

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «ДНЕПРОПЕТРОВСКАЯ
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ МОЗ УКРАИНЫ»

На правах рукописи

АЛАЛЕ АМАР МЕХЛЕФ

УДК: 618.15:616.9-07-08:618.5-089.881.61:618.14-002-084

ЭТИОТРОПНАЯ КОРРЕКЦИЯ АНАЭРОБНОГО ВЛАГАЛИЩНОГО
ДИСБИОЗА В ПОДГОТОВКЕ К ПЛАНОВОМУ КЕСАРЕВУ СЕЧЕНИЮ И
ПРОФИЛАКТИКЕ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

14.01.01 – акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Заслуженный деятель науки и техники,
доктор медицинских наук, профессор
Воронин Корнелий Валентинович

Днепропетровск - 2015

СОДЕРЖАНИЕ

	стр.
ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
РАЗДЕЛ 1	
СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ, ДИАГНОСТИКЕ И КОРРЕКЦИИ ВЛАГАЛИЩНОГО ДИСБИОЗА, ЕГО ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОМ ЗНАЧЕНИИ ДЛЯ РАЗВИТИЯ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В АКУШЕРСТВЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	12
РАЗДЕЛ 2	
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	42
2.1 Общая клиническая характеристика обследованных больных ...	42
2.2 Методы исследований	52
2.3 Методы статистической обработки	69
РАЗДЕЛ 3	
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	72
3.1 Анализ результатов исследования микроскопического влагалищного мазка у беременных исследуемой и контрольной группы	72
3.2 Результаты исследования микробного спектра влагалищных выделений у беременных исследуемой и контрольной группы	75
3.3 Результаты бактериологического исследования влагалищного содержимого, околоплодных вод и плацентарной ткани у беременных обеих групп	87
3.4 Результаты патогистологического исследования последа у родильниц исследуемой и контрольной групп	88
3.5 Результаты ультразвукового исследования послеродовой матки у родильниц исследуемой и контрольной групп	92

3.6. Результаты цитологического исследования аспирата из полости матки у родильниц исследуемой группы	94
РАЗДЕЛ 4	
АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ	100
ВЫВОДЫ	110
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	113
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	114

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

БВ	–	Бактериальный вагиноз
ВД	–	Влагалищный дисбиоз
ВУИ	–	Внутриутробные инфекции
ГВЗ	–	Гнойно-воспалительные заболевания
ЖКТ	–	Желудочно-кишечный тракт
КОЕ/мл	–	Колонизационная единица
КС	–	Кесарево сечение
НЦД	–	Нейроциркуляторная дистония
ОБМ	–	Общая бактериальная масса
ОРВИ	–	Острые респираторные вирусные инфекции
ПЦР	–	Полимеразная цепная реакция
ПЭ	–	Послеродовой эндометрит
ПЯЛ	–	Полиморфно-ядерные лейкоциты
СРД	–	Слабость родовой деятельности
УПМ	–	Условно-патогенные микроорганизмы
УЗИ	–	Ультразвуковое исследование
Lg	–	Логарифм

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Инфекционные осложнения после кесарева сечения многие годы остаются в центре внимания. Это обусловлено тем, что эндометрит и раневая инфекция после абдоминального родоразрешения развиваются в 6 – 10 раз чаще, чем после естественных родов [56, 152]. Они наблюдаются, по различным данным, у 4 % – 55 % оперированных женщин и приводят к длительному пребыванию больной в стационаре, требуют больших затрат на лечение, а также неблагоприятно воздействуют на дальнейшую репродуктивную функцию [18, 33, 97]. Несмотря на то, что такое грозное осложнение, как перитонит, в настоящее время встречается относительно редко (0,2 % – 0,8 %), его частота в структуре материнской смертности от септических осложнений после кесарева сечения остается высокой, достигая 26 % – 35 % [67]. Частота кесарева сечения в родовспомогательных учреждениях Украины по данным МОЗ Украины (приказ № 977 от 27.12.2011 г.) имеет тенденцию к увеличению и составляет в среднем 16,10 % от общего количества родов, что увеличивает риск материнской и перинатальной заболеваемости и смертности.

В последние годы большое внимание уделяется состоянию микробиоценоза влагалища перед родоразрешением, так как возбудители эндометрита, выделенные из послеродовой матки, часто идентичны флоре нижних отделов урогенитального тракта. Доказано, что увеличение частоты бактериального вагиноза у беременных (до 30 % – 40 % в популяции), с преобладающей анаэробной микрофлорой, увеличивает частоту осложнений после кесарева сечения [44, 59]. По данным В. И. Кулакова и соавт. (2004), в аспирате из полости матки у рожениц с эндометритом после кесарева сечения в 82,7 % наблюдений преобладают неспорообразующие анаэробы и их ассоциации с аэробными микроорганизмами. Растет количество

послеродовых эндометритов (ПЭ), вызванных микроорганизмами, которые передаются половым путем (хламидии, микоплазмы, уреаплазмы и др.) [127]. Следует отметить, что микоплазмы, атопобиум, пептострептококки и хламидии способствуют вялотекущим или бессимптомным формам заболевания, нередко присоединяясь к первичным возбудителям инфекции [185, 130]. Клиническое значение анаэробов при смешанных инфекциях подтверждается неэффективностью терапии при назначении препаратов без анаэробного спектра активности [17].

Клиническая картина ПЭ в настоящее время характеризуется поздней манифестацией, наличием атипичных, стертых форм, обладающих несоответствием общей реакции организма и степени тяжести местного патологического процесса. Основными симптомами заболевания чаще всего становятся субинволюция матки, гематометра или лохиометра, которые рассматриваются не как отдельные нозологические формы, а как эндометрит, протекающий моносимптомно [24, 178]. По мнению многих авторов, диагностика ПЭ является запоздалой [151, 185]. Поздняя диагностика и нерациональное ведение рожениц с ПЭ могут привести к дальнейшему распространению инфекции до развития ее генерализованных форм.

Проблема коррекции влагалищного дисбиоза достаточно широко освещена в литературе, в настоящее время с этой целью применяют различные схемы лечения, однако часто применяемые антибактериальные препараты и пробиотики недостаточно эффективны, что приводит к высокой частоте рецидивов заболевания, развитию осложнений и побочных эффектов [7, 15, 157, 168]. Данные об этиотропной коррекции состояния влагалищного дисбиоза перед плановым абдоминальным родоразрешением практически отсутствуют и имеют противоречивый характер.

Поэтому, актуальным вопросом является предоперационная подготовка (мониторинг состояния влагалищного биоценоза, его этиотропная коррекция, прогнозирование и профилактика гнойно-септических осложнений, особенно перед и после операции).

Связь работы с научными программами, планами и темами.

Диссертационная работа выполнена в рамках плановой комплексной государственной программы «Разработка новых подходов к диагностике, лечению, прогнозированию и профилактики акушерских и перинатальных осложнений у беременных» (номер государственной регистрации 0111U002792), согласно плану научно-исследовательской работы кафедры акушерства и гинекологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины».

Цель и задачи исследования.

Цель исследования - повысить эффективность лечения гнойно-септических осложнений у беременных с анаэробным дисбиозом при планировании кесарева сечения путем разработки принципов активной профилактики и этиотропной коррекции этой патологии.

В соответствии с целью были поставлены следующие **задачи**:

1. Исследовать качественную и количественную характеристику микробного спектра влагалищного содержимого у беременных при плановом кесаревом сечении.
2. Проанализировать результаты микроскопического исследования влагалищного мазка.
3. Детально изучить результаты бактериологического исследования влагалищного содержимого, околоплодных вод и плацентарной ткани.
4. Произвести анализ результатов патоморфологического исследования последа.
5. Определить степень риска инфекционных осложнений у беременных исследуемой группы с учетом вида и типа микробного спектра влагалищного содержимого и патоморфологического исследования последа.
6. Разработать принципы этиотропной коррекции влагалищного дисбиоза у беременных исследуемой группы и оценить ее эффективность.

Объект исследования: влагалищный анаэробный дисбиоз у беременных.

Предмет исследования: микробный спектр влагалищного содержимого у беременных с планируемым кесаревым сечением; клинические, бактериоскопические, бактериологические, молекулярные, цитологические, гистологические особенности вагинального дисбиоза у беременных; методы оптимизации эффективности терапии.

Методы исследования: клинико-лабораторные, инструментальные, микробиологические, гистологические, биостатистические.

Научная новизна полученных результатов.

На основании комплексного исследования беременных с анаэробным вагинальным дисбиозом уточнены научные данные о составе микробного спектра влагалищного содержимого и определены наиболее опасные ассоциации условно-патогенных микроорганизмов. Установлена прямая корреляционная связь выраженного дисбиоза, диагностированного в III триместре беременности, с осложнениями беременности и послеродового периода.

Дополнены научные данные, что ДНК-диагностика микробного спектра влагалищных выделений, особенно облигатно-анаэробных микроорганизмов является необходимым при подготовке к плановому кесареву сечению в целях профилактики послеродовых эндометритов.

Получило дальнейшее развитие изучение качественной и количественной характеристик микробного спектра влагалищного содержимого, что позволило выявить состояние влагалищного дисбиоза как фактора инфекционного риска при абдоминальном родоразрешении и определить принципы этиотропной его коррекции.

Дополнены научные данные о бактериологических и патоморфологических особенностях состояния плаценты, околоплодных вод и плодных оболочек у беременных с анаэробным влагалищным дисбиозом, их значение для определения степени риска инфекционных осложнений и течения послеоперационного периода.

Получило дальнейшее развитие совершенствование принципов этиотропной коррекции влагалищного дисбиоза при подготовке к плановому кесареву сечению у беременных с целью профилактики гнойно-септических осложнений и оптимизации тактики ведения послеоперационного периода.

Практическое значение полученных результатов. Результаты проведенных исследований позволили усовершенствовать лечебно-диагностические подходы к тактике ведения беременных с наличием влагалищного анаэробного дисбиоза во время беременности непосредственно перед плановым родоразрешением, на основании комплексной оценки бактериологических, молекулярных, цитоморфологических, разработан и внедрен в практику метод комплексного лечения дисбиоза влагалища (способ коррекции анаэробного влагалищного дисбиоза у беременных женщин. Пат. 98258 Украина).

Доказано, что в целях профилактики послеродовых эндометритов, необходимо при подготовке к плановому кесареву сечению углубить диагностику микробиоценоза на базе ДНК-диагностики микробного спектра влагалищных выделений, особенно облигатно-анаэробных микроорганизмов.

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность Коммунального Учреждения «Днепропетровская городская клиническая больница № 9 «Днепропетровский областной Совет», Коммунального Учреждения «Днепропетровский городской родильный дом № 1 «Днепропетровский областной Совет», Коммунального Учреждения «Днепродзержинская городская клиническая больница № 9 «Днепропетровский областной Совет».

Работа выполнена на кафедре акушерства и гинекологии Государственного Учреждения «Днепропетровская медицинская академия Министерства охраны здоровья Украины» (заведующий кафедрой доктор медицинских наук, профессор Потапов В.А.), на базе Коммунального Учреждения «Днепропетровская городская клиническая больница № 9 «Днепропетровский областной Совет» и на базе диагностического центра

Государственного Учреждения «Днепропетровская медицинская академия Министерства охраны здоровья Украины».

Собственный вклад соискателя. Автором самостоятельно выполнена работа, в которой разработаны принципы этиотропной коррекции влагалищного дисбиоза у беременных исследуемой группы. Обосновано их применение в целях профилактики, а также произведена тактика ведения беременных с анаэробным дисбиозом и решения вопроса о возможности родоразрешения в плановом порядке таких беременных.

Автором проведен патентный поиск по данной теме, определены группы испытуемых. Лично проведено клиническое, инструментально-лабораторное обследование 116 беременных женщин с последующей интерпретацией данных. Составлен научный обзор литературы по диагностике, профилактике и принципов лечения бактериального дисбиоза у беременных, а также возможных гнойно-септических осложнений при абдоминальном родоразрешении. Автором самостоятельно выполнен фрагмент работы по исследованию качественной и количественной характеристик микробного спектра влагалищного содержимого, что позволило выявить состояние влагалищного дисбиоза как фактора инфекционного риска при абдоминальном родоразрешении и определить принципы этиотропной его коррекции. Самостоятельно проведены статистическая обработка и анализ полученных результатов, описаны результаты исследования.

Апробация результатов диссертации. Основные положения диссертации и результаты работы были представлены на заседании научного общества Днепропетровской Ассоциации акушеров-гинекологов (2015) и научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы репродуктивной медицины» (г. Днепропетровск, 2015), на Пленуме ассоциации акушеров-гинекологов Украины (г. Киев, 2014).

Апробация диссертационной работы прошла на заседании кафедры акушерства и гинекологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МЗ Украины (протокол от 2 июня 2015).

Публикации.

По результатам диссертационной работы опубликовано 8 научных работ, из них 4 статей в изданиях, рекомендованных МЗ Украины, 2 - в зарубежных научных изданиях, 2 - в материалах научно-практических конференций, получен патент на полезную модель от 27.04.2015 г. № 98258 под названием «Спосіб корекції анаеробного піхвового дисбіозу у вагітних жінок».

РАЗДЕЛ 1

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ, ДИАГНОСТИКЕ И
КОРРЕКЦИИ ВЛАГАЛИЩНОГО ДИСБИОЗА, ЕГО
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОМ ЗНАЧЕНИИ ДЛЯ РАЗВИТИЯ ГНОЙНО-
СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В АКУШЕРСТВЕ (ОБЗОР
ЛИТЕРАТУРЫ)

Профилактика гнойно-септических осложнений в послеродовом периоде остается актуальной проблемой акушерства [7, 17, 80, 113, 123, 140]. Возникновению гнойно-септических осложнений способствуют различные нарушения трофического и гормонального характера, а также изменения в количественно-качественных взаимоотношениях между патогенной и условно-патогенной резидентной микрофлорой половых путей у родильниц [61, 56, 66, 121, 173, 185].

В связи с беременностью в организме женщины происходит ряд изменений, способствующих возникновению воспалительных заболеваний влагалища, которые неблагоприятно влияют на течение беременности, родов и послеродового периода, с последующим развитием гнойно-септических осложнений. При этом очевидна необходимость микробиологического мониторинга у беременных групп высокого инфекционного риска на протяжении всего срока гестации для своевременного выявления и этиотропного лечения вагинальных инфекций, вызванных условно-патогенными микроорганизмами. Это позволит снизить частоту таких осложнений беременности как самопроизвольные выкидыши, плацентарная недостаточность, преждевременное излитие околоплодных вод, преждевременные роды, рождение детей с низкой массой тела; нарушения периода адаптации новорожденных и послеродового периода у родильниц [92].

Результаты проведенных за последние годы научных исследований позволили сформулировать критерии нормоценоза влагалища, основанные на объеме выделений, их кислотности, количественном и качественном составе микрофлоры. Общая бактериальная масса (ОБМ) влагалища здоровой беременной достигает $\lg 10^{8-9}$ КОЕ/мл. Во влагалище могут обитать до 40 видов бактерий. Общее число видов микроорганизмов у здоровых беременных равно 9, это в 2,2 раза меньше, чем при бактериальном вагинозе и в 3,5 раза меньше, чем при вагинитах [2, 91, 126, 171].

Несмотря на строгую индивидуальность, постоянная микрофлора влагалища на 90 % – 95 % представлена лактобактериями, относящимися к микроанаэрофилам, уровень которых в 1 мл вагинального секрета достигает $\lg 10^{8-9}$ КОЕ/мл. У отдельно взятой здоровой женщины влагалище может быть колонизировано 1 – 4 видами из 9 существующих штаммов *Lactobacillus spp.*, хотя какой-либо постоянной характерной их комбинации до настоящего времени выделить не удалось. Несмотря на видовое многообразие, абсолютное большинство лактобактерий (96 %) способны продуцировать перекись водорода и молочную кислоту, защитные факторы поддержания стабильности микробиоценоза влагалища. У здоровых беременных женщин по мере увеличения концентрации эстрогенов, параллельно сроку гестации количество лактобактерий возрастает в 10 раз по сравнению с небеременными, что способствует снижению колонизации нежелательными бактериями родовых путей [14, 157-158].

Типичным представителем нормальной микрофлоры влагалища являются также бифидобактерии, относящиеся к строгим анаэробам. У здоровых беременных они высеваются значительно реже, чем лактобациллы (не более чем в 12 % случаев).

Важнейшая функция нормальной микрофлоры состоит в обеспечении совместно с местными и общими иммунными факторами колонизационной резистентности, обеспечивающей оптимальное соотношение микробных

ассоциантов, определяющих нормальную микрофлору каждого биотопа [118].

Нормобиотическое существование эндогенной микрофлоры обеспечивается, помимо колонизационной резистентности, гормонально-трофическими циклическими изменениями в слизистой оболочке влагалища, продукцией веществ, обладающих антимикробными свойствами (лизоцим, бактериоцины и др.), местных факторов иммунной защиты (активаторы фагоцитарной и ферментативной активности) [71].

Нормальная микрофлора участвует в многообразных функциях обмена веществ и витаминного баланса, в стимуляции иммуногенеза, обеспечении резистентности, клеточного барьера против проникновения патогенных микроорганизмов и др. В целом биоценоз женских половых органов – сложная составная часть микроэкологической системы, все участники которой, находясь в строго сбалансированном равновесии и симбиозе, обеспечивают так называемое состояние эубиоза [99].

Половые пути женщины представляют собой экологическую нишу, включающую в себя плоский эпителий влагалища, цилиндрический эпителий шейки матки и вагинальный секрет.

Вагинальный эпителий представляет собой сквамозный, многослойный эпителий, в базальном слое которого клетки делятся и созревают по направлению к просвету, затем слущиваются в просвет влагалища. Нормальное созревание эпителиоцитов, толщина поверхностного слоя и слущивание находятся под контролем гормонов яичников. В фолликулярной или пролиферативной фазе менструального цикла эпителий влагалища находится под воздействием эстрогенов (в основном эстрадиола), а в лютеиновой или секреторной фазе – прогестерона. Эстрогены индуцируют накопление в вагинальном эпителии гликогена, являющегося субстратом роста для лактобактерий. Лактобактерии расщепляют гликоген с образованием молочной кислоты, которая поддерживает pH влагалища на низком уровне (4,4 – 4,6). Кроме того, женские половые гормоны

стимулируют образование рецепторов для лактобактерий на клетках вагинального эпителия [159].

Во время беременности концентрация гликогена во влагалище у женщин увеличивается, что обеспечивает благоприятные условия для жизнедеятельности лактобактерий и повышения их уровня у беременных женщин. Максимальных значений количество лактобактерий достигает в III триместре беременности. Доминирование лактобактерий у беременных снижает риск контаминации плодных оболочек и развивающего плода, а также процесс патологической колонизации при прохождении его через родовые пути.

Первое обширное исследование вагинальной микрофлоры у женщин было проведено Альбертом Дёдерлейном в 1887 году. А. Doderlein и его современники считали, что вагинальная микрофлора состоит только из грамположительных бацилл.

Бациллы Дёдерлейна, известные в настоящее время как представители рода лактобактерий, являются преобладающими в нормальной микрофлоре женщин репродуктивного возраста (80 % – 90 %). При этом установлено, что нормальная вагинальная микрофлора весьма гетерогенна и включает в себя грамположительные и грамотрицательные аэробные, факультативно-анаэробные и облигатно анаэробные бактерии.

Лактобактерии (*Lactobacillus* spp.) – палочковидные бактерии, относятся к так называемой флоре Doderlein и занимают доминирующее положение во влагалище у здоровых женщин. В норме их уровень достигает концентрации $10^7 - 10^9$ (иногда более) КОЕ/мл отделяемого влагалища. К типичным представителям лактофлоры относятся *L. acidophilus*, *L. fermentum*, *L. plantarum* и *L. casei*. По биохимическим свойствам лактобактерии относятся к облигатно-анаэробным бактериям. При этом они, как правило, устойчивы к кислороду (аэротолерантны).

Антибактериальная активность лактобактерий обусловлена рядом факторов. Прежде всего она связана с выработкой лактобактериями в

процессе брожения молочной и других органических кислот, что обеспечивает низкое значение pH (кислая среда) во влагалище и является важнейшим контролирующим механизмом, препятствующим колонизации патогенными бактериями этой экологической ниши.

Вторым механизмом антагонистической активности лактобактерий является способность некоторых штаммов лактобактерий продуцировать перекись водорода. Лактобактерии, обладающие этим свойством, эффективно противостоят колонизации влагалища бактериями, которые играют наиболее важную роль при дисбиотических нарушениях микрофлоры влагалища.

Некоторые штаммы лактобактерий способны продуцировать и другие антибактериальные агенты, такие как лизоцим, лактацины и др.

Пептострептококки (*Peptostreptococcus* spp.) – являются третьей составляющей частью флоры Doderlein и относятся к представителям нормальной флоры генитального тракта. По различным данным частота их выделения в норме варьирует от 40 % до 90 % случаев, а количество анаэробных кокков в вагинальном отделяемом составляет 10^{3-4} КОЕ/мл.

Несмотря на то, что пептострептококки составляют часть нормальной флоры женского полового тракта, их часто обнаруживают при септических абортах, трубно-яичниковых абсцессах, эндометритах и других тяжело протекающих инфекциях женских половых органов. В ассоциации с другими анаэробными бактериями пептострептококки в большом проценте случаев выделяют при бактериальном вагинозе (БВ), причем при этой патологии их количество может увеличиваться до 10^5 КОЕ/мл исследуемого материала или быть выше.

Клостридии (*Clostridium* spp.) – спорообразующие, палочковидные бактерии. Из влагалища здоровых женщин клостридии выделяются в небольших концентрациях и с низкой частотой (не превышающей 10 % случаев). Роль этих микроорганизмов в микробиоценозе и в возникновении бактериального вагиноза невелика.

Мобилюнкусы (*Mobiluncus* spp.) – Грамм-вариабельные подвижные палочки. Бактерии этого рода могут обнаруживаться у женщин с диагнозами БВ, острый эндометрит, острый сальпингоофорит. Бактерии рода *Mobiluncus* выделяются только у 5 % здоровых женщин. У мужчин *Mobiluncus* могут вызывать острый уретрит и острый простатит. В случае длительного нелеченного заболевания возможно развитие серьёзного осложнения в виде эпидидимита или орхоэпидидимита, что может вызывать вторичное бесплодие.

Представители рода *Mobiluncus* обладают способностью прикрепляться к эпителиоцитам влагалища. У бактерий этого рода были обнаружены муколитические ферменты: муциназа, нейраминидаза. Повышение активности этих ферментов в вагинальном секрете может приводить к разрыву плодных оболочек и преждевременным родам [33, 178]. Кроме этого показана роль *Mobiluncus* в развитии сальпингитов, эндометритов и абсцессов [164].

Недавно описан микроорганизм – Атопобиум (*Atopobium vaginae*), который, как установлено, включается в патогенез бактериального вагиноза (БВ), осложняя его течение и лечение [181, 179]. Внимание исследователей привлек тот факт, что при наличии этого микроорганизма в ассоциации с другими анаэробными микробами, вызывающими БВ, заболевание значительно хуже поддается лечению метронидазолом. Позже было продемонстрировано, что некоторые штаммы *A.vaginae* характеризуются высоким уровнем резистентности к этому химиопрепарату [124]. В этой связи для выбора наиболее адекватной терапии необходимо проведение грамотной диагностики с выявлением всех возможных ассоциантов, участвующих в формировании синдрома БВ. Однако бактериоскопический метод, достаточно успешно используемый для диагностики БВ, оказался малопригоден для детекции *A.vaginae* в связи с выраженным полиморфизмом бактерий (от мелких грам-положительных кокков до палочек) [74, 133, 180-181]. Кроме того, этот микроорганизм плохо поддается культивированию на

искусственных питательных средах [139, 180]. Поэтому, в настоящее время обнаружение *A.vaginae* базируется на молекулярно-биологических методах исследования – ПЦР-анализе. Вместе с тем, недостаточная изученность этиологической значимости *A.vaginae* в формировании БВ определяет тот факт, что методы современной диагностики БВ не предусматривает выявление этого микроорганизма [139, 180]. Малочисленность теоретических и практических знаний по *A.vaginae* приводит к тому, что многие вопросы остаются не изученными. Например, способность его к ассоциации с резидентной микрофлорой – *Lactobacillus* spp. или аэробными бактериями, вызывающими неспецифический вагинит, и его влияние на течение и лечение инфекционного процесса [135, 145 – 146, 151]. Однако, по мнению Bradshaw C.S. (2006 г.), *A.vaginae* (обнаружен в 77 %) оказался более специфичен для БВ чем *Gardnerella vaginalis* (обнаружена в 35 %). Большая частота рецидивов БВ у женщин, имеющих *A.vaginae* и *Gardnerella vaginalis* подтверждает, что *A.vaginae* вносит больший вклад в развитие БВ [132, 135, 179, 183].

Грамотрицательные строго анаэробные бактерии при определенных условиях могут вызывать сальпингиты, хориоамниониты, эндометриты и пельвиоперитониты. Эти же микроорганизмы в высоких концентрациях часто выявляют при бактериальном вагинозе [47, 127, 136, 141], что осложняет его течение и лечение.

Бактероиды (*Bacteroides*) – неспорообразующие, полиморфные палочки. Наиболее часто встречающимся во влагалище видом является *Bacteroides urealyticus*, который выделяется у здоровых женщин с частотой до 36 %. Бактероиды группы “*fragilis*” (*B. fragilis*, *B. vulgatus*, *B. ovatus*, *B. distasonis*, *B. uniformis*, *B. caccae*, *B. multiacidus*) могут быть обнаружены у 9 % – 13 % здоровых женщин. В норме количество бактериоидов обычно не превышает 10^3 – 10^4 КОЕ/мл исследуемого материала. *Bacteroides* играют роль в развитии БВ, вызывают воспалительные заболевания тазовых органов, пневмонии, инфекции ЖКТ.

Превотеллы (*Prevotella*) – неспорообразующие палочки. Основными видами, наиболее часто встречающимися в вагинальном тракте здоровых женщин, являются *P. bivia* и *P. disiens*. В норме частота выделяемости бактерий этого рода может достигать 60 % случаев, однако, их количественный уровень у здоровых женщин не превышает 10^4 КОЕ/мл исследуемого материала. Могут быть представлены в составе нормальной флоры ЖКТ и дыхательной системы. *Prevotella* играет роль в развитии у женщин БВ, вызывает такие инфекционные процессы как абсцессы, периодонтиты, бактериемии, пневмонии, остеомиелиты.

Фузобактерии (*Fusobacterium* spp.) – неспорообразующие палочки. Являются представителями нормальной флоры ЖКТ. Фузобактерии в норме во влагалище встречаются наиболее редко (до 8 % случаев) и в концентрации, не превышающей 10^3 КОЕ/мл исследуемого материала. При бактериальном вагинозе значительно возрастает частота выделения фузобактерий (21 %). Они играют роль в развитии у женщин БВ (в основном *Fusobacterium nucleatum*), вызывают периодонтиты, гингивиты, бактериемии, амниониты.

Патогенные возможности строго анаэробных грамотрицательных бактерий, прежде всего, связаны с их ферментными системами. Так у *B. fragilis* выявлены гиалуронидаза, коллагеназа, фибринолизин, иммуноглобулин-протеазы, гепариназа и нейраминидаза. *B. fragilis* обладает и другими факторами патогенности, как, например капсульный полисахарид, обладающий антифагоцитарной активностью. Кроме того, бактероиды группы “*fragilis*” способны к продукции супероксиддисмутазы и каталазы, что позволяет им противостоять бактерицидному действию перекиси водорода, вырабатываемой лактобактериями. Различные протеазы и фибринолизин, выявлены у различных видов рода *Prevotella* и *Porphyromonas*. *Fusobacterium necrophorum* обладает гемолизином, лейкотоксином и факторами агрегации тромбоцитов.

У беременных женщин бактериальные протеазы и липазы могут воздействовать на хориоамниотическую мембрану, приводя к ее разрыву. Высокая продукция фосфолипазы A_2 была определена у бактероидов, фузобактерий, а также у анаэробных стрептококков и *G. vaginalis*. Фосфолипаза A_2 активирует продукцию простагландина путем освобождения арахидоновой кислоты из ее эфирной формы. Нарушение целостности хориоамниотической оболочки в совокупности с увеличением концентрации простагландинов в амниотической жидкости инициируют преждевременные роды.

Гарднерелла (*Gardnerella vaginalis*) – плеоморфные грамотрицательные или грамвариабельные палочки или кокковидные палочки. В настоящее время известен единственный вид бактерий, принадлежащий к этому роду – *Gardnerella vaginalis*.

Гарднереллы встречаются у 50 % сексуально активных женщин, причем их количество нередко достигает 10^5 КОЕ/мл исследуемого материала. При бактериальных вагинозах гарднереллы выделяются более чем в 90 % случаев, в количестве превышающем 10^7 КОЕ/мл исследуемого материала и выше, и считаются важным фактором, ответственным за возникновение и поддержание этого патологического состояния.

G. vaginalis могут продуцировать токсические биопродукты, к которым относятся муколитические ферменты и гемолизин. Существенное значение в формировании состояния бактериальных вагинозов отводится действию гемолизина *G. vaginalis* на человеческие лейкоциты. Симптомы бактериальных вагинозов проявляются на фоне недостаточности лейкоцитов. Предполагается, что *G. vaginalis*, которые присутствуют в высоких концентрациях у женщин с бактериальными вагинозами, продуцируют лейкотоксический фактор, способный разрушать лейкоциты, что позволяет объяснить отсутствие лейкоцитарной реакции при бактериальном вагинозе.

Горяева Я.С. (2008 г.) выделяет, что *Gardnerella vaginalis* определяется не только у всех пациенток с бактериальным вагинозом, но и в 60 % случаев

в норме. Более специфичным для бактериального вагиноза было определение *Atopobium vaginae* [31].

Микоплазмы (*Mycoplasma* spp.) – самые мелкие бактерии с выраженным полиморфизмом (от кокковидных телец до нитей), что обусловлено отсутствием ригидной клеточной стенки. Клинически доказана патогенность для человека *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* (по старой классификации – биовар Т - 960), *Ureaplasma parvum* (по старой классификации – биовар Парво).

Ureaplasma urealyticum, *Ureaplasma parvum* и *Mycoplasma hominis* могут обитать в качестве комменсалов на слизистых урогенитального тракта. В норме *Ureaplasma urealyticum/parvum* выделяют у 6 % – 7 % женщин в количестве 10^3 – 10^5 КОЕ/мл, *Mycoplasma hominis* у 2 % – 15 % женщин в количестве до 10^3 КОЕ/мл исследуемого материала. Однако данные бактерии не могут рассматриваться как безвредные.

