

**САДОВАЯ
Наталья Дмитриевна**

**ТЕЧЕНИЕ ПЕРВОЙ ПОЛОВИНЫ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С
ДИСБАКТЕРИОЗОМ КИШЕЧНИКА, ПРОФИЛАКТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном военном образовательном учреждении высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Научный руководитель:

БЕЗМЕНКО Александр Александрович – кандидат медицинских наук
доцент

Официальные оппоненты:

КИРА Евгений Федорович – заслуженный деятель наук РФ, заслуженный врач РФ, академик РАЕН, доктор медицинских наук профессор, главный специалист по направлению «акушерство и гинекология» АО «Группа компаний «МЕДСИ»

ТАПИЛЬСКАЯ Наталья Игоревна – доктор медицинских наук профессор, ведущий научный сотрудник отделения вспомогательных репродуктивных технологий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «22» июня 2022 года в _____ на заседании диссертационного совета 99.2.037.02 на базе ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д.6-8).

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте www.1spbgmu.ru.

Автореферат разослан «____» _____ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук

Молчанов Олег Леонидович

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень её разработанности. Проблема невынашивания беременности (НБ), на современном этапе, остается одной из актуальных для практического акушерства (Ball R.H., 2016; Зверев В.А., 2019; Каминский В.В., 2019; Томнюк О.Н., 2020). От 15 до 23% подтвержденных беременностей заканчиваются самопроизвольными выкидышами (Радзинский В.Е., 2018). По обобщенным данным мировой литературы, на долю хромосомных аномалий приходится около 7% репродуктивных потерь, остальные причины самопроизвольных выкидышей являются условно-предотвратимыми, и их доля может быть нивелирована в результате успешно проведенной предгравидарной подготовки, профилактики или своевременной терапии (Хорошкеева О.В., 2016; Трифонова Е.А., 2017; Шумская Е.И., 2019). Одной из таких причин считают инфекционную, при этом сообщается о возрастающей роли в НБ условно-патогенных микроорганизмов (Доброхотова Ю.Э., 2005; Кира Е.Ф., 2012). Оценивая невынашивание беременности как основную причину репродуктивных потерь и главный резерв повышения рождаемости, положительный исход каждой беременности – важнейшая медико-социальная задача.

Согласно современным представлениям, в патогенезе ранних гестационных потерь важную роль играют иммунные нарушения (Сельков С.А., 2010; Calleja-Agius J., 2012; Kokcu A., 2012; Сахаутдинова И.В., 2014; Nakagawa K., 2015; Кречетова Л.В., 2015; Hudic I., 2015; Москалев А.В., 2017; Ding J., 2019). При патологическом течении беременности преобладание Т-хелперов 1 типа приводит к продукции провоспалительных цитокинов (Beaman K.D., 2012; Левкович М.А., 2015). Они активируют апоптоз клеток трофобласта и разрушение эндотелия сосудов посредством ингибирующего влияния на продукты ростовых факторов, чрезмерной цитотоксической активации натуральных киллеров и фагоцитарной активности макрофагов в эндометрии и децидуальной ткани (King K., 2010; Юсупова А.Н., 2010; Левкович М.А., 2016). Кроме того, провоспалительные цитокины активируют коагуляционные механизмы, снижают антикоагулянтную и фибринолитическую активность крови, в результате чего происходит образование тромбов в сосудах трофобласта (Макацария А.Д., 2003; Канева Ф.М., 2012; Вознюк В.П., 2018), и инициируют выброс простагландинов в амнионе и децидуальной оболочке (Иванова А.А., 2011). Все вышеперечисленные механизмы приводят к десквамации децидуальной оболочки и прерыванию беременности.

В некоторых научных работах (Еникеев А.Н., 2012; Бондаренко К.Р., 2013; Kalagiri R.R., 2016) отражено, что патологическое течение гестационного процесса может быть обусловлено эндотоксин-индуцированной активацией клеток иммунной системы (рис.1). В норме основным источником эндотоксина в организме человека является микрофлора кишечника (Рыбина Е.В., 2014; Айламазян Э.К., 2016; Опарина О.Н., 2020). При физиологических условиях он проникает в кровоток в незначительных количествах, что обеспечивает адаптацию макроорганизма к изменяющимся условиям жизнедеятельности (Яковлев М.Ю. 2000; Бондаренко В.М., 2013; Аниховская И.А., 2016). При дисбактериозе кишечника происходит избыточное поступление эндотоксина в системный кровоток на фоне абсолютной или относительной недостаточности эндотоксин-связывающих систем, что влечет за собой развитие токсинотической агрессии, которая

может быть причиной развития самых разнообразных синдромов и заболеваний (Шаумбергер С., 2012; Орлова О.Г., 2017; Ермоленко Е.И., 2018; Яковлев М.Ю., 2020).



Рисунок 1 - Механизм влияния бактериального эндотоксина на матку (Kalagiri R. et al., 2016).

Во время беременности в организме женщины создаются все условия для нарушения микробиоценоза кишечника. В результате гормональных, функциональных и структурных изменений происходит замедление перистальтики кишечника, снижение тонуса гладкой мускулатуры кишечной стенки, желчного пузыря и желчевыводящих путей, что увеличивает длительность экспозиции кишечного содержимого в терминальных отделах толстой кишки (Бурков С.Г., 2017; Аксенов Д.В., 2020; Соловьева А.В., 2020). Длительный толстокишечный стаз приводит к активации условно-патогенной микрофлоры (УПМ) и нарушению барьерной функции кишечника, способствуя проникновению эндотоксина в кровь (Соколова М.Ю., 2011; Радзинский В.Е., Ордянец И.М., 2013; Бондаренко В.М., 2013; Оноприйчук А.Р., 2020) и запуску иммунопатологических реакций, приводящих к прерыванию беременности.

В последние годы существенно вырос интерес к исследованию микробиоценоза кишечника. Например, по запросу «gut microbiota» («кишечная микробиота») на информационном ресурсе PubMed можно найти лишь 13 статей, датированных 2001 годом, 663 статьи за 2019 год и 9453 статьи за 2020 год.

Несмотря на очевидную значимость кишечной микробиоты, выполняющей роль «биохимической лаборатории», в том числе в поддержании гестационного процесса, число исследований, направленных на её изучение во время беременности, крайне невелико. Несколько работ (Сейтханова Б.Т., 2014; Гапон М.Н. и соавт., 2016; Полищук И.С. и соавт., 2016) было посвящено изучению

особенностей микробиоценоза кишечника беременных женщин с применением культурального метода диагностики. Ряд исследований (Zhang D., 2015; Carla R. Taddei et al., 2018; Baldassarre M.E. et al., 2019) описывает взаимосвязь отдельных представителей кишечной микрофлоры с развитием осложнений гестационного периода.

Остаётся малоизученным качественный и количественный состав микробиоценоза кишечника у беременных женщин, не определен состав кишечной микрофлоры при физиологическом течении беременности. Недостаточно исследованы изменения кишечной микробиоты, которые ассоциируются с патологическим течением гестации и требуют активных лечебно-профилактических мероприятий. Не разработаны единые подходы к формированию групп риска, выявлению кишечного дисбактериоза и его коррекции в прегравидарный период и во время беременности. Нерешённые проблемы кишечного дисбактериоза у беременных и его взаимосвязи с патологией гестации позволили определить цель и задачи исследования, направленные на снижение неблагоприятных исходов беременности, что будет способствовать решению демографических проблем.

Цель исследования. Оценить влияние кишечного дисбактериоза на течение первой половины беременности, разработать дифференцированный комплексный подход к его выявлению и профилактике осложнений.

Задачи исследования:

1. Изучить состояние микробиоценозов влагалища и кишечника у женщин в первой половине беременности.
2. Провести сравнительную оценку микробиоценоза кишечника у женщин с нормальным и патологическим течением первой половины беременности.
3. Определить факторы риска развития кишечного дисбиоза и его основные клинические проявления у беременных женщин.
4. Проанализировать уровень эндотоксинемии, про- и противовоспалительных интерлейкинов в сыворотке крови и их взаимосвязь со степенью дисбиотических процессов кишечника у обследованных беременных.
5. Разработать алгоритм диагностики и дифференцированного подхода к коррекции дисбиотических нарушений кишечника у женщин в прегравидарный период и во время беременности.

Научная новизна и теоретическая значимость исследования. Впервые у беременных женщин была проведена комплексная оценка микрофлоры кишечника с использованием молекулярно-генетического метода исследования – полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. На основании сравнительного анализа установлено, что внедрение и активное использование данного метода в диагностике нарушений микрофлоры влагалища и кишечника позволяет быстро и с высокой точностью идентифицировать большинство микроорганизмов указанных биотопов и имеет явное преимущество перед микроскопическим или бактериологическим методами исследования.

Впервые выявлено, что дисбактериоз кишечника I степени диагностируется у 90,5% беременных женщин и не осложняет течение беременности, а умеренный и

тяжелый дисбактериоз являются факторами риска невынашивания беременности (оценка общего отношения шансов Мантеля-Хенцеля $OR=37,3$, $p<0,001$).

Новыми являются данные о взаимосвязи хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта с выраженными нарушениями кишечной микрофлоры (умеренный и тяжелый дисбактериоз) во время беременности ($OR=13,1$, $p<0,001$).

Впервые выявлена статистически значимая положительная взаимосвязь уровня эндотоксинемии со степенью дисбиотических процессов в кишечнике ($r=0,8$, $p<0,001$) и с уровнем провоспалительных интерлейкинов в сыворотке крови ($r=0,5$, $p<0,05$) у беременных с угрозой прерывания беременности и начавшимся выкидышем. Результаты исследования позволяют считать выраженные изменения кишечной микрофлоры важным звеном патогенеза невынашивания в первой половине беременности.

Практическая значимость исследования. Впервые разработан и предложен алгоритм выявления кишечного дисбактериоза у беременных женщин и дифференцированный комплексный подход к его коррекции в прегравидарный период и во время беременности.

На основе результатов исследования создан нештатный центр по наблюдению и лечению беременных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, который функционирует на базе клиники акушерства и гинекологии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова.

Материалы диссертации используются в практической работе клиники и учебном процессе кафедры акушерства и гинекологии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова.

Материалы и методы исследования. Для реализации цели и задач диссертационного исследования были обследованы 200 беременных женщин, которые наблюдались в клинике акушерства и гинекологии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова в период с 2018 по 2021 годы. Средний возраст пациенток составил 29 ± 5 лет (от 18 до 43 лет), срок беременности наблюдаемых – от 6 до 22 недель.

Основную группу составили 74 женщины, госпитализированные в гинекологическое отделение клиники с диагнозом «начавшийся самопроизвольный выкидыш». В контрольную группу вошли 126 женщин с физиологически протекающей беременностью, состоявшие на учете в женской консультации клиники акушерства и гинекологии.

Критерии включения в основную группу: жалобы на кровянистые выделения из половых путей и/или наличие кровянистых выделений из цервикального канала без структурных изменений шейки матки во время осмотра в зеркалах.

Критерии исключения при отборе пациенток: беременность, наступившая в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий; многоплодная беременность; женщины с привычным НБ в анамнезе; беременные с подтвержденными генетическими, анатомическими, эндокринными и инфекционными факторами НБ, подозрение на наличие тромбофилии; острые воспалительные заболевания, обострение экстрагенитальной патологии.

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

гинекология». Дополнительно проводился качественный и количественный анализ микробиоценоза влагалища и толстой кишки с использованием метода ПЦР в режиме реального времени, оценка уровня эндотоксинемии методом газовой хроматографии-масс-спектрометрии, оценка уровня интерлейкинов (ИЛ) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа.

Для определения количественного и качественного состава влагалищной микрофлоры использовалась тест-система «Фемофлор-16». При анализе микробиоценоза влагалища выделяли: нормоценоз, дисбиоз I степени (умеренный) и дисбиоз II степени (выраженный). При нормоценозе абсолютный показатель *Lactobacillus* spp. составлял 10^6 - 10^8 копий ДНК/мл, УПМ - менее 10^4 копий ДНК/мл. Дисбиоз I степени (умеренный) диагностировали в случае повышения УПМ более 10^4 копий ДНК/мл при нормальных показателях или незначительном снижении (10^6 - 10^8 копий ДНК/мл) *Lactobacillus* spp. Дисбиоз II степени (выраженный) устанавливали при выявлении *Lactobacillus* spp. ниже 10^6 копий ДНК/мл (или полном их отсутствии) в сочетании с повышением количества УПМ более 10^5 копий ДНК/мл.

Комплексное исследование, направленное на оценку состояния микробиоценоза кишечника, выполнялось с помощью комплекта олигонуклеотидных зондов и включало определение следующих микроорганизмов: *Bacteroides* spp., *Parabacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Blautia* spp., *Akkermansia* spp., *Methanobrevibacter* spp., *Clostridium difficile*, *Fusobacterium nucleatum*, семейство *Campylobacteriaceae*, *Enterobacter* spp., *Streptococcus* spp., *Pseudomonas* spp., *Staphylococcus* spp.

Согласно рабочей инструкции к тест-системе «Колонофлор» был определен диапазон референтных значений концентрации кишечных микроорганизмов для метода ПЦР в результате исследования здоровых людей без предъявления жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта (таблица 1).

Для оценки состояния микробиоценоза кишечника методом ПЦР в режиме реального времени была использована усовершенствованная классификация дисбактериоза кишечника (рационализаторское предложение № 919 от 08.07.2021 г.). В основу предложенного варианта взята классификация, утвержденная приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 июня 2003 г. № 231 («протокол ведения больных с дисбактериозом кишечника»), которая была дополнена данными из рабочей инструкции по исследованию микробиоты толстой кишки методом ПЦР:

- 1) I степень (легкая) – появление УПМ в количестве менее 10^4 копий ДНК/мл на фоне дефицита представителей облигатной микрофлоры менее, чем на 2 порядка;
- 2) II степень (умеренная) – наличие УПМ в количестве $>10^4$ копий ДНК/мл, но $<10^6$ копий ДНК/мл при снижении облигатной микрофлоры более, чем на 2 порядка;
- 3) III степень (тяжелая) – избыточный рост ассоциаций УПМ ($>10^6$ копий ДНК/мл) при выраженном дефиците облигатной микрофлоры более, чем на 2 порядка.

Таблица 1 – Референтные интервалы для исследования микробиоценоза толстой кишки методом ПЦР в режиме реального времени

Показатель	Референтный интервал (копий ДНК/мл)
<i>Bifidobacterium</i> spp.	10^9 - 10^{10}
<i>Lactobacillus</i> spp.	10^7 - 10^8
<i>Bacteroides</i> spp.	10^9 - 10^{12}
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	10^8 - 10^{11}
Соотношение <i>Bacteroides</i> spp./ <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	0,01-100
<i>Blautia</i> spp.	10^8 - 10^{11}
<i>Akkermansia</i> spp.	до 10^{11}
<i>Methanobrevibacter</i> spp.	10^6 - 10^{10}
<i>Parabacteroides</i> spp.	10^7 - 10^8
<i>Prevotella</i> spp.	до 10^{11}
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	не обнаружено
<i>Enterococcus</i> spp.	не более 10^8
<i>Clostridium difficile</i>	не более 10^4
<i>Enterobacter</i> spp.	не более 10^4
<i>Proteus</i> spp.	не более 10^4
<i>Pseudomonas</i> spp.	не более 10^4
<i>Streptococcus</i> spp.	не более 10^4
<i>Staphylococcus</i> spp.	не более 10^4
<i>Campylobacter</i> spp.	не более 10^4

С целью оценки возможного системного влияния дисбактериоза кишечника на организм беременной у 62 женщин (32 женщин из основной группы и 30 из контрольной) был исследован уровень эндотоксинемии. Исследование крови проводилось с использованием метода газовой хроматографии – масс-спектрометрии, в основе которого лежит высокоточное определение присутствия молекулярных признаков микроорганизмов из числа их клеточных липидов. Оценка результатов эндотоксинемии проводилась в соответствии с классификацией J.Marshall (2004). Показатель эндотоксина от 0 до 0,39 нмоль/л расценивался как низкий, от 0,4 до 0,59 нмоль/л – как повышенный, от 0,6 до 1,0 нмоль/л – как высокий.

У 50 из обследованных женщин (30 из основной и 20 из контрольной группы) оценивали цитокиновый статус: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10 в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа на иммунохимическом анализаторе LisaScan EM (Erba Mannheim, Германия).

Проведен системно-структурный статистический анализ полученных результатов, для этого была создана электронная база данных с использованием программы Microsoft Excel 2010 (Microsoft, США). Полученные данные обрабатывали с помощью программного пакета IBM SPSS Statistics 22 (Armonk, США). Различия между группами считались статистически значимыми при определении вероятности 95% ($p < 0,05$).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Физиологической нормой беременности можно считать дисбактериоз кишечника I степени. Осложненное течение первой половины беременности ассоциируется с выраженными дисбиотическими изменениями кишечной (дисбактериоз II и III степени) и вагинальной микрофлоры.

2. Во время беременности дисбактериоз кишечника характеризуется бессимптомным течением. Хронические заболевания пищеварительной системы способствуют существенным нарушениям кишечной микрофлоры и увеличению риска невынашивания беременности.

3. У беременных дисбактериоз кишечника сопровождается статистически значимым повышением уровня эндотоксина в сыворотке крови, имеющим прямую пропорциональную зависимость от степени нарушения кишечной микрофлоры. Эндотоксинемия, приводящая к активации иммунной системы по провоспалительному типу, является важным звеном патогенеза невынашивания в первой половине беременности.

Апробация и внедрение результатов работы в практику. По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе 5 статей – в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертаций. Зарегистрировано одно рационализаторское предложение.

Результаты исследований доложены и обсуждены на научных форумах международного, всероссийского и межрегионального значения, кафедральных совещаниях: V Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста» (Рязань, 2019); XV Международной (XXIV Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции (Москва, 2020); научно-практической конференции главных специалистов-гинекологов медицинской службы Вооруженных сил РФ «Современное состояние и перспективы оказания акушерско-гинекологической помощи в Вооруженных силах РФ» (Санкт-Петербург, 2021); III Всероссийском научно-практическом конгрессе с международным участием «Инновации в акушерстве, гинекологии и репродуктологии» (Санкт-Петербург, 2021); кафедральном совещании коллектива кафедры акушерства и гинекологии (протокол №173 от 23.10.2021 г.); межкафедральном совещании коллективов кафедры акушерства и гинекологии и второй кафедры (терапии усовершенствования врачей), протокол № 176 от 14.12.2021 г.

Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации. Автором лично проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационного исследования, сформулированы цель и задачи, разработан дизайн исследования, определены критерии включения и исключения пациентов из исследования. Соискатель самостоятельно выполнял сбор жалоб и анамнеза, клиническое и гинекологическое обследования, забор материала, анализ результатов клинико-лабораторных, инструментальных и специальных методов исследования. Каждая пациентка курировалась лично исследователем. Автор принимал участие в постановке молекулярно-генетических

методов исследования (транспортировка проб и их подготовка к исследованию). Соискателем лично осуществлена статистическая обработка полученных данных, а также подготовка к публикации основных результатов исследования, оформление диссертации и автореферата.

Объем и структура диссертации. Материалы диссертации изложены на 110 страницах машинописного текста, включающего 17 таблиц и 12 рисунков. Структура диссертации включает следующие разделы: оглавление, введение, обзор литературы, главу о материалах и методах исследования, 3 главы с результатами собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список использованной литературы, включающий 208 источников, из которых 121 отечественных и 87 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Сравнительная характеристика клинических групп. Пациентки обеих групп были сопоставимы ($p>0,05$) по возрасту, сроку беременности (таблица 2), антропометрическим показателям, в отношении уровня образования, характера трудовой деятельности и социального положения. Анализируя данные акушерско-гинекологического анамнеза, статистически значимых межгрупповых различий также выявлено не было ($p>0,05$).

Таблица 2 – Сравнительная характеристика групп по возрасту и сроку беременности

Показатели	Основная группа (n=74)	Контрольная группа (n=126)
Возраст ($M\pm m$, (min-max)), лет	28,7 \pm 0,8 (18-43)	29,3 \pm 0,7 (23-41)
Срок беременности ($M\pm m$, (min-max)), недель	10,2 \pm 0,5 (5-20)	10,8 \pm 0,5 (6-22)

Анализ экстрагенитальной патологии у обследованных женщин выявил преобладание заболеваний желудочно-кишечного тракта (30% от общего числа беременных), болезней крови (13,5%), мочевыделительной системы (13%) и сердечно-сосудистых заболеваний (10,5%). Различий по частоте встречаемости хронических заболеваний в основной группе, по сравнению с контрольной, не выявлено ($p>0,05$). В структуре гастроэнтерологической патологии у беременных обеих групп преобладал хронический гастрит (55% случаев всех заболеваний пищеварительной системы), хронический гастродуоденит (33,3%), синдром раздраженного кишечника (33,3%).

Учитывая представленные данные, пациентки обеих групп выбраны из одной генеральной совокупности, описанные критерии не влияют на результаты исследования.

Результаты исследования. Кишечный дисбактериоз был выявлен у 100% обследованных беременных – у 74 пациенток основной группы и у 126 женщин контрольной группы. Однако существенные различия между группами заключались в степени дисбактериоза. Так, у пациентов основной группы в 20,3% (n=15) наблюдений был выявлен дисбактериоз кишечника I степени, в 55,4%

(n=41) – II степени и у 24,3% (n=18) пациентов – III степени (рис. 2). В то время как у пациентов контрольной группы были выявлены нарушения в составе кишечной микрофлоры соответствовавшие, преимущественно, дисбактериозу I степени – 90,5% (n=114). Лишь у 9,5% (n=12) пациентов контрольной группы диагностирован дисбактериоз II степени, а случаев тяжелого дисбиоза выявлено не было. Различия между относительными величинами в обеих группах явились статистически значимыми ($p < 0,001$).

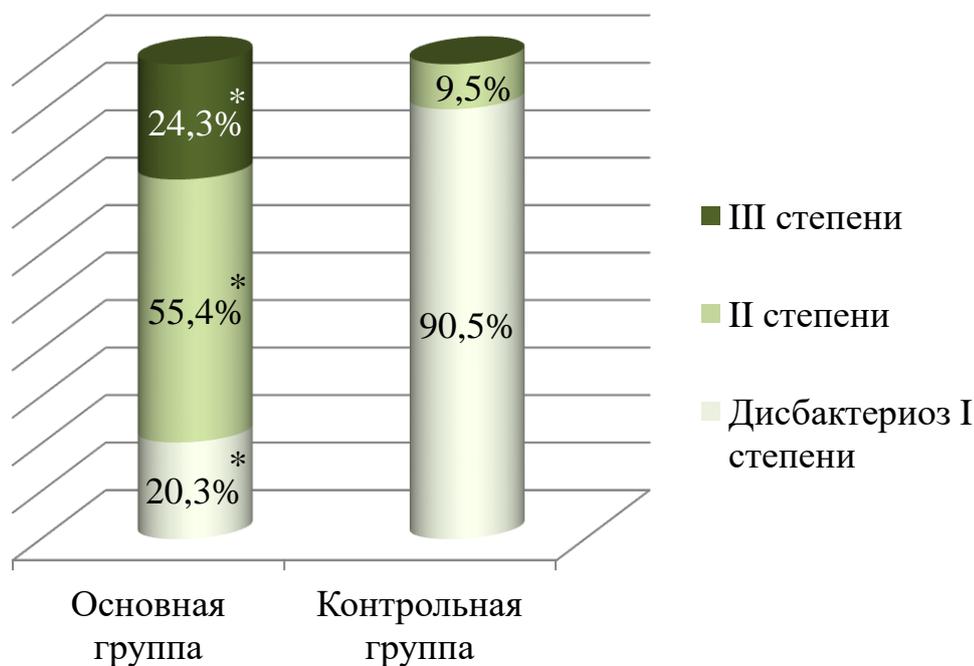


Рисунок 2 – Степень нарушения микрофлоры кишечника у пациентов основной и контрольной групп, где * – статистически значимые различия по критерию соответствия χ^2 в сравнении с контролем ($p < 0,001$).

