

На правах рукописи

Воронова Юлия Владимировна

**КОРРЕКЦИЯ БИОЦЕНОЗА ВЛАГАЛИЩА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ
ПРЕДГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск - 2016

Работа выполнена в ГБОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Пестрикова Татьяна Юрьевна доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Кулешов Виталий Михайлович - доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии (педиатрического факультета) ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Новикова Оксана Николаевна - доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «10» июня 2016 года в 11.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.03 при государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте www.ssmu.ru

Автореферат разослан « ___ » _____ 2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Герасимов Александр Владимирович



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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

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

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

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

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

Вагинальный кандидоз (ВК), наравне с БВ, выявляется у 30-40% беременных женщин. По данным Ю.Э. Доброхотовой (2008), при беременности БВ выявляется в 39,8% случаев, а ВК – в 32,2% случаев. Эти патологические состояния влагалища могут стать причиной осложнений беременности, а также благоприятным фоном для развития инфекций, передающихся половым путем (ИППП) (К.Р. Бондаренко, 2014; С.П. Синчихин, 2013; Ю.Э. Доброхотова, 2008).

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

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

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

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

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

Все вышеуказанное явилось основанием для проведения настоящего исследования.

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

Задачи исследования:

1. Определить частоту встречаемости патологии влагалища у женщин при беременности и провести анализ течения гестационного периода и родов у пациенток с БВ.

2. Исследовать структуру биоценоза влагалища у пациенток на этапе предгравидарной подготовки.

3. Обосновать необходимость применения локальной или системной антибактериальной терапии на основании результатов исследования вагинального биотопа с помощью ПЦР в режиме реального времени.

4. Усовершенствовать алгоритм обследования и лечения пациенток при проведении предгравидарной подготовки. Оценить эффективность использования данного алгоритма.

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

При подготовке пациенток к беременности проведено комплексное обследование. Кроме рутинных методов диагностики нами была использована оценка качественного и количественного состава бактериальной флоры в «режиме реального времени». По данным исследования было выявлено, что 14,29% женщин в основной группе не нуждались в терапии нарушений микробиоценоза влагалища.

Доказано, что в структуре микробного пейзажа влагалища у пациенток (при проведении предгравидарной подготовки) преобладала грамотрицательная флора в 41,43% случаев, представители класса Mollicutes (*Ureaplasma urealyticum* в титре $>10^4$ колониеобразующих единиц (КОЕ)/мл) - у 34,29% пациенток, а также грибы рода *Candida* в титре $>10^3$ КОЕ/мл - у

27,14%. Показана роль анаэробных бактерий, в том числе *Atorobium vaginae*, как наиболее часто встречающихся в структуре заболеваний влагалища инфекционного генеза. Изучено влияние представителей класса Mollicutes и грибов рода *Candida* на нарушение микробиоценоза влагалища.

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

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

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

Основные положения, выносимые на защиту:

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

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

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

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

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты проведенных исследований и разработанные на их основании рекомендации внедрены в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Хабаровск), а также в работу женских консультаций №1 и №3 КГБУЗ «Родильный дом №1», женской консультации КГБУЗ «Родильный дом №2» г. Хабаровска.

Апробация диссертации и личное участие автора. Достоверность результатов работы, обоснованность выводов и рекомендаций основывается на достаточном количестве наблюдений, использовании современной аппаратуры и современной обработке статистического материала.

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

Личный вклад автора заключается в разработке идеи, постановке цели и задач научного поиска и непосредственном участии во всех этапах исследования. Участие автора в сборе первичного материала и его обработке – более 90%, обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы – 100%. Все научные результаты, представленные в работе, автором получены лично.

Автор самостоятельно подготовил обзор литературы, определил объем и структуру методов и объемов исследования, оценил результаты обследования, провел математико-статистический анализ данных, изложил полученные результаты, сформулировал выводы и практические рекомендации.

Бактериоскопический, цитологический, бактериологический методы выполнены по общепринятым методикам в лабораториях КГБУЗ Родильного дома № 1 и КГБУЗ «Клинико-диагностический центр» г. Хабаровска.

Кольпоскопия, рН-метрия, аминный тест, кардиотокография (КТГ) выполнены лично автором. Ультразвуковое исследование (УЗИ) и доплерометрия проводились в КГБУЗ «Родильный дом №1» врачом ультразвуковой диагностики.

Обследование пациенток методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР), ПЦР-РВ выполнено совместно с лабораторией «Юнилаб». Набор реагентов Фемофлор 16 (ООО «НПО ДНК-Технология») предназначен для исследования состояния биоценоза урогенитального тракта у женщин методом ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени. Для этого автором проводилось взятие биологического материала из заднебокового свода влагалища стерильным одноразовым зондом в пластиковые пробирки объемом 1,5 мл с 300 мкл стерильного физиологического раствора или в пробирки с реагентом «Проба-Рапид» (ООО «НПО ДНК-Технология»), а также интерпретация результатов.

