л. Ф. Роль предгравидарной подготовки в улучшении исходов беременности и родов у женщин с разными уровнями и типами циркулирующих антифосфолипидных антител [Текст] / Л. Ф. Можейко, Е. В. Терешко, Е. В. Дворник // Репродуктивное здоровье в Беларуси. – 2009. - № 6 (06). – С. 23-26.

74. Молекулярно-генетические маркеры рецидивирования кандидоза [Текст] / Е. А. Межевитинова, В. Н. Прилепская, А. Е. Донников [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2014. - № 9. – С. 16-23.

75. Молочков, В. А. Инфекции, передаваемые половым путем [Текст] / В. А. Молочков, О. Л. Иванов, В. В. Чеботарев. – М.: Медицина, 2006. – 632 с.

76. Муравьева, В. В. Сочетание системного и местного применения метронидазола при лечении бактериального вагиноза у беременных [Текст] / В. В. Муравьева, Т. Э. Карапетян, А. С. Анкирская // Акушерство и гинекология. - 2010. - № 4. - С.71-74.

77. Муслимова, С. З. Современные представления о бактериальном вагинозе [Текст] / С. З. Муслимова // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2008. - № 1. - С. 13-17.

78. Нестеров, И. М. Оптимизация местной терапии вагинальных инфекций и дисбиозов [Текст] / И. М. Нестеров, Э. К. Айламазян, Арег А. Тотолян // Акушерство и гинекология. - 2010. - № 6. - С. 70-75.

79. Новый метод лечения бактериального вагиноза в догестационном периоде и в ранние сроки беременности [Текст] / В. А. Мельников, Н. А. Краснова, О. Б. Калинкина [и др.] // Материалы I Междунар. семинара «Инфекция в акушерстве и гинекологии». - М., 2007. - С. 101.

80. Обоснование комплексной терапии повторной угрозы прерывания беременности, ассоциированной с герпес-вирусными инфекциями [Текст] / Е. А. Бутова, Т. И. Долгих, В. Г. Лопушанский, Т. В. Кадцына // Акушерство и гинекология. - 2008. - № 6. - С. 27-29.

81. Обоснование необходимости терапии бактериального вагиноза в I триместре беременности [Текст] / Т. Э. Карапетян, В. В. Муравьева, С. А. Кухарчук, В. Л. Тютюнник // Материалы I Международного семинара «Инфекция в акушерстве и гинекологии». - М., 2007. - С. 41.

82. Опыт применения фентиконазола в лечении кандидозного вульвовагинита [Текст] / И. И. Иванова, А. В. Степанян, Э. М. Джобава, Ю. Э. Доброхотова // Гинекология. - 2012. - № 1. - С. 72-74.

83. Особенности биоценоза влагалища у женщин с нормальным и промежуточным типом мазка по результатам полимеразной цепной реакции в режиме реального времени [Текст] / Л. В. Тумбинская, Е. С. Ворошила, А. Е. Донников [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2011. - №1. - С. 66-70.

84. Оценка эффективности применения липосомальной формы двуспиральной РНК при лечении генитального герпеса [Текст] / И. Д.

Евтушенко, С. Ю. Юрьев, А. Ш. Махмутходжаев [и др.] // Поликлиника. – 2012. - № 21. – С. 128-132.

85. Пестрикова, Т. Ю. Клинико-лабораторное изучение эффективности поэтапной терапии рецидивирующего вагинального кандидоза и бактериального вагиноза [Текст] / Материалы Дальневосточной региональной научно-практической конференции «Новые технологии в акушерстве и гинекологии» // Отв. ред. Т. Ю. Пестрикова. – Хабаровск: Издательство ДВГМУ, 2006. – С. 175-184.

86. Пестрикова, Т. Ю. Мониторинг основных показателей работы акушерско-гинекологической службы Дальневосточного федерального округа в 2014 году [Текст] / Новые технологии в акушерстве и гинекологии: сборник научных трудов Дальневосточной региональной научно-практической конференции с международным участием // Отв. ред. Т. Ю. Пестрикова – Хабаровск: Издательство ДВГМУ, 2015. – 244 с.