В том случае, если родовые пути матери контаминированы микоплазмами, слизистые оболочки ребенка могут быть колонизированы ими уже во время родов. Обычно в дальнейшем в первые недели жизни происходит прогрессивное исчезновение микоплазм. Тем не менее, известно, что пневмонии новорожденных нередко вызваны микоплазмами и уреаплазмами.

В патогенезе бактериального вагиноза основное значение придается только бактериям вида *Mycoplasma hominis*, частота выделения которых может увеличиваться до 50 % – 80 %, а количественный уровень – до 10^5 КОЕ/мл и более исследуемого материала. При этой патологии микоплазмы всегда ассоциированы с другими бактериями и, прежде всего с облигатными анаэробами и гарднереллами.

Mycoplasma hominis, кроме того, может вызывать пиелонефриты и сальпингиты. В равной степени *M. hominis* и *U. urealyticum/parvum* могут быть ответственны за нарушения репродуктивной функции: бесплодие у

мужчин, преждевременные выкидыши, хориоамниониты, а также патологические неонатальные состояния: гипотрофия плода, преждевременный разрыв плодных оболочек.

Стафилококки (*Staphylococcus* spp.) – грамположительные кокки. К видам, наиболее часто встречающимся во влагалище здоровых женщин, относятся коагулазо-негативные эпидермальные стафилококки (*S. epidermidis*), частота обнаружения которых может достигать 90 % случаев, а количество варьировать от 10^3 до 10^4 КОЕ/мл исследуемого материала. Золотистые стафилококки (*S. aureus*) выделяются с небольшой частотой в 5 % случаев и обычно колонизируют влагалище транзиторно. Золотистые стафилококки способны вырабатывать TSST - 1 токсин, результатом действия которого является синдром токсического шока.

Стрептококки (*Streptococcus* spp.) – грамположительные кокки. В норме во влагалище здоровых женщин выделяют стрептококки в количестве не более, чем 10^3 КОЕ/мл, относящиеся в основном к трем группам: стрептококки группы *viridans* (“зеленящие” стрептококки или гемолитические *Streptococcus* sp.), стрептококки серологической группы В (*S. agalactiae*) и стрептококки серологической группы D (энтерококки).

Энтеробактерии (*Enterobacteriaceae*) – грамотрицательные палочки. Наиболее часто встречающимся во влагалище здоровых женщин видом этой группы микроорганизмов являются *Escherichia coli*. Частота их выделения варьирует от 10 % до 25 %, а количество от 10^3 до 10^4 КОЕ/мл исследуемого материала. Другие виды бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, например, принадлежащих к родам *Klebsiella* и *Enterobacter*, также могут быть выделены из влагалища здоровых женщин, однако значительно реже. *Escherichia coli*, *Proteus* sp., *Klebsiella* sp., а также *Pseudomonas aeruginosa*, могут вызывать урогенитальные инфекционные заболевания (неспецифические вагиниты и др.).

Дрожжеподобные грибы рода *Candida* являются частыми комменсалами генитального тракта здоровых женщин, особенно сексуально активных.

Наиболее часто обнаруживаемым видом является *Candida albicans* (до 30 %). Количество *Candida albicans* может достигать 10^6 КОЕ/мл исследуемого материала, при этом не вызывая развития патологических процессов. Количество дрожжеподобных грибов рода *Candida* может повышаться при беременности на фоне транзиторной физиологической супрессии клеточного иммунитета.

Карапетян и соавт. (2008 г.) [92] выделяют, что частота хронических экстрагенитальных заболеваний среди беременных с вагинальным дисбиозом превышала аналогичные показатели у здоровых. Так, хронический тонзиллит был отмечен в 4 раза чаще, пиелонефрит и цистит – в 2 раза чаще, заболевания щитовидной железы, дыхательной и пищеварительной систем – соответственно в 2,4; 1,5; 2 раза чаще, чем у здоровых. У беременных с нарушениями вагинального дисбиоза, в сравнении с пациентками с нормоценозом, эктопия шейки матки, хронический эндометрит и сальпингоофорит встречались в 3 раза чаще, а вагинит – 1,7 раз чаще.

Таким образом, пациентки с вагинальными инфекциями могут быть отнесены в группу высокого риска по развитию инфекционных осложнений во время беременности, в связи с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом и высокой частотой воспалительных заболеваний органов малого таза. При этом частота неразвивающихся беременностей и самопроизвольных выкидышей у беременных с нарушениями вагинального биотопа была выше в 3 раза, частота преждевременных родов – в 1,7 раз, в сравнении с пациентками с вагинальным нормоценозом.

Вышеотмеченное обосновывает необходимость тщательного мониторинга за пациентками с вагинальным дисбиозом, начиная с ранних сроков беременности и проведения этиотропной терапии.

Современная наука о микробиоценозе регламентирует его объективную оценку как инструмент профилактики дисбиоза и различных инфекционных осложнений, располагает методами количественной ПЦР–диагностики качественного и количественного состава микробиоты

влагалища (Фемофлор – 8 и Фемофлор – 16), позволяющими выявить степень тяжести дисбиоза от легкого до тяжелого, подходы к лечению и профилактике которых могут быть различными [85]. Глухова Е.В. и Шаховская И.Н. (2011 г.) считают, что именно качественная природа вагинальной микрофлоры является фактором, обуславливающим развитие клинической картины. А выявление показателей состояния микробиоты влагалища будет способствовать ранней диагностике и соответственно эффективной терапии [3, 28, 57–58].

Применение методики полимеразной цепной реакции (ПЦР – технологий) дало возможность М.Н. Болдыревой (2010 г.) классифицировать состояния биоценоза не по клиническим и микроскопическим критериям, а по количественному и качественному составу микроорганизмов во влагалищном биотопе [19]. Были выделены формы биоценозов: нормоценоз, дисбаланс 1 степени, дисбаланс 2 степени и классификация дисбалансов в зависимости от этиологической структуры (анаэробный, аэробный и смешанный), что обеспечивает назначение направленной этиотропной терапии.

Международные рандомизированные исследования показали, что метронидазол и клиндамицин (Далацин Ц) – два стандарта, обеспечивающие индивидуальный подход к терапии бактериальных дисбиозов [15, 85]. Американским центром по контролю над заболеваниями рекомендован для лечения клиндамицин [120, 156], как эффективный антианаэробный препарат, который связывается с 50S рибосомальной субъединицей микробной клетки и ингибирует синтез белка чувствительных микроорганизмов.

Анализ эффективности применения метронидазола показал, что на современном этапе высока частота рецидивирования БВ у беременных, которая достигала 40 – 50 %, с одновременным увеличением частоты возникновения вагинального кандидоза [85, 88].

Заслуживает внимания опыт использования антисептика хлоргексидина (Гексикон) (0,05 % раствор и влагалищные свечи) с широким спектром антианаэробной активности. Соли хлоргексидина диссоциируют в физиологической среде, и освобождающиеся при этом катионы связываются с отрицательно заряженными оболочками бактерий. Даже в низких концентрациях хлоргексидин способен вызывать нарушение осмотического равновесия бактериальных клеток, потерю ими калия и фосфора, что служит основой бактерицидного эффекта хлоргексидина. Нарушение осмотического давления внутри микробной клетки является главным механизмом, определяющим бактерицидное действие препарата.

На фоне применения хлоргексидина не было отмечено снижения количества лактобацилл по сравнению с исходным уровнем. Кроме того, общее количество *Lactobacillus* spp. достигало титра $10^5 - 10^7$ КОЕ / мл в среднем через 12 суток после окончания лечения без применения препаратов эубиотиков. То есть, подтверждено отсутствие влияния местного введения хлоргексидина на микроорганизмы, обеспечивающие колонизационную резистентность.

Фармацевтической компанией «Ядран» (Хорватия) выпускается препарат Лактогин (в Украине - Вагисан) – первый в мире пероральный пробиотик для восстановления нормальной микрофлоры во влагалище, содержащий комбинацию уникальных штаммов *Lactobacillus rhamnosus* GR - 1 и *Lactobacillus reuteri* RC - 14 в дозе 10^9 КОЕ/мл, которые выделены из дистальных отделов уретры и влагалища здоровых женщин канадскими учеными G. Reid, A.W. Bruce et al. (2001 г.) [169, 174]. В тонком кишечнике происходит растворение капсулы и выход лактобацилл в просвет кишки. Совершая пассаж по кишечнику, они сохраняют свою жизнеспособность. После этого, вследствие анатомической близости анального отверстия и преддверия влагалища, лактобактерии легко проникают во влагалище, колонизируют его и дистальные отделы уретры. Данные штаммы лактобактерий способны продуцировать бактерицидноподобные вещества,

перекись водорода, обладают антиграмотрицательной и антиграмположительной активностью в отношении кокковой флоры. Эффективность и безопасность препарата подтверждена многочисленными клиническими исследованиями. Для восстановления здоровой вагинальной микрофлоры и профилактики рецидивов заболевания препарат рекомендуется принимать по 1 капсуле в течение пятнадцати дней.

Резюмируя все вышеизложенное, можно заключить, что адекватная и своевременная коррекция нарушений биоценоза влагалища у женщин вне- и во время беременности сама по себе является реальной перспективой улучшения уровня их репродуктивного здоровья. Низкая эффективность традиционных методов лечения БВ, высокая частота рецидивов и риск преждевременных родов диктуют необходимость изыскания альтернативных методов лечения БВ и профилактики дородовых и послеродовых осложнений.

Но, несмотря на внедрение в акушерскую практику современных методов диагностики, профилактики и лечения, число послеродовых воспалительных осложнений остается достаточно высоким (5 % – 26 %) и не имеет отчетливой тенденции к снижению [38, 128, 166, 144, 147].

Широкое внедрение в акушерскую практику кесарева сечения (КС) способствовало снижению перинатальных потерь. Однако с расширением показаний к КС связано увеличение частоты и тяжести послеродовых гнойно-воспалительных заболеваний (ГВЗ) [4, 12, 35, 55, 137, 175]. Несмотря на прогресс в технике операции, применение поперечного разреза в нижнем сегменте матки, совершенствование методик зашивания, профилактическое назначение антибиотиков широкого спектра действия, число ГВЗ как в раннем послеоперационном периоде, так и в отдаленные сроки после КС остается большим, достигая 3,3 % – 54,3 %, и зависит от уровня инфекционного риска [55, 81, 122, 129].

В структуре ГВЗ послеродовой эндометрит (ПЭ) сохраняет свое лидирующее положение. Удельный вес ПЭ в общей популяции родивших

составляет 3 % – 8 %, после патологических родов этот показатель возрастает до 10 % – 20 %, а среди больных с послеродовыми ГВЗ – более 40 % [35, 38, 55, 81, 83, 123]. Вероятность развития ПЭ после КС возрастает в 5 – 10 раз по сравнению с самопроизвольными родами, его частота остается стабильно высокой. Так, эндометрит после планового КС развивается в 5 % – 6 % случаев, после экстренного – в 22 % – 85 % [22, 109, 134].

Эндометрит – начальное локализованное проявление динамически развивающегося септического процесса. Актуальность проблемы ПЭ определяется не только значительной распространенностью, экономическими потерями, но и его возможными осложнениями (несостоятельность швов на матке и генерализация инфекции) [55, 144, 154].

Послеродовой период даже при физиологическом течении, а при наличии факторов риска особенно, является благоприятным для развития инфекционных осложнений. Практически все авторы выделяют КС как значимый фактор риска развития ПЭ, так как, составляя всего 10 % – 20 % от общего числа родов, КС обуславливает 80 % всех ПЭ; по другим данным – 89,6 % [55, 109, 134].

К интраоперационным факторам риска относят экстренность операции, расширение объема операции (миомэктомия, зашивание надрывов краев раны), патологический объем кровопотери, технические погрешности в ходе операции (насилованное выведение головки, нарушение техники наложения швов на матку, неадекватный гемостаз), увеличение продолжительности операции, выведение тела матки в операционную рану, инструментальное удаление плаценты, предлежание плаценты в рану, проведение операции в условиях резкого истончения нижнего маточного сегмента (полное открытие маточного зева, неполноценный рубец на матке после предшествующих операций, длительное стояние головки в плоскости входа в малый таз), использование реактогенного шовного материала (кетгут, шелк) [55, 134, 150]. Фактором риска является послеоперационный период и связанные с ним значимые факторы – отек, ишемия, деструкция тканей в

области шва, наличие микрогематом, инородного шовного материала. Одним из действенных способов профилактики ПЭ является выбор адекватного разреза, именно разреза с минимальной травмой – по Дерфлеру, исключающего образование рваной раны матки и связанные с ней осложнения, в том числе кровоизлияния (основа инфицирования и тромбоза), разрыв тканей нижнего сегмента (иногда с переходом на сосудистые пучки), требующий дополнительного гемостаза и ведущий к репарации в худших условиях [55].

Характерной чертой ПЭ в современных условиях является его полимикробная этиология. Возбудителями ПЭ могут быть как патогенные, так и условно-патогенные микроорганизмы. Ведущая роль в этиологии ПЭ принадлежит условно-патогенной микрофлоре, в большинстве случаев (80 % – 90 %) ассоциациям аэробных и анаэробных неспорообразующих микроорганизмов, составляющих нормальную микрофлору половых путей у женщин [35, 68, 72, 115]. Микробные ассоциации обладают более выраженными патогенными свойствами, чем монокультуры, за счет их синергизма [35]. Установлено, что патогенность анаэробов повышается в присутствии факультативно-аэробных микроорганизмов, в частности кишечной палочки. От характера возбудителя также зависит и выраженность клинических проявлений. При легких формах заболевания ассоциации микроорганизмов выявлены у 29,1 %, при тяжелых – у 62,5 % больных. При тяжелых формах заболевания наиболее типичными ассоциациями были сочетания кокковой флоры с представителями кишечной анаэробной (бактероиды, превотеллы) и факультативно-анаэробной микрофлорой (кишечная палочка, клебсиелла), это сочетание встречалось в 75 % [50]. По данным В.И. Кулакова и соавт. [3], в аспирате из полости матки у родильниц с эндометритом после кесарева сечения в 82,7 % наблюдений преобладают неспорообразующие анаэробы и их ассоциации с аэробными микроорганизмами. Возрастает количество ПЭ, вызванных микроорганизмами, передаваемыми половым путем (хламидии, микоплазмы,

уреаплазмы, вирусы и др.) [149, 160, 167]. Следует отметить, что микоплазмы, атопобиум, пептострептококки и хламидии вызывают вялотекущие или бессимптомные формы заболевания, нередко присоединяясь к первичным возбудителям инфекции [83, 85, 131, 142, 156]. Клиническое значение анаэробов при смешанных инфекциях подтверждается неэффективностью терапии при назначении препаратов без анаэробного спектра активности [130, 168, 182].

Клиническая картина ПЭ в настоящее время характеризуется поздней манифестацией, наличием атипичных, стертых форм, которым свойственно несоответствие общей реакции организма и степени тяжести местного патологического процесса [79, 81, 83 – 84, 117, 170]. Основными симптомами заболевания зачастую становятся субинволюция матки, гематометра или лохиометра, рассматриваемые не как отдельные нозологические формы, а как эндометрит, протекающий моносимптомно [60, 79, 81, 86, 104]. Однако в зарубежных источниках представлены данные исследований нормальных процессов инволюции матки, позволяющие рассматривать субинволюцию сосудов плацентарной площадки (одна из причин субинволюции послеродовой матки) как стадию нормально протекающего инволютивного процесса [144, 161, 172].

По мнению некоторых авторов, диагностика ПЭ является запоздалой [79, 81, 96]. Поздняя диагностика и нерациональное ведение родильниц с ПЭ могут привести к дальнейшему распространению инфекции вплоть до развития ее генерализованных форм. Применение высокоинформативных средств диагностики и методов эффективного лечения ПЭ лежат в основе профилактики материнской смертности от ГВЗ в современном акушерстве.

В современных условиях для диагностики ПЭ, особенно его доклинических, стертых форм, используют высокоинформативные иммунологические методы, включающие оценку количественных и функциональных показателей клеточного иммунитета, фагоцитоза, интерферонового статуса по способности лейкоцитов индуцировать α- и Υ-

интерферон. По данным литературы [5, 21, 48, 81], у родильниц с ПЭ отмечаются выраженная лимфопения, значимое снижение содержания Т-лимфоцитов (CD3) и Т-хелперов (CD4), иммуннорегуляторного индекса (соотношение CD4/CD8 – лимфоцитов), снижение уровня В-лимфоцитов, иммуноглобулинов классов G, M, A, снижение фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса, нарушение фагоцитоза в виде снижения интенсивности генерации активных форм кислорода покоеющимися и активированными клетками [48]. Угнетение интерферонпродуцирующей способности лейкоцитов, определяемое по значительному снижению уровня α - и γ -интерферона, и повышение сывороточного интерферона свидетельствуют о нарушениях неспецифической резистентности организма родильниц при ПЭ и остроте воспалительного процесса [5, 48, 81].

Этиологическая диагностика ПЭ включает в себя оценку клинических признаков заболевания, применение экспресс-диагностических тестов и методов (ДНК–анализ с помощью ПЦР), классического микробиологического исследования содержимого полости матки с обязательным определением степени ее бактериальной обсемененности, цитологического исследования внутриматочного содержимого, а также ультразвуковое исследование [3]. Диагностическим критерием является количество микробных тел более 10^4 КОЕ/мл, свидетельствующее о развитии инфекционного процесса [43, 132].

М. А. Куперт и соавт. [61] определяли зависимость результатов цитологического исследования лохий от клинической формы и тяжести течения ПЭ. Таким образом, цитологическое исследование мазков-аспираатов из полости матки является методом контроля и прогнозирования клинического течения острого послеродового эндометрита.

При оперативном родоразрешении цитологическая картина аспирата из полости матки характеризует стадии процесса заживления раневой поверхности матки в физиологическом режиме или с патологическими отклонениями.

О. Г. Ковтун, Н. В. Орджоникидзе (2003 г.) в группу факторов риска развития гнойно-воспалительных осложнений относят субинволюцию матки, задержку в ней частей последа и сгустков крови [49].

Аль-Халаф Салах Еддин и соавт. (2002 г.) выявили факторы, предрасполагающие к нарушению сократительной способности матки: многоводие (у 11,3 %), беременность и роды крупным плодом (у 22,6 %). Кроме того, 33,6 % родильниц с эндометритом по тем или иным причинам не кормили детей грудью в первые 4 дня, что, по мнению авторов, также оказывало влияние на снижение сократительной способности матки [5].

Причинами недостаточной сократительной способности матки (субинволюции) в первые дни послеродового периода, по мнению В. В. Абрамченко, Н. Ф. Маевской (2005 г.) [3], могут быть: конституциональные и возрастные особенности – недостаточная сократительная способность матки, эндокринные осложнения, юный или пожилой возраст родильницы; общие заболевания – пиелонефрит беременных, анемия беременных, инфекционные заболевания; местные заболевания со стороны женских половых органов – миома матки, аденомиоз, неправильное положение матки и связочного аппарата, осложненное течение беременности и родов – многоводие и многоплодие, вызывающие чрезмерное растяжение матки, быстрые или затяжные роды, оперативное родоразрешение, излишний покой в послеродовом периоде и слишком продолжительное пребывание в постели, недостаточное опорожнение прямой кишки и мочевого пузыря, задержка в матке частей плодного яйца и сгустков крови.

Подчеркивается также значение воспалительных заболеваний генитального тракта, способствующих не только нарушению сократительной деятельности матки (СДМ), но и в 3 – 10 раз увеличивающих риск развития ГВЗ [10, 32, 55, 65–66, 116, 144, 153, 147]. Роль БВ и вагинального кандидоза как факторов риска нарушений СДМ остается предметом дискуссии. Одни авторы отмечают их ведущую роль в патологическом течении пуэрперия, другие рассматривают их лишь как факторы, способствующие

возникновению и хронизации воспалительных процессов в гениталиях [46, 66, 75, 113].

Полная инволюция матки происходит за 6 – 8 недель. По мнению А.И. Гус, Т.В. Бабичевой (2004 г.), интенсивность обратной инволюции матки после родов зависит от таких факторов: возраст женщины, масса плода, наличие воспалительных процессов в матке, грудное вскармливание [37].

М. Ю. Скворцова, Т. В. Шевелева (2005 г.) предполагают, что субинволюции матки в сочетании с уменьшением ее кровоснабжения (по данным доплер-исследования) создают условия для воспалительного процесса в послеродовом периоде, так как в связи со снижением кровоснабжения органа уменьшаются репаративные возможности послеродовой матки [98].

Нормальное течение послеродового периода во многом определяется процессами обратного развития матки, также регенерацией ее раневой поверхности. Замедление процессов инволюции матки, особенно в первую неделю послеродового периода, создает угрозу развития септических осложнений [39, 62, 111].

Следует указать, что эффективность сокращения миометрия в послеродовом периоде у женщин, перенесших слабость родовых сил, в 2,8 раза ниже, чем после неосложненных родов, а после КС в 6,3 раза ниже, чем после физиологических родов [147].

По данным М.А. Куперта, симптомы ПЭ во всех случаях выявляются на фоне субинволюции матки [60].

В. В. Абрамченко, Н. Ф. Маевская (2005 г.) выделяют 2 формы клинического течения субинволюции матки: 1-я является симптомом эндометрита, при 2-й обнаруживаются характерные для нее клинические признаки: длительный субфебрилитет, замедленная инволюция матки, наличие бурых выделений. Эти наблюдения дали основание авторам также рассматривать данную форму субинволюции матки как самостоятельное послеродовое заболевание [3].

По мнению некоторых авторов, диагностические критерии, позволяющие дифференцировать субинволюцию матки, отсутствуют [104].

При недостаточной ретракции матки облегчается доступ микроорганизмов в ее полость из влагалища и возможность развития, как резорбционной лихорадки, так и эндометрита [5, 66].

По данным Е. В. Голицыной и соавторов (2000 г.), у 77,2 % родильниц причиной послеродовой субинволюции матки явилось наличие внутриутробной инфекции (ВУИ) во время беременности и в родах и задержка частей плаценты в матке [6].

Согласно данным В. В. Рывняк (2001 г.), скорость послеродовой инволюции матки зависит от интенсивности резорбции коллагена в миометрии [93].

Имеются сообщения, что прогестерон, низкое содержание половых стероидов в плазме крови непосредственно после родов могут индуцировать деградацию коллагена [76].

При анализе ведения родов Н. В. Стрижова и соавт. (2005 г.) выявили у каждой 3-й женщины (29,4 %) с субинволюцией матки и более чем у каждой 2-й (61 %) с эндометритом после родов через естественные родовые пути проведение более 3 влагалищных исследований, тогда как в контрольной группе лишь у каждой 6-й [104].

В. В. Абрамченко и соавт. (2000 г.) считают, что истинная форма субинволюции наблюдается при родах крупным плодом, многоводии, многоплодии [1].

По данным Е. В. Колпаковой, Л. И. Кох (2005 г.), у женщин, имеющих срединную продольную мышечную полосу (особенность строения надсосудистого слоя миометрия) после родов через естественные родовые пути скорость инволюции составила 1,8 – 1,9 см/сут, у пациенток, родоразрешенных путем кесарева сечения, – 1,17 – 1,18 см/сут; а без мышечной полосы темп инволюции матки у женщин, родоразрешенных через естественные родовые пути, составил 1,45 – 1,5 см/сут, после КС – 1,03

– 1,14 см/сут. Отсутствие данной мышечной полосы авторы рассматривают как фактор риска снижения сократительной способности матки в послеродовом периоде [51].

Так отмечается замедление темпов инволюции матки у женщин с преждевременными родами или родивших крупных детей (более 4 кг) [25].

J. Shalev, M. Royburt et al. (2002 г.) связывают снижение инволюции матки со скоплением крови, сгустков в полости матки) [177].

По данным M. Gajewska, S. Sidorska (2000 г.), причиной кровотечений и субинволюции матки в послеродовом периоде в 26 % случаев является дефект последа после родов [148].

А. П. Милованов (1999 г.) утверждает, что клиническим проявлением всех форм нарушения обратного развития матки являются послеродовые кровотечения раннего или отсроченного типа [75].

В то же время субинволюция матки, согласно Международной классификации болезней (МКБ – 10), рассматривается как отдельная нозологическая форма патологического течения послеродового периода. По данным Н. Н. Наумкина, А. Н. Иваняна (2002 г.), Ю. В. Трусова (1997 г.), М. А. Куперта (1999 г.), послеродовой эндометрит протекает с явлениями нарушения обратного развития матки в 60 % – 100 % случаев [60, 77, 108]. В то же по данным П.М. Самчука (2002 г.) отмечается, что субинволюция матки при послеродовом эндометрите наблюдается в 49,3 % случаев после самостоятельных родов и в 67,2 % после абдоминального родоразрешения [95].

Процессы инволюции матки начинаются в последовом периоде родов, когда мышечная масса миометрия перераспределяется от области шейки в направлении дна [143 - 144]. Начальные фазы инволюции матки связаны с сокращением мускулатуры ее дна, опорожнением полости и уменьшением отека (до 48 часов от родов). В дальнейшем уменьшение размеров матки связано преимущественно со снижением мышечной массы миометрия на фоне резкого снижения в нем кровотока, вследствие спазма и «скручивания»

сосудов [107, 128, 143 - 144, 166]. В период послеродовой инволюции в матке происходит чрезвычайно интенсивная резорбция коллагена. Деградация коллагена является ферментативным процессом и происходит под воздействием коллагеназы, после чего фрагменты коллагеновых фибрилл фагоцитируются клетками и полностью лизируются в лизосомах [78, 111]. Ведущая роль в лизисе коллагена принадлежит цистеиновым протеиназам, в частности катепсину В [66, 95–96]. Снижение содержания прогестерона и эстрогенов в послеродовом периоде играет большую роль в накоплении лизосом и их ферментов. Максимальное повышение активности лизосомных ферментов происходит на 4 – 6-й день послеродового периода и сопровождается интенсивным распадом коллагена. К 4-му дню послеродового периода более 85 % коллагена подвергается обратному развитию. К концу 4-й недели активность лизосомальных ферментов возвращается к показателям здоровых небеременных женщин [16, 147].

Наряду с инволютивными процессами в мышце матки наблюдаются выраженные изменения ее слизистой оболочки. В процессе заживления на 3 – 4-й день послеродового периода на границе базального слоя образуется грануляционный вал, представляющий физиологическую реакцию эндометрия на родовую травму. Большое количество лейкоцитов, выделяемых грануляционным валом, некротизированные фрагменты децидуальной оболочки, расплавляющиеся под влиянием протеолитических ферментов, эритроциты, слизь образуют раневой секрет (лохии) [8, 11, 34, 52]. К 6 – 8-м суткам после родов наблюдается переход от фазы воспаления ко второй фазе – регенерации [11, 82].

Замедление инволюции матки – снижение ее сократительной и регенерационной способности, по-видимому, не только является важным указателем на развивающиеся послеродовые осложнения, но и принимает непосредственное участие в их патогенезе. Связь между послеродовыми инфекционными осложнениями и замедлением инволюции матки отмечена давно [11, 26, 90, 98]. Нормальная инволюция матки является важным

условием адекватного дренажа полости матки и освобождения ее от сгустков крови, остатков плацентарной и децидуальной ткани. С одной стороны ткани могут быть субстратом для развития воспаления, а с другой, – вены на месте плацентарного ложа закрываются не вследствие сжатия своих стенок, а за счет образования тромбов [63].

Находящиеся в полости матки сразу после родов лохии, сгустки крови, остатки некротизированной децидуальной ткани и гравидарной слизистой создают крайне благоприятную среду для размножения микроорганизмов, в особенности анаэробов [63, 144]. Показано, что субинволюция матки и нарушение оттока, а так же застой ее содержимого ведет к увеличению уровня бактериальной обсемененности эндометрия. Инфицирование происходит при нарушении пассажа раневого отделяемого, т.к. его застой приводит к уменьшению бактерицидности свежей кровяной сыворотки в лохиях, что, в свою очередь, приводит к обильному размножению условно-патогенных микроорганизмов и развитию острого гнойного воспаления [11, 13, 16]. Известно, что и активация сократительной деятельности матки дезаминокситоцином или мизопростолом приводит к достоверному замедлению инволюции матки и сопровождается высоким риском развития послеродового эндометрита [108].

По данным ряда исследований [103, 112], патогенетическим механизмом нарушения инволюционных процессов матки при наличии в ее полости остатков плацентарной ткани является функционирующий эпителий плацентарных ворсин, продуцирующий утерорелаксирующие вещества. Также задержавшаяся плацентарная ткань может способствовать поддержанию воспаления в слизистой оболочке матки [41 - 42, 54, 89].

В. Д. Усанов в зависимости от гистероскопической картины выделяет две формы первичной субинволюции матки: по типу гематометры и субинволюция на фоне остатков в матке децидуальной ткани [112]. Выявлено, что у 96,2 % пациенток с послеродовым эндометритом заболевание сопровождается субинволюцией. Это дает основание

предполагать, что субинволюция матки является ранним признаком начинающегося эндометрита. К понятию субинволюции матки предлагается сходный подход и в работе Н.В. Стрижовой и соавторов (2005 г.), которые считают, что для послеродового эндометрита характерна стертая клиническая картина заболевания, основными симптомами которого были признаки субинволюции матки, поэтому его целесообразно рассматривать не как отдельную нозологическую форму, а как эндометрит, протекающий моносимптомно [104].

И. В. Дуда и соавторы (1997 г.) различают в своей классификации следующие причины первичной субинволюции матки: перерастяжение мышцы матки (крупный плод, многоводие, многоплодие), нарушение процессов гемомикроциркуляции (поздний гестоз, первородящие старшего возраста, несвоевременное опорожнение мочевого пузыря и кишечника), сложные нейрогуморальные и рецепторные изменения в матке (аномалии сократительной деятельности матки), а также внутриматочные манипуляции и оперативные вмешательства в родах [40].

В. В. Абрамченко и соавторы (2000 г.) выделяют две формы заболевания: истинная и инфицированная субинволюция матки [1]. Авторы подчеркивают, что при истинной субинволюции самое тщательное обследование не обнаруживает каких-либо признаков инфекции. Для инфицированной субинволюции матки характерны следующие симптомы: повышение температуры, наличие бурых выделений, изменение морфологии крови. Данная форма, по их мнению, является инфекционным послеродовым заболеванием.

В условиях широкого применения антибиотиков существенно уменьшилась выраженность общих признаков инфекции (чаще встречаются стертые формы заболевания), при этом эндометриты, метротромбофлебиты, параметриты клинически часто протекают по типу субинволюции матки [94, 102]. Стертые формы потенциально опасны в плане генерализации процесса, так как тяжелым формам послеродовой инфекции, как правило,

предшествуют более легкие, своевременно не распознанные или неадекватно пролеченные заболевания [52, 100, 107].

Большую роль в прогнозировании и диагностике развития инфекционно-воспалительных процессов в послеродовом периоде ряд авторов отводит бактериологическому исследованию микрофлоры родовых путей [125, 147]. Важность метода для диагностики вторичной субинволюции матки не подлежит сомнению. Однако микробиологическое исследование метроаспирата дает информацию только об одном компоненте воспалительного процесса и, естественно, не отражает реакции макроорганизма на инфекцию [128, 162 - 163, 166].

Сложность изучения этиологической структуры эндометрита определяется прежде всего тем, что полость матки даже после нормальных родов нестерильна и сам факт выделения из нее микрофлоры еще не свидетельствует о ее этиологической роли в воспалительном процессе. В связи с этим возникает необходимость дифференцировать возбудителей заболевания от микробов-контаминантов. Одним из методов является определение микробной обсемененности полости матки. При этом необходима как качественная, так и количественная характеристика микрофлоры [29, 36].

Классическим методом контроля за послеродовой инволюцией матки является определение высоты стояния ее дна над лоном. К концу 1-х суток дно матки находится на уровне пупка – в 13 – 16 см над лоном. В последующие дни высота дна матки уменьшается ежедневно на 2 см, и на 5-е сутки оно находится на середине расстояния между лоном и пупком.

Однако общепринятое клиническое определение высоты стояния дна матки не позволяет точно судить о ее размерах и объективно оценивать динамику их уменьшения, особенно у женщин с ожирением и после оперативного родоразрешения.

В литературе имеется ряд работ, посвященных использованию метода эхографии для исследования матки после родов *per vias naturales* и КС, а

также позволяет произвести точные измерения размеров органов малого таза, оценить динамику инволюции послеродовой матки и, следовательно, выбрать рациональную тактику ведения родильницы [24, 37, 51, 66, 70, 98, 105–106, 172, 176]. Подчеркивая очевидную клиническую связь между инволюцией матки и временем, прошедшим после родоразрешения, авторы по-разному оценивают диагностическую ценность используемых биометрических показателей [101, 112, 115].

Жидкость в малом тазу на 6 - 8-е сутки – признак эндометрита. Гипоэхогенность стенок матки обусловлена отеком прилегающих к эндометрию слоев миометрия [24, 106].

Стандартными показателями, которые предложены европейскими учеными в качестве эталона показателей инволюции матки на 7 сутки считаются следующие: длина – $12,74 \pm 0,18$ см; ширина – $10,85 \pm 0,23$ см; переднезадний размер – $7,22 \pm 0,06$ см. По рекомендациям многих авторов для своевременной постановки диагноза УЗИ целесообразно проводить на 4 – 5 день послеродового периода, когда практически у 2/3 родильниц диагноз субинволюции матки устанавливается только на основании данных УЗИ во время пребывания в акушерском стационаре [30, 53, 64, 86].

Метод ультразвуковой эхографии позволяет не только осуществлять контроль за инволюцией матки, но и визуализировать экоструктуры в её полости (фибриновые наложения, остатки децидуальной ткани, сгустки крови и др. [16]. Трансабдоминальное сканирование даёт возможность оценить инволюцию по изменениям объёма матки, трансвагинальное сканирование более информативно для оценки состояния ее полости и области шва [30]. Для субинволюции матки характерно увеличение ее размеров и полости, визуализация в полости включений средней плотности, чередующиеся с эхонегативными участками [64]. У больных родильниц (субинволюция матки) скорость инволюции замедлена в 2 раза по сравнению со здоровыми родильницами [53]. У родильниц после кесарева сечения показатели трехмерной энергетической доплерографии в среднем в 1,5 раза

ниже даже при физиологическом течении пуэрперия по сравнению с идентичными показателями после самопроизвольных родов.

Большую роль в прогнозировании и диагностике развития инфекционно-воспалительных процессов в послеродовом периоде ряд авторов отводит бактериологическому исследованию микрофлоры родовых путей [147].

Поскольку в современном акушерстве течение ПЭ рассматривается с позиции учения о ране, предложен метод цитологического изучения раневого отделяемого (лохий) из полости матки [81]. При этом используется простой и широко распространенный метод аспирационной биопсии с окраской клеточных элементов по Романовскому или гематоксилином и эозином. Интерпретация результатов исследования аспирационных биоптатов проводится на основании классификации раневого процесса, предложенной М. Ф. Камаевым.

Роль морфологического исследования последа в диагностике послеродового эндометрита чрезвычайно велика, так как результаты таких исследований позволяют уточнить этиопатогенез имеющейся патологии [73–74].

Многие авторы считают, что родильниц с наличием воспалительных изменений в тканях последа необходимо включать в группу повышенного риска возникновения гнойно-септических осложнений [23, 72, 79, 114]. Установлена коррелятивная связь между степенью инфицированности и реализацией риска ПЭ, а также характером и распространенностью патологических изменений в последе и тяжестью ПЭ [20, 113, 116]. Основными критериями на наличие ВУИ при гистологическом исследовании последа считаются: воспалительные изменения в последе, острая и хроническая плацентарная недостаточность [104].

Выраженный влагалищный дисбаланс у беременных с БВ определяет основные патоморфологические изменения последа. Чаше при бактериологическом посеве из влагалища выделены *Gardnerelle vaginalis* и

Enterobacteriaceae и обнаружены признаки восходящей инфекции последа (серозный децидуит, серозный хорионамионит и серозный гнойный мембранит) и субкомпенсированная хроническая плацентарная недостаточность [17].

РАЗДЕЛ 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая клиническая характеристика обследованных больных

2.1.1 Дизайн исследования. Нами проведено клинико-лабораторное обследование 116 беременных, из которых 86 составили исследуемую группу и были родоразрешены путем планового кесарева сечения и 30 беременных – группу контроля.

Исследование проводилось на базе коммунального учреждения «Днепропетровская городская клиническая больница № 9 «Днепропетровский областной Совет» и на базе диагностического центра Государственного Учреждения «Днепропетровская медицинская академия Министерства охраны здоровья Украины» (Главный врач Е.П. Финкова).

С 2012 года на базе родильного дома и послеродового отделения внедрен в практическую деятельность способ профилактики гнойно-септических заболеваний у беременных с планируемым кесаревым сечением. Задачей, которого является повышение эффективности профилактики гнойно-септических осложнений у беременных с анаэробным дисбиозом путем разработки принципов активной профилактики и этиотропной коррекции этой патологии.

Для реализации цели и решения поставленных задач проведено проспективное исследование по изучению результатов профилактики с помощью этиотропной коррекции влагалищного анаэробного дисбиоза перед плановым кесаревым сечением в сравнении с применением стандартного выполнения протокола, рекомендуемого МЗ Украины, у рожениц группы инфекционного риска по развитию ГСЗ.

Критерием включения пациенток в исследование явилось: наличие анаэробного дисбиоза при абдоминальном способе родоразрешения.

В основную группу было включено 86 беременных с планируемым кесаревым сечением. В данной группе профилактические мероприятия проводились по предлагаемой методике. Группу контроля составили 30 беременных, из пациенток, родоразрешенных в ургентном порядке, подготовка к оперативному родоразрешению которым проводилась по общепринятой схеме.

У беременных исследуемой группы в сроках 36 – 38 недель проводилась этиотропная коррекция дисбиоза с помощью влагалищных свечей содержащих клиндамицин (Далацин С, Милагин) 100 мг в течении 3-х дней, после чего назначался пробиотик (Вагисан), содержащий комбинацию *Lactobacillus rhamnosus* GR - 1 и *Lactobacillus reuteri* RC - 14 перорально в течении 7 – 10 дней. При обнаружении дрожжеподобных грибов рода *Candida* spp. $Lg > 10^3$ КОЕ/мл назначался однократно перорально флуконазол 150 мг, а после операции влагалищные хлоргексидиновые свечи (Гексикон) ежедневно до выписки родильниц из стационара.

В группе контроля этиотропная коррекция до операции не проводилась, с учетом ургентных показаний. Подготовка беременных к плановому кесареву сечению, его технология и ведение послеродового периода проводилась согласно приказа № 977 от 27.12.2011 г. Про внесение изменений в приказ МОЗ Украины от 15.12.2003 года № 582 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги».

Осмотр, оценка и наблюдение за новорожденным в соответствии с приказом МОЗ Украины № 152 от 04.04.2005 г. «Про затвердження протоколу медичного догляду за здоровою новонародженою дитиною» и приказом МОЗ Украины № 584 от 29.08.2006 г. «Про затвердження протоколу медичного догляду за новонародженою дитиною з малою масою тіла при народженні».

Патологоанатомическое исследование последа и плодовых оболочек проводилось в соответствии с приказом МОЗ Украины № 417 от 19.08.2004 г. «Протокол патологоанатомічного дослідження плаценти».

С учетом поставленной цели программа подготовки беременных к плановому КС была дополнена следующими исследованиями: бактериологическое исследование влагалищного содержимого; кольпоцитология (до и после лечения дисбиоза) в III триместре беременности; бактериологическое исследование околоплодных вод и плацентарной ткани полученных интраоперационно; ДНК-диагностика микробного спектра влагалищного содержимого до и после проведенной местной коррекции дисбиоза влагалища (тест-системой «Фемо-флор - 16») с классификацией микробного спектра по Болдыревой М.Н., 2010 г. [19]; цитологическое исследование аспирата из операционной матки на 4 – 5 сутки; ультразвуковое исследование (УЗИ) матки и придатков, проведенное на 4 – 5 сутки послеоперационного периода.

Отдельного внимания заслуживает вопрос относительно выбора антибактериального препарата для терапии БВ при беременности, а также вопрос об эффективности лечения БВ при беременности. Так как наиболее широким спектром антимикробной активности обладает клиндамицин, это делает его препаратом выбора для лечения БВ при беременности. Более 95 % штаммов основных патогенных грамотрицательных анаэробных бактерий чувствительны к клиндамицину [184]. Относительно побочных эффектов, клиндамицин выигрывает по сравнению с другими антибиотиками широкого спектра действия. Кроме того, в литературе не описано случаев токсического действия клиндамицина на эмбрионы человека. Многие авторы заключили, что терапия клиндамицином имеет более высокую клиническую эффективность, чем терапия другими препаратами в случаях рецидивирующего БВ [119 – 120, 184].

Отличительной особенностью Далацина являются включенный в основу препарата полиэтиленгликоль (ПЭГ), оказывающий мощное

дегидратирующее действие за счет ПЭГ с высокой молекулярной массой и выраженной гидрофильностью, что позволяет рассматривать действие основы препарата как один из механизмов противовоспалительного эффекта, обусловленного уменьшением тканевого отека слизистой оболочки влагалища. Препарат применяют по 1 свече во влагалище на ночь в течение 3-х последовательных дней. Исследованиями авторов (J.A. McGregor и соавт.) было показано, что применение далацина вагинальных суппозиториях в течение 3-х дней не уступает по эффективности использованию далацина вагинального крема в течение 7 дней, составляя 95 % [162]. Таким образом, Далацин в виде суппозиториях обладает высокой эффективностью и хорошей переносимостью при незначительном проценте побочных явлений.

2.1.2 Клиническая характеристика беременных и рожениц исследуемой группы. Исследуемую группу составили 86 беременных с анаэробным вагинальным дисбиозом (ВД), из них первородящих – 24 (27,9 %), повторнородящих – 62 (72,1 %).

Возраст беременных исследуемой группы колебался в диапазоне от 24 до 42 лет, и в среднем составил $30,02 \pm 0,48$ ($M \pm m$) лет (табл. 2.1).

По возрасту, первородящие беременные распределились так: от 20 до 25 лет – 10 (41,7 %); от 26 до 30 – 8 (33,3 %); от 31 до 35 – 3 (12,5 %); от 36 до 40 – 1 (4,2 %); старше 40 – 2 (8,3 %). А повторнородящие: от 20 до 25 лет – 4 (6,5 %); от 26 до 30 – 26 (41,9 %); от 31 до 35 – 19 (30,6 %); от 36 до 40 – 12 (19,4 %); старше 40 – 1 (1,6 %) (рис. 2.1). Т.е. у повторнородящих большую долю в возрастной структуре составляют старшие возрастные группы.

Отягощенный гинекологический анамнез был выявлен у 58 (67,4 %) беременных исследуемой группы, из них: эрозия шейки матки у 27 (31,4 %), хронический сальпингоофорит – у 11 (12,8 %), искусственные аборты – у 29 (33,7 %), неразвивающаяся беременность – у 3 (3,5 %) беременных.

Таблица 2.1

Общая характеристика обследованных беременных и родильниц

Показатель		Основная группа (n=86)		Группа контроля (n=30)		Все обследованные		р между группами
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Первородящие		24	27,9	14	46,7	38	32,8	0,059
Повторнородящие		62	72,1	16	53,3	78	67,2	
Возраст	Min - мах возраст	24 - 42		19 - 37		19 - 42		0,347
	Средний возраст (M±m)	30,02±0,48		29,30±0,57		29,66±0,53		
Отягощенный гинекологический анамнез		58	67,4	21	70,0	79	68,1	0,796
Частота экстрагенитальной патологии (P±m _p)		62	72,1±4,84	22	73,3±8,07	84	73,4	0,899
Средняя кровопотеря во время операции, мл. (M±m)		595,20±9,09		585,6±8,4		590,4±8,75		0,78
Средняя масса тела новорожденных, гр. (M±m)		3246,60±0,18		3456,50±0,19		3351,55±0,19		<0,001

Выявлена прямая сильная корреляционная связь между отягощенным гинекологическим анамнезом и развитием послеродового эндометрита у обследованных беременных (коэффициент корреляции Спирмена $r=0,71$; $p<0,05$).

У 23 из 27 беременных исследуемой группы (76,7 %), в связи с эрозией шейки матки проведена криодеструкция.

В исследуемой группе у 58 (67,4 %) беременных показаниями к предыдущему кесареву сечению явились: слабость родовой деятельности (СРД), не поддающаяся медикаментозной коррекции – у 13 (15,1 %), тазовое

предлежание плода – у 13 (15,1 %), крупный плод – у 11 (12,8 %), дистресс плода в родах – у 5 (5,8 %), врожденные пороки развития плода – у 2 (2,3 %).

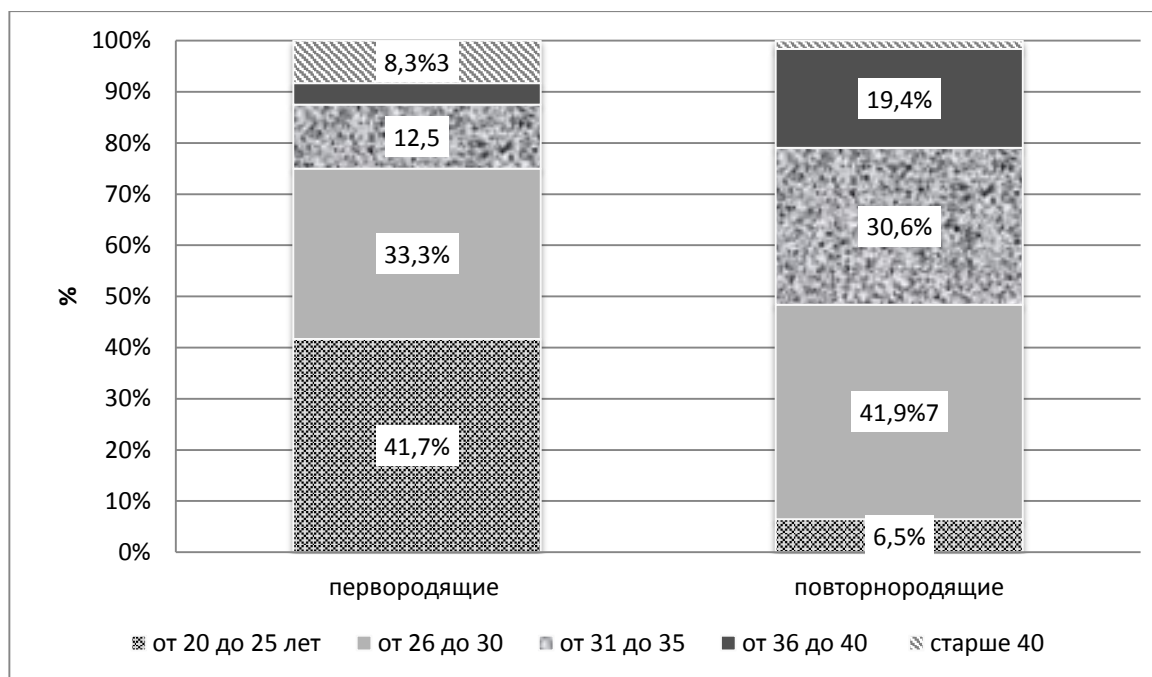


Рис. 2.1. Распределение обследованных первородящих и повторнородящих беременных основной группы по возрасту (в %)

У 62 (72,1 %) беременных исследуемой группы выявлена экстрагенитальная патология: сердечно-сосудистые заболевания у 16 (18,6 %), заболевания щитовидной железы – у 5 (5,8 %), гестационная анемия легкой и средней степени тяжести – у 32 (37,2 %), нейроциркуляторная дистония (НЦД) по гипотоническому типу – у 9 (10,5 %), миопия разной степени тяжести – у 10 (11,6 %), хронический колит – у 1 (1,2 %).

Показаниями для планового кесарева сечения у 86 беременных исследуемой группы явились: рубец на матке – у 58 (67,4 %); тазовое предлежание плода – у 27 (31,4 %); поперечное положение плода – у 4 (4,7 %).

У беременных исследуемой группы в течении настоящей беременности отмечались следующие осложнения: рвота беременных – у 17 (19,8 %); угрожающий аборт – у 26 (30,2 %); угроза преждевременных родов – у 9 (10,5 %); бактериальный дисбиоз с частыми обострениями – у 24 (27,9 %);

гестационная анемия легкой степени – у 32 (37,2 %); острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) – у 21 (24,4 %); гестационный пиелонефрит – у 5 (5,8 %); бессимптомная бактериурия – у 9 (10,5 %); гестационная гипертензия – у 3 (3,5 %); гестационные отеки без протеинурии – у 9 (10,5 %); ВСД по гипотоническому типу – у 2 (2,3 %); острый бронхит – у 4 (4,7 %); острый отит – у 1 (1,2 %); острый геморрой – у 3 (3,5 %); маловодие – у 1 (1,2 %); многоводие – у 4 (4,7 %) беременных.

Выявлена прямая средней силы корреляционная связь между и развитием послеродового эндометрита и угрозой аборта (коэффициент корреляции Спирмена $\rho=0,33$; $p<0,05$); бактериальным дисбиозом с частыми обострениями ($\rho=0,31$; $p<0,05$); слабая связь развития послеродового эндометрита с преждевременными родами ($\rho=0,17$; $p<0,05$); инфекциями мочевыводящих путей ($\rho=0,21$; $p<0,05$).

Во время операции у 7 (8,1 %) беременных исследуемой группы произведены энуклеации лейоматозных узлов; висцеролиз – у 6 (7,0 %); перевязка маточных труб по Мадленеру – у 3 (3,5 %); иссечение старого послеоперационного рубца – у 16 (18,6 %) пациенток.

Средняя кровопотеря во время операции у женщин исследуемой группы составила $595,20 \pm 9,09$ мл. Родилось 87 детей со средней массой тела $3246,60 \pm 0,18$ гр. в исследуемой группе. Оценка по шкале Апгар на первой и пятой минутах составила $7,80 \pm 0,02$ и $8,20 \pm 0,03$ балла.

2.1.3 Клиническая характеристика беременных и родильниц контрольной группы. Контрольную группу составили 30 беременных с анаэробным влагалищным дисбиозом, из них первородящих – 14 (46,7 %), повторнородящих – 16 (53,3 %). Достоверных различий по этому признаку между группами выявлено не было ($p=0,059$ по критерию χ^2).

Возраст беременных контрольной группы колебался в диапазоне от 19 до 37 лет, и в среднем составил $29,30 \pm 0,57$ ($M \pm m$) лет (табл. 2.1). Статистических различий по возрасту между группами выявлено не было (по критерию Стьюдента $p=0,347$).

Отягощенный гинекологический анамнез был выявлен у 21 (70,0 %) беременной контрольной группы: эрозия шейки матки – у 6 (20,0 %), искусственные аборты – у 9 (30,0 %), неразвивающаяся беременность – у 5 (16,7 %), самопроизвольный аборт – у 4 (13,3 %) женщин. По числу пациенток с отягощенным гинекологическим анамнезом достоверных различий между группами выявлено не было ($p=0,796$ по критерию χ^2).

У 5 (16,7 %) беременных контрольной группы, в связи с эрозией шейки матки проведена криодеструкция.

В контрольной группе у 8 (26,7 %) беременных показаниями к предыдущему кесареву сечению явились: СРД – у 6 (20,0 %), тазовое предлежание плода – у 2 (6,7 %).

У 22 (73,3 %) беременных контрольной группы выявлена экстрагенитальная патология: сердечно-сосудистые заболевания – у 4 (13,3 %), заболевания щитовидной железы – у 4 (13,3 %), гестационная анемия легкой и средней степени тяжести – у 8 (26,7 %), НЦД по гипотоническому типу – у 2 (6,7 %), миопия средней и высокой степени – у 3 (10,0 %), хронический бронхит – у 1 (3,3 %). Практически такая же частота экстрагенитальных патологий у беременных наблюдалась и в основной группе ($p=0,899$). Не наблюдается существенных различий и в частоте отдельных патологий, кроме заболеваний щитовидной железы и НЦД по гипотоническому типу.

Показаниями для планового кесарева сечения у 30 беременных контрольной группы явились: дистресс плода – у 5 (16,7 %); рубец на матке с признаками несостоятельности – у 11 (36,7 %); тазовое предлежание плода – у 6 (20,0 %); лобное предлежание плода – у 2 (6,7 %); остеопороз позвоночника с болевым синдромом – у 1 (3,3 %); преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты – у 1 (3,3 %); СРД – у 3 (10,0 %); поперечное положение плода – у 1 (3,3 %).

У беременных контрольной группы в течении настоящей беременности отмечались следующие осложнения: рвота беременных – у 4 (13,3 %);

угрожающий аборт – у 9 (30,0 %); бактериальный дисбиоз с повторяющимися обострениями – у 12 (40,0 %); гестационная анемия легкой степени – у 13 (43,3 %); ОРВИ – у 5 (16,7 %); гестационная гипертензия – у 1 (3,3 %); гестационные отеки без протеинурии – у 3 (10,0 %); тромбоцитопения – у 1 (3,3 %); остеопороз позвоночника с выраженным болевым синдромом – у 1 (3,3 %); ВСД по гипотоническому типу – у 1 (3,3 %); многоводие – у 3 (10,0 %) беременных (табл. 2.2). По частоте основных встречающихся осложнений беременности у обследованных беременных контрольной и основной групп достоверных различий не выявлено ($p>0,05$).

Во время операции у 2 (6,7 %) беременных произведена энуклеация лейоматозного узла; висцеролиз – у 8 (26,7 %); иссечение старого послеоперационного рубца на коже передней брюшной стенки – у 7 (23,3 %).

Средняя кровопотеря во время операции у женщин контрольной группы составила – $585,6 \pm 8,4$ мл. Родилось в контрольной группе 30 детей со средней массой тела $3456,50 \pm 0,19$ гр. Оценка по шкале Апгар на первой и пятой минутах составила $7,05 \pm 0,07$ и $7,83 \pm 0,03$ баллов. Шесть новорожденных (20,0 %) родились со сниженной оценкой по шкале Апгар (6 – 8) баллов с установленным дистрессом плода перед родоразрешением.

Клиническая характеристика беременных и родильниц контрольной группы и группы исследования показала, что они существенно не отличаются ($p>0,05$) и по таким критериям как возраст, гинекологический анамнез, частота экстрагенитальной патологии, частота осложнений беременности, средняя кровопотеря во время операции и т.п., что указывает на возможность их корректного сравнения для выявления различий по другим параметрам.

Таблица 2.2

**Частота осложнений беременности у обследованных беременных
контрольной и основной групп**

Осложнения	Основная группа (n=86)		Группа контроля (n=30)		Межгрупповые различия
	n	$P \pm m_p$	n	$P \pm m_p$	
Рвота беременных	17	$19,8 \pm 4,29$	4	$13,3 \pm 6,21$	0,396
Угрожающий аборт	26	$30,2 \pm 4,95$	9	$30,0 \pm 8,37$	0,981
Бактериальный дисбиоз с повторяющимися обострениями	24	$27,9 \pm 4,84$	12	$40,0 \pm 8,94$	0,237
Гестационная анемия легкой степени	32	$37,2 \pm 5,21$	13	$43,3 \pm 9,05$	0,559
ОРВИ	21	$24,4 \pm 4,63$	5	$16,7 \pm 6,80$	0,348
Гестационная гипертензия	3	$3,5 \pm 1,98$	1	$3,3 \pm 3,28$	0,968
Гестационные отеки без протеинурии	9	$10,5 \pm 3,30$	3	$10,0 \pm 5,48$	0,942
ВСД по гипотоническому типу	2	$2,3 \pm 1,63$	1	$3,3 \pm 3,28$	0,783
Многоводие	4	$4,7 \pm 2,27$	3	$10,0 \pm 5,48$	0,369
Другие	32	$37,2 \pm 5,21$	2	$6,7 \pm 4,55$	<0,001

В послеродовом периоде патологическое течение пуэрперия установлено у 1 роженицы исследуемой группы. На 3 - 4 день у этой роженицы отмечалось: повышение температуры до $38,0^{\circ}\text{C}$, беспричинная общая слабость, замедленная инволюция матки, болезненность матки при пальпации, повышенное количество отделяемого, что позволило отнести это к послеродовому эндометриту. Что касается рожениц контрольной группы, то патологическое течение пуэрперия установлено у 3 рожениц. На 3 – 4 день у этих рожениц отмечалось те же признаки, что и у рожениц исследуемой группы, которые и позволили отнести это к послеродовому эндометриту.

2.2. Методы исследований

2.2.1 Микроскопическое исследование влагалищного мазка. С учетом договоренности с врачами женских консультаций г. Днепропетровска («Днепропетровская городская клиническая больница № 9» Днепропетровского Областного совета, «Днепропетровский родильный дом № 1») обнаружение, в сроке 36 недель беременности и более, у беременных признаков «Золотого диагностического стандарта» Amsel R., Totten P.A. (Am.j.Med., 1983, V-74, №1, p.14-22) служило основанием для исследования его микробного спектра тест-системой «ДНК–ПЦР» «Фемофлор – 16».

В таблице 2.3 отражены критерии «Золотого диагностического стандарта» при нормоценозе и дисбиозе влагалищного содержимого.

Таблица 2.3

Микроскопическое исследование влагалищного мазка (Классификация по Кире Е.Ф.)

Показатели	Выделения из влагалища	
	нормоценоз	дисбиоз
Лейкоциты	8-10	0-5
Эпителий	4-5	5-8
Слизь	Палочковая обильная	Обильная
Микрофлора	Не обн.	Не обн.
Гонококки	Не обн.	Не обн.
Трихомонады	Не обн.	Не обн.
Дрожжеподобные грибы	Не обн.	Не обн.
Ключевые клетки	Не обн.	Обн.

Диагностически значимым для диагностики бактериального дисбиоза являлось наличие 3-х из 4-х признаков «Золотого диагностического стандарта».

Окраска влагалищных мазков по Грамму позволяет дать оценку состояния микроценоза влагалища. Чувствительность и специфичность этого теста при БВ близка к 100 %.

Классифицировались влагалищные мазки по Кире Е.Ф. («Бактериальный вагиноз». ООО «МИА»—М., 2012 г., 472с.:ил.).

1. Нормоценоз – характеризуется доминированием лактобацилл, отсутствием грамотрицательной микрофлоры, спор, мицелия, псевдогифов, наличием единичных лейкоцитов и «чистых» эпителиальных клеток.

Подобная картина может отражать типичное состояние нормального биотопа влагалища.

2. Промежуточный тип – определяется умеренным или незначительным количеством лактобацилл, наличием грамположительных кокков, грамотрицательных палочек; обнаруживаются лейкоциты, моноциты, макрофаги, эпителиальные клетки. Является пограничным типом, часто наблюдается у здоровых женщин, редко сопровождается субъективными жалобами и клиническими проявлениями.

3. Дисбиоз влагалища – проявляется незначительным количеством или полным отсутствием лактобацилл, обильной полиморфной грамотрицательной и грамположительной палочковой и кокковой микрофлорой, наличием «ключевых клеток», переменным количеством лейкоцитов, отсутствием или незавершенностью фагоцитоза. Такая картина соответствует микробиологической картине БВ.

4. Вагинит – (воспалительный тип мазка) – полимикробная картина мазка, большое количество лейкоцитов, макрофагов, эпителиальных клеток, наличие выраженного фагоцитоза соответствует неспецифическому вагиниту.

Таким образом, нозологической формой дисбиоза влагалища является бактериальный вагиноз. По определению А.С. Анкирской (2001 г.) бактериальный вагиноз – инфекционный невоспалительный синдром, характеризующийся резким снижением или отсутствием лактофлоры и ее

заменой на полимикробные ассоциации строгих анаэробов и гарднерелл. Это распространенное инфекционное заболевание влагалища, которое встречается у 21 % – 30 % женщин репродуктивного возраста, не относится к инфекциям, передающимся половым путем.

2.2.2 Исследование типовой и количественной характеристики микробного спектра влагалищного содержимого у беременных исследуемой и контрольной группы. ПЦР в режиме реального времени тест-системой «Фемофлор – 16» проводилась согласно инструкции, прилагаемой к тест-системе «Фемофлор – 16» и методическому пособию для врачей (Болдырева М.Н., 2010 г.).

Комплект реагентов «Фемофлор – 16» предназначен для детектирующего амплификатора для ПЦР с выдачей результатов в режиме реального времени DT - 96; DT – 322 (табл. 2.4).

Русскоязычная программа автоматически обрабатывает полученные данные и позволяет выдавать форму, наглядно демонстрирующую состояние биоценоза урогенитального тракта пациентки, удобной для трактовки врачом-клиницистом.

Клиническое значение исследования состояния биоценоза заключается в определении общего количества микроорганизмов и оценке соотношения различных групп, условно-патогенных микроорганизмов и нормофлоры.

Соотношение общей бактериальной массы и лактобактерий может служить показателем нормоценоза у большинства женщин репродуктивного возраста. В норме лактобактерии составляют от 95 % – 100 % от общей бактериальной массы.

Классификация состояния биоценоза включает видовую и количественную характеристику микробного спектра влагалищного содержимого:

Классификация состояния биоценоза:

I. Нормоценоз:

1.1. Нормофлора (*Lactobacillus* spp.) – абсолютный показатель $10^6 - 10^8$ (lg 106 КОЕ/мл), коэффициент соотношения – от 0 до -0,3.

1.2. Факультативно-анаэробные и облигатно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы – абсолютный показатель $\lg < 10^4$ КОЕ/мл, коэффициент соотношения – меньше -3, отдельные представители УПМ могут иметь коэффициент соотношения от -3 до -2 – слабо увеличенный уровень.

1.3. *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma (urealyticum + parvum)* отсутствуют или их абсолютный показатель $\lg < 10^4$ КОЕ/мл.

1.4. Грибы рода *Candida* spp. – отсутствуют или их абсолютный показатель $\lg < 10^3$ КОЕ/мл.

II. Дисбаланс I степени (умеренный):

2.1. Нормофлора (*Lactobacillus* spp.) – абсолютный показатель $10^6 - 10^8$, коэффициент соотношения – от -0,3 до -1.

2.2. Факультативно-анаэробные и облигатно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы – абсолютный показатель $> 10^4$, коэффициент соотношения различных УПМ варьирует от -3 до -1.

2.3. *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma (urealyticum + parvum)* – отсутствуют или их абсолютный показатель $\lg > 10^4$ КОЕ/мл.

2.4. Грибы рода *Candida* spp. – отсутствуют или их абсолютный показатель $\lg > 10^3$ КОЕ/мл.

III. Дисбаланс II степени (выраженный):

3.1. Нормофлора (*Lactobacillus* spp.) – абсолютный показатель может варьировать от полного отсутствия лактобацилл до значений $\lg 10^5 - 10^6$ КОЕ/мл; коэффициент соотношения – меньше -1.

3.2. Факультативно-анаэробные и облигатно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы – в большинстве случаев абсолютный показатель $\lg > 10^5$ КОЕ/мл, коэффициент соотношения различных УПМ

может варьировать от -3 до 0, однако коэффициент соотношения хотя бы части УПМ находится в пределах от -1 до 0.

3.3. *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma (urealiticum + parvum)* – могут отсутствовать или их абсолютный показатель $\lg > 10^4$ КОЕ/мл.

3.4. Грибы рода *Candida spp.* – отсутствуют или их абсолютный показатель $\lg > 10^3$ КОЕ/мл.

Таблица 2.4

Микроорганизмы, диагностируемые тест-системой «Фемофлор – 16»

Микроорганизм	Систематика, представители	Морфология, тинкториальные и метаболические свойства
1	2	3
<i>Lactobacillus spp.</i>	Класс Bacilli Порядок Lactobacillales Семейство Lactobacillaceae	Грамположительные палочки
Семейство Enterobacteriaceae	Класс Gammaproteobacteria Порядок Enterobacteriales	Факультативно-анаэробные грамотрицательные палочки
<i>Streptococcus spp.</i>	Класс Bacilli Порядок Lactobacillales Семейство Streptococcaceae	Грамположительные кокки
<i>Staphylococcus spp.</i>	Класс Bacilli Порядок Bacillales Семейство Staphylococcaceae	Грамположительные кокки
<i>Gardnerella vaginalis</i>	Класс Actinobacteria Порядок Bifidobacteriales Семейство Bifidobacteriaceae	Анаэробные грамвариабельные палочки, не образующие спор
<i>Prevotella bivia</i>	Класс Bacteroidia Порядок Bacteroidales Семейство Prevotellaceae	Анаэробные грамотрицательные палочки

Продолжение табл. 2.4

1	2	3
Porphyromonas spp.	Класс Bacteroidia Порядок Bacteroidales Семейство Porphyromonadaceae	Анаэробные грамотрицательные палочки
Eubacterium spp.	Класс Clostridia Порядок Clostridiales Семейство Eubacteriaceae	Облигатные анаэробы, грамположительные палочки, не образующие спор
Veillonella spp.	Класс Clostridia Порядок Clostridiales Семейство Veillonellaceae	Анаэробные грамотрицательные кокки
Megasphaera spp.	Класс Clostridia Порядок Clostridiales Семейство Veillonellaceae	Анаэробные, труднокультивируемые грамотрицательные кокки
Dialister spp.	Класс Clostridia Порядок Clostridiales Семейство Veillonellaceae	Анаэробные или микроаэрофильные, труднокультивируемые грам- отрицательные коккобациллы
Clostridium spp.	Класс Clostridia Порядок Clostridiales Семейство Clostridiaceae	Облигатные анаэробы, грампо- ложительные палочки и кокки, образующие эндоспоры
Lachnobacterium spp	Класс Clostridia Порядок Clostridiales Семейство Lachnospiraceae	Анаэробные, труднокультивируемые, грамположительные палочки
Peptostreptococcus spp.	Класс Clostridia Порядок Clostridiales Семейство Peptostreptococcaceae	Анаэробные грамположитель- ные кокки, образующие цепочки
Sneathia spp.	Класс Fusobacteria Порядок Fusobacteriales Семейство Leptotrichiaceae	Анаэробные, труднокультивируемые грамотрицательные палочки

Продолжение табл. 2.4

1	2	3
Leptotrihia spp.	Класс Fusobacteria Порядок Fusobacteriales Семейство Leptotrichiaceae	Анаэробные грамотрицательные извитые формы
Fusobacterium spp.	Класс Fusobacteria Порядок Fusobacteriales Семейство Fusobacteriaceae	Анаэробные грамотрицательные палочки
Mobiluncus spp.	Класс Actinobacteria Порядок Actinomycetales Семейство Actinomycetaceae	Грамвариабельные анаэробные микроорганизмы, не образующие спор
Corynebacterium spp.	Класс Actinobacteria Порядок Actinomycetales Семейство Corynebacteriaceae	Преимущественно анаэробные грамположительные палочки, не образующие спор
Atopobium vaginae	Класс Actinobacteria Порядок Coriobacteriales Семейство Coriobacteriaceae	Анаэробные грамположительные очень мелкие кокки или палочки
Mycoplasma hominis	Группа Молликуты	Бактерии без клеточной стенки
Ureaplasma (urealyticum + parvum)	Группа Молликуты	Бактерии без клеточной стенки
Candida spp.	Класс Ascomycetes Порядок Endomycetales Семейство Saccharomycetaceae	Аэробные микроорганизмы, грибы

Классификация дисбалансов в зависимости

от этиологической структуры:

1. Анаэробный – дисбаланс, вызванный преимущественно облигатно-анаэробными микроорганизмами: Gardnerella vaginalis / Prevotella bivia/

Porphyromonas spp.; *Atopobium vaginae*; *Eubacterium* spp.; *Sneathia* spp. / *Leptotrichia* spp./ *Fusobacterium* spp.; *Megasphaera* spp./ *Veillonella* spp./ *Dialister* spp.; *Lachnobacterium* spp./ *Clostridium* spp.; *Mobiluncus* spp./ *Corynebacterium* spp.; *Peptostreptococcus* spp.

2. Аэробный – дисбаланс, вызванный преимущественно факультативно-анаэробными микроорганизмами: *Enterobacteraceae*, *Streptococcus* spp. и *Staphylococcus* spp.

3. Смешанный дисбаланс – вызванный сочетанием аэробной и анаэробной бактериальной флоры, возможно в сочетании с дрожжевыми грибами рода *Candida*.

2.2.3 Бактериологическое исследование влагалищного содержимого, околоплодных вод и плацентарной ткани у женщин обеих групп. Согласно общепринятой методике производился забор материала для исследования влагалищного содержимого из заднего свода или с патологически измененных участков слизистой. Материал для посева был взят до проведения мануального исследования и отправлялся в бактериологическую лабораторию, где к исследуемому материалу добавлялось 5 куб. стерильного физиологического раствора, затем тампон тщательно встряхивают, перемешивают и засевают по 0,1 куб. см на плотные питательные среды, растирая материал по поверхности среды шпателем. Используют 5 % кровяной агар, среду Эндо и Сабуро.

Посевы инкубируют при температуре 37 °С, просматривая ежедневно. При появлении роста на плотных средах проводят подсчет колоний различной морфологии, учитывая их соотношение. Затем проводят видовую идентификацию микроорганизмов и определение их чувствительности к антибактериальным препаратам.

Идентификация выделенных микроорганизмов проводилась согласно приказа № 234 от 10.05.2007 г. «Про організацію профілактики внутрішньолікарняних інфекцій в акушерських стаціонарах».

При подсчете колоний полученный результат умножают на 50, диагностическим критерием является 10^2 и больше КОЕ в 5 куб. см содержимого.

Отрицательный результат исследования выдается при отсутствии роста на всех питательных средах в течение 72 часов.

Околоплодные воды отбирались в условиях операционной путем пункции с соблюдением правил асептики в количестве 2 – 3 куб. см и отправлялись в бактериологическую лабораторию, где проводят количественный посев по 0,1 и 0,01 куб. см на 5 % кровяной агар. Чашки инкубируют при 37 ± 1 град. в течение 18 – 24 часов, подсчитывают число колоний, выросших и перечисляют на 1 куб. см околоплодных вод.

Эпидемиологический значимый критерий – 10^3 – 10^4 КОЕ в куб. см.

Участок плацентарной ткани отбирался в условиях операционной с соблюдением правил асептики, помещался в стерильную пробирку с 5 куб. стерильного физиологического раствора и также отправлялся в бактериологическую лабораторию, где и проводился количественный посев по 0,1 и 0,01 куб. см на 5 % кровяной агар. Чашки врачи-лаборанты инкубируют при 37 ± 1 град. в течение 18 – 24 часов, подсчитывают число колоний, выросших и перечисляют на 1 куб. см околоплодных вод.

Эпидемиологический значимый критерий – 10^3 – 10^4 КОЕ в куб. см.

2.2.4. Патогистологическое исследование последа. Патогистологическое исследование последа в общую характеристику включает неспецифические изменения (инволютивно-дистрофические изменения, компенсаторные реакции), неинфекционные поражения, инфекционные поражения, морфофункциональные поражения

(компенсированные состояния, острая недостаточность, хроническая компенсированная недостаточность (ХПН), хроническая субкомпенсированная недостаточность, хроническая декомпенсированная недостаточность, хроническая недостаточность с острой декомпенсацией) и, наконец, диагноз с четким указанием риска для матери (по эндометриту, урогенитальным инфекциям) и риска для ребенка.

Для микроскопического исследования с каждого последа отбиралось 10 кусочков: по 2 кусочка из пуповины, экстраплацентарных оболочек, базальной пластины, хориальной пластины, центральной зоны плаценты. Фиксация срезов осуществлялась 10 % раствором формалина, проводка – ацетонпарафиновая ручка обычная (не экспресс), окраска – гематоксилин-эозином.

Макроскопическое описание последа включало измерение массы, состояние и цвет экстраплацентарных плодных оболочек, характер прикрепления пуповины, состояние материнской поверхности (наличие разрывов, свертков крови, зон инфарктов).

Микроскопически оценивались: состояние виллезного дерева (соответствие степени зрелости сроку гестации); воспалительные изменения в базальной, хориальной пластине, ворсинах хориона, экстраплацентарных плодных оболочках, пуповине; уровень компенсаторных реакций (по наличию и степени распространенности синтициокапиллярных элементов и ветвления ворсин хориона); признаки нарушения внутриплацентарного, маточно-плацентарного, фетоплацентарного кровотока и развитие плацентарной недостаточности (согласно классификации А.П. Милованова).

При исследовании ворсинчатого хориона отмечали структурные особенности ворсин различного калибра. В опорных ворсинах акцентировали внимание на состояние сосудов, в промежуточных и терминальных оценивали состояние эпителия. В межворсинчатом пространстве определяли наличие тромбов, кровоизлияний, отложение фибриноида, констатировали наличие инфарктов, псевдоинфарктов и петрификатов. В хориальной

пластинке отмечали состояние сосудов, фибриноидные изменения, величину слоя Лангханса. В базальной пластинке выявляли дистрофические изменения, некроз, тромбозы сосудов и лимфогистиоцитарные инфильтраты. В плодовых оболочках оценивали амниальный эпителий, признаки дистрофии цитотрофобласта, наличие воспаления.

Основу формулировки диагноза составило восходящее бактериальное инфицирование последа, как особая патологическая форма инфекционной патологии последа, которая проявляется сочетанными экссудативными реакциями матери и плода в плодных оболочках, плаценте и пуповине в ответе на трансмембранозное инфицирование околоплодной жидкости и условно-патогенными микроорганизмами урогенитальной системы беременной.

В таблице 2.5 четко сформулированы этапы восходящего инфицирования последа (экссудативные реакции плодных оболочек, экссудативные реакции плаценты и пуповины), взятые за основу формирования патоморфологического диагноза при исследовании (Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г. «Патология последа», СПб, «Медпресс-информ», 2006, 239с.

Таблица 2.5

Восходящее бактериальное инфицирование последа

Восходящее бактериальное инфицирование последа	
Экссудативные реакции плодных оболочек	Париетальный серозный децидуит
	Серозный хориодецидуит
	Серозный (гнойный) мембранит
Экссудативные реакции плаценты	Лейкоцитарный-фибринозный субхориальный интервилузит
	Сосудистый-стромальный хориоамнионит
	Краевой экссудативный плацентит
Экссудативные реакции пуповины	Экссудативный сосудистый фуникулит
	Экссудативный стромальный фуникулит
	Поверхностный эрозивный фуникулит

1. Экссудативные реакции плодных оболочек:

а) париетальный серозный децидуит: умеренно-выраженная ПЯЛ-инфильтрация, ограниченная пределами децидуального слоя. Дистрофические изменения трофобластического эпителия;

б) серозный хориодецидуит: неравномерно выраженная ПЯЛ-инфильтрация, распространяющаяся до уровня мезодермальной основы трофобласта. Апоптоз и цитоллиз трофобластического эпителия;

в) серозный (гнойный) мембранит: диффузная ПЯЛ-инфильтрация, всех слоев плодных оболочек. Дистрофия и некробиоз децидуальной ткани. Трофобластический слой замещен лейкоцитарным инфильтратом с отслойкой мезодермальной основы.

2. Экссудативные реакции плаценты:

а) лейкоцитарный-фибринозный субхориальный интервилузит: документируется фибринозно-лейкоцитарными накоплениями на внутренней поверхности хориальной пластины и может, сочетается с полнокровием и тромбозом субхориального синуса;

б) сосудистый-стромальный хориоамнионит: субхориальный интервилузит: проявляется ПЯЛ-инфильтрация стенок сосудов и прилежащих отделов мезодермальной основы. В случае прогрессирования воспалительного процесса ПЯЛ распространяются на амниотическую оболочку плаценты и сливаются с фибринозно-лейкоцитарным инфильтратом субхориального синуса;

в) краевой экссудативный плацентит: возникает в результате прогрессирующего мембранита и проявляется ГТЯЛ-инфильтрацией децидуальной ткани базальной пластины и межворсинчатого пространства краевого синуса. В подобных случаях возможно развитие распространенных воспалительных инфарктов в виде некротизированных ворсин хориона, замурованных среди фибрина с интенсивной ПЯЛ-инфильтрацией.

3. Экссудативные реакции пуповины:

а) экссудативный сосудистый фуникулит: ПЯЛ-инфильтрацией стенки вены (флебофуникулит), артерий (артериофуникулит), вены и артерий (артериолофлебофуникулит). Застойное полнокровие соответствующих сосудов;

б) экссудативный стромальный фуникулит: ПЯЛ-инфильтрация стенки магистральных сосудов и прилежащих отделов Вартонова студня. Застойное полнокровие сосудов с возможным тромбозом просвета вены;

в) поверхностный эрозивный фуникулит: редкая форма патологического процесса, возникающая при высокой концентрации вирулентных бактерий (например, при сифилисе) в околоплодной жидкости. Характеризуется очаговым некрозом покровного амниотического эпителия с интенсивной перифокальной ПЯЛ-инфильтрацией и, как правило, сочетается с сосудисто- стромальным фуникулитом.

Хроническая недостаточность плаценты может быть компенсированной, субкомпенсированной и декомпенсированной. Компенсированная хроническая недостаточность свидетельствует о «напряженности» функционального состояния плаценты. Обнаруживаются умеренно выраженные инволютивно-дистрофические изменения и значительные компенсаторно-приспособительные реакции (васкуляризация ворсин и развитие синцитиокапиллярных мембран), сохраняющие барьерную функцию плаценты.

Субкомпенсированная хроническая недостаточность характеризуется выраженными инволютивно-дистрофическими изменениями, сочетающимися с компенсаторно-приспособительными реакциями очагового характера (макроскопически – псевдоинфаркты, очаги склероза и кальциноза), снижающие барьерную функцию плаценты.

Декомпенсированная хроническая недостаточность плаценты характеризуется диффузным нарушением созревания ворсин, выраженными инволютивно-дистрофическими изменениями при слабо развитых компенсаторно-приспособительных реакциях как клеточных, так и

сосудистых. Резкое нарушение барьерной и трофической функции плаценты является причиной гибели плода.

Однако, по имеющимся в литературе данным, степень выраженности воспалительных изменений в последе не всегда коррелирует с частотой заболеваемости детей. Общеизвестно, что послед является провизорным органом плода, включенным в его систему защиты от возбудителей вирусных, бактериальных и других инфекционных заболеваний, имеющих у матери. В большинстве случаев инфекционный процесс ограничивается поражением последа, при этом плод рождается здоровым, с хорошими физическими показателями. Наряду с этим возможен вариант персистирующей инфекции в последе, сопровождающейся антигенной стимуляцией плода. Лишь в части случаев плацентарный барьер оказывается несостоятельным, и в организме плода развивается инфекционный процесс. Морфологическими изменениями, свидетельствующими о нарушении проницаемости плацентарного барьера, являются утолщение, дистрофические изменения синцитиокапиллярных мембран и стенок сосудов, а также задержка созревания ворсин в сочетании с их фиброзом (В.К. Чайка, 2003).

В.Ф. Мельниковой и А.В. Цинзерлингу (2000) удалось показать, что частота выявления инфекционных поражений последа (78,4 %) значительно выше частоты возникновения внутриутробной инфекции (29,2 %). Это позволяет считать, что в самом последе существуют достаточно мощные защитные механизмы, которые крайне необходимы при широком распространении вирусов и возбудителей других классов.

Следует специально отметить, что плацента выполняет не только роль механического барьера на пути распространения возбудителей от матери к зародышу, но и является своеобразным внешним иммунным органом последнего (А.В. Шуршалина, 2003).

В большинстве случаев инфекционный процесс ограничивается поражением последа с развитием компенсаторно-приспособительных

реакций в нем, при этом ребенок может родиться здоровым, с хорошими физическими показателями. Морфологическими проявлениями адаптации плаценты является усиление васкуляризации ворсин, образование синцитиальных узлов, пролиферация ворсин с увеличением объема и массы плаценты. Макроскопически плацента в этих случаях больших размеров, сочная, интенсивно красная, важным фактором является и изменение оболочек в виде утолщения, мутности, изменения окраски.

2.2.5 Ультразвуковое исследование послеоперационной матки. С целью контроля за эффективностью комплекса лечебных мероприятий, а также выявления возможных осложнений в послеоперационном периоде, особенно в группе контроля, где этиотропная коррекция не назначалась, проводилось УЗИ послеродовой матки.

При УЗИ послеоперационной матки оценивали длину, ширину и переднезадний размер тела матки, изучали эхоструктуру содержимого полости матки, а также область шва на матке. УЗИ-контроль проводился на 4-5-е сутки у всех женщин без исключения.

По мнению многих авторов [13, 27, 79] при эндометрите после операции кесарева сечения на 5-е сутки пуэрперия характерными признаками являются гиперэхогенные включения на стенках матки, наличие гиперэхогенных включений в ее полости и в области лигатур, слияние отдельных отражений шовного материала в сплошные гиперэхогенные линии с неровными и нечеткими контурами, нередко газообразование в области шва. Тяжелое течение гнойно-септического процесса в области шва на матке, по их мнению, может явиться причиной формирования его несостоятельности, проявляющейся образованием дефекта в виде ниши треугольной формы со стороны полости матки. Глубокие ниши как правило, сочетаются с клиническими проявлениями эндометрита и свидетельствуют о

частичной несостоятельности шва на матке. Также отмечают авторы наличие у ряда больных в области швов (рубца) между передней стенкой матки и мочевым пузырем гетерогенного по структуре образования с плотной капсулой (гематома или абсцесс) и резкое снижение кровоснабжения передней стенки матки. Определялись также эхографические признаки гематом, абсцессов или инфильтратов в параметрии, малом тазу и брюшной полости.

Еще в ряде случаев отмечается неоднородная структура миометрия, что согласуется с данными Ю.П. Титченко (2006 г.) [24].

2.2.6 Цитологическое исследование аспирата из полости матки. Для оценки динамики локальных проявлений ПЭ (на третьем этапе исследования) проводили цитологический контроль аспирата из полости матки в процессе лечения (на 5 сутки).

Согласно общепринятой методике производился забор материала из полости матки с применением стандартных стерильных зеркал и шприца-вакуума.

Собранный материал направлялся в лабораторию на цитологическое исследование. Мазки метроаспираатов окрашивали по методике Романовского-Гимзы и исследовали с количественным и качественным анализом сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов, эозинофилов, моноцитов, макрофагов и фагоцитов. Результаты исследования явились ценным информативным материалом для выявления состояния процесса заживления раневой поверхности.

Данный способ исследования в большей степени отражает отсутствие или наличие воспаления, степень его выраженности, а не характер заживления, т.к. при первичном (физиологичном) заживлении происходит наложение фаз раневого процесса одна на другую, поэтому очень трудно наблюдать последовательность стадий заживления. Так, известно, что фаза

воспаления - местные воспалительные изменения разрешается к 3 – 5 суткам, а заживление - фаза воспалительно-регенеративная завершается к 8 – 10 суткам, и в эти же дни только намечаются фазы регенерации рубца (Кузина М.И., Костюченко Б.Н. Раны и раневая инфекция: Руководство для врачей. - М., 1990, с. 34-38).

Классифицировали цитологические изменения в метроаспиратах по периодам раневого процесса (Камаев М.Ф., 1970; Пекарев О.Г., 2004).

Так, по мнению Камаева М.Ф., при оперативном родоразрешении цитологическая картина аспирата из полости матки характеризуется стадиями процесса заживления раневой поверхности матки в физиологическом режиме или с патологическими отклонениями [43].

Первые 3 – 4 дня послеоперационного периода при физиологическом процессе заживления цитологическая картина аспирата характеризуется воспалительным типом мазка с преобладанием нейтрофилов до 70 % – 80 %, лимфоцитов – 18 %, макрофагов и моноцитов – 6 % – 7 %.

С 5 – 8-х суток отмечался воспалительно-регенеративный тип мазка с уменьшением количества нейтрофилов до 60 % – 70 %, увеличением числа лимфоцитов в мазке до 25 % и макрофагов с моноцитами и фибробластами до 10 % – 15 %.

Наличие большего количества нейтрофилов по сравнению с предложенными стандартами в соответствующие сутки послеоперационного периода свидетельствует о патологии процесса регенерации и, предположительно, о заживлении разреза на матке вторичным натяжением.

2.3. Методы статистической обработки

Статистическую обработку данных проводили с применением программ статистического анализа Microsoft Excel – 2003 и лицензионной программы Statistica v. 6.1 (Statsoft Inc., США, лицензионный номер № AJAR909E415822FA).

Определение репрезентативного объема выборки производилось с использованием формулы Lopez-Jimenez F. и др. (1998):

$$N = [p_1 \times (100 - p_1) + p_2 \times (100 - p_2)] \times 7,9 / (p_2 - p_1)^2,$$

где:

n - число больных, необходимое для получения достоверных выводов,

p_1 - ожидаемое значение первичной (основной) переменной интереса для одной из групп сравнения в %;

p_2 - ожидаемое значение первичной переменной интереса для другой группы сравнения в %.

Основным феноменом интереса была этиотропная коррекция анаэробного влагалищного дисбиоза. За клинически значимый результат принималось уменьшение количества гнойно-септических осложнений на 25 %.

Используя значения переменных ($p_1=100$ %; $p_2=100$ % - 25 % = 75%), проводим расчет размера выборки:

$$N = [100 \times (100 - 100) + 75 \times (100 - 75)] \times 7,9 / (75 - 100)^2 = 23,7 \approx 24 \text{ человек}$$

Минимальное количество больных, необходимых для получения достоверных результатов, составляет 24 человека. Исходя из этого, 30 пациентов в группе контроля и 86 в исследуемой группе составляет репрезентативную по объему выборку для нашего исследования. Группы сравнения также репрезентативны по основным качественным признакам (см. раздел 2.1).

Проверку гипотезы нормальности распределения количественных признаков в группах проводили с помощью критерия Шапиро-Уилка. Критическое значение уровня статистической значимости принималось равным 0,05.

Для статистической обработки материалов исследования использовались следующие методы биостатистического анализа: оценка достоверности различий средних для количественных признаков с нормальным распределением по критерию Стьюдента (t) оценка достоверности различий средних для количественных признаков с ненормальным распределением по критерию Манна-Уитни (U) для несвязанных выборок и по критерию Вилкоксона (W) для связанных выборок; вероятность различий относительных показателей с использованием критерия Хи-квадрат (χ^2) Пирсона, в том числе с поправкой Йейтса при значениях показателя, близких к 0 или 100. Проводился корреляционный анализ с расчетом коэффициентов ранговой корреляции Спирмена (ρ).

Основные статистические характеристики, приводятся описанию результатов исследования в таблицах и графиках, включают: количество наблюдений (n), среднюю арифметическую (M), стандартную ошибку средней величины (m), доверительный интервал (95% ДИ) относительные величины (P), среднюю ошибку относительной величины (m_p), уровень статистической значимости (p). Критическое значение уровня значимости (p) принималось $\leq 5\%$ ($p \leq 0,05$). При получении значения $p > 0,05$ разница между показателями считалась недостоверной.

Из представленных в этой главе данных можно видеть, что рассматриваемые группы пациенток были сопоставимы по основным факторам, влияющих на прогноз предполагаемых осложнений; использовались современные общепринятые методы обследования и лечения; применялись отвечающие современным требованиям методы

статистической обработки данных. Таким образом, проведенное нами исследование было организовано в соответствии с основными принципами доказательной медицины.

РАЗДЕЛ 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Анализ результатов исследования микроскопического влагалищного мазка у беременных исследуемой и контрольной группы

Нами обследовано 116 беременных женщин исследуемой и контрольной групп, у которых при исследовании микроскопического мазка было установлено, что одним из признаков дисбиоза является обнаружение в мазках содержимого влагалища «ключевых клеток». Появление «ключевых клеток» при дисбиозе можно связать с дистрофическими процессами в слизистой оболочке влагалища, сопровождающимися снижением гликогена, повышенным слущиванием эпителиального слоя и усиленной адгезией грамотрицательных микроорганизмов по отношению к этим клеткам. Наличие этого показателя выявлено у 62 (72,1 %) беременных исследуемой группы до лечения и у 22 (73,3 %) беременных контрольной группы. Весьма информативным показателем явился и фагоцитоз, выраженность которого зависела от степени обсемененности влагалищного содержимого патогенной микрофлорой. Результаты бактериоскопических исследований представлены в таблице 3.1.

Как показали результаты бактериоскопии у беременных с влагалищным дисбиозом характерно наличие «ключевых клеток» и фагоцитоза. Эпителиальные клетки не превышали показателей нормы (до 15 в поле зрения).

Таблица 3.1

**Результаты микроскопического исследования влажных влагалищных
мазков**

Показатели		Исследуемая группа				Группа контроля	
		До лечения		После лечения			
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Лейкоциты	>10 в п/зр	13	15,1	2	2,3*/#	3	10,0
	8-10 в п/зр	19	22,1	54	62,8*/#	9	30,0
	6-7 в п/зр	16	18,6	24	27,9*	5	16,7
	0-5 в п/зр	38	44,2	6	7,0*/#	13	43,3
Эпителий плоский	10-12	26	30,2*	11	12,8*/#	6	20,0
	8-10	14	16,3	13	15,1	5	16,7
	6-8	17	19,8	14	16,3*	7	23,3
	4-6	29	33,7	48	55,8*/#	12	40,0
Микрофлора	Палочковая	32	37,2*	69	80,2*/#	8	26,7
	Палочковая обильная	15	17,4	13	15,1*	8	26,7
	Смешанная	42	48,8	4	4,7*/#	14	46,7
Гонококки	Не обн	0	0	0	0	0	0
Трихомонады	Не обн	0	0	0	0	0	0
Дрожжеподобные грибы	Не обн	69	80,2*	86	100*	14	46,7
	Обн. клетки мицелия	17	19,8*	0	0*/#	16	53,3
«Ключевые клетки»	Не обн	24	27,9	78	90,7*/#	8	26,7
	Единичные	5	5,8*	6	7,0*	4	13,3
	В умер. кол-ве	32	37,2	2	2,3*/#	10	33,3
	В больш. кол-ве	25	29,1	0	0*	8	26,7
Фагоциты	Не обн	27	31,4	79	91,9*/#	11	36,7
	Обн	30	34,9	2	2,3*/#	8	26,7
	Незаверш. фагоцитоз	29	33,7	5	5,8*/#	11	36,7

Примечание. * - $p < 0,05$ по сравнению с контролем;

- $p < 0,05$ в динамике

Нехарактерным признаком бактериального дисбиоза оказался подсчет в мазках лейкоцитов, количество которых варьировало в весьма широких пределах: от 0 – 3 - 5 до 30 - 40 в поле зрения и более. Лейкоррея (количество

лейкоцитов в содержимом влагалища от 10 до 100) установлена у 13 (15,1 %) беременных исследуемой группы и у 3 (10,0 %) беременных группы контроля, при этом среднее количество лейкоцитов в поле зрения составило $24,60 \pm 1,67$ и $28,40 \pm 1,85$ соответственно ($p > 0,05$). На наш взгляд, оценивать лейкоциты во влагалищных мазках необходимо не по количеству, а по их функциональной активности, что требует проведения дополнительных исследований. Т.к. лейкоорея при бактериальном дисбиозе может быть объяснена усиленной трансудацией лейкоцитов через дистрофически измененную слизистую оболочку влагалища.

Этиотропная коррекция влагалищного дисбиоза позволила стабилизировать содержание лейкоцитов во влагалищном отделяемом – (5 - 10 в п/зр) – у 78 (90,7 %) беременных исследуемой группы. «Ключевые клетки» не обнаружены у 78 (90,7 %) беременных, фагоциты - у 79 (91,9 %), нормализовалась и палочковая флора у беременных той же группы. При обнаружении дрожжеподобных грибов рода кандиды, однократно перорально назначался флуконазол 150 мг, что привело к положительному результату во всех случаях наблюдений ($p < 0,05$).

3.2. Результаты исследования микробного спектра влагалищных выделений у беременных исследуемой и контрольной группы

При исследовании микробного спектра влагалищных выделений по методике Болдыревой М.Н. (2010 г.), у беременных исследуемой группы состояние биоценоза до лечения представлено следующим образом: дисбаланс I степени (умеренный) – у 3 (3,48 %), дисбаланс II степени (выраженный) – у 83 (96,51 %). В группе контроля же состояние биоценоза представлено было дисбалансом II степени (выраженным) во всех 30 случаях наблюдений (100 %).

Таблица 3.2

**Характеристика микробного спектра влагалищных выделений у
беременных исследуемой и контрольной групп ($M \pm m$)**

Микрофлора (в Lg КОЕ/мл)	Иссле- дуемая группа до лечения	Исследуе- мая группа после лечения	р в дина- мике	Группа контроля	р по сравнению с контролем
1	2	3	4	5	6
Общая бактериальная масса	5,9±0,16	7,4±0,08	<0,001	6,6±0,33	$p_{д-к}=0,059$ $p_{п-к}=0,02$
Нормофлора					
Lactobacillus spp.	5,6±0,16	7,2±0,08	<0,001	6,3±0,33	$p_{д-к}=0,059$ $p_{п-к}=0,009$
Факультативно-анаэробные микроорганизмы					
Enterobacteriaceae	3,3±0,10	3,0±0,09	0,028	3,7±0,23	$p_{д-к}=0,113$ $p_{п-к}=0,005$
Streptococcus spp.	3,2±0,09	2,7±0,06	<0,001	3,5±0,20	$p_{д-к}=0,174$ $p_{п-к}=0,0002$
Staphylococcus spp.	3,7±0,11	2,9±0,08	<0,001	4,3±0,29	$p_{д-к}=0,056$ $p_{п-к}<0,001$
Облигатно-анаэробные микроорганизмы					
Gardnarella vagin./Prevotella bivia	6,1±0,15	3,1±0,06	<0,001	6,0±0,27	$p_{д-к}=0,747$ $p_{п-к}<0,001$
Eubacterium spp.	5,5±0,14	2,8±0,06	<0,001	5,7±0,26	$p_{д-к}=0,499$ $p_{п-к}<0,001$
Sneathia spp./ Fusobacterium spp.	4,5±0,18	2,6±0,07	<0,001	4,5±0,29	$p_{д-к}=0,99$ $p_{п-к}<0,001$
Megasphaera spp./ Veillonella spp.	4,3±0,16	2,6±0,08	<0,001	4,5±0,33	$p_{д-к}=0,587$ $p_{п-к}<0,001$
Lachnobacterium spp./ Clostridium spp.	4,4±0,16	2,8±0,08	<0,001	4,7±0,26	$p_{д-к}=0,328$ $p_{п-к}<0,001$
Mobiluncus spp./ Corynebacterium spp.	4,6±0,16	2,8±0,08	<0,001	5,0±0,26	$p_{д-к}=0,193$ $p_{п-к}<0,001$

Продолжение табл. 3.2

1	2	3	4	5	6
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	4,7±0,15	2,7±0,06	<0,001	5,4±0,27	p_{д-к}=0,025 p_{п-к}<0,001
<i>Atopobium vaginae</i>	5,1±0,17	2,7±0,05	<0,001	6,0±0,26	p_{д-к}=0,004 p_{п-к}<0,001
Микоплазмы					
<i>Mycoplasma hominis</i>	2,8±0,10	2,4±0,05	<0,001	3,5±0,35	p_{д-к}=0,057 p_{п-к}=0,002
<i>Mycoplasma genitalium</i>	2,7±0,08	2,4±0,06	0,003	2,9±0,16	p_{д-к}=0,265 p_{п-к}=0,004
<i>Ureaplasma</i> spp.	3,4±0,10	2,8±0,07	<0,001	4,1±0,24	p_{д-к}=0,008 p_{п-к}<0,001
Дрожжеподобная флора					
<i>Candida</i> spp.	3,9±0,12	2,7±0,05	<0,001	4,1±0,22	p_{д-к}=0,426 p_{п-к}<0,001

Примечания. д – исследуемая группа до лечения;
п – исследуемая группа после лечения;
к – контроль

В зависимости от этиологической структуры у беременных исследуемой группы микробный спектр влагалищного содержимого до лечения оценен следующим образом: анаэробный – у 19 (22,09 %), смешанный дисбиоз – у 67 (77,91 %), а в группе контроля: анаэробный – у 2 (6,7 %), смешанный дисбиоз – у 28 (93,3 %). Т.е. наблюдались существенные различия между группами по микробному спектру влагалищного содержимого до лечения ($p<0,001$).

Видовая и количественная характеристика микробного спектра влагалищных выделений у беременных исследуемой и контрольной групп представлены в таблицах 3.2. и 3.3.

Как видно из данных, приведенных в таблице 3.2, активная этиотропная коррекция анаэробного дисбиоза снизила количество условно-патогенных облигатно-анаэробных микроорганизмов (*Gardnarella vagin.*, *Eubacterium* spp., *Megasphaera* spp., *Atopobium vaginae*, *Ureaplasma* spp.) ($p<0,001$) и улучшила процентное соотношение типа биоценозов - нормоценоз у 77 (89,5 %), умеренный влагалищный дисбиоз – у 9 (10,5 %)

беременных, при этом выявлены меньшие значения характеристик микробного спектра влагалищного содержимого у беременных исследуемой группы.

Для лучшей демонстрации на рис. 3.1 представлено графическое изображение микробного спектра влагалищного содержимого у беременных исследуемой группы до и после лечения по сравнению с группой контроля.

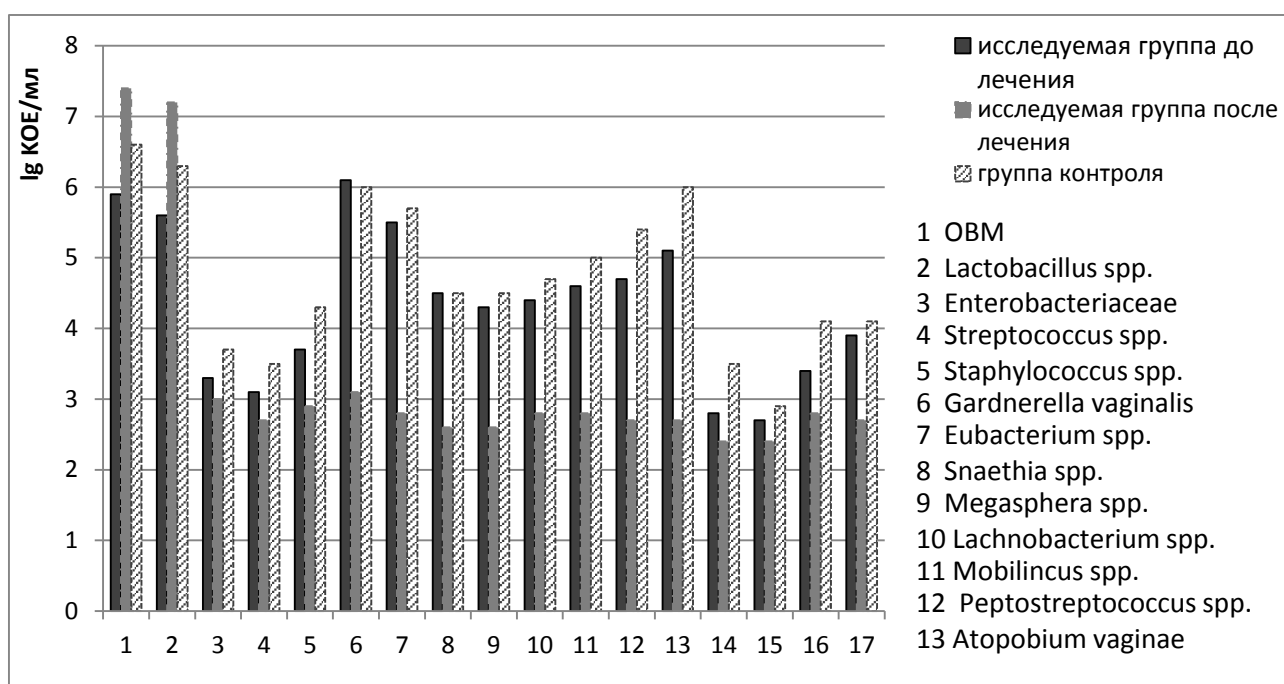


Рис. 3.1. Микробный спектр влагалищного отделяемого у беременных сопоставимых групп (М в Lg КОЕ/мл)

Примечание. Оценку достоверности различий см. в табл. 3.2

Ведущими облигатно-анаэробными микроорганизмами явились - *Gardnarella vaginalis* (lg 6,10±0,15 КОЕ/мл), *Eubacterium spp.* (lg 5,50±0,14 КОЕ/мл), *Atopobium vaginae* (lg 5,10±0,17 КОЕ/мл), *Snaethia spp.* (lg 4,50±0,18 КОЕ/мл), *Peptostreptococcus spp.* (lg 4,70±0,15 КОЕ/мл).

В таблице 3.3 представлены характеристики микробного спектра с учетом вида влагалищного биоценоза.

Таблица 3.3

**Характеристика микробного спектра с учетом вида влагалищного
биоценоза ($M \pm m$ в Lg КОЕ/мл)**

Bacteria	Выраженный дисбиоз	Умеренный дисбиоз	p между группами
O.B.M.	5,8±0,15	8,5±0,12	<0,001
Lactobacillus spp.	5,5±0,15	8,4±0,12	<0,001
Enterobacteriaceae	3,3±0,10	4,3±0,32	0,003
Streptococcus spp.	3,1±0,09	3,4±0,12	0,047
Staphylococcus spp.	3,6±0,11	4,9±0,21	<0,001
Gardnarella vaginalis	6,2±0,14	4,4±0,20	<0,001
Eubacterium spp.	5,5±0,15	4,7±0,12	<0,001
Snaethia spp.	4,5±0,17	3,0±0,52	0,007
Megasphaera spp.	4,3±0,17	3,9±0,23	0,164
Lachnobacterium spp.	4,4±0,17	4,1±0,04	0,088
Mobiluncus spp.	4,6±0,16	4,8±0,03	0,221
Peptostreptococcus spp.	4,7±0,16	4,5±0,17	0,393
Atopobium vaginae	5,2±0,17	0	<0,001
Mycoplasma hominis	2,8±0,09	0	<0,001
Mycoplasma genitalium	2,7±0,07	0	<0,001
Ureaplasma spp.	3,3±0,09	4,7±0,08	<0,001
Candida spp.	3,9±0,13	2,9±0,12	<0,001

В представленном графике (рис. 3.2) эти данные дублированы для лучшей демонстративности.

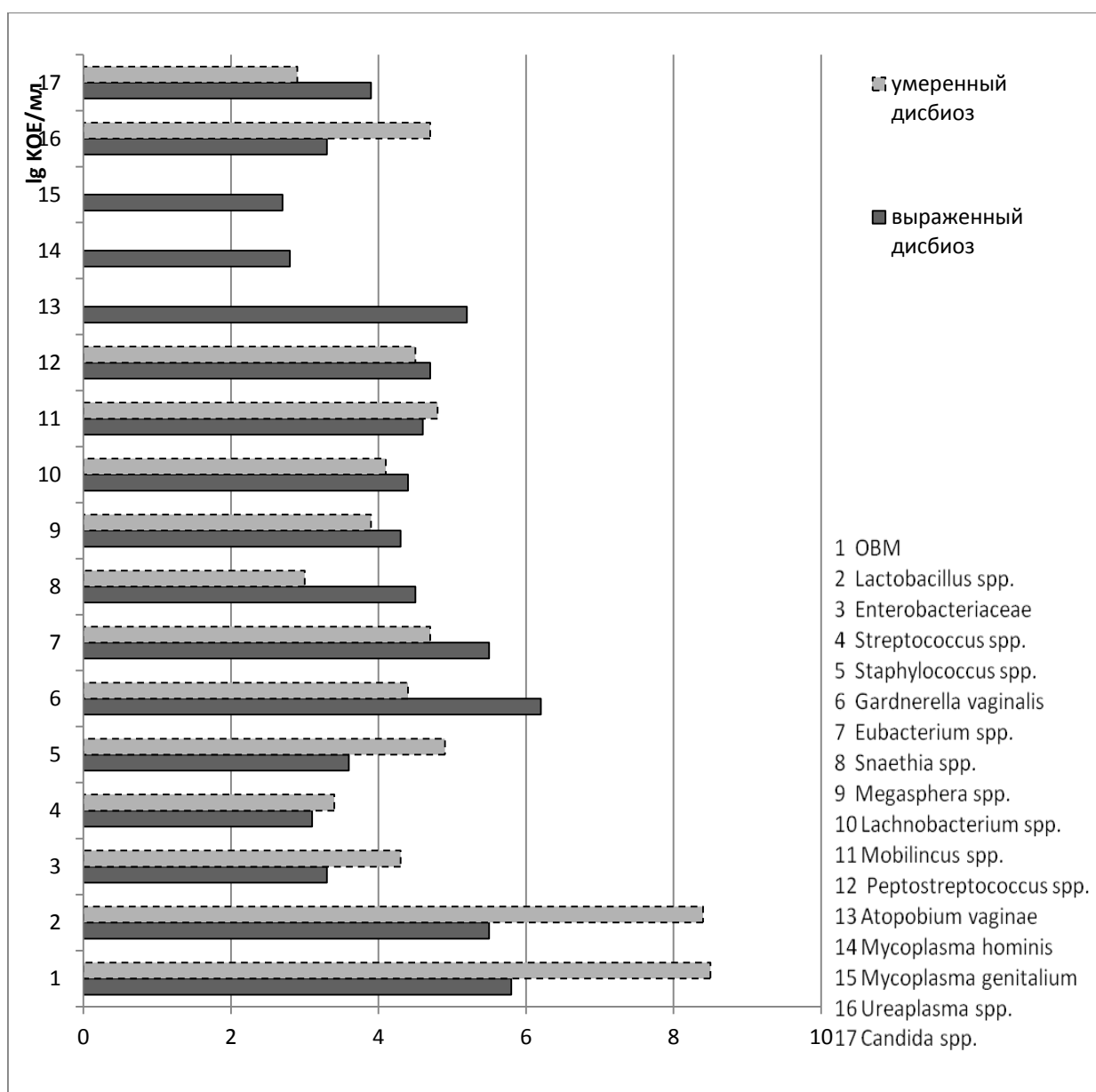


Рис. 3.2. Микробный спектр влагалищного отделяемого с учетом вида влагалищного биоценоза у беременных исследуемой группы (М в Lg КОЕ/мл)

Примечание. Оценку достоверности различий см. в табл. 3.3

Изменение микробного спектра влагалищного содержимого классифицированы следующим образом: выраженный смешанный дисбиоз – у 64 (74,47 %), выраженный чистый – у 19 (22,09 %), умеренный смешанный – у 3 (3,78 %), что наглядно демонстрирует рисунок 3.3.

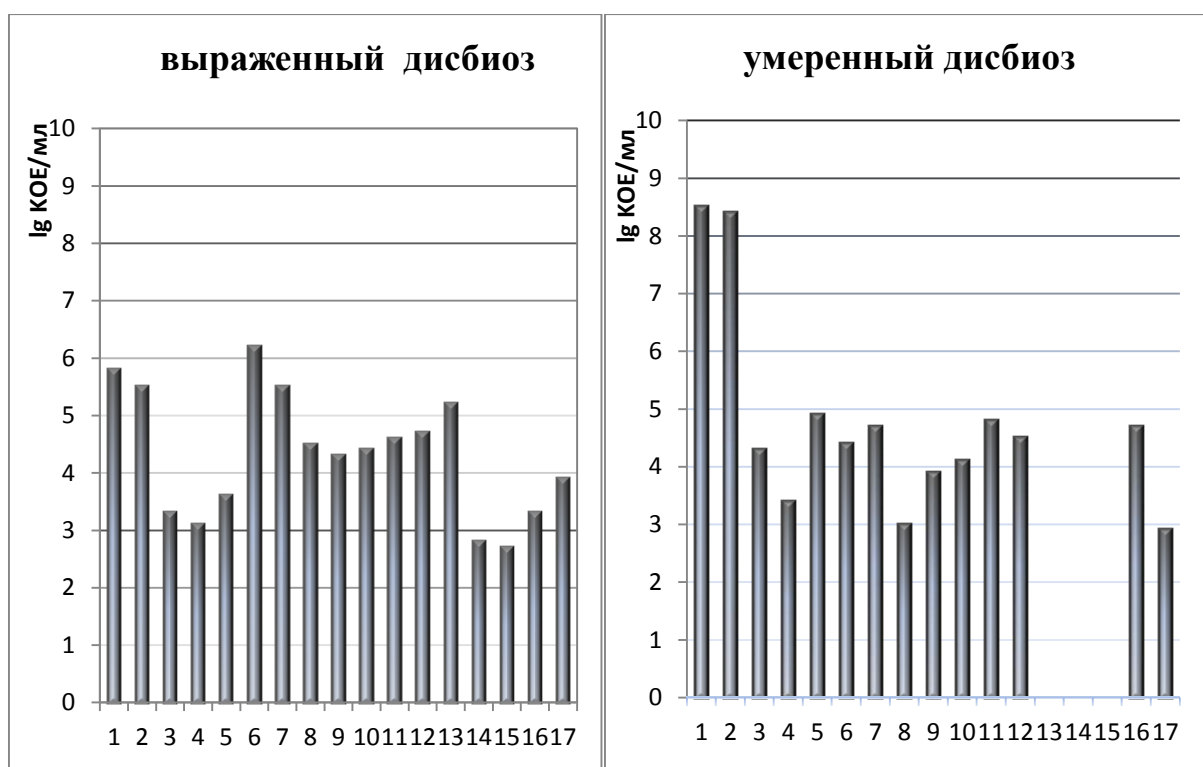


Рис. 3.3. Микробный спектр влагалищного отделяемого с учетом вида влагалищного биоценоза у беременных исследуемой группы (М в Lg КОЕ/мл)

Примечание. Обозначение микроорганизмов см. в рис. 3.2

В таблицах 3.4 и 3.5 представлен микробный спектр и коэффициент соотношений с ОБМ у беременных при умеренном и выраженном дисбиозе.

Особого внимания заслуживают облигатно-анаэробные микроорганизмы, которые представлены *Gardnarella vaginalis* ($\lg 6,10 \pm 0,15$ КОЕ/мл), *Eubacterium* spp. ($\lg 5,50 \pm 0,14$ КОЕ/мл), *Atopobium vaginae* ($\lg 5,10 \pm 0,17$ КОЕ/мл), *Peptostreptococcus* spp. ($\lg 4,70 \pm 0,15$ КОЕ/мл), *Mobiluncus* spp. ($\lg 4,60 \pm 0,16$ КОЕ/мл) в исследуемой группе до лечения, а в группе контроля - *Gardnarella vaginalis* ($\lg 6,00 \pm 0,27$ КОЕ/мл), *Atopobium vaginae* ($\lg 6,00 \pm 0,26$ КОЕ/мл), *Eubacterium* spp. ($\lg 5,70 \pm 0,26$ КОЕ/мл), *Peptostreptococcus* spp. ($\lg 5,40 \pm 0,27$ КОЕ/мл), *Mobiluncus* spp. ($\lg 5,00 \pm 0,26$ КОЕ/мл).

Таблица 3.4

**Микробный спектр и коэффициент соотношения к ОБМ у беременных
исследуемой группы при умеренном дисбиозе**

Умеренный дисбиоз ($M \pm m$ в Lg КОЕ/мл)		
Bacteria	Средняя арифметическая	Коэффициент соотношения
О.В.М.	$8,5 \pm 0,12$	$8,5 \pm 0,12$
Lactobacillus spp.	$8,4 \pm 0,12$	$0,1 \pm 0,01$
Enterobacteriaceae	$4,3 \pm 0,32$	$4,2 \pm 0,27$
Streptococcus spp.	$3,1 \pm 0,09$	$5,1 \pm 0,09$
Staphylococcus spp.	$3,6 \pm 0,11$	$3,6 \pm 0,18$
Gardnarella vaginalis	$4,4 \pm 0,20$	$4,2 \pm 0,09$
Eubacterium spp.	$4,7 \pm 0,12$	$3,8 \pm 0,03$
Snaethia spp.	$3,0 \pm 0,52$	$5,6 \pm 0,55$
Megasphaera spp.	$3,9 \pm 0,23$	$4,6 \pm 0,12$
Lachnobacterium spp.	$4,1 \pm 0,04$	$4,6 \pm 0,01$
Mobiluncus spp.	$4,8 \pm 0,03$	$3,8 \pm 0,14$
Peptostreptococcus spp.	$4,5 \pm 0,17$	$4,0 \pm 0,27$
Atopobium vaginae	0	0
Mycoplasma hominis	0	0
Mycoplasma genitalium	0	0
Ureaplasma spp.	$4,7 \pm 0,08$	$3,8 \pm 0,24$
Candida spp.	$2,9 \pm 0,12$	$5,6 \pm 0,06$

Таблица 3.5

**Микробный спектр и коэффициент соотношения к ОБМ у беременных
исследуемой группы при выраженном дисбиозе**

Выраженный дисбиоз ($M \pm m$ в Lg КОЕ/мл)			
Bacteria	Средняя арифметическая	Коэффициент соотношения	p по коэффициенту соотношения по сравнению с умеренным дисбиозом
O.B.M.	5,8±0,15	5,8±0,15	<0,001
Lactobacillus spp.	5,5±0,15	0,2±0,03	0,002
Enterobacteriaceae	3,3±0,10	2,5±0,16	<0,001
Streptococcus spp.	2,7±0,13	2,7±0,16	<0,001
Staphylococcus spp.	3,0±0,14	2,2±0,15	<0,001
Gardnarella vaginalis	6,2±0,14	0,4±0,23	<0,001
Eubacterium spp.	5,5±0,15	0,2±0,21	<0,001
Snaethia spp.	4,5±0,17	1,1±0,22	<0,001
Megasphaera spp.	4,3±0,17	1,5±0,21	<0,001
Lachnobacterium spp.	4,4±0,17	1,4±0,23	<0,001
Mobiluncus spp.	4,6±0,16	1,2±0,22	<0,001
Peptostreptococcus spp.	4,7±0,16	1,1±0,24	<0,001
Atopobium vaginae	5,2±0,17	0,4±0,24	0,097
Mycoplasma hominis	2,8±0,09	2,4±0,14	<0,001
Mycoplasma genitalium	2,7±0,07	2,4±0,13	<0,001
Ureaplasma spp.	3,3±0,09	2,4±0,14	<0,001
Candida spp.	3,9±0,13	1,8±0,20	<0,001

Графическая закономерность содержания УПМ у беременных с влагалищным дисбиозом с учетом коэффициентов соотношений с ОБМ (рис. 3.4).

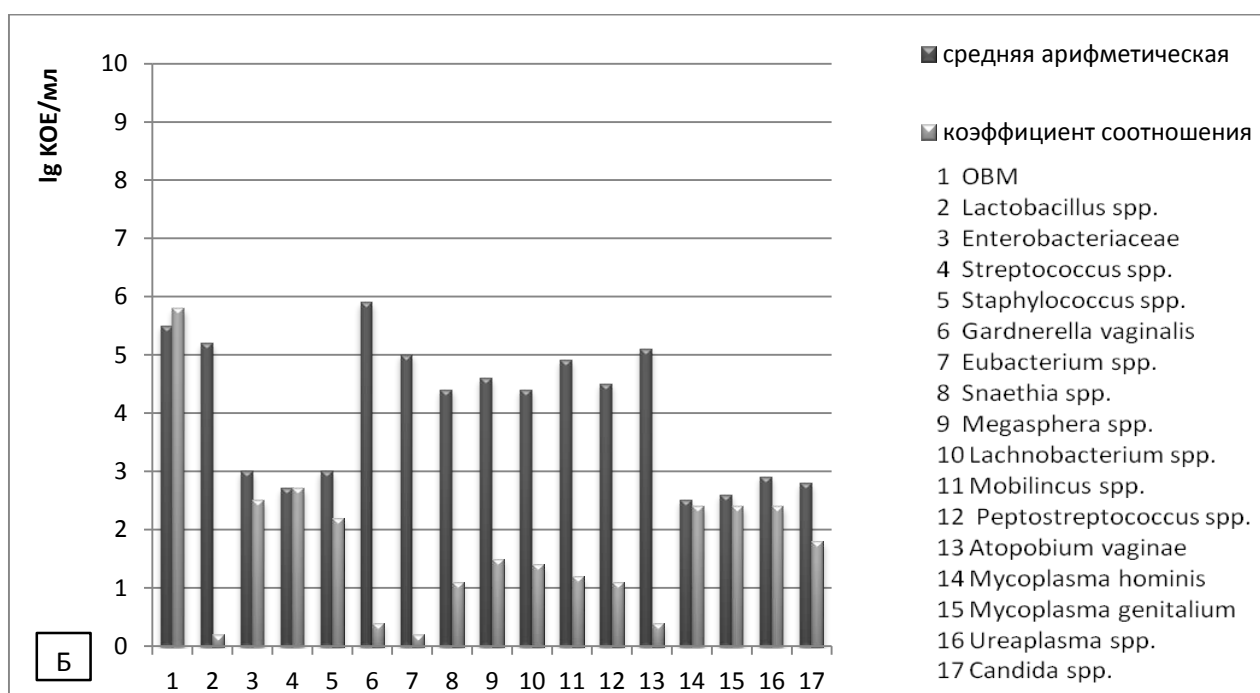
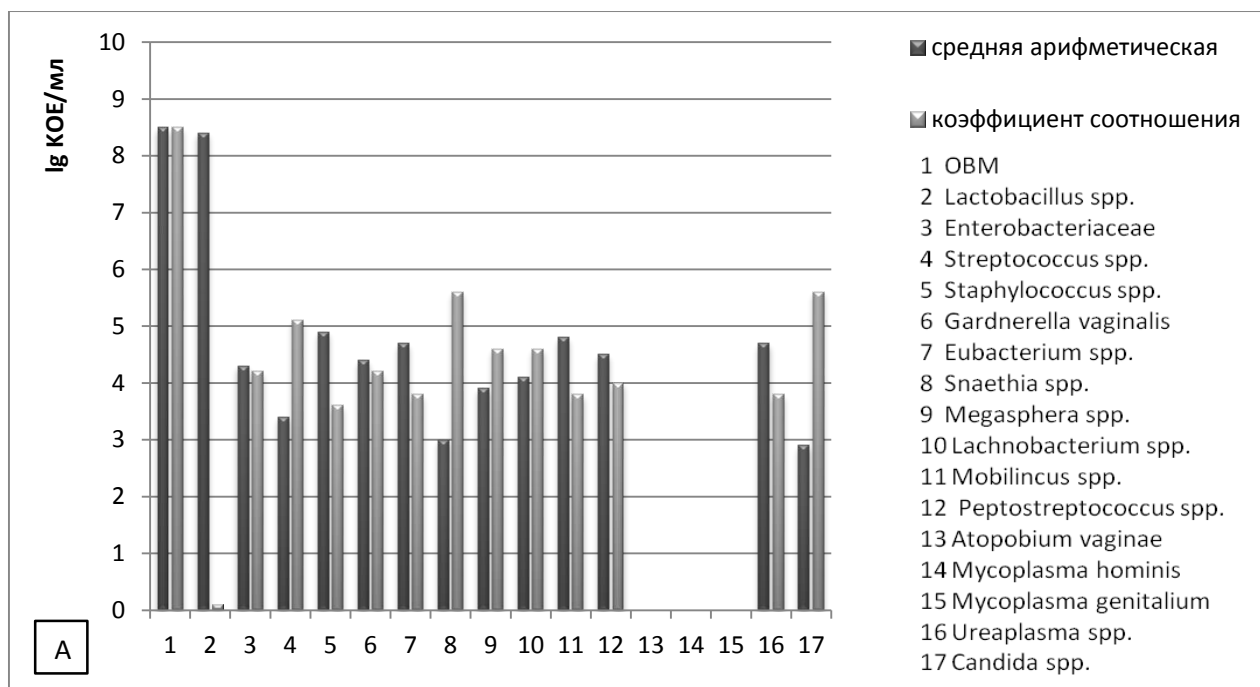


Рис. 3.3. Закономерность содержания УПМ с учетом коэффициентов соотношений с ОБМ у беременных с умеренным (А) и выраженным (Б) дисбиозом (М в Lg КОЕ/мл)

Этиологическая структура микробного спектра влагалищного содержимого представлена в таблице 3.6.

Таблица 3.6

Микробный спектр влагалищного содержимого у беременных исследуемой и контрольной групп (абс. и частота встречаемости в %)

Bacteria	Исследуемая группа до лечения		Исследуемая группа после лечения		Контрольная группа	
	Кол-во женщин	P, %	Кол-во женщин	P, %	Кол-во женщин	P, %
Enterobacteriaceae	6	7,0 %*	6	7,0 %*	6	20 %
Streptococcus spp.	2	2,3 %*	2	2,3 %*	3	10 %
Staphylococcus spp.	13	15,1 %*	2	2,3 %*/#	12	40 %
Gardnarella vaginalis	68	79,1 %	8	9,3 %*/#	19	63,3 %
Eubacterium spp.	60	69,8 %	2	2,3 %*/#	22	73,3 %
Snaethia spp.	25	29,1 %	1	1,2 %*/#	10	33,3 %
Megasphaera spp.	26	30,2 %	5	5,8 %*/#	12	40 %
Lachnobacterium spp.	31	36,0 %	3	3,5 %*/#	12	40 %
Mobiluncus spp.	34	39,5 %	2	2,3 %*/#	14	46,7 %
Peptostreptococcus spp.	34	39,5 %*	1	1,2 %*/#	20	66,7 %
Atopobium vaginae	39	45,3 %*	1	1,2 %*/#	16	53,3 %
Mycoplasma hominis	1	1,2 %*	0	0	2	6,7 %
Mycoplasma genitalium	0	0	0	0	0	0
Ureaplasma spp.	6	7,0 %*	1	1,2 %*/#	5	16,7 %
Candida spp.	17	19,8 %	0	0	8	26,7 %

Примечание. * - $p < 0,05$ по сравнению с контролем;

- $p < 0,05$ в динамике

Как видно из табл. 3.6, наиболее часто при влагалищном дисбиозе определяется наличие таких возбудителей, как *Gardnarella vaginalis* (79,1 %), *Eubacterium* spp. (69,8 %), *Atopobium vaginae* (45,3 %), *Mobiluncus* spp. (39,5 %), *Peptostreptococcus* spp. (39,5 %) у беременных исследуемой группы. Что касается контрольной группы, то микробный спектр влагалищного содержимого был представлен следующими возбудителями: *Eubacterium* spp. (73,3 %), *Peptostreptococcus* spp. (66,7 %), *Gardnarella vaginalis* (63,3 %), *Atopobium vaginae* (53,3 %), *Mobiluncus* spp. (46,7 %).

Особого внимания заслуживают облигатно-анаэробные микроорганизмы, которые представлены *Gardnarella vaginalis* ($\lg 6,10 \pm 0,15$ КОЕ/мл), *Eubacterium* spp. ($\lg 5,50 \pm 0,14$ КОЕ/мл), *Atopobium vaginae* ($\lg 5,10 \pm 0,17$ КОЕ/мл), *Peptostreptococcus* spp. ($\lg 4,70 \pm 0,15$ КОЕ/мл), *Mobiluncus* spp. ($\lg 4,60 \pm 0,16$ КОЕ/мл) в исследуемой группе до лечения, а в группе контроля - *Gardnarella vaginalis* ($\lg 6,00 \pm 0,27$ КОЕ/мл), *Atopobium vaginae* ($\lg 6,00 \pm 0,26$ КОЕ/мл), *Eubacterium* spp. ($\lg 5,70 \pm 0,26$ КОЕ/мл), *Peptostreptococcus* spp. ($\lg 5,40 \pm 0,27$ КОЕ/мл), *Mobiluncus* spp. ($\lg 5,00 \pm 0,26$ КОЕ/мл).

На фоне проводимого лечения анаэробный дисбиоз у 77 (89,5 %) из 86 беременных исследуемой группы преобразовался в нормоценоз, в остальных случаях наблюдений показатели условно-патогенных строгих анаэробов значительно снизились, что отображено на рис. 3.4.

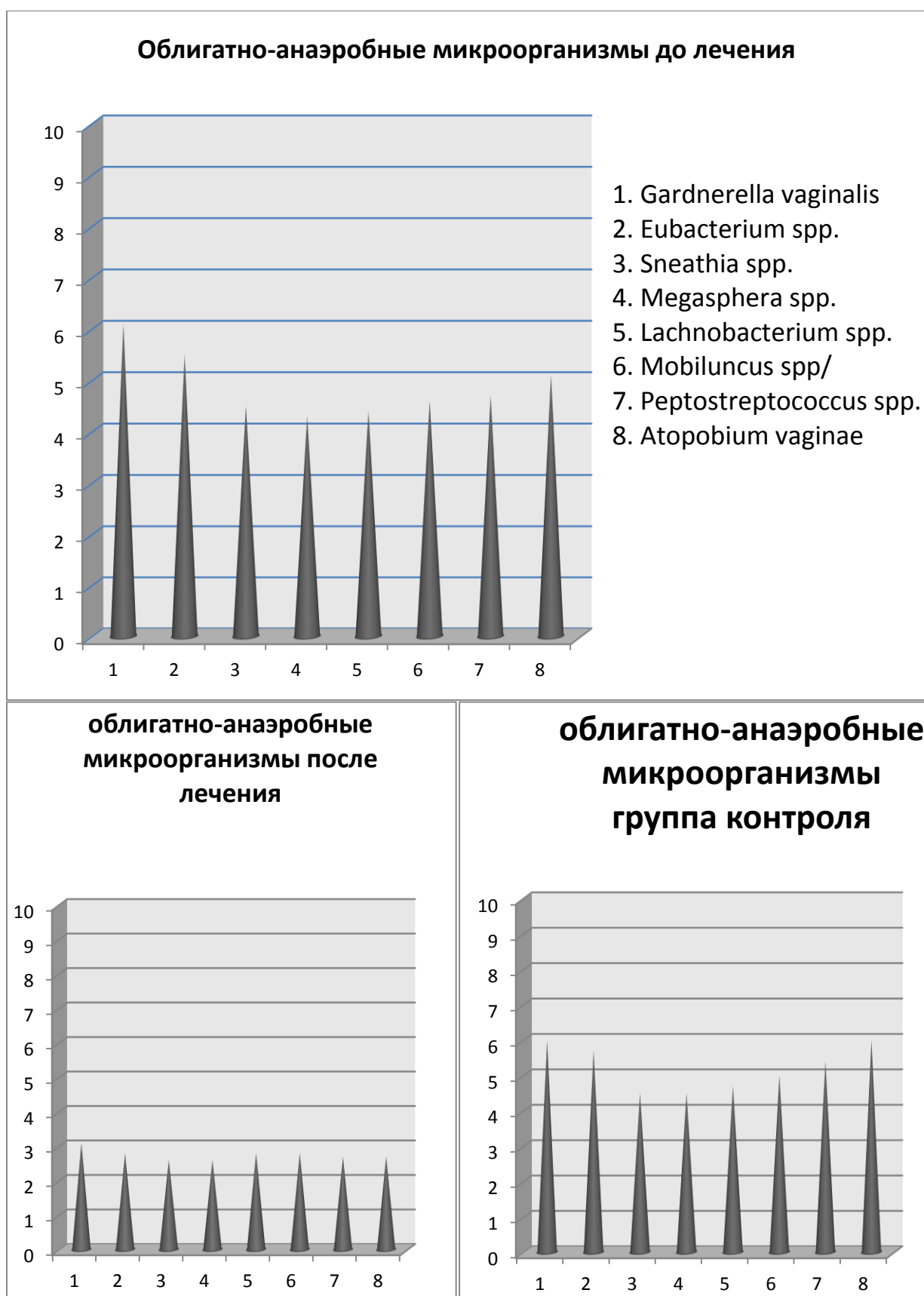


Рис. 3.4. Содержание облигатно-анаэробных микроорганизмов во влагалищном отделяемом у беременных исследуемой группы до и после лечения по сравнению с группой контроля (М в Lg КОЕ/мл)

3.3. Результаты бактериологического исследования влагалищного содержимого, околоплодных вод и плацентарной ткани у беременных обеих групп

При бактериологическом исследовании влагалищного содержимого беременных исследуемой группы у 11 (12,8 %) получен рост дрожжеподобных грибов рода *Candida* и *E.faecalis* – у 3 (3,5 %) беременных. В группе контроля же рост дрожжеподобных грибов рода *Candida* – у 5 (16,7 %), *E.faecalis* – у 2 (6,7 %) соответственно. Т.е. показатель наличия *E.faecalis* в группе контроля в 2 раза превышает аналогичный в исследуемой группе ($p < 0,01$). Что же касается роста дрожжеподобных грибов рода *Candida*, то существенных отличий в группах не наблюдалось ($p > 0,05$).

При бактериологическом исследовании околоплодных вод у беременных исследуемой группы не установлен рост патогенной микрофлоры, а у беременных контрольной группы обнаружен *S.epidermidis* – в 1 (3,3 %) наблюдении.

Бактериологическое исследование плацентарной ткани установило рост *E.Coli* 10^2 КОЕ/мл у 1 (1,7 %) родильниц исследуемой группы и у 2 (6,7 %) – в контрольной группе, что превышает показатель исследуемой группы в 4 раза ($p < 0,001$). Также в группе контроля был установлен рост возбудителей не характерных для исследуемой группы, а именно: *E.cloacae* $< 10^2$ КОЕ/мл – у 2 (6,7 %), *S.Haemolyticus* $< 10^2$ КОЕ/мл – у 2 (6,7 %), *K.pneumouniae* – у 1 (3,3 %), *Ps. Aeruginosa* $< 10^2$ КОЕ/мл – у 1 (3,3 %), *Ps. Cepacia* 10^2 КОЕ/мл – у 1 (3,3 %) родильницы.

3.4 Результаты патогистологического исследования последа у родильниц исследуемой и контрольной групп

У 116 родильниц исследовали последы, в т. ч. у 86 родильниц исследуемой группы и 30 родильниц группы контроля.

Средняя масса плацент после кесарева сечения от женщин, беременность которых осложнилась анаэробным влагалищным дисбиозом существенно не отличалась и составила $561,28 \pm 28,58$ г, объем - $593,48 \pm 8,41$ см³ в основной группе и $612,78 \pm 32,61$ г, объем – $629,15 \pm 12,05$ см³ – в группе контроля, площадь материнской поверхности – $347,25 \pm 9,15$ см² в исследуемой группе и $368,32 \pm 9,05$ м² – в группе контроля соответственно ($p > 0,05$). Таким образом, площадь материнской поверхности соответствует физиологической норме.

Макроскопически в 105 (90,5 %) случаях наблюдений плацента и ее оболочки выглядели неизмененными и имели правильную округлую или овальную форму. В 11 случаях (9,5 % от всех наблюдений) оболочки были мутными, отечными, с зеленоватым окрашиванием и имели слегка сглаженную поверхность, из них 10 случаев (6,8 %) у родильниц группы контроля и 1 (0,9 %) случай – в исследуемой группе, что превышает показатель исследуемой группы в 7,5 раз ($p < 0,001$). В группе контроля околоплодные воды и послед имели острый гнилостный запах в 4 случаях наблюдений (3,4 %), чего не наблюдалось в исследуемой группе.

При микроскопическом исследовании в 12 случаях (10,3 %) обнаружено наличие инфильтратов в периферических участках экстраплацентарных оболочек: из них 10 случаев (6,8 %) в исследуемой группе и 2 случая (1,2 %) – в группе контроля ($p < 0,001$).

В плацентарном диске скопления лейкоцитов выявлены прежде всего в субхориальном интервиллезном пространстве и субхориальном слое фибриноида. Также лейкоциты инфильтрировали хориальную пластинку и

амнион. Типична также инфильтрация лейкоцитами стенок сосудов хориальной пластинки, сосудов крупных ворсин и сосудов пуповины, имеющими плодное происхождение. Такой характер процесса характерен при инфицировании бактериями, что наглядно продемонстрировано на рис. 3.5 и рис. 3.6.

Среди них наиболее важную роль сыграли условно-патогенные микроорганизмы (*Gardnarella vaginalis* ($\lg 6,10 \pm 0,15$ КУО/мл), *Eubacterium* spp. ($\lg 5,50 \pm 0,14$ КУО/мл), *Atopobium vaginae* ($\lg 5,10 \pm 0,17$ КУО/мл), *Snaethia* spp. ($\lg 4,50 \pm 0,18$ КУО/мл), *Peptostreptococcus* spp. ($\lg 4,70 \pm 0,15$ КУО / мл).

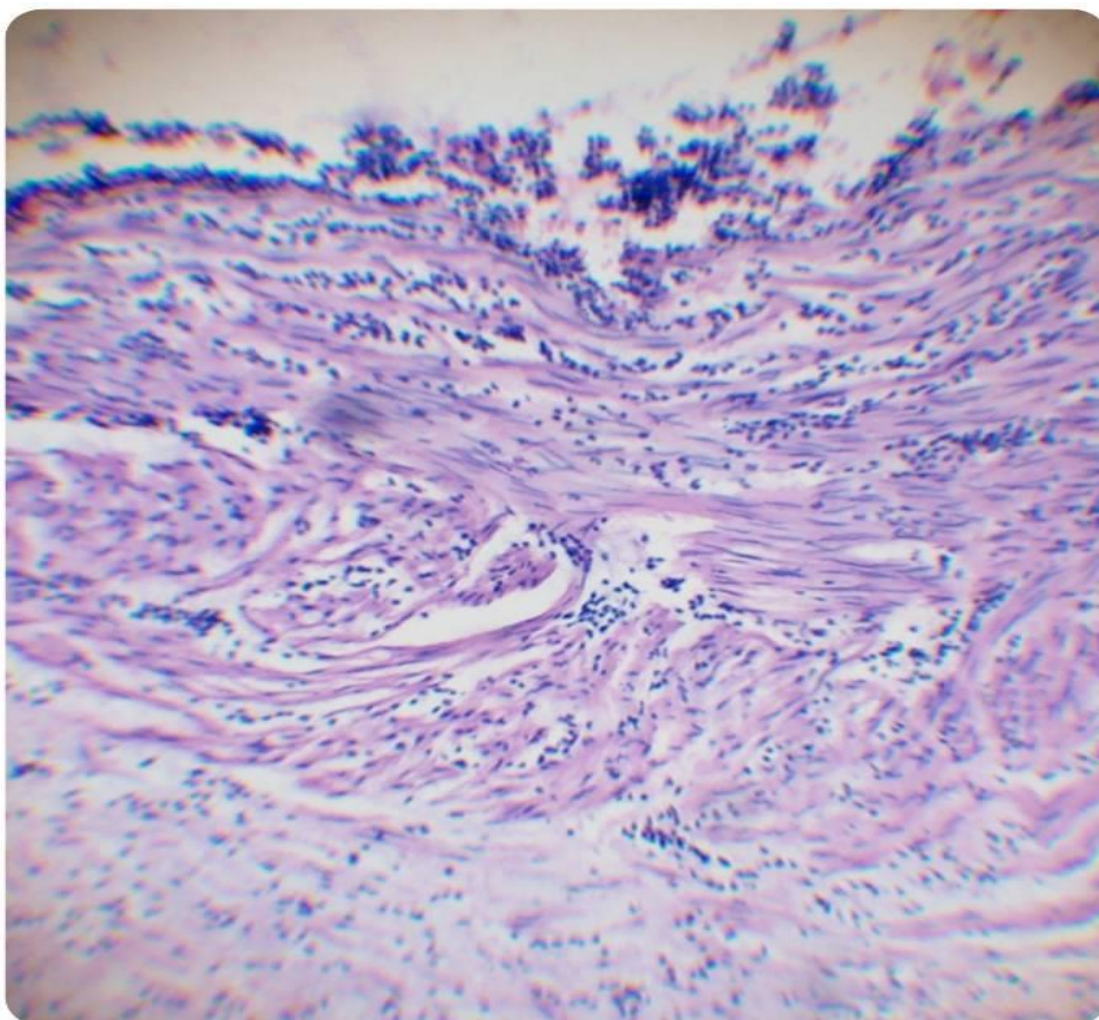


Рис. 3.5. Лейкоцитарная инфильтрация вартонова студня и стенки вены с небольшой примесью лимфоцитов. Краевое стояние лейкоцитов при фуникулите. Гем. эоз. x 15.

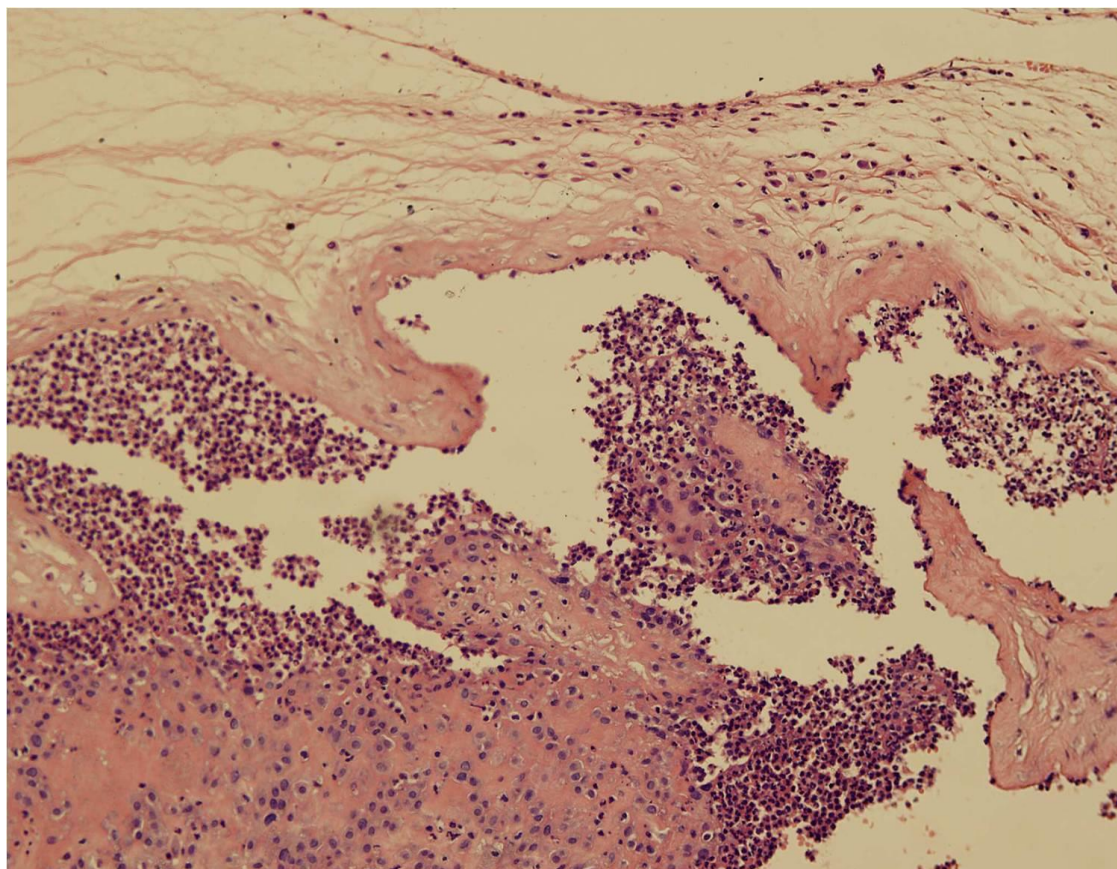


Рис. 3.6. Амнион умеренно инфильтрирован плодовыми лейкоцитами. Под хориальной пластинкой лейкоцитарный вал, ниже тромботические массы. Дистрофические изменения синцитиального покрова ворсин. (Гнойный субхориальный интервиллузит. Плацентарный хориоамнионит). Гем. эоз. х 60.

Хроническая плацентарная недостаточность установлена у 51,16 % рожениц исследуемой группы и в 33,33 % - группы контроля.

Анализ выявленных изменений при морфологическом исследовании последов среди обследованных нами женщин свидетельствует, что у 84 (97,7 %) родильниц исследуемой группы плацента была зрелой без воспалительных изменений, тогда как у родильниц контрольной группы зрелая плацента без воспаления отмечена лишь у 20 (66,7 %) родильниц, т.е. в 1,5 раза меньше ($p < 0,001$).

Патоморфологические маркеры инфицирования различных частей последа (децидуит, хориоамнионит, виллузит) были выявлены у 2 родильниц исследуемой группы (2,3 %) и у 10 родильниц (33,3 %) группы контроля ($p < 0,001$).

Следует указать, что воспалительный процесс чаще обнаруживался в децидуальной оболочке или в ворсинчатом хорионе у родильниц как единственный морфологический маркер, так и с вовлечением в воспалительный процесс других отделов последа с деструктивными изменениями дистрофического и циркуляторного характера. Преобладание среди воспалительных изменений децидуита и хориоамнионита у родильниц с выраженным анаэробным дисбиозом, явно свидетельствует о восходящем пути инфицирования.

Все вышеизложенное неоспоримо доказывает необходимость проведения комплексного анализа клинического течения беременности, родов и послеродового периода, заболеваемости новорожденных и особенностей течения их неонатального периода, воспалительных изменений в последе.

Патогистологическое исследование последа является золотым стандартом для диагностики внутриутробной инфекции, т.к. воспалительные изменения в последе отражаются на течении послеродового периода. Таким образом, послеоперационный период протекал без осложнений у 96,5 % женщин, эндометрит после родов диагностирован у 3,5 % родильниц, часто отмечалась субинволюция матки (15,5 %), субфебрильная температура (4,3 %).

Изложенные материалы доказывают необходимость широкого комплексного изучения последа, поскольку его результаты могут не только выявить инфекцию у матери, а позволить своевременно провести этиотропное лечение при настоящей беременности, прогнозировать дальнейшее развитие возможных осложнений для состояние здоровья матери и ребенка, выделить группы риска.

3.5 Результаты ультразвукового исследования послеродовой матки у рожениц исследуемой и контрольной групп

Сравнительный анализ сонографических данных у рожениц группы контроля и исследуемой группы на 4-5 сутки после кесарева сечения свидетельствует (рис. 3.7), что продольный, поперечный и передне-задний размеры матки в группе контроля были достоверно выше, чем аналогичные показатели в исследуемой группе $132,63 \pm 2,29$ мм, $111,21 \pm 2,15$ мм, $83,07 \pm 2,18$ мм и $121,39 \pm 1,79$ мм, $102,93 \pm 2,11$ мм, $78,48 \pm 1,63$ мм соответственно ($p < 0,01$). Таким образом, выраженный анаэробный дисбиоз способствует нарушению процесса инволюции матки, а, следовательно, и сократительной способности послеоперационной матки у рожениц.

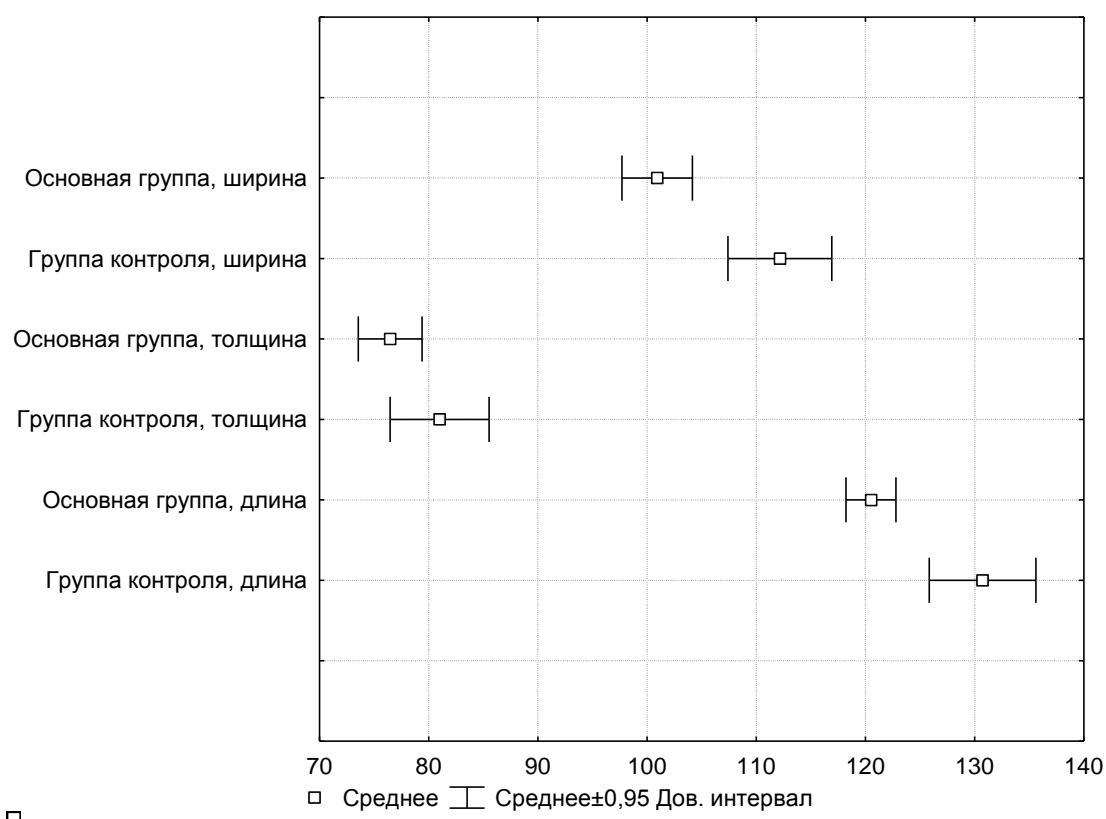


Рис. 3.7. Результаты ультразвукового исследования послеродовой матки у рожениц исследуемой и контрольной групп (средние значения, $M \pm 95\%$ ДИ)

При диагностированном эндометрите после кесарева сечения характерными признаками явились: гиперэхогенные включения на стенках матки (25 %), наличие гиперэхогенных включений в ее полости и в области шва (75 %), расширение полости матки (75 %).



Рис. 3.8. Больная Ф., 28 лет. Эндометрит после кесарева сечения, 5 сутки.

Как видно на представленном рисунке, полость матки неравномерно расширена за счет гипозоногенного содержимого (до 5мм), наружный и внутренний контур эндометрия неровный, в полости матки обнаруживаются пристеночные гиперэхогенные включения.

В тоже время, при нормальном течении послеродового периода у родильниц после оперативного родоразрешения наряду с нормальными значениями продольного, поперечного и передне-заднего размеров матки, соответствующих дню послеродового периода, четко прослеживалось отсутствие внутриполостных включений при практически сомкнутой полости матки. Хорошо визуализировалась область послеоперационного шва без патологических изменений.

Таким образом, сонографические показатели, характеризующие сократительную способность и темп инволюции матки, имеют важное практическое значение для раннего выявления послеродового эндометрита и

определения тактики оказания лечебно-профилактической помощи родильницам.

3.6 Результаты цитологического исследования аспирата из полости матки у родильниц исследуемой группы

Цитологический аспират из оперированной матки характеризовался стадией процесса заживления раневой поверхности матки в физиологическом режиме у 82 родильниц (95,3 %) исследуемой группы.

Воспалительный тип мазка установлен у 4 родильницы исследуемой группы (4,7 %) и у 16 родильниц контрольной группы (53,3 %) ($p < 0,05$).

Результаты цитологического исследования аспирата из полости послеоперационной матки у родильниц исследуемой и контрольной групп приведены в табл. 3.7.

Таблица 3.7

Результаты цитологического исследования аспирата из полости послеоперационной матки у родильниц сопоставимых групп

Показатель	Исследуемая группа (n=86)		Контрольная группа (n=30)		р между исследуемой группой и контролем
	Абс.	%	Абс.	%	
Мазок в норме	82	95,3 %	14	46,7 %	<0,001
Воспалительный тип мазка	4	4,7 %	16	53,3 %	<0,001

Предлагаем демонстрацию клинического наблюдения за беременной с БВ и выраженным влагалищным дисбиозом из исследуемой группы. Беременная С. 27 лет, состоит

на учете по беременности в женской консультации с 8 недели беременности, за время беременности посетила женскую консультацию 12 раз.

Акушерско-гинекологический анамнез: эрозия шейки матки (криодеструкция в 2009 г.), в 2010 г. была произведена операция кесарево сечение в ургентном порядке, в связи с первичной слабостью родовой деятельности, не поддающейся мед. коррекции.

В течении беременности отмечаются следующие осложнения: токсикоз 1 половины беременности, в 34 недели – ОРВИ (t - 38,5 С).

В сроке 36 недель беременности при осмотре наружных половых органов и вульвы обнаружены обильные гомогенные выделения бело-серого цвета с неприятным запахом. При осмотре в зеркалах шейки матки и влагалища признаков воспалительной реакции не обнаружено.

В лабораторию отправлен влагалищный мазок. После окраски по Грамму при прямой микроскопии выявлены палочковая флора, лейкоциты 25 - 30 в п/зр, эпителий 8 - 10 в п/зр, фагоциты и «ключевые клетки» не обнаружены. Бак.посев влагалищного содержимого роста не дал.

Произведено исследование биоценоза влагалища с помощью тест-системы ПЦР-ДНК. В соответствии со шкалой биоценоза установлен выраженный влагалищный дисбиоз: *Lactobacillus* spp. – Lg 8; *Enterobacteriaceae* – Lg 6; *Streptococcus* spp. – lg 6; *Staphylococcus* spp. – Lg 6; *Gardnarella vaginalis* – Lg 4; *Eubacterium* spp. – Lg 5; *Fusobacterium* spp. – Lg 3; *Megasphaera* spp. – Lg 5,5; *Lachnobacterium* spp. – Lg 4; *Mobiluncus* spp. – Lg 4,5; *Peptostreptococcus* spp. – Lg 3; *Atopobium vaginae* – не обнаружен; *Mycoplasma hominis* – не обнаружена; *Mycoplasma genitalium* - не обнаружена; *Ureaplasma* spp.– не обнаружена; *Candida* spp. – Lg 3. На основании проведенных исследований установлен диагноз – беременность 36 недель, головное предлежание, рубец на матке, бактериальный вагиноз, выраженный анаэробный влагалищный дисбиоз.

Было проведено лечение клиндамицином в виде влагалищных свечей («Далацин» в течении 3-х дней по 1 свече 100 мг) и пробиотиком («Вагисан» по 1 капсуле 1 млрд/КОЕ/мл в течении 10 дней).

По окончании лечения, произведен контроль эффективности лечения до операции кесарево сечение, где выявлено:

1. при прямой микроскопии: палочковая флора, лейкоциты – 2 - 3 в п/зр, эпителий – 5 - 6 в п/зр, «ключевые клетки» - не обнаружены.

2. при исследовании биоценоза влагалища с помощью тест-системы ПЦР-ДНК: *Lactobacillus* spp. – Lg 6; *Enterobacteriaceae* – Lg 4; *Streptococcus* spp. – lg 5; *Staphylococcus* spp. – Lg 3,5; *Gardnarella vaginalis* – Lg 3; *Eubacterium* spp. – Lg 4; *Fusobacterium* spp. – не обнаружена; *Megasphaera* spp. – Lg 3; *Lachnobacterium* spp. – Lg 3; *Mobiluncus* spp. – Lg 4; *Peptostreptococcus* spp. – Lg 3; *Atopobium vaginae* – не обнаружена; *Mycoplasma hominis* – не обнаружена; *Mycoplasma genitalium* - не обнаружена; *Ureaplasma* spp. – не обнаружена; *Candida* spp. – Lg 3, откуда видно значительное уменьшение количества условно-патогенных облигатно-анаэробных микроорганизмов.

Женщина родоразрешена путем операции кесарево сечение в плановом порядке. Показанием к операции явилась несостоятельность рубца на матке (неоднородность при пальпации, толщина послеоперационного рубца 2 мм при проведении УЗИ в сроке 37 недель беременности).

Родился живой доношенный мальчик с массой тела 3450 г, ростом 54 см, с оц. по шк. Апгар 8 - 9 б.

Послеродовый период протекал гладко, что подтверждают следующие исследования:

1. Бак. посев околоплодных вод и плацентарной ткани роста не дал.

2. Цитологический аспират на 5 сутки послеоперационного периода характеризовался стадией процесса заживления раневой поверхности матки в физиологическом режиме (лейкоциты – 70 в п/зр, нейтрофилы – 65 %, лимфоциты – 15 %, макрофаги – 12 %, моноциты – 8 %).

3. УЗИ-сканирование на 5 сутки после кесарева сечения выявило нормальные размеры матки (продольный размер - 124 мм, поперечный размер - 95 мм, передне-задний размер - 84 мм).

4. Патогистологическое исследование плаценты выявило состояние хронической компенсированной недостаточности плаценты.

Предлагаем демонстрацию клинического наблюдения за беременной с БВ и выраженным влагалищным дисбиозом из контрольной группы. Беременная К. 33 года, находилась на учете по беременности в женской консультации с 9 - 10 недели беременности, за время беременности посетила женскую консультацию 11 раз.

Акушерско-гинекологический анамнез: эрозия шейки матки (криодеструкция в 2009 г.).

В течении беременности отмечаются следующие осложнения: в 12 недель – ОРВИ (t - 38,5 С), гестационная анемия легкой степени тяжести в 28 - 29 недель (пролечена). По заключению уролога от 05.11.13 г.: транзиторная бактериурия, хронический пиелонефрит в стадии ремиссии.

В сроке 38 недель беременности была госпитализирована в акушерско-физиологическое отделение с диагнозом: II Беременность 38 недель. Тазовое предлежание. Хр. пиелонефрит в стадии ремиссии.

Учитывая тазовое предлежание плода, предполагаемый крупный плод (≈ 4000 г), отказ женщины от родов через естественные родовые пути, женщине было предложено родоразрешение путем операции кесарево сечение.

В отделении пациентка была обследована согласно приказа № 977 (показатели в пределах физиологической нормы).

Непосредственно перед операцией при осмотре наружных половых органов и вульвы обнаружены незначительные гомогенные выделения бело-

серого цвета без запаха. При осмотре в зеркалах шейки матки и влагалища признаков воспалительной реакции не обнаружено.

В лабораторию отправлен влагалищный мазок. После окраски по Грамму при прямой микроскопии выявлены смешанная флора, лейкоциты 1 - 2 в п/зр, эпителий 8 - 10 в п/зр, незаконченный фагоцитоз, «ключевые клетки» обнаружены в значительном количестве. Бак.посев влагалищного содержимого роста не дал.

Произведено исследование биоценоза влагалища с помощью тест-системы ПЦР-ДНК. В соответствии со шкалой биоценоза установлен выраженный влагалищный дисбиоз: *Lactobacillus* spp. – Lg 4; *Enterobacteriaceae* – Lg 3; *Streptococcus* spp. – lg 3; *Staphylococcus* spp. – не обнаружен; *Gardnarella vaginalis* – Lg 8; *Eubacterium* spp. – Lg 6; *Fusobacterium* spp. – Lg 4,5; *Megasphaera* spp. – Lg 3; *Lachnobacterium* spp. – Lg 4; *Mobiluncus* spp. – Lg 4,5; *Peptostreptococcus* spp. – Lg 8; *Atopobium vaginae* – Lg 7; *Mycoplasma hominis* – Lg 2; *Mycoplasma genitalium* – Lg 2; *Ureaplasma* spp. – Lg 4; *Candida* spp. – Lg 5. На основании проведенных исследований установлен диагноз – II Беременность 39 недель, тазовое предлежание, предполагаемый крупный плод, бактериальный вагиноз, выраженный анаэробный влагалищный дисбиоз смешанного типа.

Женщина родоразрешена путем операции кесарево сечение в плановом порядке. Ход операции – без особенностей, длительность операции 35 мин. Показанием к операции явилось тазовое предлежание плода, предполагаемый крупный плод, отказ женщины от родов через естественные родовые пути. Интраоперационно была проведена профилактическая антибактериальная терапия (цефазолин 2,0 в/в), а также был произведен забор материала для бактериологического исследования околоплодных вод и плацентарной ткани. Плацента отправлена на патоморфологическое исследование.

Родилась живая доношенная девочка с массой тела 3300 г, ростом 55 см, с оценкой по шкале Апгар 7 - 8 б.

Наблюдение в послеоперационном периоде проводилось согласно приказа № 977.

Пациентка была выписана на 6 сутки после операции в удовлетворительном состоянии. Анализ крови при выписке в норме.

Однако следует отметить, что при дополнительном обследовании, что соответствует поставленным целям исследования, было обнаружено:

1. Бак. посев околоплодных вод роста не дал.
2. При бак.посеве плацентарной ткани получен рост *E.coliace* $<10^2$ КОЕ/мл.
2. Цитологический аспират на 5 сутки послеоперационного периода характеризовался стадией выраженного воспаления (лейкоциты – 50 - 60 в п/зр, нейтрофилы – 83 %, лимфоциты – 11 %, моноциты – 3 %, фагоциты – значительное количество).
3. УЗИ-сканирование на 5 сутки после кесарева сечения выявило следующие размеры матки: продольный размер - 112 мм, поперечный размер - 69 мм, передне-задний размер - 106 мм, полость матки расширена до 5 мм за счет гипозоженного содержимого, миометрий диффузно изменен.
4. Патогистологическое исследование плаценты выявило: состояние хронической субкомпенсированной недостаточности плаценты, экссудативный хориоамнионит, хориодецидуит.

На 11 сутки послеоперационного периода пациентка госпитализирована в Областную больницу им. Мечникова с диагнозом: Илеофemorальный тромбоз. 11 сутки после операции кесарево сечение.

Анализируя вышеописанный случай гнойно-септического осложнения – тромбоза глубоких вен, причиной можно считать выраженный анаэробный влагалищный дисбиоз смешанного типа, как эндогенный очаг инфекции.

РАЗДЕЛ 4

АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ

Послеродовая инфекция остается актуальной проблемой в клиническом акушерстве с учетом ее негативного влияния на течение беременности, родов и пуэрперия. Увеличение частоты абдоминального родоразрешения и расширение относительных показаний при ягодичных предлежаниях делают эту проблему еще более актуальной.

Учет факторов риска инфицирования родовых путей и профилактика восхождения инфекции у беременных и родильниц позволяют улучшить клинические результаты оперативного родоразрешения для матери, плода и новорожденного.

У родильниц после кесарева сечения дополнительным фактором является операционная травма, что влечет за собой более существенное снижение иммунологической реактивности и ее более медленное восстановление, чем после родов через естественные родовые пути.

Безусловно, плановое кесарево сечение имеет значительные преимущества в сравнении с ургентным с учетом известных хирургу обстоятельств даже при отсутствии этих факторов риска инфицирования [22, 70].

Исходя из вышесказанного, можно утверждать, ГСЗ является на сегодняшний день серьезной медико-социальной проблемой. Заболеваемость остается на высоком уровне за счет множества факторов, основные из которых – низкий социально-экономический статус, соматические заболевания, особенности течения настоящей беременности, оперативное родоразрешение, особенности проведения операции, особенности течения послеродового периода.

Послеродовое инфицирование не всегда симптомно, оно носит полиэтиологический характер и программа подготовки к плановому кесареву

сечению позволяет врачу расширить и углубить диагностику и с ее учетом провести этиотропную активную профилактику послеродового инфицирования родовых путей. Учитывая возможность развития стертых форм послеродовых гнойно-септических заболеваний, следует проводить комплексную оценку степени тяжести состояния родильниц на основании клинических данных (температура тела, дыхание, гемодинамика, мочевыделение и т.д.) и результатов лабораторных исследований (по предложенной нами схеме). Современная классификация гнойно-септических заболеваний позволяет оценить клиническую картину, которая далеко не всегда соответствует истинной. Именно поэтому этот контингент женщин требует к себе более тщательного внимания.

Клинический протокол МЗ Украины № 977 от 27.12.2011 г. Про внесение изменений в приказ МОЗ Украины от 15.12.2003 года № 582 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги» составлен с учетом риска инфицирования родовых путей и необходимости его снижения у беременных при абдоминальном родоразрешении, но расширение диагностических возможностей перед выполнением операции и с их учетом проведение эффективной этиотропной профилактики послеродового эндометрита перед операцией требует дополнения протокола в целях более безопасного родоразрешения для матери и новорожденного.

В результате чего для полноценной оценки возможного развития послеродовых гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде проведено активное динамическое наблюдение пациенткам основной и контрольной групп.

Данное исследование проводилось в условиях родильного дома на базе Коммунального Учреждения «Днепропетровская городская клиническая больница № 9 «Днепропетровский областной Совет» и включало в себя лабораторно-инструментальные методы исследования. Лабораторное исследование включало в себя: микроскопическое исследование мазка,

бактериологическое исследование влагалища, околоплодных вод и плацентарной ткани, патоморфологическое исследование последа, цитологическое исследование аспирата из полости послеоперационной матки. Инструментальное исследование подразумевало под собой проведение ультразвукового исследования послеоперационной матки.

С учетом высокого инфекционного риска абдоминального родоразрешения проведена оценка состояния родовых путей при его планировании с привлечением ДНК-диагностики состояния микробного спектра влагалищного содержимого, его количественной и качественной характеристик.

Высокие показатели заболеваемости послеродовыми гнойно-септическими заболеваниями ставят перед здравоохранением задачи, для решения которых требуется применение высокоточных и доступных диагностических технологий - таких, как метод ПЦР в режиме реального времени. С помощью которого возможна своевременная диагностика, а следовательно, и приняты профилактические меры для избежания возможных осложнений.

Проблема повышения эффективности проводимой профилактики развития гнойно-септических заболеваний с помощью антимикробных препаратов освещалась как в отечественных, так и зарубежных исследованиях. Но до сих пор остается целый ряд основополагающих вопросов, не имеющих единого понимания среди специалистов, занимающихся данной проблемой.

Нет единого мнения о методике предоперационной подготовки беременных с анаэробным дисбиозом, а также не существует высокоэффективной схемы профилактики на течение послеродового периода у родильниц с наличием факторов инфекционного риска. Не разработаны и не внесены в стандарты наиболее оптимальные схемы и методы профилактики в послеродовом периоде. Эти нерешенные задачи и

послужили толчком для проведения данного научного исследования, требующего дальнейшего изучения и детальной поэтапной разработки.

Клиническая характеристика беременных и родильниц контрольной группы и группы исследования показала, что они существенно не отличались ($p>0,05$) и по таким критериям как возраст, гинекологический анамнез, частота экстрагенитальной патологии, частота осложнений беременности, средняя кровопотеря во время операции и т.п., что дало нам возможность их корректного сравнения для выявления различий по другим параметрам.

У 86 беременных с высоким риском развития послеродового эндометрита: отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (67,4 %), осложненное течение беременности (40,7 %), инфекции мочевыводящих путей (16,3 %), бактериальный дисбиоз с частыми обострениями (27,9 %), был выявлен выраженный влагалищный анаэробный дисбиоз.

Основную группу микробного спектра составили облигатно-анаэробные возбудители, резко повышающие риск возникновения и развития послеоперационного эндометрита.

Среди выявленных облигатно-анаэробных возбудителей необходимо выделить: *Gardnarella vaginalis* ($\lg 6,10 \pm 0,15$ КОЕ/мл), *Atopobium vaginae* ($\lg 5,10 \pm 0,17$ КОЕ/мл). Многие авторы (Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р., 2002 г.; Bradshaw C. S., Tabrizi S. N., Fairley C.K., at al., 2006) считают их высокоспецифичными маркерами, ответственными за развитие рецидивов влагалищного дисбиоза.

Обращает на себя внимание частота встречаемости при анаэробном дисбиозе следующих микроорганизмов: *Eubacterium* spp. (73,3 %), *Peptostreptococcus* spp. (66,7 %), *Gardnarella vaginalis* (63,3 %), *Atopobium vaginae* (53,3 %), *Mobiluncus* spp. (46,7 %) (рис 4.1).

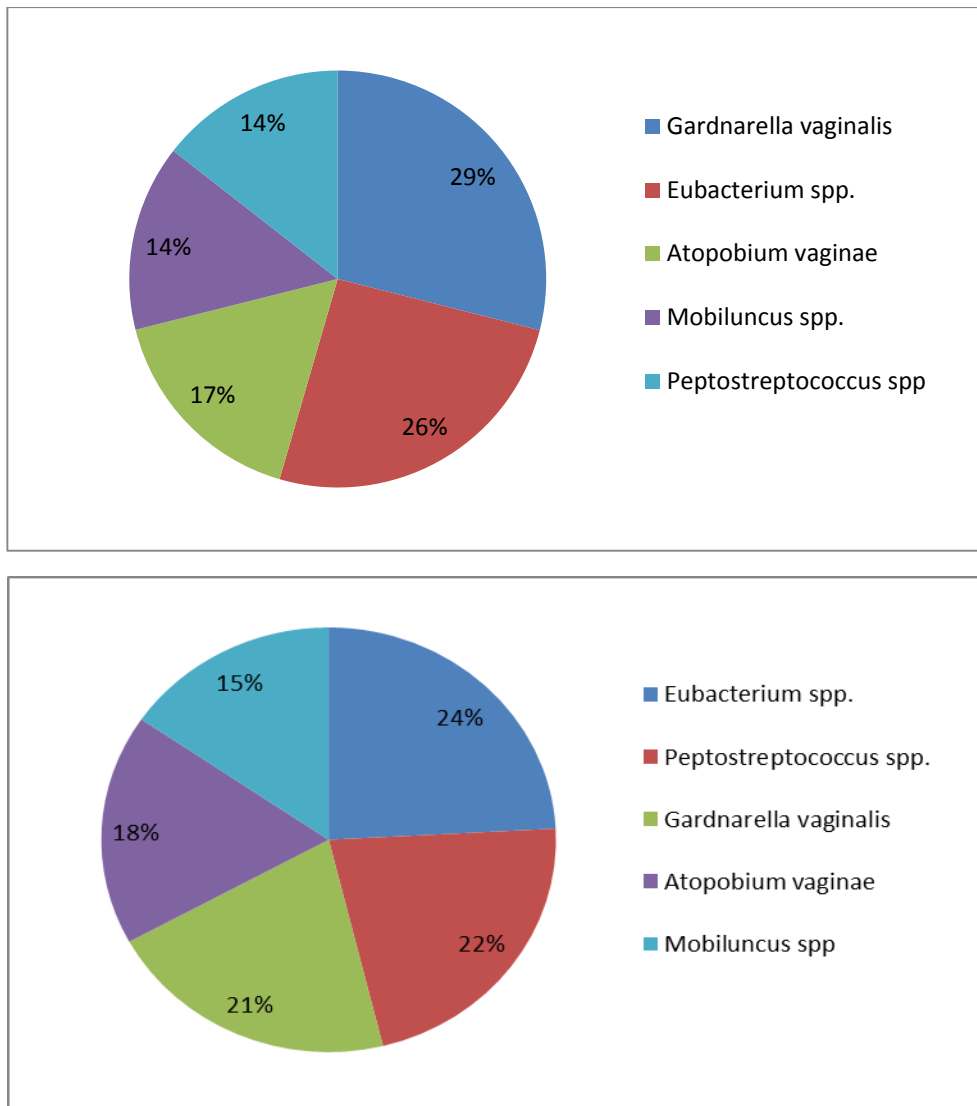


Рис.4.1. Соотношение облигатно-анаэробных возбудителей в сопоставимых группах (в %).

С учетом реального риска восхождения инфекции с поражением плодных оболочек и плаценты была проведена активная профилактика развития послеродовой инфекции на базе этиотропной коррекции влагалищного дисбиоза с помощью антианаэробного антибиотика, содержащего клиндамицин, в течении 3 суток; пробиотик, содержащий комбинацию *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 и *Lactobacillus reuteri* RC-14 перорально в течении 7 - 10 дней; при обнаружении дрожжеподобных грибов рода *Candida spp.* $Lg > 10^3$ КОЕ/мл назначался однократно перорально антигрибковый препарат; после операции с целью санации родовых путей

использовались местные антисептики на ночь ежедневно до выписки родильниц из стационара.

Описанная этиотропная коррекция влагалищного дисбиоза в третьем триместре беременности нами апробирована в 2010 – 2012 гг., опубликованы статьи, получен декларативный патент, защищена в 2012 г. кандидатская диссертация (Бен Саада Нахла «Этиологическая диагностика влагалищного дисбаланса и прогнозирование инфекционных и перинатальных осложнений у беременных с бактериальным вагинозом, Днепропетровск, 2012 г.).

Мы сочли возможным перед плановым кесаревым сечением провести названную коррекцию дисбиоза с небольшими дополнениями (однократное назначение противогрибкового препарата и санация влагалища после операции антисептиками). Был выдан в 2015 г. декларативный патент Украины на предложенный нами способ профилактики послеродового эндометрита у беременных с выраженным анаэробным влагалищным дисбиозом.

Каковы же результаты такой активной этиотропной профилактики в сравнении с результатами родоразрешения беременных с выраженным анаэробным влагалищным дисбиозом без проведения назначенной коррекции до операции и как они выглядят в сравнении с результатами других авторов.

Этиотропная коррекция влагалищного дисбиоза перед абдоминальным родоразрешением оказала хороший saniрующий эффект на состояние родовых путей так: содержание лейкоцитов во влагалищном отделяемом (до 0 – 5) стабилизировалось до 7 %, у них же практически исчезли «ключевые клетки», нормализовалась и палочковая флора. В контрольной же группе беременных операция кесарево сечение проходила на фоне очевидного дисбиоза влагалищного содержимого – снижение лейкоцитов (до 0 – 5) установлено у 13 (43 %), палочковая флора – у 26,7 %, «ключевые клетки» – у 73,3 %, что подтверждает понятие влагалищного дисбиоза (Кира Е.Ф., 2012 г.).

На наш взгляд, оценивать лейкоциты во влагалищных мазках необходимо не по количеству, а по их функциональной активности, что требует проведения дополнительных исследований. Т.к. лейкорея при бактериальном дисбиозе может быть объяснена усиленной трансудацией лейкоцитов через дистрофически измененную слизистую оболочку влагалища.

Активная этиотропная коррекция анаэробного дисбиоза улучшила количественную и качественную характеристику анаэробного микробного спектра влагалищного содержимого у беременных исследуемой группы. И, естественно, улучшила процентное соотношение типов биоценоза: нормоценоз – у 77 (89,5 %), умеренный – у 9 (10,5 %). При этом снизились средние величины содержания условно-патогенных облигатно-анаэробных микроорганизмов: *Eubacterium* spp. – до $\lg 2,8 \pm 0,06$ КОЕ/мл, *Gardnarella vaginalis* – до $\lg 3,1 \pm 0,06$ КОЕ/мл, *Atopobium vaginae* – до $\lg 2,7 \pm 0,05$ КОЕ/мл, *Mobiluncus* spp. – до $\lg 2,8 \pm 0,08$ КОЕ/мл, *Peptostreptococcus* spp. – до $\lg 2,7 \pm 0,06$ КОЕ/мл.

Напомним, что в то же время у всех беременных в контрольной группе операцию кесарево сечение проводили при наличии у всех выраженного анаэробного дисбиоза при высоких величинах облигатно-анаэробных возбудителей во влагалищном содержимом: *Gardnarella vaginalis* – до $\lg 6,0 \pm 0,27$ КОЕ/мл, *Atopobium vaginae* – до $\lg 6,0 \pm 0,26$ КОЕ/мл, *Eubacterium* spp. – до $\lg 5,7 \pm 0,26$ КОЕ/мл, *Peptostreptococcus* spp. – до $\lg 5,4 \pm 0,27$ КОЕ/мл, *Mobiluncus* spp. – до $\lg 5,0 \pm 0,26$ КОЕ/мл.

С учетом бактериологического «загрязнения» плаценты кишечной палочкой у 1 (1,7 %) беременной исследуемой группы и у 2 (6,7 %) беременных контрольной группы, плюс сопутствующая флора у 7 родильниц в группе контроля (*E.cloacae* $< 10^2$ КОЕ/мл – у 2 (6,7 %), *S.Haemolyticus* $< 10^2$ КОЕ/мл – у 2 (6,7 %), *K.pneumoniae* единичный рост – у 1 (3,3 %), *Ps. Aeruginosa* $< 10^2$ КОЕ/мл – у 1 (3,3 %), *Ps. Cepacia* 10^2 КОЕ/мл – у 1 (3,3 %) родильницы), стало очевидно необходимым провести патогистологическое

исследование последа. При этом только у 2-х родильниц (2,3 %) выявлены признаки восхождения инфекции в сравнении с 12 (40,0 %) родильницами контрольной группы. Умеренная интенсивность и степень лейкоцитарной инфильтрации связаны со сроком нахождения инфицированной жидкости в полости плодного мешка, низкой концентрацией факультативных и облигатно-анаэробных микроорганизмов и, конечно же, эффективностью активной профилактики послеродового эндометрита у беременных с высоким инфекционным риском перед оперативным родоразрешением.

Этиотропная коррекция микробного спектра влагалищного содержимого у беременных исследуемой группы определила и сниженный процент субкомпенсированной формы хронической плацентарной недостаточности (12,8 %) в сравнении с родильницами группы контроля (16,7 %), у которых не была проведена коррекция микробного спектра перед оперативным родоразрешением. Макроскопические признаки ХПН (псевдоинфаркты, очаги склероза и кальциноза) свидетельствуют о снижении барьерной функции плаценты с учетом компенсаторно-приспособительных реакций очагового характера.

Малая выраженность перинатальных осложнений у беременных исследуемой группы естественно связана с коррекцией влагалищного анаэробного дисбиоза до планового оперативного родоразрешения и конечно же санацией послеродовых путей местным антисептиком, не позволившим экссудативной реакции плодных оболочек, плаценты и пуповины прогрессировать до диффузной инфильтрации полиморфно-ядерными лейкоцитами. Установлена корреляция между дисбиотическим состоянием микробного спектра и экссудативной реакцией плодных оболочек – достоверность $p < 0,05$.

Клинико-лабораторный контроль течения послеоперационного периода обеспечил четкие доказательства физиологического его течения. Только у одной родильницы из 86 (1,16 %) выявлена клиническая картина послеродового эндометрита в сравнении с 3 родильницами контрольной

группы (10,0 %). Нормальные размеры послеродовой матки у родильниц исследуемой группы к 4-5 суткам после кесарева сечения отмечены у 84 (97,7 %), и только у 14 (46,7 %) родильниц в группе контроля. Воспалительный тип мазка при цитологическом исследовании аспирата из полости матки отмечен только у 4 родильниц исследуемой группы (4,7 %), в группе же контроля – у 16 (53,3 %), т.е. у каждой второй.

Закономерными являются сомнения в безопасности коррекции микробного спектра у беременных с выраженным анаэробным дисбиозом, что антианаэробное действие клиндамицина по логике должно ослабить действие самого мощного по содержанию (90 и >%) и антимикробной активности, особенно облигатно-анаэробных возбудителей – лакто- и бифидобактерий. Под воздействием антианаэробного препарата угнетается ее рост и количественное содержание с учетом и того сниженного содержания, что также обуславливает высокий процент рецидивов дисбиоза (Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р., 2002 г.), поэтому и назначается пробиотик, содержащий комбинацию уникальных штаммов *Lactobacillus rhamnosus* GR - 1 и *Lactobacillus reuteri* RC - 14 в дозе 109 КОЕ/мл, которые выделены из дистальных отделов уретры и влагалища здоровых женщин канадскими учеными G. Reid, A.W. Bruce et al. (2001 г.). В тонком кишечнике происходит растворение капсулы и выход лактобацилл в просвет кишки. Совершая пассаж по кишечнику, они сохраняют свою жизнеспособность. После этого, вследствие анатомической близости анального отверстия и преддверия влагалища, лактобактерии легко проникают во влагалище, колонизируют его и дистальные отделы уретры. Данные штаммы лактобактерий способны продуцировать бактерицидноподобные вещества, перекись водорода, обладают антиграмотрицательной и антиграмположительной активностью в отношении кокковой флоры. Эффективность и безопасность препарата подтверждена многочисленными клиническими исследованиями.

По нашим данным содержание *Lactobacillus* spp. у беременных исследуемой группы до коррекции с использованием клиндамицина

составило $\lg 5,6 \pm 0,16$ КОЕ/мл, после нее – $\lg 7,2 \pm 0,08$ КОЕ/мл, при очевидном снижении концентрации облигатно-анаэробных возбудителей, особенно *Atopobium vaginae*, до уровня нормоценоза ($\lg 6,0 \pm 0,26$ КОЕ/мл). Практически, у беременных исследуемой группы отмечено общее оздоровительное воздействие клиндамицина с учетом и микст-инфекции и смешанного дисбиоза (факультативно-анаэробные микроорганизмы, микоплазмы и дрожжеподобная флора).

Особенно уменьшается концентрация условно-патогенных микроорганизмов *Gardnarella vaginalis* и *Atopobium vaginae*, ответственным за развитие и рецидивное течение влагалищного дисбиоза (Bradshaw C. S., Tabrizi S. N., Fairley C.K. et al., 2006 г.; Плахова К.И. и др., 2007 г.).

Абдоминальное родоразрешение, особенно повторное, подготовка к его выполнению, сама технология операции и профилактика его инфекционных осложнений, особенно в послеродовом периоде, требуют от врача высокой ответственности при подготовке к его выполнению и учета степени инфекционного риска. Это касается и абдоминального родоразрешения, производимого в urgentных случаях (до 70,0 %).

Не оправдана ссылка хирурга и на отсутствие времени для его планирования с учетом длительности беременности, особенно третьего триместра беременности, ибо клинический протокол МЗ Украины № 977 от 27.12.2011 г. Про внесение изменений в приказ МОЗ Украины от 15.12.2003 года № 582 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги», четко определяет показания к кесареву сечению, дооперационную подготовку, технологию выполнения и ведение послеоперационного периода. Наиболее важным является учет безопасности операции для матери и плода при наличии высокого инфекционного риска развития эндометрита.

Наше исследование определило достоверные факторы возникновения данного осложнения у беременных при планировании кесарева сечения. Резюме нашего научно-практического исследования отражено в 8

публикациях (Украина, Россия). Отмечу две последние: 1) Этиотропная коррекция анаэробного влагалищного дисбиоза в профилактике послеродового эндометрита у беременных с планируемым абдоминальным родоразрешением / К.В. Воронин, А.М. Алале, И.И. Алале [и др.] // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2015. – Т. 37, № 3 и 2) Активная профилактика послеродового эндометрита у беременных с анаэробным дисбиозом и планируемым кесаревым сечением / К.В. Воронин, А.М. Алале, И.И. Алале [и др.] // Научно-медицинский журнал «Медичні перспективи». – 2015. – Т. 20, № 3.

Итак, мы предлагаем с учетом достигнутых результатов исследования, врачу, планирующему абдоминальное родоразрешение, учесть следующие моменты, помимо основных указанных в клиническом протоколе № 977 от 27.12.2011 г. Про внесение изменений в приказ МОЗ Украины от 15.12.2003 года № 582 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги»:

1. Установить степень инфекционного риска возникновения и развития послеродового эндометрита с учетом, прежде всего, отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза (67,4 %), осложненного течения беременности (40,7 %), хронической инфекции мочевыводящих путей (16,3 %), бактериального дисбиоза, особенно с частыми обострениями (71,3 %).

2. Провести ДНК-диагностику микробного спектра влагалищного содержимого, его видовых и количественных характеристик. При выявлении выраженного облигатно-анаэробного влагалищного дисбиоза обязательно провести его коррекцию у беременных антианаэробным препаратом (клиндамицин) во влагалище на ночь в течении 3-х дней; пробиотиком, содержащим комбинацию *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 и *Lactobacillus reuteri* RC-14 перорально в течении 7 – 10 дней; при обнаружении дрожжеподобных грибов рода *Candida* spp. $Lg > 10^3$ КОЕ/мл назначить однократно перорально антигрибковый препарат; после операции с целью санации родовых путей

использовать местные антисептики на ночь ежедневно до выписки родильниц из стационара.

3. Не ослаблять внимания к родильницам и обеспечить клиническо-лабораторный контроль за течением послеоперационного периода (клиническое наблюдение, УЗИ-сканирование матки, бактериологическое исследование околоплодных вод и плаценты, цитологическое исследование аспирата из полости матки).

При обнаружении патологической флоры провести соответствующее лечение. Важно еще до выписки родильниц из стационара получить патогистологическое заключение о состоянии плаценты. При выявлении ее восходящего инфицирования и субкомпенсированной формы хронической плацентарной недостаточности поставить в известность неонатолога и акушера-гинеколога для выработки соответствующей тактики ведения родильницы после выписки.

При выраженной клинике послеродового эндометрита (воспалительные реакции, инволюции оперированной матки, ее болезненность, серозно-гнойные лохии) или очевидном подозрении (увеличение размеров матки, ее болезненность, воспалительный тип мазка из оперированной матки) желательно родильницу перевести в гинекологическое, наблюдательное отделение или ОРИТ для соответствующего лечения.

Выполнение врачом этих положений не представляет собой больших организационных трудностей с учетом современной инфраструктуры родильных домов, перинатальных центров, региональных центров акушерства, гинекологии и перинатологии.

Трудности с ДНК-диагностикой (ПЦР в реальном масштабе времени) микробного спектра во влагалищном содержимом у беременных перед плановым абдоминальным родоразрешением преодолены, с учетом договоров, сотрудничестве со соответствующими лабораториями, осуществляющих эту диагностику и приобретение этих диагностических систем в собственность перинатальных центров или крупных родильных

домов. Выгода очевидна в плане реальной профилактики послеродовых инфекционных осложнений кесарева сечения.

Потапов В.А., Давыдова Ю.В. (2014 г.) полагают, что инфекционный фактор риска у беременных с влагалищным дисбиозом, с учетом данных литературы, принятых решений и клинических протоколов МЗ Украины, оптимально подходит под понятие контролируемых рисков.

В заключение, речь идет о дополнении клинического протокола МЗ Украины № 977 от 27.12.2011 г. Про внесение изменений в приказ МОЗ Украины от 15.12.2003 года № 582 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги» исследованием микробного спектра влагалищного отделяемого у беременных до абдоминального родоразрешения и, естественно, проведение активной его коррекции при выявлении выраженного анаэробного дисбиоза у беременных, т.е. до родоразрешения.

ВЫВОДЫ

В диссертации предложено новое решение научной проблемы современного акушерства – снижение частоты возникновения гнойно-септических осложнений на основании возможности идентифицировать возбудителя, определение количественного и качественного состава микробного спектра влагалищного содержимого у беременных с планируемым кесаревым сечением, а также разработки и внедрения алгоритма лечебно-профилактических мероприятий для женщин с выраженным анаэробным влагалищным дисбиозом.

1. Нарушения биотопа влагалищного содержимого у беременных имеют огромное значение в развитии гнойно-септических осложнений, которые составляют от 11,8 до 54,0 %, в структуре возможных осложнений после операции кесарева сечения, поэтому разработка новых принципов активной профилактики и этиотропной коррекции дисбиоза является актуальной и важной научной проблемой. ДНК-диагностика микробного спектра влагалищного содержимого у женщин при планируемом кесаревом сечении выявила выраженный анаэробный дисбиоз у 96,51 % беременных, умеренный – у 3,49 %. Основу микробного спектра составили облигатно-анаэробные микроорганизмы: *Gardnarella vaginalis* – у 75,0 % женщин, *Eubacterium* spp. – у 70,7 %, *Atopobium vaginae* – у 47,4 %, *Peptostreptococcus* spp. – у 46,6 %, *Mobiluncus* spp. – у 41,4 %.

2. Прямая микроскопия влагалищного мазка у беременных исследуемой группы выявила: «ключевые клетки» - у 72,09 %, фагоцитоз - у 68,60 %, лейкоциты (до 5 в п / зрения) - у 44,18 %; а у беременных группы контроля: «ключевые клетки» - у 73,33 %, фагоцитоз - у 63,33 %, лейкоциты (до 5 в п / зрения) – у 43,33 %, что подтверждает наличие влагалищного дисбиоза. Проведение этиотропной коррекции влагалищного дисбиоза привело к резкому снижению содержания «ключевых клеток» у беременных

до 9,30 %, фагоцитоза - до 8,14 % и нормализации лейкоцитов (до 5 - 10 в п / зрения) - у 90,70 %, что соответствует нормоценозу.

3. При бактериологическом исследовании влагалищного содержимого выявлен рост дрожжеподобных грибов рода *Candida* у 12,8 %, *E.faecalis* - у 3,5 % беременных исследуемой группы, а в группе контроля - у 16,7 % и в 6,7 % соответственно, что почти в 2 раза больше ($p < 0,01$); околоплодных вод - стерильность; плацентарной ткани - *E.coli* 10^2 КОЕ / мл у 1,7 % роженицы исследуемой группы и у 6,7 % - в контрольной группе, что в 6 раз больше ($p < 0,001$), а также рост *E.cloacae* $< 10^2$ КОЕ / мл - у 6,7 %, *S.Haemolyticus* $< 10^2$ КОЕ / мл - у 6,7 %, *K. pneumoniae* единичный рост - у 3,3 %, *Ps.Aeruginosa* $< 10^2$ КОЕ/мл - у 3,3 %, *Ps. Cepacia* 10^2 КОЕ / мл - у 3,3 % рожениц.

4. Патоморфологическое исследование плаценты и плодных оболочек выявило признаки инфицирования последа у 33,33 % рожениц контрольной группы и только у 2,32 % рожениц, которым проводилась этиотропная коррекция анаэробного дисбиоза до кесарева сечения. Хроническая плацентарная недостаточность установлена у 51,16 % рожениц исследуемой группы и в 33,33 % - группы контроля ($p < 0,05$).

5. Установлены факторы риска развития послеродового эндометрита у беременных с планируемым кесаревым сечением: отягощенный гинекологический анамнез был обнаружен у 67,4 % ($p = 0,71$; $p < 0,05$), угроза аборта - у 30,2 % и преждевременных родов - у 10,5 %, бактериальный дисбиоз с частыми обострениями - у 27,9 %, инфекции мочевыводящих путей - у 16,3 % (соответственно $p = 0,33$; $p = 0,17$; $p = 0,31$; $p = 0,21$; $p < 0,05$).

6. Применение разработанных принципов коррекции влагалищного дисбиоза приводит к значительному улучшению клинических последствий: отмечается неосложненное течение послеродового периода, активная инволюция матки и нормализация биотопа влагалища, о чем достоверно свидетельствуют показатели клинико-лабораторного обследования рожениц,

позволяет повысить эффективность лечебно-профилактических мероприятий до 98,84 %.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

У беременных с выраженным анаэробным влагалищным дисбиозом при планировании кесарева сечения необходимо использовать следующий подход:

1. С целью профилактики послеродовых эндометритов, необходимо в плане подготовки к плановому кесареву сечению углубить диагностику состояния микробиоценоза на фоне ДНК-диагностики микробного спектра влагалищных выделений, особенно облигатно-анаэробных микроорганизмов.

2. При обнаружении выраженного анаэробного дисбиоза, необходимо провести своевременную антианаэробную коррекцию дисбиоза на основе антибактериальных препаратов в течение 3-х дней и пробиотика - в течение 7 - 10 дней. При выявлении превышения концентрации дрожжеподобных грибов, однократное назначение антигрибковых препаратов. А после операции в течение 5 - 6 дней использовать вагинально антисептики.

3. Результаты проведенного исследования четко свидетельствуют о необходимости дополнения клинического протокола МЗ Украины № 977 от 27.12.2011 г. «О внесении изменений в приказ МЗ Украины от 15.12.2003 года № 582 «О согласовании клинических протоколов по акушерской и гинекологической помощи» исследованием микробного спектра влагалищного содержимого с этиотропной коррекцией до абдоминального родоразрешения.

Список использованной литературы:

1. Абрамченко В.В. Диагностика и лечение послеродовой субинволюции матки / В.В. Абрамченко, Н.Ф. Маевская // Критические состояния в акушерстве и гинекологии: материалы III Всерос. междисциплин. науч.-практ. конф. – Петрозаводск, 2005. – С.28–31.
2. Айламазян Э.К. Акушерство: Национальное руководство / Э.К. Айламазян, В.И. Кулаков, В.Е. Радзинский.– Москва: ГЭОТАР–Медиа, 2007.–1200с.
3. Актуальные проблемы антимикробной терапии и профилактики инфекций в акушерстве, гинекологии и неонатологии / В.И. Кулаков, Б.Л. Гуртовой, А.С. Анкирская, А.Г. Антонов // Акушерство и гинекология.– 2004. – № 1. – С. 3–6.
4. Акушерство и гинекология: клинические рекомендации / под ред.: Г.М. Савельевой, В.Н. Серова, Г.Т. Сухих.– М.:ГЭОТАР-Медиа, 2009.– 451с.
5. Аль-Халаф Салах Еддин. Послеродовый эндометрит. Оптимизация лечения / Аль-Халаф Еддин, А.Н. Кутеко, Н.В. Стрижова // Акушерство и гинекология.– 2002.– № 1.– С.16-19.
6. Анализ причин субинволюции матки после родов / Е.В. Голицына, С.Б. Крюковский, И.М. Майорова [и др.] // Мать и дитя: материалы II Рос. форума. – Москва, 2000. – С. 35.
7. Ананьев В.А. Осложнения и заболеваемость после кесарева сечения в послеродовом и отдаленном периодах / В.А. Ананьев, Н.М. Побединский, Е.А. Чернуха // Акушерство и гинекология.– 2005.– № 2.– С.52–54.
8. Анаэробная инфекция в акушерско-гинекологической практике / Ю.В. Цвелев, В.И. Кочеровец, Е.Ф. Кира [и др.] – СПб.: Питер Пресс, 1995. – 320с.
9. Анохова Л.И. Профилактика эндометрита после кесарева сечения методом эндоваскулярного лазерного облучения / Л.И. Анохова, Э.Д.

- Загородняя, О.Ю. Дашкевич // Мать и дитя: материалы VII Рос. форума, 11–14 окт. 2005г. – М., 2005. – С. 17–18.
10. Баев О.Р. Инфекционные осложнения операции кесарева сечения. Современные принципы диагностики и лечебной тактики / О.Р. Баев, А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов // Материалы 9-го Российского форума «Мать и дитя». – Москва, 2007. – С. 17-18.
 11. Баев О.Р. Комплексная эхографическая оценка послеродовой инволюции матки / О.Р. Баев // Применение ультразвука и новых видов энергии в диагностике, терапии и хирургии. – Москва, 1986. – С. 6-8.
 12. Баев О.Р. Совершенствование эхографической оценки факторов риска гнойно-септических осложнений после кесарева сечения / О.Р. Баев // Акушерство и гинекология. – 1994. – № 5. – С.14–18.
 13. Баев О.Р. Инфекционные осложнения операции кесарева сечения. Современные принципы диагностики и лечебной тактики / О.Р. Баев, А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов // Материалы 9-го Российского форума «Мать и дитя». – Москва, 2007. – С. 17-18.
 14. Байрамова Г.Р. Клинические особенности и эффективность различных методов терапии бактериального вагиноза: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук / Г.Р. Байрамова. – Москва, 1966. – 25с.
 15. Байрамова Г.Р. Оценка эффективности и безопасности применения препарата клиндамицин в терапии больных с бактериальным вагинозом / Г.Р. Байрамова, В.Н. Прилепская, Е.В. Цаллагова // Гинекология. – 2006. – Т. 8, № 5–6. – С.35–42.
 16. Басиладзе Е.Н. Анализ инфекционно-воспалительных осложнений у родильниц / Е.Н. Басиладзе // Материалы VII Рос. форума «Мать и дитя». – М., 2005. – С.728.
 17. Бен Саада Нахла. Этиологическая диагностика влагалищного дисбаланса и прогнозирование инфекционных и перинатальных осложнений у беременных с бактериальным дисбиозом: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук / Бен Саада Нахла. – Харьков, 2013. – 18 с.

18. Биоценоз и функциональная активность эпителия влагалища при местном лечении аэробного вагинита Полижинаксом и Тержиномом / Е.Ф. Кира, Р.А. Гайтукиева, С.З. Муслимова [и др.] // Здоровье женщины. – 2014. – № 2. – С.104–110.
19. Болдырева М.Н. "Фемофлор" исследование биоценоза урогенитального тракта у женщин репродуктивного возраста методом ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени: метод. пособие для врачей / М.Н. Болдырева. – Москва, 2010. – 12 с.
20. Бубнова Н.И. Морфология последа при послеродовом эндометрите / Н.И. Бубнова, Н.С. Касабулатов, Г.В. Куликова // Материалы VI Рос. форума «Мать и Дитя». – М., 2004. – С. 37.
21. Вдовин С.В. Патогенетические механизмы развития инфекционных осложнений после родов / С.В. Вдовин, М.С. Селихова // Материалы 8-го Рос. форума «Мать и дитя». – Москва, 2006. – С. 60.
22. Венцовский Б. М. Изменения репродуктивного здоровья женщин в зависимости от метода кесарева сечения и категории ургентности / Б.М. Венцовский, Д.В. Витренко // Здоровье женщины. – 2014. – № 1. – С.73–81.
23. Вербицкая М.С. Патоморфологическое исследование последа у родильниц с послеродовым эндометритом / М.С. Вербицкая // Мед. журнал. – 2011. – № 1. – С. 36–39.
24. Возможности использования новых ультразвуковых технологий в диагностике послеродовых осложнений / Л.С. Логутова, Л.И. Титченко, С.В. Новикова [и др.] // Рос. вестник акушера-гинеколога. – 2007. – № 5. – С. 24–30.
25. Возможности использования трехмерной ультразвуковой визуализации в послеродовом периоде / Л.И. Титченко, В.А. Петрухин, Т.Г. Тареева [и др.] // Мать и дитя: материалы VI Рос. форума. – Москва, 2004. – С. 219–220.

26. Генитальная инфекция / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов, О.Р. Баев [и др.]. – Москва: Династия, - 2003. – 140 с.
27. Генитальные микоплазмы как фактор риска развития акушерской и перинатальной патологии / А.С. Анкирская, Е.М. Демидова, А.А. Земляная, А.П. Никонов // Вестник АМН СССР.–1991.–№6.–С.17–19.
28. Глухова Е.В. Микробиологическая характеристика биотопов репродуктивного тракта при эндометрите / Е.В. Глухова, И.Н. Шаховская // Современные перинатальные технологии. – 2011.–№ 1–2.–С. 38 – 44.
29. Гольцова Н.П. Комплексная реабилитация микробной экологии беременных группы риска / Н.П. Гольцова, Л.В. Аккер [Иммунореабилитация и реабилитация в медицине: тез. докл. IV Междунар. конгресса. – Сочи, 1998] // Int. J. Immunorehabil. – 1998. – N 8. – С. 76.
30. Горин В.С. Диагностика и лечение послеродового эндометрита / В.С. Горин // Акушерство и гинекология.– 2001.– № 6.– С. 10–13.
31. Горяева Я.С. Этиология дисбиотического состояния влагалища / Я.С. Горяева // Материалы междунар. науч.-практ. конф. «Профилактика рака шейки матки: взгляд в будущее». – Москва, 2008. – С. 28–29.
32. Гребенкин Б.Е. Группы риска послеродовых гнойно-септических заболеваний в условиях стационара высокой степени риска / Б.Е. Гребенкин, В.П. Черемискин // Материалы 9-го Рос. форума «Мать и дитя». – Москва, 2007. – С. 55–56.
33. Громова А.М. Клініко-мікробіологічні паралелі при передчасних пологах / А.М. Громова, Н. І. Мітюніна, Л. А. Нестеренко [та ін.] // Світ медицини та біології. - 2013. - № 3(39). - С. 94-96.
34. Гуртовой Б.Л. Гнойно-воспалительные заболевания в акушерстве (некоторые итоги) / Б.Л. Гуртовой // Вестник Рос. ассоциации акушеров-гинекологов. – 1994. – № 1. – С. 16-20.
35. Гуртовой Б.Л. Применение антибиотиков в акушерстве и гинекологии / Б.Л. Гуртовой, В.И. Кулаков, С.Д. Воропаева.– М.: Триада-Х, 2004.– 176с.

36. Гуртовой, Б.Л. Основные принципы антибактериальной профилактики и терапии инфекционных осложнений кесарева сечения / Б.Л. Гуртовой, А.И. Емельянова, А.С. Анкирская // Мать и дитя: материалы VI Рос. форума. - Москва, 2004. - С. 60-61.
37. Гус А.И. Инволюция матки при неосложненном течении пуэрперия / А.И. Гус, Т.В. Бабичева // Мать и дитя: материалы VI Рос. форума, 12-15 окт. 2004 г. – Москва, 2004. – С. 62.
38. Диагностика и лечение послеродового эндометрита / В.С. Горин, В.Н. Серов, Н.Н. Семенов, А.П. Шин // Акушерство и гинекология. – 2001. – № 6. – С. 10 – 14.
39. Доклиническая диагностика и профилактика гнойно-воспалительных заболеваний матери и новорожденного / Л.П. Бакулева, А.А. Нестерова, Ф.В. Мусеви [и др.] // Акушерство и гинекология. – 1984. – № 9. – С. 24–27.
40. Дуда И.В. Клиническое акушерство / И.В. Дуда, В.И. Дуда. – Минск: Высшая шк., 1997. – 604 с.
41. Зарубина Е.Н. Профилактика гнойно-воспалительных осложнений после кесарева сечения / Е.Н. Зарубина, Е.А. Котова // Кремлевская медицина: клинический вестник. - 2001. - № 1. - С. 31-34.
42. Инволюция матки в послеродовом периоде под влиянием ПМП / Т.Н. Мацуганова, Л.Я. Супрун, Л.Д. Ржеусская [и др.] // Медико-биологическое обоснование применения магнитных полей в практике здравоохранения. – Ленинград, 1989. – С. 170–174.
43. Камаев М.Ф. Инфицированная рана и ее лечение / М.Ф.Камаев.–Москва: Медицина, 1970. – 159 с.
44. Карапетян Т.Э. Инфекционная патология репродуктивной системы женщин / Т.Э. Карапетян, А.Р. Антонов // Акушерство и гинекология. – 2010. - № 4. - С. 59-63.

45. Касабулатов Н.М. Диагностика, лечение и профилактика послеродового эндометрита / Н.М. Касабулатов, Н.В. Орджоникидзе, А.И.Емельянова // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 5. – С. 58.
46. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз / Е.Ф. Кира.– Санкт-Петербург: Нева-Люкс, 2001. – 364 с.
47. Кира Е. Ф. Бактериальный вагиноз / Е.Ф. Кира.– Москва: МИА, 2012. – 472 с.: ил.
48. Клинико-иммунологические особенности родильниц с послеродовым эндометритом / Б.Л. Гуртовой, Л.В. Ванько, Н.М. Касабулатов [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 1.– С. 30–34.
49. Ковтун О.Г. Послеродовый эндометрит в современном акушерстве / О.Г. Ковтун, Н.В. Орджоникидзе // Мать и дитя: материалы V Рос. форума, 6-10 окт. 2003 г.–Москва, 2003. – С. 100–101.
50. Коган Я.Э. Характер инфицирования эндометрия в раннем послеродовом периоде у женщин и его роль в развитии осложнений у новорожденных детей / Я.Э. Коган, Л.И. Мальцева // Материалы II регионального науч. форума «Мать и дитя».– Сочи, 2008.– С. 41–42.
51. Колпакова Е.В. Инволюция матки после различных методов родоразрешения / Е.В. Колпакова, Л.И. Кох // Материалы 7-го Рос. форума «Мать и дитя».– Москва, 2005.– С. 102–103.
52. Коноводова Е.Н. Обоснование применения метода ручной вакуум-аспирации у родильниц / Е.Н. Коноводова, Н.В. Орджоникидзе, В.А. Бурлев // Мать и дитя: материалы VII Рос. форума. - Москва, 2005. - С. 104-105.
53. Кочиева С.К. Актуальные вопросы послеродового периода / С.К. Кочиева // Акушерство и гинекология.– 2002.– № 1.– С. 6–8.
54. Крамарский В.А. Способ оценки инволюции матки после операции кесарево сечение / В.А. Крамарский, С.И. Кулинич, Л.И. Мащакевич // Мать и дитя: материалы V Рос. форума. - Москва, 2003. - С. 110.

55. Краснопольский В.И. Акушерский сепсис как репродуктивная проблема / В.И. Краснопольский, С.Н. Буянова, Н.А. Щукина // Акушерство и гинекология. –2007. –№ 3. – С. 38–42.
56. Краснопольский В.И. Реальные пути снижения частоты кесарева сечения в условиях современного взгляда на перинатальную смертность / В.И. Краснопольский, Л.С. Логутова // Акушерство и гинекология. - 2008. - №3. - С. 15-20.
57. Крюковский С.Б. Послеоперационные гнойно-септические осложнения в акушерстве (прогнозирование, профилактика, ранняя диагностика и терапия): автореф. дис. на соискание учен. степени д-ра. мед. наук / С.Б. Крюковский.– Москва, 2002. – 36 с.
58. Кулаков В.И. Современные принципы антибактериальной терапии в акушерстве, гинекологии и неонатологии / В.И. Кулаков // Акушерство и гинекология. – 2002. – № 4. – С. 4–7.
59. Кулаков В.И. Кесарево сечение / В.И. Кулаков, Е.А. Чернуха, Л.М. Комиссарова. - Москва: Триада-Х, 2004. - 320 с.
60. Куперт М.А. Профезим в комплексном лечении эндомиометритов после родов: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук / М.А. Куперт. – Иркутск, 1999. – 19 с.
61. Куперт М.А. Эндометрит после родов (группы риска, особенности клиники и диагностики) /М.А. Куперт, П.В. Солодун, А.Ф. Куперт // Рос. вестник акушера-гинеколога.– 2003.– № 4.–С. 42–46.
62. Кутеко А.Н. Сходство и различие клинико-лабораторных показателей субинволюции матки и послеродового эндометрита / А.Н. Кутеко, А.С. Гавриленко, Н.В. Стрижова // Мать и дитя: материалы IV Рос. форума: тез. докл. – Москва, 2002. – Ч. 1. – С. 366–368.
63. Маевская Н.Ф. Антибиотикотерапия у больных с воспалительными процессами гениталий /Н.Ф. Маевская, В.В. Абрамченко // Критические состояния в акушерстве и гинекологии: материалы III Всерос.

- междисциплинар. науч.-практ. конф., 23–26 мая 2005 г. – Петрозаводск, 2005. – С. 126–129.
64. Маевская Н.Ф. Клинико-лабораторное изучение особенностей микрофлоры влагалища у женщин в послеродовом периоде в норме и при патологии (субинволюция матки, послеродовый эндометрит) / Н.Ф. Маевская // IV Всерос. междисциплин. науч.-практ. конф.– Санкт-Петербург, 2006. – 145-147с.
65. Макаров О.В. Инфекции в акушерстве и гинекологии / О.В. Макаров, В.А. Алешкина, Т.Н. Савченко. – Москва: Медпресс-информ, 2007. – 462 с.
66. Мальцева Л.И. Значение хронической урогенитальной инфекции в развитии аномалий сократительной деятельности матки у женщин / Л.И. Мальцева, Т.П.Зефирова // Мать и дитя: материалы V Рос. форума, 6–10 окт. 2003 г. – Москва, 2003. – С. 133-134.
- 67.Маркин Л.Б. Комплексна оцінка стану функціональної системи мати-плацента-плід при фетоплацентарній недостатності / Л.Б. Маркин, К.Л. Шатилович // Вісник наукових досліджень. – 2005. – №4 (41). – С. 58-61.
- 68.Медведев Б.И. Воспалительные заболевания матки и придатков в свете учения о патоморфозе / Б.И. Медведев, Э.А. Казачкова, Е.Л. Казачков // Акушерство и гинекология.– 2001.– № 5.– С. 39–41.
69. Медведев Б.И. Иммунопатологические реакции при хронических воспалительных заболеваниях матки и придатков и возможности их терапевтической коррекции / Б.И. Медведев, Э.А. Казачкова, Е.Л. Казачков // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.– 2001.– № 4. – С. 111–114.
70. Меджидова Д.Р. Совершенствование диагностики послеоперационного эндометрита / Д.Р. Меджидова, С.-М.А. Омаров, З.К. Абдусаламова // Материалы 8-го Рос. форума «Мать и дитя». – Москва, 2006. – С. 160.

71. Межевитинова Е.А. Бактериальный вагиноз: как снизить число рецидивов?// Е.А. Межевитинова, Т.В. Бровкина, Э.Р. Довлетханова // Гинекология.– 2012.– № 4. – С. 12-15.
72. Мельникова С.Е. Прогностическая значимость результатов гистологического исследования последа в развитии послеродовых инфекционных заболеваний, применение лучей лазера в профилактике и лечении этих осложнений: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук / С.Е. Мельникова.– СПб., 1998.–21с.
73. Милованов А.П. Внутриутробное развитие человека / А. П. Милованов. – Москва, 2006. –384 с.
74. Милованов А.П. Патологоанатомический анализ причин материнской смертности / А. П. Милованов. – Москва: Медицина, 2003. – 76 с.
75. Милованов А.П. Патология системы мать–плацента–плод: Руководство для врачей.– Москва: Медицина, 1999.– 448с.
76. Мирон И.М. Прогнозирование, раннее выявление, лечение и комплексная профилактика гнойно-воспалительных заболеваний после родов и кесарева сечения: автореф. дис. на соискание учен. степени д-ра. мед. наук / И.М. Мирон. – Москва, 1996. – 45 с.
77. Наумкин Н.Н. Особенности ведения послеродового периода у рожениц с субинволюцией матки: автореф.дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.00.01. «Акушерство и гинекология» / Н.Н. Наумкин. – Москва, 2009. – 24 с.
78. Наш опыт ведения послеродового периода у женщин группы высокого риска / Е.А. Чернуха, В.М. Стругацкий, С.К. Кочиева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2000. – № 2. — С. 47-50.
79. Никонов А.П. Послеродовый эндометрит как проявление раневой инфекции (патогенез, принципы диагностики и рациональной терапии): автореф. дис. на соискание учен. степени д-ра мед. наук / А.П. Никонов.– Москва, 1993.– 48с.

80. Оптимизация диагностики и лечения послеродового эндометрита / В.С. Горин, В.Н. Серов, Л.А. Бирюкова, В.В. Степанов // Рос. вестник акушеров-гинекологов.– 2009.–Т. 9, № 1.– С. 21–29.
81. Осложнения пуэрперия в современных условиях и способы их доклинической диагностики / С.В. Новикова, Т.Г. Тареева, А.В. Федотова [и др.] // Рос. вестник акушера-гинеколога.– 2007.– № 5.– С. 56–59.
82. Орджоникидзе Н.В. Ретроспективный анализ послеродовых инфекционно-воспалительных заболеваний в современных условиях / Н.В. Орджоникидзе, О.Г. Ковтун // Мать и дитя: материалы VI Рос. форума, 12–15 окт. 2004 г. – Москва, 2004. – С. 148.
83. Орджоникидзе Н.В. Эндометрит и раневая инфекция у родильниц. Проблемы и пути их решения / Н.В. Орджоникидзе, Т.А. Федорова, С.Ж. Данелян // Акушерство и гинекология.– 2004.– № 5.– С. 3–5.
84. Пекарев О.Г. Современные принципы профилактики и лечения острых неспецифических послеабортных и послеродовых метроэндометритов: учеб.-метод. пособие / О.Г. Пекарев.– Новосибирск, 2004.– 28 с.
85. Плахова К.И. Особенности терапии бактериального вагиноза, ассоциированного с *Atorobium vaginale*, и характеристика выделений из влагалища с использованием ДНК-чипов: автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.01.01. «Акушерство и гинекология» / К.И. Плахова. – Москва, 2007. – 20 с.
86. Поженко Е.В. Эхоскопическая диагностика и физиотерапия субинволюции матки в послеродовом периоде / Е.В. Поженко // Актуальные вопросы лабораторной и функциональной диагностики в акушерстве, гинекологии и перинатологии: материалы науч.-практ. Всерос. конф. – Иваново, 2002.– С. 98–100.
87. Потапов В.А. Контролируемые риски и стратегия профилактики преждевременной потери беременности / В.А. Потапов, Ю.В. Давыдова // Здоровье женщины. – 2014.– № 7.– С.20–23.

88. Прилепская В.Н. Этиопатогенез, диагностика и современные направления в лечении бактериального вагиноза / В.Н. Прилепская, Г.Р. Байрамова // Рус. мед. журнал. –2002. – Т. 10, № 18. – С. 705–797.
89. Протопопова Н.В. Диагностика, лечение и профилактика гнойно-воспалительных осложнений операции кесарева сечения / Н.В. Протопопова, П.М. Самчук, М.А. Шарифулин. - Иркутск: ИГМУ, 2004. – 142 с.
90. Подзолкова Н.М. Этиология, патогенез и особенности антибактериальной терапии воспалительных заболеваний у молодых женщин / Н.М. Подзолкова, Т.И. Никитина, П.И. Некрасов // Гинекология. –2011. – Т.13 № 5. – С. 30-36.
91. Радзинский В.Е. Ранние сроки беременности / В.Е. Радзинский, А.А. Оразмурадов.– Москва: Status praesens, 2009. – 480 с.
92. Роль микробиологического мониторинга в снижении частоты осложнений беременности / Т.Э. Карапетян, В.В. Муравьева, А.А. Анкирская [и др.] // Материалы II регионального науч. форума «Мать и дитя». – Сочи, 2008. – С. 38–39.
93. Рывняк В.В. Механизмы резорбции коллагена при послеродовой инволюции матки / В.В. Рывняк // Архивы патологии. – 2001. – № 1. – С. 32-35.
94. Самчук П.М. Гистероскопия в послеродовом периоде: учеб.-метод. пособие / П.М. Самчук. – Иркутск: ИГМУ, 2001. – 58 с.
95. Самчук П.М. Гнойно-воспалительные осложнения в послеродовом периоде: автореф. дис. на соискание учен. степени д-ра мед. наук / П.М. Самчук. – Иркутск, 2002. – 54 с.
96. Серов В.Н. Акушерский перитонит / В.Н. Серов, Е.В. Жаров, А.Д. Макацария.– Москва, 1997.– 245с.
97. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности: руководство для практикующих врачей / В.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих. – Москва: МИА, 2011. – 534 с.

98. Скворцова М.Ю. Значение дополнительных методов исследования в диагностике субинволюции матки / М.Ю. Скворцова, Т.В. Шевелева // Мать и дитя: материалы VII Рос. форума, 11–14 окт. 2005 г. – Москва, 2005. – С. 236.
99. Современные подходы к выбору препарата локального действия в терапии бактериального вагиноза / Е.Ф. Кира, В.Н. Прилепская, М.Н. Костава [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 7. – С. 59–67.
100. Современные подходы к лекарственной терапии при невынашивании беременности / Ф.К. Тетелютина, Н.Н. Бушмелева, Н.А. Уракова [и др.] // Медицинский альманах. Патология беременности. – 2010. – №4. – С.88-92.
101. Состояние кровотока в сосудах матки у родильниц с неосложненным послеродовым периодом и эндометритом / О.А. Шаршова, О.Г. Путинцева, Л.А. Медникова [и др.] // Мать и дитя: материалы IV Рос. форума. – Москва, 2002. – С. 662–663.
102. Способ диагностики, прогноза и оценки эффективности лечения эндометрита после родов и кесарева сечения / Е.Н. Коноводова, В.А. Бурлев, Б.Л. Гуртовой [и др.] // Новые технологии в акушерстве и гинекологии. – Москва, 1999. – С. 171–172.
103. Стрижаков А.Н. Избранные лекции по акушерству и гинекологии / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов, Л.Д. Белоцерковцева. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2000. – 512 с.
104. Стрижова Н.В. Сходство и различия субинволюции матки и послеродового эндометрита / Н.В. Стрижова, А.Н. Кутеко, А.С. Гавриленко // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 1. – С. 30–34.
105. Сурсяков В.А. Физиологическое течение пуэрперия: эхографические и доплерометрические критерии / В.А. Сурсяков, О.Б. Панина, Л.Н. Олешкевич // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004. – Т. 3, № 6. – С. 32–37.

106. Титченко Ю.П. Современные аспекты ультразвуковой диагностики осложнений в послеродовом периоде / Ю.П. Титченко, Л.С. Логутова, И.В. Климова // Рос. вестник акушера-гинеколога. – 2006. – № 3. – С. 22–25.
107. Тохиян А.А. Новые подходы к диагностике, профилактике и лечению послеродового эндометрита / А.А. Тохиян, О.Г. Ковтун, Т.Э. Карапетян // Мать и дитя: материалы VI Рос. форума, 12–15 окт. 2004 г. – Москва, 2004. – С. 223–224.
108. Трусов Ю.В. Иммунный статус родильниц и коррекция его нарушений при эндометритах после кесарева сечения: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук / Ю.В. Трусов. – Иркутск, 1997. – 21 с.
109. Тютюнник В.Л. Профилактика и лечение эндометрита после родов и кесарева сечения / В.Л. Тютюнник, Б.Л. Гуртовой // Рус.мед. журнал. – 2002. – № 18. – С. 803–805.
110. Уварова Е.В. Применение комбинированной и местной терапии бактериального вагиноза препаратами трихопол и клиндацин у девочек и девушек / Е.В. Уварова, И.А. Киселева // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 5. – С. 58–62.
111. Усанов В.Д. К вопросу о новых технологиях в диагностике и лечении послеродовых гнойно-септических заболеваний / В.Д. Усанов // Новые технологии в акушерстве и гинекологии. – Москва, 1998. – С. 220–222.
112. Усанов В.Д. Комплексная диагностика и современная терапия некоторых форм патологии матки после родов в профилактике генерализованных форм гнойно-воспалительной инфекции: автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец.14.01.01 «Акушерство и гинекология» / В.Д. Усанов – Волгоград, 1995. – 25 с.
113. Физиология и патология послеродового периода / А.Н. Стрижаков, О.Р. Баев, Т.Г. Старкова [и др.]. – