

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ВОЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМЕНИ С.М. КИРОВА
МИНИСТЕРСТВА ОБОРОНЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

КАРПЕЕВ

Станислав Анатольевич

РИСКИ ПРИВЫЧНОГО НЕВЫНАШИВАНИЯ
У ПАЦИЕНТОК С ПАТОЛОГИЕЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

14.01.01 – акушерство и гинекология

Диссертация

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Тапильская Н.И.

доктор медицинских наук, профессор

Гриневич В.Б.

Санкт-Петербург – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Страница
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРИВЫЧНОМ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ И РОЛИ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ В ЕГО ПАТОГЕНЕЗЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	17
1.1. Привычное невынашивание беременности: определение и основные причины.....	17
1.2 Роль соматической патологии в генезе привычного невынашивания беременности	19
1.2.1 Роль хронических заболеваний гепатобилиарной системы в генезе привычного невынашивания беременности	21
1.2.2 Роль хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта в генезе привычного невынашивания беременности	25
1.2.3 Роль заболеваний кишечника в генезе привычного невынашивания беременности	27
1.3 Роль инфекционно-воспалительного фактора в патогенезе привычного невынашивания беременности	31
1.3.1 Таксономические группы микроорганизмов, имеющие медицинское значение в репродуктологии	36
1.3.2 Хронический эндометрит как причина привычного невынашивания беременности	38
1.3.3 Современные представления о диагностике и лечении хронического эндометрита	43
1.4 Возможности терапевтического подхода у пациенток с привычным невынашиванием беременности.....	46
1.4.1 Возможности терапевтического подхода у пациенток с ПНБ и хроническими заболеваниями органов пищеварения	48

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	52
2.1 Общая характеристика больных и дизайн исследования	52
2.2 Методы клинического, лабораторного и инструментального обследования пациенток	58
2.2.1 Оценка анамнестических данных и данных объективного об- следования	58
2.2.2 Лабораторные и инструментальные методы	61
2.3 Описание специальных диагностических методов	63
2.4 Статистическая обработка результатов	67
ГЛАВА 3 КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОК С ПРИ- ВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ	69
3.1 Клинико – анамнестические особенности пациенток с привыч- ным невынашиванием беременности	69
3.2 Состояние органов пищеварения у пациенток с привычным невынашиванием беременности	80
3.3 Гинекологический статус пациенток с привычным невынаши- ванием беременности	91
ГЛАВА 4 МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА И ГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА ПАЦИЕНТОК С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННО- СТИ	102
4.1 Состояние микробиоты кишечника при привычном невынаши- вании беременности	102
4.2 Состояние микробиоты генитального тракта при привычном невынашивании беременности	111
4.3 Взаимосвязь микробиоты кишечника и генитального тракта при привычном невынашивании беременности	120

ГЛАВА 5 ПУТИ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА И ГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА У ПАЦИЕНТОК С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ЖКТ	125
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	136
ВЫВОДЫ	149
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	152
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ	153
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	156
ПРИЛОЖЕНИЕ А	181
ПРИЛОЖЕНИЕ Б	183

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

На сегодняшний день у женщин, в том числе, с соматической патологией частота репродуктивных потерь, связанных с привычным невынашиванием беременности (ПНБ), составляет 3-5% и, несмотря на проводимые профилактические мероприятия и прегравидарное консультирование, не имеет тенденции к снижению (Радзинский В.Е., 2013; Тетруашвили Н.К., 2014; Espinoza J., Erez O., Romero R., 2014).

Согласно стратегии развития медицинской науки в Российской Федерации до 2025 г. (научная платформа «Репродуктивное здоровье») одним из приоритетных направлений в акушерстве и гинекологии является разработка новых методов профилактики невынашивания беременности и преждевременных родов (Распоряжение Правительства Российской Федерации от 28 декабря 2012 г., №2580-р). Установлено, что половые пути женщины составляют экологическую нишу со специфической популяцией микроорганизмов (Громова О.А., 2014; Cicinelli E., 2012; Mysorekar I.U., Cao B., 2014; Prince A.L. et al., 2015). Представляя собой часть единой системы слизистых оболочек (желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), дыхательные пути, мочевыводящая система и т.д.), микробно-тканевой комплекс (МТК) половых путей женщины быстро реагирует как на внешние воздействия и нарушения метаболизма самого организма, так и на дисбиотические изменения, прежде всего, ЖКТ (Aagaard K.M., 2014; Antony K.M. et al., 2015).

Микробиота ЖКТ, являясь наиболее значительной частью микробно-тканевых сообществ организма, как по площади (более 400 м²), так и по представительству (более 1500 таксономических единиц) оказывает значительное влияние на основные метаболические, иммунологические, реологические процессы в организме (Ricci A. et al., 2015). Инициация системной воспалительной реакции на фоне дисбиоза кишечника лежит в основе фор-

мирования различных патологических процессов: нарушений углеводного и жирового обмена, атеросклероза, канцерогенеза и др. (Velasquez-Manoff M., 2015).

Среди разнородных групп, имеющих высокий риск реализации самопроизвольного выкидыша, особое место занимают женщины с высокой частотой встречаемости сопутствующей соматической патологии (Нагорная В.Ф., 2006; Щербаков А.Ю., 2008). С этих позиций можно предположить, что не только контаминированный эндометрий на фоне иммунопатологических процессов и других структурно-функциональных изменений является причиной, приводящей к снижению фертильности, но и системные механизмы, инициированные и/или ассоциированные с дисбиозом кишечника. Совокупность инициированных микробиотой ЖКТ процессов, вовлеченных в патогенез, будет в значительной степени влиять на качественный и/или количественный состав микробиоты репродуктивного тракта, а также модулировать ответ мукозального отдела иммунной системы, расположенной в слизистой эндометрия (Ардатская М.Д., 2015; Velasquez-Manoff M., 2015). Результатом многолетних исследований ученых Гарвардского университета явилось установление корреляционной зависимости между патологией плода и дисбиозом кишечника, что с высокой долей вероятности предполагает наличие взаимосвязи между патологией ЖКТ, в том числе, сопровождающейся нарушением микробно-тканевого комплекса кишечника (МТКК) и невынашиванием беременности (Rutten N.B. et al., 2015; DiGiulio D.B. et al., 2015).

Таким образом, изучение роли кишечной микробиоты и оценка соматического статуса у пациенток с ПНБ, а также разработка новых подходов адекватной коррекции выявленных изменений являются остро необходимыми для современной медицины и составляют предмет данного исследования.

Степень разработанности темы исследования

На сегодняшний день в литературе достаточно подробно освещены вопросы, касающиеся эпидемиологии, клинической картины и лечебно-диагностических подходов у пациентов с ПНБ. Описаны наиболее частые этиологические факторы, такие как дефекты гемостаза, патология эндокринной системы, иммуногенетические нарушения и, связанный с ними, патогенез ПНБ (Макацария А.Д., 2008; Радзинский В.Е., 2009; Ведищев С.И., 2013). Тем не менее, примерно в 50% случаев этиология и/или возможный патогенез ПНБ остается невыясненными (Allison J.L., 2009).

Имеются отдельные наблюдения ряда авторов, которые указывают на необходимость уточнения роли хронических заболеваний ЖКТ и нарушений микробиоты кишечника в развитии ПНБ (Воропаева Е.А., 2008; Герасимова О.П., 2014; Тетруашвили Н.К., 2008). На современном этапе накопленных научных знаний человек рассматривается как экосистема, в которой хозяин (человек как макроорганизм) живет в симбиотической связи с микробиомом. Проведен ряд международных крупных проектов (Metahit, HMP), изучающих видовое многообразие бактерий, обитающих в ЖКТ, и набор их генов – метабеном (Гриневич В.Б., 2014). Открыто и находится в процессе изучения более 3 миллионов генов, при этом уже сейчас с высокой долей вероятности предполагается, что наличие или отсутствие некоторых генов или полиморфизм последних, приводит к развитию различных заболеваний у человека-хозяина. Продемонстрирована корреляционная зависимость между нарушениями МТКК и связанного с ним хронического системного воспаления, приводящего к развитию инсулинорезистентности и коррелирующего с избыточным весом (Гриневич В.Б., 2014; Звенигородская, Л.А., 2009), функциональными заболеваниями кишечника, частотой обострения бактериального вагиноза (БВ) (Микробиоценозы и здоровье человека, 2014; Савченко Т.Н., 2008). По результатам исследования, проведенного Е.А. Воропаевой, В.А. Алёшкиным и соавт. (2008), установлена положительная корреляционная связь между раз-

вити́ем ПНБ и нарушением кишечного микробиоценоза. Авторы выявили большую частоту различных дисбиотических изменений у пациенток с ПНБ, тем самым сформировав направления для дальнейшего научного поиска.

Вышеперечисленные факты полагают необходимость углубленного изучения вопросов, связанных с уточнением этиологии ПНБ, особенно при наличии сопутствующей соматической патологии. Изменение и расширение представлений об этиологии и патогенезе ПНБ повлечет за собой развитие новых диагностических подходов и терапевтических стратегий, основанных на коррекции нарушений МТК, направленных на профилактику репродуктивных потерь и коррекцию осложненного течения беременности.

Цель исследования

Оценить риски привычного невынашивания беременности у пациенток с патологией органов пищеварения в зависимости от микробиоты желудочно-кишечного тракта и органов репродуктивной системы с целью оптимизации прегравидарной подготовки.

Задачи исследования

1. Выявить анамнестические факторы риска ПНБ у женщин без генетической, эндокринной и гематологической патологии.
2. Определить особенности гинекологического статуса у женщин с ПНБ, не имеющих генетической, эндокринной и гематологической патологии.
3. Выявить особенности клинических проявлений и лабораторно-инструментальных данных, характеризующих соматический статус у женщин с ПНБ без генетической, эндокринной и гематологической патологии.
4. Дать характеристику состояния микробиоты кишечника, полости матки и влагалища у женщин с ПНБ, не имеющих генетической, эндокринной и гематологической патологии.

5. Определить значение патологии органов пищеварения и нарушения микробиоты ЖКТ в формировании ПНБ.

6. Обосновать включение пребиотической терапии в лечебный комплекс пациенткам с ПНБ, имеющим нарушение микробиоты кишечника.

Научная новизна

1. Установлены значимые анамнестические факторы риска ПНБ у женщин без генетической, эндокринной и гематологической патологии, включающие наличие хронических гинекологических заболеваний, повторных аборт и полостных гинекологических операций, а также отягощенную наследственность по заболеваниям ЖКТ и перенесенные острые кишечные инфекции (ОКИ).

2. Доказано, что дефицит кишечной нормобиоты и избыточный рост условнопатогенных бактерий в кишечнике по данным масс-спектрометрии взаимосвязан с развитием ХЭ. Отсутствие зависимости между уровнями микроорганизмов в кишечнике и влагалище указывает на другие (кроме восходящего) механизмы транслокации микробиоты кишечника в биотоп полости матки.

3. Установлены особенности соматического статуса, микробиоты кишечника, полости матки и влагалища, а также патогенетически обоснованные корреляционные взаимосвязи между показателями микробиоты кишечника, генитального тракта и наличием ХЭ у женщин с ПНБ без генетической, эндокринной и гематологической патологии.

4. Разработан вариант пребиотической терапии и оценена её эффективность в лечебном подходе у пациенток с ПНБ, имеющих хронические заболевания органов пищеварения, сочетающиеся с дисбиотическими нарушениями микробиоты кишечника, полости матки и влагалища.

Теоретическая и практическая значимость

Уточнена роль нарушений МТКК в генезе ХЭ и ПНБ. Дана характеристика биотопов желудочно-кишечного и генитального трактов.

Внедрен в практическое здравоохранение протокол диагностики ПНБ, включающий оценку соматического статуса с исследованием микробиоты кишечника методом масс-спектрометрии микробных маркеров в крови (МСММ).

Обоснована целесообразность использования современных диагностических методов исследования микробиоты генитального тракта для оценки коррекции проводимой терапии у пациенток с соматической (гастроэнтерологической) патологией и ПНБ.

Предложено при заборе материала из полости матки для гистологического исследования дополнительно производить забор материала с последующим изучением микробиоценоза полости матки методом МСММ, а также методом ПЦР в режиме реального времени («Фемофлор 16»).

Разработана схема лечения для пациенток с ПНБ и хроническими заболеваниями органов пищеварения в сочетании с нарушениями микробиоты желудочно-кишечного и генитального трактов, предполагающая применение пребиотической терапии с целью коррекции дисбиоза.

Методология и методы исследования

Методологической основой исследования явилось последовательное применение методов научного познания. Работа выполнена с использованием микробиологического, масс-спектрометрического, молекулярно-генетического (ПЦР, Фемофлор 16), морфологического (гистологический, иммуногистохимический), клинического (аналитический, эхографический, эндоскопический) и статистического методов.

Объектом исследования явился клинический материал у пациенток с ПНБ без генетической, эндокринной и гематологической патологии, но с наличием заболеваний гастроэнтерологического профиля.

Предметом исследования и анализа явились значение микробиоты ЖКТ в формировании гинекологической патологии (ХЭ), а также микробиологическая и клиническая эффективность комплексной пребиотической терапии у пациенток с ПНБ.

Структура и логическая организация работы определены целью и задачами исследования и включают ряд этапов: изучение зарубежной и отечественной литературы, посвященной предмету исследования, выбор объекта исследования, разработка дизайна исследования с определением объема клинического, лабораторного и инструментального обследования у пациентов исследуемых групп. В процессе выполнения научной работы отобраны, включены в исследования и обследованы 74 пациентки, из которых 53 имели ПНБ. Группу сравнения составили 21 практически здоровые женщины. На заключительном этапе диссертационного исследования полученные результаты подвергались аналитической и статистической обработке данных с использованием тиражируемых программных пакетов обработки медико-биологических данных (IBM SPSS Statistics v.8.0. и v.19 for Windows).

В работе использовали методы вариационной статистики с дифференцированной оценкой применения методов статистического анализа в зависимости от типа распределения признаков в исследуемой (-ых) выборке (-ах): нормального или ненормального, проведения межгруппового сравнения различий признака, сравнения парных (сопряженных) выборок. В случае нормального распределения полученные данные сравнивали с использованием параметрических методов, в данном случае методы описательной статистики обязательно включали в себя оценку среднего арифметического (M), средней (X) и среднеквадратичной ошибки (m), среднеквадратического отклонения (q). Если данные не соответствовали нормальному распределению, то статистическую обработку результатов проводили с использованием методов

непараметрической статистики. Для оценки межгрупповых различий значений признаков применяли U_d -критерий (Вилкоксона) и/или ранговый U -критерий Манна-Уитни, при сравнении частотных величин - χ^2 -критерий Пирсона, в случае необходимости дополнительной проверки гипотезы применялся точный метод Фишера. Анализ взаимосвязи между двумя признаками проводили с помощью rs -критерия Спирмена. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Значимыми анамнестическими факторами риска ПНБ у женщин без генетической, эндокринной и гематологической патологии являются следующие показатели: хронические гинекологические заболевания (рецидивирующий неспецифический вагинит, полипы эндометрия), повторные аборты и полостные гинекологические операции, отягощенная наследственность по заболеваниям ЖКТ и перенесенные ОКИ.

2. У женщин, не имеющих генетической, эндокринной и гематологической патологии, риск развития ПНБ в высокой степени ассоциируются с такими заболеваниями, как ХЭ, БВ и неспецифический вагинит.

3. Достоверно чаще встречающиеся при ПНБ хронический гастрит (ХГ), гастроэзофагельная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), хронический некалькулезный холецистит (ХНХ), синдром раздраженного кишечника (СРК) с преобладанием диареи, СРК с преобладанием запоров ассоциируются с нарушением микробиоты кишечника, что, в свою очередь, коррелирует с изменением микробиоты полости матки и наличием ХЭ.

4. У женщин с ПНБ *Streptococcus* spp. является преобладающим микробным агентом в кишечнике. Избыточный рост кишечной условнопатогенной флоры (УПФ) в сочетании с дефицитом всей нормофлоры имеет прямую пропорциональную зависимость с наличием ХЭ. Имеется прямая корре-

ляция между уровнем в кишечнике и полости матки таких микроорганизмов, как *Lactobacillus*, *Clostridiumcoccoides* и грибов рода *Candida*. Избыточный рост УПФ при достаточном количестве нормофлоры, а также увеличение количества бифидобактерий в полости матки ассоциируется с наличием ХЭ.

5. Лечение пациенток с ПНБ, имеющих хронические заболевания органов пищеварения, сочетающихся с дисбиотическими нарушениями микробиоты кишечника, полости матки и влагалища, должно включать применение пребиотической терапии, что обеспечивает выраженную положительную динамику клинической картины патологии органов пищеварения и течения БВ, нормализацию микроэкологии кишечника и генитального тракта, снижение активности ХЭ, улучшение показателей липидного и углеводного обмена, повышение качества жизни пациенток.

Степень достоверности полученных результатов

Проведено комплексное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование пациенток, включенных в исследование, согласно разработанному дизайну. Достоверность полученных результатов достигнута за счет достаточного числа наблюдений с соблюдением критериев включения и исключения из исследования: проведено полное клинико-лабораторное обследование 74 пациенток, при этом дополнительно выполнено иммуногистохимическое исследование биоптатов эндометрия, микробиоты желудочно-кишечного и репродуктивного трактов с использованием современных методов диагностики (масс-спектрометрия, полимеразно-цепная реакция (ПЦР) в режиме реального времени). Результаты работы обобщены и проанализированы с помощью современных информационных и статистических методов, применяемых в медико-биологических исследованиях. Научные положения документированы наглядными аналитическими материалами – таблицами и рисунками. На основании результатов проведенных исследований обоснована эффективность пребиотиков, используемых в процессе лечения женщин с

ПНБ и заболеваниями ЖКТ. Полученные данные были сопоставлены с клиническими наблюдениями и исследованиями других авторов и целесообразно интерпретированы, изложены в основных положениях, выносимых на защиту, выводах и практических рекомендациях. Используемые в диссертационном исследовании методы и подходы достижения научной цели до начала их использования были одобрены локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены на следующих научных конференциях: научно-практическая конференция «Клинические аспекты решения акушерско-гинекологических проблем в условиях перинатального центра» (Санкт-Петербург, ноябрь 2015 г.), II Общероссийская конференция с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству», (Санкт-Петербург, февраль 2016 г.), V Общероссийский семинар «Репродуктивный потенциал России: Казанские чтения» (Казань, декабрь 2016 года), III Общероссийская конференция с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству», (Санкт-Петербург, февраль 2017 г.).

Апробация работы проведена на совместном заседании 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) и кафедры акушерства и гинекологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации 17 января 2017 г. По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, в том числе – 4 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации для публикаций основных результатов диссертаций.

Внедрение в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую работу отделения терапии и врачей общей врачебной практики и акушерско-гинекологического отделения ФГБУ «КДЦ с поликлиникой» УДП РФ г. Санкт-Петербурга, врачей акушеров-гинекологов 9 женской консультации ГБУЗ «Городская поликлиника №17», ГБУЗ «Женская консультация №18», клиники 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», отделений терапевтического профиля ФГКУ «442 военный клинический госпиталь им. З.П. Соловьева». Результаты диссертационного исследования применяются в учебном процессе при подготовке курсантов и слушателей, а также в научно-исследовательской работе на 2-й кафедре (терапии усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», кафедре акушерства и гинекологии ФГБВОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Личный вклад автора

Личное участие автора осуществлялось на всех без исключения этапах работы: проведён сбор и анализ отечественной и иностранной литературы по теме диссертационного исследования, сформулированы цель и задачи, определены объем и методы исследований, спланирован дизайн клинического исследования, сформулированы критерии включения и исключения пациентов из исследования, выполнено клиническое обследование и наблюдение за пациентками основной и контрольной групп, включенных в исследование, проведены анализ и обобщение полученных результатов, сформулированы выводы и практические рекомендации. Автором лично выполнен сбор жалоб и анамнеза, клиническое и гинекологическое обследование, забор материала

для оценки качественного и количественного состава микробиоты кишечника, влагалища и матки всем без исключения пациенткам, включенным в исследование. Под руководством соответствующих специалистов автор принимал участие в гастроэнтерологическом обследовании пациентов, исследовании микробиоты кишечника, влагалища и матки и постаналитическом этапе иммуногистохимического исследования эндометрия.

Доля участия автора в сборе и накоплении информации – 85%, в статистической обработке – 80%, в проведении клинического и гинекологического обследования – 100%, иммуногистохимического исследования – 50%, заборе материала для микробиологического и молекулярно-генетического исследования – 100%, интерпретации и анализе полученных научных результатов – 100%.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 185 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 49 таблицами и 17 рисунками. Библиография включает 214 источника, из которых 134 – отечественных авторов и 80 – иностранных авторов.

ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРИВЫЧНОМ
НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ И РОЛИ СОМАТИЧЕСКОЙ
ПАТОЛОГИИ В ЕГО ПАТОГЕНЕЗЕ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Привычное невынашивание беременности: определение и основные
причины

Согласно Международной классификации болезней (МКБ-10), невынашивание беременности – это ее прерывание от момента зачатия до 37 недель беременности. Ранним самопроизвольным абортom (выкидышем) называют прерывание беременности в сроки от зачатия до 12 недель, поздними выкидышами – с 12 до 22 недель, а прерывание беременности с 22 до 37 недель – преждевременными родами. Согласно определению ВОЗ, ПНБ принято считать наличие в анамнезе женщин трех и более самопроизвольных прерываний беременности в сроке до 22 недель [84, 106]. Некоторые специалисты считают, что достаточно двух последовательных выкидышей, чтобы отнести супружескую пару к категории «ПНБ», с выполнением последующего обследования вне беременности и соответствующим лечением [109].

В связи с широким распространением гинекологических и соматических заболеваний среди женщин репродуктивного возраста, а также в силу социально-экономических и демографических тенденций современного общества, что проявляется в реализации репродуктивной функции в более позднем возрасте, частота ПНБ не имеет тенденции к снижению и составляет по данным разных авторов от 2% до 55% [85, 136, 172]. Несмотря на успехи современного акушерства, достигнутые в решении проблемы невынашивания беременности, 15-23% всех зарегистрированных в России беременностей заканчивается самопроизвольным выкидышем [35, 136], при этом повторные потери беременности наблюдаются у 2-5% супружеских пар [103].

Важно отметить, что 80% от всех самопроизвольных выкидышей приходятся на первый триместр беременности, что обусловлено высокой чувствительностью плодного яйца в эмбриональной стадии развития к эндогенным и экзогенным повреждающим факторам [35, 108, 109, 133, 172]. В целом, по данным многих авторов, на долю ПНБ приходится около 25% самопроизвольных прерываний беременности в I триместре [7, 9, 32, 92, 169].

С целью изучения причин ПНБ на сегодняшний день проведены многочисленные исследования. ПНБ рассматривается как мультифакторная проблема, среди причин которой выделяют эндокринные нарушения (недостаточность лютеиновой фазы, гиперандрогения, сахарный диабет, заболевания щитовидной железы), хронические персистирующие системные и генитальные инфекции, иммунные и тромбофилические нарушения, пороки и аномалии развития матки [55, 64, 91, 103, 107, 113]. Согласно современным представлениям, при уточненных факторах, влияющих на репродуктивные потери, в структуре невынашивания беременности доминируют дефекты системы гемостаза (55-63%), 15% составляют эндокринные нарушения, у 10-15% – анатомические дефекты, у 7% пациенток причиной потерь беременности являются хромосомные аномалии, у 6% – идиопатические формы. При этом отмечается, что наличие выявленного фактора не исключает наличие другой неуточненной причины [89]. Активно изучаются аутоиммунные и аллоиммунные причины ПНБ. Аутоиммунные причины связаны с циркуляцией антифосфолипидных антител (АФА) (5-50%), антинуклеарных антител (10%), антитиреоидных антител (37%) и других иммунных факторов. К аллоиммунным причинам невынашивания относят нарушение HLA-презентации на тканях трофобласта и/или эндометрия, наличие материнских антител к отцовским лейкоцитам, материнских эмбриотоксических антител, антиспермальных антител, повышенную активность клеток-естественных киллеров (NK-клеток), нарушение нормального соотношения в системе T1/T2-хэлперов [89].

Однако поданным J.L. Allison, D.J. Schust (2009 г.), несмотря на тщательное обследование пациенток, этиология ПНБ остается неустановленной в 50% случаев [136]. На сегодняшний день важную роль в генезе ПНБ отводят инфекционному фактору, который по мнению многих авторов, является не только ведущим, но и придает модальность другим причинам. В частности, пристальное внимание уделяется латентно и хронически протекающим инфекционно-воспалительным процессам в эндометрии. В то же время роль и место общесоматической патологии в развитии ПНБ остаются малоизученными.

Таким образом, ПНБ чаще наблюдается в структуре коморбидной патологии и обусловлено многофакторными процессами, в которой одни факторы могут иметь первостепенное значение, другие же будут являться фоновыми [2, 111, 114], при этом роль общесоматической патологии при всевозрастающей актуальности требует дальнейшего изучения.

1.2 Роль соматической патологии в генезе привычного невынашивания беременности

В современной России отчетливо прослеживается тенденция к ухудшению состояния здоровья людей репродуктивного возраста [76, 115]. Широкое распространение гинекологической патологии, в частности, инфекций передаваемых половым путем (ИППП) и, соответственно, инфекционно-воспалительных заболеваний, в том числе осложненных, а также соматической патологии среди женщин фертильного возраста, что является следствием изменения образа жизни под влиянием социально-демографических тенденций и, соответственно, «переноса» сроков реализации репродуктивной функции на более поздний период, крайне неблагоприятно влияет на репродуктивный потенциал и по мере накопления соматической патологии и/или осложнений гинекологических заболеваний может приводить к бесплодию или невынашиванию беременности [18].

Среди различных групп высокого риска по самопроизвольному выкидышу особое место занимают женщины с наличием сопутствующих значимых соматических заболеваний, при этом степень влияния этой патологии на репродуктивную функцию остается малоизученной вследствие различия подходов и интересов в исходе заболевания у соответствующего медицинского специалиста и отсутствием необходимого опыта и знаний у гинеколога [75,122,133]. Так, по данным разных исследователей, у 53,1% женщин с невынашиванием в анамнезе были отмечены экстрагенитальные заболевания [99, 147]. Продемонстрировано, что до 30% женщин с ПНБ в анамнезе имеют патологию сердечно-сосудистой системы (ССС), при этом у 20% из них отмечаются заболевания сосудов – варикозная болезнь (недостаточность венозных клапанов, а также нарушения в системе гемостаза), у остальных – гипертоническая болезнь, врожденные и приобретенные пороки сердца.

В структуре сопутствующих заболеваний у пациенток с ПНБ 26% составляет эндокринная патология (сахарный диабет и другие нарушения углеводного обмена, заболевания щитовидной железы, в основном, субклинический гипотиреоз). Заболевания мочевыделительной системы отмечены у половины женщин с ПНБ, причем хронический пиелонефрит практически у каждой третьей женщины сочетается с наличием мочекаменной болезни. Частота встречаемости заболеваний мочевого пузыря (хронический цистит, гиперактивный мочевой пузырь) составляет 15%, болезней органов дыхания (бронхит, трахеит, пневмония) – 13% [22].

Довольно распространенной патологией среди женщин, страдающих ПНБ, является вегето-сосудистая дистония по гипотоническому типу (13,9%) [119]. Также при ПНБ выявляется широкий спектр гастроэнтерологической патологии: ХГ, различные формы холецистита, язвенная болезнь желудка и язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК), дисбактериоз кишечника. По данным разных авторов от 24,8% до 44% женщин с ПНБ страдают хроническими заболеваниями ЖКТ [22, 75, 113, 116, 118, 119]. В то же

время можно отметить, что механизмы влияния каждого из этих заболеваний на ПНБ в отечественной и зарубежной литературе освещены недостаточно.

1.2.1 Роль хронических заболеваний гепатобилиарной системы в генезе привычного невынашивания беременности

Целый ряд исследований посвящен взаимосвязи ПНБ и заболеваний гепатобилиарной системы. По данным Ю.П. Вдовиченко (2006 г.), частота патологии гепатобилиарной системы у женщин с ПНБ составляет до 12% (ХНХ, хронический гепатит невирусной этиологии) [14]. По данным В.Ф. Нагорной и соавт. (2006), заболевания печени и билиарного тракта у пациенток с ПНБ наблюдаются в 3% от общего числа женщин с соматическими заболеваниями [75]. Согласно результатам исследования, проведенного на базе Луганского государственного медицинского университета, у 53,5% из 129 женщин, страдающих ПНБ, была установлена хроническая патология гепатобилиарной системы: неалкогольный стеатогепатит – у 28, ХНХ – у 43, стеатоз печени – у 22, дискинезия желчевыводящих путей – у 37 женщин. Нередко у этих пациенток гепатобилиарная патология сочеталась с нейровегетативной дисфункцией. Также отмечено частое сочетание неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и ХНХ. Из особенностей следует отметить, что в данной когорте пациенток, в основном, регистрировался гипертонически-гиперкинетический вариант дискинезии желчного пузыря и желчевыводящих путей. Более половины обследованных пациенток – 71 (55,0%) предъявляли жалобы на выраженный болевой синдром и чувство тяжести и дискомфорта в области правого подреберья. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости были обнаружены признаки, характерные для хронической патологии гепатобилиарной системы: умеренное увеличение размеров печени, преимущественно за счет правой доли, а также повышенная или неравномерная ее эхогенность [14, 57].

По современным представлениям НАЖБП расценивается как печеночная манифестация метаболического синдрома (МС) [45, 77, 95, 132, 140, 175, 182], критерии которого разработаны в 2007 году Международной федерацией диабета [95, 174] и Российским медицинским обществом по артериальной гипертензии и профильной комиссией по кардиологии в 2013 году.

Составляющими компонентами МС являются: висцеральное (абдоминальное) ожирение, инсулинорезистентность, артериальная гипертензия и атерогенная дислипидемия. Современные исследования позволили относить к МС также НАЖБП, стеатоз поджелудочной железы, гиперурикемию, микроальбуминурию, гиперандрогению у женщин, гиперлептинемию, лептино-резистентность, гипертрофию миокарда, повышение уровня свободных жирных кислот в крови, синдром обструктивного апноэ сна, активизацию симпатической нервной системы, эндотелиальную дисфункцию, оксидативный стресс, провоспалительный статус, протромботический статус: повышение содержания фибриногена в крови, увеличение адгезивной и агрегационной способности тромбоцитов, повышение активности ингибитора активатора плазминогена-1 (РАI-1) [8, 69, 95, 209, 213]. Поэтому наличие НАЖБП может быть ранним маркером соматического и репродуктивного неблагополучия при латентном и/или субклиническом течении других заболеваний или проявлений МС.

МС связан с различными осложнениями беременности, привычным невынашиванием, внутриутробной гибелью плода [97, 100, 105, 209]. Патогенетические механизмы развития НАЖБП и МС играют существенную роль в формировании ПНБ. Так, для НАЖБП и МС типичен хронический воспалительный процесс с повышенным уровнем интерлейкинов (ИЛ)-6, ИЛ-8 и фактора некроза опухоли α (ФНО) [41]. В ряде работ было показано, что у пациенток с МС имели место полиморфизмы провоспалительных цитокинов (IL-1b -31T/C, CD46 5032 C/G, IL-6 -174 G/C, TNF- α -308G/A), что сочеталось с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов (IL-1b, IL-6, VCAM-1, С4 и sE-селектина) [175, 182]. Известно, что при высоких уровнях экспрессии

данных провоспалительных цитокинов реализуется не только прямое эмбриотоксическое действие, но и происходит изменение нормального иммунного ответа матери на инвазию трофобласта с Th 2 типа на преобладание Th 1 типа с проявлением высокой цитотоксичности в отношении эмбриональных тканей [63, 107, 121, 143]. Согласно исследованиям Н.А. Илизаровой (2009 г.), ПНБ, особенно в 1-м триместре, характеризуется повышением концентрации провоспалительных цитокинов и сдвигом баланса в системе «про- и антиоксиданты» в сторону оксидативного стресса, что создает неблагоприятный фон для инициации, развития и пролонгирования беременности [43]. Примечательно, что именно оксидативный стресс рассматривается как «первый удар» в теории развития НАЖБП при МС [186, 187, 188].

При ПНБ продукты перекисного окисления липидов обуславливают каскад деструктивных изменений в клеточных мембранах эндометрия и, при условии неадекватности и/или недостаточности антиоксидантной системы, формируют иммунную агрессию в отношении трофобласта [185, 198]. К тому же изменения цитокинового статуса могут способствовать реализации наследственной или приобретенной тромбофилии [20, 21]. По данным целого ряда исследователей оксидативный стресс играет важную роль в экспрессии PAI-1, отвечающего за процесс имплантации плодного яйца, а, кроме того, является независимым фактором тромбофилии, что может также увеличивать риски развития ПНБ [65, 69, 82, 145, 148].

При беременности на фоне НАЖБП и МС часто выявляется генетическая форма гипофибринолиза в результате полиморфизма генов PAI-1 «675 4G/5G», АПФ (I/D), t-РА и фибриногена, гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), что может приводить к гипергомоцистеинемии, оказывающей эндотелиотоксический эффект, а также способствует развитию атеросклероза. У женщин с МС достаточно часто обнаруживаются циркулирующие АФА, что способствует реализации тромбофилии и, как следствие, ПНБ [64,69,89].

Известный факт, что во время беременности повышается нагрузка на печень в связи с необходимостью обезвреживания продуктов жизнедеятельности плода, мобилизации энергетических ресурсов, а также необходимостью усиления обменных процессов, что может приводить к нарушению функции органа, а также обострению хронических заболеваний печени, желчевыводящих путей [51, 120] и манифестации МС [54]. Формируется, так называемый, «порочный круг» патогенеза. Метаболическая дисфункция при беременности, по мнению Н.А. Илизаровой (2009 г.), служит отражением синдрома регенераторно-пластической недостаточности, проявляющегося снижением регенераторных реакций клеточных популяций эндометрия, уменьшением числа белок-синтезирующих цитоплазматических органелл, отсутствием систем внутриядерных канальцев в эпителиоцитах со снижением их секреторной активности, экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону, приводящего к ПНБ [43].

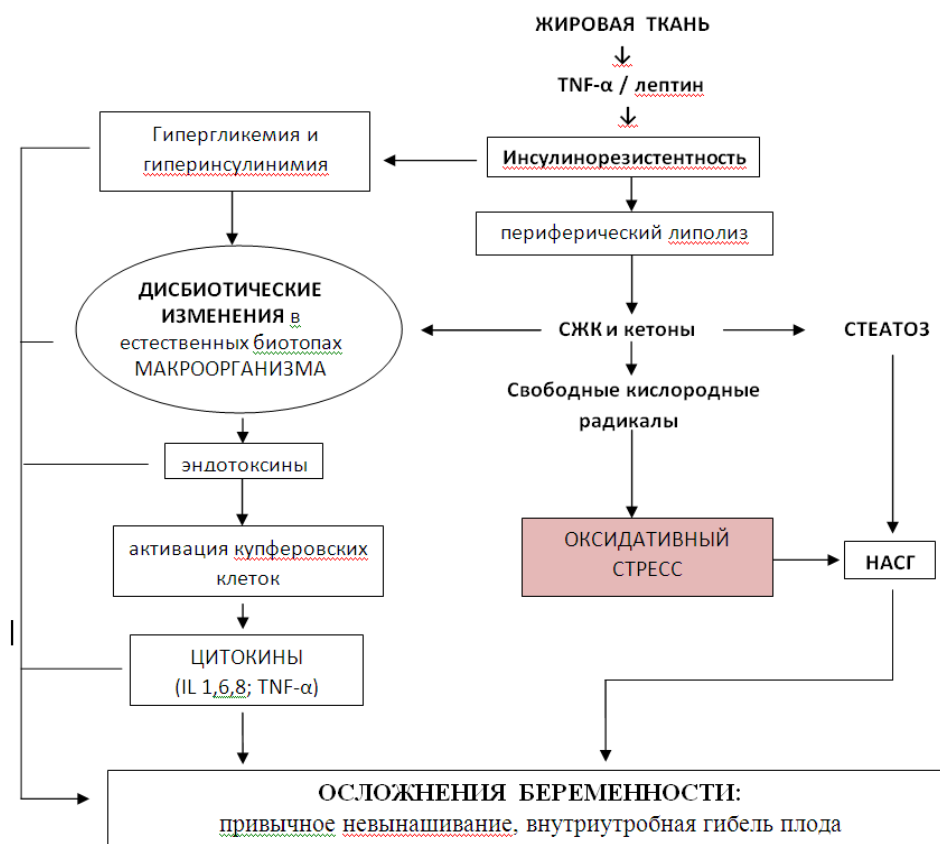


Рисунок 1 - Патологические механизмы взаимосвязи патологии гепатобилиарной системы и осложнений беременности

Таким образом, хронические заболевания печени, приводящие к нарушению ее дезинтоксикационной и белок-синтезирующей функции, и, как следствие, метаболическим нарушениям, являются одной из причин ПНБ в первом триместре беременности. Это обусловлено высокой чувствительностью плодного яйца на эмбриональной стадии развития к эндогенным повреждающим факторам [35, 43, 108, 109, 136, 172].

1.2.2 Роль хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта в генезе привычного невынашивания беременности

Японскими учеными была выявлена взаимосвязь между ПНБ у женщин с ожирением и сердечно-сосудистыми заболеваниями, язвенной болезнью желудка, целиакией и ХГ [195]. Однако механизмы этой взаимосвязи до конца не изучены. Имеются данные, что при заболеваниях желудка происходят изменения гормональной функции яичников, которые развиваются у большинства женщин и протекают по типу недостаточности лютеиновой фазы, являющейся значимым фактором риска ПНБ. В то же время, функция кислотообразования в желудке напрямую связана с функцией яичников - так во II фазу менструального цикла дебит соляной кислоты снижается, а в период роста фолликулов увеличивается [73, 74].

Имеются также данные, свидетельствующие о том, что ХГ и язвенная болезнь желудка и ЯБДПК, ассоциированные с инфекцией *Helicobacter pylori* (НР), вызывают нарушения детородной функции посредством молекулярной мимикрии между антигенами бактерии и клетками репродуктивной системы. Ряд работ отечественных авторов посвящен изучению роли НР в развитии ПНБ [13, 124]: в одном исследовании было изучено 50 пациенток, в анамнезе у которых отмечено более 2 самопроизвольных выкидышей, и идентичная по возрасту и социальному положению группа контроля. У женщин с ПНБ НР выявлялся достоверно чаще, чем в группе контроля (46% и 28% соответственно, $p < 0,05$). При этом *Cag A+* штаммы среди инфицированных женщин

с ПНБ встречались почти в два раза чаще в контрольной группе (65% и 35% соответственно). Также у всех женщин с ПНБ в фолликулярной жидкости определялись специфические антитела к НР [13, 124].

В настоящее время дискутируются положения о том, что атрофический гастрит, в частности, именно аутоиммунный атрофический гастрит тела и дна желудка не ассоциируется с НР – инфекцией [80]. Научные работы, выполненные в Финляндии и Италии, продемонстрировали, что инфекция НР – сопутствующий или главный этиологический фактор атрофического гастрита тела/дна желудка и в настоящее время НР – инфекция серологически определяется в 70-80% случаев атрофического гастрита [80].

Начало аутоиммунного гастрита наблюдается уже у детей, достигая в детородном возрасте 50% в структуре ХГ [80], что придает особую актуальность этой патологии в связи с проблемой ПНБ. При атрофическом фундальном гастрите нарушается секреция внутреннего фактора Касла, дефицит которого приводит к нарушению нормальной абсорбции витамина В12 в тонкой кишке [179]. Дефицит витамина В12 часто ассоциируется с гипергомоцистеинемией (сывороточный гомоцистеин >15 пмоль/л) [38]. К настоящему времени накоплено достаточно данных, свидетельствующих о связи различных форм невынашивания беременности с гипергомоцистеинемией [62, 67, 128, 139]. При гипергомоцистеинемии наблюдается активация всех компонентов и звеньев системы гемостаза: сосудистой стенки, тромбоцитарного звена (повышается адгезия и агрегация тромбоцитов) и плазменно-коагуляционного звена (усиливается выработка макрофагами тканевого фактора, угнетается синтез тромбомодулина, снижается активность ангиотензина III) [67, 83, 96]. Именно гиперкоагуляционные изменения в кровотоке считаются одним из факторов риска реализации привычной потери плода при гипергомоцистеинемии за счет нарушения процессов инвазии трофобласта в слизистую оболочку матки или, в зависимости от сроков репродуктивных потерь, формирования полноценного маточно-плацентарного кровотока [67].

В современной мировой литературе гомоцистеин называют независимым фактором риска тромбоваскулярной болезни, при этом риск прогрессивно увеличивается при уровне циркулирующего в крови гомоцистеина свыше 8-10 мкмоль/л [38, 160]. Не исключено, что аутоиммунный гастрит ассоциирован как с эндокринными, так и с аутоиммунными причинами ПНБ, поскольку он часто сочетается с другими заболеваниями, ассоциированными с аутоиммунной агрессией – целиакией, аутоиммунным тиреоидитом, аутоиммунным оофоритом, недостаточностью коры надпочечников, сахарным диабетом и др., что позволяет рассматривать данную патологию как составную часть аутоиммунного полиэндокринного синдрома [19,94].

1.2.3. Роль заболеваний кишечника в генезе привычного невынашивания беременности

Среди аутоиммунных заболеваний ЖКТ наиболее изучена взаимосвязь целиакии и ПНБ [118, 151, 184, 199]. Сегодня известно, что целиакия – это широко распространённое генетически детерминированное аутоиммунное заболевание, при котором имеется стойкая непереносимость глютена, при этом развивается атрофия слизистой оболочки тонкой кишки и формируется обусловленный этим синдром мальабсорбции [94].

По данным зарубежных исследователей целиакия встречается в популяции с частотой 1: 3000 и даже 1:1000, а среди групп высокого риска 1:300 и даже 1:100 [142,190,194,210]. Наследственную предрасположенность к целиакии подтверждает частота ее распространенности среди близких родственников пациента, которая составляет 2–12%. Следует отметить гендерную предрасположенность: среди всех больных глютеновой энтеропатией преобладают женщины, удельный вес которых достигает почти 80% [129], а соотношение явных и скрытых форм при целиакии соответствует отношению 1:6. При длительном персистировании недиагностированной целиакии, кроме поражений ЖКТ, отмечаются симптомы поражения других органов и систем:

тиреоидит, сахарный диабет 1 типа, ревматоидный артрит, аутоиммунный гастрит, язвы кишечника, недостаточность надпочечников, стоматиты, что подтверждается многочисленными исследованиями [94, 118]. В том числе, развиваются осложнения, влияющие на качество репродуктивного здоровья: бесплодие, ПНБ, патология беременности, преждевременные роды, преэклампсия, [158, 166, 184, 192, 193, 201, 205, 214].

При целиакии предполагается аутоиммунный механизм поражения различных эндокринных органов-мишеней, что в том числе может быть причиной ПНБ. В последние годы появился ряд клинических наблюдений и исследований, посвященных выяснению целесообразности скрининга пациенток с патологией репродуктивной системы на данное заболевание [151, 199]. Например, в результате обследования 217 женщин с ПНБ, наблюдавшихся в Научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова совместно с ЦНИИ гастроэнтерологии, установлено, что целиакия встречается в 4,1% среди женщин с ПНБ, что достоверно превышает популяционные значения – 0,6%. Назначение аглютеновой диеты больным, имеющим репродуктивные нарушения, способствовало восстановлению репродуктивной функции и благоприятному исходу беременности [118].

СРК является наиболее часто диагностируемой патологией ЖКТ среди женщин репродуктивного возраста. По данным В.А. Алешкина и соавт. (2015) у каждой четвертой женщины с ПНБ диагностируются заболевания ЖКТ, в том числе СРК с преобладанием запоров (20,6%) [72].

Проведенное в Великобритании ретроспективное исследование, в которое вошли выбранные путем случайной выборки (с 1 января 1990 года до 31 декабря 2008 года) 100000 беременных, показало, что 26543 женщин имели диагноз СРК, установленный до наступления беременности. При этом продемонстрировано, что данное заболевание увеличивает риск ПНБ и внематочной беременности. Среди обследованных женщин с диагнозом СРК, установленным до беременности, 6578 (6,6 % от общей популяции и 24,8% от женщин с СРК) имели самопроизвольный выкидыш, у 741 (0,74% от об-

щей популяции и 2,8% от женщин с СРК) – внематочную беременность [181].

Несмотря на то, что на протяжении последних 15 лет проблема СРК интенсивно изучается, данные о роли воспаления и микробиоты в развитии заболевания по-прежнему противоречивы. Неоднократно выдвигалась гипотеза о связи синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) и СРК, так как СИБР представляет собой патологическую бактериальную колонизацию тонкой кишки более 10^5 /мл со сдвигом бактериального спектра в сторону грамотрицательных и анаэробных штаммов [72].

В исследованиях, проведенных М. Pimentel и соавт. (2002, 2003) у 84% больных СРК было выявлено наличие СИБР против 20% у здоровых добровольцев, составивших контрольную группу [1]. Признаки СИБР сопровождаются изменением фекальной микробиоты, которые характеризуется снижением облигатной микрофлоры и наличием УПФ. Согласно данным Е. Malinen и соавт. (2005), различия качественного состава микробиоты зависят от варианта течения заболевания: в частности, отмечается уменьшение количества *Lactobacillus* при диарейном варианте и увеличение количества *Veillonella* при варианте СРК с преобладанием запоров [1].

Ряд исследователей предполагают общие закономерности между механизмом развития ПНБ и нарушениями кишечного микробиоценоза. Так, дисбиотические нарушения, характеризующиеся качественными и количественными изменениями нормоценоза кишечника, были выявлены бактериологическим методом Е.А. Воропаевой и В.А. Алёшкиным (2008) у 20 беременных с ПНБ и 26 здоровых беременных [17]. По данным авторов частота встречаемости *Escherichia coli* со слабовыраженными ферментативными свойствами и клебсиелл была достоверно выше ($p < 0,05$) у беременных с ПНБ по сравнению с контрольной группой. Наряду с высокой частотой встречаемости установлен и более широкий спектр ассоциаций УПФ в группе беременных с ПНБ. Проведенный анализ показал, что у беременных с ПНБ частота обнаружения гемолизующей *Escherichia coli*, энтерококков, кластри-

дий была достоверно выше ($p < 0,05$), чем в контрольной группе. Одним из наиболее характерных показателей изменения микробиоты кишечника является уменьшение общего количества *Escherichia coli* с нормальными ферментативными свойствами, которая выявлена у 69,2% беременных с ПНБ, что достоверно ниже ($p < 0,05$), чем в группе контроля – у 90% беременных, а также повышение частоты выявления *Escherichia coli* с атипичными свойствами (гемолизирующая *Escherichia coli* выявлена в 11,5% случаев, со слабыми ферментативными свойствами – в 3,8% случаев). Кроме того, у каждой третьей пациентки с ПНБ содержание *Escherichia coli* с нормальными ферментативными свойствами было менее $6 \lg \text{КОЕ/г}$, в то время как в группе контроля у 85% женщин содержание ее было более $8 \lg \text{КОЕ/г}$. Отмечено также достоверное ($p < 0,05$) снижение числа бифидобактерий и лактобацилл – 73,1% и 69,2%, и в группе контроля – 60% и 90% соответственно. Интенсивность колонизации в группах для бифидобактерий составила $8,0 \pm 0,5 \text{ Lg KOE/г}$, $7,5 \pm 0,3 \text{ Lg KOE/г}$ и $8,7 \pm 1,2 \text{ Lg KOE/г}$ соответственно; для лактобактерий – $5,0 \pm 0,4 \text{ Lg KOE/г}$, $4,7 \pm 0,2 \text{ Lg KOE/г}$ и $5,7 \pm 0,5 \text{ Lg KOE/г}$ соответственно. В группе беременных с ПНБ в 25% случаев концентрация бифидобактерий была менее $7,0 \text{ Lg KOE/г}$, а лактобацилл – менее $4,0 \text{ Lg KOE/г}$ [17].

Представители нормальной микробиоты кишечника, обладая сродством к рецепторам энтеро-и колоноцитов, адгезируя с ними, тем самым уменьшают потенциал патогенного воздействия на слизистую кишечника со стороны УПФ. На фоне дефицита защитных компонентов кишечной микробиоты обнаружены различные виды аэробных (стафилококки, стрептококки) и анаэробных (кlostридии, пептострептококки) микроорганизмов, а также наличие их ассоциаций. Средняя частота встречаемости представителей УПФ в основной группе была достоверно выше ($p < 0,05$), чем в контрольной группе, и составляла 15%, против 8,2% случаев при нормальной интенсивности колонизации, составляющей в среднем $4,3 \pm 0,3 \lg \text{КОЕ/г}$ у здоровых беременных в контрольной группе, и в повышенной концентрации, составляющей в среднем $5,7 \pm 0,5 \lg \text{КОЕ/г}$ у беременных с ПНБ. Микробный пейзаж

слизистой оболочки кишечника у 77,3% беременных с ПНБ был представлен 4-6 компонентными ассоциациями УПФ, а в контрольной группе только в 30% случаев. К сожалению, большинство исследований были выполнены с использованием культурального метода, что делает особенно актуальным применение современных методов диагностики кишечного дисбиоза. С помощью новых методов оценки микробиоты установлено, что ЖКТ взрослого человека содержит 1800 родов и 15000-36000 видов бактерий, из которых доминирующими классами являются Bacteroidetes и Firmicutes: они составляют более 90% всех бактерий [70, 71]. Однако нозоспецифичность изменений кишечной микробиоты при ПНБ не описана и находится, как и при многих соматических заболеваниях, на этапе накопления научных знаний.

Таким образом, по данным зарубежных и отечественных источников у беременных с ПНБ обнаружены более явные дисбиотические нарушения, характеризующиеся качественными и количественными изменениями нормоценоза кишечника, которые могут сопровождать различные заболевания ЖКТ. Лишь у 4,3% беременных с ПНБ обнаружен нормоценоз, в 34,1% случаев же был выявлен дисбактериоз кишечника 3 степени. В то же время остается невыясненным механизм дисбиотических влияний биотопа кишечника на ПНБ. Возможные механизмы влияния могут быть связаны с метаболической активностью кишечной микробиоты, продукцией кининов, влияющих на моторную функцию гладкой мускулатуры, секрецией медиаторов воспаления [72], а также сочетанием дисбиоза кишечника с урогенитальными инфекциями и/или нарушением урогенитального микробиоценоза [36, 72, 90, 98, 202].

1.3 Роль инфекционно-воспалительного фактора в патогенезе привычного невынашивания беременности

На сегодняшний день ведущее место в структуре причин ПНБ закономерно отводится инфекционному фактору [5, 10, 59, 60, 61, 176, 211]. ПНБ

может быть сопряжено с воспалительными заболеваниями органов дыхания, ЖКТ, мочевыделительной системы, а также непосредственно инфекциями генитального тракта (неспецифический вагинит, ИППП, БВ) [36, 130, 202].

Распространенность ИППП – явление, имеющее как минимум определенное социально-экономическое значение. Медийно-информационное окружение, прогрессирующая урбанизация с формированием субкультур мегаполиса, увеличение числа иммунодефицитных состояний, бесконтрольное применение антибактериальных препаратов и другие демографические, экономические, медицинские факторы способствуют резкому росту числа больных, страдающих заболеваниями, передаваемыми половым путем [141].

Инфекционно-воспалительные заболевания лидируют в структуре гинекологической заболеваемости. Наряду с увеличивающейся частотой встречаемости возбудителей ИППП, возрастает удельный вес латентно протекающих инфекционных заболеваний, вызванных УПФ, а также микоплазмами и хламидиями [53, 141]. В последние годы отмечается неуклонный рост урогенитальных инфекций среди женщин во всем мире: хламидийная, гонококковая, микоплазменная, уреоплазменная инфекции, а также персистенция вирусов Коксаки А и В, герпеса, цитомегаловируса (ЦМВ), вируса папилломы человека [61, 183, 200].

По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируются более 300 млн. урогенитальных инфекций, 200 млн. больных гонорейной инфекцией, 250 млн. – трихомониазом, 250 млн. – хламидийной инфекцией, 100 млн. – микоплазменной инфекцией урогенитального тракта, при этом 30% из них составляют лица моложе 25 лет [53]. Мета-анализ 12 крупных исследований в популяции беременных женщин (9 проспективных и 3 ретроспективных) общей емкостью 21 262 наблюдения продемонстрировал роль хламидийной инфекции в акушерской и неонатальной патологии, которая увеличивает относительный риск ПГБ и преждевременных родов [90, 200].

Микоплазменная инфекция является одной из самых распространенных ИППП. Так, по данным разных авторов, на её долю приходится от 10 до 50%

среди всех ИППП [53]. Возросший интерес к этой группе инфекций обусловлен более подробным изучением клинико-патогенетических особенностей действия микоплазм, их влияния на репродуктивную, менструальную, половую функции женского организма, что определяет высокую социальную значимость данной проблемы. Опубликовано достаточное количество работ, свидетельствующих о широкой распространенности микоплазменной инфекции при имеющихся хламидийных, трихомонадных, гонококковых поражениях мочеполового тракта, острых и хронических воспалениях женской генитальной сферы неуточненной этиологии, патологии беременности и плода [53, 58, 59, 60].

Крайне интересным представляется выполненное в США исследование PEACH. В нем приняли участие 13 центров и 808 пациенток, у которых перед началом лечения воспалительных заболеваний органов малого таза, согласно протоколу CDC (Centers for Disease Control and Prevention, Центр по контролю и профилактике заболеваний), была выполнена биопсия эндометрия, и материал был подвергнут криоконсервации. Пациентки находились под наблюдением в течение 3 лет. Если они демонстрировали бесплодие, внематочную беременность, синдром тазовой боли, образцы эндометрия размораживались и исследовались методом ПЦР на наличие инфекционных агентов. При этом в 14% случаев была идентифицирована *Mycoplasma genitalium*. По итогам исследования С. Haggerty и соавт. (2008) был сделан вывод о том, что наличие данного возбудителя в эндометрии повышает риск развития эндометрита в 13 раз [168].

Ureaplasmaurealyticum признана одним из ведущих возбудителей воспалительных заболеваний репродуктивной системы у женщин (цервицитов, эндометритов, сальпингоофоритов, хориоамнионитов) и неонатальных инфекций. У 46% женщин репродуктивного возраста выявляют *Ureaplasmaurealyticum*, а при наличии хронического воспалительного процесса в различных отделах уrogenитального тракта - у 70%. Патогенный потенциал хламидий и урезплазм определяется их концентрацией в организме, наличием дру-

гих, в том числе патогенных бактерий и вирусов (гонококки, трихомонады, хламидии, микоплазмы, вирусы простого герпеса (ВПГ) 1 и 2 типов, ЦМВ др.), а также изменением физиологического, иммунного и эндокринного статуса, соматическими заболеваниями и др. По данным литературы, у больных, страдающих хроническими воспалительными процессами урогенитального тракта, во влагалище чаще обнаруживают стафилококк (15%); стафилококк в ассоциации с *Escherichia coli* (11,7%); энтерококки (7,2%); ВПГ (20,5%); хламидии (15%); микоплазмы (6,1%); уреаплазмы (6,6%); гарднереллы (12,5%) [58, 59].

Клиническая картина урогенитальных инфекций, вызванных представителями УПФ, характеризуется латентным, малосимптомным течением, отсутствием специфических клинических симптомов, склонностью к хронизации и многоочаговостью инфицирования, что неизбежно приводит к поздней обращаемости, нередко уже на стадии развития осложнений со стороны органов репродуктивной системы. Следует отметить, что этиологическая структура данных заболеваний представлена ассоциацией нескольких микроорганизмов. Однако механизм прерывания беременности при самопроизвольном аборте инфекционной природы недостаточно ясен. В основе патогенеза самопроизвольного выкидыша лежит непосредственное действие патогенного агента на плод, приводящее к его гибели. С другой стороны, инфекционные агенты являются триггером преждевременного прерывания беременности через активацию цитокинового каскада. Например, секреция фосфолипазы увеличивает продукцию простагландинов из арахидоновой кислоты в тканях матки, а бактериальные эндотоксины, также как липополисахариды, действуя на макрофаги в плодных оболочках, стимулируют выработку простагландинов и запускают каскад провоспалительных цитокинов. Длительное персистирование инфекции приводит к аутоагрессии и индукции субклинического воспаления эндометрия, иммунопатологическому процессу в мукозальном отделе иммунной системы, расположенной в слизистой оболочке матки. Повреждающее действие инфекционного агента особенно вирусной

природы также может приводить к хромосомным аномалиям, что является причиной самопроизвольных выкидышей в первом триместре беременности. Инфицирование генитального тракта беременной приводит к усилению синтеза простагландинов тканью плаценты, что может индуцировать преждевременные роды [116].

Есть сведения, что повышение частоты преждевременного прерывания беременности во II и III триместрах связано с БВ, но эта закономерность для самопроизвольного аборта I триместра не обнаружена [56, 156, 157, 167]. По некоторым данным, в анамнезе у 62,5% беременных с ПНБ зафиксировано наличие специфических антител к ЦМВ [156, 204]. Персистенция ЦМВ нарушает процесс инвазии и развития трофобласта, оказывает прямое и опосредованное эмбриотоксическое действие, что в конечном итоге заканчивается самопроизвольным выкидышем [120].

У обследованных женщин с инфекционным генезом ПНБ среди представителей УПФ ведущими возбудителями инфекционно-воспалительного процесса уrogenитального тракта являлись следующие: грибы рода *Candida* (13,0%), энтерококки (13,0%), *Escherichia coli* (13,0%) и лептострептококки (21,7%) просветной области и в пристеночной области - 8,7%, 8,7%, 8,7% и 17,4% случаев соответственно. С меньшей частотой выявляли золотистый, эпидермальный и сапрофитный стафилококки, коринебактерии, эубактерии и α -гемолитический стрептококк, частота выявляемости которых колебалась от 4,4 до 8,7% случаев в просветной и пристеночной областях. Интенсивность колонизации просветной и пристеночной областей влагалища УПФ находилась в пределах $4,8 \pm 0,2 - 6,0 \pm 0,3$ Lg КОЕ/г [17]. Следует отметить, что практически все микроорганизмы, колонизирующие влагалище, при создании условий для восходящей инфекции, могут принимать участие в развитии воспалительного процесса [72].

1.3.1 Таксономические группы микроорганизмов, имеющие медицинское значение в репродуктологии

Понятие нормальной микробиоты разных отделов генитального тракта находится на этапе накопления и систематизации научных знаний. Список репродуктивно значимых инфекций, являющихся причиной бесплодия и ПНБ, открыт для пополнения новыми таксономическими группами микроорганизмов. Комменсалистические взаимоотношения между микро- и макроорганизмом могут трансформироваться не только в острое, но и субклиническое воспаление. Сегодня мировое научное сообщество ставит перед собой цель определиться с выбором таксономических групп микроорганизмов, нарушающих гомеостаз того или иного органа, в том числе и репродуктивного, что клинически представляет болезнь [4].

Микробиологи всего мира накапливают изоляты нуклеиновых кислот, не принадлежащие к известным в настоящее время таксономическим единицам, получившим название патогенов, ассоциированных с заболеваниями человека или изолятов, ассоциированных с инфекциями человека [196].

На современном этапе исследований влагалищную микроэкосистему можно охарактеризовать как весьма динамичную и многокомпонентную по видовому составу. У женщин репродуктивного возраста помимо лактобацилл, чья доля в норме составляет более 80%, могут обнаруживаться факультативно-анаэробные микроорганизмы: *Enterobacterium spp.*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* (являются компонентами нормальной флоры), которые могут быть этиологической причиной неспецифического вагинита и БВ; облигатно-анаэробные микроорганизмы: *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia*, *Porphyromonas spp.* (входят в состав нормальной микрофлоры урогенитального тракта и полости рта), *Eubacterium spp.* (один из основных обитателей кишечника), *Sneathia spp.*, *Leptotrichia spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Megasphaera spp.*, *Veilonella spp.*, *Dialister spp.*, *Lachnobacterium spp.*, *Clostridium spp.* (нормальные обитатели кишечника), *Mobiluncus spp.*,

Corynebacterium spp., *Peptostreptococcus spp.*, *Atopobium vaginae* – имеют этиологическое значение в развитии БВ; микоплазмы: *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma spp.* (условные патогены); грибы: *Candida spp.* (условно-патогенные грибы)[36].

Дисбиоз влагалища представляет собой нарушение количественно-качественных взаимоотношений резидентных микроорганизмов: сапрофитных и условнопатогенных, населяющих влагалище в норме, степень выраженности которых варьируется от бессимптомного носительства до выраженных клинических симптомов. Такие заболевания, как БВ, урогенитальный кандидоз, а также заболевания, вызванные микоплазменной инфекцией, могут являться частными проявлениями дисбиоза. Медицинские представления о том, что полость матки – стерильный компартмент верхних отделов генитального тракта – больше не имеет права на существование. Более того, в исследовании А. Swidsinski, Н. Verstraelen, V. Loening-Baucke и соавт. (2008) продемонстрирована колонизация микроорганизмами с образованием биопленок не только эндометрия, но и эпителия маточных труб [153].

В 2013 г. на XX Всемирном конгрессе ISSTD (14-м IUSTI) американские коллеги доложили новые результаты анализа микробных изолятов, полученных из тканей эндометрия при подтвержденном ХЭ и при неизменном эндометрии [171].

Сегодня трудно отрицать тот факт, что именно микробные агенты выступают триггером, запускающим механизмы иммунного, гормонального, гемостазиологического дисбаланса, который нарушает нормальное функционирование ткани эндометрия. Одним из ключевых моментов, проливающих свет на то, почему присутствие инфекционного агента в полости матки далеко не у всех пациенток приводит к развитию воспалительной реакции, является признание двух разных событий: контаминация полости матки микроорганизмами и их инвазия в строму эндометрия [165].

1.3.2 Хронический эндометрит как причина привычного невынашивания беременности

ХЭ как нозологическая форма впервые выделен в Международной статистической классификации болезней, травм и причин смерти 9-го пересмотра в 1975 г. и, безусловно, фигурирует как отдельная нозологическая форма в Международной классификации болезней 10-го пересмотра. На Международном конгрессе в Барселоне в 2007 г. было решено ставить диагноз и лечить ХЭ у всех женщин, перенесших хотя бы одну неразвивающуюся беременность. Среди пациенток с диагнозом «бесплодие», длительно и неудачно леченных всеми доступными методами, включая вспомогательные репродуктивные технологии, ХЭ диагностируется в 60% случаев [91].

В новой классификации причин патологических маточных кровотечений FIGO PALM-COEIN патология эндометрия инфекционного генеза является одной из причин аномального маточного кровотечения [189]. В строме полипа эндометрия определяются клетки – маркеры воспаления. У 90% пациенток с диагностированными микрополипами эндометрия ХЭ подтверждается гистологически [155]. В 2012 г. опубликовано исследование, которое продемонстрировало, что контаминированный эндометрий при наличии верифицированного субклинического воспаления является причиной, приводящей к снижению фертильности [211]. Это исследование было экономически обосновано тем фактом, что в США страдают бесплодием 7 млн. женщин репродуктивного возраста, а затраты на лечение составляют 12 тыс. долларов на один цикл экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Исследования прошлых лет, выполненные, в том числе, и европейскими учеными, доказывают неоспоримое присутствие микробных агентов, контаминирующих полость матки у пациенток с диагнозом «бесплодие». В пилотном исследовании итальянских авторов из 2190 пациенток были отобраны 438 женщин с гистероскопическими признаками ХЭ, у 188 (42,9%) из которых имели место дисфункциональные маточные кровотечения, 163 (37,2%) –

бесплодие, 42 (9,6%) – эхографические признаки полипа эндометрия, 27 (6,2%) – субмукозная миома, 18 (4,1%) – подозрение на аномалии мочеполовой системы. Удельный вес инфекционных агентов, выявленных во влагалище и в эндометрии у пациенток с ХЭ, составил 58,0 и 73,1% соответственно по сравнению с 5,0 и 41,0% в группе сравнения (n=100; отношение шансов для эндометрия составило 51,5 при 95% ДИ от 19,6 до 95,9; p<0,000001). В эндометрии у пациенток основной группы были выявлены *Streptococcus spp.* (122 случая), *Enterococcus faecalis* (62 случая), *Escherichia coli* (50 случаев), *Ureaplasma spp.* (44 случая), *Staphylococcus spp.* (20 случаев), причем максимальная дискордантность наблюдалась в отношении стафилококковой, энтерококковой и хламидийной инфекций [153].

Е. Cicinelli и соавт. (2009) при обследовании пациенток с гистероскопическими признаками ХЭ выявили явную дискордантность в микробиологическом отделяемом из разных отделов генитального тракта (влагалище, цервикальный канал, полость матки). Диагноз ХЭ в основной группе (n=181), куда были отобраны пациентки с гистероскопическими признаками данного заболевания, был подтвержден гистологически в 92,8%, патогенные и/или условнопатогенные микроорганизмы выявлялись в 74,6%, тогда как в контрольной группе (n=100) гистологическое подтверждение ХЭ составило 6%, эндометриальные культуры были позитивны в 5% (отношение шансов составило 55,8 при 95% ДИ от 20,2 до 166,4; p<0,000001). Однако, конкордантность между отделяемым из канала шейки матки и эндометрием у пациенток основной группы для УПФ составила 48,3%, хламидийной – 100% и *Ureaplasma urealyticum* – 58,3%, конкордантность между отделяемым из влагалища и эндометрием для условнопатогенной микрофлоры составила 50,2%, хламидийной – 16,7% и *Ureaplasma urealyticum* – 48,8%. Причем выявление аэробных микроорганизмов (*Escherichia coli*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *E. faecalis*) в слизистой полости матки было значительно выше, чем в цервикальном канале и влагалище [154]. В более позднем и более емком (n=404) проспективном исследовании тех же авторов при выпол-

нении диагностической гистероскопии у пациенток без клинических проявлений проводилось изолированное бактериологическое исследование отделяемого из цервикального канала и эндометрия. Общая конкордантность между отделяемым из канала шейки матки и эндометрием составила всего лишь 33% в пользу эндометрия. Причем наиболее часто (в 69% всех позитивных случаев) в эндометрии выявлялась УПФ, в частности, стрептококки были выявлены в 27%, кишечная флора (*E. faecalis*, *Escherichia coli*) – 31% случаев, *Ureaplasma urealyticum* – 10%, *Mycoplasma spp.* – 0,2% [9]. В другом исследовании продемонстрирована колонизация микроорганизмами с образованием биопленок не только эндометрия, но даже и эпителия маточных труб [155].

В проспективном исследовании (2001-2007 гг.), направленном на изучение эндометрия у пациенток с повторными неудачными попытками ЭКО при условии наличия эмбрионов хорошего качества, была выполнена биопсия эндометрия до и после лечения антимикробными препаратами. Всем пациенткам, подвергавшимся биопсии эндометрия, было выполнено кариотипирование, определение уровня антифосфолипидных антител, гистероскопия, ультразвукография органов малого таза – при выявлении патологии пациенты в исследование не включались. При иммуногистохимическом исследовании биоптатов эндометрия на маркер плазматических клеток (CD138) у 33,3% пациенток был диагностирован ХЭ. Пациентки с верифицированным ХЭ получали терапию 1-й или 2-й линии, в зависимости от результатов повторной биопсии, благодаря чему процент наступления клинической беременности в следующем протоколе вспомогательных репродуктивных технологий составил 20% [176].

Используемые в широкой клинико-лабораторной практике маркеры ХЭ (CD16, CD20, CD56, CD138), бесспорно, имеют диагностическое и прогностическое значение, и именно их выявление является исторически обусловленным следствием достаточно высокой специфичности и высокой степени обоснованности использования в диагностике данной патологии. Однако, в

сущности, по причине непрекращающегося иммунопатологического процесса MALT-системы генитального тракта (MALT – mucosa-associated lymphoid tissue) при ХЭ фенотип эндометрия качественно меняется. Так, при сравнении профиля экспрессии 25 генов эндометрия, принимающих участие в воспалении, пролиферации, клеточной дифференцировке и апоптозе во время «окна имплантации», определяемых методом RT-PCR, при ХЭ отмечалась, с одной стороны, выраженная сверхэкспрессия IGFBP1 (Insulin-like growth factor-binding protein 1; $p=0,011$), BCL2 ($p=0,006$) и BAX ($p=0,011$), с другой стороны - выраженная даун-регуляция интерлейкина (ИЛ)-11 ($p=0,001$), CCL4 ($p=0,016$), IGF1 ($p=0,001$) и CASP8 ($p=0,015$), что объясняет высокую частоту гиперпластических процессов и нарушение динамики имплантации, связанных с изменением рецептивных свойств эндометрия, у пациенток с ХЭ [163]. Учитывая дисбаланс цитокинового профиля с преобладанием провоспалительных цитокинов, делаются попытки валидизировать в качестве скрининговых неинвазивных методов диагностики ХЭ определение уровней ИЛ-6 и фактора некроза опухоли- α в менструальной крови [207].

В качестве примера, подтверждающего факт влияния микробного агента на экспрессию генов, в частности, транскрибирующихся в эндометрии во время окна имплантации, можно привести персистенцию *Escherichia coli* в эндометрии: данный микроорганизм является мощным триггером нарушения специфического профиля транскрипционной активности генов. В то же время известно, что количественный и качественный профиль вовлеченных в воспалительный ответ генов строго детерминирован. В эксперименте на селекционно выведенных кобылах, отличающихся разной чувствительностью к изучаемому микроорганизму, при инокуляции в эндометрий культуры *Escherichia coli* количественный профиль экспрессии провоспалительных (ИЛ-1b, ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли- α) и противовоспалительных (ИЛ-10, ИЛ-1RA) цитокинов в разных группах животных значительно отличался: разница в уровнях мРНК исследуемых генов достигала 2–20-кратных значений [150]. Как следствие, в результате персистирующего повреждения

эндометрия инфекционным агентом напрямую или посредством метаболитов возникают множественные вторичные морфофункциональные изменения, нарушающие циклическую биотрансформацию и рецептивность слизистой оболочки тела матки, что, очевидно, связано именно с изменением профиля генов [162].

В экспериментальной работе на культуре клеток стромы эндометрия было продемонстрировано, что при нокауте гена синдекана-1 (CD 138) значительно изменяется цитокиновый профиль клеток, из чего авторы сделали вывод, что синдекан-1 является кофактором для многих цитокинов и хемокинов, принимающих участие в хемокин-опосредованном ангиогенезе и имплантации эмбриона [178]. Таким образом, при ХЭ, вследствие сверхэкспрессии синдекана-1 развивается дисбаланс Т-клеточного иммунитета с преобладанием Th1-клона, что нарушает иммунологическую толерантность к трофобласту эмбриона [206].

Синдекан-1 как представитель семейства гепарансульфатпротеогликанов играет одну из решающих ролей в распространении от клетки к клетке вируса простого герпеса 1-го типа [178]. Одно из основных мест в новых стратегиях противогерпетической вирус-супрессивной терапии занимают именно протеогликановые рецепторы как мишени, воздействие на которые позволит предотвратить «линейное» распространение вируса в тропных тканях [138]. Таким образом, персистирующие микробные агенты в эндометрии изменяют уровень экспрессии иммуномодуляторных молекул, ответственных за функциональную полноценность иммунной системы, а гиперэкспрессия синдекана-1 (CD138) способствует изменению рецептивных свойств эндометрия, цитокинового профиля эндометрия, активации патологического ангиогенеза, супрессии эффекторного звена местного иммунитета и является благоприятным фактором для распространения и персистенции вирусной инфекции и, как следствие, приводит к развитию ХЭ вирусной этиологии.

В крупном исследовании японских ученых (n=597) у пациенток с повторными неудачными попытками ЭКО после лечения антибактериальными

препаратами происходила нормализация экспрессии матриксных металлопротеиназ 2-го и 9-го типов, отвечающих за инвазию трофобласта, что в последующем значительно повышало частоту наступления беременности в протоколах ЭКО (42% против 26% в группе сравнения) и снижало риск возникновения кровотечений в ранние сроки беременности (28,5% против 36,5% в группе сравнения) [212].

В работе J.Espinoza, O.Erez и R.Romero (2006), поддержанной грантом правительства США, авторы ставят принципиальный вопрос о необходимости назначения антибактериальной терапии в преконцепции у пациенток с преждевременными родами в анамнезе на основании трудностей в проведении микробиологических исследований эндометрия традиционными методами и ограниченности существующих микробиологических методов, а также потенциальных возможностей молекулярной микробиологии в изучении микробиома эндометрия с целью снижения репродуктивных потерь. Во время беременности происходят изменения вирулентности инфекционного агента (например, способность бактерии к высвобождению из биопленок), что может привести к реактивации инфекции и индукции преждевременных родов [165].

1.3.3 Современные представления о диагностике и лечении хронического эндометрита

«Золотым стандартом» диагностики ХЭ, рекомендованным CDC, является морфологическое исследование эндометрия, которое выполняется путем пайпель-биопсии. Вопрос об обязательном выявлении микробного агента не имеет положительного ответа, так как мировой опыт, включающий научные исследования с высоким уровнем доказательности, демонстрирует необходимость эмпирической терапии, основанной на минимальных клинических критериях. Превентивная антибактериальная терапия в преконцепции у па-

циенток с бесплодием, ПНБ является эффективным способом профилактики репродуктивных потерь [165].

Эмпирическая противомикробная терапия предполагает: эпидемиологические данные о возбудителе/возбудителях; данные о чувствительности возбудителя/возбудителей к назначаемому курсу противомикробной терапии; обоснованные положительные эффекты выбранного курса противомикробной терапии; применение достаточного курса и выбор оптимальных доз; использование оригинальных препаратов [176, 212].

В отличие от многих других антибиотиков, макролиды хорошо проникают в клетки и создают высокие концентрации в гранулоцитах, моноцитах, альвеолярных макрофагах, фибробластах. Их системному противовоспалительному действию придается большое значение. Воздействие макролидов на иммунную систему начинается с подавляющего влияния на миграцию и диапедез активированных бактериальными антигенами лейкоцитов в инфекционном очаге, благодаря чему уменьшается объем вовлеченных в воспаление тканей. В настоящее время это считается настолько значимым с клинической точки зрения, что создаются иммуотропные макролидные соединения (12-членные), вообще не проявляющие антимикробной активности, но при этом обладающие противовоспалительным эффектом [137].

В эксперименте 14-, 15-, 16-членные макролидные антибиотики демонстрируют иммуномодулирующие свойства: усиливают фагоцитарную активность перитонеальных макрофагов, в дозозависимой манере увеличивают секрецию ими ИЛ-12 и ИЛ-18, а также, что особенно значимо для имплантации эмбриона, активируют Th2-иммунный ответ за счет усиления секреции спленоцитами ИЛ-4. В некотором роде системное действие в отношении изменения адгезивных свойств клеток способно повлиять на адгезию патогенов и, следовательно, дальнейшую колонизацию тканей [191]. Также макролиды ингибируют активность ферментных систем некоторых инфекционных агентов, что сопровождается подавлением образования биопленок. Именно антибиопленочное действие обеспечивает клиническую эффективность макроли-

дов при хроническом воспалении [180]. Макролиды за счет прямого бактериостатического действия после селективной кумуляции также ингибируют фосфорилирование ERK 1/2-киназы и активацию ядерного фактора NF- κ B, что в итоге приводит к меньшей экспрессии молекул адгезии и снижению продукции провоспалительных цитокинов, медиаторов воспаления и реактивных форм кислорода. Предполагается, что длительная терапия макролидами видоизменяет характер взаимодействия патогена с макроорганизмом, трансформируя процесс из инфекции в относительно доброкачественную колонизацию, при этом у некоторых больных наблюдается и эрадикация возбудителя. С феноменом трансформации инфекции в колонизацию может быть связано нередко наблюдаемое при длительном применении макролидов более быстрое улучшение клинических и лабораторных показателей по сравнению с бактериологическими параметрами [177]. Немаловажно, что сочетание антибактериального эффекта макролидов с иммуномодулирующими и противовоспалительными свойствами конвертировалось в клинической практике в лечении хронических заболеваний дыхательных путей. Так, мета-анализ профилактического применения макролидов продемонстрировал достоверное снижение риска рецидива, повторной госпитализации и смерти у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [164]. Таким образом, макролиды кроме бактериостатического действия демонстрируют системные противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства, что делает их препаратами выбора в лечении заболеваний, сопровождающихся иммунопатологическими процессами.

В проспективном итальянском эпидемиологическом исследовании в 2011 г. на достаточно крупной мультиэтнической выборке (n=433, 331 женщин, 102 мужчины) проведено изучение антибактериальной резистентности к внутриклеточным агентам (*Ureaplasmaurealyticum*, *Micoplasmahominis*). Показано, что исследуемые инфекционные агенты *in vitro* были в 100% случаев чувствительны к джозамицину [183].

В другом крупном проспективном исследовании (с 2004 по 2011 гг.) было проанализировано 9956 биообразцов, среди которых в 1856 (18,6%) выявлялись *Ureaplasma urealyticum* и/или *Mycoplasma hominis*, микстинфекция была диагностирована в 9,8% среди всех положительных результатов. По заключению авторов джозамицин является наиболее эффективным макролидом в отношении данных внутриклеточных агентов, причем джозамицин – препарат выбора для лечения микстинфекции [161]. Согласно протоколам химиотерапии воспалительных заболеваний органов малого таза джозамицин демонстрирует уровень эрадикации *Mycoplasma genitalium* 95,8%, тогда как в 2014 г. уже опубликованы данные, касающиеся резистентности *Mycoplasma genitalium* к азитромицину [30, 173].

1.4 Возможности терапевтического подхода у пациенток с привычным невынашиванием беременности

Поскольку самопроизвольный выкидыш является многофакторной патологией, каждая женщина с ПНБ имеет несколько проблем, мешающих ей реализовать свой репродуктивный потенциал. Для достижения положительного результата в виде желанной физиологически протекающей беременности необходим холистический подход к прегравидарной подготовке данной группы пациенток. На сегодняшний день описаны различные способы прегравидарной подготовки женщин с проблемами невынашивания беременности: гормонотерапия, использование антибактериальных препаратов, иммуномодуляторов, антиагрегантов, пробиотиков, поливитаминных комплексов, пищевых добавок в виде полиненасыщенных жирных кислот, физиотерапия, иглорефлексотерапия [3, 12, 16, 66, 68, 78, 87, 104, 110, 117, 149].

Лечение назначается на основании результатов лабораторных исследований, анамнеза, осмотра специалистов. Стандартная схема включает антибактериальную, противовоспалительную терапию; циклическую витаминно-

терапию; коррекцию гормонального фона [58, 101, 123]. При отсутствии противопоказаний проводится физиотерапия (магнитотерапия, электрофорез) [4, 15, 23, 24]. Подготовка женщин с инфекционной этиологией ПНБ требует не только элиминации инфекционного возбудителя из организма, но и восстановления дефектов иммунологической реактивности. У данной когорты женщин не только важно провести адекватную антимикробную и противовирусную терапию [31], но необходимо восстанавливать рецепторный аппарат поврежденного эндометрия и кровотоков в миометрии с помощью физиотерапевтических процедур, а также параллельно проводить профилактику НЛФ с помощью гестагенов [6, 37].

Прегавидарная подготовка женщин проводится в два этапа. На первом этапе лечение направлено на элиминацию возбудителя и включает эмпирическую антибактериальную терапию, противовирусную терапию, в сочетании с иммуномодулирующей терапией.

На втором этапе проводится восстановление микрофлоры кишечника и биоценоза влагалища препаратами, содержащими бифидобактерии и лактобациллы, а также восстановление рецепторного аппарата матки с использованием физиотерапевтических процедур (электрофорез с цинком, ультразвук, магнитотерапия). Включение физиотерапии в прегавидарную подготовку эндометрия у женщин с нарушениями репродуктивной функции оказывает позитивное влияние на маточную гемодинамику и приводит к увеличению частоты наступления и вынашивания беременности [4, 15]. Наиболее высоким реабилитационным потенциалом у пациенток с невынашиванием беременности и нарушениями вагинального микроценоза обладала система 2-этапной прегавидарной подготовки, включающая последовательное применение квантовой гемотерапии и природных факторов. Так, использование азотно-термальных вод на 2-м – санаторно-курортном этапе прегавидарной подготовки женщин с ПНБ инфекционно-воспалительного генеза позволило снизить его частоту с 14,7% в 2005 г. до 11,2% в 2009 г. [126, 127].

1.4.1 Возможности терапевтического подхода у пациенток с ПНБ и хроническими заболеваниями органов пищеварения

Этап планирования беременности женщин с хроническими заболеваниями органов пищеварения должен нести в себе профилактическую и лечебную работу по следующим направлениям: изменение образа жизни и коррекция избыточной массы тела, (включающие диетические рекомендации и оптимизацию физической активности), борьба с дисбиозом кишечника, эрадикация НР, а также лечебные мероприятия, направленные на профилактику обострений заболеваний ЖКТ, в том числе – гепатобилиарного тракта, и нормализацию его работы. В качестве профилактики обострений заболеваний гепатобилиарной системы рекомендуется следующее: диета с ограничением жирной пищи, дробное питание до 5-6 раз в день, так как еда оказывает желчегонное действие (диета № 5), желчегонные средства (сорбит, сульфат магния), эссенциале, антиоксиданты (аскорбиновая кислота, витамин Е), антибиотики по показаниям, профилактическая доза фолиевой кислоты [11].

Так как основным фактором развития НАЖБП является избыточная масса тела, её снижение является основополагающим условием лечения, что достигается коррекцией диеты и регулярной физической активностью. Помимо гипокалорийной диеты необходимо как минимум 30 минут аэробных физических нагрузок (ходьба, танцы, плавание, групповые тренировки в спортивных клубах) ежедневно [122, 170]. При наличии у пациенток признаков стеатогепатита, обоснованным представляется использование гепатопротекторов. Препараты урсодезоксихолевой кислоты действуют на максимальное количество патогенетических звеньев поражения печени, оказывая иммуномодулирующий, антиапоптотический, антифибротический, холеретический, гипохолестеринемический, литолитический, цитопротективный эффект, а также восстанавливают целостность и текучесть клеточных мембран гепатоцитов [11, 27, 49, 77].

Обнадеживающие результаты получили украинские исследователи, наблюдавшие беременных женщин старшей возрастной группы с ПНБ и сопутствующей патологией гепатобилиарной патологией. Включение в программу лечения этих пациенток гепатопротекторной терапии (эссенциальные фосфолипиды) достоверно снижала у них частоту невынашивания и преждевременных родов [14]. Установлено, что важную роль в формировании стеатоза печени играет СИБР, который нарушает энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот. В связи с этим оправдано назначение пре- и пробиотической терапии у таких больных [25].

Дисбиоз кишечника обнаруживается также у подавляющего большинства больных СРК. По мнению ряда исследователей, наиболее эффективна терапия СРК с одновременным назначением пробиотиков (Энтерол, Рела Лайф, Линекс) и препарата, воздействующего на моторику кишечника (Тримебутин), либо сочетания пребиотика (Эубикор, Закофальк) и пробиотиков. Эффективное устранение клинических симптомов сопровождается снижением объемно-пороговой чувствительности прямой кишки, устранением дисбиотических нарушений и параллельным уменьшением признаков воспаления в слизистой оболочке толстой кишки [1, 28, 40]. Перспективным является использование пребиотического комплекса «Эубикор», который содержит инактивированную культуру *Saccharomyces cerevisiae (vini)*, сорбированную на пшеничных экструдированных отрубях (пищевые волокна). Пребиотический эффект Эубикора обеспечивает повышение защитных и модулирующих свойств нормальной микрофлоры кишечника, оказывает антиоксидантное действие, способствует восстановлению естественного барьера слизистой оболочки кишки. Эубикор также обладает сорбционными свойствами, что оказывает антитоксический, гипогликемический и гиполипидемический эффекты [25].

Как было упомянуто выше, у 34,1% женщин с ПНБ обнаружен дисбактериоз кишечника 3 степени, что обуславливает необходимость комбинированного подхода и сорбционно – пробиотической терапии дисбактериоза ки-

шечника и влагалища в прегравидарной подготовке женщин с ПНБ. Хорошие результаты получены при лечении женщин с ПНБ кремния диоксидом коллоидным (энтеросорбент) по 200 г/сут. внутрь в течение 14 дней и местно в виде спринцевания 2% раствором энтеросорбента в течение 10 дней. Кроме того, применение пробиотиков, содержащих лактобациллы и бифидобактерии, внутрь в течение 1 месяца и во влагалище в виде вагинальных тампонов в течение 10 дней позволило добиться излеченности от БВ, составляющего 93,5%, в том числе от вагинального кандидоза – 91,2%, от неспецифического вагинита – 92% среди исследуемой группы пациенток [125].

Эрадикационная антихеликобактерная терапия (АХТ), в свете взаимосвязи этой инфекции с ПНБ, также должна входить в прегравидарную подготовку женщин с хроническим гастродуоденитом (ХГД). Оптимальная длительность эрадикационной терапии для достижения максимально эффективного результата должна составлять 7–10 дней. На сегодняшний день джозамицин является единственным макролидом, для которого не характерна перекрестная резистентность с НР, при этом джозамицин более устойчив к кислой среде желудка, что усиливает теоретическую базу его преимуществ. Современные российские рекомендации регламентируют использование джозамицина в схемах первой линии АХТ в дозе 1000 мг 2 раза в сутки [44].

Для оптимизации стандартной тройной терапии (ингибитор протонной помпы + амоксициллин + кларитромицин/джозамицин) целесообразно использование двойных доз ингибитора протонной помпы или использование более передовых представителей ингибиторов протоной помпы, что повышает эффективность эрадикации на 6–10%; добавление висмута трикалия дигидрата четвертым компонентом в схему повышает эффективность эрадикации на 15–20%. В некоторых работах была показана антагонистическая роль ряда пробиотиков по отношению к НР как *in vitro*, так и *in vivo*. К возможным механизмам антихеликобактерного действия пробиотиков относят выработку веществ, ингибирующих процессы метаболизма НР; подавление адгезивных свойств НР; модулирование иммунного ответа макроорганизма, в т. ч. инги-

бирование высвобождения интерлейкина ИЛ-8 в ответ на инвазию НР. На настоящий момент рекомендуется использование адьювантной терапии с применением пробиотиков (*Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus spp.*, а также *Bifidobacterium lactis u bifidum*) с доказанной эффективностью, которая повышает эффективность эрадикации на 13% [44].

В целом же, следует отметить, что связь ПНБ с патологией ЖКТ по мере накопления фактического материала становится все более очевидна, однако механизмы этой взаимосвязи до конца не изучены. Перспективным является изучение роли микробиома и метаболома женщин с ПНБ для проведения эффективных лечебно-оздоровительных мероприятий. Между тем методы прегравидарной подготовки женщин с гастроэнтерологической патологией детально не разработаны, исследований с высоким уровнем доказательности нет. Актуальным является вопрос разработки лечебно - профилактических программ у женщин с гастроэнтерологической патологией для профилактики ПНБ, включение этих программ в протоколы ведения таких пациентов.

Приступая к комплексному анализу роли хронических заболеваний органов пищеварения и микробиоты ЖКТ, полости матки и влагалища в генезе ПНБ для оптимизации проводимого лечения, полагаем необходимым выявить особенности анамнеза, клинических проявлений, лабораторно-инструментальных данных и гинекологического статуса пациенток с ПНБ. Важным является структуризация и оценка состояния микробиоты желудочно-кишечного и генитального трактов, уточнив ее качественно-количественные взаимоотношения и риск развития хронических заболеваний пищеварительной системы, а также влияние на формирование ПНБ. И, как следствие, определение путей медикаментозной коррекции выявленных нарушений путем включения в лечебный комплекс пребиотической терапии.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика больных и дизайн исследования

В период с 2013 по 2014 гг. на базе ФГБУ «КДЦ с поликлиникой» УДП РФ г. Санкт-Петербурга обследовано 74 женщины в возрасте от 20 до 44 лет (средний возраст – 32 ± 2 года).

Для оценки роли заболеваний ЖКТ, как фактора риска возникновения ПНБ, все пациентки были разделены на две группы: в I группу (основная, n=53) включались пациентки с ПНБ (код МКБ N96), диагностированным согласно отраслевому стандарту (Приложение 5 к Приказу МЗ РФ № 572н от 12.11.2012 г.) и рекомендациям ВОЗ [84, 106]; во II группу (контрольная, n=21) – пациентки с нормально протекавшей беременностью в анамнезе.

Пациентки отбирались для исследования при установлении диагноза ПНБ, при этом критериями включения в исследование являлись:

1. Возраст от 20 лет до 44 лет.
2. Верифицированный диагноз ПНБ.
3. Отсутствие беременности в момент обследования.
4. Согласие пациентки на проведение всего комплекса исследований, предусмотренных протоколом.
5. Отсутствие гинекологических заболеваний, требующих экстренного или планового хирургического лечения.
6. Отсутствие клинически значимой сопутствующей общесоматической патологии.
7. Отсутствие любых злокачественных новообразований и предраковых заболеваний, включая дисплазию шейки матки CIN I-III, лимфопролиферативных заболеваний и гемобластозов в анамнезе.
8. Отсутствие психиатрических заболеваний и аддиктивных расстройств (алкоголизм, наркомания, токсикомания).

Критерии исключения:

1. Беременные женщины в момент обследования.
2. Выявление при ПНБ генетических нарушений по данным цитогенетического исследования абортуса в анамнезе.
3. Наличие любой патологии щитовидной железы, сахарного диабета или других нарушений углеводного обмена и любой другой эндокринной патологии, требующей проведения системного лечения и/или диспансерного наблюдения.
4. Наличие системных заболеваний соединительной ткани и/или аутоимунных болезней, требующих назначения иммуносупрессивной и/или гормональной (стероидной, гормонозаместительной) терапии и/или экстракорпоральной гемокоррекции.
5. Наличие любых рецидивирующих инфекционных заболеваний, в том числе герпетической и/или цитомегаловирусной инфекции.
6. Наличие любых острых или подострых воспалительных заболеваний на момент включения в обследование.
7. Наличие клинически значимой сопутствующей общесоматической патологии.
8. Наличие гепатита В и С в анамнезе, и/или выявление маркеров гепатитов В и С и/или ВИЧ.
9. Наличие антифосфолипидного синдрома, наследственной тромбофилии с высоким и средним риском реализации тромботических осложнений.
10. Наличие любых злокачественных новообразований и предраковых заболеваний, включая дисплазию шейки матки CIN I-III, лимфопролиферативных заболеваний и гемобластозов в анамнезе.
11. Наличие психиатрических заболеваний и аддиктивных расстройств (алкоголизм, наркомания, токсикомания).
12. Наличие ранних инфарктов, инсультов (до наступления 50 лет у мужчин, до наступления 55 лет у женщин), раннего дебюта (до наступления 55 лет) злокачественных новообразований или гемобластозов, пси-

хиатрических заболеваний, системных заболеваний соединительной ткани у родственников первой линии родства (мать, отец, родные братья и сестры).

13. Наличие привычного невынашивания у родственников женского пола первой линии родства (мать, родные сестры).

Все пациентки обследовались по единому протоколу. Дизайн исследования отображен на Рисунке 2.



Рисунок 2 - Единый протокол клинического обследования пациенток

На втором этапе исследования, с целью оценки эффективности коррекции нарушений микробиоты кишечника и генитального тракта у пациенток с ПНБ в анамнезе и сопутствующей хронической патологией органов пищеварения, мы наблюдали 45 пациенток, которые были разделены на две подгруппы (Рисунок 3).



Рисунок 3 -Деление пациенток на группы и подгруппы

1-ю группу составили пациентки (n=17) с ПНБ, сопутствующей хронической патологией органов пищеварения и/или нарушениями микробиоты кишечника, которые в составе комплексной терапии (антибактериальные препараты – джозамицин 500 мг по 1 таблетке x 3 раза в день через 1,5 часа после еды – 10 дней либо моксифлоксацин 400 мг по 1 таблетке в день через 1,5 часа после еды – 14 дней, спазмолитические препараты – гиосцина бутилбромид 10 мг по 1 таблетке x 3 раза в день без связи с едой – 14 дней либо мебеверин 200 мг по 1 капсуле x 2 раза в день до еды за час – 14 дней, секретолитические – пантопразол 40 мг по 1 таблетке утром до еды за 30 минут – до 30 дней либо рабепразол 20 мг по 1 таблетке утром до еды за 30 минут – до 30 дней и ферментные препараты – панкреатин 10000 ЕД по 1 капсуле x 3 раза в день с едой – до 30 дней) получали по 2 пакета «Эубикора» в количестве 18 грамм в сутки (разделенных на три приема) до еды в течение 4 недель.

2-ю группу (группа сравнения) составили пациентки (n=28) с ПНБ, сопутствующей хронической патологией органов пищеварения и/или нарушениями микробиоты кишечника, которые лечились только антибактериальными, спазмолитическими, секретолитическими и ферментными препаратами.

У всех женщин в динамике проводились следующие диагностические мероприятия:

- оценивалась выраженность клинических проявлений болевого абдоминального и диспептического синдромов;
- биохимическое исследование крови (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, γ -глутамилтранспептидаза, амилаза и липаза);
- фенотипирование липопротеидов сыворотки крови (общий холестерин, холестерин липопротеидов низкой плотности, холестерин липопротеидов высокой плотности, коэффициент атерогенности);
- оценка показателей углеводного обмена (глюкоза натощак, глюкозотолерантный тест, гликированный гемоглобин, определение уровня

инсулина с последующим вычислением индекса инсулинорезистентности (Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance – HOMA-IR) по формуле: [инсулин натощак (мЕд/мл) × глюкоза натощак (ммоль/л)] / 22,5);

- исследование микробных маркеров в крови и эндометрии (исследование микробных маркеров методом газовой хроматографии - масс-спектрометрии (ГХ-МС);
- бактериологическое исследование отделяемого из влагалища;
- оценка качества жизни с помощью опросника SF-36 (J.E.Ware, IQO-LASF-26 Russia (Russian) Standard Version 1.0).

Все исследования выполнялись на основании информированного согласия пациенток после ознакомления с методикой проведения исследований и без предварительного проведения лекарственной терапии.

Пациентки включались в обследование только после получения положительного заключения локального этического комитета о соответствии условий обследования требованиям Хельсинской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека» (Хельсинская Декларация, 1964 г., редакция 2013 г.), требованиям ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» (Национальный стандарт РФ) и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г. [88].

Согласно протоколу исследования, всем женщинам проводили комплекс диагностических методов, состоящий из обязательных и специальных методов обследования.

2.2 Методы клинического, лабораторного и инструментального обследования пациенток

2.2.1 Оценка анамнестических данных и данных объективного обследования

Жалобы и анамнез изучали в процессе целенаправленного расспроса пациенток. Для оценки анамнестических данных была разработана информационно-исследовательская форма – анкета, которая включала в себя паспортные данные; генеалогический анамнез; наличие профессиональных вредностей; характеристику становления менструальной функции, количество и сроки прерывания предыдущих беременностей; перенесенные гинекологические заболевания; наличие тромботических осложнений; сопутствующих эндокринных, аутоиммунных и гематологических заболеваний; жалобы пациенток (в том числе гастроэнтерологические); сведения о ранее проведенных обследованиях у специалистов.

При объективном обследовании проводили стандартный клинический осмотр, антропометрию с расчетом индекса массы тела (ИМТ; особое внимание уделяли наличию признаков гиперандрогении (акне, жирная себорея, гирсутизм), выраженности и характеру распределения подкожно-жировой клетчатки, состоянию ССС (выявление артериальной гипертензии), наличию тромбофлебита, состоянию щитовидной железы. Выявляли клинические признаки нарушенного кишечного всасывания, оценивали пальпаторную болезненность в различных отделах передней брюшной стенки, размеры печени по Курлову.

2.2.2 Лабораторные и инструментальные методы

1. Рутинные лабораторные и инструментальные методы исследования – клинический анализ крови, общий анализ мочи, копрограмма, электрокар-

диограмма (ЭКГ). Эти исследования проводились амбулаторно на базе ФГБУ «КДЦ с поликлиникой» УДП РФ г. Санкт-Петербурга.

2. Проведение биохимического анализа крови – исследование липидограммы, уровень глюкозы натощак в венозной крови, креатинина, билирубина, амилазы, ЩФ, ГГТП, АЛТ, АСТ, общего белка – по стандартным методикам. Биохимическое исследование крови проводилось при помощи стандартизированных методик, рекомендованных IFCC автоанализатором Сапфир 400 (производство – Япония). Исследование проводилось амбулаторно на базе ФГБУ «КДЦ с поликлиникой» УДП РФ г. Санкт-Петербурга.

3. Коагулограмма – по стандартной методике. Показатели коагулограммы изучались на автоматическом анализаторе СА 500, Sysmex (производство – Япония) с использованием реагентов фирмы Siemens (производство – Германия). Метод исследования: оптический, клоттинговый тест (метод детекции бокового светорассеивания), проводился на базе ФГБУ «КДЦ с поликлиникой» УДП РФ.

4. Гормональное обследование: определение гормонов – ФСГ, ЛГ, тестостерона, дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С), 17- оксипрогестерона (17-ОП) в I фазе цикла, инсулина. Гормональное обследование проводилось иммунохемилюминесцентным методом с помощью стандартных наборов Siemens IMMULITE 2000 Systems на иммунологическом анализаторе IMMULITE2000 на базе ФГБУ «КДЦ с поликлиникой» УДП РФ. Инсулин определяли методом твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа («сэндвич» – метод) с использованием реактивов Immunoreactive Insulin, Insulin (CapeCode, производство – США) на базе ФГБУ «КДЦ с поликлиникой» УДП РФ.

5. Гинекологическое исследование состояло из осмотра наружных половых органов, с оценкой степени их развития, характера оволосения, особенностей состояния кожи, слизистой вульвы. При двуручном влагалищном исследовании обращали внимание на размер и положение матки, величину угла между телом и шейкой матки, а также состояние придатков матки. Сли-

зистую влагалища и шейки матки оценивали при помощи гинекологических зеркал во время вагиноскопии, обращая внимание на окраску и сочность слизистой, объём влагалища, размеры шейки матки, наличие и характер белей. Обследование проводил сам исследователь на базе ФГБУ «КДЦ с поликлиникой» УДП РФ г. Санкт-Петербурга.

6. Бактериоскопическое исследование отделяемого половых органов включало оценку микробиоценоза влагалища по данным микроскопии и бактериоскопии мазка, окрашенного по Граму (состояние вагинального эпителия, лейкоцитарная реакция, микрофлора в умеренном или большом количестве, наличие ключевых клеток, грибов). Мазок забирался урогинекологическим зондом самим исследователем в ходе вагиноскопии. Мазки окрашивались метиленовым синим с последующим микроскопическим исследованием на микроскопе фирмы Zeiss (производство – Германия) с увеличением 1000 (объектив x 100, окуляр x 10). Мазки делались и оценивались на базе ФГБУ «КДЦ с поликлиникой» УДП РФ. Оценка проводилась на основании подсчета количества клеточных элементов в полях зрения. Бактериологическое исследование отделяемого цервикального канала, полученного в процессе гинекологического исследования, проводилось в лаборатории «Ситилаб». С помощью стандартной методики урогинекологическим зондом проводился забор материала, который помещался в стерильную пробирку с 5 мл транспортной смеси, приготовленной на основе раствора Рингера с добавлением стабилизаторов (цистеин и метафосфат натрия). Для выделения микроорганизмов (аэробных и анаэробных бактерий, грибов) использовалась тест-система LaChema фирмы Pliva (производитель – Чехия), в основе которой лежит биохимический метод идентификации.

7. Выявление *Chlamidiatrachomatis*, *Neisseriagonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium* и *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* в отделяемом из цервикального канала и эндометрия проводили методом ПЦР в режиме реального времени. При гинекологическом исследовании дополнительно забирали мазки из цервикального канала и эндометрия для последующего выявления

хламидий и гонококка во взятом материале. Забор материала выполнял сам исследователь с помощью урогинекологического зонда в ходе вагиноскопии. Материал помещался в пробирку Эппендорфа. Исследование проводили методом ПЦР в лаборатории «Ситилаб». Метод ПЦР позволяет идентифицировать возбудителей скрытых инфекционных болезней на основе выявления их генетического материала - соответствующих участков нуклеиновых кислот.

8. Анализ крови на маркеры гепатитов В, С (HBsAg, HCVAt), анализ крови на ВИЧ осуществлялись методом ИФА в лаборатории ФГБУ «КДЦ с поликлиникой» УДП РФ. Использовались наборы «Алкор Био» (производитель – г. Санкт-Петербург, Россия).

9. УЗИ органов малого таза всем больным проводили на аппарате «ACUSONAntares», фирмы SiemensMedicalSolution по общепринятым методика [46] самим исследователем на базе ФГБУ «КДЦ с поликлиникой» УДП РФ. Использовались трансабдоминальный и трансвагинальный датчики (частота диапазона 2.0 – 7.0 МГц и частота диапазона 2,5 – 9,0 МГц соответственно). Исследование проводилось при наполненном мочевом пузыре. В ходе исследования проводились оценки: размеров яичников и матки, эхоструктуры и эхогенности миометрия и эндометрия. При поперечном и продольном сканировании измерялось тело матки. Середина перпендикуляра, опущенного от вершины угла между телом и шейкой к задней стенке матки, являлась дистальной точкой отсчета для измерения длины тела матки. Измерением расстояния от середины М-эха до границы с миометрием оценивалась толщина эндометрия. Для определения размеров фолликулов высчитывалось среднее арифметическое трех диаметров, которые измерялись по внутренней стороне контура [46]. С помощью формулы: $см^3 = Д * Т * Ш * 0,5$, где Д – длина яичника, Т – толщина яичника, а Ш – ширина яичника, 0,5 – коэффициент, определялся объем яичников. Нормативный показатель $6,6 \pm 1,4 см^3$.

10. УЗИ органов брюшной полости, в том числе, гепатобилиарной системы и эхохолестистография всем женщинам выполняли по общепринятой

методике (утром, строго натощак) [42] на аппарате фирмы “ACUSONAntares” фирмы SiemensMedicalSolution. В ходе исследования оценивались эхоструктура и эхогенность печени и поджелудочной железы, а также их основные размеры. Также определялись форма, размеры, толщина стенки желчного пузыря, однородность его содержимого, ширина общего желчного протока. Отдельно учитывались ультразвуковые признаки жирового гепатоза: гиперэхогенность - «яркость» ткани печени (очаговую или диффузную), в сравнении с почечной паренхимой, сниженную визуализацию печеночных сосудов и диафрагмы, увеличение размеров печени, бедность печеночной архитектоники, ослабление ультразвуковой волны, наличие локальных геометрических включений, свидетельствующих о локальном накоплении жира в печени [77]. Затем, для определения функциональной активности желчного пузыря, пациенту давали стандартный холекинетический желчегонный завтрак (ксилит 20 г), с последующей оценкой сократимости желчного пузыря до и после введения ксилита по УЗИ [146]. Контрольные УЗИ проводились через каждые 15 минут трижды (до 45 мин), подсчитывалось уменьшение объема желчного пузыря по сравнению с исходными данными, и проводился расчет скорости опорожнения желчного пузыря.

Моторная функция желчного пузыря считалась не нарушенной, если на 40-50 минутах УЗИ после приема желчегонного завтрака максимальное сокращение объема желчного пузыря составляло 60-70%, а процесс сокращения характеризовался равномерным уменьшением объема желчного пузыря [6]. Эхографическое исследование органов брюшной полости выполнялось врачами – специалистами по ультразвуковой диагностике: на базе ФГБУ «КДЦ с поликлиникой» УДП РФ врачом Хомич М.В.

11. Эзофагофиброгастродуоденоскопия выполнялась на оборудовании фирмы OlympusMedicalSystemsCorp. по классической методике с применением гибкого фиброгастроскопа. В ходе исследования не использовались премедикация и предварительная анестезия. Результаты эндоскопического заключения оценивались в соответствии с Сиднейской системой [208]. В про-

цессе выполнения эндоскопии брался биоптат из антрального отдела желудка в 2 см от привратника по большой кривизне для выполнения «Хелпил-теста» производства ООО «Синтана-СМ» [50] с целью диагностики хеликобактериоза.

12. Хелпил-тест для диагностики хеликобактериоза – уреазный тест, в основе которого применяется твердый пористый гигроскопический волокнистый носитель. Он содержит индикатор бромтимоловый синий с рН 6,0 – 7,6 в количестве от 1 до 20 мг/дм² и карбамид в количестве 0,2 – 0,5 г/дм². Чувствительность метода высока и составляет 95%, специфичность – 96%. Уреазную активность биоптата оценивали, помещая его на тест-билет, и регистрировали появление индикационного эффекта в течение 3 минут - появление синего пятна на желтом фоне. При появления синего пятна раньше 1 минуты – уровень инфицированности НР оценивался как высокий (НР «+++»). До трех минут – как умеренный (НР «+»). Позже трех минут – оценка окрашивания не проводилась.

13. Консультация терапевта, гастроэнтеролога.

2.3 Описание специальных диагностических методов

1. Аспирационная биопсия эндометрия – вакуумной кюреткой Piple в амбулаторных условиях с взятием материала для последующих гистологического, масс-спектрометрического и ПЦР обследования проводилась лично диссертантом. Биопсия эндометрия выполнялась на 7-10 дни цикла (I фаза цикла), а при необходимости иммуногистохимического обследования на 20-24 дни цикла.

2. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование биоптата эндометрия: после забора биоптат эндометрия фиксировался в 10% растворе нейтрального забуференного формалина в течение 24 часов, после чего материал проходил стандартную обработку в спиртах нарастающей концентрации (70-95%), ксилоле и парафине для изготовления гистологических и иммуно-

гистохимических препаратов с толщиной серийных парафиновых срезов 3-5 мкм.

Для микроскопического исследования срезы окрашивались гематоксилином и эозином. Морфологический диагноз ХЭ основывался на выявлении очаговой и/или диффузной лимфогистиоцитарной инфильтрации и фиброза стромы, склеротических изменений стенок спиральных артерий эндометрия, плазматических клеток [О.К. Хмельницкий, 1994].

Иммуногистохимическое исследование включало в себя определение экспрессии CD56 (маркера NK-клеток) с использованием моноклональных мышиных антител клон 1B6 RTU производства фирмы Novocastra™, CD16 (маркера NK-клеток) с использованием моноклональных мышиных антител клон 2H7 в разведении 1:40 производства фирмы Novocastra™, CD20 (маркера В-лимфоцитов) с использованием моноклональных мышиных антител клон L26 в разведении 1:200 производства фирмы DakoCytomation, а также CD138 (маркера плазматических клеток) с использованием моноклональных мышиных антител клон MI15 RTU производства фирмы Novocastra™ по стандартному протоколу. Постановка реакции проводилась непрямой трехступенчатой иммуноферментной LSAB (англ. Labeled streptavidin – biotin, DakoCytomation, LSAB 2 System – HRP) методом визуализации, выявление пероксидазной активности осуществляли с помощью 3,3–диаминобензидина, препараты докрашивали гематоксилином Майера.

Оценку экспрессии иммунопозитивных клеток проводили путем подсчета среднего количества клеток в трех полях зрения при увеличении микроскопа 400 в областях с проявлением окрашивания цитоплазмы клеток в коричневый цвет от слабого до выраженного. Повышение количества CD56 и CD16-позитивных NK-клеток более 10 в поле зрения, В-лимфоцитов более 3 в поле зрения, наличие плазматических клеток в эндометрии позволяло при иммуногистохимическом исследовании верифицировать наличие ХЭ.

Морфологическое исследование гистологических препаратов и препаратов после иммуногистохимического окрашивания проводилось при помо-

щи светооптического микроскопа Leica DM LS при увеличении микроскопа 100 и 200.

Микрофотографирование проводили при помощи цифровой фотокамеры Leica DC320.

Морфологическое исследование эндометрия проводилось в отделе молекулярной диагностики и клеточной патологии цитологических исследований Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины МЧС России старшим научным сотрудником В.Н. Эллиниди.

3. Оценка микробиоценоза эндометрия методом МСММ в биоптате проводилась в ООО «Центр дисбиозов». Метод МСММ разработан в России и с 1991 года используется для количественного анализа таксономического (родового или видового) состава микробных сообществ в медицине, экологии и биотехнологии. МСММ основан на количественном определении маркерных веществ микроорганизмов (жирных кислот, альдегидов, спиртов и стероидов) непосредственно в клиническом материале.

Материалом для исследования, проведенного в ООО «Центр дисбиозов» служил нативный биоптат эндометрия. Метанолиз биоптата эндометрия проводили в 0,4 мл 1М HCl в метаноле при 80°C в течение часа. К охлажденной реакционной среде добавляли 300 нг стандарта (дейтерометиловый эфир тридекановой кислоты), растворенного в гексане. Затем проводили экстракцию двумя порциями по 200 мкл гексана, встряхнув смесь на вортексе, и позволяя отстояться в течение 5 мин при комнатной температуре. Экстракт переносили в чистую пиалу, высушивали 7 мин при 80°C, и сухой остаток обрабатывали 20 мкл N,O-бис(триметилсилил)-трифторацетамида в течение 15 мин при 80°C при закрытой крышке. К реакционной смеси добавляют 80 мкл гексана и, при анализе с использованием автосемплера, переносили смесь в коническую вставку, которую помещают в ту же пиалу, в которой проводили силилирование, и закручивали ее плотно крышкой. В таком виде проба была пригодна для анализа в течение недели, если она была герметично закрыта и не происходило ее испарения. Для проведения анализа смесь эфиров в коли-

честве 2 мкл вводили в инжектор ГХ-МС. Пример протокола исследования приведен в Приложении А. Оценку результатов проводили в соответствии с рекомендациями Г.А. Осипова (патент РФ № 2086642) [70].

4. Оценка микробиоценоза кишечника – материалом для МСММ исследования микрофлоры тонкой кишки больных была кровь. Оценка микробиоценоза кишечника методом МСММ в сыворотке крови также проводилась в ООО «Центр дисбиозов». Кровь из пальца (или из вены) в количестве не менее 100 мкл отбирали в пробирку с гепарином или ЭДТА и помещали в холодильник для хранения до момента анализа. Для анализа цельную кровь в количестве 40 мкл пипеткой переносили в пиалу, емкостью 1,5 мл, с завинчивающейся крышкой с тефлонированной прокладкой, подсушивали (при снятой крышке) в термостате при 80°С с добавлением 40 мкл метанола для ускорения сушки. В дальнейшем, методика проведения исследования была такой же, как при исследовании биоптата эндометрия. Пример протокола исследования приведен в Приложении Б.

В работе были использованы классификационные группы пациенток, учитывающие отклонения показателей микробных маркеров в эндометрии и в крови (как в сторону дефицита, так и в сторону избытка), выявленные при ГХ-МС согласно рекомендациям Г.А. Осипова (патент РФ № 2086642).

5. Оценка качества жизни проводилась по опроснику «Краткая форма оценки здоровья» (Medical Outcomes Study – ShortForm – MOS SF-36) исследовалось с помощью опросника SF-36 [79]. Опросник качества жизни SF-36 (J.E.Ware, IQOLASF-26 Russia (Russian) StandardVersion 1.0) включает 36 вопросов, которые формируют 8 шкал: физического функционирования (PF), ролевого физического функционирования (RP), шкала боли (BP) и общего здоровья (GH), ролевого эмоционального функционирования (RE), жизнеспособности (VT), психологического здоровья (MH), социального функционирования (SF):

- PF предполагает способность к самообслуживанию и выполнению физических нагрузок различной интенсивности и характера (статической и динамической).
- RP учитывает влияние физического состояния на ролевое функционирование, отражающее степень, с которой физическое здоровье лимитирует физические нагрузки (основную работу, повседневную внерабочую деятельность).
- ВР исследует интенсивность болевого синдрома и его влияние на способность заниматься повседневной деятельностью.
- Шкала GH исследует оценку пациента своего состояния здоровья в настоящий момент, перспективы лечения, устойчивость к болезни.
- Шкала VT подразумевает ощущение себя полным сил, энергии или напротив обессиленным.
- SF подразумевает социальную адаптированность и удовлетворённость уровнем своей социальной активности (общением), отражает степень, с которой физическое или эмоциональное состояние её ограничивает.
- RE предполагает оценку степени, с которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или иной повседневной деятельности, включая затраты времени, уменьшение объёма работы и её качества.
- Шкала MH характеризует настроение и выраженность отрицательных эмоций.

Результаты по всем шкалам опросника оценивались в баллах и пересчитывались в соответствии с существующей процедурой обработки баллов; каждая шкала выражалась в значении от 0 до 100 (0 – наихудшее здоровье). Больные заполняли опросник самостоятельно при включении в исследование, после курса лечения и через 1 месяца после лечения.

2.4 Статистическая обработка результатов

Статистический анализ результатов проводили с помощью программных средств и пакета Statistica 8.0 for Windows 9.0. В исследовании использовались пакеты прикладных программ: MS Office Excel 2010 для организации и формирования матрицы данных, подготовки графиков и диаграмм. Методы описательной статистики включали оценку среднего арифметического (M), ошибки среднего значения (m) и среднеквадратичного отклонения (σ) для признаков, имеющих нормальное распределение, при этом достоверность различий между группами оценивалась с использованием критерия Стьюдента (t). Для оценки межгрупповых различий значений признаков применяли U_d -критерий (Вилкоксона) и/или ранговый U -критерий Манна-Уитни, при сравнении частот в двух и нескольких группах использовали — χ^2 – критерий Пирсона. В случае необходимости дополнительной проверки гипотезы применялся точный метод Фишера. Для оценки статистических связей между признаками в части случаев применялся корреляционный анализ. Для измерения корреляционной связи использовались коэффициенты ранговой корреляции Спирмена (с использованием r_s -критерия) и Пирсона.

Корреляции и различия считались достоверными при $p < 0,05$. Рассчитывался абсолютный и относительный риски с использованием таблиц сопряженности для сравнения групп по бинарному признаку. Критическое значение, разделяющее группы, определялось с помощью дискриминантного анализа и анализа таблиц сопряженности с использованием программы IBM SPSS Statistics v.8.0. В ряде случаев при использовании многофакторного статистического анализа использовали программное обеспечение IBM SPSS Statistics v.19 (Win32) [29, 93, 102, 112].

ГЛАВА 3 КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОК С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ

3.1 Клинико-anamнестические особенности пациенток с привычным невынашиванием беременности

Проведено комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование 74 женщин, разделенных на 2 группы. В I группу (n=53) включались пациентки с ПНБ, во II группу (n=21) – пациентки с нормально протекавшей беременностью в анамнезе. Обследованные женщины имели возраст от 20 до 44 лет, (средний возраст = 32 ± 2). Распределение пациенток по возрасту представлено в Таблице 1.

Таблица 1 – Распределение обследованных женщин по возрасту (n, %)

Возраст (лет)	I группа n=53		II группа n=21		Всего n=74		Достоверность различий между группами I и II (значение p)
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
20-25	0	0	2	9,52	2	2,70	<0,05
26-30	32	60,37	16	76,19	44	59,46	>0,05
31-44	21	39,62	3	14,28	28	37,84	<0,05

Как следует из Таблицы 1, большинство пациенток из обеих групп относились к возрастной категории 26 - 44 лет. В группе женщин с ПНБ достоверно чаще встречались пациентки в возрасте 31 - 44 года и не было ни одной пациентки в возрасте до 20 - 25 лет.

В социальном статусе обследованных (большинство женщин были служащие и рабочие) и уровне образования достоверных различий не отмечено. Среднее образование имели 22,64% и 23,81% женщин, соответственно в I и II группах; среднее специальное – 35,85% и 35,85%, соответственно в I и II группах; высшее – 41,51% и 47,62%, соответственно в I и II группах.

Все обследованные пациентки проживали в одинаковых климато-географических условиях в г. Санкт-Петербурге и Ленинградской области, не имели вредностей, связанных с профессиональной деятельностью.

Клинический диагноз у каждой обследованной женщины был установлен путем комплексного терапевтического и гинекологического обследования. Астеноневротические жалобы обследованных женщин представлены в Таблице 2.

Таблица 2– Астеноневротические жалобы у обследованных женщин (n, %)

Жалобы	I группа n=53		II группа n=21		Всего n=74		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Слабость	10	18,87	2	9,52	12	16,22	<0,05
Повышенная утомляемость	16	30,19	2	9,52	18	24,32	<0,05
Раздражительность	8	15,09	4	19,05	12	16,22	>0,05
Нарушение сна	4	7,55	2	9,52	6	8,11	>0,05
Головные боли	14	26,42	3	14,28	17	22,97	<0,05

Как следует из Таблицы 2, в группе пациенток с ПНБ достоверно чаще отмечались астено-вегетативные жалобы: слабость (18,87%), повышенная утомляемость (30,19%) и головные боли (26,42%), чего в группе здоровых женщин практически не выявлялось (подобные жалобы описывали лишь 9,52%, 9,52% и 14,28% женщин соответственно). Не отмечено различий в таких жалобах, как нарушение сна и раздражительность.

Обращает на себя внимание высокая частота гастроэнтерологических жалоб у обследованных женщин (Таблица 3). Все гастроэнтерологические жалобы достоверно чаще встречались у пациенток первой группы. Наиболее часто у пациенток обеих групп, но с достоверным преобладанием в группе женщин с ПНБ, отмечались жалобы на боли в правом подреберье (86,79% и 28,57% соответственно, $p < 0,05$), боли в гипогастрии (58,49% и 23,81% соот-

ветственно, $p < 0,05$), боли в эпигастрии (50,94% и 28,57% соответственно, $p < 0,05$). При этом, такие синдромы, как: кишечная диспепсия (метеоризм, нарушение стула); функциональная диспепсия (тошнота; постпрандиальный дистресс-синдром); билиарная диспепсия (чувство горечи в рту) также достоверно чаще присутствовали в основной группе ($p < 0,05$).

Несмотря на то, что длительность этих жалоб у всех женщин была более трех лет, только 30,19 % женщин первой группы и 29,72% второй прошли обследование у терапевта (гастроэнтеролога) и имели установленный диагноз хронического заболевания органов пищеварения. Недообследованностью можно объяснить тот факт, что количество гастроэнтерологических жалоб существенно превышает частоту гастропатологии по данным анамнеза. Именно поэтому мы изучали частоту каждой нозологической формы заболеваний ЖКТ не по анамнезу, а в целом по данным проведенного терапевтического (гастроэнтерологического) обследования.

Таблица 3 – Гастроэнтерологические жалобы у обследованных женщин (n,%)

Жалобы	I группа n=53		II группа n=21		Всего n=74		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Боль в эпигастрии	27	50,94	6	28,57	33	44,59	<0,05
Боль в правом подреберье	46	86,79	6	28,57	52	70,27	<0,05
Боль в гипогастрии	31	58,49	5	23,81	36	48,65	<0,05
Тошнота	23	43,39	4	19,05	27	36,49	<0,05
Горечь во рту	16	30,19	3	14,28	19	25,67	<0,05
Изжога	8	15,09	2	9,52	10	13,51	<0,05
Метеоризм	30	56,60	5	23,81	35	47,30	<0,05
Запор	10	18,87	1	4,75	11	14,86	<0,05
Диарея	22	41,51	4	19,05	26	35,13	<0,05

Помимо заболеваний ЖКТ, соматический статус обследованных женщин отличался широким спектром заболеваний различных органов и систем (Таблица 4).

Таблица 4- Хронические соматические заболевания в анамнезе у обследованных женщин (n, %)

Заболевания	I группа n=53		II группа n=21		Всего n=74		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Заболевания ЖКТ	16	30,19	6	28,57	22	29,72	>0,05
Заболевания ССС	14	26,42	5	23,81	19	25,67	>0,05
Заболевания органов дыхания	3	5,66	1	4,75	4	5,40	>0,05
Заболевания ЛОР органов	13	24,53	2	9,52	15	20,27	<0,05
Аллергические заболевания	16	30,19	5	23,81	21	28,38	<0,05
Заболевания кожи и подкожной клетчатки	2	3,77	1	4,75	3	4,05	>0,05
Заболевания позвоночника	1	1,88	0	0	1	1,35	>0,05
Инфекции мочевыделительной системы, в т.ч. хр. пиелонефрит	15	28,30	3	14,28	18	24,32	<0,05
Миопия, астигматизм	17	32,07	7	33,33	24	32,43	>0,05
Ожирение	7	13,20	3	14,28	10	13,51	>0,05
Белково-калорийная недостаточность	1	1,88	0	0	1	1,35	>0,05

В группе женщин с ПНБ достоверно чаще встречались инфекционно-воспалительные заболевания ЛОР – органов (хронический тонзиллит, хронический фарингит) и органов мочевого выделения (хронический цистит, хронический пиелонефрит), а также чаще имела место аллергия. Также в

группе женщин с ПНБ достоверно чаще встречались детские инфекции (ветряная оспа, скарлатина), частые острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), перенесенные ОКИ и операции на органах брюшной полости (аппендэктомия, холецистэктомия по поводу ЖКБ). Сведения о перенесенных заболеваниях представлены в Таблице 5. Данные Таблиц 4 и 5 могут свидетельствовать о возможной роли инфекционного и инфекционно-аллергического факторов в генезе ПНБ.

Таблица 5- Перенесенные заболевания в анамнезе у обследованных женщин (n, %)

Заболевания	I группа n=53		II группа n=21		Всего n=74		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Частые инфекции в детском и подростковом возрасте	27	50,94	7	33,33	34	45,94	<0,05
Частые ОРВИ	26	49,05	6	28,57	32	43,24	<0,05
Пневмония	5	9,43	2	9,52	7	9,46	>0,05
ОКИ	26	49,05	5	23,81	31	41,89	<0,05
Вирусный гепатит А	3	5,66	1	4,75	4	5,40	>0,05
Глистно-паразитарные инвазии	5	9,43	3	14,28	8	10,81	>0,05
Переломы костей, вывихи и др. травмы	0	0	1	4,75	1	1,35	>0,05
Сотрясение головного мозга	3	5,66	1	4,75	4	5,40	>0,05

Практически все перечисленные заболевания (патология ЛОР органов, мочевыводящих путей, инфекции детского и подросткового возраста, ОРВИ, ОКИ), так или иначе, этиологически обусловлены условно - патогенной или

патогенной микробиотой (бактериями или вирусами), которая может как самостоятельно приводить к нарушениям в общем микробиоме, так и опосредованно – после применения антибактериальных средств, как препаратов этиотропной терапии. Возможная взаимосвязь нарушений микробиоты и ПНБ может объяснить различия между группами, которые проявляются в преобладании в группе женщин с ПНБ очагов хронической инфекции.

При изучении гинекологического анамнеза установлено, что возраст наступления менархе у всех обследованных женщин находился в пределах от 10 до 15 лет и составил в среднем $14 \pm 1,32$ года. В Таблице 6 представлены сведения о менструальной функции у обследованных женщин. Менструальный цикл у женщин с ПНБ был более длительным, а менструации чаще характеризовались, как более обильные, продолжительные и нерегулярные. Такие изменения могут быть проявлениями ХЭ, который выявлялся у женщин с ПНБ.

Возраст начала половой жизни представлен в Таблице 7, из данных которой видно, что возраст начала половой жизни не имел различий между исследовательскими группами. Нами подробно изучен акушерский анамнез у женщин обеих групп. Срочные роды имели место только в группе сравнения (критерии включения/исключения), у одной пациентки из группы с ПНБ имели место одни преждевременные роды в сроке 24 недели (Таблица 8). В группе сравнения из 21 женщины 17 имели 1 срочные роды в анамнезе, 4 имели 2 родов в анамнезе. Родоразрешение путем операции кесарева сечения зафиксировано у 2 пациенток этой группы: в одном случае по поводу клинического несоответствия между размерами таза матери и размерами головки плода, в другом случае по поводу слабости родовой деятельности, отсутствия эффекта от родостимуляции. Если в группе сравнения все первые беременности закончились срочными родами, то в группе пациенток с ПНБ первая беременность окончилась неразвивающейся беременностью в 62,2% случаев, самопроизвольным выкидышем в 20,8% случаев, искусственным абортom в 15,1% случаев, трубной беременностью – в 1,9% случаев.

Таблица 6 – Особенности менструальной функции у обследованных женщин (n,%)

Особенности менструации	I группа n=53		II группа n=21		Всего n=74		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Длительность менструального цикла (дни):							
21-24	7	13,20	3	14,28	10	13,51	>0,05
25-30	38	71,70	17	80,95	55	74,32	>0,05
31-35	8	15,09	1	4,75	9	12,16	<0,05
Длительность менструации (дни):							
до 3-х	8	15,09	3	14,28	11	14,86	>0,05
4-7	38	71,70	17	80,95	55	74,32	>0,05
свыше 7	7	13,20	1	4,75	8	10,81	<0,05
Характер менструации:							
болезненные	6	11,3	3	14,4	9	12,2	>0,05
безболезненные	47	88,7	18	85,6	65	87,8	>0,05
умеренные	38	71,70	17	80,95	55	74,32	>0,05
обильные	10	18,86	2	9,52	12	16,22	<0,05
скудные	5	9,43	2	9,52	7	9,46	>0,05
регулярные	45	84,91	19	90,48	64	86,49	<0,05
нерегулярные	8	15,09	2	9,52	10	13,51	<0,05

Таблица 7 – Возраст начала половой жизни обследованных женщин (n, %)

Возраст (лет)	I группа n=53		II группа n=21		Всего n=74		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
до 18	27	50,94	7	33,33	34	45,94	>0,05
19-25	26	49,06	13	61,9	39	52,70	>0,05
после 25	0	0	1	4,75	1	1,35	>0,05

Таблица 8 – Исходы беременностей у обследованных женщин (n, %)

Показатель	I группа n=53		II группа n=21		Всего n=74		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Исход первой беременности							
Артифициальный аборт	8	15,1	0	0	8	10,8	<0,05
Самопроизвольный выкидыш	11	20,8	0	0	11	14,9	<0,05
Неразвивающаяся беременность	33	62,2	0	0	33	44,6	<0,001
Родоразрешение в срок	0	0	21	100	21	28,4	<0,01
Эктопическая беременность	1	1,9	0	0	1	1,4	>0,05
Акушерский анамнез							
	53	100	0	0	53	71,6	<0,001
Из них							
в сроке до 12 недель включительно	34	64,2	0	0	34	45,9	<0,001
в сроке после 12 недель	7	13,2	0	0	7	9,5	<0,05
Неразвивающиеся беременности	53	100	0	0	53	71,6	<0,01
Из них:							
от 2-х до 5-ти случаев	51	96,2	0	0	51	68,9	<0,05
более 5-ти случаев	2	3,8	0	0	2	2,7	>0,05
Роды	1	1,9	21	100	22	29,7	<0,01
Преждевременные роды	1	1,9	0	0	1	1,4	>0,05
Срочные роды	0	0	21	100	21	28,4	<0,01
Из них:							
роды через естественные родовые пути	0	0	19	90,5	19	25,7	<0,05
срочное кесарево сечение	0	0	2	9,5	2	2,7	>0,05
1 срочные роды в анамнезе	0	0	17	80,9	17	23,0	<0,05
2 срочных родов в анамнезе	0	0	4	19,1	4	5,5	>0,05
Трубная беременность	4	7,5	0	0	4	5,5	>0,05
Из них:							
Нарушенная	1	1,9	0	0	1	1,4	>0,05
Ненарушенная	3	5,7	0	0	3	4,1	>0,05
Артифициальный аборт	9	17,0	0	0	9	12,2	<0,05

У всех пациенток из группы ПНБ в анамнезе отмечался самопроизвольный выкидыш. При этом, только 7 (13,2%) женщин имели один самопроизвольный выкидыш во втором триместре беременности (во II триместре – 8 эпизодов у 7 пациенток), т.е. наиболее часто самопроизвольное прерывание беременности в группе женщин с ПНБ происходило в I триместре. Только у двух женщин из этой группы (3,77%) было 4 и более самопроизвольных выкидыша; подавляющее большинство (51 или 96,23%) имело 3 самопроизвольно прерванных беременности. Кроме того, у 4 (7,5%) пациенток основной группы в анамнезе была выявлена трубная беременность, причем у 1 пациентки, согласно протоколу операции, трубная беременность осложнилась разрывом маточной трубы и кровопотерей в объеме около 1,0 литра.

Также в группе женщин с ПНБ в анамнезе выявлено достоверно большее число гинекологических заболеваний (100% и 14,3% соответственно) и операций (22,4% и 4,75% соответственно). Однако различия по гинекологической заболеваемости обусловлены дизайном исследования, а большая часть операций (60%) в группе пациентов с ПНБ представлены диагностической лапароскопией, которая выполнялась в связи с поиском причин невынашивания беременности (Таблица 9).

В группе пациенток с ПНБ отмечен достоверно более высокий удельный вес полипов эндометрия (33,3% и 0% соответственно) и цервикального канала (9,4% и 0% соответственно), чем в группе пациенток без ПНБ, что не связано с критериями включения/исключения в исследование.

Изучение семейного анамнеза показало, что в группе женщин с ПНБ более часто, чем в группе женщин с нормальной беременностью в анамнезе имела место отягощенная наследственность по патологии ЖКТ (язвенная болезнь, желчно-каменная болезнь (ЖКБ), что составило 33,96% и 14,28% соответственно ($p < 0,05$).

Таблица 9 – Гинекологическая заболеваемость в анамнезе у обследованных женщин (n, %)

Заболевания	I группа n=53		II группа n=21		Всего n=74		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Гинекологические заболевания, всего*	53	100,0	3	14,3	56	75,7	<0,01
Функциональные кисты яичников	2	3,8	3	14,3	5	6,8	>0,05
Полипы цервикального канала	5	9,4	0	0	5	6,8	<0,05
Привычное невынашивание	53	100	0	0	53	71,6	<0,01
Полипы эндометрия	18	33,3	0	0	18	24,3	<0,001
Рецидивирующий неспецифический вагинит	17	32,1	0	0	17	23,0	<0,001
Эрозированный эктропион	3	5,7	0	0	3	22,97	>0,05
Полостные операции	10	22,64	4	4,75	13	17,57	<0,05
Из них:							
диагностическая лапароскопия	6	11,3	2	9,5	8	10,8	>0,05
тубэктомия	4	7,5	0	0	4	5,4	<0,05
кесарево сечение	0	0	2	9,5	2	2,7	>0,05
Примечание:* - нарушение менструального цикла, гиперпластические процессы эндометрия, диагностированные по УЗИ, острые воспалительные заболевания влагалища и шейки матки, имевшие место в период клинического наблюдения за пациентками, не учитывались.							

Полученные в нашем исследовании данные позволили посчитать относительный риск (отношение шансов, доверительный интервал) развития ПНБ при наличии ряда анамнестических факторов. Для этой цели был проведен многофакторный статистический анализ с помощью программы статистики SPSS-19. Повышение относительного риска развития ПНБ при наличии предрасполагающих факторов риска представлено в Таблице 10.

Таблица 10 – Влияние факторов риска на развитие ПНБ

Признак	Отношение шансов (OR)	95% доверительный интервал		p
		min	max	
Возраст старше 35 лет	1.367	1.057	1.768	<0,01
ОКИ	1.336	1.012	1.762	<0,05
Рецидивирующий неспецифический вагинит	1.583	1.299	1.931	<0,01
2 и более искусственных аборта	1.494	1.142	1.955	<0,001
Полостные операции (гинекологические)	1.363	1.080	1.720	<0,01
Отягощенная наследственность по патологии ЖКТ	1.298	1.000	1.684	<0,05
Полип эндометрия	1.568	1.291	1.903	<0,05

По результатам нашего исследования можно утверждать, что факторами риска ПНБ являются: возраст старше 35 лет, отягощенная наследственность по патологии ЖКТ, перенесенные ОКИ, полостные операции в анамнезе (гинекологические), повторные аборты в анамнезе, наличие гинекологической хронической патологии (рецидивирующий неспецифический вагинит, полипы эндометрия).

Для получения достоверной информации о роли заболеваний ЖКТ в генезе ПНБ было проведено терапевтическое обследование пациенток I и II групп, у которых анамнестически жалобы гастроэнтерологического характера встречались чаще, чем объективные, лабораторно-инструментальные данные, подтверждающие патологию ЖКТ.

3.2 Состояние органов пищеварения у пациенток с привычным невынашиванием беременности

Большое разнообразие соматических заболеваний в анамнезе у обследованных пациенток проявлялось наличием клинических симптомов различных патологических состояний, выявляемых при объективном обследовании (Таблица 11).

ИМТ у обследованных женщин преимущественно был в пределах нормы; у 13,5% , диагностировалось ожирение (ИМТ>30,0), без достоверной разницы между группами и только у одной пациентки с ИМТ=17,0 была выявлена белково-калорийная недостаточность. В то же время одинаково часто (67,92% и 61,90%; $p>0,05$) в обеих группах выявлялись признаки железодефицита и элементов гиповитаминоза (ломкость ногтей, тусклость волос, сухость кожи, кариес и др.). Одинаково часто в обеих группах обнаруживались повышение или понижение артериального давления (АД) (согласно рекомендациям по лечению артериальной гипертензии ESH/ESC 2013), варикозное расширение вен нижних конечностей. Признаки атопического дерматита, одной из причин которого является колонизация патогенными микроорганизмами, у пациенток с ПНБ отмечались чаще, чем в группе сравнения. Изменения со стороны кожных покровов и слизистых в виде бледности кожи и слизистых оболочек, желтушности склер выявлены только у 3 женщин с ПНБ. Клинические признаки гастроэнтерологических заболеваний достоверно чаще встречались в группе пациенток с ПНБ: у большинства пациенток выявляли обложенность языка (92,45% и 47,62% соответственно), болезненность при пальпации в эпигастральной (79,24% и 33,33% соответственно) и пилоро-дуоденальной областях (77,35% и 33,33% соответственно), в правом подреберье (84,90% и 42,86% соответственно) и гипогастрии (81,13% и 47,62% соответственно) и гепатомегалию по Курлову (15,09% и 9,52% соответственно). Во II группе достоверно реже пальпация живота оказалась безболезненной. Эти данные сопоставимы с жалобами, которые предъявляли

обследованные женщины. Нами предположено, что выявленные изменения могут быть связаны с нарушениями микробиоты кишечника и поражением слизистой оболочки ЖКТ. Это было подтверждено в исследовании.

Таблица 11 – Клинические показатели у обследованных пациенток (n, %)

Симптом	I группа n=53		II группа n=21		Всего n=74		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Ожирение	7	13,20	3	14,28	10	13,51	>0,05
Белково-калорийная недостаточность	1	1,88	0	0	1	1,35	>0,05
Признаки гиповитаминоза	36	67,92	13	61,90	49	66,22	>0,05
Бледность кожи и слизистых оболочек	3	5,66	0	0	3	4,05	>0,05
Атопический дерматит	16	30,19	2	9,52	18	24,32	<0,05
Повышение АД(>130/85)	8	15,09	2	9,52	10	13,51	>0,05
Снижение АД (<100/60)	4	7,55	2	9,52	8	10,81	>0,05
Желтушность склер	3	5,66	0	0	3	4,05	>0,05
Обложенность языка	49	92,45	10	47,62	59	79,73	<0,05
Болезненность в эпигастрии при пальпации	42	79,24	7	33,33	49	66,22	<0,05
Болезненность в правом подреберье	45	84,90	9	42,86	54	72,97	<0,05
Болезненность в пилоро-дуоденальной зоне	41	77,35	7	33,33	48	64,86	<0,05
Болезненность в гипогастрии	43	81,13	10	47,62	34	45,94	<0,05
Гепатомегалия	8	15,09	2	9,52	10	13,51	<0,05
Живот безболезненный	8	15,09	11	52,38	21	28,38	<0,05
Варикозное расширение вен нижних конечностей	9	16,98	3	14,28	12	16,22	>0,05

Клинические анализы крови выявили гипохромную микроцитарную анемию у трех женщин с ПНБ. Клинические анализы мочи у всех обследо-

ванных были в пределах нормы. Только у двух женщин с ПНБ в анализах кала выявлялись цисты лямблий (3,77% и 0%, $p > 0,05$). Кроме того, у женщин с ПНБ на фоне превалирования гастроэнтерологических жалоб, копрологически чаще выявлялись признаки нарушения пищеварения: синдром дефицита желчи (49,05% и 14,28%, $p < 0,05$), панкреатический копрологический синдром (7,55% и 0%, $p < 0,05$).

Биохимические показатели сыворотки крови у обследованных больных представлены в Таблице 12. Как следует из Таблицы 12, показатели общего белка, протеинограммы и уровень общего билирубина в обследованных группах не имели существенных различий. В то же время показатели углеводного обмена имели особенности в группе с ПНБ: достоверно выше были уровни глюкозы натощак, инсулина и НОМА-IR индекс, однако, не выходящие за пределы нормы. Имелись различия и в показателях холестерина обмена: у женщин с ПНБ отмечались более высокие уровни атерогенных фракций липопротеидов, а также индекса атерогенности, но также, не выходящих за пределы нормальных значений.

Уровень печеночных ферментов, свидетельствующих о наличии синдрома цитолиза и синдрома холестаза, также был выше у женщин с ПНБ, что согласуется с высокой частотой выявления клинических признаков поражения печени в нашем исследовании. Так, уровень АЛТ в I группе составил $0,61 \pm 0,02$, а во II – $0,29 \pm 0,02$, уровень АСТ – $0,79 \pm 0,05$ и $0,44 \pm 0,05$ соответственно ($p < 0,05$). Уровень ГГТП в I группе – $18,29 \pm 0,41$, во II – $12,61 \pm 1,23$, а уровень ЩФ – $362,25 \pm 56,42$ и $163,52 \pm 48,33$ соответственно ($p < 0,05$). Хотя ни у одной пациентки при обследовании не выявлена гиперферментемия, средний уровень амилазы в сыворотке крови у женщин с ПНБ был выше, чем в группе сравнения.