87. Петри, А. Наглядная медицинская статистика (Пер. с англ.) [Текст] / А. Петри, К. Сэбин. - М.: ГЭОТАР-медиа, 2015. – 216 с.

88. Плахова, К. И. Особенности терапии бактериального вагиноза, ассоциированного с *Atopobium vaginae*, и характеристика выделений из влагалища с использованием ДНК-чипов (клинико-лабораторное исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.11 [Текст] / К.И. Плахова. - М., 2007. – 19 с.

89. Плужникова, Т. А. Коррекция дисбиоза влагалища у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе [Текст] / Т. А. Плужникова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. - № 3. – С. 74-76.

90. Плужникова, Т. А. Опыт коррекции дисбиоза влагалища «Вагилаком» у женщин с невынашиванием в анамнезе в первом триместре беременности [Текст] / Т. А. Плужникова // Журнал акушерства и женских болезней. - 2010. – Т. LIX. - № 2. - С. 78-80.

91. Подзолкова, Н. М. Новые возможности терапии рецидивирующих вульвовагинальных инфекций: анализ и обсуждение результатов

многоцентрового исследования БИОС-2 [Текст] / Н. М. Подзолкова, Т. И. Никитина // Акушерство и гинекология. – 2014. - № 4. – С. 68-74.

92. Предгравидарная подготовка при неспецифических воспалительных процессах наружных гениталий [Текст] / Ф. К. Тетелютина, Е. В. Василькова, Е. Г. Шиляева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2011. - № 6. – С. 103-107.

93. Преждевременные роды как важнейшая проблема современного акушерства [Текст] / Г. М. Савельева, Р. И. Шалина, М. А. Курцер [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2012. - № 8 (2). – С. 4-10.

94. Прилепская, В. Н. Вульвовагинальный кандидоз: клинические и терапевтические аспекты [Текст] / В. Н. Прилепская, Г. Р. Байрамова // Гинекология. - 2011. - № 4. – С. 47-49.

95. Прилепская, В. Н. Поликлиническая гинекология [Текст] / Под ред. проф. В. Н. Прилепской. - 2-е изд., доп. - М.: МЕДпресс-информ, 2005. - 640 с.

96. Применение теста Фемофлор для оценки микробиоценоза влагалища [Текст] / Е. В. Шипицина, З. М. Мартикайнен, Н. Е. Воробьева [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – Т. LVIII. - Вып. 3. – С. 44-50.

97. Профилактика и ведение невынашивания беременности и преждевременных родов [Текст] / О. В. Макаров, Л. В. Гановская, П. В. Козлов [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2008. - № 5. – С.19-24.

98. Радзинский, В. Е. Акушерская агрессия [Текст] / В. Е. Радзинский. – М: Изд-во журнала Status Praesens, 2011. – 688 с.

99. Радзинский, В. Е. Ранние сроки беременности [Текст] / Под ред. проф. В. Е. Радзинского и А. А. Оразмурадова. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2005. – 448 с.

100. Радзинский, В. Е. Эффективность коррекции дисбиоза влагалища в I триместре беременности [Текст] / В. Е. Радзинский, И. М. Ордянц, С. В. Апресян // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. - № 3. – С. 38-41.

101. Рандомизированное контролируемое испытание эффективности и безопасности применения клиндамина, крема вагинального, в терапии больных бактериальным вагинозом [Текст] / Е. Ф. Кира, И. В. Белякина, Р. А.

Тайтукиева [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2008. - Т. 7. - № 2. - С. 76-79.

102. Рандомизированное многоцентровое исследование эффективности применения 600 мг и 1200 мг препарата ломексин в лечении кандидозного вульвовагинита у женщин репродуктивного возраста [Текст] / В. Е. Радзинский, Н. В. Артымук, И. В. Берлев [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. - № 2. – С. 113-118.

