

На правах рукописи

Винникова Симона Викторовна

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

3.1.4 – Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2023

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

Научный руководитель:

Рухляда Николай Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава РФ.

Научный консультант:

Луфт Валерий Матвеевич – доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории клинического питания ГБУ СПб НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе.

Официальные оппоненты:

Кира Евгений Федорович – заслуженный деятель наук РФ, заслуженный врач РФ, академик РАЕН, президент РАГИН, доктор медицинских наук профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии медицинской академии АО «Группа компаний «МЕДСИ».

Ришук Сергей Владимирович - доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии имени С.Н. Давыдова ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России.

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

Защита диссертации состоится «__» _____ 2023 г. в __ часов на заседании диссертационного совета 99.2.037.02 при ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России по адресу: 197022, Санкт-Петербург, ул. Толстого 6-8.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России и на сайте www.1spbgmu.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета доктор медицинских наук

Молчанов Олег Леонидович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования и степень разработанности темы. По данным ВОЗ в структуре материнской смертности инфицированные выкидыши встречаются от 7,9% до 14,9% случаев [Ganatra V. et al., 2016; Gerdts C. et al., 2015]. В 15,0% случаев они происходят на ранних сроках, а в 66,0% на поздних сроках беременности [Lagier J. C. et al., 2017; AlSarray S. A. et al., 2019]. Несостоявшийся выкидыш диагностируют в 8,0 – 28,6% случаев [Меньшенина Т. А. и др., 2012; Новиков Е. И. и др., 2015].

Ведущей причиной развития данных осложнений на сроках более 16 недель в 55,5% случаев являются урогенитальные инфекционные заболевания [Журавлева В. И. и др., 2015; Lagier J. C. et al., 2017].

Дисбиозы влагалища выявляют у 37,0-50,1%, а по другим данным у 72,0-75,6% беременных [Зайдиева З. С. и др., 2020; Безменко А. А. и др., 2019]. В 50,0-71,0% случаев у беременных женщин с дисбиотическими нарушениями со стороны влагалища диагностируют и дисбактериоз кишечника [Жук С. И. и др., 2017; Рахматуллаева М. М., 2018].

При вагинальных дисбиозах в урогенитальном тракте обнаруживают повышенное содержание (до 85,0%) таких кишечных микроорганизмов, как Eubacterium, Enterococcus, Bacteroides, Clostridium, Fusobacterium, Escherichia, Peptostreptococcus, Enterococcus и др., на фоне одновременного снижения (от 64,0 до 90,0%) в вагинальной и кишечной микрофлоре Bifidobacterium, Lactobacillus и Propionibacterium [Баранов И. И. и др., 2018; Купина А. Д. и др., 2021].

Эффективность лечения подобных нарушений у женщин репродуктивного возраста в значительной мере зависит не только от устранения нарушений микробиологического статуса со стороны влагалища, но и от его коррекции со стороны кишечника [Баранов И. И. и др., 2018; Ко J. S., 2013].

В литературе приводятся данные, что применение при дисбиозах влагалища двухэтапной схемы с использованием антибактериальных препаратов и интравагинальной пробиотикотерапии приносит положительные результаты в 80,0-83,0% случаев, а при пероральном приеме в 87,0% [Честнова Т. В. и др., 2021; Brown R.G. et al., 2018].

Метабиотики быстрее абсорбируются, расщепляются и распространяются по организму, и быстрее выводятся из него. Нормализация акта дефекации наблюдалось у 81,0%, а консистенции стула – 90,4% пациентов. Абдоминальные боли прошли у 76,1% пациентов. Препарат обладает минимумом нежелательных эффектов и безопасен в применении у кормящих и беременных женщин [Старовойтова С. А. и др., 2020; Яковенко Э. П. и др., 2018].

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

Задачи исследования:

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

Научная новизна

1. Впервые у женщин с инфицированным выкидышем и неразвивающейся беременностью проведен одновременный расширенный углубленный анализ состояния влагалищной и кишечной микробиоты.
2. Предложен и апробирован оригинальный способ диагностики микрофлоры влагалища и кишечника (Патент № 2742110 С1 РФ от 02.02.2021 «Способ диагностики состояния микрофлоры влагалища и кишечника у женщин с осложненной беременностью» // Н. Н. Рухляда, С. В. Винникова).
3. Выявлены распространённость, основной спектр и корреляционная взаимосвязь нарушений влагалищной и кишечной микробиоты с осложнённым течением беременности.
4. Впервые разработаны и апробированы эффективные методы одновременной коррекции нарушенной влагалищной и кишечной микробиоты путём комбинированного применения про-, пре- и метабиотиков, способствующих нормализации микробиоценоза.

Теоретическая и практическая значимость работы

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

Выявлены особенности клинического течения инфицированного выкидыша и неразвивающейся беременности в зависимости от выраженности нарушений микробиоценоза влагалища и толстой кишки, выявляемыми методами полимеразной цепной реакциями «Фемофлор-16» и «Колонофлор-16».

Научно обоснована необходимость комплексного обследования женщин на ранних сроках беременности для определения количественного и качественного состава условно-патогенной кишечной и влагалищной микробиоты.

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

Выявлено, что комбинированное применение про-, пре- и метабиотиков у данной категории больных сопровождается достоверным уменьшением клинических и лабораторных проявлений дисбиозов влагалища и толстой кишки,

что способствует улучшению эффективности, оказываемой специализированной медицинской помощи.

Методология и материалы исследования

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

В исследовании участвовали 140 женщин репродуктивного возраста, находящиеся в возрастном интервале от 20 до 45 лет (средний возраст $32,6 \pm 6,14$ лет), которые были разделены на три группы (две группы исследовательские и одна контрольная).

В начале исследования всем группам был проведен анализ состояния влагалищной и кишечной флоры с помощью методов полимеразно-цепных реакций в режиме реального времени.

Первую группу исследования (группа I) составили 50 пациенток с осложненной беременностью, которые получали лечение в соответствии с протоколами клинических рекомендаций.

Во вторую группу исследования (группа II) были включены 50 пациенток с осложненной беременностью, которым была выполнена коррекция лечения с учетом влагалищной и кишечной микрофлоры. Данную группу подразделяли на две подгруппы – IIА и IIВ.

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

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

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

Критериями не включения были: онкологические заболевания желудочно-кишечного тракта и репродуктивной системы; тяжелые нарушения со стороны печени и почек; пациентки инфицированные *T. pallidum*, *T. vaginalis*, *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, ВИЧ, гепатитами В, С; кровотечения неясной этиологии из влагалища; невозможность приема препаратов внутрь; воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, дивертикулит) и органов малого таза; гиперчувствительность к назначаемым препаратам; тяжелые соматические заболевания в острой стадии и в стадии декомпенсации.

Всем пациенткам, вошедшим в исследование, выполнялся глубокий анализ субъективных симптомов и данных анамнеза.

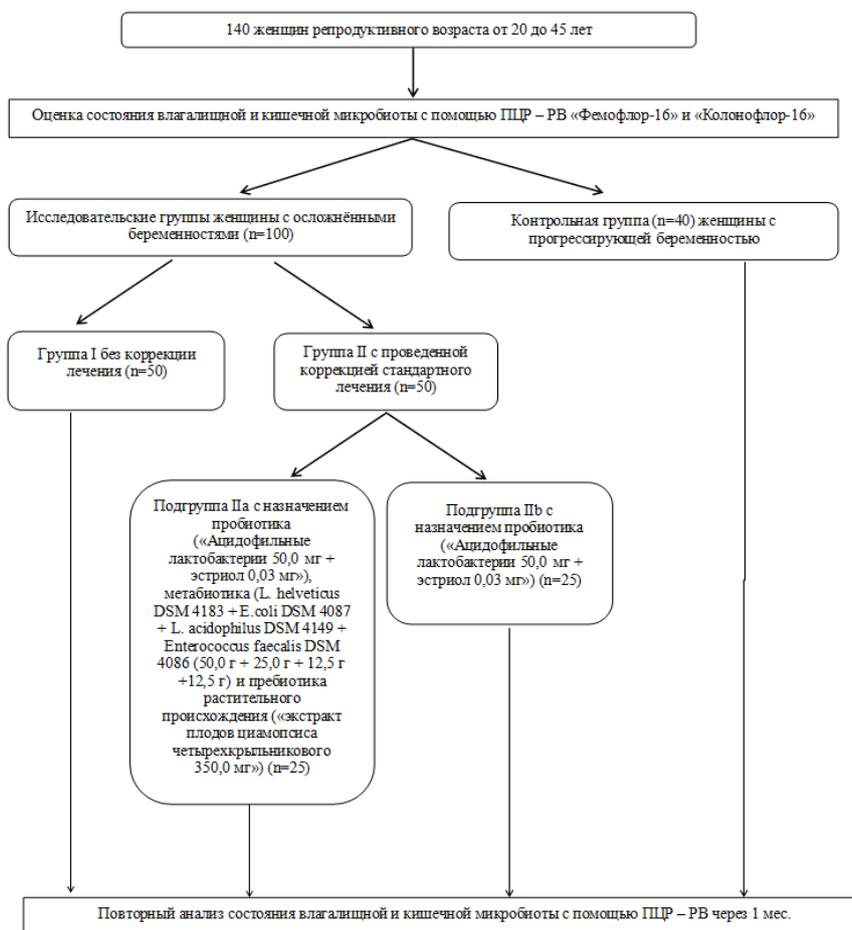


Рисунок 1 – Дизайн исследования.

При оценке жалоб особое внимание уделяли на наличие тянущих болей внизу живота, кровянистых выделений из половых путей, субфебрильной (37,5-38,0°C) или фебрильной лихорадки (выше 38,0°C), тошноты, рвоты и головокружения. Со стороны урогенитального тракта оценивали характер и объем выделений из половых путей, присутствие зуда и жжения в области наружных половых органов и изменения их цвета.

Со стороны желудочно-кишечного тракта обращали внимание на снижение аппетита и массы тела, наличие запоров/диареи, болей или дискомфорта в области живота, отрыжки, изжоги, вздутия живота, неоднородности окраски каловых масс, кожных аллергических реакций (сыпь, зуд) и симптомов гиповитаминоза (ломкость и выпадение волос, сухость кожных покровов, шелушение губ, трещины на углах рта).

Из анамнестических данных учитывались аллергические реакции на лекарственные препараты и наличие сопутствующих заболеваний со стороны желудочно-кишечного тракта. Проводилась определение индекса массы тела и оценка репродуктивной функции (количество беременностей/родов, выкидышей, аборт, неразвивающихся беременностей), наличие гинекологических заболеваний.

Проводился объективный осмотр наружных половых органов, уделялось

внимание оценке состояния слизистой вульвы, стенок влагалища, нижней части шейки матки и ее наружного зева (в зеркалах Куско), наличию, характеру и объему выделений.

Методы лабораторного обследования включали клинический анализ крови, качественный и количественный анализ микробиоты влагалища и толстой кишки с использованием методов полимеразно-цепных реакций в режиме реального времени.

Молекулярно-генетические исследования методами полимеразно-цепными реакциями в режиме «реального времени» (real-time) использовали с целью детекции дезоксирибонуклеиновых кислот УПМ урогенитального тракта (*Lactobacillus* spp., *Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealyticum*, *Gardnerella vaginalis*/ *Prevotella bivia*/ *Porphyromonas* spp., *Enterobacterium* spp., *Eubacterium* spp., *Atopobium vaginae*, *Leptotrichia* spp./ *Sneathia* spp./ *Fusobacterium* spp., *Megasphaera* spp./ *Veillonella* spp./ *Dialister* spp., *Lachnobacterium* spp./ *Clostridium* spp., *Streptococcus* spp., *Mycoplasma hominis*, *Staphylococcus* spp., *Mobiluncus* spp./ *Corynebacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Candida* spp.), для обнаружения дезоксирибонуклеиновых кислот патогенных (*E.coli* enteropathogenic, *Shigella* spp., *Salmonella* spp.) и условно-патогенных микроорганизмов толстой кишки (*Bifidobacterium* spp., *Faecalibacterium prausnitzii*, *E. coli*, *Lactobacillus* spp., *Bacteroides* spp., *Enterococcus* spp., *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Enterobacter* spp., *Akkermansia muciniphila*, *Proteus vulgaris/mirabilis*, *Candida* spp., *Citrobacter* spp., *Parvimonas micra*, *Fusobacterium nucleatum*). Далее проводили оценку количественного и качественного состава микробиоты этих зон.

На этапе выделения дезоксирибонуклеиновых кислот (ДНК) микроорганизмов из образцов урогенитальных соскобов использовался набор реагентов «ФЕМОФЛОР®16» (Рег. уд. № ФСР 2009/04663 от 07.07.2016), а для выявления содержимого дистальных отделов толстой кишки применяли «КОЛОНОФЛОР®16» (Рег. уд. № РЗН 2019/9479).

Материал для исследования состояния влагалищной микробиоты отбирали до проведения бимануального исследования. Забор материала из влагалища осуществляли рабочей частью зонда-тампона вращательным движением проводили по поверхностям бокового и заднего нижнего свода влагалища, максимально собирая отделяемое. Рабочую часть зонда опускали в эппендорф объемом 1,5 мл с 0,5 мл специальной транспортной среды и обламывали, оставляя зонд в пробирке. Пробирку плотно закрывали крышкой и маркировали.

Кишечную микробиоту исследовали через фекальные образцы. Образцы фекалий массой 1,0-3,0 г помещали в стерильные пластиковые контейнеры.

Все женщины, вошедшие в исследование, подписали добровольное информированное письменное согласие, соответствующее нормативным требованиям и этическим принципам, заложенным Всемирной Медицинской Ассоциации последнего пересмотра в Хельсинской декларации (Форталеза, Бразилия, 2013 г) и основами законодательства Российской Федерации «Об охране

здоровья граждан, правил проведения клинической практики в РФ», (приказ Росздравнадзора № 2325-Пр/06 от 17.10.06 г; приказ МЗ РФ № 266 от 19.07.03 г). Исследование одобрено локальным комитетом по этике при Санкт-Петербургском государственном педиатрическом медицинском университете (выписка из протокола заседания этического комитета №1/2 от 11.01.2021 г).

Статистические методы исследования

Полученные результаты были сгруппированы и занесены в таблицы MS Excel, обработаны методами вариационной статистики с использованием пакетов прикладных программ «SPSS for Windows 23.0» и «Statistica for Windows 6.0». Обработка данных лабораторных и клинических исследований в малых выборках выполнялась с расчётом среднеарифметических значений и их ошибки по таблице Стьюдента. Непараметрический критерий Манна-Уитни применяли для выявления достоверно значимых различий между выборками, а с помощью парного критерия *t* и непараметрического критерия Вилконсона оценивали достоверность динамики показателей. Для небольших выборок с целью обнаружения различий между качественными показателями использовали точный критерий Фишера. Достоверными статистически различия считались при $p \leq 0,05$.

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

Основные положения, выносимые на защиту

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

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

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

Апробация результатов исследования и внедрение в практику

По теме настоящего исследования получен патент на изобретение (Патент №

2742110 С1 РФ от 02.02.2021 «Способ диагностики состояния микрофлоры влагалища и кишечника у женщин с осложненной беременностью» // Н. Н. Рухляда, С. В. Винникова).

Апробация диссертационной работы состоялась на научной конференции сотрудников кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России 23 мая 2022 г, протокол № 10.

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

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

Личный вклад автора в исследование. Диссертация является результатом исследований, проведенных в период с 2019 по 2022 гг. Автор совместно с научным руководителем разработали тему, дизайн и задачи исследования. Соискателем самостоятельно выполнен анализ зарубежных и отечественных литературных данных, а также разработан алгоритм проведенного исследования. Все этапы исследования проходили при непосредственном участии диссертанта. Им были проведены осмотры и отборы пациентов согласно критериям включения, собраны и систематизированы их жалобы и полученные от них данные анамнеза. Самостоятельно осуществлено клиническое обследование отобранных пациентов, их дальнейшее ведение с заполнением первичной документации, организацией клинического контроля, оценкой ближайших и отдаленных результатов лечения. Также диссертантом лично был осуществлен отбор проб для проведения лабораторных исследований и проведена статистическая обработка полученных данных. Лично проведен анализ и обобщение всего фактического материала, написаны статьи, составлены презентации и написан текст к выступлениям на конференциях.

Публикации

По теме диссертационной работы опубликовано 16 научных работ, из них 3 в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных результатов диссертационной работы на соискание ученой степени кандидата и доктора наук.

Структура и объём диссертации.

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

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

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

При изучении данных анамнеза особое внимание уделялось внимание на наличие перенесенных в прошлом инфекционно-воспалительных заболеваний урогенитального тракта, а также иным перенесенным акушерско-гинекологическим заболеваниям. Было отмечено, что цервицит с одинаковой частотой был обнаружен в анамнезе в двух исследовательских группах – 46,0% ($p \leq 0,05$). Сальпингоофорит достоверно чаще выявлялся как в группе I у 46,0%, так и у 42,0% группе II по сравнению с контрольной группой ($p \leq 0,05$) (Таблица 1).

Таблица 1 – Гинекологический анамнез женщин, включенных в исследование.

Акушерско-гинекологический анамнез	Группа I (n=50) абс/отн	Группа II (n=50) абс/отн	Контрольная группа (n=40) абс/отн
Цервицит	23/46,0% *	23/46,0% *	5/12,5%
Миома матки	9/18,0%	3/6,0% *	9/22,5%
Сальпингоофорит	23/46,0% *	21/42,0% *	5/12,5%
Киста яичника	2/4,0%	0	1/2,5%
Эндометриоз	2/4,0%	1/2,0%	4/10,0%
Не отягощен	8/16,0%	12/24,0%	6/15,0%

Примечание: *различия достоверны по отношению к показателям в контрольной группе при значениях $p \leq 0,05$.

Анализ акушерского анамнеза выявил, что данная беременность в группах I – 34,0%, ($p \leq 0,05$) и II – 20,0% была второй по счету, по сравнению с группой контроля.

При оценке состояния желудочно-кишечного тракта одинаково часто наблюдались статистически значимые различия в двух исследовательских группах, по сравнению с контрольной. В группах I и II выявляли хронический гастрит у 36,0%, хронический панкреатит – 18,0% и хронический холецистит – 14,0% ($p \leq 0,05$). При этом в группе I хронический гастроуденит был выявлен у 26,0%, в группе II у 30,0% пациенток ($p \leq 0,05$) (Таблица 2).

Таблица 2 - Распределение женщин, включенных в исследование, по соматической патологии со стороны желудочно-кишечного тракта.

Соматический анамнез со стороны желудочно-кишечного тракта	Группа I (n=50) абс/отн	Группа II (n=50) абс/отн	Контрольная группа (n=40) абс/отн
Хронический гастродуоденит	13/26,0%*	15/30,0%*	1/2,5%
Хронический гастрит	18/36,0%*	18/36,0%*	7/17,5%
Хронический панкреатит	9/18,0%*	9/18,0%*	1/2,5%
Хронический холецистит	7/14,0%*	7/14,0%*	1/2,5%
Дискинезия желчевыводящих путей	6/12,0%*	5/10,0%*	0
Не отягощен	14/28,0%	17/34,0%	12/30,0%

Примечание: * различия достоверны по отношению к показателям в контрольной группе при значениях $p \leq 0,05$.

При оценке субъективных симптомов было установлено, что статистически большее число пациенток в группах I и II ($p < 0,05$) имели жалобы на выделения из половых путей (78,0% и 60,0%, соответственно). В группе I они были преимущественно обильными – 48,0%, желто-белого цвета – 38,0%, с «рыбным» запахом – 16,0%. Во II и контрольной группах по объему влагалищные выделения были скудными у 40,0% и 47,5% ($p \leq 0,05$), соответственно. По цвету выделений значимых различий не выявлено. В контрольной группе у 80,0% запах выделений отсутствовал, в то время как в группе II отмечали наличие «рыбного» запаха – 16,0% ($p \leq 0,05$).

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

Визуально провести достоверную оценку состояние влагалища и выходящих из него выделений в группах I и II на наличие воспаления не представлялось возможным в связи с присутствием клинической картины инфицированного выкидыша и прерывания неразвивающейся беременности.

В процессе исследования была выполнена оценка некоторых клинических показателей крови, которые указывали на наличие воспаления. В результате было выявлено, что в сравниваемых группах имел место умеренный лейкоцитоз ($9,1-20,0 \times 10^9/\text{л}$). Так он наблюдался у 76,0% пациенток ($p \leq 0,05$) первой группы, а группе II и группе контроля у 68,0% и 50,0% пациенток, соответственно. С-реактивный белок больше 5,1 мг/л наблюдался у 78,0% женщин первой группы, а во второй у 90,0% ($p \leq 0,05$). Скорость оседания эритроцитов была увеличена в группах I и II у 62,0% и 56,0% пациенток, соответственно.

При оценке состояния вагинальной микрофлоры в I и II исследовательских

группах чаще выявляли дисбиозы влагалища (74,0% и 76,0%, соответственно) $p \leq 0,05$. В основном выявлялись выраженные анаэробные дисбиозы (30,0% и 28,0%, соответственно) ($p \leq 0,05$). В контрольной группе выявляли преимущественно нормоценоз – 57,5% $p \leq 0,05$, а именно абсолютный – 40,0% $p \leq 0,05$.

Анализ результатов полимеразно-цепных реакций в режиме реального времени «Фемофлор-16» выявил разнообразие спектра УПМ в диагностически значимых титрах у пациенток обеих групп. Однако, следует отметить, что в группах I и II, по сравнению с контрольной, в высоких титрах ($> 10^4$ ГЭ/мл) обнаруживали *Streptococcus* spp. – 24,0% и 34,0% ($p \leq 0,05$); *Lachnobacterium* spp., *Clostridium* spp. – 34,0% и 40,0% ($p \leq 0,05$); *Megasphaera* spp., *Veillonella* spp., *Dialister* spp. – 48,0% и 60,0% ($p \leq 0,05$).

Eubacterium spp. – 66,0%; *Porphyromonas* spp., *G. vaginalis*, *P. bivia* – 48,0% и *Peptostreptococcus* spp. – 40,0% $p \leq 0,05$ в высоких диагностических титрах обнаруживали в первой группе, в отличие от контрольной.

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

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

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

В группе I статистически чаще ($p \leq 0,05$) *Escherichia coli* enteropathogenic в высоком диагностическом титре, определяли у 12,0% ($> 10^4$ ГЭ/мл), а в низком *Staphylococcus aureus* у 54,0% пациентов ($< 10^4$ ГЭ/мл), в отличие от второй группы.

Достоверно чаще в группах I и II, чем в контрольной, в высоком диагностическом титре выявлены *Proteus vulgaris* / *Proteus mirabilis* (30,0% и 42,0%, соответственно) $p \leq 0,05$; *Citrobacter* spp. / *Enterobacter* spp. (54,0% и 66,0%, соответственно) $p \leq 0,05$; *Clostridium difficile* (32,0% и 38,0%, соответственно) $p \leq 0,05$; *Clostridium perfringens* (36,0% и 40,0%, соответственно) $p \leq 0,05$ и *Staphylococcus aureus* (46,0% и 26,0%, соответственно) $p \leq 0,05$.

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

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

основном нормоценоз – 37,5% (Таблица 3).

Таблица 3 – Состояния биоценозов влагалища и толстой кишки.

Состояния микробиоты влагалища и толстой кишки	Группа I (n=50) абс/отн	Группа II (n=50) абс/отн	Контрольная группа (n=40) абс/отн
Нормоценоз влагалища и толстой кишки	9/18,0%*	9/18,0%*	19/47,5%
Дисбиоз влагалища и толстой кишки	22/44,0%*	24/48,0%*	9/22,5%
Нормоценоз влагалища и дисбиоз толстой кишки	4/8,0%	3/6,0%	4/10,0%
Дисбиоз влагалища и нормоценоз толстой кишки	15/30,0%	14/28,0%	8/20,0%

Примечание: * различия достоверны по отношению к показателям в контрольной группе при значениях $p \leq 0,05$.

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

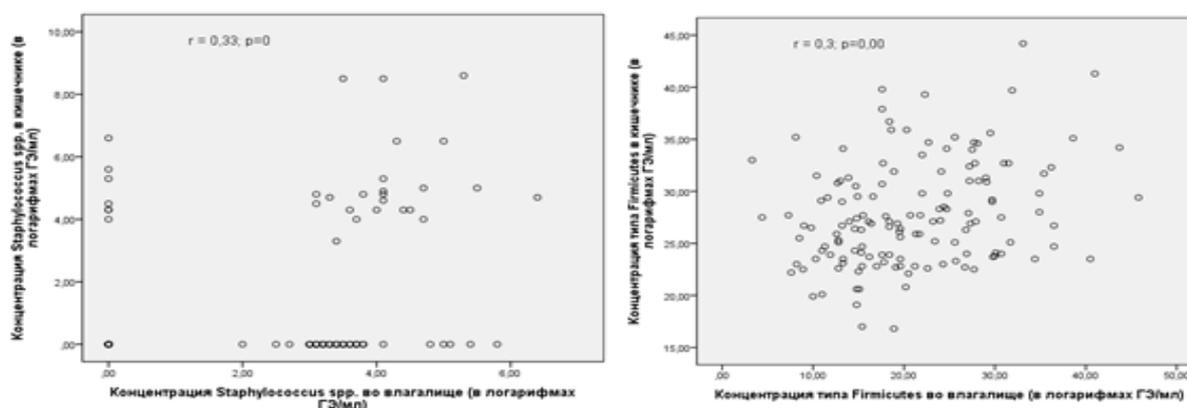


Рисунок 2 – Корреляция результатов измерений концентраций *Staphylococcus* spp. и типа Firmicutes во влагалище и толстой кишке в исследуемых группах.

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

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

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

Также женщинам подгруппы IIА с дисбиозами кишечника и без, с целью лечения и профилактики применяли комплексные биотические препараты, а именно метабиотик (*L. helveticus* DSM 4183 + *E. coli* DSM 4087 + *L. acidophilus* DSM 4149 + *Enterococcus faecalis* DSM 4086 (50,0 г + 25,0 г + 12,5 г + 12,5 г)) и пребиотик растительного происхождения («Экстракт плодов циамопсиса четырехкрыльникового» 350,0 мг). *L. helveticus* DSM 4183 + *E. coli* DSM 4087 + *L. acidophilus* DSM 4149 + *Enterococcus faecalis* DSM 4086 (50,0 г + 25,0 г + 12,5 г + 12,5 г) назначали в дозировке по 40 капель три раза в день в течение 14 дней с первого дня лечения, с 15 дня «Экстракт плодов циамопсиса четырехкрыльникового» 350,0 мг по 1 мерной ложке один раз в день – 14 дней.

В группе I (n=50) и в контрольной (n=40) лечение дисбиозов влагалища проводилось в соответствии с протоколом клинических рекомендаций по диагностике и лечению заболеваний, связанных с патологическими выделениями из половых путей. Пациенткам назначалось комбинированное лечение антимикробными препаратами «Нифурател» + «Нистатин» (500,0 мг + 200 тыс. МЕ) по 1 вагинальной свече на ночь длительностью восемь дней.

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

После проведенной терапии через 1 месяц только у одной пациентки отмечались жалобы со стороны урогенитального тракта на выделения из половых путей в подгруппе IIА ($p \leq 0,05$). При этом другие жалобы со стороны урогенитального тракта не отмечались. Однако, в подгруппе IIВ у трех пациенток ($p \leq 0,05$) спустя 1 месяц сохранялись жалобы на выделения. Как после терапии, так и через 1 месяц больными отмечался запах из половых путей (8,0% и 12,0%, соответственно) ($p \leq 0,05$), при этом с одинаковой частотой наблюдались зуд – 8,0% ($p \leq 0,05$) и дизурические расстройства – 4,0% ($p \leq 0,05$).

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

В группах I, IIВ и группе контроля в связи с отсутствием коррекции лечения со стороны ЖКТ, значимой положительной динамики со стороны жалоб не

наблюдалась. В группе I через 1 месяц выявлен рост числа больных, предъявляющих жалобы на боли в животе – 24,0% ($p \leq 0,05$), изжогу – 38,0% ($p \leq 0,05$), кожные аллергические реакции – 22,0% ($p \leq 0,05$), диарею – 28,0% ($p \leq 0,05$) с одинаковой частотой до двух и четырех раз сутки – 14,0%, неоднородную окраску каловых масс – 46,0% ($p \leq 0,05$). При этом снижение массы наблюдается у 14,0% ($p \leq 0,05$) до 5,0 кг – 8,0%.

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

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

Анализ полученных данных показал, что у женщин подгрупп ПА и ПВ как после лечения, так и спустя месяц количество выделений стали преимущественно скудными (100,0% и 84,0%, 92,0% и 92,0%, соответственно), гомогенной консистенции (100,0% и 100,0%, 88,0% и 88,0%, соответственно), белого цвета (48,0% и 36,0%, 36,0% и 52,0%, соответственно) и слизистого характера (52,0% и 40,0%, 60,0% и 32,0%, соответственно) ($p \leq 0,05$). Через 30 дней терапии у абсолютного большинства пациенток достоверно уменьшились гиперемия и отечность слизистой вульвы, лишь в одном случае сохранялась отечность слизистой влагалища в подгруппе ПВ и гиперемия эктоцервикса у двоих в подгруппе ПА и у пяти в подгруппе ПВ ($p \leq 0,05$). Запах выделений присутствовал у двоих в подгруппе ПА и одной женщины из группы ПВ ($p \leq 0,05$).

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

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

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

В сравнении с данными до терапии у абсолютного числа пациенток в

подгруппах ПА и ПВ, отмечалось снижение частоты обнаружения всех УПМ в диагностических значимых титрах, но при этом произошёл их рост в низких титрах: Clostridium spp., Lachnobacterium spp. (80,0% и 92,0%, соответственно) $p \leq 0,05$; Peptostreptococcus spp. (92,0% и 80,0%, соответственно) $p \leq 0,05$; Staphylococcus spp. (96,0% и 100,0%, соответственно) $p \leq 0,05$; P. bivia, G.vaginalis, Porphyromonas spp. (с одинаковой частотой в двух группах 88,0%) $p \leq 0,05$; Veillonella spp., Megasphaera spp., Dialister spp. (96% и 64,0%, соответственно) $p \leq 0,05$; Streptococcus spp. (80,0% и 84,0%, соответственно) $p \leq 0,05$; Eubacterium spp. (с одинаковой частотой в двух группах 76,0%) $p \leq 0,05$; Кроме того, увеличилось количество Lactobacillus spp. (92,0% и 68,0%, соответственно) $p \leq 0,05$.

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

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

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



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

Однако, коррекция микробиотических нарушений только со стороны урогенитального тракта с помощью монобиотического препарата и КАП, не привело к улучшению состояния толстой кишки. Жалобы сохранялись у 60,0% женщин и у 48,0% не наблюдалась положительная динамика в изменении состава микрофлоры кишечника $p \leq 0,05$.

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

ВЫВОДЫ

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

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

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

4. Высокую клинико-лабораторную эффективность показало применение комплексной терапии в подгруппе ПА, а именно комбинированных биотических препаратов (*L. helveticus* DSM 4183 + *E.coli* DSM 4087 + *L. acidophilus* DSM 4149 + *Enterococcus faecalis* DSM 4086 (50,0 г + 25,0 г + 12,5 г + 12,5 г), «Экстракт плодов циамопсиса четырехкрыльничкового» 350,0 мг и «Ацидофильные лактобактерии 50,0 мг + Эстриол 0,03 мг») и комбинации antimicrobных препаратов («Нифурател» + «Нистатин» (500,0 мг + 200 тыс. ME)). После проведенной терапии субъективные симптомы со стороны урогенитального и желудочно-кишечного трактов отсутствовали у 96,0% и 84,0% $p \leq 0,05$, клинической симптоматики не было у 84,0% $p \leq 0,05$ и нормализация микробиоты влагалища и толстой кишки наблюдалась у 92,0% и 100,0% $p \leq 0,05$ пациенток.

5. Применение в качестве лечения только antimicrobного препарата широкого спектра действия не привело к выраженной положительной динамике, в

сравнении с данными подгруппы ПА. Субъективных симптомов со стороны урогенитального и желудочно-кишечного трактов не было у 72,0% и 54,0% пациентов, соответственно $p \leq 0,05$; клинические проявления прошли у 50,0% пациенток $p \leq 0,05$; стабилизация микробиотического состава толстой кишки и влагалища выявили у 52,0% и 50,0% пациенток, соответственно $p \leq 0,05$.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При обследовании больных в группе высокого риска невынашивания беременности, врачам женской консультации рекомендуется использовать ПЦР – РВ «Фемофлор-16» и «Колонофлор-16» для своевременного выявления в короткие сроки нарушений качественного и количественного состава вагинальной и кишечной микробиоты.

2. При обнаружении условно-патогенных микроорганизмов в высоких диагностических титрах в толстой кишке и во влагалище ($> 10^4$ ГЭ/мл) у женщин с осложненной и прогрессирующей беременностью целесообразно назначение комплексной терапии с последовательным назначением комбинированного лечения с использованием антимикробных препаратов («Нистатин 200 тыс. МЕ + Нифурател 500,0 мг») по 1 вагинальной свече на ночь длительностью восемь дней и с девятого дня пробиотик («Ацидофильные лактобактерии 50,0 мг + Эстриол 0,03 мг») по 1 вагинальной таблетке на ночь в течение 12 дней в комплексе с назначением метабиотика, содержащего водные субстраты продуктов обмена веществ УПМ (*L. helveticus* DSM 4183 50,0 г + *E.coli* DSM 4087 25,0 г + *L. acidophilus* DSM 4149 12,5 г + *Enterococcus faecalis* DSM 4086 12,5 г) по 40 капель три раза в день (14 дней), и с 15 дня пребиотика растительного происхождения («Экстракт плодов циамопсиса четырехкрыльничкового 350,0 мг») по 1 мерной ложке один раз в день в течение 14 дней.

3. С целью профилактики развития дисбиозов влагалища и толстой кишки для предотвращения возникновения осложненного течения беременности в I триместре беременности рекомендуется назначать пробиотик («Ацидофильные лактобактерии 50,0 мг + Эстриол 0,03 мг») по 1 вагинальной таблетке на ночь в течение 12 дней, одновременно с комплексным метабиотиком (*L. helveticus* DSM 4183 50,0 г + *E.coli* DSM 4087 25,0 г + *L. acidophilus* DSM 4149 12,5 г + *Enterococcus faecalis* DSM 4086 12,5 г) в дозировке 40 капель три раза в день в течение 14 дней, с 15 дня пребиотик растительного происхождения («Экстракт плодов циамопсиса четырехкрыльничкового 350,0 мг») по 1 мерной ложке один раз в день - 14 дней.