Полученные данные обобщены, проанализированы и статистически обработаны автором, на основании чего были сформулированы выводы и практические рекомендации.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 5 статей в изданиях, рекомендованных ВАК РФ для освещения основных научных результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата медицинских наук и 5 работ в материалах тезисов всероссийских и международных конгрессов.

Связь работы с научными программами и планами. Данная работа проведена в рамках основного направления научной деятельности кафедры акушерства и гинекологии «Охрана репродуктивного здоровья женщин» и включена в план НИР ГБОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России. № 01201264425 Государственной регистрации – ВНИИЦ.

Структура и объем диссертации. Диссертация построена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, трех глав, обсуждения результатов, общих выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Работа изложена на 155 страницах машинописного текста. Библиография включает 143 отечественных и 53 зарубежных источников. Текст диссертации проиллюстрирован 53 таблицами и 18 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Настоящее исследование носило характер одномоментного клинического аналитического исследования с элементами ретроспективного клинико-anamnestического анализа. Объектом исследования были пациентки, обратившиеся в женскую консультацию Краснофлотского района КГБУЗ «Родильный дом №1» (г. Хабаровск) с 2010 по 2014 гг.

Исследование проводилось в два этапа. Первый этап носил характер ретроспективного исследования. Второй – проспективное динамическое исследование. Распределение этапов исследования на ретроспективный и проспективный было обусловлено, в первую очередь, целью и задачами исследования, для оценки влияния нарушения микробиоценоза влагалища на течение и исход беременности.

Целью проведения **ретроспективного анализа** было изучить влияние БВ на течение и исход беременности, а также оценить эффективность лекарственной терапии БВ во время беременности.

Стандарт обследования и лечения беременных пациенток с БВ проводился в соответствии с приказами МЗРФ № 50 от 10 февраля 2003 года «О совершенствовании акушерско-гинекологической помощи в амбулаторно-поликлинических учреждениях», №808Н от 2 октября 2009 года «Об утверждении порядка оказания акушерско-гинекологической помощи», №572Н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)"» от 1 ноября 2012 года.

Ретроспективно на первом этапе были проанализированы методом сплошной выборки 1550 индивидуальных карт беременных (форма №III/У, утв. Минздравом СССР 04.10.80 №1030) состоявших на диспансерном учете в женской консультации Краснофлотского района (КГБУЗ Родильный дом №1) г. Хабаровска с 2010-2012 гг.

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

Верификация диагноза основывалась на данных анамнеза, жалобах, результатах клинического обследования. Лабораторное обследование включало бактериоскопическое (уретра, цервикальный канал, влагалище), цитологическое, бактериологическое исследование, обследование на ИППП методом ПЦР. Кроме этого, во время беременности проводилось УЗИ в сроках 10-13 недель, 18-21 недели, 32-34 недели, КТГ.

Перспективный анализ. В основу настоящей работы положены клинические наблюдения и результаты обследования 134 пациенток, обратившихся к врачу акушеру-гинекологу для проведения обследования и предгравидарной подготовки. Исследование было проведено на кафедре акушерства и гинекологии (зав. кафедрой – д.м.н., профессор Т. Ю. Пестрикова) Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» МЗ РФ. Клиническая часть работы выполнена на базе женской консультации Краснофлотского района и родильного стационара КГБУЗ «Родильный дом №1». Специальные исследования проведены на базе лаборатории «Юнилаб».

Все исследования проведены с соблюдением этических норм и принципов проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов (Хельсинки, 1964 г.; пересмотр - Шотландия, октябрь 2000 г.) и одобрены комитетом по этике биомедицинских исследований при ГБОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ.

В случайном порядке пациентки были разделены на 2 группы в зависимости от использования методов обследования.

Основную группу (ОГ) составили 70 пациенток в возрасте от 18 до 42 лет, которым помимо общепринятого объема обследования был назначен ПЦР-РВ.

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

В соответствии с целями и задачами диссертационной работы применялись клиничко-анамнестический, бактериоскопический, цитологический, бактериологический методы, рН-метрия, аминный тест, метод качественной ПЦР, исследование вагинального биотопа методом ПЦР-РВ, кольпоскопия. В качестве дополнительных методов использовались УЗИ и КТГ (после наступления беременности у пациенток ОГ и ГС).

Изучалась фертильная функция пациенток обследуемых групп (количество беременностей и их исход), состояние их репродуктивного здоровья, анализировалась гинекологическая и экстрагенитальная заболеваемость.

Микроскопическое исследование отделяемого влагалища и цервикального канала было проведено при окрашивании мазков по Граму. Цитологическое исследование проводили путем взятия материала из цервикального канала с помощью щетки «эндобраш» и окрашивании по Романовскому-Гимзе. Измерение pH вагинального содержимого проводили с использованием универсальной индикаторной бумаги (Lachema). Для проведения аминного теста в каплю вагинального содержимого, нанесенную на предметное стекло вносили равное количество 10% раствора КОН. При положительном аминотесте определялся запах "тухлой рыбы".

Бактериологический метод (тест-системы, посев на 5% кровяной питательный агар и среды накопления) включал качественное и условно количественное выделение и идентификацию микроорганизмов из отделяемого влагалища, с целью определения их чувствительности к антибиотикам. У всех выделенных микробных агентов определяли чувствительность к антибиотикам диско-диффузионным методом.

Выявление исследуемых инфекционных агентов (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum/parvum*) производилось с использованием ПЦР. В работе использованы диагностические сертифицированные наборы, произведенные НПФ «ДНК-технология» (Москва) в соответствии с ТУ 9398-412-46482062-97.

Для исследования состояния биоценоза урогенитального тракта и проведения ПЦР-РВ использовался набор реагентов Фемофлор 16 (ООО «НПО ДНК-Технология»). Фемофлор 16 предназначен для проведения 12 тестов, включая исследование положительных и отрицательных контрольных образцов. Набор выявляет 25 показателей, включая 23 группы микроорганизмов, контроль взятия материала и общей бактериальной массы.

Расширенная кольпоскопия проводилась с использованием кольпоскопа КС-01 «Линза» с использованием проб с 3% уксусной кислотой и 2% раствором Люголя (проба Шиллера).

УЗИ при беременности проводилось в сроки 10-13, 18-21, 32-34 недели с использованием сканера Mindray DC-6 Expert. В ходе анализа оценивалась фетометрия плода, наличие пороков развития и признаков хромосомных аномалий, состояние фетоплацентарного комплекса, доплерометрия, индекс амниотической жидкости.

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

Статистическую обработку полученных данных производили по общепринятым статистическим методам с вычислением средней арифметической (M), среднего квадратичного отклонения (σ), ошибки средней арифметической (m), относительных арифметических (P), ошибок относительных показателей (m). Сравнение параметрических вариантов проводилось на основе критерия Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (m), в том числе с поправкой Бонферроне. Для сравнения

непараметрических признаков использовали критерий соответствия Пирсона. Полученную вероятность корригировали поправкой на правдоподобие. Проверку полученных данных проводили на ПЭВМ с использованием пакета прикладных программ для статистической обработки «Statistica 6.0».

Результаты исследования и их обсуждение

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

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

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

При анализе социальных факторов оценивались возраст пациенток, время сексуального дебюта, семейное положение, образование и род деятельности. В целом, социальный анамнез пациенток обеих групп был идентичен, но в группе I преобладали неработающие женщины (68,78%) ($t=9,38$, $\chi^2=73,92$, $p<0,001$). Вероятно, социальный статус пациенток оказывает влияние на частоту патологии влагалища.

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

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

По данным I и II УЗИ-скринингов различий в обеих группах нами выявлено не было. При проведении III УЗИ-скрининга в группе I достоверно чаще выявлялась патология амниотической жидкости ($t=2,70$, $\chi^2=6,89$, $p<0,01$) и ЗРП ($t=4,58$, $\chi^2=19,05$, $p<0,001$). Отсутствие патологических изменений по данным УЗИ было достоверно выше во II группе - 56,00%, чем в I - 39,89% ($t=3,11$, $\chi^2=9,42$, $p<0,01$).

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

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

Оценивая фетометрические показатели после родов, выявлено преобладание в группе I ЗРП (20,21%), в группе II этот показатель составил 4,00% случаев ($t=4,87$, $\chi^2=16,78$, $p<0,001$). В группе II не было детей с ЗРП II степени, а в группе I у 4,66% пациенток отмечена данная патология (рис. 1).

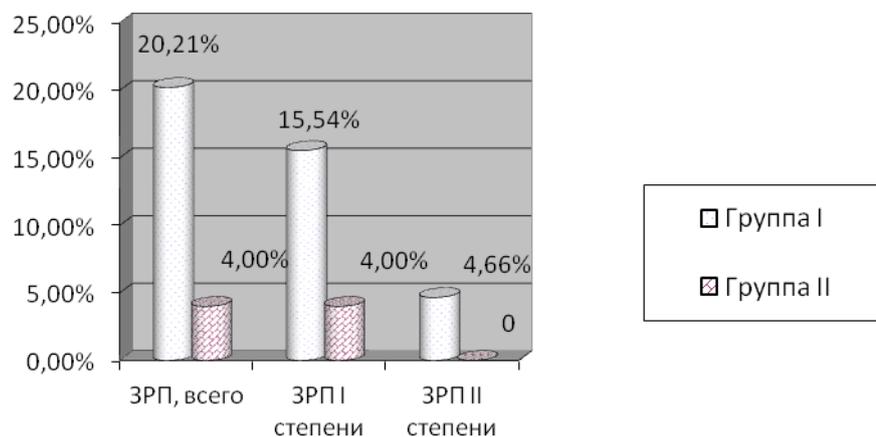


Рис. 1. Частота выявления ЗРП у женщин групп обследования при проведении ретроспективного исследования

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

Таким образом, наличие БВ у беременных женщин необходимо рассматривать как патологию, которая может оказать крайне неблагоприятное влияние на течение беременности и родов. При подтверждении диагноза БВ важно принять адекватные меры для ликвидации патологического процесса [В.В. Муравьева, 2010; Т.Ю. Пестрикова, 2015; А.М. Савичева, 2013].

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

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

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

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

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

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

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

После проведения рутинного гинекологического обследования пациенток обеих групп, не было выявлено признаков воспалительных заболеваний влагалища и шейки матки у 41,43% пациенток ОГ, и у 26,56% пациенток ГС. При проведении бактериоскопии, преобладание анаэробной флоры было достоверно выше в ГС – 26,56% случаев, а в ОГ – 12,86% случаев ($t=2,01$, $p<0,05$). Ключевые клетки определялись у 14,29% пациенток ОГ и 23,44% пациенток ГС. ВК был выявлен в обеих группах с одинаковой частотой: в ОГ – 8,57%, в ГС – 7,81% случаев. После комплексного обследования пациенток обеих групп, у каждой второй пациентки была выявлена микст-инфекция.

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

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

После исследования вагинального биотопа с помощью ПЦР-РВ у 15,71% пациенток ОГ был выявлен абсолютный нормоценоз. Относительный нормоценоз выявлен у 34,29% пациенток. У 37,14% женщин ведущая роль в нарушении микробиоценоза влагалища отведена анаэробной флоре. Роль представителей аэробной флоры определена у 8,57% пациенток. У 4,29% выявлен смешанный дисбиоз за счет аэробно-анаэробной ассоциации. Изменения в анаэробном звене вагинальной микрофлоры при исследовании вагинального биотопа с помощью ПЦР-РВ были выявлены в 3 раза больше, чем при рутинном исследовании данной группы ($t=3,46$, $p<0,001$) (рис. 2).

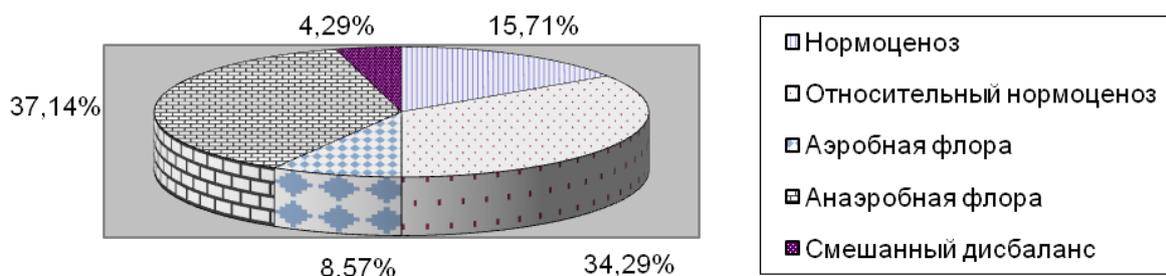


Рис. 2. Характеристика биоценоза влагалища по данным исследования вагинального биотопа методом ПЦР-РВ у женщин ОГ (проспективное исследование)

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

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

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

При определении роли аэробных микроорганизмов в генезе нарушений вагинальной микрофлоры нами было установлено, что у пациенток ОГ группы *Staphylococcus spp.* в количестве более 1% не встречались. В количестве более 1% *Enterobacteriaceae* были выявлены у 10,00% пациенток, а *Streptococcus* – у 11,43% пациенток.

При оценке влияния микробной флоры на нарушение биоценоза влагалища в соотношении с частотой встречаемости в количестве более 1%, по нашим данным, лидирующую роль занимали группы *Eubacterium spp.* у 37,14% пациенток и *Gardnerella/Prevotella/Porphyromonas* у 34,29% пациенток. Второй по частоте была группа *Megasphaera/Veillonella/Dialister* у 18,57% женщин. Наиболее редко выявлялись *Peptostreptococcus* – у 5,71% пациенток. Диагностический уровень *Atopobium Vaginae* был выявлен в 11,43% случаях (рис. 3).

По данным стандартных методик грибы рода *Candida* были выявлены у 12,86% женщин, а по данным исследования вагинального биотопа с помощью ПЦР-РВ в диагностически значимом титре $>10^3$ *Candida* определялась у 32,86% пациенток ОГ ($t=2,15$, $p<0,05$). Скорее всего, это связано с чувствительностью метода ПЦР, а также исключением субъективизма при проведении лабораторного исследования.

Оценивая частоту встречаемости представителей класса Mollicutes при проведении проспективного исследования, нами отмечено преобладание *Ureaplasma urealyticum* в составе влагалищной микрофлоры, которая в диагностическом титре присутствовала у 34,29% женщин, в то время как *Mycoplasma hominis* – у 5,71%.

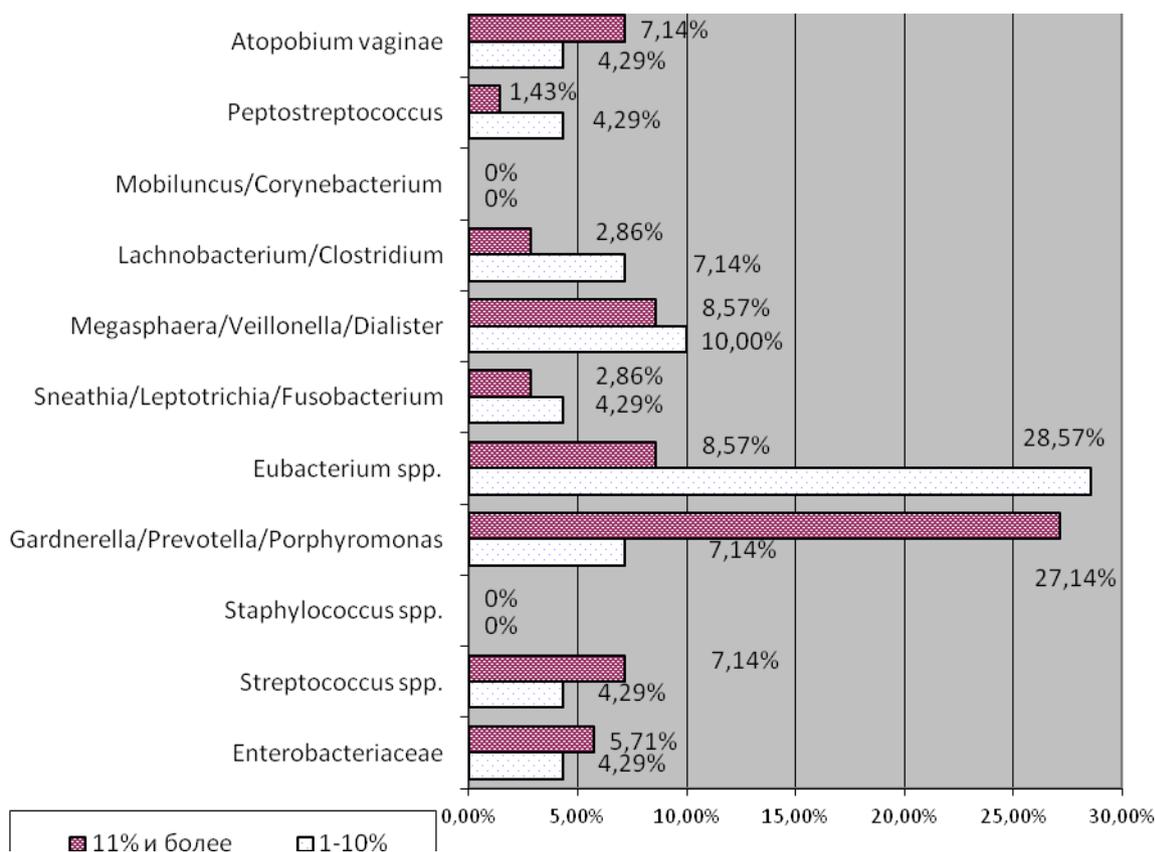


Рис. 3. Характеристика микробного пейзажа относительно общей бактериальной массы у пациенток ОГ (проспективное исследование)

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

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

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

При выявлении аэробного фактора, способствующего нарушению биоценоза влагалища и/или представителей класса Mollicutes в клинически значимом титре, пациенткам назначалась антибактериальная терапия макролидами (джозамицин по 500 мг 3 раза в сутки 10 дней). Всего в ОГ получали данное лечение 44,29% женщин, тогда как в ГС – 78,13% женщин ($t=4,30$, $\chi^2=16,01$, $p<0,001$) (табл. 1). Это свидетельствует о том, что при использовании бактериоскопического, бактериологического методов исследования, а также качественной ПЦР выявление микроорганизма

заставляет нас в любом случае назначать лечение. При исследовании вагинального биотопа с помощью ПЦР-РВ, становится очевидным, что роль этого микроорганизма в развитии нарушения микрофлоры влагалища может быть ничтожна.

Таблица 1

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

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

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

Препаратом выбора, используемым для лечения *Gardnerella vaginalis*, является метронидазол. В большинстве своем, этот микроорганизм является чувствительным к данному виду терапии (Е. Ф. Кира, 2012). *Atopobium Vaginae* часто проявляет устойчивость к метронидазолу. Поэтому при его выявлении для лечения БВ используют клиндамицин. Отсутствие адекватной диагностики БВ приводит к неэффективности проводимой терапии (М. А. Гомберг, 2010; Е. Ф. Кира, 2008; М. Р. Рахматуллина, 2012).

По данным Е. Ф. Кире (2010), наибольшая эффективность лечения БВ отмечается при использовании двухэтапного метода с использованием антибиотиков, антисептиков, пробиотиков (Е. Ф. Кира, 2010).

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

В ОГ получали только локальную антибактериальную терапию 31,43% пациенток, а в ГС – 10,94% пациенток ($t=3,02$, $\chi^2=8,28$, $p<0,01$) (табл. 1). Из них в ОГ было 11,43% пациенток, получающих клиндамицин. В ОГ достоверно значимо преобладало количество пациенток, получавших двухэтапную терапию – 71,43% женщин и 23,44% - в ГС ($t=6,35$, $\chi^2=30,83$, $p<0,001$) (табл. 1).

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

Через 1 месяц после проведенной терапии пациентки были обследованы повторно. При опросе у 90,00% пациенток ОГ и 76,56% пациенток ГС ($t=2,10$, $\chi^2=4,39$, $p<0,05$) жалоб не было. В ГС 12,50% пациенток предъявляли жалобы на зуд вульвы и патологические бели (17,19%). Аналогичные показатели в ОГ составили 2,86% и 8,57%. При осмотре женщин, в ГС достоверно чаще, чем в ОГ встречались обильные выделения желтого цвета ($t=2,01$, $\chi^2=4,07$, $p<0,05$).

По данным бактериоскопии у абсолютного большинства пациенток обеих групп отмечалась I или II степень чистоты влагалища: у 94,29% в ОГ и у 89,06% - в ГС.

При бактериологическом исследовании не было выявлено патологической микрофлоры у 78,57% женщин ОГ и 62,50% женщин ГС ($t=2,06$, $\chi^2=4,19$, $p<0,05$). По данным качественной ПЦР также определялось высокое количество *Ureaplasma urealyticum*: в ОГ - 25,71% случаев, а в ГС - 28,13% случаев. Аминный тест был положительным у 1,43% пациенток в ОГ и 9,38% – в ГС, рН $>4,5$ было выявлено у 4,69% пациенток ГС.

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

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

После исследования вагинального биотопа с помощью ПЦР-РВ, у 87,14% пациенток ОГ наблюдался абсолютный нормоценоз, у 8,57% - относительный нормоценоз. Количество лактобактерий более 80% было выявлено у 95,71% женщин. Ни у одной пациентки не было выявлено выраженных нарушений микробиоценоза влагалища и количества лактофлоры менее 20% (рис. 4).

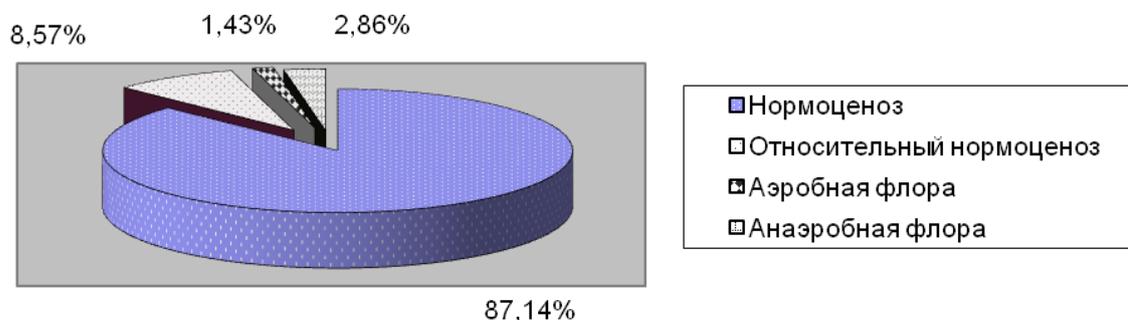


Рис. 4. Характеристика биоценоза влагалища через 1 месяц после окончания терапии по данным исследования вагинального биотопа методом ПЦР-РВ у женщин ОГ (проспективное исследование)

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

После проведенной терапии Candida spp. в диагностически значимом титре встречалась в 4,29% случаях, Ureaplasma urealyticum в титре $>10^4$ КОЕ/мл была выявлена у 5,71% пациенток, а Mycoplasma hominis регистрировалась в пределах допустимых значений.

После проведенного обследования и лечения беременность наступила у 51 (72,86%) пациенток ОГ и у 31 (48,43%) пациенток ГС.

Далее мы продолжили наблюдение за беременными пациентками, разделив их в обеих группах на 2 подгруппы. В подгруппу I были включены 18 женщин ОГ, получавших лечение БВ и/или анаэробного дисбиоза по данным исследования вагинального биотопа с помощью ПЦР-РВ на этапе предгравидарной подготовки. Подгруппу II составили остальные женщины ОГ (n=33). В подгруппу А были включены 12 женщин ГС с верифицированным диагнозом БВ на предгравидарном этапе, а в подгруппу В – остальные женщины ГС (n=19).

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

После проведения III скрининга УЗИ, более чем у 90% пациенток ОГ патологии выявлено не было (в подгруппе I - у 94,44% пациенток, в подгруппе II – у 90,91% пациенток). В ГС этот показатель составил 75,00% в подгруппе А и 73,68% в подгруппе В. У 2 (16,67%) пациенток подгруппы А был выявлен ЗРП. При проведении КТГ у 1 (8,33%) пациентки группы А и у 2 (10,53%) пациенток группы В (ГС) была выявлена хроническая внутриутробная гипоксия легкой степени.

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

У большинства пациенток исследуемых групп произошли своевременные роды. У 1 (3,03%) пациентки подгруппы II, у 2 (16,67%) пациенток подгруппы А и у 1 (5,26%) пациентки подгруппы В роды были преждевременными на

сроке гестации 36-37 недель. В 2 (16,67%) случаях в подгруппе А и в 1 (5,26%) случае в подгруппе В отмечалось рождение детей с ЗРП. Частота ОКС в обеих группах достоверно не отличалась.

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

Таблица 2

Сравнительный анализ осложнений беременности у женщин с БВ групп обследования (P±m)

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

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

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

Таким образом, предгравидарная подготовка, включающая обследование и лечение согласно разработанному нами алгоритму (рис. 5, рис. 6) с использованием исследования вагинального биотопа с помощью ПЦР-РВ и адекватная коррекция микробиоценоза влагалища способствует снижению частоты осложнений беременности и родов: ПН ($p<0,05$), угрозы НБ ($p<0,01$), ЗРП ($p<0,05$).



Рис. 5. Алгоритм обследования пациенток, обратившихся к врачу акушеру-гинекологу с целью проведения предгравидарной подготовки



Рис. 6. Алгоритм лечения пациенток при выявлении нарушения микробиоценоза влагалища

Выводы

1. Частота патологии влагалища среди беременных женщин в городе Хабаровске составила 67,87%: бактериальный вагиноз - 32,32%, вагинит/цервицит - 24,65%, вагинальный кандидоз - 9,29%, трихомониаз - 1,61%.

2. Наличие бактериального вагиноза при беременности способствует увеличению частоты плацентарной недостаточности в 2 раза ($p < 0,001$), угрозы невынашивания беременности в 1,5 раза ($p < 0,01$), преждевременных родов в 6,5 раз ($p < 0,01$), задержки роста плода - в 5 раз ($p < 0,001$).

3. Использование исследования вагинального биотопа с помощью полимеразно-цепной реакции в режиме реального времени у пациенток на этапе предгравидарной подготовки выявляет наличие нормоценоза влагалища - у 15,71% пациенток, относительного нормоценоза - у 34,29% пациенток, анаэробного дисбиоза - у 37,14% пациенток, аэробного дисбиоза - у 8,57% пациенток, смешанного дисбиоза - у 4,29% пациенток.

4. Использование исследования вагинального биотопа с помощью полимеразно-цепной реакции в режиме реального времени позволяет в сравнении с рутинными методами выявить анаэробный дисбиоз в 3 раза чаще ($p < 0,001$), вагинальный кандидоз - в 2 раза чаще ($p < 0,05$) и снизить частоту диагностики аэробного дисбиоза в 6 раз ($p < 0,001$).

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

6. Использование исследования вагинального биотопа с помощью полимеразно-цепной реакции в режиме реального времени снижает частоту назначения системной антибактериальной терапии в 1,8 раза ($p < 0,001$).

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

8. Использование предлагаемого алгоритма дифференцированного подхода к обследованию и лечению нарушений микробиоценоза влагалища с применением исследования вагинального биотопа с помощью полимеразно-цепной реакции в режиме реального времени на этапе предгравидарной подготовки достоверно снижает частоту плацентарной недостаточности ($p < 0,05$), угрозы невынашивания беременности ($p < 0,01$), задержки роста плода ($p < 0,05$).

Практические рекомендации

1. Разработанный алгоритм обследования, включающий исследование вагинального биотопа с помощью ПЦР-РВ на этапе предгравидарной подготовки рекомендован для обследования пациенток высокой группы риска по невынашиванию беременности.
2. В случае если на предгравидарном этапе пациентки не прошли данное обследование, им рекомендуется обследование во время беременности.
3. При наличии патологических изменений по данным бактериоскопического исследования влагалищного секрета у беременных женщин, рекомендовать исследование вагинального биотопа с помощью ПЦР-РВ.
4. Исследование вагинального биотопа с помощью ПЦР-РВ использовать в комплексном обследовании гинекологических пациенток:
 - имеющих жалобы на патологические бели и неприятные ощущения в области наружных половых органов,
 - в случае рецидивирующего течения воспалительных заболеваний влагалища и БВ.
5. После проведенного обследования рекомендовано использовать разработанный алгоритм лечения дисбиозов.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Нетрансмиссивные заболевания влагалища / Ю. В. Воронова, М. А. Дейнега, А. А. Баранова [и др.] // Новые технологии в акушерстве и гинекологии: сб. науч. труд. Дальневосточ. регион. науч.-практ. конференции. – Хабаровск, 2012. – С. 144-148.
2. Использование современных методов диагностики бактериального вагиноза и вагинального кандидоза / Ю. В. Воронова, Т. Ю. Пестрикова, М. А. Дейнега [и др.] // Матер. XIII Всерос. научн. форума «Мать и дитя». – М., 2012. – С. 241-242.
3. Влияние бактериального вагиноза на исход беременности / Ю. В. Воронова, А. А. Баранова, Е. В. Ваганова [и др.] // Новые технологии в акушерстве и гинекологии: сб. науч. труд. Дальневосточ. регион. науч.-практ. конференции. – Хабаровск, 2013. – С. 66-69.
4. Воронова, Ю. В. Оптимизация терапии нарушений микрофлоры влагалища после ее адекватной оценки / Ю. В. Воронова, Т. Ю. Пестрикова // Матер. XIV Всерос. научн. форума «Мать и дитя». – М., 2013. – С. 274-275.
5. Воронова, Ю. В. Индивидуализация терапии при нарушении нормоценоза влагалища / Ю. В. Воронова, Е. В. Лосева, Л. В. Сбитнева // Новые технологии в акушерстве и гинекологии: сб. науч. труд. Дальневосточ. регион. науч.-практ. конференции. – Хабаровск, 2014. – С. 183-186.

6. Пестрикова, Т. Ю. Оценка эффективности лечения вагинитов неспецифической этиологии / Т. Ю. Пестрикова, Ю. В. Воронова // **Гинекология**. – 2014. - № 2. – С. 13-17. ИФ РИНЦ – 0,510.
7. Воронова, Ю. В. Дисбиоз влагалища: современные аспекты диагностики и лечения / Ю. В. Воронова // **Дальневосточный медицинский журнал**. - 2014. - № 2. – С. 127-131. ИФ РИНЦ – 0,206.
8. Дифференцированный подход к лечению разных форм вульвовагинального кандидоза / Т. Ю. Пестрикова, Е. А. Юрасова, Ю. В. Воронова [и др.] // **Гинекология**. – 2014. - № 3. – С. 38-40. ИФ РИНЦ – 0,510.
9. Воронова, Ю. В. Состав вагинальной микрофлоры у женщин группы риска по невынашиванию беременности / Ю. В. Воронова // **Врач-аспирант**. – 2014. - № 3 (64). – С. 70-77. ИФ РИНЦ – 0,104.
10. Пестрикова, Т. Ю. Дифференцированный подход к лечению бактериального вагиноза с использованием комбинированной терапии препаратами хлоргексидина и молочной кислоты / Т. Ю. Пестрикова, Ю. В. Воронова // **Фарматека**. – 2014. - № 10. – С. 70-74. ИФ РИНЦ – 0,385.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- БВ – бактериальный вагиноз
 ВК – вагинальный кандидоз
 ВУИ – внутриутробная инфекция
 ГС – группа сравнения
 ЗРП – задержка роста плода
 ИППП – инфекции, передающиеся половым путем
 КОЕ – колониеобразующие единицы
 КТГ – кардиотокография
 НБ – невынашивание беременности
 ОГ – основная группа
 ОКС – операция кесарева сечения
 ПН – плацентарная недостаточность
 ПР – преждевременные роды
 ПСП – показатель состояния плода
 ПЦР – полимеразно-цепная реакция
 ПЦР-РВ – полимеразно-цепная реакция в режиме реального времени
 УЗИ – ультразвуковое исследование