103. Ранние прогностические критерии характера течения беременности у женщин с маркерами урогенитальной инфекции [Текст] / Л. В. Посисеева, И. А. Панова, Н. Ю. Сотникова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2009. - № 2. – С. 23-27.

104. Рахматуллина, М. Р. Бактериальный вагиноз, ассоциированный с *Atorobium vaginae*. Современные принципы диагностики и терапии [Текст] / М. Р. Рахматуллина, К. И. Плахова // Акушерство и гинекология. – 2012. - № 3. – С. 23-28.

105. Рахматуллина, М. Р. Терапия ассоциированных урогенитальных инфекций с учетом современных показателей антибиотикорезистентности инфекционных агентов [Текст] / М. Р. Рахматуллина // Акушерство и гинекология. – 2014. - № 6. – С. 96-100.

106. Рахматуллина, М. Р. Эффективность, безопасность и переносимость антимикробных препаратов в терапии ассоциированных урогенитальных инфекций [Текст] / М. Р. Рахматуллина // Акушерство и гинекология. – 2011. - № 1. – С. 95-100.

107. Рациональные методы диагностики и терапии хронических форм воспалительных заболеваний органов репродуктивной системы после преждевременного прерывания беременности [Текст] / Т. Ю. Пестрикова, И. В. Юрасов, Е. А. Юрасова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2011. - № 1. – С. 76-80.

108. Результаты рандомизированного исследования эффективности и безопасности хлоргексидина и метронидазола при лечении бактериального

вагиноза [Текст] / Е. Ф. Кира, Е. В. Гамирова, Р. А. Гайтукиева, И. В. Белякина // Акушерство и гинекология. – 2010. - № 6. – С. 123-129.

109. Роговская, С. И. Практическая кольпоскопия [Текст] / С. И. Роговская. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 232 с.

110. Романова, Ю. М. Бактериальная биопленка как естественная форма существования бактерий в окружающей среде и организме хозяина [Текст] / Ю. М. Романова, А. Л. Гинцбург // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2011. - № 3. – С. 99–109.

111. Савичева, А. М. Бактериальный вагиноз и беременность [Текст] / А. М. Савичева, Е. В. Шипицына // Гинекология. – 2012. – Т. 14. - №3. - С. 38–43.

112. Савичева, А. М. Перинатальные инфекции: проблемы и пути решения [Текст] / А. М. Савичева, Е. В. Шипицына // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 3. - С. 33-38.

113. Сидельникова, В. М. Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей [Текст] / В. М. Сидельникова, Г. Т. Сухих. – М.: Медицинское информационное агентство, 2010. – 536 с.

114. Сидорова, И. С. Микрофлора половых путей у женщин репродуктивного возраста: учеб. пособие [Текст] / И. С. Сидорова, Е. И. Боровкова. – М.: Практ. медицина, 2007. – 80 с.

115. Сидорова, И. С. Результаты сравнительного исследования эффективности применения препаратов местного действия в терапии неспецифических воспалительных заболеваний влагалища [Текст] / И. С. Сидорова, Е. И. Боровкова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. - № 3. – С. 63-66.

116. Синчихин, С. П. Современные аспекты бактериального вагиноза [Текст] / С. П. Синчихин, О. Г. Черникина, О. Б. Мамиев // Акушерство и гинекология. – 2013. - № 8. – С. 19-24.

117. Современные возможности диагностики бактериального вагиноза: исследование количественного и качественного состава сложных микробных сообществ [Текст] / Е. С. Ворошила, Л. В. Тумбинская, А. Е. Донников, Е. Э. Плотко // Микробиология. – 2011. - № 13. – С. 70-74.

118. Современные возможности эффективного лечения вульвовагинального кандидоза [Текст] / П. Р. Абакарова, В. Н. Прилепская, Е. А. Межевитинова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2012. - № 7. – С. 84-86.
119. Современные подходы к выбору препарата локального действия в терапии бактериального вагиноза [Текст] / Е. Ф. Кира, В. Н. Прилепская, М. Н. Костава [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2012. - № 7. – С. 59-66.
120. Современный взгляд на вопросы этиологии, патогенеза и лечения бактериального вагиноза [Текст] / В. Н. Прилепская, Э. Р. Довлетханова, Г. Р. Байрамова, И. Ю. Фофанова // Гинекология. - 2010. - № 2. – С. 44-48.
121. Современный подход к терапии бактериального вагиноза у беременных во втором триместре [Текст] / В. Н. Серов, О. И. Михайлова, А. А. Балущкина [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2012. – Т. 11. - № 5. – С.19-24.
122. Сравнительное контролируемое рандомизированное исследование оценки эффективности двухэтапного лечения бактериального вагиноза [Текст] / А. М. Савичева, К. В. Шалепо, В. В. Назарова, Ю. Н. Менухова // Гинекология. – 2013. – Т. 15. - № 5. - С. 12–15.
123. Средние величины в медицинской статистике: Метод. рекомендации для студентов [Текст]. – Хабаровск, ДВГМУ, Кафедра общественного здоровья и здравоохранения, 2001. – 18 с.
124. Страчунский, Л. С. Практическое руководство по антимикробной химиотерапии [Электронный ресурс] / Л. С. Страчунский, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова // URL: <http://www.antibiotic.ru/ab/> Дата обращения: 03.06.2012.
125. Стрижаков, А. Н. Гинекология. Курс лекций [Текст] / А. Н. Стрижаков, А. И. Давыдов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 472 с.
126. Тихомиров, А. Л. Воспалительные заболевания женских половых органов [Текст] / А. Л. Тихомиров, С. И. Сарсания. - М.: МГМСУ, 2007. – 40 с.
127. Тихомиров, А. Л. Оптимизация лечения бактериального вагиноза [Текст] / А. Л. Тихомиров, Ч. Г. Олейник // Consilium medicum. - 2005. - Т. 7 - № 7. - С. 545-550.

128. Ткаченко, Л. В. Значение лечения бактериального вагиноза для профилактики акушерских осложнений [Текст] / Л. В. Ткаченко, Т. В. Складановская // Гинекология. – 2013. - № 1. – С. 18-21.

129. Тютюнник, В. Л. Патогенез, диагностика и методы лечения бактериального вагиноза [Текст] / В. Л. Тютюнник // Фарматека. – 2005. – № 2 (98). - С. 20-24.

130. Уварова, Е. В. Комбинированная терапия бактериального вагиноза в практике гинекологии детского и юношеского возраста [Текст] / Е. В. Уварова, И. А. Киселева, З. А. Плиева // Акушерство и гинекология. – 2008. - № 6. – С. 67-69.

131. Урогенитальные инфекции, обусловленные условно-патогенной биотой, у женщин репродуктивного возраста (клинико-лабораторная диагностика) [Электронный ресурс] / Е. В. Липова, М. Н. Болдырева, Д. Ю. Трофимов [и др.] // URL: <https://www.invitro.ru/analizes/MYfemoflorPMAPO.pdf>
Дата обращения: 12.12.2015.

132. Фофанова, И. Ю. Рациональные подходы к терапии бактериального вагиноза [Текст] / И. Ю. Фофанова, В. Н. Прилепская // Гинекология. - 2013. - № 5. - С. 28-31.

133. Фофанова, И. Ю. Урогенитальные микоплазмы и акушерско-гинекологическая патология [Текст] / И. Ю. Фофанова // Акушерство и гинекология. – 2010. - № 3. – С. 13-16.

134. Хамаганова, И. В. Местная терапия вульвовагинального кандидоза [Текст] / И. В. Хамаганова // Акушерство и гинекология. – 2012. - № 4 (2). – С. 122-124.

135. Хлыбова, С. В. Лечение негонококковых поражений половых органов у женщин [Текст] / С. В. Хлыбова, Н. Л. Рева // Акушерство и гинекология. – 2010. - № 2. – С. 59-63.

136. Цветкова, Т. П. Рациональная терапия кандидозного вульвовагинита у беременных [Текст] / Т. П. Цветкова // Акушерство и гинекология. - 2011. - № 4. - С. 130-133.

137. Чайка, В. К. Инфекции в акушерстве и гинекологии: Практическое руководство [Текст] / Под ред. проф. В. К. Чайки. - Донецк: Альматео, 2006. – 640 с.

138. Чеботарь, И. В. Исследование действия антимикотических препаратов на биопленки, сформированные грибами рода *Candida* [Текст] / И. В. Чеботарь, В. В. Паршиков // Акушерство и гинекология. - 2013. - № 5. - С. 98-102.

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

140. Чернуха, Е. А. Родовой блок [Текст] / Е. А. Чернуха – 3-е изд., доп. - М.: Триада-Х, 2005. – 712 с.

141. Чушков, Ю. В. Микробиоценоз влагалища: современные возможности коррекции [Текст] / Ю. В. Чушков // Фарматека. – 2012. - № 12. – С. 39-44.

142. Шперлинг, Н. В. Терапевтическая эффективность препаратов интерферона и индукторов интерферона при генитальном герпесе [Текст] / Н. В. Шперлинг, А. В. Шаропина // Сибирский медицинский журнал. - 2009. - № 2. - С. 104-107.

143. Эффективность восстановления биоценоза влагалища женщин с синдромом поликистозных яичников при лечении псевдоэрозии шейки матки [Текст] / О. Б. Калинкина, В. А. Мельников, О. Р. Маслова, В. Ю. Щукин // Материалы Международной научно-практической конференции «Профилактика рака шейки матки: взгляд в будущее». - М., 2008. - С. 62-63.

144. Aberrant vaginal microbiota and IL-2 skewed cytokine production by antigen-presenting cells are characteristic of women prone to urinary tract infections [Text] / P. Kirjavainen, S. Pautler, M. L. Baroja [et al.] // Clin. Vaccine Immunol. – 2008. - Vol. 16 (1). – P. 29-36.

145. Activity of a *Lactobacillus acidophilus*-based douche for the treatment of bacterial vaginosis [Text] / L. Drago, E. De Vecchi, L. Nicola [et al.] // J. Altern. Complem. Med. - 2007. - Vol. 13 (4). - P. 435-438.

146. Adams-Chapman, I. Neonatal infection and long-term neurodevelopmental outcome in the preterm infant [Text] / I. Adams-Chapman, B. J. Stoll. // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 19 (3). – P. 290-297.
147. Allworth, J. E. Severity of bacterial vaginosis and the risk of sexually transmitted infection [Text] / J. E. Allworth, J. F. Peipert // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 205 (2). - P. 113.e1-6.
148. Altoparlac, U. Genital flora in pregnancy and its association with group B streptococcal colonization [Text] / U. Altoparlac, A. Kadanali, S. Kadanali // *Int. J. Gynecol. Obstet.* – 2004. – Vol. 87 (3). – P. 245-246.
149. Augmentation of antimicrobial metronidazole therapy of bacterial vaginosis with oral probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14: randomized, double-blind, placebo controlled trial [Text] / K. Anukam, E. Osazuwa, I. Ahonkhai [et al.] // *Microbes Infect.* – 2006. - Vol. 8 (6). – P. 1450-1454.
150. Bacterial vaginosis: Etiology and modalities of treatment-A brief note [Text] / K. Nikhil, B. Beauty, S. Sagiri Sai [et al.] // *J. Pharm. Bioallied Sci.* – 2011. - Vol. 3 (4). – P. 496-503.
151. Bacterial vaginosis. Transmission, role in genital tract infection and pregnancy outcome: an enigma [Text] / P. G. Larsson, M. Bergstrom, U. Forsum [et al.] // *APMIS.* – 2005. - Vol. 113 (4). – P. 233-245.
152. Brandt, M. Metronidazole administered intravaginally vs orally in treatment of bacterial vaginosis followed by prophylaxis of recurrence with lactic acid. A prospective randomized double blind placebo-controlled multicenter study [Text] / M. Brandt, U. B. Hoyme, T. W. May. - Abstracts Books, Monterey, 2006.
153. *Candida albicans* forms biofilms on the vaginal mucosa [Electronic resource] / M. M. Harriott, E. A. Lilly, T. E. Rodriguez [et al.] // *Microbiology.* – 2010. - Vol. 156 (Pt 12). - P. 3635–3644. doi: 10.1099/mic.0.039354-0. Date of access: 27.11.2015.
154. Clinical characteristics of bacterial vaginosis among women testing positive for fastidious bacteria [Text] / C. L. Haggerty, P. A. Totten, M. Ferris [et al.] // *Sex. Transm. Infect.* – 2009. - Vol. 85 (4). – P. 242-248.

155. Current knowledge of bacterial vaginosis [Text] / S. Djukic, N. Opavski, V. Mijac, L. Ranin // *Srp. Arh. Celok. Lek.* – 2011. - Vol. 139 (5-6). – P. 402-408.
156. Distribution of genital *Lactobacillus* strains shared by female sex partners [Text] / J. M. Marrazzo, M. Antonio, K. Agnew, S. L. Hillier // *J. Infect. Dis.* – 2009. - Vol. 199 (5). – P. 680-683.
157. Donders, G. G. G. Definition and classification of abnormal vaginal flora [Text] / G. G. G. Donders // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2007. - Vol. 21 (3). – P. 355-373.
158. EAGC Course Book on Colposcopy [Text] / Edited by P. Bocze, D.M. Luesley. – Budapest: Primed-x Press, 2003.
159. Early and late onset sepsis in very low-birth weight infants from a large group of neonatal intensive care units [Text] / C. P. Hornic, P. Fort, R. H. Clark [et al.] // *Early Hum. Dev.* – 2012. - Vol. 88 (Suppl. 2). – S69-S74.
160. Efficacy and Tolerability of local metronidazole and miconazole nitrate and lidocaine combination in common vaginal infection [Text] / C. E. Taner, B. Elveren, S. Mun, S. Aydemir // *Abstract the World Congress on Controversies in Obst. Gynec. Infert. Greece, 2005.*
161. Fidel, P. L. J. History and update on host defense against vaginal candidiasis [Text] / P. L. J. Fidel // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2007. - Vol. 57 (1). - P. 2-12.
162. Guidelines for treatment of Candidiasis [Text] / P. J. Pappas, J. Rex, J. D. Sobel [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2011. - Vol. 48. – P. 503-535.
163. Identification and genotyping of bacteria from paired vaginal and rectal samples from pregnant women indicates similarity between vaginal and rectal microflora [Electronic resource] / N. A. El Aila, I. Tency, G. Claeys [et al.] // *BMC Infect. Dis.* – 2009. - Vol. 9. – P. 167. doi: 10.1186/1471-2334-9-153. Date of access: 27.11.2015.
164. Ison, C. A. Validation of a simplified grading of Gram stained vaginal smears for use in genitourinary medicine clinics [Text] / C. A. Ison, P. E. Hay // *Sex. Transm. Infect.* – 2002. - Vol. 78 (6). – P. 413–415.

165. Jacqueline, M. A. Candida infections of the Genitourinary tract [Text] / M. A. Jacqueline, C. F. Bettina // Clin. Microb. Rev. – 2010. - Vol. 23 (2). - P. 253-273.

166. Kimberly, A.W. Sexually transmitted disease Treatment Guidelines, 2010 [Electronic resource] / A.W. Kimberly, B. Stuart. Mode of access: http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5912a1.htm?s_cid=rr5912a1_w . Date of access: 7.11.2013.

167. Lactobacilli vs antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized, double-blind, noninferiority trial in postmenopausal women [Text] / M. A. Beerepoot, G. ter Riet, S. Nys [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2012. - Vol. 172 (9). – P. 704-712.

168. Larsson, P. G. Extended antimicrobial treatment of bacterial vaginosis combined with human lactobacilli to find the best treatment and minimize the risk of relapses [Electronic resource] / P. G. Larsson, E. Brandsborg, L. Hammarstrom // BMC Infect. Dis. - 2011. - Vol. 11. – P. 223. doi: 10.1186/1471-2334-11-223. Date of access: 10.10.2015.

169. Longitudinal analysis of the vaginal microflora in pregnancy suggests that *L. crispatus* promotes the stability of the normal vaginal microflora and that *L. gasseri* and/or *L. iners* are more conducive to the occurrence of abnormal vaginal microflora [Electronic resource] / H. Verstraelen, R. Verhelst, G. Claeys [et al.] // BMC Microbiol. - 2009. - Vol. 9. - P. 116. doi: 10.1186/1471-2180-9-116. Date of access: 10.12.2014.

170. Mehta, S. D. Systematic review of randomized trials of treatment of male sexual partners for improved bacterial vaginosis outcomes in women [Text] / S. D. Mehta // Sex. Transm. Dis. – 2012. - Vol. 39 (10). – P. 822-830.

171. Mendling, W. Guideline vulvovaginal candidosis of The German Society for Gynecology and Obstetrics, the Working Group for Infections and Infectimmunology in Gynecology and Obstetrics, the German Society of Dermatology, the Board of German Dermatologists and the German Speaking Mycological Society [Text] / W. Mendling, J. Brasch // Mycoses. - 2012. - Vol. 55 (3). - P. 1–13.

172. Miniello, G. Unita Operativa di Ginecologia e Ostetricia 4a, Università degli studi di Bari [Text] / G. Miniello // *La Colposcopia in Italia 2007 Anno XXI*. — Vol. 2. - P. 17-21.

173. Mobiluncus species in gynaecological and obstetric infections: antimicrobial resistance and prevalence in a Turkish population [Text] / H. Bahar, M. Torun, O. Fahri, B. Kocazeybek // *Internat. J. Antimicrob. Agents*. – 2005. - Vol. 25. – P. 268-271.

174. Neonatal sepsis: a 6-years analysis in a neonatal care unit in Taiwan [Text] / J.H. Wu, C.Y. Chen, P.N. Tsao [et al.] // *Pediatr. Neonatol*. – 2009. - Vol. 50 (3). – P. 88-95.

175. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations [Text] / R. Amsel, P. A. Totten, C. A. Spiegel [et al.] // *Am. J. Med*. – 1983. – Vol. 74 (1). – P. 14–22.

176. Nugent, R. P. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation [Text] / R. P. Nugent, M. A. Krohn, S. L. Hillier // *J. Clin. Microbiol*. - 1991. - Vol. 29. – P. 297–301.

177. Preliminary characterization of the normal microbiota of the human vulva using cultivation-independent methods [Text] / C. J. Brown, M. Wong, C. C. Davis [et al.] // *J. Med. Microbiol*. – 2007. - Vol. 56. – P. 271-276.

178. Prevalence of bacterial vaginosis among women in Delhi, India [Text] / P. Bhalla, R. Chawla, S. Garg [et al.] // *Indian. J. Med. Res*. – 2007. – Vol. 125 (2). – P. 167-172.

179. Quantitative PCR assessments of bacterial species in women with and without bacterial vaginosis [Text] / M. Zozaya-Hinchliffe, R. Lillis, D. H. Martin, M. J. Ferris // *J. Clin. Microbiol*. - 2010. - Vol. 48 (5). – P. 1812-1819.

180. Race of male sex partners and occurrence of bacterial vaginosis [Text] / M. A. Klebanoff, W. W. Andrews, J. Zhang [et al.] // *Sex. Transm. Dis*. – 2010. - Vol. 37 (3). – P. 184-190.

181. Randomized controlled trial of probiotics for the prevention of spontaneous preterm delivery associated with intrauterine infection: study protocol [Electronic resource] / L. Krauss-Silva, M. E. Moreira, M. B. Alves [et al.] // *Reprod*.

Health. – 2010. - Vol. 7. – P.14. doi: 10.1186/1742-4755-7-14. Date of access: 11.03.2014.

182. Schwebke, J. R. A randomized trial of metronidazole duration plus or minus azithromycin for treatment of BV [Text] / J. R. Schwebke, R. A. Desmond // Clin. Infect. Dis. – 2007. - Vol. 44 (2). – P. 213-219.

183. Sherrard, J. European (IUSTI/WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge, 2011 [Electronic resource] / J. Sherrard, G. Donders, D. White. Mode of access: http://www.iusti.org/regions/Europe/pdf/2011/Euro_Guidelines_Vaginal_Discharge_2011.Intl_Jrev.pdf Date of access: 7.11.2013.

184. Sobel, J. D. Vulvovaginal candidosis [Text] / J. D. Sobel // Lancet. – 2007. - Vol. 369. – P. 1961-1971.

185. Targeted PCR for detection of vaginal bacteria associated with bacterial vaginosis [Text] / D. N. Fredrics, T. L. Fiedler, K. K. Thomas [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2007. - Vol. 45 (10). – P. 3270-3276.

186. The association of *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* with bacterial vaginosis and recurrence after oral metronidazole therapy [Text] / C. S. Bradshaw, S. N. Tabrizi, C. K. Fairley [et al.] // J. Infect. Dis. – 2006. - Vol. 194 (6). – P. 828-836.

187. The epidemiology of bacterial vaginosis in relation to sexual behavior [Electronic resource] / H. Verstraelen, R. Verhelst, M. Vaneechoutte, M. Temmerman // BMC Infect. Dis. – 2010. - Vol. 10. - P. 81. doi:10.1186/1471-2334-10-81. Date of access: 10.12.2014.

188. The joint effect of vaginal *Ureaplasma urealyticum* and bacterial vaginosis on adverse pregnancy outcomes [Text] / I. Vogel, P. Thorsen, V. K. Hogan [et al.] // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2006. – Vol. 85 (7). – P. 778-785.

189. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques [Electronic resource] / R. F. Lamont, J. D. Sobel, R. A. Akins [et al.] // Br. J. Obstet. Gynaecol. – 2011. - Vol. 118 (5). – P. 533-549. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02840.x. Date of access: 7.12.2013.

190. Throwing the dice for the diagnosis of vaginal complaints? [Text] / A. Schwiertz, D. Taras, K. Rusch, V. Rusch // *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* – 2006. – Vol. 17 (4). – P. 1-7.

191. Two multiplex real-time TaqMan polymerase chain reaction systems for simultaneous detecting and serotyping of *Ureaplasma parvum* [Text] / X. Cao, Z. Jiang, Y. Wang [et al.] // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 2007. – V. 59(1). – P. 109-111.

192. Use of a lactic acid plus lactoserum intimate liquid soap for external hygiene in the prevention of bacterial vaginosis recurrence after metronidazole oral treatment [Text] / M. V. Bahamondes, P. M. Portugal, E. M. Brolazo [et al.] // *Rev. Assoc. Med. Bras.* – 2011. - Vol. 57 (4). - P. 415-420.

193. Us, E. Prevalence and phenotypic evaluation of *Candida dubliniensis* in pregnant women with vulvovaginal candidosis in a university hospital in Ankara [Text] / E. Us, S. A. Cengiz // *Mycoses.* – 2007. - Vol. 50 (1). – P. 13-20.

194. Yan, D. H. Comparison of main *Lactobacillus* species between healthy women with bacterial vaginosis [Text] / D. H. Yan, Z. Lu, J. R. Su // *Chin. Med. J.* – 2009. - Vol. 122 (22). – P. 2748-2751.

195. WHO. Sexually transmitted and other reproductive tract infections. A guide to essential practice [Text]. Annex 3. Laboratory tests for STI, 2005.

196. Workowski, K. A. Centers for Disease Control and prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010 [Text] / K. A. Workowski, S. Berman // *MMWR Recomm. Rep.* – 2010. - Vol. 59. - P. 1-110.