При изучении качественного и количественного состава кишечной микрофлоры (таблица 3) у пациентов основной группы выявлено снижение концентрации представителей нормофлоры кишечника и увеличение количества условно-патогенных микроорганизмов по сравнению с группой контроля. Микробиологический состав кишечной флоры в контрольной группе характеризовался преимущественно снижением интенсивности колонизации толстой кишки нормофлорой.

Таблица 3– Качественный и количественный состав кишечной микрофлоры у пациенток обеих групп, $M \pm m$

Концентрация микроорганизмов, \log_{10} копий ДНК/мл	Основная группа (n=74)	Группа контроля (n=126)	p-критерий
Bacteroides spp.	5,5±0,43	6,5±0,36	>0,05
Prevotella spp.	5,2±0,40	5,6±0,34	>0,05
Akkermansia spp.	5,2±0,57	4,4±0,42	>0,05
Faecalibacterium prausnitzii	5,4±0,42	5,5±1,07	>0,05
Соотношение Bacteroides spp./ Faecalibacterium prausnitzii	1,0±0,02	1,3±0,02	>0,05

Продолжение таблицы 3

<i>Blautia</i> spp.	5,9±0,44	6,1±0,73	>0,05
<i>Bifidobacterium</i> spp.	4,2±0,48	6,8±0,16	<0,05
<i>Methanobrevibacter</i> spp.	5,2±0,49	4,6±0,37	>0,05
<i>Parabacteroides</i> spp.	4,6±0,42	4,7±0,32	>0,05
<i>Lactobacillus</i> spp.	3,9±0,37	6,1±0,11	<0,001
Условно-патогенные микроорганизмы:			
<i>Fusobacterium nucleaticum</i>	2,0±0,45	2,6±0,57	>0,05
<i>Enterococcus</i> spp.	3,1±0,40	3,4±0,48	>0,05
<i>Clostridium difficile</i>	4,6±0,16	2,1±0,91	<0,001
<i>Enterobacter</i> spp.	4,7±0,29	1,6±0,31	<0,001
<i>Pseudomonas</i> spp.	2,1±0,31	0,5±0,88	<0,001
<i>Streptococcus</i> spp.	4,8±0,27	2,3±0,38	<0,001
<i>Staphylococcus</i> spp.	3,3±0,14	1,6±0,43	<0,05
<i>Campylobacter</i> spp.	4,2±0,21	2,8±0,66	<0,05

В отношении таких микроорганизмов, как *Lactobacillus* spp. и *Bifidobacterium* spp., а также условно-патогенных *Clostridium difficile*, *Enterobacter* spp., *Pseudomonas* spp., *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Campylobacter* spp. отмечены статистически значимые межгрупповые различия (рис.3).

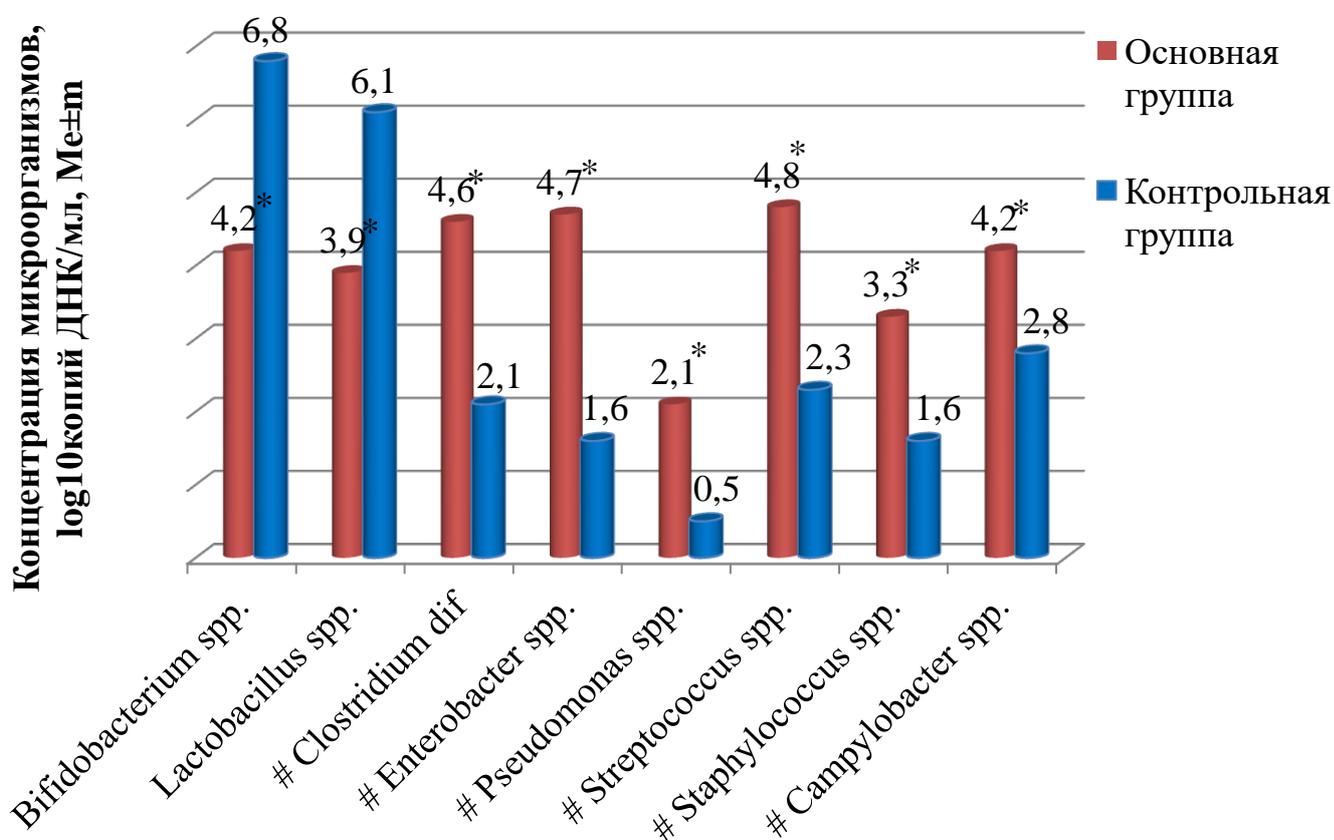


Рисунок 3 – Сравнительная характеристика концентрации микроорганизмов в кишечнике у обследованных беременных, где * – статистически значимые различия в сравнении с контролем (p<0,05), # – УПМ.

Наличие умеренного или тяжелого дисбактериоза кишечника является фактором риска осложненного течения ранних сроков беременности (оценка общего отношения шансов Мантеля-Хенцеля $OR=37,3$, 95%-доверительный интервал от 16,4 до 84,9, $p<0,001$).

Проведенное исследование микрофлоры влагалища методом ПЦР в режиме реального времени также показало преобладание дисбиотических изменений микрофлоры у пациентов основной группы (у 59,5%, $n=44$) по сравнению с группой контроля (у 8%, $n=10$). Нормоценоз был обнаружен у 40,5% ($n=30$) исследуемых основной группы и у 92% ($n=116$) – контрольной. Различия между относительными величинами в обеих группах были статистически значимыми ($p<0,001$).