4. В локальные клинические рекомендации необходимо включить комбинированное применение биотических препаратов для улучшения репродуктивного потенциала женщин.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ

ДИССЕРТАЦИИ

1. Винникова, С. В. Некоторые этико-медицинские аспекты предотвращения повторной гибели плодного яйца у женщин

репродуктивного возраста / Н. Н. Рухляда, С. В. Винникова, Л. Ш. Цечоева // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2020. – № 11. – С. 188-194. – DOI 10.37882/2223-2966.2020.11.29.

2. Винникова, С. В. Качественный и количественный состав микробиоты урогенитального тракта при инфицированном выкидыше / Н. Н. Рухляда, С. В. Винникова, Л. Ш. Цечоева // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2021. – № 1. – С. 204-209. – DOI 10.37882/2223-2966.2021.01.27.

3. Винникова, С. В. Особенности течения беременности и родов у женщин с неразвивающейся беременностью и хроническим цервицитом в анамнезе / Е. И. Новиков, Е. В. Фредерикс, Е. А. Гринь, С. В. Винникова // Вятский медицинский вестник. – 2022. – № 3(75). – С. 24-28.

4. Винникова, С. В. Патент № 2742110 С1 Российская Федерация, МПК А61В 5/00, G01N 33/48. Способ диагностики состояния микрофлоры влагалища и кишечника у женщин с осложненной беременностью: № 2020111604: заявл. 19.03.2020: опубл. 02.02.2021 / Н. Н. Рухляда, С. В. Винникова, Л. Ш. Цечоева, В. М. Луфт; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России).

5. Винникова, С. В. Влияние влагалищной и кишечной микробиоты на развитие инфицированного выкидыша / С. В. Винникова, Л. Ш. Цечоева, С. А. Доронин // Тезисы VIII Общероссийского конференц-марафона «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству», Санкт-Петербург, 10–12 февраля 2022 года. – Москва: Редакция журнала StatusPraesens, 2022. – С. 11-12.

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

7. Винникова, С. В. Этико-медицинские аспекты процессов предотвращения повторной гибели плодного яйца у женщин репродуктивного возраста/ С. В. Винникова, Л. Ш. Цечоева //Сборник тезисов докладов конгресса молодых ученых. Электронное издание. - [2020, электронный ресурс]. - Режим доступа: ссылка на страницу с тезисом, своб. <https://kmu.itmo.ru/digests/article/3549>

8. Винникова, С. В. Влагалищная и кишечная микробиота женщин с неразвивающейся беременностью до и после проведенной коррекции / С. В. Винникова, Л. Ш. Цечоева, С. А. Доронин [и др.] // Тезисы VIII Общероссийского конференц-марафона «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к

здоровому материнству и детству», Санкт-Петербург, 10–12 февраля 2022 года. – Москва: Редакция журнала StatusPraesens, 2022. – С. 12-13.

9. Винникова, С. В. Этиологическая диагностика неразвивающейся беременности I триместра / Е. И. Новиков, Л. Ш. Цечоева, Е. И. Сурминов, А. И. Коптелова, С. В. Винникова, Е. А. Гринь // Джанелидзе-ские чтения - 2021 : Сборник научных трудов. Материалы научно-практической конференции, Санкт-Петербург, 16–17 апреля 2021 года. – Санкт-Петербург: Государственное бюджетное учреждение "Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе", 2021. – С. 117-120.

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

11. Винникова, С. В. Значение хронического цервицита и нарушений биоценоза влагалища в этиопатогенезе невынашивания беременности бактериальной этиологии / Е. И. Новиков, С. В. Винникова, А. И. Коптелова [и др.] // Известия Российской военно-медицинской академии. – 2021. – Т. 40. – № S1-2. – С. 119-132.

12. Винникова, С. В. Видовой состав микробиоты влагалища и его роль в поддержании здоровья репродуктивной системы / Л. Ш. Цечоева, С. В. Винникова // Global Reproduction. – 2021. – № S1. – С. 21-30.

13. Винникова, С. В. Особенности состояния влагалищной микробиоты у женщин с неразвивающейся беременностью / С. В. Винникова, Л. Ш. Цечоева // Global Reproduction. – 2021. – № S1. – С. 51-56.

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

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

16. Винникова, С. В. Влияние инфицированного выкидыша на репродуктивное здоровье женщин / С. В. Винникова, Л. Ш. Цечоева // Современные научные исследования: теория, методология, практика: Сборник статей по материалам II - Международной научно-практической конференции, Уфа, 13 марта 2020 года. – Уфа: Общество с ограниченной ответственностью "Научно-издательский центр "Вестник науки", 2020. – С. 242-246.

17. Vinnikova S. V., Vaginal microbiota composition and infection-related miscarriage / N. N. Rukhliada, S. V. Vinnikova, L. S. Tsechoyeva // Global Reproduction. – 2020. – No 3. – P. 5-8.