Таким образом, исходя из полученных данных, у женщин с ПНБ определяется тенденция к нарушению гликемического профиля и жирового обмена на фоне сопутствующей гастроэнтерологической патологии.

Таблица 12 – Биохимические показатели сыворотки крови у обследованных женщин (M±m)

Биохимические показатели	I группа n=53	II группа n=21	p
Общий белок, г/л	73,47±6,42	71,81±9,72	>0,05
Коэффициент альбумины/глобулины	1,51±0,41	1,63±0,30	>0,05
Альбумины, г/л	59,92±6,14	61,13±4,28	>0,05
Альфа 1 глобулины, %	2,97±0,66	3,03±0,89	>0,05
Альфа 2 глобулины, %	9,34±0,91	9,73±1,84	>0,05
Бетта глобулины, %	11,94±0,87	11,36±1,76	>0,05
Гамма глобулины, %	14,92±1,16	14,66±3,51	>0,05
Гликемия натощак, ммоль/л	5,61±0,45	4,65±0,41	<0,05
Инсулин, мкЕд/мл	20,65±5,69	11,19±2,31	<0,05
НОМА -IR индекс	5,14±4,36	2,31±0,20	<0,05
Амилаза, ЕД/мл	83,85±9,15	52,26±6,22	<0,05
Общий холестерин, ммоль/л	4,98±0,65	3,28±0,68	<0,05
β-липопротеиды, ЕД	36,02±2,06	24,71±6,68	<0,05
Триглицериды, ммоль/л	1,09±0,32	0,75±0,20	<0,05
Холестерин β – липопротеидов, ммоль/л	3,39±0,98	2,16±0,33	<0,05
Холестерин α – липопротеидов, ммоль/л	1,02±0,55	1,11±0,39	<0,05
Коэффициент атерогенности, ЕД	3,74±1,8	1,92±0,71	<0,05
АЛТ, мкмоль/л.ч.	0,61±0,02	0,29±0,02	<0,05
АСТ, мкмоль/л.ч.	0,79±0,05	0,44±0,05	<0,05
ГГТП, Ед/л	18,29±0,41	12,61±1,23	<0,05
ЩФ, ЕД/л	362,25±56,42	163,52±48,33	<0,05
Общий билирубин, мкмоль/л	16,07±4,81	14,89±5,96	>0,05

Преобладание патологии гепатопанкреобилиарной системы при ПНБ подтверждено УЗИ органов брюшной полости у обследованных женщин (Таблица 13). Это исследование выявило в основной группе у 15,09% жен-

щин изменение размеров печени, у 13,2% – структуры печени по типу стеатоза, характерных для НАЖБП, у 54,72% – изменения формы желчного пузыря, у 13,2% – увеличение размеров желчного пузыря, у 22,64% – утолщение его стенок. ЖКБ выявлялась у пациенток с ПНБ чаще, чем в группе сравнения (41,51% и 14,27%, $p < 0,05$). Холецистэктомия по поводу ЖКБ была произведена только у двух женщин с ПНБ, но достоверных различий с группой сравнения не получено. Оценка моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря у обследованных больных представлена в Таблице 14. Как следует из данных Таблицы 14, у женщин с ПНБ отмечалось значительное нарушение всех показателей, в том числе снижение скорости желчевыделения. Данные результаты свидетельствуют о преобладании в основной группе гипомоторной дисфункции желчного пузыря.

Таблица 13 – Результаты УЗИ у обследованных пациенток (n, %)

Признак	I группа n=53		II группа n=21		Всего n=74		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Увеличение печени	8	15,09	2	9,52	10	13,51	<0,05
Признаки стеатоза печени	7	13,20	1	4,75	8	10,81	<0,05
Изменение формы желчного пузыря	29	54,72	5	23,81	34	45,94	<0,05
Увеличение желчного пузыря	7	13,20	1	4,75	8	10,81	<0,05
Утолщение стенок желчного пузыря	12	22,64	1	4,75	13	17,57	<0,05
Сладж в желчном пузыре	16	30,19	2	9,52	18	24,32	<0,05
Камни в желчном пузыре	4	7,55	1	4,75	5	6,76	>0,05
Удаленный желчный пузырь	2	3,77	0	0	2	2,70	>0,05
Изменение эхогенности поджелудочной железы	7	13,20	3	14,28	10	13,51	>0,05
Изменение экоструктуры поджелудочной железы	5	9,43	0	0	5	6,76	<0,05
Увеличение селезенки	1	1,88	0	0	1	1,35	>0,05

Таблица 14 – Моторно-эвакуаторная функция желчного пузыря у обследованных больных (M±m)

Показатели	I группа n=53	II группа n=21	p
Исходный объем желчного пузыря, мл	131,11±4,62	73,44±2,35	<0,05
Время максимально регистрируемого сокращения желчного пузыря, мин.	86,24±0,56	42,41±0,22	<0,05
Степень максимального сокращения желчного пузыря, %	33,08±0,52	48,38±0,12	<0,05
Относительная скорость желчевыведения, %/мин.	0,43±0,05	0,81±0,03	<0,05

Результаты, полученные в ходе лабораторно-инструментального обследования, показали, что в группе пациенток с ПНБ преобладают изменения печеночных проб, липидного и углеводного обменов, гепатомегалия с развитием стеатоза, изменения состояния и содержимого желчного пузыря с нарушением его функции. Вышеуказанные данные подтверждают мнение о влиянии патологии гепатобилиарной системы на развитие ПНБ, как изолированно, так и в рамках МС.

При эндоскопическом исследовании верхних отделов ЖКТ недостаточность кардии и поверхностный эзофагит у женщин с ПНБ встречались достоверно чаще, чем у пациенток контрольной группы, для которых типична была нормальная эндоскопическая картина пищевода (Таблица 15).

Таблица 15 – Эндоскопическая картина пищевода и кардиального отдела желудка у обследованных больных (n, %)

Признак	I группа n=53		II группа n=21		Всего n=74		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Недостаточность кардии	7	13,20	0	0	7	9,45	<0,05
Поверхностный эзофагит	8	15,09	1	4,75	9	12,32	<0,05
Эрозивный эзофагит	2	3,77	0	0	2	2,70	>0,05
Патологии пищевода не обнаружено	36	67,92	20	95,23	56	75,67	<0,05

Эндоскопическая характеристика слизистой оболочки желудка у обследованных пациенток представлена на Рисунке 4.

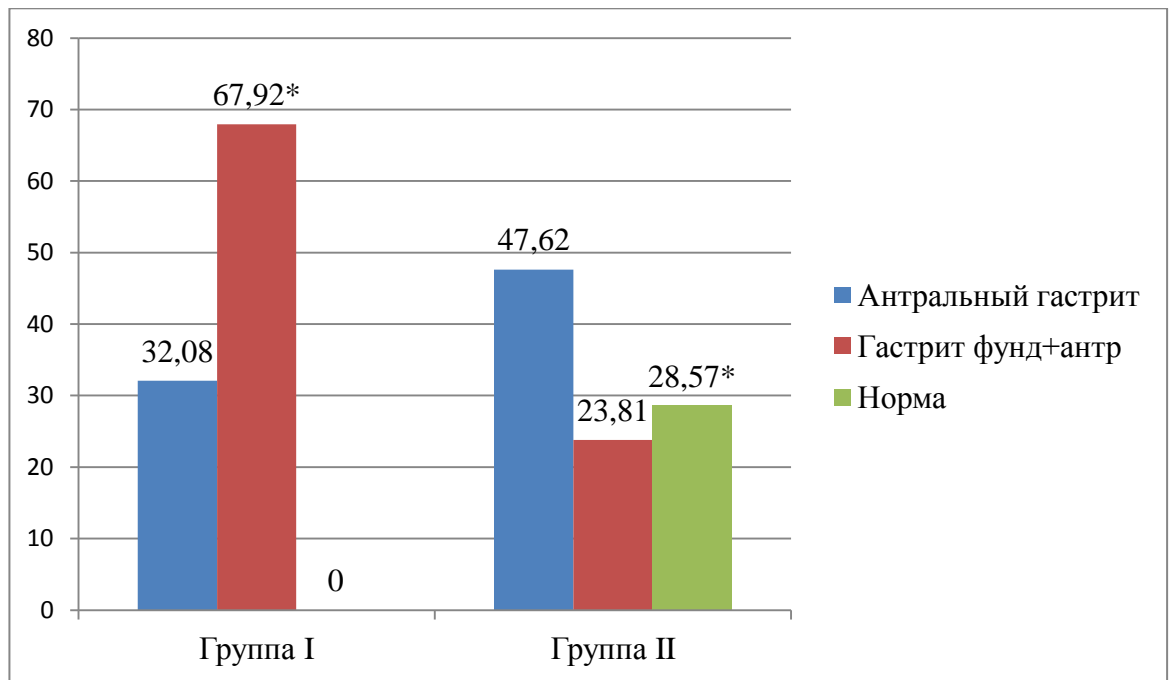


Рисунок 4 – Эндоскопическая характеристика слизистой оболочки желудка у обследованных пациенток (*- $p < 0,05$)

Как следует из Рисунка 4, у всех женщин с ПНБ эндоскопически выявлялся ХГ, в то время, как в группе сравнения достоверно чаще выявлялась нормальная эндоскопическая картина слизистой оболочки желудка (28,57% и 0%; $p < 0,05$). При ПНБ чаще диагностировался гастрит с поражением фундального и антрального отделов желудка (67,92% и 23,81%; $p < 0,05$), достоверных различий в частоте встречаемости антрального гастрита в обеих группах не выявлено (32,08% и 47,62%; $p > 0,05$). Ни у одной пациентки не отмечалось изолированного поражения в теле желудка.

Подробная эндоскопическая характеристика ХГ у обследованных пациенток представлена в Таблице 16.

Таблица 16 – Эндоскопическая характеристика хронического гастрита у обследованных пациенток (n, %)

Признак	I группа n=53		II группа n=21		Всего n=74		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Признаки ХГ тела желудка	36	67,92	5	23,81	41	55,40	<0,05
Поверхностный	33	62,26	5	23,81	38	51,35	<0,05
Гипертрофический	2	3,77	0	0	2	2,70	>0,05
Эрозивный	1	1,88	0	0	1	1,35	>0,05
Атрофический	0	0	0	0	0	0	>0,05
Признаки ХГ антрального отдела желудка	53	100	15	71,43	68	91,89	<0,05
Поверхностный	43	81,13	0	0	63	85,13	<0,01
Гипертрофический	4	7,55	0	0	4	5,40	<0,05
Эрозивный	4	7,55	1	4,76	5	6,76	>0,05
Атрофический	2	3,77	0	0	2	2,70	>0,05
ГЭР	10	18,86	1	4,76	11	14,86	<0,05
ДГР	12	22,64	1	4,75	13	17,57	<0,05

Как следует из Таблицы 16, у женщин с ПНБ достоверно чаще выявлялись поверхностные изменения слизистой оболочки (СО) тела желудка и поверхностные и гипертрофические изменения СО антрального отдела желудка. Атрофические изменения выявлялись только в антральном отделе и только в группе женщин с ПНБ. Эрозии в СО желудка обнаруживались редко и без достоверной разницы между группами.

Обращает на себя внимание высокая частота моторных нарушений, таких как гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) – у 14,86% обследованных женщин, дуоденогастральный рефлюкс (ДГР) – у 22,64%; при этом частота моторных нарушений в группе женщин с ПНБ была достоверно выше, чем в группе сравнения.

Данные Таблицы 17 отражают эндоскопическую характеристику слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у обследованных пациенток. У двух пациенток с ПНБ выявлена ЯБДПК, однако разница с группой сравнения недостоверна. Пациентка с атрофическим дуоденитом обследована иммунологически и генетически, и у нее подтвержден диагноз целиакии.

Согласно данным Таблицы 17, у женщин с ПНБ при эндоскопии реже выявлялась нормальная слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки и чаще обнаруживались эрозивный бульбит (11,32% и 4,75% соответственно), папиллит (11,32% и 4,75% соответственно) и диффузный дуоденит (18,87% и 6,75% соответственно).

Известно, что воспалительные изменения в двенадцатиперстной кишке, и особенно в большом дуоденальном сосочке, могут сопровождаться нарушением проходимости дистальных отделов общего желчного и вирсунгова протоков, и таким образом приводят к заболеваниям органов гепатобилиарной зоны, которые, в свою очередь, протекают с нарушениями микробиоты кишечника. Это подтверждено в нашем исследовании, учитывая большую частоту выявления патологии гепатобилиарной системы у женщин с ПНБ.

На Рисунке 5 представлена частота хеликобактериоза в обследованных группах. Большинство обследованных пациенток оказались инфицированы НР, при этом частота инфицирования в группе с ПНБ была достоверно выше (81,13% и 47,62%, $p < 0,05$).

Проведенное гастроэнтерологическое обследование позволило уточнить структуру гастроэнтерологической патологии у обследованных женщин. Данные представлены в Таблице 18.

Таблица 17 – Эндоскопическая характеристика слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у обследованных пациенток (n, %)

Признак	I группа n=53		II группа n=21		Всего n=74		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Нормальная эндоскопическая картина дуоденальной слизистой оболочки	7	13,20	10	47,62	17	22,97	<0,05
Бульбит (проксимальный дуоденит)	30	56,6	3	14,28	33	44,59	>0,05
Эритематозный	6	11,32	0	0	6	8,11	>0,05
Геморрагический	0	0	1	4,76	1	1,35	>0,05
Атрофический	1	1,88	0	0	1	1,35	>0,05
Эрозивный	6	11,32	1	4,75	7	9,45	<0,05
Нодулярный	4	7,55	1	4,75	5	6,76	>0,05
Язва луковицы двенадцатиперстной кишки	2	3,77	0	0	2	2,70	>0,05
Постбульбарный (дистальный дуоденит)	6	11,32	3	14,28	9	12,16	>0,05
Эритематозный	4	7,55	2	9,52	6	8,11	>0,05
Эрозивный	2	3,77	1	4,75	3	4,05	>0,05
Нодулярный	0	0	0	0	0	0	>0,05
Локальный дуоденит (папиллит)	6	11,32	1	4,75	7	9,45	<0,05
Диффузный дуоденит	10	18,87	5	6,75	15	20,27	<0,05
Эритематозный	8	15,09	5	6,75	13	17,56	>0,05
Атрофический	0	0	0	0	0	0	>0,05
Эрозивный	1	1,88	0	0	1	1,35	>0,05
Нодулярный	1	1,88	0	0	1	1,35	>0,05

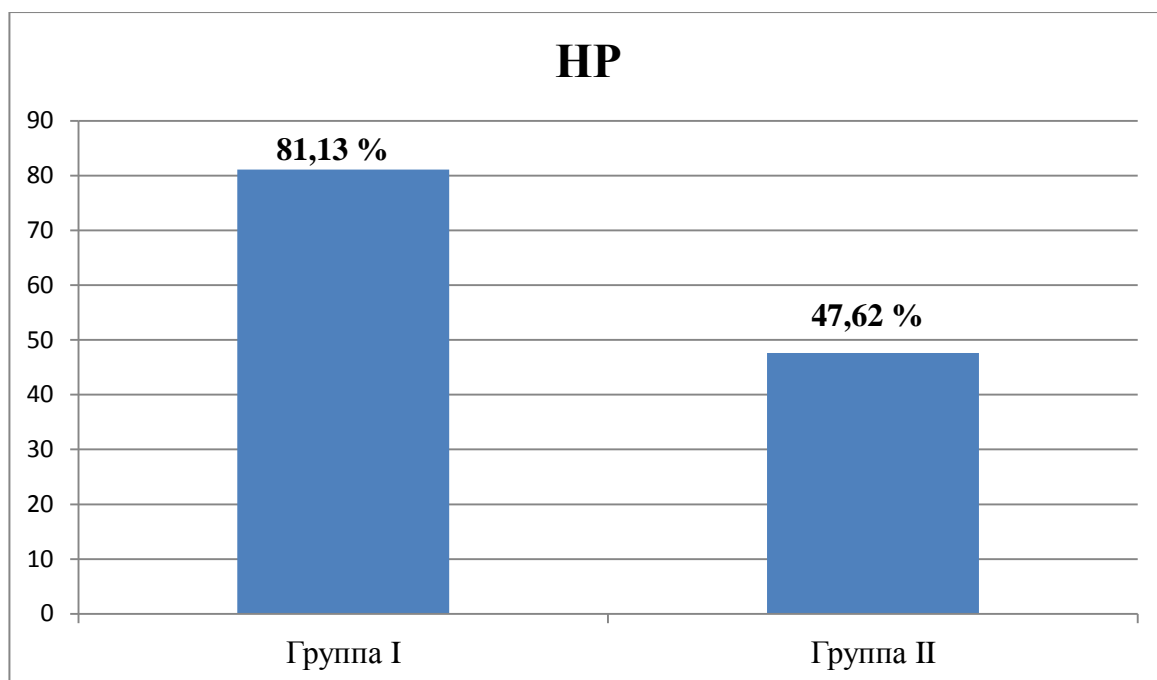


Рисунок 5 – Частота хеликобактериоза в обследованных группах ($p < 0,05$)

Таблица 18 – Структура гастроэнтерологической заболеваемости у обследованных женщин (n, %)

Заболевания	I группа n=53		II группа n=21		Всего n=74		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
ХГ	53	100	15	71,42	68	91,89	<0,05
ЯБДПК	2	3,77	0	0	2	2,70	>0,05
ГЭРБ	10	18,86	1	4,76	11	14,86	<0,05
ЖКБ	6	11,32	1	4,75	7	9,46	<0,05
ХНХ	12	22,64	1	4,75	13	17,57	<0,05
Функциональное билиарное расстройство	30	56,60	10	47,62	40	54,05	>0,05
НАЖБП	7	13,20	1	4,75	8	10,81	<0,05
Целиакия	1	1,88	0	0	1	1,35	>0,05
Лямблиоз	2	3,77	0	0	2	2,70	>0,05
СРК с преобладанием запоров	10	18,87	1	4,75	11	14,86	<0,05
СРК с преобладанием диареи	22	41,51	4	19,05	26	35,13	<0,05

Многофакторным статистическим анализом с помощью программы статистики IBM SPSS Statistics 19 рассчитан относительный риск (отношение шансов, доверительный интервал) развития ПНБ при наличии гастропатологии. Полученные данные представлены в Таблице 19.

Таблица 19 – Влияние гастропатологии на развитие ПНБ

Признак	Отношение шансов (OR)	Доверительный интервал Confidence Interval – 95%		Достоверность различий между группами (значение p)
		min	max	
ХГ	2.075	1.147	3.754	<0,001
ХНХ	1.373	1.085	1.738	<0,01
ГЭРБ	1.332	1.036	1.713	<0,05
СРК с преобладанием запоров	1.332	1.036	1.713	<0,05
СРК с преобладанием диареи	1.310	1.004	1.709	<0,05

По результатам нашего исследования, можно утверждать, что факторами риска ПНБ являются следующие гастроэнтерологические заболевания: ХГ, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), ХНХ, СРК. Все эти заболевания сопровождаются существенными нарушениями кишечной микробиоты.

3.3 Гинекологический статус пациенток с привычным невынашиванием беременности

При общем осмотре у всех женщин обеих групп определялся женский тип телосложения, а при гинекологическом осмотре - правильное развитие

вторичных половых признаков. На Рисунке 6 представлена частота выявления признаков воспалительного процесса стенок влагалища у обследованных женщин.

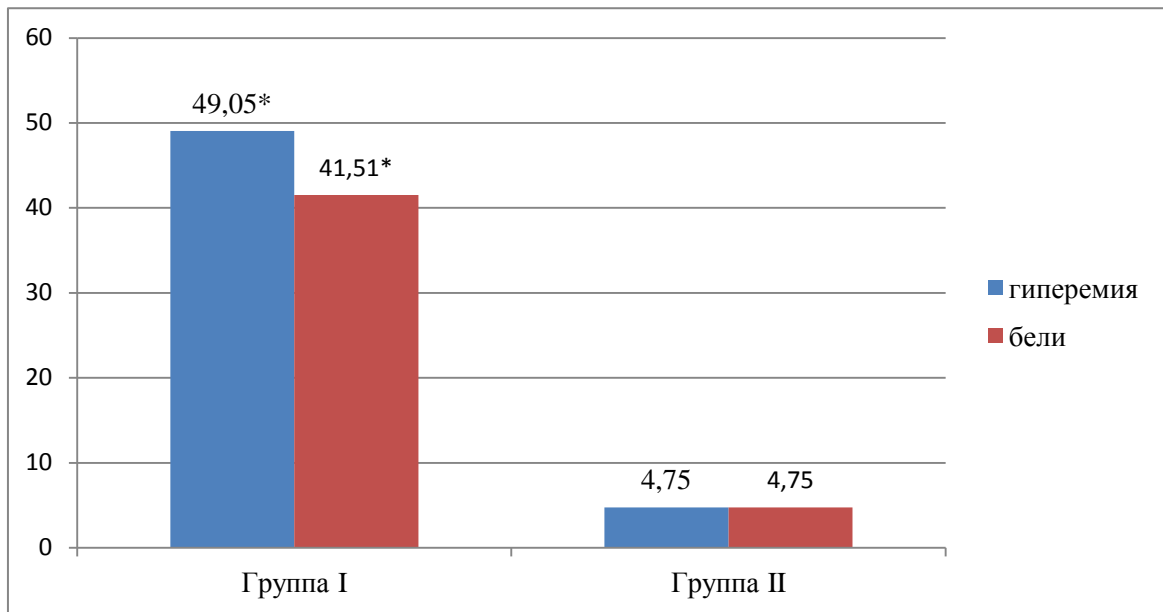


Рисунок 6 – Признаки воспалительного процесса стенок влагалища у обследованных женщин (* - $p < 0,05$)

У женщин с ПНБ достоверно чаще при гинекологическом исследовании выявлялась отечность и гиперемия стенок влагалища (49,05% и 4,75%, $p < 0,05$) и патологические выделения (41,51% и 4,75%, $p < 0,05$), что свидетельствует о более частом воспалительном процессе во влагалище при ПНБ.

При бимануальном исследовании обнаружено, что у женщин с ПНБ чаще были увеличены размеры матки и придатков. Для уточнения характера обнаруженных изменений всем женщинам проведено УЗИ органов малого таза в первую фазу менструального цикла. Результаты представлены в Таблицах 20, 21 и 22.

Как следует из Таблицы 20, при ПНБ чаще выявлялись неоднородная эхоструктура миометрия, характерная для миомы матки и аденомиоза; изменения эхоструктуры, эхогенности и толщины эндометрия, одиночные кисты яичников. Размеры тела матки у женщин с ПНБ были достоверно больше, а

толщина эндометрия – меньше (Таблица 21). Средние размеры яичников в обеих группах не имели достоверных отличий (Таблица 22).

Таблица 20 – Эхографическая характеристика органов малого таза у обследованных женщин (n, %)

Показатели		I группа n=53		II группа n=21		p
		абс.	%	абс.	%	
Положение матки	норма	44	83,02	18	85,71	>0,05
	«retroversio», «retroflexio»	9	16,98	3	14,29	>0,05
Размеры матки	норма	44	83,02	20	95,24	<0,05
	увеличены	9	16,98	1	4,76	<0,05
Миометрий	Эхоструктура однородна	42	79,24	20	95,24	<0,05
	Эхоструктура неоднородна	11	20,75	1	4,76	<0,05
Эндометрий	Эхоструктура однородна	49	92,45	21	100	<0,05
	Эхоструктура неоднородна	4	7,55	0	0	<0,05
	Эхогенность в норме	35	66,04	19	90,48	<0,05
	Эхогенность повышена	18	33,96	2	9,52	<0,05
	Толщина в пролиферативную фазу снижена	13	24,53	3	14,29	<0,05
	Толщина в пролиферативную фазу повышена	5	9,43	0	0	<0,05
	Толщина в пролиферативную фазу норма	35	66,03	18	85,71	<0,05
Правый яич- ник	Размеры в норме	46	86,79	21	100	<0,05
	Единичная киста	4	7,55	0	0	<0,05
Левый яич- ник	Размеры в норме	48	90,56	21	100	>0,05
	Единичная киста	1	1,89	0	0	>0,05

Таблица 21 – Эхографические размеры матки у обследованных женщин

Показатели (мм)		I группа n=53	II группа n=21	p
Шейка матки:	Длина	38,43±3,21	34,82±2,89	>0,05
	Передне-задний размер	30,76±3,43	27,03±2,96	>0,05
	Ширина	29,63±3,01	25,56±2,78	>0,05
	Толщина эндоцервикса	7,83±0,41	6,54±0,91	>0,05
	Ширина цервикального канала	1,83±0,04	1,76±0,03	>0,05
Тело матки	Длина	58,31±2,01	45,37±2,43	<0,05
	Передне-задний размер	51,82±3,26	44,58±3,42	<0,05
	Ширина	53,32±4,25	47,06±3,96	<0,05
	Толщина передней стенки	17,25±2,42	15,36±1,94	>0,05
	Толщина задней стенки	20,42±2,36	18,58±2,65	>0,05
Толщина эндометрия (М-ЭХО)		8,11±0,12	11,06±0,24	<0,05

Таблица 22 – Эхографические размеры яичников у обследованных женщин

Показатели (мм)		I группа n=53	II группа n=21	p
ПРАВЫЙ ЯИЧНИК:	Длина	37,28±4,12	36,41±4,08	>0,05
	Толщина	17,89±1,14	16,38±1,37	>0,05
	Ширина	17,54±1,21	15,84±1,42	>0,05
	Объем (см ³)	5,34±0,22	4,60±0,09	>0,05
	Максимальный диаметр фолликула	9,12±0,34	10,41±0,82	>0,05
ЛЕВЫЙ ЯИЧНИК:	Длина	33,59±4,08	31,47±3,98	>0,05
	Толщина	20,12±2,31	19,73±3,58	>0,05
	Ширина	23,56±2,63	23,71±2,17	>0,05
	Объем (см ³)	7,82±1,12	7,44±1,06	>0,05
	Максимальный диаметр фолликула (мм)	13,26±1,86	15,24±1,27	>0,05

Жидкость в позадиматочном пространстве и в полости малого таза и образования в малом тазу не выявлены ни у одной пациентки.

Заслуживает особого внимания выявление эхографических признаков ХЭ в группе женщин с ПНБ: изменение толщины эндометрия, повышение эхогенности эндометрия в пролиферативную фазу цикла, неравномерное расширение полости матки в пролиферативную фазу за счет нарушения проницаемости сосудов, атрофия эндометрия и др. Поскольку «золотым стандартом» диагностики ХЭ является морфологическое исследование эндометрия, мы провели аспирационную биопсию эндометрия вакуумной кюреткой Piple в амбулаторных условиях с выполнением забора материала для последующего гистологического и иммуногистохимического обследования. Результаты гистологического обследования представлены в Таблице 23.

Таблица 23 – Гистологическая структура эндометрия у обследованных пациенток (n, %)

Показатели		I группа n=53		II группа n=21		p
		абс.	%	абс.	%	
«Лимфоидные фолликулы» в базальном слое	Расположены диффузно	10	18,86	1	4,76	<0,05
	Расположены вокруг желез и кровеносных сосудов	20	37,73	2	19,04	<0,05
«Лимфоидные фолликулы» во всех отделах функционального слоя	Расположены диффузно	5	9,43	1	4,76	>0,05
	Расположены вокруг желез и кровеносных сосудов	25	47,16	2	9,52	<0,05
Наличие плазматических клетки (ПК)	ПК+	4	7,54	0	0	<0,05
	ПК++	19	35,84	0	0	<0,05
	ПК+++	7	13,20	0	0	<0,05
Очаговый фиброз стромы	Фиброз+	18	33,96	0	0	<0,05
	Фиброз++	8	15,09	0	0	<0,05
	Фиброз+++	4	7,54	0	0	<0,05
Склеротические изменения стенок спиральных артерий эндометрия	Склероз+	20	37,73	0	0	<0,05
	Склероз++	6	11,32	0	0	<0,05
	Склероз+++	4	7,54	0	0	<0,05

Типичными морфологическими признаками, выявляемыми у большинства женщин с ПНБ с высокой степенью достоверности, являлись очаговые лимфогистиоцитарные воспалительные инфильтраты, располагающиеся перигландулярно, периваскулярно или диффузно в базальном и функциональном слоях эндометрия. В составе этих инфильтратов обнаруживались плазматические клетки, мононуклеары, лимфоциты, макрофаги, фибробласты. Данные изменения расцениваются, как диагностический признак ХЭ. Пример подобных изменений представлен на Рисунке 7.

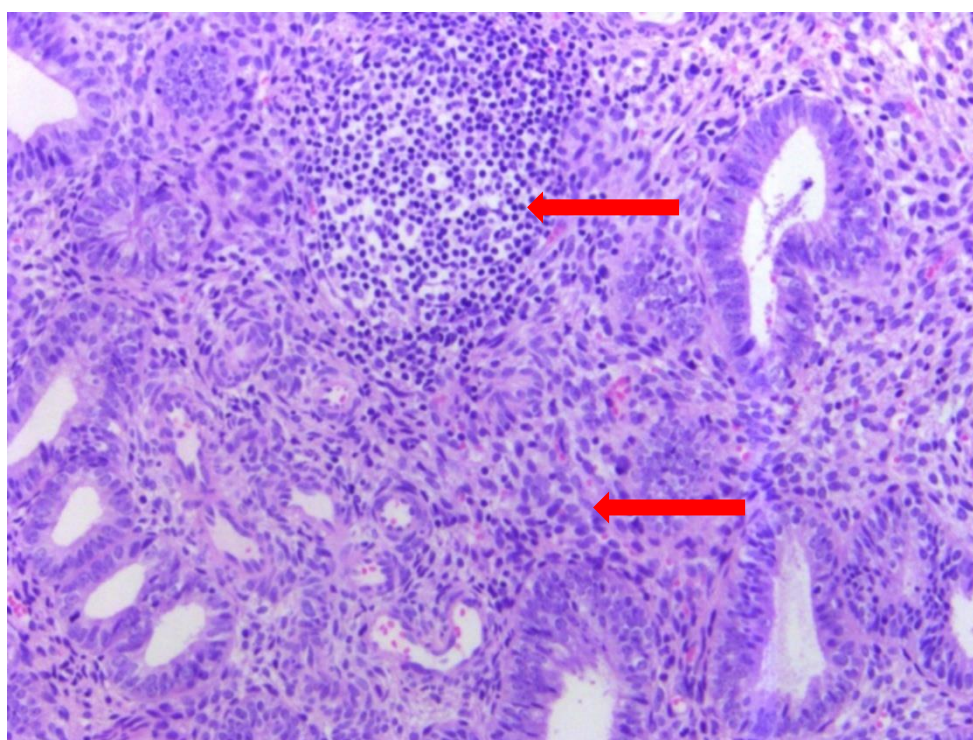


Рисунок 7 – Эндометрий средней стадии фазы пролиферации. Хронический эндометрит. Лимфоидные фолликулы и диффузная лимфоцитарная инфильтрация в строме. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x200

Такие признаки ХЭ, как очаговый фиброз стромы и склеротические изменения стенок спиральных артерий эндометрия, также достоверно чаще отмечались у женщин с ПНБ, а в группе сравнения они отсутствовали. Эти изменения представлены на Рисунке 8.

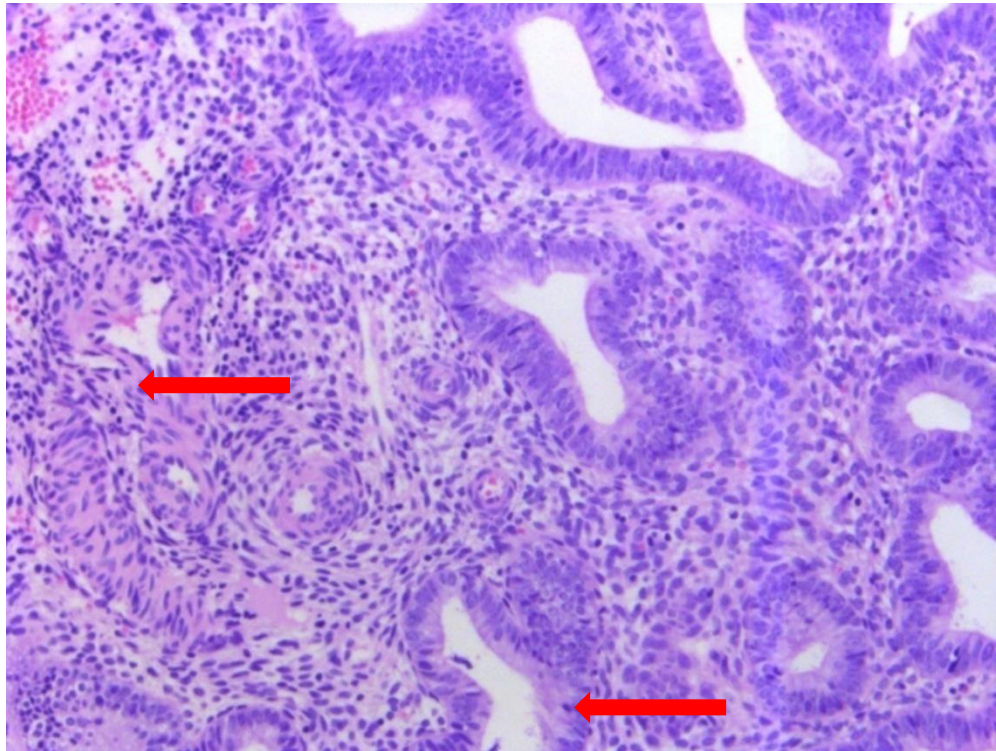
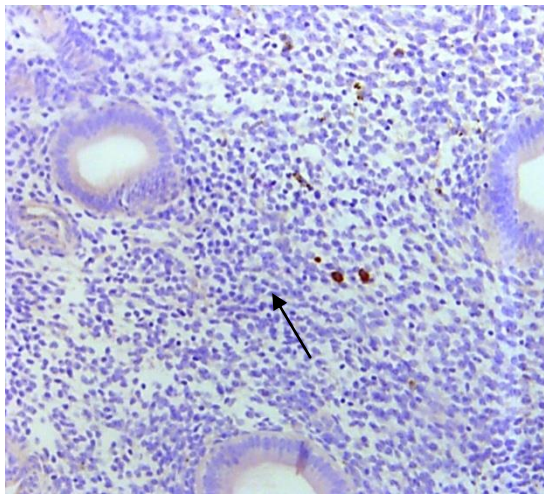
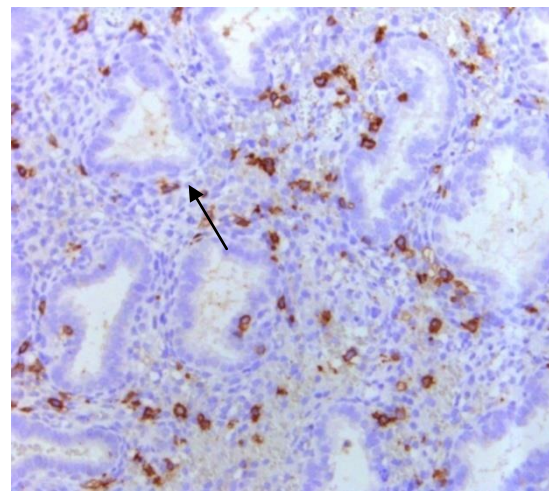


Рисунок 8 – Эндометрий средней стадии фазы пролиферации. Хронический эндометрит. Фиброзированные стенки сосудов и перигландулярный фиброз в строме. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x200

ПНБ при ХЭ связывают с нарушением рецептивности эндометрия, что обусловлено микробной контаминацией эндометрия, появлением в эндометрии плазматических клеток (CD138); повышением числа лимфоцитов и натуральных киллеров (CD56, CD16), больших гранулярных лимфоцитов (CD20); нарушением соотношения про- и противовоспалительных цитокинов. Обнаружение повышенного количества этих клеток в эндометрии подтверждает диагноз ХЭ. Учитывая вышеизложенное, нами проведено иммуногистохимическое обследование, выявившее в эндометрии женщин с ПНБ повышенную экспрессию целого ряда цитокинов (CD138, CD20, CD16, CD56). Данные представлены на Рисунках 9 и 10.

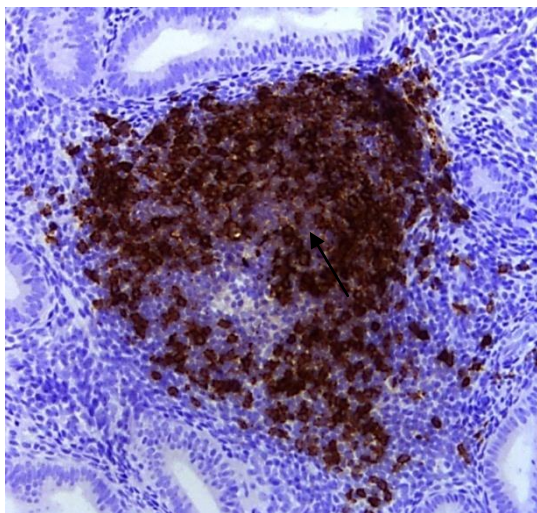


а

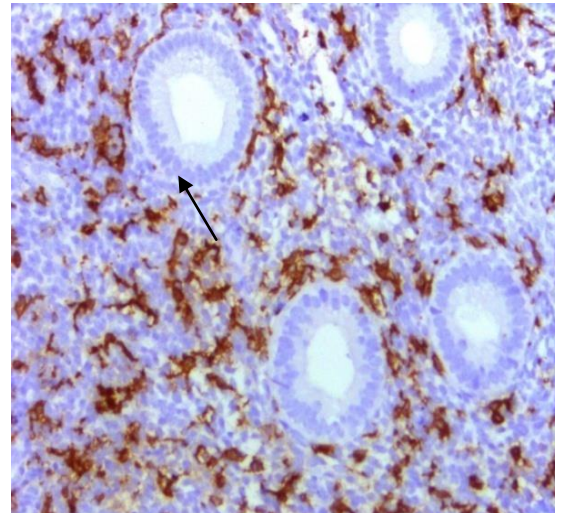


б

Рисунок 9 – Хронический эндометрит. Иммуногистохимическое исследование. А) Экспрессия CD138 в плазматических клетках. Увеличение x200. Б) NK-клетки с экспрессией CD56. Увеличение x200



а



б

Рисунок 10 – Хронический эндометрит. Иммуногистохимическое исследование. А) Экспрессия CD20 в В-лимфоцитах, формирующих лимфоидные фолликулы. Увеличение x200. Б) NK-клетки с экспрессией CD16. Увеличение x200.

Таким образом, проведенное нами обследование позволило выявить у женщин целый спектр гинекологических заболеваний, несомненно, связанных с патогенезом ПНБ. В первую очередь, это заболевания воспалительного характера, связанные с нарушением МТК генитального тракта.

Ведущую роль в развитии выявленной воспалительной гинекологической патологии и ХЭ, очевидно, играют дисбиотические изменения генитального тракта в отсутствии нарушений гормонального статуса (Таблица 24) и изменений показателей коагулограммы (у всех обследованных показатели коагулограммы были в пределах нормы).

Таблица 24 – Гормональный статус обследованных женщин ($M \pm m$)

Показатели	I группа n=53	II группа n=21	p
Фолликулостимулирующий гормон ФСГ мЕД/мл	6,35±0,42	9,21±0,73	>0,05
Лютеотропный гормон ЛГ мЕД/мл	16,1±2,3	13,8±1,3	>0,05
ДГАС мкг/мл	0,84.±0,43	0,58±0,14	>0,05
17- ОП нг/мл,	0,42.±0,12	0,32±0,09	>0,05
Тестостерон (нмоль/л)	1,43.±0,12	0,96±0,24	>0,05

Спектр выявленных гинекологических заболеваний представлен в Таблице 25.

Многофакторным статистическим анализом с помощью программы статистики IBM SPSS Statistics v.19 рассчитан относительный риск (отношение шансов, доверительный интервал) развития ПНБ при наличии гинекологической патологии. Полученные данные представлены в Таблице 26.

Таблица 25 – Спектр выявленных гинекологических заболеваний у обследованных женщин (n, %)

Симптом	I группа n=53		II группа n=21		Всего n=74		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Бактериальный вагиноз	25	47,16	1	4,76	26	35,14	<0,05
Неспецифический вагинит	25	47,16	1	4,76	26	35,14	<0,05
Хламидийная инфекция	8	15,09	4	19,05	12	16,22	>0,05
Уреаплазменная инфекция	13	24,53	2	9,52	15	20,29	<0,05
Микоплазменная инфекция	5	9,43	2	9,52	7	9,46	>0,05
Полипы эндометрия	4	7,55	0	0	4	5,40	<0,05
Эрозия ш/матки	16	30,19	1	4,76	17	22,97	<0,05
Миома матки	9	16,98	1	4,76	10	13,51	<0,05
Хронический эндометрит	30	56,60	0	0	30	40,54	<0,05
Аденомиоз	4	7,55	0	0	4	5,40	<0,05
Хронический сальпингоофорит	34	64,15	1	4,76	35	47,30	<0,05

Таблица 26 – Влияние гинекологической патологии на развитие ПНБ

Признак	Отношение шансов (OR)	Доверительный интервал Confidence Interval – 95%		p
		Min	max	
Хронический сальпингоофорит	1.994	1.438	2.765	0,001
Хронический эндометрит	1.913	1.442	2.537	0,001
Бактериальный вагиноз	1.648	1.282	2.119	0,001
Неспецифический вагинит	1.648	1.282	2.119	0,001
Эрозия ш/матки	1.450	1.158	1.815	0,001
Полип эндометрия	1.429	1.225	1.665	0,05
Аденомиоз	1.429	1.225	1.665	0,05

Как следует из Таблицы 26, наибольший относительный риск ПНБ имеют женщины с ХС, полипами эндометрия, ХЭ и другими воспалительными гинекологическими заболеваниями в анамнезе.

Подводя итог изложенным в данной главе результатам, следует отметить, что в группе женщин с ПНБ, не имеющих генетических, гормональных и тромботических заболеваний, достоверно чаще встречаются гастроэнтерологические и гинекологические заболевания воспалительного характера. Анализ анамнеза у этих больных также выявил ряд факторов, способствующих нарушению микробиоты человека. Это обстоятельство требует углубленного изучения особенностей микробиоты кишечника и генитального тракта для выявления возможных взаимосвязей с ПНБ, гинекологической и гастроэнтерологической патологией для оптимизации патогенетически обусловленной терапии у этих женщин. Данная проблема будет рассмотрена в следующей главе.

ГЛАВА 4 МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА И ГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА
ПАЦИЕНТОК С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ
БЕРЕМЕННОСТИ

4.1. Состояние микробиоты кишечника при привычном невынашивании
беременности

Исследование микробиоты кишечника методом МСММ выявило разнообразные виды нарушений, однако у женщин с ПНБ чаще наблюдался избыточный рост условнопатогенной флоры как на фоне дефицита всей нормобиоты, так и на фоне дефицита только лактобацилл и бифидобактерий, но реже, в сравнении с группой II, выявлялся дефицит большинства представителей нормобиоты (Таблица 27).

Таблица 27 – Характер нарушений микробиоценоза кишечника у обследованных женщин (абс. и %)

Характеристика микробиоценоза	I группа (n=53)	II группа (n=21)	p
Дефицит большинства представителей нормобиоты	13 (24,5%)	17 (81%)	<0,05
Избыточный рост УПФ при дефиците бифидобактерий и лактобацилл	18 (34%)	2 (9,5%)	<0,05
Избыточный рост УПФ при дефиците всей нормобиоты.	22 (41,5%)	2 (9,5%)	<0,05

Содержание бифидобактерий (в I группе – $1725 \text{ кл/г} \times 10^5$, во II группе – $2391 \text{ кл/г} \times 10^5$) и лактобацилл (в I группе – $1229 \text{ кл/г} \times 10^5$, во II группе – $2109 \text{ кл/г} \times 10^5$) в обеих изучаемых группах было ниже нормальных значений (бифидобактерии $5067 \text{ кл/г} \times 10^5$, лактобациллы $4339 \text{ кл/г} \times 10^5$). Однако в группе женщин с ПНБ содержание лактобацилл было достоверно ниже ($p < 0,05$). Результаты представлены на Рисунке 11.

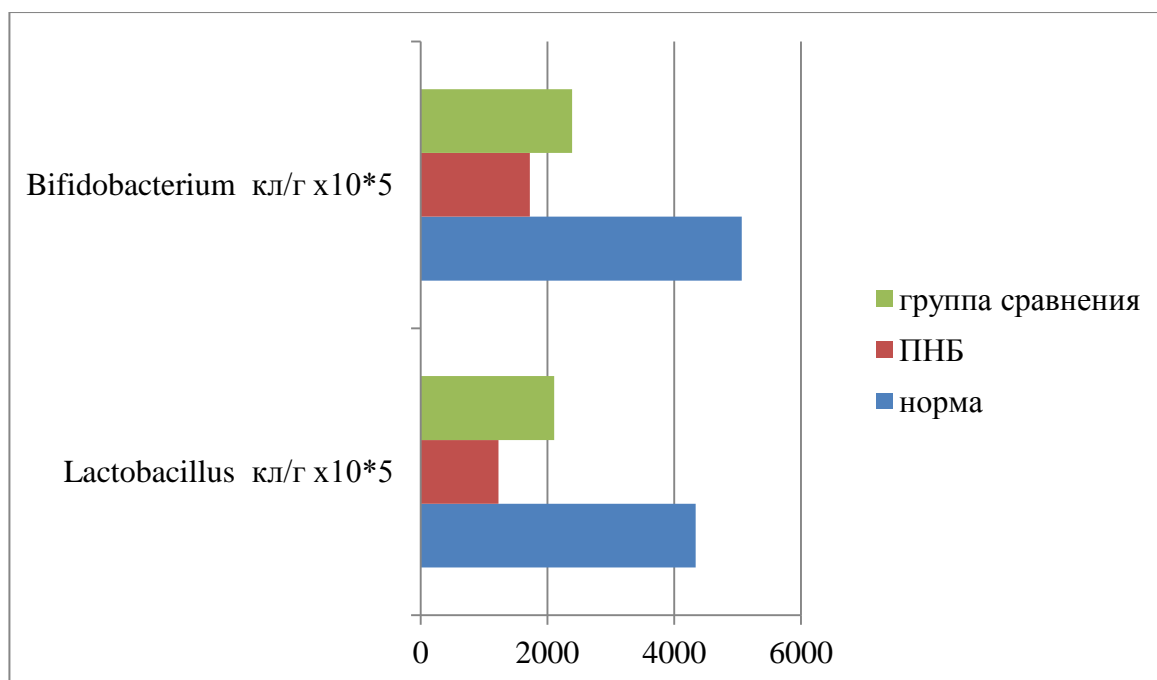


Рисунок 11 – Содержание *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* в кишечнике у обследованных женщин, (кл/г x 10⁵)

Содержание некоторых представителей нормобиоты в кишечнике у обследованных женщин представлено на Рисунках 12 и 13. Как следует из данных Рисунков 12 и 13, при ПНБ отмечается полное исчезновение из кишечника таких микробов, как *Clostridium* 12:0 group, *Peptostreptococcus anaerobius* 17642, *Actinomycetes* 10Me14 и *Enterococcus* и существенное снижение в сравнении с нормой таких представителей нормобиоты, как *Rhodococcus*, *Pseudonocardia*, *Actinomyces*, *Clostridium ramosum* и *Lactococcus*. Содержание *Clostridium propionicum*, *Rhodococcus*, *Pseudonocardia*, *Actinomyces*, *Clostridium* 12:0 group и *Clostridium ramosum* у женщин с ПНБ было меньше, чем в группе сравнения, где их количество превышало нормативные показатели, а содержание *Peptostreptococcus anaerobius* 17642 и *Enterococcus* в то же время было меньше, чем в группе сравнения, где их количество также было меньше нормы.

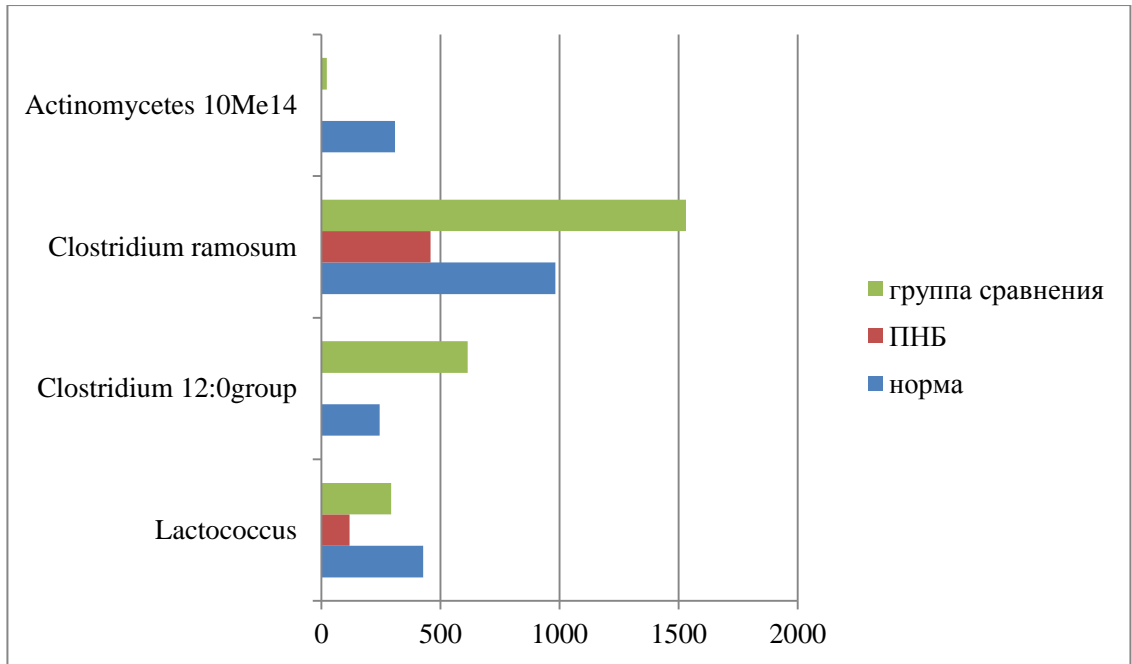


Рисунок 12 – Содержание некоторых представителей нормобиоты в кишечнике у обследованных женщин

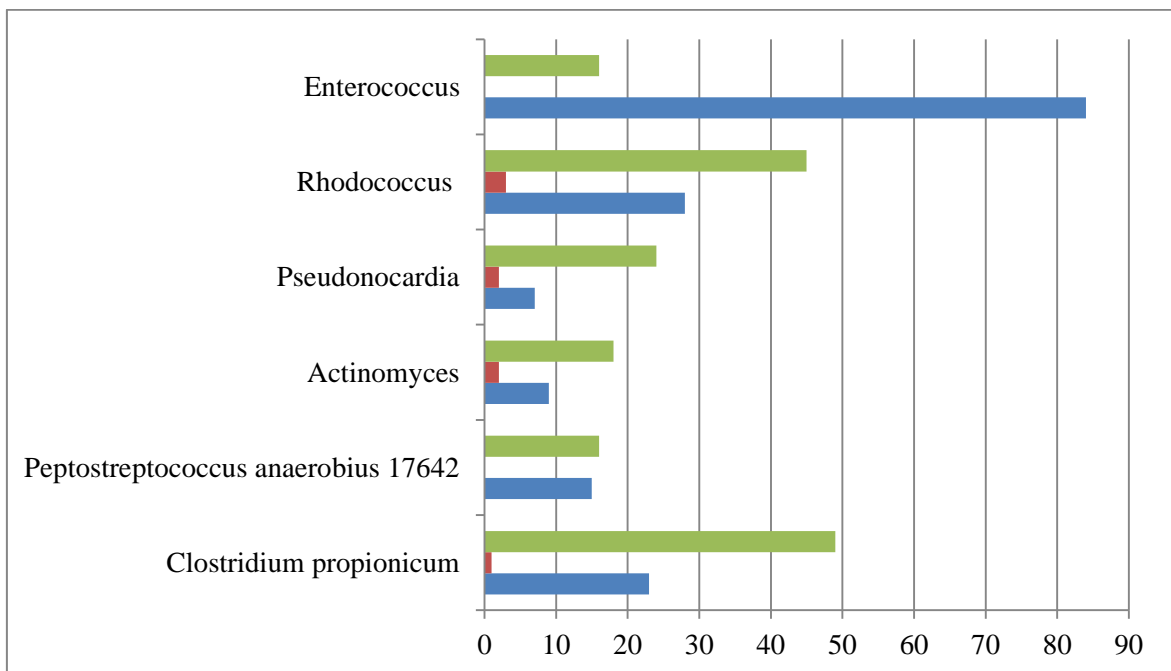


Рисунок 13 – Содержание некоторых представителей нормобиоты в кишечнике у обследованных женщин

Количественные значения полного спектра идентифицируемых микроорганизмов представлены в Таблице 28. Как следует из данных Таблицы 28, помимо дефицита ряда таксономических единиц (*Bacillus cereus*, *Clostridium 12:0 group*, *Clostridium propionicum*, *Clostridium histolyticum*, *Bacteroides hypermegas*, *Propionibacterium*, *Peptostreptococcus anaerobius 17642*, *Campylobacter mucosalis*, *Enterococcus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Porphyromonas*) для ПНБ характерен избыточный рост таких микроорганизмов, как *Streptococcus* spp., *Clostridium difficile*, *Clostridium coccoides*, *Clostridium perfringens* и *Eubacterium* с достоверным отличием от группы сравнения.

Streptococcus spp. – это семейство микроорганизмов, среди которых некоторые виды вызывают довольно большое количество опасных заболеваний от пищевых отравлений до гнойно-воспалительных заболеваний практически любой топической локализации. У женщин с ПНБ микробные агенты этого вида выявлялись в титре, достоверно большем, чем в норме и достоверно большем, чем в группе сравнения. Не исключена их роль в генезе общесоматических воспалительных заболеваний в группе женщин с ПНБ, подтверждением чему может быть выявленная корреляционная зависимость между уровнем стрептококков в кишечнике и частотой выявления ХНХ ($r=2,0$; $p<0,05$) у обследованных женщин.

Содержание *Streptococcus* spp. в кишечнике у обследованных женщин представлено на Рисунке 14.

У больных с ПНБ также выявлено достоверное повышение содержания в кишечнике некоторых видов клостридий – анаэробных грамположительных бактерий (*Clostridium difficile*, *Clostridium coccoides*, *Clostridium perfringens*), как в сравнении с нормой, так и с группой контроля. Их содержание в кишечнике у обследованных женщин представлено на Рисунке 15.

Таблица 28 – Показатели микробиоты кишечника по результатам масс-спектрометрии микробных маркеров у обследованных женщин, (кл/г $\times 10^5$)

Бактериальные штаммы	Норма	I группа (n=53)	II группа (n=21)	P
<i>Lactobacillus</i>	4339	1229,16 ± 57,64	2109,15 ± 96,12	<0,01
<i>Bifidobacterium sp.</i>	5067	1725,83 ± 5268	2391,38 ± 392,75	>0,05
<i>Streptococcus spp.</i>	249	1930,51 ± 129,12	65,46 ± 8,28	<0,01
<i>Staphylococcus intermedius</i>	314	326,52 ± 138,98	343,07 ± 241,05	>0,05
<i>Staphylococcus epid.</i>	72	114,41 ± 33,17	103,84 ± 7,47	>0,05
<i>Streptococcus mutans</i> (анаэробные)	121	144,08 ± 62,45	148,92 ± 68,91	>0,05
<i>Clostridium difficile</i>	141	266,33 ± 24,33	50,84 ± 9,01	<0,01
<i>Clostridium coccoides</i>	19	160,91 ± 35,99	88,15 ± 27,58	<0,05
<i>Streptococcus/Ruminococcus</i>	385	269,75 ± 120,28	321,15 ± 136,33	>0,05
<i>Bacillus cereus</i>	0	0	10,61 ± 7,25	>0,05
<i>Lactococcus</i>	428	118,58 ± 21,04	298,76 ± 24,1	<0,05
<i>Corineform CDC-group XX</i>	102	118,25 ± 47,89	98,53 ± 24,5	>0,05
<i>Eubacterium</i>	0	217,41 ± 24,62	0	<0,05
<i>Eubacterium lentum</i> (группа A)	169	249,16 ± 121,27	395,69 ± 153,11	>0,05
<i>Eubacterium/Cl. Coccoides</i>	2713	3662,41 ± 1754,11	4122,61 ± 325,42	>0,05
<i>Clostridium 12:0group</i>	245	0	615,61 ± 35,3	<0,01
<i>Clostridium ramosum</i>	983	448,12 ± 20,15	1531,76 ± 76,36	<0,01
<i>Clostridium propionicum</i>	23	0,58 ± 1,51	49,53 ± 34,62	<0,001
<i>Clostridium hystolyticum</i>	0	0	26,46 ± 18,7	>0,05
<i>Clostridium perfringens</i>	12	52,25 ± 7,15	36,84 ± 2,71	<0,05
<i>Bacteroides hypermegas</i>	0	0	0,61 ± 0,43	>0,05
<i>Bacteroides fragilis</i>	0	1,91 ± 2,46	3,07 ± 1,56	>0,05
<i>Bacteroides ruminicola</i>	0	1,75 ± 1,06	24,69 ± 16,2	>0,05
<i>Propionibacterium freundenreihii/Cl. subterminale</i>	1281	1079,33 ± 443,64	1392,38 ± 221,96	>0,05
<i>Propionibacterium</i>	0	0	42,30 ± 29,9	>0,05

Продолжение Таблицы 28

Бактериальные штаммы	Норма	I группа	II группа	P
----------------------	-------	----------	-----------	---

		(n=53)	(n=21)	
<i>Propionibacterium jensenii</i>	122	93,25 ± 35,07	211,84 ± 139,24	>0,05
<i>Propionibacterium acnes</i>	60	42,41 ± 30,76	114,15 ± 95,06	>0,05
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> 17642	15	0	16,53 ± 3,46	<0,05
<i>Prevotella</i>	32	22,08 ± 8,34	35 ± 26,29	>0,05
<i>Fusobacterium/Haemophilus</i>	2	3,88 ± 2,1	6,01 ± 5,29	>0,05
<i>Actinomyces</i>	9	2,66 ± 0,27	18,53 ± 1,29	<0,01
<i>Actinomyces viscosus</i>	206	296,16 ± 95,52	565,30 ± 265,20	>0,05
<i>Actinomycetes 10Me14</i>	309	0	23,76 ± 8,33	<0,05
<i>Pseudonocardia</i>	7	1,91 ± 0,44	24,46 ± 3,37	<0,001
<i>Streptomyces</i>	65	59,91 ± 32,06	201,92 ± 179,18	>0,05
<i>Rhodococcus</i>	28	3,66 ± 0,66	45,61 ± 3,68	<0,001
<i>Nocardia asteroides</i>	201	299,16 ± 138,12	367,76 ± 153,37	>0,05
<i>Campylobacter mucosalis</i>	0	0	3,84 ± 3,32	>0,05
<i>Helicobacter pylori</i>	0	5,08 ± 4,32	12,92 ± 10,06	>0,05
<i>Enterococcus</i>	84	0	16,07 ± 1,17	<0,05
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	0	0,15 ± 0,13	>0,05
<i>Acinetobacter</i>	0	7,05 ± 2,48	3,98 ± 2,79	>0,05
<i>Alcaligenes</i>	19	33,66 ± 18,35	23,38 ± 15,74	>0,05
<i>Porphyromonas</i>	0	0	1,23 ± 3,72	>0,05
<i>Candida albicans</i>	194	126,41 ± 50,62	170,23 ± 94,12	>0,05
Микр. грибы, кампестерол	104	196,08 ± 66,35	205,92 ± 174,43	>0,05
Микр. грибы, ситостерол	138	150,41 ± 94,62	209,67 ± 180,77	>0,05
<i>Herpes</i>	480	452,83 ± 240,15	408,76 ± 233,63	>0,05
<i>Энтитейна-Барр</i>	233	136,58 ± 124,95	167,30 ± 153,20	>0,05
ЦМВ	233	187 ± 94,64	196 ± 142,57	>0,05

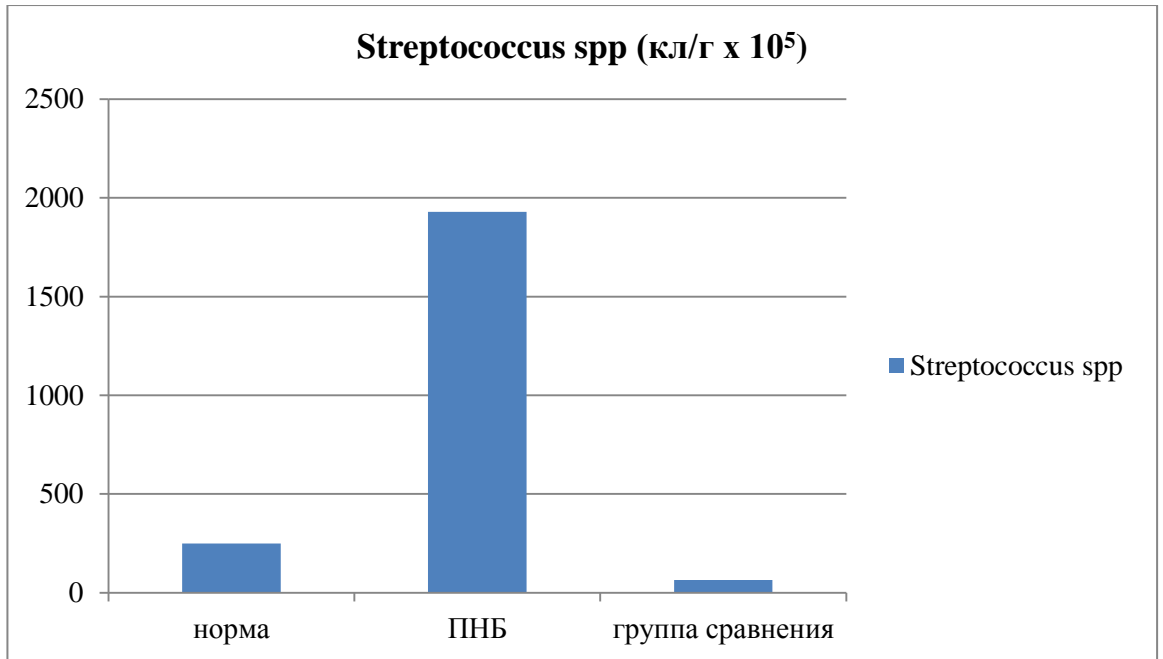


Рисунок 14 – Содержание *Streptococcus* spp. в кишечнике у обследованных женщин, (кл/г x 10⁵)

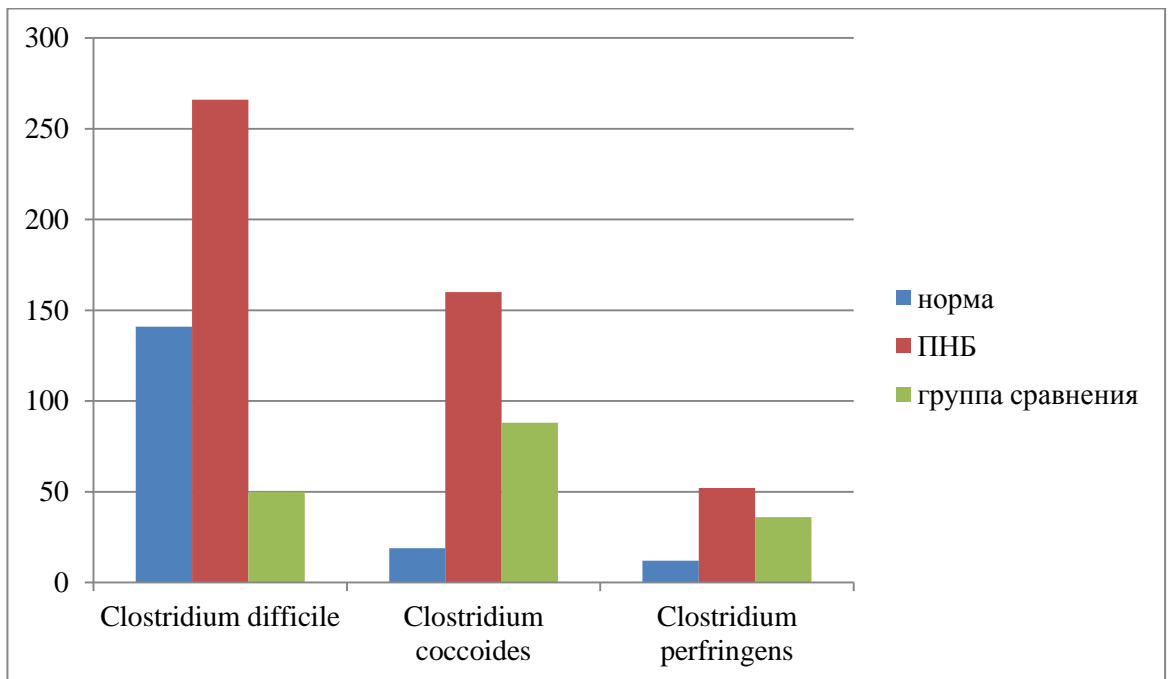


Рисунок 15 – Содержание *Clostridium* в кишечнике у обследованных женщин, (кл/г x 10⁵)

Жизнедеятельность клостридий, осуществляющаяся в анаэробных условиях, сопровождается выработкой токсинов, ферментов и белков, которые определяют некроз и газообразование в тканях, а также общее токсическое влияние на организм больного.

Clostridium difficile является главным возбудителем псевдомембранозного колита – тяжёлого инфекционного заболевания прямой кишки, часто возникающего в случае уничтожения микробиоты кишечника из-за использования противомикробных химиопрепаратов широкого спектра действия. Существенное повышение уровня этих микроорганизмов при ПНБ также может быть обусловлено предшествующей антибактериальной терапией урогенитальных инфекций у данной группы женщин.

Clostridium coccoides – микроорганизм, играющий важную роль в иммунологии (регуляция производства Т-клеток в толстой кишке), питании (производство бутирата), обмене желчных кислот. Существенное повышение уровня этих микроорганизмов коррелировало с наличием у пациенток СРК с поносами ($r=2,1$; $p<0,05$) и функционального билиарного расстройства (ФБР) ($r=2,8$; $p<0,01$).

Clostridium perfringens – микроорганизм, образующий, как минимум, 12 идентифицированных токсинов и энтеротоксин, поэтому даже незначительное увеличение его в организме человека существенно отражается на состоянии здоровья. Повышение уровня этих микроорганизмов коррелировало с наличием у пациенток СРК с поносами ($r=2,0$; $p<0,05$), ХГД ($r=2,2$; $p<0,05$) и ХНХ ($r=2,9$; $p<0,01$).

Eubacterium – родственные клостридиям микроорганизмы, являющиеся одними из основных обитателей кишечника, условные патогены с развитой системой видов и штаммов с универсальными свойствами. Эубактерии участвуют в качестве основных агентов во многих воспалительных процессах, в том числе, при простатите, неспецифическом вагините. Основными функциями эубактерий в организме человека являются: биотрансформация желчных кислот, индуцирование продукции провоспалительных цитокинов и

TNF- α , а также противовоспалительного цитокина IL-10, образование водорода, высвобождение гистамина и другие. Повышение уровня этих микроорганизмов у обследованных женщин коррелировало с наличием у пациенток ХГД ($r=2,1$; $p<0,05$), и ХНХ ($r=2,5$; $p<0,01$).

Содержание других бактерий не имело существенных отличий в изучаемых группах. В целом же, изменение кишечной микробиоты коррелировало с рядом гастроэнтерологических заболеваний, что подтверждает тезис о нозоспецифичности изменений кишечного биоценоза.

Корреляционные связи между изменением кишечной микробиоты и гастроэнтерологическими заболеваниями представлены в Таблице 29.

Таблица 29 – Корреляционный анализ между состоянием микробиоты кишечника и заболеваниями ЖКТ у обследованных женщин (r , p)

Состояние микрофлоры кишечника	ХГД	ГЭРБ	ФБР	ХНХ	ЖКБ	СРК с диареей	СРК с запором
Дефицит большинства представителей нормофлоры	0,26**	- 0,03	0,29***	- 0,11	- 0,12	0,06	0,16
Избыточный рост УПФ при достаточном количестве нормофлоры	0	0	0	0	0	0	0
Избыточный рост УПФ при дефиците бифидобактерий и лактобацилл	- 0,07	- 0,02	- 0,07	0,4***	0,12	0,33***	- 0,04
Избыточный рост УПФ при дефиците всей нормофлоры.	- 0,06	0,2*	0,25**	0,3***	- 0,08	0,28***	- 0,14
Примечание: * - $p<0,05$, ** - $p<0,01$, *** - $p<0,001$							

Корреляционные связи между различными нарушениями микробиоты и заболеваниями ЖКТ свидетельствуют не столько о дисбиозе кишечника, сколько о нарушении микробиоты ЖКТ при ПНБ.

4.2 Состояние микробиоты генитального тракта при привычном невынашивании беременности

Результаты микроскопического исследования отделяемого влагалища у обследованных женщин представлены в Таблице 30. Согласно представленным в Таблице 30 данным, соотношение полиморфно-ядерных лейкоцитов и эпителиальных клеток в обеих изучаемых группах не имело существенных различий.

Таблица 30 – Результаты микроскопического исследования отделяемого влагалища у обследованных женщин (n, %)

Показатели	I группа n=53		II группа n=21		p
	абс.	%	абс.	%	
Лейкоциты преобладают над эпителиоцитами	29	54,72	11	52,38	>0,05
Эпителиоциты преобладают над лейкоцитами	24	45,28	10	47,62	>0,05
Только лактобациллы	6	11,32	6	28,57	<0,05
Лактобациллы преобладают	10	18,87	12	57,14	<0,05
Лактобациллы в меньшинстве	14	26,42	1	4,76	<0,05
Лактобациллы присутствуют	30	56,60	19	90,49	<0,05
Преобладают другие микроорганизмы	37	69,81	2	9,52	<0,01
Дрожжеподобные грибы:					
дрожжевые клетки	3	5,66	1	4,76	>0,05
псевдомицелий	2	3,77	1	4,76	>0,05

Также одинаково часто (4,76-5,66%) встречались в обеих группах дрожжеподобные грибы. Лактобациллы, как основная микрофлора влагалища,

ща, в группе женщин с ПНБ выявлялись реже, чем в группе контроля; при ПНБ в мазке чаще преобладали другие микроорганизмы. Иными словами, в слизистой оболочке влагалища у женщин с ПНБ, наряду с воспалительными, чаще выявлялись дисбиотические процессы. Эти изменения являются одним из патогенетических звеньев в механизме восходящего инфицирования эндометрия. Однако при микроскопии можно выявить не все микроорганизмы; более точным методом выявления УПФ является микробиологический (молекулярно-генетический, метод амплификации нуклеиновых кислот), позволяющий идентифицировать видовой состав аэробных, факультативно анаэробных и некоторых облигатно анаэробных бактерий (Приказ МЗ СССР № 535 от 22.04.1985). В Таблицах 31 и 32 представлены результаты микробиологического исследования отделяемого влагалища у обследованных женщин.

Таблица 31 – Качественный состав микробиоты влагалища у обследованных женщин (n, %)

Микроорганизмы		I группа n=53		II группа n=21		P
		абс.	%	абс.	%	
1.Гр.(+) палочки:	<i>Bifidobacterium</i> sp.	2	3,77	1	4,76	>0,05
	<i>Lactobacillus</i>	14	26,42	15	71,42	<0,05
	<i>Corynebacterium</i> spp.	40	75,47	7	33,33	<0,05
2.Гр.(+) кокки:	<i>Staphylococcus aur.</i>	16	30,19	2	9,52	<0,05
	<i>Staphylococcus epid.</i>	22	41,50	2	9,52	<0,05
	<i>Streptococcus</i> spp.	35	66,03	4	19,05	<0,05
	<i>Streptococcus agalactiae</i> (гр.В)	19	35,84	1	4,76	<0,05
	<i>Enterococcus</i> spp.	27	50,94	2	9,52	<0,05
3.Гр. (-) палочки	<i>Escherichiacoli</i>	30	56,60	1	4,76	<0,05
	<i>Gardnerella vaginalis</i>	12	22,64	0	0	<0,05
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	25	47,16	1	4,76	<0,05
Грибы	<i>Candidaalbicans</i>	22	41,50	2	9,52	<0,05

Микробиологическое исследование продемонстрировало выраженные нарушения микрофлоры влагалища у женщин с ПНБ, как в качественном, так и в количественном отношении. В группе женщин с ПНБ лишь у 14 выявлены лактобациллы, как основные представители типичной флоры, что составило 26,42%. В группе сравнения, наоборот, лактобациллы выявлены у большинства и составили 71,42% ($p < 0,05$). Достоверно чаще в I группе выявлялась УПФ: *Staphylococcus aur.* (30,19% и 9,52% соответственно), *Streptococcus spp.* (66,03% и 19,05% соответственно), *Escherichiacoli* (56,60% и 4,76% соответственно), *Klebsiella pneumoniae* (47,16% и 4,76% соответственно), *Candidaalbicans* (41,50% и 9,52% соответственно).

Таблица 32 – Количественный состав микрофлоры влагалища у обследованных женщин ($M \pm m$)

Вид микрофлоры	Количество микроорганизмов в 1г содержимого lg КОЕ/г			p
	Нормативные показатели	I группа n=53	II группа n=21	
<i>Lactobacillus</i>	8-9	3,75±1,62	8,19±1,65	<0,05
<i>Gardnerella vag.</i>	<4	5,68±0,94	0	<0,05
<i>Escherichia coli</i>	<4	4,21±1,81	3±0	>0,05
<i>Streptococcus sp.</i>	<4	5,18±0,84	3,01±1,18	<0,05
<i>Staphylococcus aur.</i>	<4	5,54±1,17	4,01±1,31	>0,05
<i>Corynebacterium sp.</i>	<4	4,91±2,12	4,24±1,63	>0,05
<i>Enterococcus sp.</i>	<4	5,98±1,26	3,21±1,02	<0,05
<i>Streptococcus B</i>	<4	4,06±1,48	3±0	>0,05
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<4	4,27±3,08	3±0	>0,05
<i>Staphylococcus epid.</i>	<4	4,31±0,92	3,91±1,88	>0,05
<i>Candida albicans</i>	<4	6,26±1,71	3,17±1,12	<0,05

При изучении количественного состава микрофлоры влагалища показано четкое снижение нормального уровня лактобацилл в основной группе ($p < 0,05$), в то время как в группе сравнения их количество было в пределах нормы ($3,75 \pm 1,62$ КОЕ/г и $8,19 \pm 1,65$ КОЕ/г соответственно). При этом, в

I группе отмечалось повышение уровня УПФ, в сравнении со II группой таких, как: *Gardnerella vag.*, *Streptococcus sp.*, *Enterococcus sp.*, *Candida albicans*.

При более глубоком изучении вагинального микробиоценоза установлены неоднородный характер и различная степень выявленных нарушений в обеих группах. Интегральная оценка микробиоценоза влагалища свидетельствует, что у женщин с ПНБ достоверно реже выявлялся нормоценоз влагалища (1,88% в I группе и 80,95% во II группе; $p < 0,01$) и промежуточный вариант (незначительные сдвиги в составе микробиоты влагалища, не затрагивающие основных лактобацилл и не сопровождающиеся клиническими симптомами патологического процесса), также являющийся вариантом нормы (3,77% в I группе и 9,52% во II группе; $p < 0,05$). Чаще при ПНБ имел место БВ и неспецифический вагинит (Таблица 33).

Таблица 33 – Микробиоценоз влагалища у обследованных женщин (n, %)

Показатели	I группа n=53		II группа n=21		P
	абс.	%	абс.	%	
Истинный нормоценоз	1	1,88	17	80,95	<0,01
Промежуточный тип вагинального биоценоза	2	3,77	2	9,52	<0,05
БВ	25	47,16	1	4,76	<0,05
Неспецифический вагинит	25	47,16	1	4,76	<0,05
в т.ч. кандидозный	10	18,86	0	0	<0,05
бактериальный	3	5,66	0	0	<0,05
смешанный	12	22,64	1	4,76	<0,05

Учитывая, что шейка матки (цервикальный канал) является первым барьером для восходящей инфекции, проведено исследование обсемененности цервикального канала и полости матки представителями урогенитальной флоры методом ПЦР в режиме реального времени («Фемофлор 16»). На Рисунке 16 представлена частота выявленных урогенитальных инфекций у об-

следованных женщин. У женщин с ПНБ в материале из цервикального канала и полости матки достоверно чаще выявлялась *Ureaplasma urealyticum* (24,53% и 9,52%; $p < 0,05$), при этом частота обнаружения *Chlamydia trachomatis* (9,09% и 10,05%, $p > 0,05$) и *Mycoplasma hominis* (9,43% и 9,52%; $p > 0,05$) достоверно не различалась. *Neisseria gonorrhoea* не выявлена ни у одной из обследованных женщин.

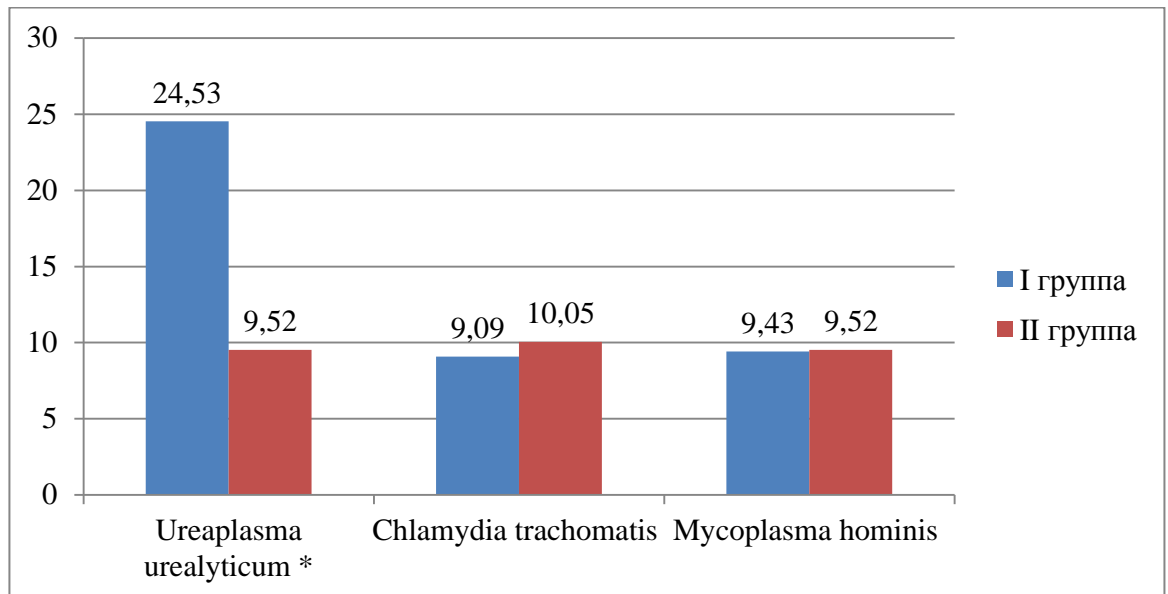


Рисунок 16 – Частота выявленных урогенитальных инфекций у обследованных женщин (* - $p < 0,05$)

МСММ аспириата полости матки показала, что этот биотоп не является стерильным, и у женщин обеих групп выявляется различный спектр микроорганизмов, причем отклонения от нормальных количественных показателей содержания тех или иных микроорганизмов выявлены у всех обследованных. Одинаково часто в обеих группах (9,43 - 9,52%) наблюдался избыточный рост УПФ при дефиците бифидобактерий и лактобацилл. В группе ПНБ доминировали нарушения микробиоценоза матки в виде избыточного роста УПФ при избытке бифидобактерий и лактобацилл, а в группе сравнения чаще встречался избыточный рост УПФ при достаточном количестве нормобиотических штаммов. Характеристика микробиоценоза полости матки у об-

следованных пациенток представлена в Таблице 34. Избыточный рост УПФ в полости матки коррелировал с наличием у пациенток ХЭ (Таблица 35), что свидетельствует о нарушении МТК матки у больных с ПНБ.

Таблица 34 – Характеристика микробиоценоза полости матки у обследованных женщин (абс. и %)

Характеристика микробиоценозаматки	I-я группа (n=53)	II-я группа (n=21)	P
Избыточный рост УПФ при достаточном количестве нормофлоры	8 (15,09%)	7 (33,33%)	<0,05
Избыточный рост УПФ при дефиците бифидобактерий и лактобацилл	5 (9,43%)	2 (9,52%)	>0,05
Избыточный рост УПФ при избытке бифидобактерий и лактобацилл	40 (75,43%)	12 (57,14%)	<0,05

Таблица 35 – Корреляционный анализ между состоянием микробиоты полости матки и заболеваниями генитального тракта у обследованных женщин (r, p)

Состояние микрорфлоры полости матки	БВ	Кандидозный вульвовагинит	Хламидийная инфекция	Уреаплазменная инфекция	Микоплазменная инфекция	ХС	ХЭ
Избыточный рост УПФ при достаточном количестве нормофлоры	0	0	0	0	0,13	0,09	0,62*
Избыточный рост УПФ при дефиците бифидобактерий и лактобацилл	0	0	0	0	0,1	0,02	0,1
Избыточный рост УПФ при избытке бифидобактерий и лактобацилл	0	0	0	0	- 0,18	- 0,09	- 0,18

Примечание: * -p<0,05

Средние количественные значения числа микробов, определяемых в полости матки, свидетельствуют, что в отличие от микробиоценоза кишечника, для полости матки при ПНБ характерен дефицит лишь некоторых представителей нормобиоты, а превалирует избыточный рост УПФ и даже избыточный рост нормофлоры, в т.ч. бифидобактерий. Количественные данные представлены в Таблице 36.

Таблица 36 – Показатели микробиоты полости матки по результатам масс-спектрометрии микробных маркеров у обследованных женщин, кл/г $\times 10^5$

Бактериальные штаммы	Норма	I группа (n=53)	II группа (n=21)	P
<i>Lactobacillus</i>	4333	5180,06 \pm 1611,10	4026,58 \pm 1897,68	<0,001
<i>Bifidobacterium sp.</i>	465	6730,94 \pm 2530,50	3829,66 \pm 2322,03	<0,001
<i>Escherichia coli</i>	81	17,98 \pm 12,40	21,08 \pm 7,58	>0,05
<i>Streptococcus spp</i>	99	824,98 \pm 155,31	54,25 \pm 47,38	<0,001
<i>Staphylococcus</i>	252	254,96 \pm 68,19	265,66 \pm 52,57	>0,05
<i>Streptococcus mut.</i>	655	1511,86 \pm 571,47	1006,83 \pm 218,54	<0,01
<i>Clostridium coccooides</i>	197	336,31 \pm 277,98	308,01 \pm 193,10	>0,05
<i>Clostridium difficile</i>	285	263,25 \pm 112,22	232,66 \pm 56,04	>0,05
<i>Candida</i>	1210	670,01 \pm 238,79	328,91 \pm 257,45	<0,01
<i>Streptococcus/Ruminococcus</i>	610	1007,19 \pm 489,86	829,16 \pm 394,86	<0,01
<i>Lactococcus</i>	63	97,29 \pm 73,14	22,08 \pm 18,33	<0,01
<i>Corineform CDC-group XX</i>	187	174,39 \pm 54,24	28,91 \pm 13,86	<0,001
<i>Eubacterium/Cl. Coccooides</i>	3574	24874,75 \pm 11867,29	22488,92 \pm 12509,8	>0,05
<i>Eubacterium lentum (эпynnа А)</i>	419	1196,35 \pm 581,42	816,08 \pm 456,21	<0,05
<i>Clostridium 12:0group*</i>	245	5150,11 \pm 1150,12	3230,16 \pm 1115,25	<0,01
<i>Clostridium ramosum</i>	1494	11013,25 \pm 725,76	4055,25 \pm 1216,08	<0,001
<i>Clostridium propionicum</i>	88	10,64 \pm 6,78	47,67 \pm 12,02	>0,05
<i>Clostridium hystolyticum</i>	0	7,50 \pm 4,33	10,75 \pm 38,56	>0,05
<i>Clostridium perfringens</i>	43	150,92 \pm 54,50	55,33 \pm 27,58	<0,05
<i>Bacteroides fragilis</i>	0	2,86 \pm 1,80	2,58 \pm 1,72	>0,05
<i>Bacteroides ruminicola</i>	0	1,49 \pm 45,22	0	>0,05
<i>Propionibacterium freundenreihii/Cl. subterminale</i>	3192	10642,12 \pm 732,20	7836,5 \pm 4503,40	<0,05
<i>Peptostreptococcus anaerobius 17642</i>	0	25,62 \pm 15,56	0	>0,05
<i>Prevotella</i>	0	37,90 \pm 13,08	58,66 \pm 15,19	<0,01
<i>Fusobacterium/Haemophylus</i>	0	59,52 \pm 7,86	4,83 \pm 2,78	<0,001
<i>Actinomyces</i>	60	35,50 \pm 19,95	43,83 \pm 31,22	>0,05
<i>Actinomyces viscosus</i>	1200	2131,68 \pm 44,27	2031,16 \pm 500,39	>0,05
<i>Pseudonocardia</i>	31	14,68 \pm 9,44	33,66 \pm 6,78	>0,05
<i>Streptomyces</i>	130	69,05 \pm 31,60	88,33 \pm 57,95	>0,05
<i>Rhodococcus</i>	588	216,86 \pm 140,54	274,58 \pm 182,18	>0,05
<i>Nocardia asteroides</i>	910	707,19 \pm 343,45	1144,16 \pm 770,83	>0,05
<i>Klebsiella</i>	0	40,54 \pm 29,44	59,83 \pm 2,37	>0,05

<i>Campylobacter mucosalis</i>	227	15,17 ± 11,66	0	>0,05
<i>Helicobacter pylori</i>	46	25,52 ± 7,66	10,83 ± 2,66	<0,05
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	65,19 ± 13,53	0	<0,05
<i>Flavobacterium</i>	0	2,90 ± 1,49	0	>0,05
Микр грибы, кампестерол	88	316,37 ± 109,67	191,16 ± 98,63	<0,05
Микр грибы, ситостерол	187	332,90 ± 195,97	252,41 ± 140,16	<0,05
<i>Herpes</i>	35	709,64 ± 199,62	345,01 ± 136,75	<0,01
Эпштейна- Барр	35	204,98 ± 138,20	53,08 ± 14,24	<0,01
Цитомегаловирус	61	0	40,18 ± 29,95	>0,05

В обеих группах отмечается снижение содержания небольшого количества микроорганизмов без достоверной разницы между группами. Содержание этих микроорганизмов в полости матки представлено на Рисунке 17.

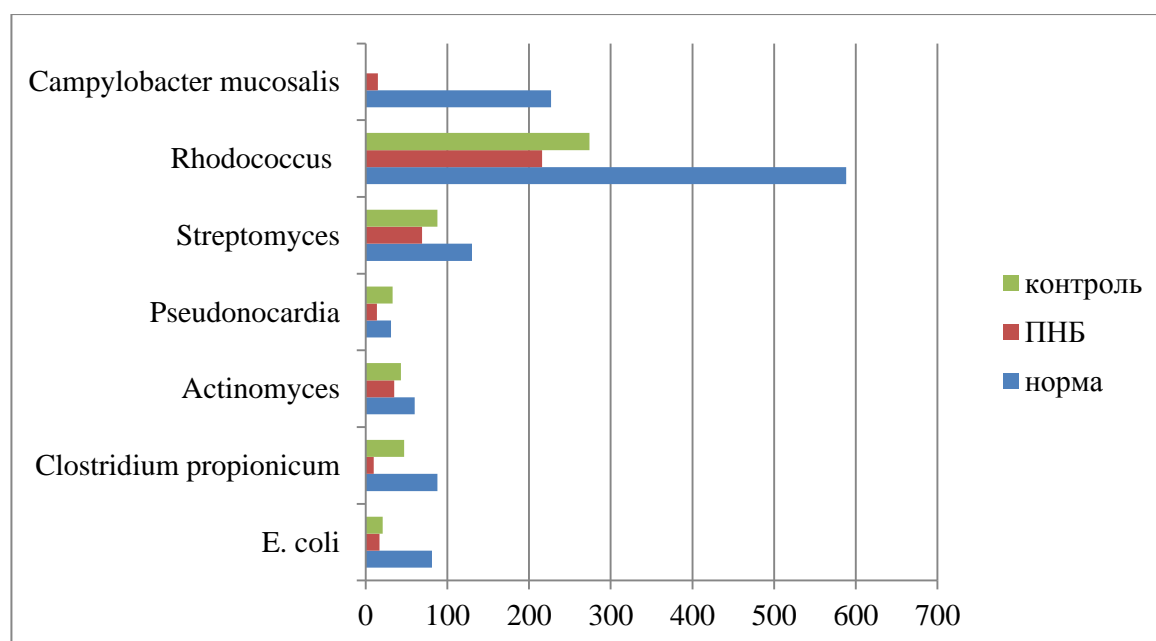


Рисунок 17 – Снижение содержания микроорганизмов в полости матки у обследованных женщин

Микробы рода *Candida* выявлялись в группе женщин с ПНБ также в меньших количествах, чем в норме, но они достоверно превышали значения в группе контроля.

Из 41 изученного представителя микробиоты полости матки при ПНБ, содержание 22 микроорганизмов превышало нормальные значения, причем увеличено было число не только условных патогенов, но и представителей

нормофлоры. Корреляционный анализ между уровнем отдельных представителей микробиоты полости матки и заболеваниями генитального тракта у обследованных женщин (Таблица 37) показал, что наличие эндометрита взаимосвязано с увеличением количества бифидобактерий в полости матки.

Таблица 37 – Корреляционный анализ между уровнем отдельных представителей микробиоты полости матки и заболеваниями генитального тракта у обследованных женщин (r, p)

Представители микробиоты полости матки	БВ	Кандидозный вульвовагинит	Хламидийная инфекция	Уреаплазменная инфекция	Микоплазменная инфекция	ХС	ХЭ
<i>Lactobacillus</i>	0	0	0	0	0	0,17	0,03
<i>Bifidobacterium</i>	0	0	0	0	0	0,13	0,67*
<i>E. coli</i>	0	0	0	0	0	- 0,10	0,06
<i>Streptococcus spp</i>	0	0	0	0	0	0,08	0,03
<i>Candida</i>	0	0	0	0	0	0,03	- 0,11
<i>Eubacterium / Cl. Coccoides</i>	0	0	0	0	0	- 0,12	0,13
<i>Eubacterium lentum</i> (группа А)	0	0	0	0	0	0,11	- 0,05
<i>Clostridium ramosum</i>	0	0	0	0	0	0,10	- 0,16
<i>Propionibacterium freundenreihii/ Cl. Subterminale</i>	0	0	0	0	0	- 0,13	0,03
Примечание: * -p<0,05							

Bifidobacterium – род грамположительных анаэробных бактерий и один из важнейших представителей нормальной микробиоты человека, как в количественном, так и в качественном отношении, учитывая их роль в поддер-

жании гомеостаза организма человека. Традиционно бифидобактерии причисляются к абсолютно полезным микробам. Однако имеются данные о том, что бифидобактерии оказываются агентами многих воспалительных процессов, в том числе септических состояний и эндокардита [125]. Результаты нашего исследования также не исключают роль бифидобактерий в развитии и поддержании воспалительного процесса в эндометрии. В связи с этим представляется сомнительным использование бифидосодержащих пробиотиков для коррекции микробиоценоза кишечника при ПНБ, и более оправданным представляется сочетание мер деконтаминации условно патогенной флоры и пребиотической терапии.

4.3 Взаимосвязь микробиоты кишечника и генитального тракта при привычном невынашивании беременности

Выявление дисбиотических изменений обоих биотопов несомненно требует выяснения их взаимосвязи. Корреляционный анализ между титром отдельных микроорганизмов в кишечнике и матке у обследованных женщин представлен в Таблице 38.

Таблица 38 – Корреляционный анализ между титром отдельных микроорганизмов в кишечнике и матке у обследованных женщин (r,p)

Матка \ Кишечник	<i>Lactobacillus</i>	<i>Bifidobacterim sp.</i>	<i>Streptococcus spp.</i>	<i>Staphylococcus int.</i>	<i>Staphylococcus epid.</i>	<i>Streptococcus mut.</i>	<i>Clostridium difficile</i>	<i>Clostridium coccoide</i>	<i>Candida albicans</i>
<i>Lactobacillus</i>	0,81***	0,02	- 0,19	0,55**	- 0,1	0,78***	-0,0	0,38	0,37
<i>Bifidobacterim sp.</i>	0,0062	- 0,38	- 0,04	0,61***	-0,76***	- 0,12	0,13	- 0,09	0,14
<i>Streptococcus spp.</i>	0,08	- 0,03	0,11	- 0,18	0,26	- 0,09	- 0,15	0,3	0,23
<i>Staphylococcus int.</i>	- 0,09	- 0,46*	0,21	0,17	-0,28	- 0,5	0,24	- 0,09	-0,05

<i>Staphylococcus epid.</i>	- 0,05	- 0,26	- 0,05	0,44*	- 0,31	0,04	0,09	0,4	0,42
<i>Streptococcus mut.</i>	0,4	- 0,29	- 0,14	0,37	- 0,22	0,06	0,06	0,46*	0,49*
<i>Clostridium difficile</i>	0,31	- 0,48*	- 0,32	0,38	- 0,23	0,04	0,03	0,43*	0,35
<i>Clostridium coccoides</i>	0,06	- 0,01	- 0,11	- 0,84	0,3	- 0,11	- 0,11	0,77***	0,18
<i>Candida albicans</i>	- 0,16	0,19	- 0,09	- 0,34	0,15	- 0,52**	- 0,07	0,11	0,66***
Примечание: * p<0,05, ** -p<0,01, *** -p<0,001									

Исследование выявило высокодостоверные прямые количественные корреляционные связи между наличием в кишечнике и полости матки таких микроорганизмов, как *Lactobacillus*, *Clostridium coccoides* и грибов рода *Candida albicans*. В то же время не выявлено никаких корреляций между уровнем микроорганизмов в кишечнике и во влагалище, что возможно свидетельствует о транслокации микробиоты кишечника в биотоп полости матки, минуя нижние отделы генитального тракта, т.е. не восходящим путем. Механизмы транслокации бактерий из кишечника в другие биотопы требуют дополнительного изучения.

Несмотря на отсутствие корреляций между уровнем микроорганизмов в кишечнике и во влагалище, состояние микробиоты кишечника оказалось взаимосвязано с патологией генитального тракта. Корреляционный анализ между состоянием микробиоты кишечника и заболеваниями генитального тракта у обследованных женщин представлен в Таблице 39.

Таблица 39 – Корреляционный анализ между состоянием микробиоты кишечника и заболеваниями генитального тракта у обследованных женщин (г,р)

Состояние микрофлоры кишечника	Бактериальный вагиноз	Кандидозный вульвовагинит	Хламидийная инфекция	Уреаплазменная инфекция	Микоплазменная инфекция	ХС	ХЭ
Дефицит большинства	0	0	0	0	0	0,75**	- 0,00

ства представителей нормофлоры							1
Избыточный рост УПФ при дефиците бифидобактерий и лактобацилл	0	0	0	0	0	- 0,07	- 0,13
Избыточный рост УПФ при дефиците всей нормофлоры.	0	0	0	0	0	0,70 *	0,84 **
Примечание: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$							

Как следует из Таблицы 39, дефицит большинства представителей нормобиоты кишечника был коррелирует с наличием ХС, а избыточный рост УПФ при дефиците всей нормофлоры – с ХС и ХЭ. В то же время, корреляционный анализ между состоянием микробиоты матки и заболеваниями ЖКТ, микробиоты влагалища и заболеваниями ЖКТ у обследованных женщин не выявил никаких достоверных взаимосвязей. Это отражено в Таблице 40.

Таблица 40 – Корреляционный анализ между состоянием микробиоты полости матки и заболеваниям ЖКТ у женщин с ПНБ (r, p)

Состояние микрофлоры кишечника	ХГД НР+	ГЭРБ	ФБР	ХНХ	ЖКБ	СРК с диареей	СРК с запором
Норма	0	0	0	0	0	0	0
Дефицит большинства представителей нормофлоры	0	0	0	0	0	0	0
Избыточный рост УПФ при достаточном количестве нормофлоры	0,05	0,04	0,02	0,11	- 0,06	0,04	0,07

Избыточный рост УПФ при дефиците бифидобактерий и лактобацилл	- 0,06	0,01	0,05	- 0,02	-0,04	0,01	- 0,05
Избыточный рост УПФ при избытке бифидобактерий и лактобацилл	- 0,01	- 0,04	- 0,05	- 0,08	0,08	- 0,04	- 0,03
Избыточный рост УПФ при дефиците всей нормофлоры	0	0	0	0	0	0	0

Что же касается микрофлоры влагалища, то ее изменения чаще коррелировали с заболеваниями нижних отделов генитального тракта (Таблица 41). Уровень лактобацилл имел отрицательную корреляционную зависимость с наличием БВ и уреоплазменной инфекцией; уровень *Gardnerella vaginalis* – положительную корреляционную зависимость с БВ, урогенитальным кандидозом и ХС; уровень *Klebsiella spp.* – положительную корреляционную зависимость с БВ и ХС; уровень *Candida albicans* – положительную корреляционную зависимость с кандидозным вульвовагинитом и уреоплазменной инфекцией. Уровень стрептококков коррелировал с частотой выявления ХЭ.

Таблица 41 – Корреляционный анализ между состоянием микрофлоры влагалища и заболеваниями генитального тракта у обследованных женщин (r, p)

Состояние микрофлоры влагалища	БВ	Кандидозный вульвовагинит	Хламидийная инфекция	Уреоплазменная инфекция	Микоплазменная инфекция	ХС	ХЭ
<i>Lactobacillus</i>	-0,43*	-0,02	-0,11	-0,21*	-0,08	0	0,12
<i>Gardnerella vag.</i>	0,25*	0,22*	0	0	0	0,20*	0,09
<i>Escherichia coli</i>	0	0	0	0	0	0	0
<i>Streptococcus sp.</i>	0,15	0	0	0,09	0	0,08	0,26*
<i>Klebsiella sp.</i>	0,22*	0	0	0	0	0,25*	0

<i>Candida albicans</i>	0	0,84**	0	0,21*	0	0	0,04
Примечание: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$							

Выявленные зависимости свидетельствуют о значимой роли микробиоты кишечника в развитии дисбиоза матки и формировании генитальной патологии, что необходимо учитывать у женщин с ПНБ в процессе проведения терапии.

ГЛАВА 5 ПУТИ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА И ГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА У ПАЦИЕНТОК С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ И СОПУТСТВУЮЩЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ЖКТ

С целью определения путей коррекции нарушений микробиоты кишечника и генитального тракта мы наблюдали 45 пациенток с ПНБ в анамнезе и сопутствующей гастроэнтерологической патологией, у которых были выявлены нарушения микробиоты кишечника и генитального тракта различной степени выраженности.

1-ю группу составили женщины (n=17), которые в составе комплексной терапии (антибактериальные, спазмолитические, секретолитические и ферментные препараты) получали по 2 пакета «Эубикора» 3 раза в день до еды в течение 4 недель.

2-ю группу (группа сравнения) составили пациентки (n=28), которые лечились только антибактериальными, спазмолитическими, секретолитическими и ферментными препаратами без применения пребиотического комплекса.

До начала исследования все пациентки предъявляли жалобы на дискомфорт и/или боли умеренной интенсивности в правом подреберье, эпигастрии и гипогастрии, периодически возникающую горечь во рту, схваткообразные, распирающие боли внизу живота, сочетающиеся с метеоризмом, переливанием, урчанием в животе и нарушениями частоты и консистенции стула (от диареи до запоров).

Проведенные исследования показали, что на фоне проведенной терапии отмечалось существенное уменьшение или полный регресс жалоб у пациенток обеих изучаемых групп. Однако частота большинства симптомов после лечения в сравниваемых группах была различной. Динамика субъективных жалоб после курса лечения представлена в Таблице 42.

Таблица 42 – Динамика жалоб у женщин с ПНБ и сопутствующей патологией ЖКТ на фоне проводимой терапии (n, %)

Симптомы	Группа 1 абс. (%) n=17		p<	Группа 2 абс. (%) n=28		p<
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения	
Боль в правом подреберье	15 (88,3)	2 (11,7)	0,001	25 (89,3)	8(28,6)	0,001*
d, %	-76,6			-60,7		
Боль в эпигастрии	9 (52,9)	4 (23,5)	0,01	14 (50)	10 (35,7)	0,05*
d, %	-29,4			-14,3		
Боль в гипогастрии	10 (58,8)	3 (17,6)	0,01	15 (53,6)	8(28,6)	0,05*
d, %	-41,2			-25		
Тошнота	8 (47,0)	1 (5,9)	0,01	13 (46,4)	8(28,6)	0,05*
d, %	-41,1			-17,8		
Горечь во рту	6 (35,3)	0 (0)	0,01	9 (32,1)	3 (10,7)	0,05*
d, %	-35,3			-21,4		
Метеоризм	11 (64,7)	2 (11,7)	0,001	18 (64,3)	10 (35,7)	0,05*
d, %	-53,0			-28,6		
Запоры	6 (35,3)	1 (5,9)	0,001	10 (35,7)	8(28,6)	0,01**
d, %	-29,4			-7,1		
Диарея	7(17,6)	0 (0)	0,05	4 (14,3)	0 (0)	0,05
d, %	-17,6			-14,3		
Астенические жалобы	11 (64,7)	4 (23,5)	0,01	17 (60,7)	8(28,6)	0,01
d, %	-41,2			-32,1		
Примечание: * – $p_{1,2}<0,05$; ** – $p_{1,2}<0,01$						

Как следует из Таблицы 42, лечение пациенток в группе 1 оказалось более эффективным. Достоверно чаще (в сравнении с группой, не получавшей пребиотический комплекс) уменьшались: болевой синдром (боли в правом подреберье на 76,6%, боли в гипогастрии – на 41,2%), тошнота (на 41,1%),

горечь во рту (на 35,3%), метеоризм (на 53%), запоры (на 29,4%), а также астенические жалобы – на 41,2%. Исчезновение болей наблюдалось в 1 группе к $4,5 \pm 0,5$ дню, во 2 группе к $10,2 \pm 0,8$ дню ($p < 0,05$). Диспептические явления купировались соответственно в 1 группе к $5,2 \pm 0,7$, во 2 – к $12,2 \pm 0,5$ дню ($p < 0,05$).

В Таблице 43 представлена динамика выявляемых объективных симптомов у пациенток с ПНБ и сопутствующей патологией ЖКТ на фоне проводимой терапии.

Таблица 43 – Динамика выявляемых объективных симптомов у женщин с ПНБ и сопутствующей патологией ЖКТ на фоне проводимой терапии (n, %)

Симптомы	Группа 1 абс. (%) n=17		p<	Группа 2 абс. (%) n=28		p<
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения	
Болезненность при пальпации в правом подреберье	16 (94,1)	3 (17,6)	0,001	26 (92,8)	8(28,6)	0,001
d,%	-76,5			-64,2		
Болезненность при пальпации в эпигастрии	15 (88,3)	2 (11,7)	0,001	25 (89,3)	10 (35,7)	0,001*
d,%	-76,6			-53,6		
Болезненность при пальпации в гипогастрии	16 (94,1)	3 (17,6)	0,001	26 (92,8)	8(28,6)	0,001
d,%	-76,5			-64,2		
Увеличение печени	3 (17,6)	0 (0)	0,05	4 (14,3)	1 (3,6)	
d,%	-17,6			-10,7		
Примечание: *- $p_{1,2} < 0,05$						

У пациенток, получавших терапию с применением пребиотического комплекса в сравнении с пациентками, не получавшими пребиотик, также достоверно чаще исчезала болезненность при пальпации в эпигастральной области ($p_{1,2} < 0,05$). Сроки купирования болезненности при пальпации выявлялись в пределах 7–8 дней в 1 группе и 11–13 дней во второй группе ($p_{1,2} < 0,05$).

Во всех изучаемых группах в процессе лечения наблюдалась не только положительная клиническая динамика, но и положительные изменения биохимических анализов крови: купирование синдрома холестаза, проявляющееся в снижении уровня ЩФ (Таблица 44) на фоне уменьшения частоты гепатомегалии, снижение уровня амилазы.

Однако только в группе пациенток, получавших пребиотический комплекс, отмечена достоверная положительная динамика показателей углеводного и липидного обмена (Таблица 45).

Таблица 44 - Динамика биохимических показателей сыворотки крови у женщин с ПНБ и сопутствующей патологией ЖКТ на фоне проводимой терапии ($M \pm m$)

Признаки	Группа 1 n=17		p<	Группа 2 n=28		p<
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения	
АСТ, мкмол/л.ч	0,55±0,02	0,31±0,04	0,05	0,67±0,03	0,31±0,01	0,05
АЛТ, мкмол/л.ч	0,83±0,06	0,45±0,07	0,05	0,75±0,04	0,42±0,02	0,05
ГГТП, ЕД/л	18,11±0,34	12,71±1,27	0,05	15,41±0,1	13,9±1,24	0,05
ЩФ, ЕД/л	355,15±76,31	173,52±69,29	0,05	345,82±45,68	191,2±38,65	0,05
Амилаза, ЕД/мл	79,15±7,15	49,26±5,81	0,05	82,38±8,41	63,27±6,32	0,05

Как следует из данных Таблицы 45, на фоне лечения, включающего пребиотический комплекс, уменьшался уровень глюкозы натощак, инсулина, уменьшался НОМА-IR, улучшались показатели холестерина обмена, чего не происходило в группе сравнения.

Таблица 45 – Динамика показателей углеводного и липидного обмена у женщин с ПНБ и сопутствующей патологией ЖКТ на фоне проводимой терапии (M±m)

Признаки	Группа 1 n=17		p	Группа 2 n=28		p
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения	
Глюкоза натощак, ммоль /л	5,6±0,8	4,7±0,4	<0,05	5,8±0,3	5,4±0,6	>0,05
Инсулин, мкЕд/мл	20,41±5,49	12,12±6,84	<0,05	20,11±4,89	16,97±7,76	>0,05
НОМА -IR индекс	5,52±3,39	3,7±1,21	<0,05	5,81±4,46	5,10±3,21	>0,05
Общий холестерин, ммоль/л	4,88±0,45	3,25±0,65	<0,01	5,14±0,21	4,21±1,01	>0,05
β-липо-протеиды, ЕД	35,02±1,06	23,69±5,68	<0,05	22,72±11,46	21,67±6,01	>0,05
Триглицериды ммоль/л	1,02±0,3	0,67±0,20	<0,05	0,79±0,52	0,83±0,31	>0,05
Холестерин β-липопротеидов, ммоль/л	3,31±0,97	2,11±0,31	<0,05	2,78±0,11	2,56±0,74	>0,05
Холестерин α-липопротеидов, ммоль/л	1,01±0,52	1,09±0,38	<0,05	1,39±0,17	1,35±0,31	>0,05
Коэффициент атерогенности, ЕД	3,5±1,5	1,89±0,68	<0,05	3,1±0,2	2,9±0,88	>0,05

Оценка результатов исследования микробных метаболитов в крови всех обследуемых пациенток показала существенные изменения в их представительстве и, следовательно, в состоянии микробиоценоза кишечника в обеих группах до начала лечения (Таблица 46).

В основном нарушения проявлялись значительным дефицитом бифидобактерий (в 2,6 раза в 1 группе и в 3,3 раза во 2 группе) и лактобацилл (в 3,5 раза в обеих группах), с одновременным увеличением количества и изме-

нением видового соотношения условнопатогенных бактерий. В повышенных концентрациях у этих пациенток выявлялись условнопатогенные *Clostridium difficile*, *Clostridium coccooides* и *Streptococcus spp.* Ведущее место в изменении структуры кишечной микрофлоры принадлежало семейству *Clostridium*, при этом грибы рода *Candida*, *Staphylococcus* и представители рода *Enterobacteriaceae* не внесли существенных изменений в картину дисбиотических изменений.

Таблица 46 – Динамика показателей микробиоты кишечника по результатам масс-спектрометрии микробных маркеров у женщин с ПНБ и сопутствующей патологией ЖКТ на фоне проводимой терапии, кл/г $\times 10^5$

Бактериальные штаммы	1 группа (n=17)		2 группа (n=28)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
<i>Lactobacillus</i>	1207,0 \pm 422,3	3342,6 \pm 629,4*	1240,3 \pm 411,7	689,4 \pm 339,5
<i>Bifidobacterium sp.</i>	1900,3 \pm 372,6	4952,6 \pm 447,8*	1551,2 \pm 436,4	1217,5 \pm 364,3
<i>Escherichia coli</i>	0	0	8,9 \pm 2,4	0*
<i>Streptococcus spp.</i>	791,5 \pm 117,3	127,7 \pm 54,1*	0	112,4 \pm 41,2*
<i>Staphylococcus int.</i>	327,5 \pm 61,2	54,8 \pm 35,4*	303,5 \pm 52,4	267,5 \pm 45,7
<i>Staphylococcusepιδ.</i>	126,8 \pm 34,8	137,0 \pm 38,6	108,2 \pm 33,8	114,5 \pm 41,8
<i>Streptococcus mut.</i>	248,4 \pm 44,6	87,3 \pm 31,4*	280,6 \pm 56,7	221,0 \pm 34,2
<i>Clostridium difficile</i>	512,4 \pm 67,2	138,7 \pm 29,4*	473,4 \pm 77,3	535,6 \pm 47,8
<i>Clostridium coccooides</i>	658,5 \pm 107,4	57,4 \pm 21,7*	571,7 \pm 143,7	427,4 \pm 117,5
<i>Candida albicans</i>	158,7 \pm 37,4	98,7 \pm 29,7	110,3 \pm 34,8	126,4 \pm 31,4
Примечание: * - различия показателей до лечения и после него достоверны (p<0,05)				

Через 4 недели после проведенного комплексного лечения пациенток с применением в первой группе пребиотического комплекса «Эубикор» дефи-

цит бифидобактерий и лактобацилл был устранен у 16 из 17 (94,1%) пациенток в первой группе. В контрольной группе на фоне применения только антибактериальной терапии ситуация усугубилась в сторону дальнейшего снижения как лактобацилл, так и бифидобактерий. На фоне приема «Эубикора» отмечено значительное (в 6 раз) снижение уровня *Staphylococcus sp.*, *Staphylococcus int.*, *Streptococcus mut.* и *Clostridium difficile*, чего нельзя отметить в контрольной группе. По некоторым позициям, например в отношении изначально высоких показателей *Clostridium difficile*, отмечалось недостоверное повышение выявленных в крови микробных метаболитов во второй группе. Грибы рода *Candida* в обеих группах определялись в пределах нормальных значений.

Бактериологическое исследование отделяемого из влагалища показало, что у 33 (73,3%) пациенток наблюдались отклонения от нормального состава микробиоты влагалища. При изучении вагинального микробиоценоза установлены неоднородный характер и различная степень выявленных нарушений. Истинный нормоценоз определялся только у одной (2,2%) пациентки. Еще две (4,4%) женщины имели незначительные сдвиги в составе микробиоты влагалища, не затрагивающие основных ее представителей (лактобацилл) и не сопровождающиеся клиническими симптомами патологического процесса, что позволило определить данное состояние у обследованных женщин как промежуточный тип вагинального биоценоза и отнести его к варианту нормы. У 20 (44,4%) обследованных обнаружен БВ, характерным признаком которого было исчезновение или резкое снижение количественного содержания лактобацилл в содержимом влагалища и отсутствие симптомов воспалительного процесса. У 48,9% пациенток наблюдались клинические проявления вагинита, которые у 20 (44,4%) женщин были обусловлены грибами рода *Candida*, у 15 (33,3%) – аэробными грамотрицательными условнопатогенными микроорганизмами и стафилококками, а у 10 (22,2%) из них имела место сочетанная форма БВ и кандидозного вульвовагинита.

При микробиологическом исследовании на фоне проводимой терапии отмечалось быстрое восстановление равновесия между комменсалами и условнопатогенными микробами в микропейзаже влагалища. В то же время в группе пациенток, получавших пребиотический комплекс, частота высева лактобацилл существенно увеличивалась; в группе, получавших только антибактериальную терапию преобладало снижение частоты высева условнопатогенной флоры при неизменной частоте высева лактобацилл. Динамика частоты выявления отдельных представителей микробиоты влагалища у пациенток с ПНБ и сопутствующей патологией ЖКТ на фоне терапии представлена в Таблице 47.

Таблица 47 – Динамика частоты выявления наиболее значимых представителей микробиоты влагалища у женщин с ПНБ и сопутствующей патологией ЖКТ на фоне проводимой терапии (%)

Бактериальные штаммы	1-я группа (n=17)		2-я группа (n=28)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
<i>Lactobacillus</i>	25,2	88,2**	21,4	28,6
<i>Gardnerella vag.</i>	23,5	0*	17,8	7,1
<i>Escherichia coli</i>	58,8	33,3*	46,4	21,4*
<i>Streptococcus spp.</i>	64,7	41,1*	67,8	25**
<i>Staphylococcus aur.</i>	29,4	17,6*	32,1	10,7*
<i>Corynebacterium sp.</i>	76,4	47*	64,2	35,7**
<i>Enterococcus sp.</i>	52,9	17,6**	50	21,4*
<i>Streptococcus B</i>	33,3	23,5	53,5	17,8**
<i>Klebsiella spp.</i>	47	29,4*	57,1	14,2**
<i>Staphylococcus epid.</i>	41,1	23,5*	35,7	7,1**
<i>Candida albicans</i>	17,6	5,8*	10,7	3,5*

Примечание:
* - различия показателей до лечения и после него достоверны ($p < 0,05$);
** - различия показателей до лечения и после него достоверны ($p < 0,01$)

На фоне восстановления микроэкологии влагалища, у больных при осмотре исчезали гиперемия и отечность вульвы и влагалища, к концу лечения выделения становились светлыми, слизистыми; рН вагинального отделяемого приближалась к норме 4,0-4,5. При осмотре пациенток через 4 недели от начала лечения все женщины отмечали значительное улучшение самочувствия. На фоне проводимой терапии в обеих группах уменьшался избыточный рост ряда УПФ, а в группе получавших «Эубикор» уменьшался и избыточный рост нормофлоры в полости матки (Таблица 48).

Таблица 48 – Динамика показателей микробиоты полости матки по результатам МСММ у женщин с ПНБ и сопутствующей патологией ЖКТ на фоне проводимой терапии, кл/г $\times 10^5$

Бактериальные штаммы	1-я группа (n=17)		2-я группа (n=28)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
<i>Lactobacillus</i>	5267,34 \pm 1428,25	4012,38 \pm 1639,27**	5140,12 \pm 934,72	5286,42 \pm 1109,38
<i>Bifidobacterium sp.</i>	6432,31 \pm 1831,26	1657,62 \pm 489,91**	6591,26 \pm 538,44	5818,59 \pm 669,34
<i>Streptococcus sp.</i>	894,46 \pm 126,38	94,28 \pm 32,30**	835,13 \pm 108,15	312,46 \pm 49,24*
<i>Streptococcus mut.</i>	1608,16 \pm 473,17	813,42 \pm 178,14**	1913,85 \pm 611,42	1069,53 \pm 432,71*
<i>Eubacterium lentum</i> (гр.А)	1217,33 \pm 412,34	516,14 \pm 96,11**	1109,26 \pm 343,81	913,51 \pm 217,86
<i>Clostridium ramosum</i>	10145,68 \pm 815,66	1508,34 \pm 612,04**	11217,24 \pm 520,43	4011,21 \pm 96,22 *
<i>Clostridium perfringens</i>	151,12 \pm 50,46	49,38 \pm 24,17**	150,92 \pm 54,50	131,21 \pm 22,42
<i>Propionibact. freundenreihii/Clsubterminale</i>	10957,49 \pm 1136,85	3174,61 \pm 908,96**	10982,17 \pm 786,41	7911,2 \pm 912,52*
<i>Prevotella</i>	37,90 \pm 13,08	0*	48,66 \pm 15,19	39,67 \pm 11,89
<i>Fusobacterium/Haemophilus</i>	59,13 \pm 6,53	0*	52,64 \pm 7,12	49,89 \pm 22,43
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	66,87 \pm 14,43	0*	64,11 \pm 23,26	12,32 \pm 3,06*
<i>Candida albicans</i>	687,06 \pm 212,14	241,66 \pm 87,14**	610,39 \pm 138,53	428,47 \pm 32,48
Примечание:				
* - различия показателей до лечения и после него достоверны (p<0,05);				
**- различия показателей до лечения и после него достоверны (p<0,01)				

При этом содержание таких микроорганизмов, как *Clostridium ramosum*, *Clostridium perfringens*, *Propionibacterium freundenreihii/Cl. subterminale*, *Prevotella*, *Fusobacterium/Haemophilus*, *Stenotrophomonas maltophilia*, грибов рода *Candida*, получавших «Эубикор», нормализовались.

При повторной оценке морфологических признаков ХЭ выявлено снижение его активности у женщин 1 группы, что проявлялось уменьшением количества лимфогистиоцитарных воспалительных инфильтратов. Отчетливая положительная динамика отмечалась и со стороны показателей качества жизни (опросник SF-36 (J.E.Ware, IQOLASF-26 Russia (Russian) Standard Version 1.0)) по всем шкалам, включая ВР; причем у пациенток из группы, получавших пребиотический комплекс, эти изменения были выражены отчетливее. Результаты представлены в Таблице 49.

Таблица 49 – Динамика частоты показателей качества жизни у женщин с ПНБ и сопутствующей патологией ЖКТ на фоне проводимой терапии (M±m)

Шкалы	Группа 1 (n=17) M±m		p<	Группа 2 (n=28) M±m		p<
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения	
Общее здоровье (GH)	37,71±5,11	64,31±5,32	0,01	37,04±4,71	48,42±5,24	0,05*
Физическое функционирование (PF)	70,31±7,07	80,76±5,54	0,05	72,32±5,35	78,18±5,41	0,05
Роль физическое функционирование (RP)	31,85±12,12	56,14±10,01	0,05	30,72±12,16	44,22±10,21	0,05*
Роль эмоциональное функционирование (RE)	32,50±11,21	56,21±10,02	0,05	33,10±11,41	46,72±10,14	0,05*
Социальное функционирование (SF)	49,90±3,22	64,41±2,61	0,05	45,41±3,18	46,17±2,62	0,05*
Боль (BP)	43,21±4,02	58,34±6,11	0,05	46,18±6,46	47,13±6,34	0,05*
Жизнеспособность (VT)	55,14±4,12	58,24±5,11		46,87±6,18	51,89±6,12	0,05
Психологическое здоровье (MN)	50,04±5,12	61,21±3,16	0,05	58,55±5,11	61,82±5,79	0,05

Примечание: * $-p_{1,2} < 0,05$

В первой группе по всем показателям, кроме показателя VT, комплексное лечение с применением пребиотического комплекса было эффективно, а по таким показателям, как GH, SF и BP оно было эффективнее, чем в группе сравнения.

Таким образом, включение пребиотического комплекса «Эубикор» в схему лечения женщин с ПНБ и сопутствующей хронической патологией органов пищеварения, сочетающейся с нарушениями микробиоты кишечника и генитального тракта, приводит к более выраженным положительным изменениям в динамике жалоб и объективных симптомов, нормализации микроэкологии кишечника и генитального тракта, улучшению показателей липидного и углеводного обменов, снижению активности ХЭ, улучшению качества жизни пациенток. Роль коррекции нарушений микробиоты кишечника и генитального тракта у женщин с ПНБ приобретает особое значение, ввиду значительного экспансивного потенциала микробиоты ЖКТ при дисбиотических нарушениях и высокой вероятности её транслокации в генитальный тракт. Учитывая роль нарушений микроэкологии генитального тракта в генезе ПНБ, данный подход может быть перспективным в лечении этой категории пациенток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование посвящено поиску соматических факторов риска ПНБ – одной из важнейших проблем практического акушерства и гинекологии, и их нивелированию на этапе медикаментозной коррекции.

В качестве этиологических факторов развития ПНБ на сегодняшний день нужно рассматривать не только иммунные, генетические, эндокринные и анатомические нарушения [55, 91, 113]. Рост числа соматических заболеваний у женщин репродуктивного возраста требует уточнения их влияния на развитие ПНБ.

Полученные результаты подтверждают имеющиеся пока немногочисленные данные о том, что генитальный тракт – это экологическая ниша, являющаяся частью единой, тесно взаимосвязанной между собой, системы слизистых оболочек (ЖКТ, дыхательные пути, мочевыводящая система и т.д.). Самый большой состав, как по площади, так и по представителям МТК ЖКТ, ассоциированный со многими патологическими состояниями в организме, оказывает значительное влияние и на изменения качественного и количественного состава микробиоты половых путей [36, 72, 202].

В ФГБУ «КДЦ с поликлиникой» УДП РФ г. Санкт-Петербурга было обследовано 74 женщины в возрасте от 20 до 44 лет. У 53 женщин, которые составили основную группу, было диагностировано ПНБ, при этом исключены генетическая, эндокринная и гематологическая патология (как возможная причина ПНБ). В контрольную группу включили 21 женщину с нормально протекавшей беременностью в анамнезе. В дальнейшем женщины с ПНБ и сопутствующей соматической патологией (преимущественно хроническими болезнями органов пищеварения), делились на две группы, одна из которых дополнительно получала пребиотический комплекс «Эубикор» (1 группа), а вторая – только стандартную терапию.

Среди женщин с ПНБ не было ни одной пациентки в возрасте до 25 лет. Большинство пациенток были женщины в возрасте 26-30 лет (60,37% в

I группе и 76,19% во II группе), но достоверные различия между группами были установлены лишь в возрасте 31- 44 года (39,62% и 14,28% соответственно, $p < 0,05$).

При выявлении различных заболеваний органов малого таза установлено, что в I группе отмечен более высокий удельный вес женщин с полипами эндометрия (33,3%) и цервикального канала (9,4%), рецидивирующим вагинитом (32,07%), тогда как во II группе этих заболеваний не выявлено ($p < 0,05$).

Большинство женщин с ПНБ достоверно чаще, чем в контроле предъявляли жалобы в рамках астено-вегетативного синдрома в виде слабости, головных болей и повышенной утомляемости ($p < 0,05$). Соматический статус женщин с ПНБ отличался разнообразием проявлений со стороны различных органов и систем, особенно, со стороны гепатобилиарной системы, что совпало с данными, полученными другими авторами [14, 57]. Отмечено также, что и отягощенная наследственность по патологии ЖКТ в семейном анамнезе достоверно чаще выявляется в группе женщин с ПНБ, чем в контроле (33,96% и 14,28% соответственно, $p < 0,05$), и является фактором риска для развития ПНБ ($OR = 1.298$, $p < 0,05$). В нашем исследовании 86,79% пациенток из I группы беспокоили боли в правом подреберье, что почти в 3,5 раза превышало показатели у женщин без ПНБ (28,57%, $p < 0,05$), что подтверждалось результатами объективного обследования: болезненность при пальпации в правом подреберье имела место у 84,9% женщин с ПНБ и всего лишь у 42,86% женщин без ПНБ ($p < 0,05$). Вторыми по частоте выявления были жалобы на боли в гипогастрии (58,49% и 23,81% соответственно, $p < 0,05$), метеоризм (56,6% и 23,81% соответственно, $p < 0,05$) и боли в эпигастрии (50,94% и 28,57% соответственно, $p < 0,05$). Указанные факты предполагали соответствующие изменения со стороны ЖКТ (прежде всего микробиоты кишечника) и поражение гастродуоденальной слизистой оболочки, что и было подтверждено в исследовании.

В настоящее время определено, что при наличии ожирения, гипертензии, дислипидемии, а также дополнительных признаков: НАЖБП, инсулинорезистентности – мы можем говорить о наличии у больного МС, связь которого с ПНБ описана в некоторых исследованиях [97, 107]. В нашей работе не получено различий между группами по таким показателям, как увеличение АД и ИМТ, они имели сходные показатели в обеих группах. Однако, отмечались различия в состоянии углеводного обмена, что проявлялось в выявлении в основной группе обследованных достоверно более высокого, чем в контрольной, уровня глюкозы натощак ($5,61 \pm 0,45$ и $4,65 \pm 0,41$ соответственно, $p < 0,05$), инсулина ($20,65 \pm 5,69$ и $11,19 \pm 2,31$ соответственно, $p < 0,05$) и НОМА-IR индекса ($5,14 \pm 4,36$ и $2,31 \pm 0,20$ соответственно, $p < 0,05$). Подобные различия отмечены и в показателях липидного обмена: женщины с ПНБ имели более высокие по сравнению с контролем уровни атерогенных фракций липопротеидов и индекс атерогенности ($p < 0,05$). Аналогичные изменения произошли и с активностью печеночных ферментов: цитоллиз и холестаза был достоверно выше у женщин с ПНБ. При этом, данные УЗИ органов брюшной полости, подтвердили преобладание патологии гепатобилиарной системы при ПНБ: гепатомегалия в I группе выявлена у 15,09% женщин и лишь у 9,52% – во II группе ($p < 0,05$); изменение структуры печени по типу стеатоза у 13,2% женщин из I группы – и у 4,75% во II группе ($p < 0,05$). Изменения формы желчного пузыря найдены у 54,72% пациенток I группы и у 23,81% пациенток контрольной группы, увеличение размеров желчного пузыря – у 13,2% пациенток I группы и у 4,75% пациенток контрольной группы, утолщение его стенок – у 22,64% пациенток I группы и у 4,75% пациенток контрольной группы, осадок в желчном пузыре – у 30,19% пациенток I группы и у 9,52% пациенток контрольной группы. Таким образом, полученные материалы, подтверждая научную позицию о связи МС с развитием ПНБ [8, 69, 105, 209], развивают и уточняют её, при этом дают возможность рассматривать изменения гепатобилиарной системы как прогностические маркеры течения беременности.

В ходе проведенного эндоскопического обследования нами выявлено достоверное увеличение частоты обнаружения катарального эзофагита у пациенток в I группе, по сравнению с контрольной группой (15,09% и 4,75% соответственно, $p < 0,05$). И, что более весомо, стопроцентное наличие у женщин с ПНБ ХГ, в то время как у 6 женщин без ПНБ ХГ вообще не выявлялся. Инфицированность НР в группе женщин с ПНБ была также достоверно выше, чем в контроле (81,13% против 47,62%, $p < 0,05$). На наличие связи ХГ с ПНБ указывает и ряд других авторов [13, 124, 195]. Это диктует необходимость дальнейшего изучения проблемы и уточнения механизмов данной взаимосвязи, корреляции между различными формами гастрита и наличием ХЭ.

Расчет такого показателя, как отношение шансов (OR), позволил судить о факторах риска развития ПНБ. По результатам выполненного исследования можно утверждать, что факторами риска ПНБ являются не толькоотягощенная наследственность по патологии ЖКТ, как это указано выше, но и такая гастроэнтерологическая патология, как ХГ, ГЭРБ, ХНХ, СРК. Вполне очевидно, что вышеперечисленные заболевания протекают с изменением микробиоты кишечника [25].

При расчете относительных рисков для анамнестических данных факторами риска ПНБ явились возраст старше 35 лет (OR = 1.367, $p < 0,01$), перенесенные ОКИ (OR = 1.336, $p < 0,05$), гинекологические полостные операции в анамнезе (OR = 1.363, $p < 0,01$), повторные абортыв анамнезе (OR = 1.494, $p < 0,01$), наличие гинекологической хронической патологии в анамнезе (рецидивирующий неспецифический вагинит (OR = 1.583, $p < 0,05$), полипы эндометрия (1.568, $p < 0,05$)).

В подтверждение этому, современные представления о причинах ПНБ отводят существенную роль инфекционному фактору, а именно заболеваниям, вызываемым хламидиями, микоплазмами, уреоплазмами, ЦМВ, вирусом герпеса, а также неспецифическому вагиниту и БВ [10, 109].

Микробиологическое исследование биоценоза влагалища, проведенное в работе, свидетельствует, что у женщин с ПНБ достоверно реже выявлялся

нормоценоз влагалища (1,88% в I группе и 80,95% во II группе; $p < 0,01$). Это проявлялось подавлением основной флоры влагалища – лактобацилл как качественно (у 26,42% и у 71,42% соответственно, $p < 0,05$), так и количественно ($3,75 \pm 1,62$ и $8,19 \pm 1,65$ соответственно, $p < 0,05$), а также усилением пролиферации УПФ (*Streptococcus spp.*, *Candida albicans* др.). При ПНБ вместо нормоценоза выявлялся БВ (47,16% и 4,76% соответственно, $p < 0,05$) и неспецифический вагинит (47,16% и 4,76% соответственно, $p < 0,05$).

Использованный в работе метод «Фемофлор 16» с материалом из цервикального канала и полости матки продемонстрировал, что достоверно чаще в I группе выявлялась *Ureaplasma urealyticum* (24,53% против 9,52% соответственно, $p < 0,05$), а хламидийная и микоплазменная инфекции в группах не показали различий.

Подавляющее большинство женщин с ПНБ имели гинекологические заболевания воспалительного характера, выявленные в ходе обследования: ХЭ (56,60% и полное отсутствие во II группе, $p < 0,05$), ХС (64,15% в I группе и 4,76% в контрольной группе, $p < 0,05$), БВ (47,16% и 4,76% соответственно, $p < 0,05$), неспецифический вагинит (47,16% и 4,76% соответственно, $p < 0,05$), а также эрозии шейки матки (30,19% и 4,76% соответственно, $p < 0,05$), аденомиоз (7,55% и 0% соответственно, $p < 0,05$), полипы эндометрия (7,55% и полное отсутствие в контрольной группе, $p < 0,05$). Эти заболевания по полученным данным также являются факторами риска развития ПНБ: относительные риски для ХЭ составил 1.913 при $p < 0,001$, для ХС – 1.994 при $p < 0,001$, полипов эндометрия – 1.429 при $p < 0,001$, для БВ – 1.648 и неспецифического вагинита – 1.648 при $p < 0,001$.

При УЗИ органов малого таза были выявлены ЭХО-признаки ХЭ в группе женщин с ПНБ, частота которых достоверно превышала ($p < 0,05$) таковые показатели во II группе: изменение толщины эндометрия, повышение эхогенности эндометрия в пролиферативную фазу цикла, неравномерное расширение полости матки в пролиферативную фазу. При проведении биопсии эндометрия с последующим морфологическим и иммуногистохимическим ис-

следованием как «золотым стандартом» диагностики ХЭ, диагноз был подтвержден у 56,6% женщин с ПНБ, в то время как у женщин без ПНБ практически не выявлялся ($p < 0,05$).

В настоящее время в современной медицине кардинально изменилось представление о матке, как об абсолютно стерильном органе [153, 171, 211]. В полости матки по данным разных авторов определяются *Streptococcus spp.*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Ureaplasma spp.*, *Staphylococcus spp.* и др. микроорганизмы. Однако к сегодняшнему дню точный набор таксономических групп микроорганизмов, населяющих полость матки, не определен. Это поставило перед нами одну из целей работы. Впервые мы провели изучение материала, полученного в ходе биопсии эндометрия методом МСММ.

В полости матки выявлялись в повышенных титрах микробные маркеры представителей семейства *Streptococcus spp.*, *Clostridium coccoides*, *Lactococcus*, *Eubacterium/Cl. Coccoides*, семейства *Clostridium*, *Propionibacterium*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Klebsiella*, *Flavobacterium*, микроскопические грибы (содержащие кампестерол), микроскопические грибы (содержащие ситостерол), вирус герпеса, вирус Эпштейн-Барра, однако, достоверные отличия между группами не выявлены в семействах *Eubacterium/Cl. Coccoides*, *Clostridium coccoides*, *Klebsiella*, *Flavobacterium*.

Избыточный рост УПФ отмечен у всех обследованных женщин, как с ПНБ, так и без ПНБ. Но в I группе женщин рост УПФ протекал на фоне избытка *Lactobacillus* и *Bifidobacterium sp.* (75,43% и 57,14% соответственно, $p < 0,05$), а в группе сравнения – при достаточном количестве нормофлоры (15,09% и 33,33% соответственно, $p < 0,05$). Количественный подсчет микрофлоры показал превышение уровня *Lactobacillus* и *Bifidobacterium sp.* в обеих группах, тем не менее, была выявлена достоверная разница между группами. В I группе уровень *Lactobacillus* составил $5180,06 \pm 1611,10 \text{ кл/г} \times 10^5$, а для женщин без ПНБ – $4026,58 \pm 1897,68 \text{ кл/г} \times 10^5$ ($p < 0,001$). Уровень *Bifidobacterium sp.* в I группе превышал таковой уровень во II группе почти в

2 раза ($6730,94 \pm 2530$ кл/г $\times 10^5$ и $3829,66 \pm 2322,03$ кл/г $\times 10^5$ соответственно, $p < 0,001$).

Корреляционный анализ выявил взаимосвязь между содержанием бифидобактерий в полости матки и ХЭ ($r = 0,67$, $p < 0,05$). Учитывая встречающиеся сообщения о роли бифидобактерий в развитии эндокардита [125], можно предположить, что они могут быть источником развития воспалительных изменений и в эндометрии. Это надо учитывать для коррекции дисбиотических изменений в ходе антибиотикотерапии при лечении ХЭ.

Нами также была изучена микробиота кишечника методом МСММ. У женщин с ПНБ также часто отмечался избыточный рост УПФ, но на фоне дефицита всей нормобиоты (41,5% в I группе и 9,5% во II группе, $p < 0,05$), а также рост УПФ на фоне дефицита только лактобацилл и бифидобактерий (34% и 9,5% соответственно, $p < 0,05$).

Корреляционный анализ показал прямую взаимосвязь между избыточным ростом УПФ при дефиците бифидобактерий и лактобацилл и наличием ХНХ ($r = 0,4$, $p < 0,01$), а также СРК с преобладанием диареи ($r = 0,33$, $p < 0,001$). Избыточный рост УПФ при дефиците всей нормофлоры коррелировал с наличием ГЭРБ ($r = 0,2$, $p < 0,05$), ФБР ($r = 0,25$, $p < 0,01$), ХНХ ($r = 0,3$, $p < 0,001$) и СРК с преобладанием диареи ($r = 0,28$, $p < 0,001$).

В обеих изучаемых группах содержание микробных маркеров бифидобактерий (в I группе – 1725 кл/г $\times 10^5$, во II группе – 2391 кл/г $\times 10^5$) и лактобацилл (в I группе – 1229 кл/г $\times 10^5$, во II группе – 2109 кл/г $\times 10^5$) было ниже нормальных значений. Однако в группе женщин с ПНБ содержание лактобацилл было достоверно ниже, чем в контроле ($p < 0,05$). По сравнению с контрольной группой также отмечено, что при ПНБ такие микробы, как *Clostridium 12:0group*, *Peptostreptococcus anaerobius 17642*, *Actinomycetes 10Me14* и *Enterococcus* не выявляются в кишечнике, а количество представителей нормобиоты: *Rhodococcus*, *Pseudonocardia*, *Actinomyces*, *Clostridium ramosum* и *Lactococcus* существенно снижено ($p < 0,05$).

У женщин с ПНБ отмечалась достоверно более высокая концентрация *Streptococcus* spp., чем в контрольной группе ($1930,51 \pm 129,12$ и $65,46 \pm 8,28$ соответственно, $p < 0,01$). В нашей работе показана корреляционная зависимость между уровнем *Streptococcus* spp. в кишечнике и частотой выявления ХНХ ($r=0,32$; $p < 0,05$).

В ходе проведенного нами исследования у I группы женщин по сравнению с контролем был достоверно повышен уровень содержания в кишечнике маркеров *Clostridium difficile* ($266,33 \pm 24,33$ и $50,84 \pm 9,01$ соответственно, $p < 0,01$), что не проявлялось клиническими признаками псевдомембранозного колита. Аналогичное повышение было выявлено для *Clostridium coccoides* ($160,91 \pm 35,99$ и $88,15 \pm 27,58$ соответственно, $p < 0,05$) и для *Clostridium perfringens* ($52,25 \pm 7,15$ и $36,84 \pm 2,71$ соответственно, $p < 0,05$).

Нами выявлена корреляционная зависимость между повышением уровня *Clostridium coccoides* и наличием у пациенток СРК с преобладанием диареи ($r=0,31$; $p < 0,05$) и ФБР ($r=0,38$; $p < 0,01$). А повышение уровня *Clostridium perfringens* коррелировало с выявлением у пациенток не только СРК с преобладанием диареи ($r=0,35$; $p < 0,05$), но также с наличием ХНХ ($r=0,39$; $p < 0,01$) и ХГ ($r=0,32$; $p < 0,05$).

У пациенток основной группы было отмечено существенное повышение уровня *Eubacterium* ($217,41 \pm 24,62$) на фоне отсутствия микробных маркеров во II группе, что в свою очередь коррелировало с наличием ХГ ($r=0,34$; $p < 0,05$) и ХНХ ($r=0,35$; $p < 0,01$).

В работе изучены корреляционные связи биотопов кишечника и генитального тракта, на основании чего был сделан вывод о непосредственном влиянии микробиоты кишечника на развитие дисбиоза матки и формирования генитальной патологии. Получены прямые и высокодостоверные корреляции между наличием в кишечнике и полости матки таких микроорганизмов, как *Lactobacillus* ($r=0,81$; $p < 0,001$), *Clostridium coccoides* ($r=0,77$; $p < 0,001$) и грибов рода *Candida* ($r=0,66$; $p < 0,001$).

При том, что полученные результаты не выявили корреляций между уровнем микроорганизмов в кишечнике и во влагалище, отмечена связь между состоянием микробиоты кишечника и заболеваниями генитального тракта: дефицит нормобиоты был взаимосвязан с ХС ($r=0,75$; $p<0,01$), а избыточный рост УПФ при дефиците всей нормоформы – с ХС ($r=0,70$; $p<0,01$) и ХЭ ($r=0,84$; $p<0,01$). На основании этого мы полагаем, что транслокация микробиоты кишечника в биотоп полости матки, возможно, может происходить другими, нежели восходящими путями, и это требует дальнейшего изучения вопроса.

Изменения микробиоты влагалища чаще коррелировали с заболеваниями нижних отделов генитального тракта. Так, уровень лактобацилл имел отрицательную связь с БВ ($r=0,43$; $p<0,05$) и уреаплазменной инфекцией ($r = - 0,21$; $p<0,05$); уровень *Gardnerella vaginalis* – положительную связь с БВ ($r=0,25$; $p<0,05$), кандидозным вульвовагинитом ($r=0,22$; $p<0,01$) и ХС ($r=0,20$; $p<0,01$); уровень *Klebsiella spp.* – положительную связь с БВ ($r=0,22$; $p<0,01$) и ХС ($r=0,25$; $p<0,01$); уровень *Candida albicans*– положительную связь с урогенитальным кандидозом ($r=0,84$; $p<0,01$) и уреаплазменной инфекцией ($r=0,21$; $p<0,05$). Уровень *Streptococcus spp.* коррелировал с частотой выявления ХЭ ($r=0,26$; $p<0,01$).

Что же касается корреляций состояния микробиоты матки и влагалища и наличия заболеваний ЖКТ у обследованных женщин, то нами не выявлено никаких достоверных взаимосвязей.

Доказанное влияние нарушений микрофлоры кишечника на микробиоту генитального тракта, тесно взаимосвязанную с развитием ПНБ, ставит перед нами необходимость разработки и использования новых диагностических и терапевтических подходов.

Чтобы оценить необходимость и эффективность коррекции нарушений микробиоты кишечника и генитального тракта, было отобрано 45 пациенток с ПНБ в анамнезе. Они имели сопутствующую гастроэнтерологиче-

скую патологию и различной степени выраженности нарушения микробиоты кишечника и генитального тракта.

Женщины были разделены на 2 группы. В 1 группу вошло 17 женщин, которые в составе комплексной терапии (антибактериальные, спазмолитические, секретолитические и ферментные препараты) получали по 2 пакета пребиотического комплекса «Эубикор» 3 раза в день до еды в течение 4 недель. Группа сравнения состояла из 28 пациенток, которые лечились только антибактериальными, спазмолитическими, секретолитическими и ферментными препаратами без применения пребиотического комплекса.

При оценке жалоб на фоне проводимой терапии получены следующие данные: в обеих группах не было достоверной разницы в предъявляемых жалобах на боли в правом подреберье (88,3% и 89,3% соответственно), эпигастрии (52,9% и 50% соответственно), в гипогастрии (58,8% и 53,6% соответственно) до лечения. Но после лечения боли в правом подреберье (11,7% и 28,6% соответственно, $p < 0,05$), эпигастрии (23,5% и 35,7% соответственно, $p < 0,05$), в гипогастрии (17,6% и 28,6% соответственно, $p < 0,05$) отмечались существенно реже у женщин, получавших «Эубикор», чем в группе сравнения. Это подтвердилось данными объективного обследования. Если до лечения у большинства женщин при пальпации выявлялась болезненность в правом подреберье (94,1% в 1 группе и 92,8% – во 2 группе), эпигастрии (88,3% и 89,3% соответственно) и гипогастрии (94,1% и 92,8% соответственно), то к 7-8 дню лечения отмечался регресс интенсивности или полное исчезновение симптомов: болезненность в правом подреберье (17,6% и 28,6% соответственно, $p < 0,05$), эпигастрии (11,7% и 35,7% соответственно, $p < 0,05$) и гипогастрии (17,6% и 28,6% соответственно, $p < 0,05$).

Диспепсические жалобы до лечения, такие как: тошнота (52,9% в 1 группе и 50% во 2 группе), горечь во рту (52,9% и 50% соответственно), метеоризм (52,9% и 50% соответственно), запоры (52,9% и 50% соответственно) также выявлялись с высокой частотой и не имели достоверных отличий между группами ($p > 0,05$). После лечения пребиотическим комплексом отме-

чалось значительное клиническое улучшение: уменьшилась тошнота (5,9% против 28,6% соответственно, $p < 0,05$), исчезла горечь во рту (отсутствие симптома и 10,7% соответственно, $p < 0,05$), уменьшился метеоризм (11,7% против 35,7% соответственно, $p < 0,05$), практически разрешились запоры (5,9% против 28,6% соответственно, $p < 0,01$).

Положительные изменения на фоне дополнительного использования пребиотического комплекса «Эубикор» отмечались и при анализе биохимических показателей крови: происходило уменьшение активности ЩФ (до лечения $355,15 \pm 76,31$ и после – $173,52 \pm 69,29$, $p < 0,05$) и амилазы (до лечения $79,15 \pm 7,15$ и после – $39,26 \pm 5,81$, $p < 0,05$). Достоверная положительная динамика ($p < 0,05$) была у показателей углеводного и липидного обмена в группе женщин, получавших «Эубикор»: уменьшался уровень глюкозы натощак (до лечения – $5,6 \pm 0,8$ и после – $4,7 \pm 0,4$), инсулина (до лечения – $20,41 \pm 5,49$ и после – $12,12 \pm 6,84$), НОМА-IR (до лечения – $5,52 \pm 3,39$ и после – $3,7 \pm 1,21$), холестерина (до лечения – $4,88 \pm 0,45$ и после – $3,25 \pm 0,65$), триглицеридов (до лечения – $1,02 \pm 0,3$ и после – $0,67 \pm 0,20$). Достоверного уменьшения этих показателей в группе сравнения не отмечено ($p > 0,05$).

Проведена оценка микробных метаболитов в крови у всех обследуемых пациенток. Результаты показали значительный дефицит бифидобактерий (в 1 группе – $1900,3 \pm 372,6$ кл/г $\times 10^5$, во 2 группе – $1551,2 \pm 436,4$ кл/г $\times 10^5$) и лактобацилл (в 1 группе – $1207,0 \pm 422,3$ кл/г $\times 10^5$, во 2 группе – $1240,3 \pm 411,7$ кл/г $\times 10^5$) в обеих группах до начала лечения. Через месяц после лечения, дополненного «Эубикором», картина изменилась в сторону увеличения концентрации нормофлоры: у бифидобактерий – повышение до $4952,6 \pm 447,8$ кл/г $\times 10^5$ и у лактобацилл – до $3342,6 \pm 629,4$ кл/г $\times 10^5$, чего не отмечалось у женщин из 2 группы. Там уровни нормобиоты, наоборот, лишь усугубились снижением показателей (бифидобактерии – $1217,5 \pm 364,3$ кл/г $\times 10^5$, лактобактерии – $689,4 \pm 339,5$ кл/г $\times 10^5$). Разница между группами была достоверной ($p < 0,05$).

До лечения у всех пациенток отмечалось не только снижение лактобацилл и бифидобактерий, но и повышение концентраций УПФ: *Clostridium difficile* (в 1 группе – $512,4 \pm 67,2$ кл/г $\times 10^5$, во 2 группе – $473,4 \pm 77,3$ кл/г $\times 10^5$), *Clostridium coccooides* (в 1 группе – $658,5 \pm 107,4$ кл/г $\times 10^5$, во 2 группе – $571,7 \pm 143,7$ кл/г $\times 10^5$) и *Streptococcus spp.* (в 1 группе – $791,5 \pm 117,3$ кл/г $\times 10^5$, во 2 группе – 0 кл/г $\times 10^5$). На фоне терапии «Эубикором» концентрации этих микробов достоверно снизились ($p < 0,05$) и была ниже, чем в группе сравнения: *Clostridium difficile* (в 1 группе – $138,7 \pm 29,4$ кл/г $\times 10^5$, во 2 группе – $535,6 \pm 47,8$ кл/г $\times 10^5$), *Clostridium coccooides* (в 1 группе – $57,4 \pm 21,7$ кл/г $\times 10^5$, во 2 группе – $427,4 \pm 117,5$ кл/г $\times 10^5$) и *Streptococcus spp.* (в 1 группе – $127,7 \pm 54,1$ кл/г $\times 10^5$, во 2 группе – $112,4 \pm 41,2$ кл/г $\times 10^5$).

Микробиоценоз влагалища более чем у половины обследованных пациенток имел нарушения различной степени выраженности по типу БВ, неспецифического вагинита. Нарушения проявлялись в снижении лактобацилл или полном их исчезновении в содержимом влагалища, наличием грибов рода *Candida*, стафилококков и других аэробных грамотрицательных микроорганизмов. На фоне прегравидарной подготовки пребиотическим комплексом увеличивалась частота высева лактобацилл (до лечения – 25,2% и после – 88,2%, $p < 0,05$), а в группе, получавших только стандартную терапию, частота высева лактобацилл не менялась (до лечения – 21,4% и после – 28,6%, $p < 0,05$). В обеих группах снижалась частота высева УПФ ($p < 0,05$).

Положительное влияние оказывал «Эубикор» и на микробный пейзаж в полости матки. В обеих группах на фоне антибактериальной терапии уменьшался избыточный рост ряда представителей УПФ, но в 1 группе уменьшался и избыточный рост нормофлоры: *Bifidobacterium sp.* (1 группа до лечения – $6432,31 \pm 1831,26$ кл/г $\times 10^5$ и после лечения – $1657,62 \pm 489,91$ кл/г $\times 10^5$, 2 группа до лечения – $6591,26 \pm 538,44$ кл/г $\times 10^5$ и после лечения – $5818,59 \pm 669,34$ кл/г $\times 10^5$, $p < 0,01$) и *Lactobacillus* (1 группа до лечения – $5267,34 \pm 1428,25$ кл/г $\times 10^5$ и после лечения – $4012,38 \pm 1639,27$ кл/г $\times 10^5$, 2 группа до

лечения – $5140,12 \pm 934,72$ кл/г $\times 10^5$ и после лечения – $5286,42 \pm 1109,38$ кл/г $\times 10^5$, $p < 0,01$).

Помимо улучшения микробного пейзажа матки происходило и снижение активности ХЭ у женщин 1 группы.

Нами была проведена оценка показателей качества жизни пациенток, которая также показала, что на фоне приема «Эубикора» происходит улучшение GH (в 1 группе до лечения – $37,71 \pm 5,11$ и после лечения – $64,31 \pm 5,32$, во 2 группе до лечения – $37,04 \pm 4,71$ и после лечения – $48,42 \pm 5,24$), SF (в 1 группе до лечения – $49,90 \pm 3,22$ и после лечения – $64,41 \pm 2,61$, во 2 группе до лечения – $45,41 \pm 3,18$ и после лечения – $46,17 \pm 2,62$) с достоверной разницей между группами ($p < 0,05$).

Подводя итог проведенного исследования, можно сказать, что мы немного приоткрыли «завесу тайны» в наших представлениях о причинах ПНБ при отсутствии гематологических, эндокринных и генетических факторов. В работе продемонстрировано, что нарушение функционирования и взаимодействия микробиоты различных биотопов организма человека может приводить к развитию ПНБ. Полученные данные способствуют расшифровке основных механизмов заболевания и снижают процент идиопатических причин ПНБ.

К сожалению, у нас еще нет полного понимания, как и на каких уровнях функционирует микробиота в организме человека, взаимодействуя друг с другом в различных биотопах. Несмотря на доказанность взаимосвязей микробиоты кишечника с МТК полости матки и развитием гинекологической патологии, в том числе и ПНБ, механизмы этих взаимосвязей до конца не понятны и требуют дальнейшего изучения.

Результаты проведенной работы показывают необходимость разработки новых алгоритмов диагностики ПНБ, что будет способствовать прогнозированию течения беременности, выявлению факторов риска и предотвращению возможных осложнений в виде развития ПНБ.

Выбор адекватной тактики лечения определяет эффективность этиотропной терапии ПНБ. Одной из основных целей такой терапии должна явиться коррекция нарушений микробиоты всего организма с применением пребиотических комплексов.

ВЫВОДЫ

1. Среди анамнестических факторов риска ПНБ у женщин без генетической, эндокринной и гематологической патологии выявлены: хроническая гинекологическая патология (рецидивирующий неспецифический вагинит (OR 1.583, $p < 0,01$), полипы эндометрия (OR 1.568, $p < 0,05$)), повторные самопроизвольные выкидыши (OR 1.494, $p < 0,001$) и полостные гинекологические операции (OR 1.363, $p < 0,01$), а также отягощенная наследственность по патологии ЖКТ (OR 1.298, $p < 0,05$) и перенесенные острые кишечные инфекции (OR 1.336, $p < 0,05$).

2. У женщин с ПНБ, не имеющих генетической, эндокринной и гематологической патологии, чаще выявляется ХЭ ($p < 0,05$) - по данным морфологического и иммуногистохимического исследования биоптатов эндометрия, а также БВ и неспецифический вагинит. При наличии этих заболеваний существенно возрастает риск ПНБ.

3. У пациенток с ПНБ без генетической, эндокринной и гематологической патологии в отличие от группы контроля имеются клинические, лабораторные и инструментальные проявления соматической (преимущественно гастроэнтерологической) патологии ($p < 0,05$): преобладают нарушения соматического статуса в виде астено-вегетативного синдрома, кишечной диспепсии, функциональной диспепсии, синдрома «правого подреберья»; стеатоза печени, гипомоторной дисфункции желчного пузыря и начальных признаков ЖКБ (эхо-взвеси) в желчном пузыре при УЗИ; эрозивного бульбита, ДГР и ГЭР, большей частоты инфицирования НР при эндоскопии.

4. У женщин с ПНБ, не имеющих генетической, эндокринной и гематологической патологии по данным МСММ в кишечнике чаще, чем в контрольной группе наблюдается избыточный рост УПФ на фоне дефицита всей нормобиоты (41,5 vs. 9,5%) и рост УПФ при дефиците только лактобацилл и бифидобактерий (34 vs. 9,5%), но реже выявляется недостаток большинства представителей нормобиоты без роста УПФ (24,5 vs. 81% соответственно); существенное снижение содержания представителей нормобиоты: *Rhodococcus*, *Pseudonocardia*, *Actinomyces*, *Clostridium ramosum*, *Clostridium propionicum* и *Lactobacillus* (в том числе *Lactococcus*) ($p < 0,05$) и полное исчезновение ряда микробных маркеров нормофлоры кишечника: *Clostridium 12:0 group*, *Peptostreptococcus anaerobius 17642*, *Actinomycetes 10Me14* и *Enterococcus*. При ПНБ отмечается повышенный, по сравнению с контролем, уровень микробных маркеров *Streptococcus spp.* ($p < 0,01$), *Clostridium difficile* ($p < 0,01$), *Clostridium coccoides* ($p < 0,05$), *Clostridium perfringens* ($p < 0,05$), *Eubacterium* ($p < 0,05$)

5. У большинства женщин с ПНБ (у 94,35%) в отличие от контрольной группы (у 9,53%) при МСММ имеются отклонения от нормального состава микробиоты влагалища. Как БВ, так и неспецифический вагинит обнаруживается при бактериоскопии мазка у 47,16% обследованных с ПНБ и только у 4,76% в контрольной группе.

В группе с ПНБ по сравнению с контролем доминировали нарушения микробиоценоза матки в виде избыточного роста УПФ при избытке бифидобактерий и лактобацилл (75,4 vs. 57,1%) и реже встречался избыточный рост УПФ при достаточном количестве нормобиотических штаммов (15,1 vs. 33,3% соответственно). В полости матки у женщин с ПНБ по сравнению с контролем установлено появление микробных маркеров *Stenotrophomonas maltophilia*, увеличение содержания *Corineform CDC-group XX* ($p < 0,001$), *Clostridium 12:0group** ($p < 0,01$), *Clostridium perfringens* ($p < 0,05$), *Fusobacterium/Haemophilus* ($p < 0,001$), *Helicobacter pylori* ($p < 0,05$), вирусов

Herpes ($p < 0,01$) и Эпштейна-Барр ($p < 0,01$), снижение концентрации *Clostridium ramosum* ($p < 0,001$).

6. Наличие заболеваний органов пищеварения ассоциируется с риском ПНБ: ХГ (OR 2.075, $p < 0,001$), ГЭРБ (OR 1.332, $p < 0,05$), ХНХ (OR 1.373, $p < 0,01$), СРК с запором (OR 1.332, $p < 0,05$), СРК с диареей (OR 1.310, $p < 0,05$).

У пациенток с ПНБ избыточный рост УПФ в сочетании с дефицитом всей кишечной нормофлоры напрямую был связан с ХЭ ($r = 0,84$, $p < 0,01$). Установлена прямая корреляционная связь между наличием в кишечнике и полости матки таких микроорганизмов, как *Lactobacillus* ($r = 0,81$, $p < 0,001$), *Clostridiumcoccoides* ($r = 0,77$, $p < 0,001$) и *Candidaalbicans* ($r = 0,66$, $p < 0,001$). Выявлена взаимосвязь избыточного роста УПФ в сочетании с достаточным количеством нормофлоры, а также увеличения количества бифидобактерий в полости матки с эндометритом ($r = 0,62$, $p < 0,01$ и $r = 0,67$, $p < 0,01$ соответственно).

7. Включение пребиотической терапии в лечебный комплекс пациенткам с ПНБ, имеющих хронические заболевания органов пищеварения, сочетающиеся с дисбиотическими нарушениями микробиоты кишечника и генитального тракта, приводит к более выраженной положительной динамике соматического статуса, клинической картины заболеваний органов пищеварения и БВ, нормализации микроэкологии кишечника и урогенитального тракта, снижению активности ХЭ, улучшению показателей липидного и углеводного обмена, улучшению качества жизни пациенток.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки риска ПНБ у женщин без генетической, эндокринной и гематологической патологии необходимо учитывать анамнестические факторы: наличие хронической гинекологической патологии (рецидивирующий неспецифический вагинит, полипы эндометрия), повторные аборты и полостные гинекологические операции в анамнезе, а также отягощенная наследственность по патологии ЖКТ и перенесенные ОКИ.

2. Женщинам с ПНБ помимо исключения генетической, эндокринной и гематологической патологии в алгоритм диагностики необходимо включать оценку соматического статуса, общетерапевтическое обследование и исследование микробиоты кишечника методом МСММ в крови.

3. При заборе материала из полости матки для гистологического исследования целесообразно дополнительно брать материал для изучения микробиоценоза полости матки методом МСММ, а также методом ПЦР в режиме реального времени («Фемофлор 16»).

4. Лечебный комплекс у пациенток с ПНБ, имеющих хронические заболевания органов пищеварения, сочетающиеся с дисбиотическими нарушениями микробиоты кишечника, полости матки и влагалища, должен включать коррекцию дисбиоза с обязательным применением пребиотической терапии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

17- ОП -17– Оксипрогестерон

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АФА – антифосфолипидные антитела

АХТ – антихеликобактерная терапия

БВ – бактериальный вагиноз

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ВПГ – вирус простого герпеса

ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза

ГХ-МС – газовая хроматография - масс-спектрометрия

ГЭР – гастроэзофагеальный рефлюкс

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ДГЭА-С – дегидроэпиандростерона сульфат

ДГР – дуодено-гастральный рефлюкс

ЖКБ – желчнокаменная болезнь

ЖКТ – желудочно–кишечный тракт

ИМТ – индекс массы тела

ИПП – ингибиторы протонной помпы

ИППП – инфекции, передаваемые половым путем

ЛГ – лютеинизирующий гормон

МКБ-10– международная классификация болезней десятого пересмотра

МТК –микробно-тканевой комплекс

МТКК – микробно-тканевой комплекс кишечника

МСММ – метод масс-спектрометрии микробных маркеров

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

НЛФ – недостаточность лютеиновой фазы

НЦАГиП – научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

ПНБ – привычное невынашивание беременности

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СИБР – синдром избыточного бактериального роста

СО – слизистая оболочка

СОЖ – слизистая оболочка желудка

СРК – синдром раздраженного кишечника

ССС – сердечно-сосудистая система

ТТГ – тиреотропный гормон

УЗИ – ультразвуковое исследование

УПФ – условно-патогенная флора

ФБР – функциональное билиарное расстройство

ФГДС – фиброгастродуоденоскопия

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ХГ – хронический гастрит

ХГД – хронический гастродуоденит

ХНХ – хронический некалькулезный холецистит

ХС – хронический сальпингоофорит

ХЭ – хронический эндометрит

ЦМВ – цитомегаловирус

ЦНИИ – центральный научно-исследовательский институт

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

BCL2 – регулятор апоптоза

BAH – регулятор апоптоза

CCl4 – карбон тетрахлорид

CASP8 – регулятор апоптоза

ERK1/2 – киназы

НОМА-IR–индекс инсулинорезистентности

HP – Helicobacterpylori

ICAM-1 –молекула межклеточной адгезии 1 типа

IGFBP1–инсулиноподобный фактор роста

MTHFR – ген метилентетрагидрофолатредуктазы

NF-κB – ядерный фактор

PAI-1– ингибитор активатора плазминогена-1

sE – селектин

TNF-α – фактор некроза опухоли α

VCAM-1– васкулярная молекула клеточной адгезии

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Ардатская, М.Д. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция /М.Д. Ардатская, С.В. Бельмер, В.П. Добрица и др. //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.–2015.–№5 (117).–С.13–50.
2. Аржанова, О.Н. Этиопатогенез невынашивания беременности /О.Н. Аржанова, Н.Г. Кошелева //Журн. акуш. и жен.бол.–2004.–№53(1).– С.37–41.
3. Аржанова, О.Н. Профилактика и лечение невынашивания беременности: учебное пособие /О.Н. Аржанова, О.Н. Кошелева, Т.А. Плужникова и др.: под.ред. Э.К. Айламазяна. – Спб.: Изд. Н-Л., 2013. – 2-е изд. перераб. и доп. (Серия Ex libris «Журнал акушерства и женских болезней». – С.78–79.
4. Арсланян, К.Н. Восстановительная физиотерапия после реконструктивно-пластических гинекологических операций: новые возможности /К.Н. Арсланян //Материалы сборника «Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний.– М., 2007. – С.289–290.
5. Байызбекова, Д.А. Особенности микробиоценозов родовых путей при невынашивании беременности в современной клинике: автореф. дис. ... канд. мед.наук /Д.А. Байызбекова.- Харьков, 1992.– С.20.
6. Баранов, А.А. Заболевания органов пищеварения у детей /А.А. Баранов, Е.В. Климанская, Г.В. Римарчук. – М.,1996. – 304с.
7. Болтовская, М.Н. Экспрессия белков-маркеров функциональной активности эндометрия при нормальной и неразвивающейся беременности /М.Н. Болтовская, С.В. Назимова, Н.А. Старосветская и др. //Вестник РУДН. – 2009. – № 7. – С.70–75.

8. Боровкова, Е.И. Ведение беременности у пациентов с избыточным весом и ожирением /Е.И. Боровкова //Материалы образовательного семинара «Репродуктивное здоровье женщин вне и во время беременности».–М., 2010. – С.23–27.
9. Боровкова, Л.В. Невынашивание беременности: учебное пособие /Л.В. Боровкова, С.О. Колобова.- Н.Новгород: Изд-во Нижегородской гос. медицинской академии, 2012. – 105с.
10. Боровкова, Л.В.Современный взгляд на проблему невынашивания беременности инфекционного генеза /Л.В. Боровкова, С.О. Колобова //Нижегородский медицинский журнал.– 2006.– №1.– С.90–94.
11. Буеверов, А.О.Неалкогольная жировая болезнь печени: обоснование патогенетической терапии /А.О. Буеверов, П.О. Богомолов //Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии.– 2000.–№1.– С.3–8.
12. Булгакова, В.П. Оценка эффективности применения эпигена в комплексной прегравидарной подготовке женщин, больных рецидивирующим генитальным герпесом /В.П. Булгакова //Российский вестник акушера-гинеколога.– 2010.– Т.10.– №3.– С.42–51.
13. Бурков, С.Г. Эрадикация инфекции геликобактер пилори краеугольный камень терапии язвенной болезни /С.Г. Бурков, Е.Г. Бурдина // Consiliumpro-visorum.– 2005.– Т.4. – №2.– С.12.
14. Вдовиченко, Ю.П. Профилактика невынашивания и недонашивания у женщин старших возрастных групп с патологией печени и желчевыводящих путей /Ю.П. Вдовиченко, А.В. Козодой //Репродуктивное здоровье женщины.– 2006.– №2 (26).– С.50–52.
15. Великова, Е.В. Лазерное воздействие в коррекции гемодинамических нарушений в области малого таза при хроническом неспецифическом сальпингоофорите /Е.В. Великова, К.В. Котенко //Физиотерапия, бальнеология и реабилитация.– 2006.– №4.– С.39–41.

16. Владимирова, Н.Ю. Дифференцированный подход к прегравидарной подготовке и ведению беременности у женщин с «синдромом потери плода»: автореф. дис. ... канд. мед.наук /Н.Ю. Владимирова. – Челябинск, 2007.– 24с.
17. Воропаева, Е.А. Микрофлора биотопов влагалища, ротоглотки и кишечника женщин с угрозой прерывания беременности на ранних сроках /Е.А. Воропаева, В.А. Алёшкин, О.В. Макаров //Вестник РАМН.– 2008.– №2.– С.6–12.
18. Воропаева, Е.Е. Диагностические и лечебно-восстановительные технологии при невынашивании беременности: учебное пособие /Е.А. Воропаева, В.А. Алёшкин, О.В. Макаров.– Челябинск: Изд-во «Челяб. гос. МедАкад», 2011.– 92с.
19. Габелова, К.А. Аутоиммунный оофорит(патогенез, клиника, диагностика, лечение): пособие для врачей /К.А. Габелова, А.М. Гзгзян, В.В. Потин, В.В. Рулев.– Н-Л., 2010.– 32с.
20. Гадаева, З.К. Частота и спектр полиморфизмов провоспалительных цитокинов и тромбофилии у беременных с метаболическим синдромом и гестозом /З.К. Гадаева //Материалы X юбилейного Всероссийского научного форума «Мать и Дитя».– М., 2009.– С.42.
21. Гадаева, З.К. Диагностическое и прогностическое значение определения полиморфизмов провоспалительных цитокинов у беременных с метаболическим синдромом и тяжелым гестозом в анамнезе /З.К. Гадаева, В.О. Бицадзе, С.М. Баймурадова, А.Д. Макацария //Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России.– М., 2008.– С.47–48.
22. Герасимова, О.П. Клинико-морфологическая оценка эффективности прегравидарной подготовки женщин, перенесших неразвивающуюся беременность: дис. ... канд. мед.наук./О.П. Герасимова.– М., 2014.– 188с.

23. Гордон, К.В. Лечебно-профилактическая эффективность применения природных и преформированных физических лечебных факторов в прегравидарной подготовке гинекологических больных /К.В. Гордон, С.М. Автосеенко //Вестник восстановительной медицины.– 2012.– №4.– С.51–54.
24. Гордон, К.В. Эффективность санаторно-курортного лечения в прегравидарной подготовке женщин с высоким риском акушерской и перинатальной патологии /К.В. Гордон, С.М. Автосеенко //Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры.– 2013.– Т.90.– №5.– С.36–39.
25. Гриневич, В.Б. Принципы коррекции дисбиозов кишечника /В.Б. Гриневич, С.М. Захаренко, Г.А. Осипов //Лечащий Врач.– 2008.– №6.– С.6–9.
26. Гриневич, В.Б. Коррекция микробно-тканевого комплекса кишечника, как базовая составляющая комплексной терапии метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний: учебно-методическое пособие для врачей /В.Б. Гриневич, Е.И. Сас, В.Е. Кон, О.И. Ефимов.–Санкт-Петербург, 2014.– 20с.
27. Гриневич, В.Б.Рекомендации AASLD по лечению неалкогольной жировой болезни печени. Возможность использования в России /В.Б. Гриневич, Е.И. Сас, Ю.А. Кравчук, О.И. Ефимов //Фарматека.– 2014.–№2 (275).– С.76–79.
28. Гриневич, В.Б. Безопасность длительного использования селективных м3-холинолитиков у больных с синдромом раздраженной кишки / В.Б. Гриневич, Е.И. Сас, Ю.А. Кравчук и др. //Русский медицинский журнал.– 2014.– Т.22.–№15.– С.1103–1107.
29. Гублер, Е.В. Применение непараметрических критериев статистики в медико - биологических исследованиях /Е.В. Гублер, А.А. Генкин. – Л.: Медицина, 1973.–42с.

30. Гущин, А.Е. Мониторинг лечения пациентов с инфекцией, вызванной *Mycoplasma genitalium* с помощью методов ПЦР и НАСБД в реальном времени /А.Е. Гущин, О.А. Бурцев, П.Г. Рыжих и др. //Дерматология и венерология.–2009.–№4.– С.58–63.
31. Дамиров, М.М. Применение панавира, противовирусного препарата, в комплексной прегравидарной подготовке пациенток с привычной потерей плода /М.М. Дамиров, Л.Г. Созаева, Т.Н. Полётова и др. //Российский вестник акушера-гинеколога.– 2012.–Т.12.–№3.–С.79-80.
32. Дворецкая, Е.В. Диагностическая и прогностическая значимость противомикробных пептидов у женщин с неразвивающейся беременностью: дис. ... канд. мед.наук /Е.В. Дворецкая.– М., 2012.– 94с.
33. Демидов, В.Н. Эхографические критерии хронического эндометрита /В.Н. Демидов, Б.С. Демидов, Л.А. Марченко //Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и перинатологии.–1993.–№4.– С.21–27.
34. Демидова, Е.М. Лечение бессимптомно протекающих хронических эндометритов у женщин с привычным невынашиванием беременности /Е.М. Демидова, А.С. Анкирская, Л.С. Ежова //Вестник акушерства и гинекологии.– 1992.–№3.– С.14–18.
35. Доброхотова, Ю.Э. Актуальные вопросы невынашивания беременности /Ю.Э. Доброхотова.– М., 2007.– 96с.
36. Доброхотова, Ю.Э. Микробиоценоз и иммунная система влагалища. Аспекты гормональной регуляции: учебно-методическое пособие /Ю.Э. Доброхотова, Н.Г. Затибян. – М., 2012.–31с.
37. Егорова, Я.А. Лечение недостаточности лютеиновой фазы как этап прегравидарной подготовки /Я.А. Егорова, А.Н. Рыбалка //Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины.– 2012.–Т.2.– №3–4.– С.13–16.

38. Ефимов, В.С. Гомоцистеин в патогенезе тромбоваскулярной болезни и атеросклероза /В.С. Ефимов, А.К. Цакалоф //Лаборатория медицины.–1994.–№2. – С.44–48.
39. Железнов, Б.И. Структурные изменения слизистой оболочки матки и функция яичников при хроническом эндометрите /Б.И. Железнов, Н.Е. Логинова //Акушерство и гинекология.–1977.–№4.– С.3–7.
40. Завгородняя, Е.Ф. Дисбактериоз кишечника: терминология, современный подход к микробиологической диагностике и лечению /Е.Ф. Завгородняя //Дальневосточный журнал инфекционной патологии.– 2015.– №26 (26).– С.68–72.
41. Звенигородская, Л.А. Метаболический синдром и органы пищеварения /Л.А. Звенигородская, Л.Б. Лазебник. – М.: Анахарсис, 2009. – 184с.
42. Зубовский, Г.А. Лучевая и ультразвуковая диагностика заболеваний печени и желчных путей /Г.А. Зубовский.– М.: Медицина, 1988.– 238с.
43. Илизарова, Н.А. Привычное невынашивание беременности: патоморфологический анализ эндометрия, клинические особенности и обоснование стратегии терапии: дис. ... док.мед. наук /Н.А Илизарова. – Новосибирск, 2009.– 207с.
44. Инфекция *Helicobacter pylori* в клинической практике /Ю.П. Успенский, А.Н.Суворов, Н.В.Барышникова.- СПб.: ИнформМед, 2011.– 350с.
45. Кариейро де Мура, М.Неалкогольный стеатогепатит /М. Кариейро де Мура //Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.–2001.–№3.– С.12–15.
46. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике /Под ред. В.В. Митькова, М.В. Медведева.– М.: Видар, 1997.– С.132–174.
47. Ковалева, Ю.В. Хронический эндометрит /Ю.В. Ковалева. - СПб.: Издательство Политехнического университета, 2010.–108с.

48. Коваленко, В.Л. Характеристика эпителия и клеточного матрикса эндометрия при невынашивании беременности ранних сроков, ассоциированным с хроническим эндометритом /В.Л. Коваленко, Е.Л. Казачков, Е.Е. Воропаева //Архив патологии.–2009.–№5.–Т.71.– С.40–43.
49. Корнеева, О.Н. Урсодезоксихолевая кислота и статины при лечении метаболического синдрома /О.Н. Корнеева, О.М. Драпкина //Российский медицинский вестник.– 2007.– №3.– С.26–31.
50. Корниенко, Е.А. Новый способ диагностики хеликобактериоза /Е.А. Корниенко, В.Е. Милейко /Е.А. Корниенко //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.–1996. – №4.– С.43.
51. Кравченко, Е.Н. К вопросу о холестатическом гепатозе беременных /Е.Н. Кравченко, О.А. Марковская //Материалы XII Российского форума «Мать и дитя». – М., 2012. – С.99–100.
52. Кузнецова, А.В. Хронический эндометрит /А.В. Кузнецова //Архив патологии.– 2000.–№62(3).– С.48–52.
53. Кузьмин, В.Н. Место и роль микоплазменной инфекции в структуре воспалительных заболеваний органов малого таза /В.Н. Кузьмин //Гинекология.–2015.–№2.– С.21–26.
54. Кузьмина-Крутецкая, С.Р. Метаболический синдром у женщин /С.Р. Кузьмина-Крутецкая, М.А.Репина.–Спб., 2011.– 76с.
55. Кулаков,В.И. Гинекология /В.И. Кулаков,В.Н. Серов, А.С. Гаспаров.–М., 2006.–156с.
56. Левкович, М.А. Анализ секреции цитокинов при угрозе прерывания беременности различного генеза /М.А. Левкович, В.И. Орлов, М.В. Дударева //Российский аллергологический журнал.–2008.–№1(1).– С.153–154.
57. Лоскутова, И.В. Функциональная активность печени и желчевыводящих путей у женщин с обычным невынашиванием /И.В. Лоскуто-

- ва, Р.Г. Бичевская, В.Т. Германов //Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Издательство - государственное заведение Луганский государственный медицинский университет.– 1996.– С.482–488.
58. Макаренко, М.В. Роль урогенитальной инфекции в прегравидарной подготовке женщин фертильного возраста /М.В. Макаренко, Д.А. Говсеев, А.С. Поповский //Здоровье женщины.–2015.–№1(97).– С.118.
59. Макаров, О.В. Инфекции в акушерстве и гинекологии: монография /О.В Макаров, В.А. Алёшкин, Т.Н. Савченко и др. //Инфекции в акушерстве и гинекологии.– М.: «Медпресс-информ», 2007.– 28с.
60. Макаров, О.В. Инфекции в акушерстве и гинекологии: монография.- 2-е издание /О.В Макаров, В.А. Алёшкин, Т.Н. Савченко и др. - М.: «Медпресс–информ», 2009.– 28с.
61. Макаров, О.В. Невынашивание беременности, инфекция, врожденный иммунитет /О.В. Макаров, Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская.– М.: Изд-во ГЭОТАР-Медиа, 2007.– 176с.
62. Макацария, А.Д. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике: руководство для врачей /А.Д. Макацария. – Москва: Мединформагентство, 2011. – 1050с.
63. Макацария, А.Д. Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве /А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, С.В. Акиншина.–М.: МИА, 2006.–С.54.
64. Макацария, А.Д. Тромбофилии в акушерско-гинекологической практике /А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, С.М. Баймурадов, С.В. Акиншина //Журнал Российского общества акушеров и гинекологов.– 2008. –№1.– С.11–18.
65. Макацария, А.Д. Метаболический синдром и низкомолекулярные гепарины /А.Д. Макацария, Е.Б. Передеряева, Т.Б. Пшеничникова //Consilium medicum.–2006.–№8(6).–С.35–41.

66. Мальцева, А.Н. Невынашивание беременности. Алгоритм прегравидарной подготовки и ведение беременности: методическое пособие /А.Н. Мальцева, Г.А. Лазарева, И.Н. Медведева.– Курск: Изд-во Курского гос. мед.ун-та, 2011.– 54с.
67. Манухин, И.Б. Роль гомоцистеина при синдроме потери плода /И.Б. Манухин, М.В. Балуда, И.В. Зинченко и др. //Проблемы репродукции. –2008.–№1.– С.105–109.
68. Медведев, Б.И. Оптимизация прегравидарной подготовки при хроническом эндометрите у женщин с привычной потерей беременности /Б.И. Медведев, Э.А. Казачкова, Е.Л. Казачков и др. //Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура.–2005.–№4(44).– С.308–309.
69. Метаболический синдром и тромбофилия в акушерстве и гинекологии /А.Д. Макацария, Е.Б. Пшеничникова, Т.Б. Пшеничникова,В.О. Бицадзе.– М., 2006.– 480с.
70. Методика масс-спектрометрии микробных маркеров как способ оценки пристеночной кишечной микробиоты при заболеваниях органов пищеварения: учебно-методическое пособие под редакцией Г.А. Осипова, В.П. Новиковой.–СПб: Издательство «Левша. Санкт-Петербург»,2013. – 96с.
71. Микробиота желудочно-кишечного тракта при хроническом гастрите /Под ред. А.Н.Суворова, В.П.Новиковой, И.Ю.Мельниковой.–М.: ИнформМед, 2014.– 210с.
72. Микробиоценозы и здоровье человека /Под ред. В.А. Алешкина, С.С. Афанасьева, А.В. Караулова.- Москва: Династия, 2015.– 547с.
73. Мосин, В.И. Желудок и гормоны /В.И. Мосин //Ставрополь: «Книжное изд-во», 1974.– С.235–245.

74. Мосин, В.И. Патология органов пищеварения при эндокринных заболеваниях /В.И. Мосин //Ставрополь: «Книжное изд-во», 1975.– С.108–112.
75. Нагорная, В.Ф. Структура причин невынашивания беременности в Одесской области / В.Ф. Нагорная, С.В. Николаева, С.П. Посохова //Репродуктивное здоровье женщины.–2006.–№2(26).– С.58–62.
76. Назарова, И.Б. Здоровье российского населения: факторы и характеристики (90-е годы) /И.Б. Назарова //Социологические исследования.–2003.–№11 .– С.57–69.
77. Неалкогольная жировая болезнь печени у детей: учебное пособие для врачей /Под ред. В.П. Новиковой, Е.И. Алешиной.– СПб.: Информ–Мед, 2013.– 148с.
78. Невынашивание беременности. Алгоритм прегравидарной подготовки и ведения беременных: методическое пособие /А.Н. Мальцева, Г.А. Лазарева, И.Н. Медведева.– Курск, 2011.– 54с.
79. Новик, А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине /А.А. Новик, Т.И. Ионова: под ред. акад. РАМН Ю.Л. Шевченко.– М.: ЗАО «ОЛМА Медиа Групп», 2007.– 2-е издание. –320с.
80. Новикова, В.П. Этиопатогенетические и клинико-морфологические особенности хронического гастрита в разном возрасте: дис. ... док.мед. наук.– СПб., 2009.–297с.
81. Пасечников, В.Д. Морфологические проявления атрофии слизистой оболочки желудка при *Helicobacter pylori* - ассоциированном гастрите /В.Д. Пасечников, С.М. Котелевец, С.З. Чуков //РЖГТЛ.– 2004.–№1.–С.26–32.
82. Передеряева, Е.Б. Основные принципы ведения беременности и безопасного родоразрешения у женщин с метаболическим синдромом: дис. ... канд. мед.наук /Е.Б. Передеряева.– М., 2006.–184с.

83. Петрухина, Г.Н. Природные эйкозаноиды в регуляции свертывания крови /Г.Н. Петрухина, В.А. Макаров //Биохимия.–1998.–Т.63(1).– С.111–121.
84. Подзолкова, Н.М. Невынашивание беременности: учебно-методическое пособие /Н.М. Подзолкова, М.Ю. Скворцова, А.А. Нестерова, А.Г. Львова.– М., 2004.– С.32.
85. Подзолкова, Н.М. Невынашивание беременности /Н.М. Подзолкова, М.Ю. Скворцова.– М., 2010.– С.4.
86. Положенкова, Л.А. Патология желчевыводящей системы и беременность /Л.А. Положенкова, О.В. Козинова, Е.С. Ляшко //Акушерство и гинекология.– 2004.–№1.–С.57-59.
87. Посисеева, Л.В. Иммуноцитотерапия в прегравидарной подготовке женщин с невынашиванием беременности ранних сроков и антифосфолипидным синдромом /Л.В. Посисеева, Т.А. Кривенцова, Н.Ю. Сотникова и др. //Акушерство и гинекология. – 2010.–№3.– С.21–24.
88. Приказ Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266 «Об утверждении правил клинической практики в Российской Федерации». Зарегистрировано в Минюсте РФ 20.06.2003. № 4808.
89. Пшеничникова, Т.Б. Место тромбофилии в структуре синдрома потери плода у женщин с метаболическим синдромом /Т.Б. Пшеничникова, Е.Б. Передеряева, Е.В. Донина и др. //Акушерство, гинекология и репродукция.–2013.–№4.–Т.7.–С.35–43.
90. Радзинский, В.Е. Репродуктивная инфектология XXI века /В.Е. Радзинский //Status Praesens.–2013.–№16(5).– С.22–36.
91. Радзинский, В.Е. Неразвивающаяся беременность: руководство /В.Е. Радзинский, В.И. Димитрова, И.Ю. Майскова.– М: ГЭОТАР-Медиа, 2009.– 200с.
92. Рашидов, Т.И. Генетические детерминанты привычного невынашивания беременности: факторы ангиогенеза, гемостаза, ремоделиро-

- вания экстрацеллюлярного матрикса в эндометрии с синдромом привычной потери беременности I триместра: автореф. дис. ... канд. мед.наук /Т.И. Рашидов.– М., 2012.– 21с.
93. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных: применение пакета прикладных программ STATISTICA /О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002.–312с.
 94. Ревна, М.О., Шаповалова Н.С.Целиакия как аутоиммунное заболевание // Вопросы детской диетологии.–2015. –Т.13. – №3. – С.33–40.
 95. Ройтберг, Г.Е. Метаболический синдром.– М.: МЕД пресс-информ, 2007. –224с.
 96. Савельева, Г.М. Осложнения течения беременности и гипергомоцистеинемия /Г.М. Савельева, В.С. Ефимов //Акушерство и гинекология.–2000.– №3.–С.3–5.
 97. Савельева, И.В. Беременность и метаболический синдром: состояние проблемы //Российский вестник акушера-гинеколога.–2010.– №2. – С.28–31.
 98. Савченко, Т.Н. Микробиологические аспекты и факторы противомикробной защиты в генезе невынашивания беременности в I триместре: дис. ... докт. мед.наук / Т.Н. Савченко. – М., 2008.–229с.
 99. Салов, И.А.Этиологические факторы потери беременности в I триместре / И.А.Салов,Н.Ф. Хворостухина, А.В. Романовская// Вестник Российского университета дружбы народов. Серия Медицина. Акушерство и гинекология. – 2009. – №7. – С.41-46.
 100. Саркисова, А.В. Течение беременности и родов у женщин с метаболическим синдромом: дис. ... канд. мед.наук/А.В. Саркисова.– М., 2004.– 85с.
 101. Свиридова, Н.И. Значение локальной антимикробной терапии в комплексной прегравидарной подготовке женщин с привычным невынашиванием: автореф. дис. ... канд. мед.наук / Н.И. Свиридова.–Москва, 2005.– 26с.

102. Сергиенко, В.И. Математическая статистика в клинических исследованиях / В.И. Сергиенко, И.Б. Бондарева. – М.: ГЭОТАР Медиа, 2000. – 256с.
103. Серов, В.Н. Гинекологическая эндокринология /В.Н. Серов, В.Н. Прилепская, Т.В. Овсянникова.–М.,2012.– С.279–326.
104. Серов, В.Н. Привычное невынашивание беременности: современные представления о патогенезе, диагностике и лечении /В.Н. Серов, В.М. Сидельникова, Е.В. Жаров.– М., 2008.– С.28–41.
105. Серов,В.Н. Метаболический синдром: Гинекологические проблемы /В.Н. Серов //Акушерство и гинекология.– 2006.–№1.–Приложение.– С.9–10.
106. Сидельникова, В.М. Привычная потеря беременности.–М.:Триада-Х, 2000.– С.304.
107. Сидельникова,В.М. Привычная потеря беременности.–2-е изд.– М.:Триада-Х, 2005.–303с.
108. Сидельникова, В.М. Невынашивание беременности – современный взгляд на проблему /В.М. Сидельникова //Российский вестник акушера-гинеколога.–2007.– №2.– С.62–65.
109. Сидельникова, В.М. Невынашивание беременности: руководство для практикующих врачей /В.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих.–М.: МИА, 2010.–536с.
110. Сидорова, И.С. Роль витаминно-минерального комплекса в прегравидарной подготовке, при беременности и лактации /И.С. Сидорова, А.Л. Унанян //Гинекология.–2011.–Т.13.– №5.–С.53–56.
111. Скворцова, М.Ю. Профилактика репродуктивных потерь и осложнений гестации у пациенток с невынашиванием беременности /М.Ю. Скворцова, Н.М. Подзолкова //Гинекология.–2010.–№1.– Т.12.–С.46–49.
112. Славин, М.Б. Методы системного анализа в медицинских исследованиях / М.Б. Славин. – М.: Медицина, 1989. – 304с.

113. Современные представления о причинах невынашивания беременности /С.И. Ведищев, А.Ю. Прокопов, У.В. Жабина, Э.М. Османов.- //Вестник ТГУ.–2013.–Т.18 (Вып.4).– С.1309–1312.
114. Социально-гигиенические и медико-биологические факторы риска невынашивания беременности //Сборники научных трудов «Формирование и укрепление общественного здоровья в современных условиях: межрегион.– Липецк, 2006.– С.30–32.
115. Тазиев Р.В., Хабибуллина В.М. Социально-медицинские индикаторы комплексной оценки здоровья населения // Общественное здоровье и здравоохранение. 2006.– №4. – С 19-21.
116. Тапильская, Н.И. Роль цитокинов в патогенезе невынашивания беременности инфекционной этиологии: автореф. дис. ... канд. мед.наук /И.Н. Тапильская.– СПб.,1993.– 22с.
117. Тапильская, Н.И. Оценка значимости восполнения дефицита фолатов и полиненасыщенных жирных кислот во время беременности и лактации: данные доказательной медицины /Н.И. Тапильская, С.Н. Гайдуков //Эффективная фармакотерапия.–2013.– №36.– С.12–23.
118. Тетрашвили, Н.К. Глютенчувствительная целиакия как одна из редких причин привычного выкидыша /Н.К. Тетрашвили, А.А. Агаджанова //Акушерство и гинекология.– 2014.– №11.– С.57–61.
119. Тетрашвили, Н.К. Анализ причин привычных ранних потерь беременности /Н.К. Тетрашвили //Журнал Врач.–2008.–№8.– С.54–56.
120. Тирская, Ю.И. Неразвивающаяся беременность на фоне герпетической инфекции: вопросы патогенеза, диагностики и профилактики: автореф. дис. ... канд. мед.наук /Ю.И. Тирская.– Омск, 2008.– 22с.
121. Тихомиров,А.Л. Привычное невынашивание беременности: методическое пособие для врачей акушеров-гинекологов /А.Л. Тихомиров, Д.М. Лубнин.–М., 2008.–172с.

122. Тучкіна, І.О. Діагностика та лікування невиношування у юних вагітних з екстрагенітальною патологією / І.О. Тучкіна //Репродуктивное здоровье женщины.–2005.–№1(21).– С.51–52.
123. Фадеева, Н.И. Фитотерапия в прегравидарной подготовке у пациенток с нарушениями репродуктивной функции /Н.И. Фадеева, Т.А. Болгова и др. //Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, Клиническая медицина.–2011.–Т.9.–№2.– С.58–61.
124. Фадеевко, Г.Д. Внежелудочные эффекты инфекции *Helicobacter pylori*/Г.Д. Фадеевко //Здоровье Украины.–2006. – 21(1).– С.46-49.
125. Хамадьянов, У.Р. Сорбционно-пробиотическая терапия в прегравидарной подготовке женщин, группы высокого инфекционного риска /У.Р. Хамадьянов, А.Ф. Фазлутдинова //Российский вестник акушера-гинеколога.–2007.– Т.7.– №1.– С.35–39.
126. Цаллагова, Л.В. Роль современных немедикаментозных технологий в прегравидарной подготовке женщин /У.Р. Хамадьянов, А.Ф. Фазлутдинова //Кубанский научный медицинский вестник. –2014.– №2 (144).– С.118–122.
127. Цаллагова, Л.В. Современные немедикаментозные технологии восстановления репродуктивной функции в прегравидарной подготовке женщин /Л.В. Цаллагова, Л.М. Мирзаева и др. //Владикавказский медико-биологический вестник.–2011.– Т.ХІІІ.– №20–21.–С.62–67.
128. Чермашенцев, А.А. Гипергомоцистеинемия при невынашивании беременности ранних сроков: автореф. дис. ... канд. мед.наук /А.А. Чермашенцев.–М., 2005.– С.24.
129. Чиковани,И.В. Клинико-морфологические особенности глютенной энтеропатии у взрослых: автореф. дис. ... канд. мед.наук /И.В. Чиковани.– СПб., 2006.–21с.

130. Шакина, И.А. Комплексный подход к диагностике внутриутробной инфекции плода /И.А. Шакина //Вестник перинатологии, акушерства и гинекологии.–2008.–№15.– С.32–34.
131. Шуршалина, А.В. Хронический эндометрит: современные подходы к терапии /А.В. Шуршалина //Consilium Medicum.–2009.–Т.11.–№6.– С.36–38.
132. Щекина, М.И. Неалкогольная жировая болезнь печени /М.И. Щекина //Cous. Med.–2006.–Т.11.–№8.– С.37–39.
133. Щербаков, А.Ю. Патогенетические особенности невынашивания беременности с исходом в неразвившуюся беременность /А.Ю. Щербаков, Чен Шуи //Международный медицинский журнал.–2008.–№3.– С.49–51.
134. Яроцкий Н.Е. Диагностика состояния эндометрия в прегравидарной подготовке пациенток с привычной потерей беременности /Н.Е. Яроцкий, Л.Н. Семенюк, В.Д. Лишук //Здоровье женщины.– 2012.– №4(70).– С.147.
135. Aagaard, K. The Human Microbiome Project strategy for comprehensive sampling of the human microbiome and why it matters /K. Aagaard, J. Petrosino, W. Keitel [et al.] //J FASEB J.–2013.–V.27(3).–P.1012–1022.
136. Allison, J.L. Recurrent first trimester pregnancy loss: revised definitions and novel causes /J.L. Allison, D.J. Schust //Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.– 2009 Dec.–V.16(6).–P.446–450.
137. Amsden, G.W. Anti-inflammatory effects of macrolides-an underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions? /G.W. Amsden //J Antimicrob Chemother.–2005.–V.55(1).–P.10–21.
138. Antoine, T.E. Glycoprotein targeted therapeutics: a new era of anti-herpes simplex virus-1 therapeutics /Т.Е. Antoine, P.J. Park, D. Shukla //Rev Med Virol.– 2013.–V.23(3).–P.194–208.

139. Aubard, Y. Hyperhomocysteinemia and pregnancy: a dangerous association /Y. Aubard, N. Darodes, M. Cantaloube [et al.] //J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris). –2000.–V.4.–P.363–372.
140. Augulo, P. Non-alcoholic fatty liver disease /P. Augulo//New Engl. J. Med.– 2002.–V.346.– P.1221–1231.
141. Aujard, Y. Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis infections in newborns: personal data and review of the literature /Y. Aujard, L. Maury [et al.] // Arch. Pediatr.– 2005.– V.12 (Suppl. 1). –S.12–18.
142. Auricchio, S. Gluten-sensitive enteropathy in childhood /S. Auricchio, L. Greco, R. Troncone //Pediatr. Clin. North. Am.–1988.–Vol.35.–N1.– P.157–87.
143. Balkwill, F. Cytokine Cell Biology /F. Balkwill //Oxford University Press. Oxford. England.–2001.–V.272.–P.173.
144. Baston-Büst, D.M. Syndecan-1 knock-down in decidualized human endometrial stromal cells leads to significant changes in cytokine and angiogenic factor expression patterns / D.M. Baston-Büst, M. Götte, W. Janni [et al.] // Reprod Biol Endocrinol. – 2010. – V.8. – P.133.
145. Becker, D.M. D-dimer testing and acute venous thromboembolism. A shortcut to accurate diagnosis? /D.M. Becker, J.T. Philbrick, T.L. Bachhuber, J.E. Humphries //Arch Intern Med.–1996 May.–V.13.–156(9).– P.939–946.
146. Bistriz, C. Sphincter of Oddi dysfunction: managing the patient with chronic biliary pain /C. Bistriz, V.G. Bain //World J. Gastroenterology. – 2006.–V.12.–P.1779–1785.
147. Boots, C.E. The frequency of euploid miscarriage is increased in obese women with recurrent early pregnancy loss /C.E. Boots, L.A. Bernardi, M.D. Stephenson //Fertil Steril.–2014.–V.0282.–№14.–P.453–461.
148. Castro, L.C. Maternal obesity and pregnancy outcomes /L.C. Castro, R.L. Avina //Curr. Opin. Obstet. Gynecol.– 2002 Dec.–V.14(6).–P.601–606.

149. Chekanina, L.I. Measures pregravidarum training and antenatal care for women living in rural areas /L.I. Chekanina //Український журнал клінічної та лабораторної медицини. –2012.– Т.7.–№2.–P.134–140.
150. Christoffersen, M. Inflammatory responses to induced infectious endometritis in mares resistant or susceptible to persistent endometritis /M. Christoffersen, E. Woodward, A.M. Bojesen [et al.] //BMC Vet Res.–2012.–V.8.–P.41.
151. Ciacci, C. Early pregnancy loss in celiac women: The role of genetic markers of thrombophilia /C. Ciacci, R. Tortora, O. Scudiero [et al.] //Dig Liver Dis.–2009 Oct.–V.41(10).–P.717–720.
152. Cicinelli, E. Microbiological findings in endometrial specimen: our experience /E. Cicinelli, A. Ballini, M. Marinaccio [et al.] //Arch Gynecol Obstet.–2012.–V.285(5).–P.1325–1329.
153. Cicinelli, E. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies /E. Cicinelli, D. De Ziegler, R. Nicoletti [et al.] //Fertil Steril.–2008.–V.89(3).–P.677–684.
154. Cicinelli, E. Poor reliability of vaginal and endocervical cultures for evaluating microbiology of endometrial cavity in women with chronic endometritis /E. Cicinelli, D. De Ziegler, R. Nicoletti [et al.] //Gynecol Obstet Invest.–2009.–V.68(2).–P.108–115.
155. Cicinelli, E. Correspondence between hysteroscopic and histologic findings in women with chronic endometritis /E. Cicinelli, R. Tinelli, A. Lepera [et al.] //Acta Obstet Gynecol Scand.–2010.– V.89(8).–P.1061–1065.
156. Clarc, D. Immunological tests in an estimation of reproductive frustration: the literature review /D. Clarc //Am. J. Reprod. Immunol.–2004.– P.7–15.

157. Clark, D. Loss of surface CD200 on stored allogeneic leukocytes may impair anti-abortion effect in vivo /D. Clark, G. Chaouat //AJRI.–2005.–V.53.–P.13–20.
158. Corrado, F. Diagnosis of celiac disease in pregnancy and puerperium: think about it /F. Corrado, G. Magazzu, C. Sferlazzas //Acta Obstet. Gynecol. Scand.– 2002.–V.81(2).–P.180–181.
159. Cravello, L. Identification and treatment of endometritis /L. Cravello, G. Porcu, C. D'Ercole //Contracept Fertil Sex.–1997.–V.25(7–8).–P.585–586.
160. Currie, L.C. Homocysteine: an independent risk factor for the failure of vascular intervention /L.C. Currie, Y.G. Wilson, J. Scott [et al.] //Brit. J. Surg.– 1996.–V.83.–P.123841.
161. De Francesco, M.A. Incidence and antibiotic susceptibility of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* isolated in Brescia, Italy, over 7 years /M.A. De Francesco, S. Caracciolo, C. Bonfanti, N. Manca //J Infect Chemother.–2013.–V.19(4).–P.621–627.
162. Dewi, F.N. Endogenous and exogenous equol are antiestrogenic in reproductive tissues of apolipoprotein e-null mice /F.N. Dewi, C.E. Wood, J.W. Lampe [et al.] //J Nutr.–2012.–V.142 (10).–P.1829–1835.
163. Di Pietro, C. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis /C. Di Pietro, E. Cicinelli, M.R. Guglielmino [et al.] //Am J Reprod Immunol.–2013.–V.69(5).–P.509–517.
164. Donath, E. A meta-analysis on the prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of disease exacerbations in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease /E. Donath, A. Chaudhry, L.F. Hernandez-Aya, L. Lit //Respir Med.– 2013.–V.107(9).–P.1385–1392.
165. Espinoza, J. Preconceptional antibiotic treatment to prevent preterm birth in women with a previous preterm delivery /J. Espinoza, O. Erez, R. Romero //Am J Obstet Gynecol.–2006.–V.194(3).–P.630–637.

166. Foschi, F. Celiac disease and spontaneous abortion /F. Foschi, F. Diani, [et al.] //Minerva Ginecol.–2002.–V.54(2).–P.151–159.
167. Gorczynski, R. Structural and functional heterogeneity in the CD200R family of immunoregulatory molecules at the fetomaternal interface /R. Gorczynski, Z. Chen, D. Clark [et al.] //Am. J. Reprod. Immunol.–2004.–P.147–163.
168. Haggerty, C.L. Evidence for a role of *Mycoplasma genitalium* in pelvic inflammatory disease/C.L. Haggerty //Curr Opin Infect Dis.–2008.–V.21 (1).–P.65–69.
169. Hand, L. Misconceptions About Cause, Frequency of Miscarriage Common /L. Hand //Medscape Medical News.–2013.– [http://www.medscape.com /viewarticle/813084].
170. Hickman, Yg. Modest weight loss and physical activity in overweight patient with chronic liver disease result in sustained improvements in alanine aminotransferase, fasting insulin, and quality of life /Yg. Hickman [et al.] //Gut.–2004.–V.53.–P.413–419.
171. Hillier, S.L. Endometrial *Gardnerella vaginalis* and *Atopobium Vaginae* are associated with histologic endometritis among women with clinically diagnosed pelvic inflammatory disease (PID) /S.L. Hillier, L.K. Rabe, L. Meyn [et al.] //Sex Transm Infect.– 2013.–V.89(1).– P36.
172. Holly, B. Recurrent Pregnancy Loss: Etiology, Diagnosis, and Therapy /B. Holly Ford, J. Danny Schust //Rev Obstet Gynecol.–2009 Spring.–V.2(2).–P.76–83.
173. Horner, P. Time to manage *Mycoplasma genitalium* as STI: but not with azithromycin 1 g /P. Horner, K. Blee, E. Adams//Curr Opin Infect Dis.– 2014.–V.27(1).–P.68–74.
174. IDF (International Diabetes Federation). The IDF consensus definition of the metabolic syndrome in children and adolescents. Brussels: IDF, 2007. –P.24.

175. Jiang, J. Nonalcoholic steatohepatitis and the metabolic syndrome /J. Jiang, N. Torok//Metab. Syndr. Relat. Disord.–2008.–V.3.–P.1–7.
176. Johnston-Macananny, E.B. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization /E.B. Johnston-Macananny, J. Hartnett, L.L. Engmann [et al.] //Fertil Steril. – 2010.–V.93(2).–P.437–441.
177. Kanoh, S. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications /S. Kanoh, B.K. Rubin //Clin Microbiol Rev.–2010.–V.23(3).–P.590–615.
178. Karasneh, G.A. An important role for syndecan-1 in herpes simplex virus type-1 induced cell-to-cell fusion and virus spread /G.A. Karasneh, M. Ali, D. Shukla //Plos One.– 2011.–V.6(9).–P.252–526.
179. Katz, M. Vitamin B12 malabsorption due to a biologically inert intrinsic factor /M. Katz, S.K. Lee, B.A. Cooper//N. Engl. J. Med.–1972.–V.287(9).–P.425–429.
180. Khan, S. Overcoming drug resistance with alginate oligosaccharides able to potentiate the action of selected antibiotics/S. Khan, A. Tøndervik, H. Sletta [et al.] //Antimicrob Agents Chemother.–2012.–V.56(10).–P.5134–5141.
181. Khashan, A.S. Increased risk of miscarriage and ectopic pregnancy among women with irritable bowel syndrome /A.S. Khashan, E.M. Quigley, R. McNamee [et al.] //Clin Gastroenterol Hepatol.–2012 Aug.–V.10(8).–P.902–909.
182. Kotronen, A. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome /A. Kotronen, H. Yki-Jarvinen //Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.–2008.–V.28.–N1.–P.27–38.
183. Leli, C. Prevalence and antimicrobial susceptibility of *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* in a population of Italian and immigrant outpatients /C. Leli, A. Mencacci, J.C. Bombaci [et al.] //Infez Med.– 2012.–V.20(2).–P.82–87.

184. Machac, S1. Celiac disease and fertility disorders in women /S1. Machac, A. Kolek, J. Dostál, M. Procházka, I. Oborná, J. Brezinová //Ceska Gynekol.–2003Mar.–N68(2).–P.80–83.
185. Mandang, S. Oxidative stress increases placental and endothelial cell activin A secretion /S. Mandang, U. Manuelpillai, E. Wallace //J. Endocrinol.–2007.–V.192.–P.485–493.
186. McCullough, A.J. Pathophysiology of nonalcoholic steatohepatitis /A.J. McCullough//J. Clin. Gastroenterol.–2006.–V.40 (Suppl.1).–P.17–29.
187. Méndez-Sánchez, N. Current concepts in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease /N. Méndez-Sánchez, M. Arrese, D. Zamora-Valdés, M. Uribe //Liver Int.–2007.–V.27.–P.423–433.
188. Mohamed, A.K. The role of oxidative stress and NF-kB activation in late diabetic complications /A.K. Mohamed, A. Bierhaus, S. Schiekofe [et al.]//BioFactors.– 1999.–V.10.–P.157–167.
189. Munro, M.G. FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age /M.G. Munro, H.O. Critchley, M.S. Broder, I.S. Fraser //Int J Gynaecol Obstet.– 2011.–V.113 (1).–P.3–13.
190. Nibo, O. Childhood coeliac disease in Estonia: efficacy of the IgA-class antigliadin antibody test in the search for new cases /O. Nibo //J. Pediatr. Gasroenterol. Nutr.–1992.–V.102.–P.330–354.
191. Ortega, E. Modification of phagocytosis and cytokine production in peritoneal and splenic murine cells by erythromycin A, azithromycin and josamycin /E. Ortega, M.Escobar, J. Gaforio [et al.] //J Antimicrob Chemother.– 2004.–V.53(2).–P.367–370.
192. Ozgor, B. Coeliac disease and reproductive disorders /B. Ozgor, M. Selimoglu //Scand. J. Gastroenterol.–2010.–V.45(4).–P.395–402.
193. Pope, R. Celiac disease during pregnancy: to screen or not to screen? /R. Pope, E. Sheiner//Arch. Gynecol. Obstet.–2009.–V.279(1).–P.1–3.

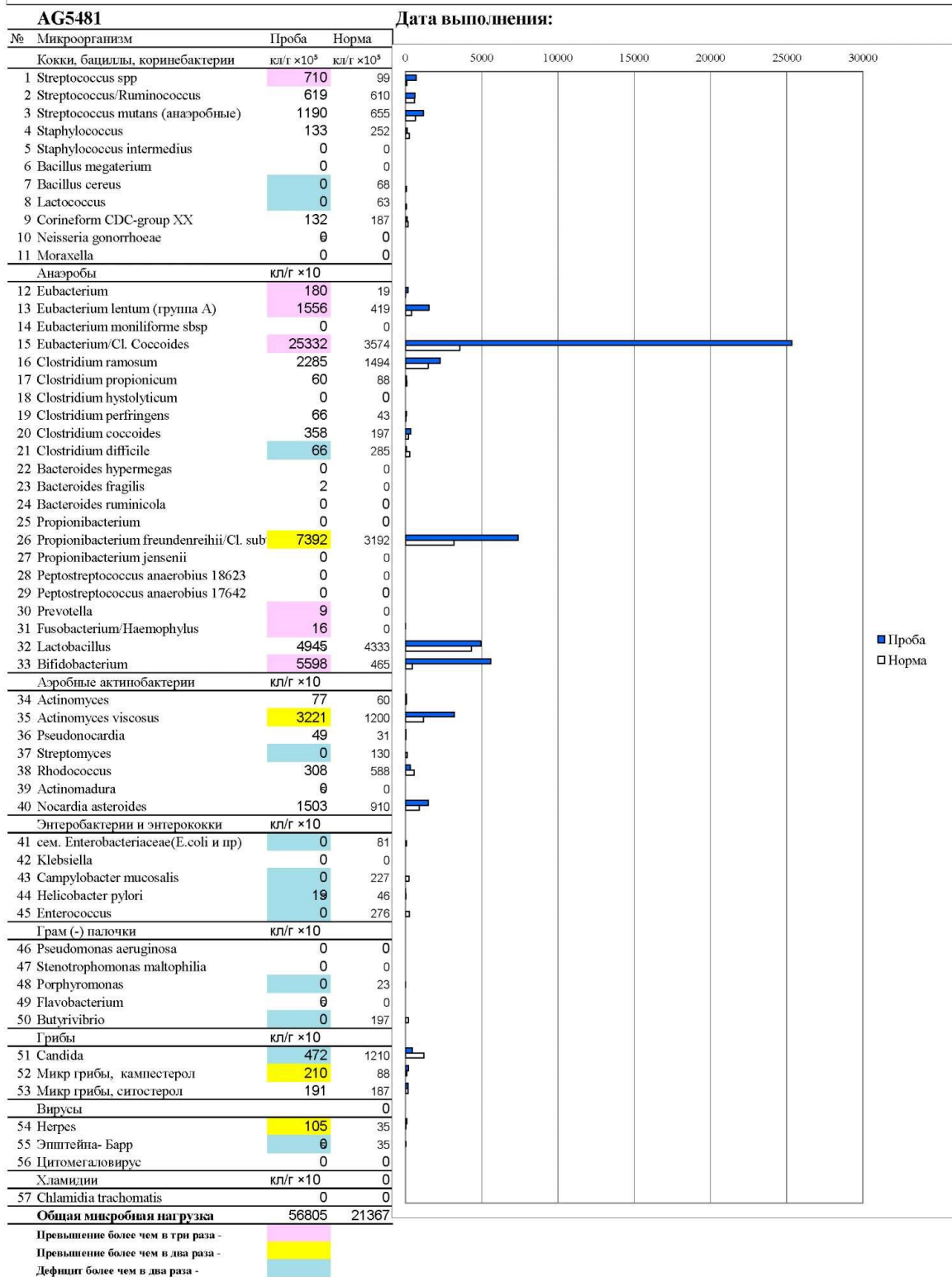
194. Rampal, P. Maladie coeliaque et regime sans gluten /P. Rampal, C. Cadot //Gastroent. Clin. Biol.–1990.–V.14.– P.22–25.
195. Recurrent pregnancy loss and obesity Mayumi Sugiura-Ogasawara Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya City University, Graduate School of Medical Sciences, Kawasumi 1, Mizuho-ku, Nagoya, Aichi (4678601, Japan Published Online: December 24.–2014 Best Pract Res)// Clin Obstet Gynaecol.– 2015 May.–V.29(4).–P.489–497.
196. Rockx, B.Recent progress in henipavirus research: molecular biology, genetic diversity, animal models /B. Rockx, R. Winegar, A. Freiberg //Antiviral Res.–2012.–V.95(2).– P.135–149.
197. Scarpellini, F. Use of granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of unexplained recurrent miscarriage: a randomised controlled trial /F.Scarpellini, M. Sbracia //Hum Reprod. – 2009Nov.–V.24(11).– P.2703–2708.
198. Scarpellini, F. Psychological stress and Lipoperoxidation in miscarriage /F. Scarpellini, M. Sbracia, L. Scarpellini //Ann. NY Acad. Sci.–2006.– V.709.–N1.– P.210–213.
199. Sharshiner, R1. Celiac disease serum markers and recurrent pregnancy loss /R1.Sharshiner, S.T. Romero, T.R. Bardsley, D.W. Branch, R.M. Silver //J Reprod Immunol.–2013 Dec.–V.100(2).–P.104–108.
200. Silva, M.J. Perinatal morbidity and mortality associated with chlamydial infection: a meta-analysis study /M.J. Silva, G.L. Florêncio, J.R. Gabiatti [et al.] //Braz J Infect Dis.–2011.–V.15(6).– P.533–539.
201. Stazi, A.V. A risk factor for female fertility and pregnancy: celiac disease /A.V. Stazi, A. Mantovani //Gynecol. Endocrinol.–2000.–V.14(6).– P.454–463.
202. Swidsinski, A. Dissimilarity in the occurrence of Bifidobacteriaceae in vaginal and perianal microbiota in women with bacterial vaginosis/A. Swidsinski, Y. Dörffel, V. Loening-Baucke [et al.]//Anaerobe.–2010.– V.16.–P.478–482.

203. Swidsinski, A. Presence of a polymicrobial endometrial biofilm in patients with bacterial vaginosis /A. Swidsinski, H.Verstraelen, V. Loening-Baucke [et al.] //Plos One.–2013.–V.8(1).–P.53997–82153.
204. Takeshit, T. Diagnosis and treatment of recurrent miscarriage associated with immunologic disorders: Is paternal lymphocyteimmunization a relic of past? /T. Takeshit //J. Nippon. Med. Sch. –2004.–V.71(5).– P.308–313.
205. Tata, L.J. Fertility and pregnancy-related events in women with celiac disease: a population-based cohort study /L.J. Tata., T.R. Card, R.F. Logan [et al.] //Gastroenterology.–2005.–V.128(4).– P.849–855.
206. Teng, Y.H. Molecular functions of syndecan-1 in disease /Y.H. Teng, R.S. Aquino, P.W.Park //Matrix Biol.–2012.–V.31(1).– P.3–16.
207. Tortorella, C. Interleukin-6, interleukin-1b, and tumor necrosis factor a in menstrual effluents as biomarkers of chronic endometritis /C. Tortorella, G. Piazzolla, M. Matteo [et al.] //Fertil Steril.–2013.–V.101(1).– P.242–247.
208. Tytgat, G.N.T. The Sydney system: endoscopic divisionEndoscopic appearances in gastritis (duodenitis) /G.N.T. Tytgat //J. Gastrjenterol. Hepatol.–1991.–V.6. – N3.–P.223–234.
209. Wannamethee, S.G. Insulin resistance, haemostatic and inflammatory markers and coronary heart disease risk factors in type 2 diabetes with and without coronary heart disease /S.G. Wannamethee, G.D.O. Lowe, A.G. Shaper [et al.] //Diabetologia. – 2004.–V.47.–P.1557–1565.
210. West, J. Seroprevalence, correlates and characteristics of undetected coeliac disease in England /J. West, R.F.A. Logan [et al.] // Gut.–2002.– N.50.– P.17–21.
211. Wiesenfeld, H.C. Subclinical pelvic inflammatory diseaseand infertility /H.C. Wiesenfeld, S.L. Hillier, L.A. Meyn [et al.] //Obstet Gynecol.– 2012.–V.120.– P.37–43.

212. Yoshii, N. Successful implantation after reducing matrix metalloproteinase activity in the uterine cavity /N. Yoshii, T. Hamatani, N. Inagaki [et al.] // *Reprod Biol Endocrinol.*–2013.–V.11.– P.37.
213. Yudkin, J.S. Low-grade inflammation may play a role in the etiology of the metabolic syndrome in patients with coronary heart disease: the HIFMECH study /J.S. Yudkin, I. Juhan-Vague, E. Hawe [et al.] // *Metabolism.*– 2004 Jul.–V.53(7).–P.852–857.
214. Zugna, D. A nationwide population-based study to determine whether coeliac disease is associated with infertility /D. Zugna, J. Yudkin, I. Juhan-Vague, E. Hawe [et al.] // *Gut.*–2010.–V.59(11).–P.1471–1475.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Результаты исследования состава микробных маркеров в аспирате из полости матки методом газовой хроматографии - масс-спектрометрии. Метод сертифицирован Росздравнадзором. Разрешение ФС 2010/038 от 24.02.2010
Лицензия на осуществление медицинской деятельности № 78-01-002528 от 13 января 2012 г.
Выполнено Центром дисбиозов С-Петербург, Б. Сампсониевский пр., 60 лит А, тел/факс 336 93 95



Описание представителей микробиоценозов, обнаруживаемых методом ХМС, обзор применяемых для их деконтаминации препаратов.

1. Стрептококк: Стрептококки группы В являются представителями нормальной микрофлоры мочеполовой системы. Является серьезным патогеном для новорожденных.

12,13,14,15. Eubacterium – родственные клостридиям микроорганизмы, являющиеся одними из основных обитателей кишечника. Условные патогены с развитой системой видов и штаммов с универсальными свойствами. Эубактерии участвуют в качестве основных агентов во многих воспалительных процессах в том числе при простатите, неспецифическом вагините. Основными функциями эубактерий в организме человека являются: образование водорода, высвобождение гистамина, биотрансформация желчных кислот, индуцирование продукции провоспалительных цитокинов и TNF-alfa, а также противовоспалительного цитокина IL-10 (как ЛПС или клеточные токсины Грам+ патогенов) и другие. Eubacterium – чувствительны к защищенным аминопенициллинам, клиндамицину, метронидазолу.

25, 26, 27 Propionibacterium - грамположительные анаэробные или анаэротолерантные бактерии, продуцирующие пропионовую и уксусную кислоты, а также двуокись углерода при ферментации сахаров и молочной кислоты. Обуславливают накопление вязкой мокроты в легких при муковисцидозе, а при пиелонефрите, простатите и воспалениях верхних половых органов женщин снижают проходимость протоков и мембран
Propionibacterium вид в целом можно лечить антибиотиками для лечения анаэробных инфекций: пенициллины, карбапенемы, и клиндамицин. Однако в последнее время появились сообщения о резистентности к антибиотикам в *P. acnes*.

30. Prevotella. Разновидности *Prevotella* (анаэробные грамотрицательные палочки) вызывают инфекции, такие как абсцессы, бактериемии, раневые инфекции, инфекции укуса, инфекции полового тракта, и ротовой полости. Препараты выбора — метронидазол, левомицетин, имипенем и клиндамицин.

31. Fusobacterium. Анаэробные, грам-отрицательные бактерии родственные бактероидам. *Fusobacterium* является обитателем ротоглотки и может привести к возникновению заболеваний пародонта, синдрому Лемьера, а также к язвам на коже. В 2011 г. бактерия была обнаружена в биоптатах при раке толстой кишки, а также выявлялась при неспецифическом язвенном колите. Хотя еще нет единой точки зрения, является ли этот микроорганизм причиной, или он просто процветает в среде создаваемой этими заболеваниями.

Клиндамицин является самым активным антибиотиком против видов *Fusobacterium*, затем идут хлорамфеникол, карбенициллин и цефоперазон.

Fusobacterium necrophorum – метронидазол, ампициллин-сульбактам, тикарциллина/клавуланат, пиперациллина/тазобактам, карбапенемы, клиндамицин, цефокситин.

33. Bifidobacterium – род грамположительных анаэробных бактерий. Бифидобактерии – один из важнейших представителей микрофлоры человека, как в количественном отношении, так и в качественном, учитывая их роль в поддержании гомеостаза организма человека. Традиционно бифидобактерии причисляются к абсолютно полезным микробам. Однако появляются данные о том, что бифидобактерии оказываются агентами многих воспалительных процессов, в том числе септических состояний и эндокардита (Хабиб О.Н., Белобородова Н.В., Осипов Г.А., Осипов Д.Г. «Маркеры бактерий в клапанах эндокарда при инфекционном эндокардите» // Тезисы доклада. Седьмой всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов, секция «Инфекция в сердечно-сосудистой хирургии». – г. Москва, 27-30 ноября 2001. – С. 207).

34,35,36. Actinomyces являются обычными обитателями желудочно-кишечного тракта и ротовой полости, однако при определенных условиях могут приобретать агрессивные свойства, что может приводить к развитию актиномикозов. При поражении органов брюшной полости и легких актиномикоз проявляется расстройствами со стороны этих органов. Актиномикоз женских половых органов может сопровождаться бесплодием и пр. Аэробные актинобактерии: **стрептомицеты, нокардии, родококки** довольно часто включаются в микст-инфекцию в сочетании с кокковыми бактериями (стафилококки, анаэробные стрептококки *Streptococcus mutans* и *Peptostreptococcus anaerobius*) дают устойчивую синергическую инфекцию.

В качестве оптимальных средств эмпирической монотерапии актиномикоза можно рассматривать защищенные аминопенициллины (в частности, амоксициллин с клавулановой кислотой) и карбапенемы, которые обладают наиболее сбалансированным действием на аэробные и анаэробные микроорганизмы, участвующие в развитии микст-инфекции при актиномикозе.

Actinomyces israelii – ампициллин, амоксициллин, пенициллин, доксициклин, цефтриаксон, реже – клиндамицин, эритромицин.

52,53. Микроскопические грибы. Неспецифическим маркером клинически значимых микроскопических грибов (*Aspergillus*, *Candida*, *Mucor* и др.) являются стерин: эргостерол, кампестерол и ситостерол.

54. Herpes. Возбудитель относится к семейству герпеса (*Herpesviridae*). В это семейство входят вирусы простого герпеса 1 и 2 типа, вирус варицелла зостер (ветряной оспы), возбудитель инфекционного мононуклеоза, цитомегаловирус, вирусы герпеса 6, 7 и 8 типов. Для лечения инфекций, вызванных вирусом герпеса 1 и 2 типа применяют ацикловир, валацикловир, фамцикловир, пенцикловир. Для лечения ветряной оспы и опоясывающего лишая – ацикловир, валацикловир, фамцикловир. Для лечения инфекционного мононуклеоза и других форм инфекций, вызванных вирусом герпеса 4 типа специфических препаратов с доказанной высокой эффективностью нет. Цитомегаловирусная инфекция – ганцикловир, валганцикловир, фоскарнет, цидофовир. Ограниченное применение при инфекциях, вызванных вирусами герпеса 6 имеет ганцикловир и фоскарнет, 7 – препараты, применяющие для антиретровирусной терапии, и 8 типа – ганцикловир.

Данная информация предназначена для лечащего врача и не является рекомендацией к самостоятельным действиям пациента. Пожалуйста, не занимайтесь самолечением, это может принести вред здоровью.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Результаты исследования состава микробных маркеров в крови методом газовой хроматографии - масс-спектрометрии.
Метод сертифицирован Росздравнадзором. Разрешение ФС 2010/038 от 24.02.2010.
Выполнено Центром дисбиозов С-Петербург, Б. Сампсониевский пр., 60 лит А, тел/факс 336 93 95
Лицензия на осуществление медицинской деятельности № 78-01-002528 от 13 января 2012 г

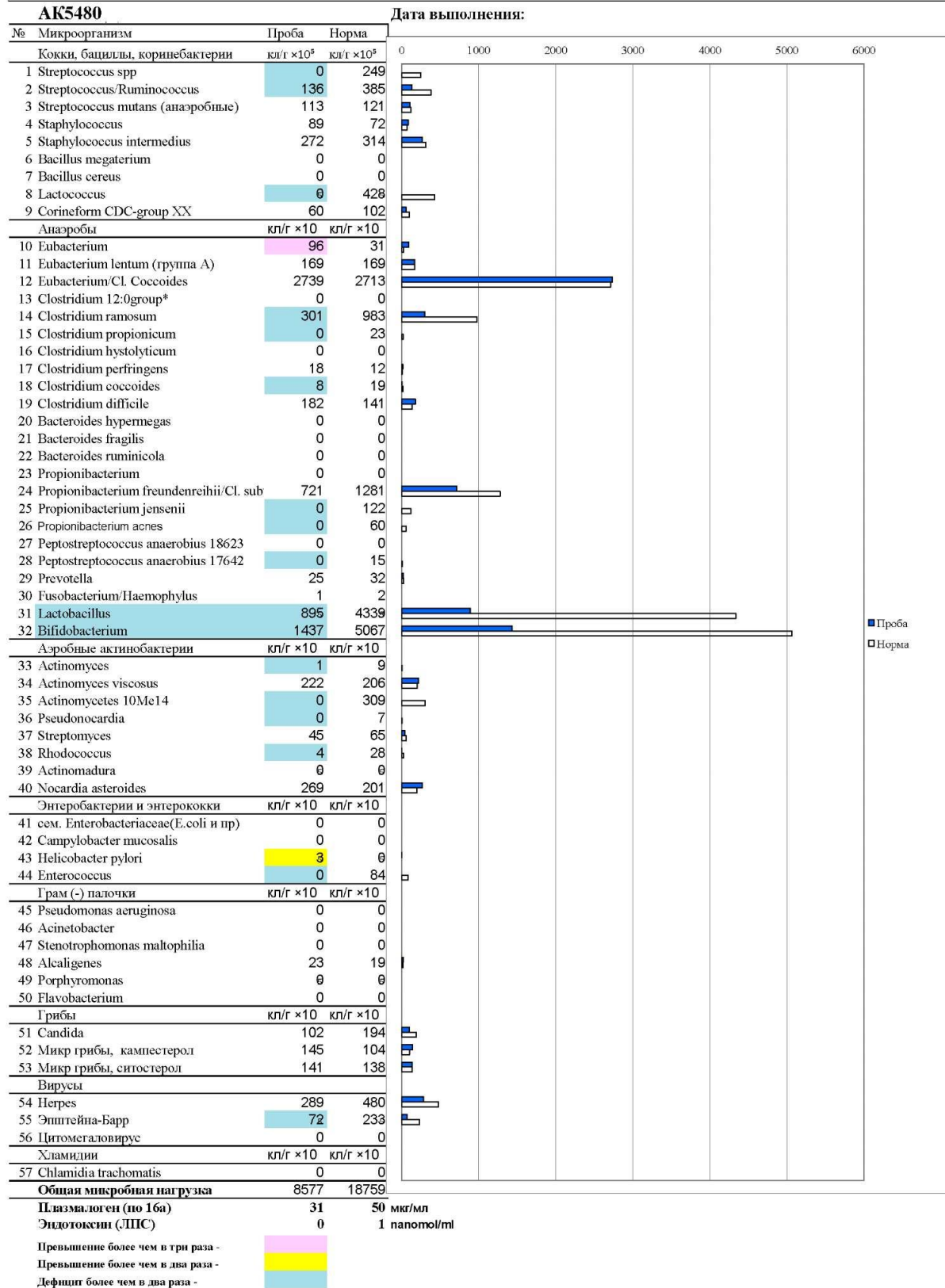
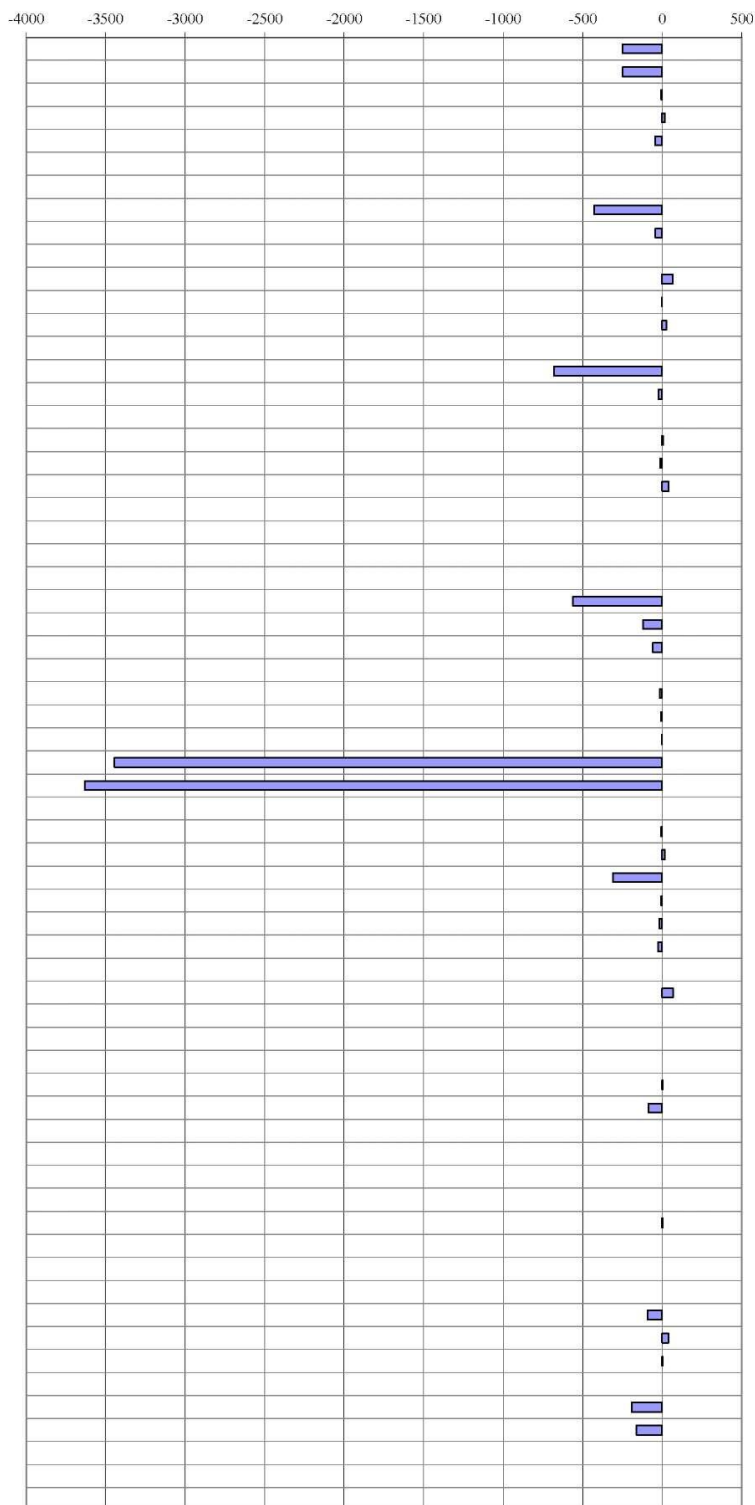


Диаграмма дисбиоза
АК5480

№	Микроорганизм	
Кокки, бациллы, коринебактерии		
1	Streptococcus spp	-249
2	Streptococcus/Ruminococcus	-249
3	Streptococcus mutans (анаэробные)	-8
4	Staphylococcus	17
5	Staphylococcus intermedius	-43
6	Bacillus megaterium	0
7	Bacillus cereus	0
8	Lactococcus	-428
9	Corineform CDC-group XX	-42
Анаэробы		
10	Eubacterium	65
11	Eubacterium lentum (группа A)	0
12	Eubacterium/Cl. Coccoides	25
13	Clostridium 12:0group*	0
14	Clostridium ramosum	-682
15	Clostridium propionicum	-23
16	Clostridium histolyticum	0
17	Clostridium perfringens	6
18	Clostridium coccoides	-11
19	Clostridium difficile	41
20	Bacteroides hypermegas	0
21	Bacteroides fragilis	0
22	Bacteroides ruminicola	0
23	Propionibacterium	0
24	Propionibacterium freundenreihii/Cl. sub	-560
25	Propionibacterium jensenii	-122
26	Propionibacterium acnes	-60
27	Peptostreptococcus anaerobius 18623	0
28	Peptostreptococcus anaerobius 17642	-15
29	Prevotella	-7
30	Fusobacterium/Haemophylus	-1
31	Lactobacillus	-3444
32	Bifidobacterium	-3630
Аэробные актинобактерии		
33	Actinomyces	-8
34	Actinomyces viscosus	16
35	Actinomycetes 10Me14	-309
36	Pseudonocardia	-7
37	Streptomyces	-20
38	Rhodococcus	-25
39	Actinomadura	0
40	Nocardia asteroides	67
Энтеробактерии и энтерококки		
41	сем. Enterobacteriaceae(E.coli и пр)	0
42	Campylobacter mucosalis	0
43	Helicobacter pylori	3
44	Enterococcus	-84
Грам (-) палочки		
45	Pseudomonas aeruginosa	0
46	Acinetobacter	0
47	Stenotrophomonas maltophilia	0
48	Alcaligenes	4
49	Porphyromonas	0
50	Flavobacterium	0
Грибы		
51	Candida	-92
52	Микр грибы, кампестерол	41
53	Микр грибы, ситостерол	3
Вирусы		
54	Herpes	-191
55	Эштейна-Барр	-161
56	Цитомегаловирус	0
Хламидии		
57	Chlamidia trachomatis	0



Описание представителей микробиоценозов, обнаруживаемых методом ХМС, обзор применяемых для их деконтаминации препаратов, а так же рекомендации по восстановлению бифидо и лактобацилл.

10,11,12 Eubacterium – родственные клостридиям микроорганизмы, являющиеся одними из основных обитателей кишечника. Условные патогены с развитой системой видов и штаммов с универсальными свойствами. Эубактерии участвуют в качестве основных агентов во многих воспалительных процессах и синдромах: воспаления неизвестной этиологии, себорея, атопический дерматит, кахексия, хронический артрит (ANTON J. SEVERIJNEN, INFECTION AND IMMUNITY, Feb. 1990, p. 523-528), воспаление кишечника, глютенная энтеропатия, воспаление десен, средиземноморская семейная лихорадка, Yang Xiao-xia's "mysteriuous disease", синдром раздраженного кишечника, воспаление легких, бактериемия, хронический синусит, болезнь Крона, периодонтит, артрит, простатит, муковисцидоз, эндометрит, эндокардит, неспецифический вагинит, врожденный порок сердца и другие. Основными функциями эубактерий в организме человека являются: образование водорода, высвобождение гистамина, биотрансформация желчных кислот, индуцирование продукции провоспалительных цитокинов и TNF-alfa, а также противовоспалительного цитокина IL-10 (как ЛПС или клеточные токсины Грам+ патогенов) и другие. Eubacterium – чувствительны к защищенным аминопенициллинам, клиндамицину, метронидазолу.

43. Helicobacter pylori – микроорганизм, хорошо известный участием в микробной этиологии язвенной болезни, в последнее время обнаруживается и в других органах – полости рта, печени, прямой кишке, атеросклеротических бляшках. На этом фоне обнаружение H. pylori в других отделах пищеварительного тракта в норме и патологии не выглядит странным. Патогенность H. pylori известна: проникая через слизь, бактерии прикрепляются к эпителиальным клеткам, проникают в железы слизистой оболочки. ЛПС микроорганизмов способствует миграции нейтрофилов и развитию острого воспаления. Под действием бактериальной уреазы мочевина превращается в аммиак, повреждающий слизистую оболочку. Helicobacter pylori – чувствительны к амоксицилину, кларитромицину, метронидазолу, нитрофуранам (нифуратель=макмирор).

Рекомендации по восстановлению нормобиоты. Могут выполняться пациентом самостоятельно, или по согласованию с лечащим врачом (в случае обращения). Восстановление микробиоты длительное - не менее 1,5 месяцев.

Восстановление дефицита лакто и бифидобактерий: Примадофилус детский (детям) (Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium infantis, Bifidobacterium longum) 10⁹, Примадофилус - бифидус (Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium breve, Bifidobacterium longum) 10⁹ Линекс (Lactobacillus acidophilus -Bifidobacterium infantis - Enterococcus faecium) 10¹², Нормофлорин-Д (L. casei rhamnosus, B.bifidum, B.longum.) 10¹⁰, Нормобакт (Lactobacillus acidophilus LA-5, Bifidobacterium BB-12) 10⁹. Эубикор.

Данная информация предназначена для лечащего врача и не является рекомендацией к самостоятельным действиям пациента. Пожалуйста, не занимайтесь самолечением, это может принести вред здоровью.