При оценке степени нарушения влагалищного микробиоценоза было установлено, что в основной группе дисбиоз II степени обнаружен в 21,7% ($n=16$) наблюдений, а дисбиоз I степени – 37,8% ($n=28$), в то время как в контрольной группе – всего лишь в 2,4% ($n=3$) и 5,6% ($n=7$) случаев соответственно (рис. 5). Различия в частоте диагностирования как умеренного, так и тяжелого дисбиозов влагалища у пациентов обеих групп также явились статистически значимыми ($p<0,001$).

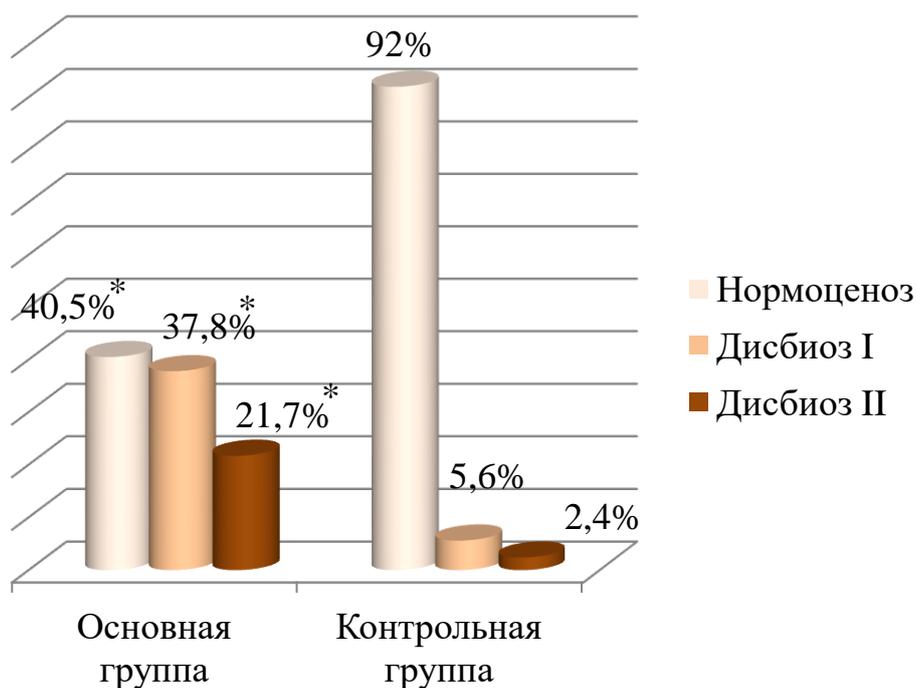


Рисунок 5 – Результат микробиологического исследования влагалищной микрофлоры методом ПЦР в режиме реального времени, где * – статистически значимые различия по критерию соответствия χ^2 в сравнении с контролем ($p<0,001$).

При оценке качественного состава влагалищного микробиоценоза было выявлено, что у пациентов основной группы с дисбиозом влагалища в 50% случаев доминировали облигатные анаэробы (*Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Prevotella bivia*, *Eubacterium* spp., *Megasphaera* spp.), в 27,2% – факультативные анаэробные бактерии (сем. *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus* spp.,

Staphylococcus spp.), в остальных 22,8% случаев выявлена смешанная флора. В контрольной группе также преобладали облигатные анаэробы (70%) и в 30% случаев выявлен смешанный дисбиоз.

Отмечена более высокая концентрация большинства условно-патогенных микроорганизмов влагалища у пациенток основной группы по сравнению с контролем (таблица 4).

Таблица 4 – Качественный и количественный состав влагалищной микрофлоры у пациенток обеих групп, $M \pm m$

Концентрация микроорганизмов, log10копий ДНК/мл	Основная группа (n=74)	Контрольная группа (n=126)	p-критерий
<i>Lactobacillus</i> spp.	6,7±0,63	6,8±0,13	>0,05
сем. Enterobacteriaceae	2,6±0,41	1,5±0,34	>0,05
<i>Streptococcus</i> spp.	3,5±0,48	0,4±0,12	<0,001
<i>Staphylococcus</i> spp.	2,4±0,33	1,7±0,25	<0,05
<i>Gardnerella vaginalis</i> / <i>Prevotella bivia</i> / <i>Porphyromonas</i> spp.	3,8±0,86	1,5±0,58	<0,05
<i>Eubacterium</i> spp.	4,8±0,75	3,2±0,47	>0,05
<i>Sneathia</i> spp./ <i>Leptotrichia</i> spp./ <i>Fusobacterium</i> spp.	3,4±1,12	0,3±0,24	<0,05
<i>Megasphaera</i> spp./ <i>Veillonella</i> spp./ <i>Dialister</i> spp.	4,3±0,47	1,1±0,51	<0,05
<i>Lachnobacterium</i> spp. / <i>Clostridium</i> spp.	3,7±0,75	0,7±0,36	<0,05
<i>Mobiluncus</i> spp. / <i>Corynebacterium</i> spp.	2,7±0,34	1,3±0,27	<0,05
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	2,9±0,42	0,5±0,33	<0,05
<i>Atopobium vaginae</i>	3,7±1,21	0,48±0,48	<0,001
<i>Candida</i> spp.	2,6±0,24	1,4±0,51	>0,05
<i>Ureaplasma</i> spp.	1,5±0,48	0,8±0,37	>0,05

В результате исследования была выявлена ассоциация дисбиоза влагалища с дисбактериозом кишечной микрофлоры (коэффициент корреляции Спирмена (r)=0,4, $p < 0,05$). Это еще раз доказывает взаимосвязь между качественным и количественным составом кишечного и вагинального биотопов у женщин, что подтверждается наличием корреляций, представленных в таблице 5. Высокий уровень клинически значимых условно-патогенных микроорганизмов в вагинальном биотопе был диагностирован на фоне дефицита нормофлоры и высокой концентрации УПМ в кишечном микробиоценозе.

Для выявления факторов риска кишечного дисбиоза и его клинических проявлений у всех беременных основной и контрольной групп был проведен опрос на предмет наличия гастроэнтерологических жалоб. Беременными были отмечены: вздутие живота (у 40% от общего числа), нарушение стула: запоры и диарея (54%), 33% женщин предъявляли жалобы на тошноту, 7% - на изжогу. Следует отметить, что все жалобы были не специфическими, встречались с одинаковой частотой у пациенток как основной, так и контрольной групп и не зависели от степени дисбактериоза кишечника.

Таблица 5 – Статистически значимые корреляции между вагинальной и кишечной микрофлорой у пациенток основной и контрольной групп, r

Кишечная микрофлора \ Вагинальная микрофлора	<i>Gardnerella vag.</i> <i>Prevotella bivia</i> <i>Porphyromonas spp.</i>	<i>Akrobium vaginae</i>	<i>Sneathia spp.</i> <i>Leptotrichia spp.</i> <i>Fusobacterium spp.</i>	Enterobacteriaceae сем.	<i>Eubacterium spp.</i>	<i>Streptococcus spp.</i>	<i>Peptostreptoc. spp.</i>
<i>Lactobacillus spp.</i>						-0,5	
<i>Akkermansia spp.</i>			-1			-0,6	
<i>Pseudomonas spp.</i>							0,5
<i>Staphylococcus spp.</i>	0,5	0,46	0,5	0,42	0,45	0,6	0,4
<i>Clostridium difficile</i>		0,4				0,6	
<i>Campylobacter spp.</i>		0,77					

Результаты исследования показали, что у женщин с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) имеется высокая вероятность развития дисбактериоза кишечника умеренной и тяжелой степени во время беременности (OR=13,1, 95%-доверительный интервал от 6,4 до 27,1, $p<0,001$).

С целью оценки возможного системного влияния дисбактериоза кишечника на организм беременных была исследована концентрация эндотоксина в сыворотке крови (рис.6). Выявлено, что средний показатель уровня эндотоксинемии в основной группе составил $0,54\pm 0,02$ нмоль/мл и классифицировался как «повышенный». В то время как у беременных контрольной группы он составил $0,31\pm 0,02$ нмоль/мл и характеризовался как «низкий». Межгрупповые различия явились статистически значимыми ($p<0,001$).

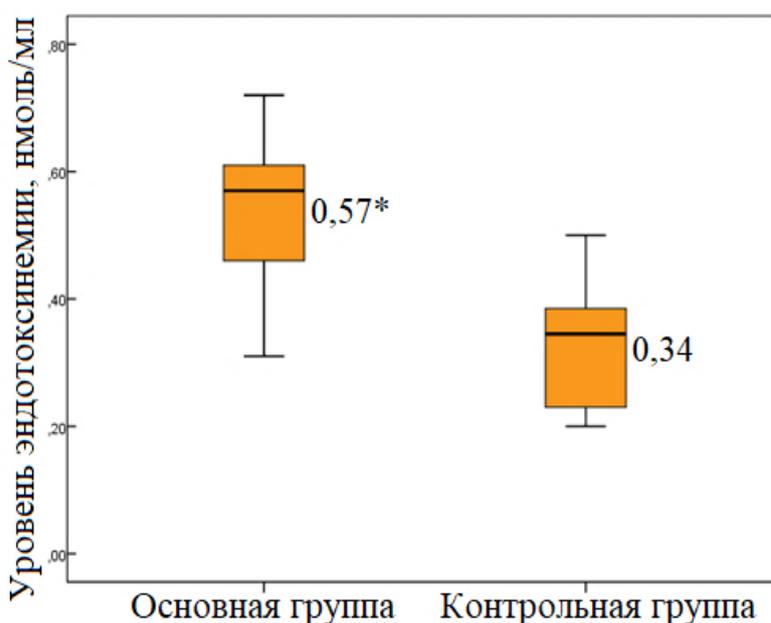


Рисунок 6 – Медианы уровня эндотоксинемии у беременных в сравниваемых группах, где * – статистически значимые различия в сравнении с контролем ($p<0,001$).

Выявлена положительная корреляция ($r=0,8$, $p<0,001$) между степенью дисбактериоза кишечника и уровнем эндотоксина в крови (рис.7), что подтверждает роль нарушения микрофлоры кишечника в системной эндотоксинемии. У женщин с дисбактериозом I степени средний уровень эндотоксина в сыворотке крови составил $0,28\pm 0,01$ нмоль/л, II степени – $0,46\pm 0,02$ нмоль/л, III степени – $0,60\pm 0,02$ нмоль/л. Различия между показателями во всех группах были статистически значимыми ($p<0,001$).

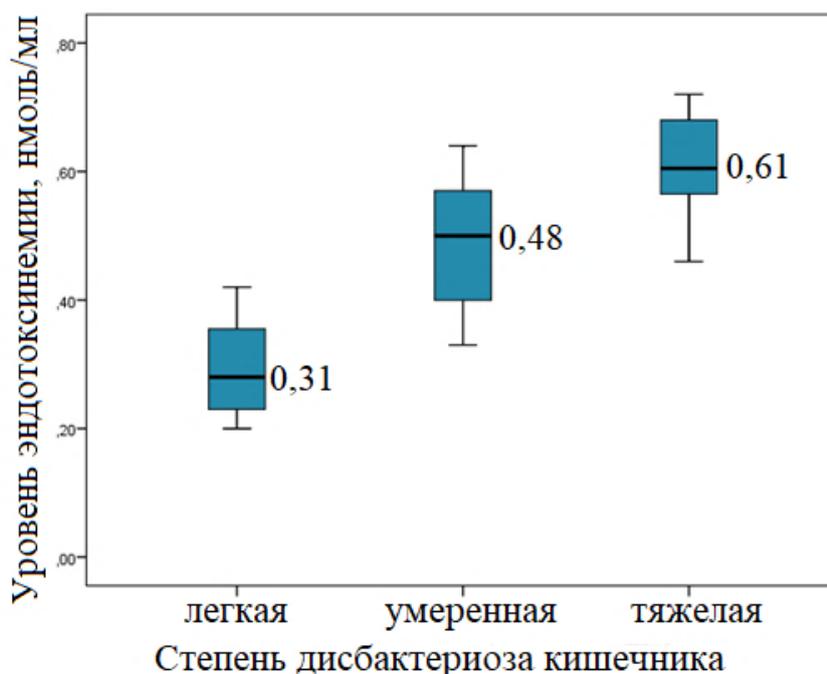


Рисунок 7 – Медианы уровня эндотоксинемии в зависимости от степени дисбактериоза кишечника.

Такая взаимосвязь, прежде всего, обусловлена количеством микроорганизмов с высоким патогенным потенциалом. Отмечена положительная корреляция между уровнем эндотоксинемии и концентрацией условно-патогенных микроорганизмов: *Clostridium difficile* и *Streptococcus spp.* в кишечнике, *Sneathia spp./Leptotrichia spp./Fusobacterium spp.* и *Streptococcus spp.* во влагалище. А также выявлена умеренная отрицательная связь эндотоксинемии с *Lactobacillus spp.* и *Bifidobacterium spp.* в кишечнике (таблица 6).

Таблица 6 – Результаты корреляции между уровнем эндотоксина и концентрацией микроорганизмов кишечного и вагинального биотопов у женщин обеих групп, r

Пары признаков		Основная группа (n=74)	Контрольная группа (n=126)
ЭНДОТОКСИН	<i>Bifidobacterium spp.</i> (киш.)	-0,4, $p<0,05$	-
	<i>Lactobacillus spp.</i> (киш.)	-0,4, $p<0,05$	-
	<i>Clostridium dif.</i> (киш.)	-	0,7, $p<0,05$
	<i>Streptococcus spp.</i> (киш.)	0,7, $p<0,05$	-
	<i>Sneathia spp./Leptotrichia spp./Fusobacterium spp.</i> (ваг.)	1,0, $p<0,001$	-
	<i>Streptococcus spp.</i> (ваг.)	-	0,8, $p<0,001$

Анализ уровня цитокинов в сыворотке крови (таблица 7) выявил статистически значимое повышение концентрации провоспалительных цитокинов у пациентов основной группы (ИЛ-1 β составил $4,9\pm 1,62$ пг/мл, ИЛ-6 – $4,8\pm 1,55$ пг/мл) на фоне более низкого показателя противовоспалительного ИЛ-10 ($18,0\pm 4,50$ пг/мл) по сравнению с группой контроля ($1,8\pm 0,19$ пг/мл, $2,1\pm 0,17$ пг/мл, $30,3\pm 4,42$ пг/мл соответственно).

Таблица 7 – Показатели цитокинового профиля у беременных основной и контрольной групп, $M\pm m$

Показатели цитокинового профиля, пг/мл	Основная группа (n=74)	Контрольная группа (n=126)	p-критерий
ИЛ-1 β	$4,9\pm 1,62$	$1,8\pm 0,19$	<0,001
ИЛ-6	$4,8\pm 1,55$	$2,1\pm 0,17$	<0,05
ИЛ-10	$18,0\pm 4,50$	$30,3\pm 4,42$	>0,5

Анализ соотношений про- и противовоспалительных цитокинов показал смещение баланса в сторону продукции противовоспалительных цитокинов у пациентов обеих групп, что имеет благоприятное прогностическое значение для исхода беременности. Соотношение ИЛ-10/ИЛ-1 β у пациенток основной группы в среднем составило $9,1\pm 2,42$, ИЛ-10/ИЛ-6 – $8,3\pm 2,34$, у пациенток контрольной группы $21,3\pm 4,21$ и $13,9\pm 2,59$ соответственно.

При оценке наличия взаимосвязей между показателями эндотоксина и цитокинов в сыворотке крови у обследованных женщин выявлена статистически значимая положительная корреляция между концентрацией эндотоксина и уровнем ИЛ-1 β , ИЛ-6 ($r=0,5$, $p<0,05$), что свидетельствует о роли эндотоксина в активации иммунной системы по провоспалительному типу.

Таким образом, подтверждение вышеописанных связей доказывает предположение, что выраженные изменения кишечной микрофлоры являются важными звеньями патогенеза невынашивания в первой половине беременности.

Результаты исследования, подтвердившие влияние дисбактериоза кишечника на течение первой половины беременности, а также анализ имеющихся современных научных данных, показали необходимость разработки мультидисциплинарного дифференцированного подхода к его выявлению и профилактике осложнений у женщин в прегравидарный период и в первой половине беременности.

Учитывая отсутствие чётких клинических проявлений и патогномоничных симптомов нарушения микрофлоры кишечника у беременных, а также сравнительную дороговизну углубленного исследования кишечной микробиоты, ограничивающую его рутинное применение, решением проблемы диагностики кишечного дисбактериоза является активное выявление женщин группы риска.

С этой целью при сборе анамнеза необходимо уточнять наличие возможных факторов, способствующих формированию нарушений кишечной микрофлоры. Общеизвестными являются: неполноценное в качественном и количественном отношении питание, острые кишечные инфекции, хирургические вмешательства, прием лекарственных препаратов (антибиотики, цитостатики, гормонотерапия),

эндокринные расстройства, нарушения иммунного статуса, чрезмерные физические и психоэмоциональные перегрузки.

Особое внимание следует уделять выявлению заболеваний желудочно-кишечного тракта, которые существенно ухудшают не только качество жизни во время беременности, но и достоверно сопровождаются нарушениями кишечной микрофлоры (OR=13,1, $p<0,001$), способствуют увеличению риска невынашивания беременности.

Учитывая наличие положительной корреляции между состоянием микрофлоры влагалища и кишечника, выявление дисбиоза влагалища может служить признаком нарушения кишечной микрофлоры.

Таким образом, у беременных или женщин, планирующих беременность, наличие дисбиоза влагалища, хронических заболеваний ЖКТ и других факторов, способствующих формированию дисбактериоза кишечника, является основанием для проведения исследования кишечной микрофлоры.

В данной работе, впервые у беременных женщин, была проведена комплексная оценка микрофлоры кишечника с использованием метода ПЦР в режиме реального времени. На основании сравнительного анализа установлено, что внедрение и активное использование метода в диагностике нарушений микрофлоры влагалища и кишечника позволяет быстро и с высокой точностью идентифицировать большинство микроорганизмов и имеет явное преимущество перед микроскопическим или бактериологическим методами исследования. На этапе прегравидарной подготовки или во время беременности для выявления дисбиоза вагинального или кишечного биотопов целесообразно применять метод ПЦР в режиме реального времени.

Выявление у беременных дисбактериоза кишечника I степени не требует назначения специального лечения.

Диагностирование выраженного дисбактериоза кишечника (умеренная или тяжелая степень): повышение концентрации УПМ (*Clostridium difficile*, семейство *Campylobacteriaceae*, *Enterobacter* spp., *Streptococcus* spp., *Pseudomonas* spp., *Staphylococcus* spp.) более 10^4 копий ДНК/мл и снижение облигатной микрофлоры (прежде всего *Lactobacillus* spp. и *Bifidobacterium* spp.) более, чем на 2 порядка относительно референтных значений, является показанием для консультации гастроэнтеролога с последующей коррекцией дисбиотических изменений, в связи с высоким риском невынашивания беременности (OR=37,3, $p<0,001$).

При выявлении у пациенток дисбиоза влагалища в сочетании с хроническими заболеваниями ЖКТ и другими факторами риска нарушения кишечной микрофлоры, оправдано назначение терапии без микробиологической верификации кишечного дисбактериоза, учитывая его высокую вероятность (OR=9,2, $p<0,05$).

Принимая во внимание, что эндотоксинемия, возникающая в результате выраженных изменений кишечной микрофлоры, может являться важным звеном в патогенезе невынашивания беременности, при планировании беременности у женщин с репродуктивными потерями в анамнезе, может быть рекомендовано исследование микробиоценоза кишечника (при исключении других возможных причин невынашивания).

Алгоритм дифференцированного подхода к коррекции дисбактериоза кишечника у женщин в период прегравидарной подготовки и в течение первой половины беременности представлен на рисунке 8.

Практическое использование алгоритма будет способствовать предотвращению осложненного течения беременности и сокращению спонтанных репродуктивных потерь в первой половине беременности.

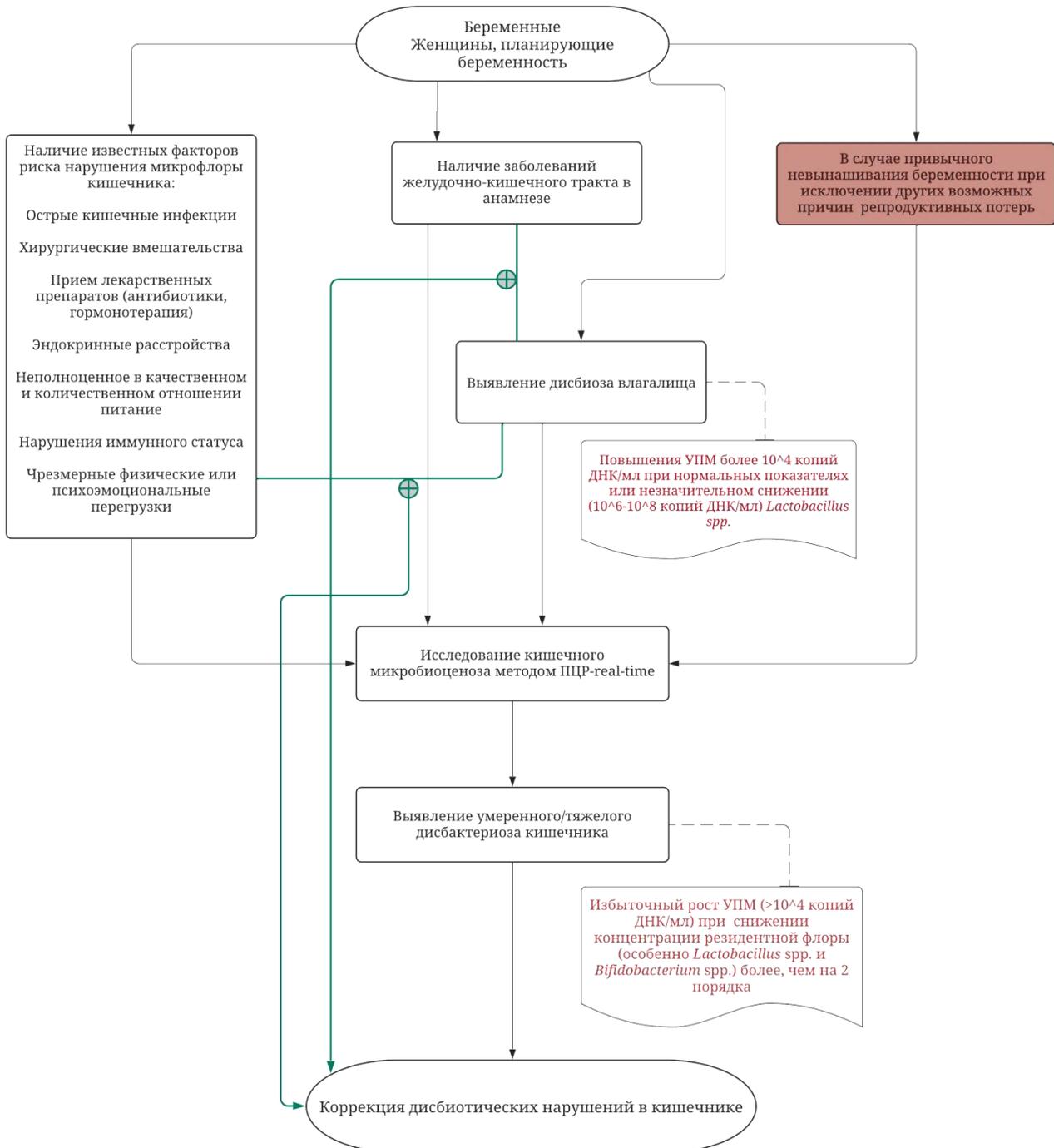


Рисунок 8 – Алгоритм дифференцированного комплексного подхода к коррекции дисбактериоза кишечника у женщин в период прегравидарной подготовки и в течение первой половины беременности.

ВЫВОДЫ

1. Выявление дисбактериоза кишечника I степени и снижение интенсивности колонизации толстой кишки нормофлорой у 90,5% женщин контрольной группы позволяет считать данные изменения кишечной микрофлоры физиологическими для первой половины беременности.

2. У пациенток с начавшимся самопроизвольным выкидышем зарегистрированы более выраженные изменения кишечной микрофлоры по сравнению с контролем ($p < 0,001$): дисбактериоз кишечника II степени – у 55,4%, III степени – у 24,3%, снижение числа представителей резидентной микрофлоры и повышение концентрации условно-патогенных микроорганизмов. Полученные результаты позволяют отнести умеренный и тяжелый дисбактериоз кишечника к факторам риска невынашивания в первой половине беременности ($OR=37,3$, $p < 0,001$).

3. Отмечено преобладание дисбиотических изменений микрофлоры влагалища среди беременных основной группы (у 59,5%, $n=44$) по сравнению с группой контроля (у 8%, $n=10$, $p < 0,001$). Высокий уровень клинически значимых условно-патогенных микроорганизмов в вагинальном биотопе был диагностирован на фоне дефицита нормофлоры и высокой концентрации УПМ в кишечном микробиоценозе. Выявлена положительная корреляция между состоянием микрофлоры влагалища и кишечника ($r=0,4$, $p=0,04$), что указывает на важную роль дисбактериоза кишечника в патогенезе невынашивания беременности.

4. В первой половине беременности дисбактериоз кишечника характеризуется бессимптомным течением, все жалобы являются не специфическими, встречаются с одинаковой частотой у пациенток как основной, так и контрольной групп и не зависят от степени дисбактериоза кишечника. У женщин с хроническими заболеваниями пищеварительной системы имеется высокая вероятность развития выраженного дисбактериоза кишечника во время беременности: из 60 беременных с сопутствующей патологией ЖКТ у 45 была выявлена умеренная и тяжелая степень микробиологических нарушений в кишке ($OR=13,1$, $p < 0,001$).

5. У женщин с угрозой прерывания беременности диагностировано превышение среднего уровня эндотоксинемии относительно контрольных значений ($0,54 \pm 0,02$ нмоль/мл и $0,31 \pm 0,02$ нмоль/мл соответственно, $p < 0,001$), зарегистрировано статистически значимое повышение уровня провоспалительных ИЛ-1 β , ИЛ-6 и снижение противовоспалительного ИЛ-10. Выявлена прямая сильная корреляция между степенью дисбактериоза кишечника и уровнем эндотоксинемии ($r=0,8$, $p < 0,001$). Эндотоксинемия вызывает активацию иммунной системы по провоспалительному типу, что подтверждает выявление прямой корреляции между концентрацией эндотоксина в крови и уровнем ИЛ-1 β и ИЛ-6 ($r=0,5$, $p < 0,05$).

6. Результаты исследования позволяют считать выраженные изменения кишечной микрофлоры важными звеньями патогенеза невынашивания в первой половине беременности, которые, в совокупности с современными научными данными, позволили разработать и предложить для практики алгоритм диагностики и дифференцированный подход к профилактике кишечного

дисбактериоза у беременных женщин, направленный на сокращение спонтанных репродуктивных потерь.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При сборе анамнеза у беременных или женщин, планирующих беременность, необходимо акцентировать внимание на выявлении заболеваний желудочно-кишечного тракта. В случае наличия гастроэнтерологической патологии рекомендуется исследование кишечного микробиоценоза.

2. В случае выявления дисбиоза влагалища у беременных целесообразно исследование кишечной микрофлоры.

3. С целью оценки влагалищной и кишечной микрофлоры на этапе прегравидарной подготовки или во время беременности оптимальным является метод ПЦР в режиме реального времени, который имеет преимущество в скорости получения результата и диагностической значимости для выявления дисбиоза, позволяя оценить качественную и количественную составляющую микробиома.

4. У беременных с дисбиозом влагалища и факторами риска дисбактериоза кишечника (в том числе наличие хронических заболеваний ЖКТ) коррекция дисбиотических нарушений кишечника может осуществляться без микробиологической верификации кишечного дисбактериоза.

5. У женщин с повторными репродуктивными потерями в анамнезе, в случае исключения основных причин невынашивания беременности, целесообразно исследование микробиоценоза кишечника с целью исключения дисбактериоза.

6. Выявление у беременных умеренного и тяжелого дисбактериоза кишечника является показанием для консультации гастроэнтеролога с целью назначения соответствующей терапии.

СПИСОК НАУЧНЫХ ТРУДОВ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Безменко, А.А. Дисбактериоз кишечника — фактор риска или непосредственная причина невынашивания беременности? / А.А. Безменко, Н.Д. Кислицына // Журнал акушерства и женских болезней. — 2018. — Т.67, №2. — С. 70–78. doi: 10.17816/JOWD 67270-78
2. Безменко, А.А. Дисбактериоз кишечника у женщин на ранних сроках беременности / А.А. Безменко, А.А. Шмидт, Н.Д. Садовая // Журнал акушерства и женских болезней. — 2019. — Т. 68, № 5. — С. 11–18. doi: 10.17816/JOWD68 511-18
3. Безменко, А.А. Состояние микробиоценозов влагалища и кишечника у беременных / А.А. Безменко, Н.Д. Садовая // Журнал акушерства и женских болезней. — 2019. — Т. 68, № 6. — С. 29–36. doi: 10.17816/JOWD68629-36
4. Безменко, А.А. Оценка состояния кишечного и влагалищного биоценозов у женщин на ранних сроках беременности / А.А. Безменко, Н.Д. Садовая // Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста. Материалы V Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов. — Рязань, 2019. — С.28-30.

5. Безменко, А.А. Особенности цитокинового профиля у беременных с угрозой самопроизвольного выкидыша на фоне дисбиоза кишечника / А.А. Безменко, Н.Д. Садовая, М.Е. Мешкова, Е.А. Малахова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2021. – Т. 70. № 1. – С. 51–58. doi: 10.17816/JOWD48554
6. Безменко, А.А. Роль метаболической эндотоксинемии в невынашивании беременности/ А.А. Безменко, Н.Д. Садовая // Материалы XV Международного конгресса по репродуктивной медицине – Москва, 2021. – С.22.
7. Садовая, Н.Д. Влияние уровня про- и противовоспалительных цитокинов на течение беременности / Н.Д. Садовая, А.А. Безменко // Материалы XV Международного конгресса по репродуктивной медицине – Москва, 2021. – С.63.
8. Безменко, А.А. Цитокиновый профиль у беременных с угрозой самопроизвольного выкидыша и его зависимость от уровня эндотоксинемии / А.А. Безменко, Н.Д. Садовая, М.Е. Мешкова, Е.А. Малахова // Известия Российской Военно-медицинской академии. – 2021. – Т.40, №S1-2. – С.11-19
9. Безменко, А.А. Дисбактериоз кишечника во время беременности: норма или патология? / А.А. Безменко, Н.Д. Садовая // Журнал акушерства и женских болезней. – 2021. – Т. 70, №6. – С. 5-12. doi: 10.17816/JOWD70592

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИЛ – интерлейкин
НБ – невынашивание беременности
ПЦР – полимеразная цепная реакция
УПМ – условно-патогенная микрофлора
Th1,2 – Т-хелперы 1 и 2 типа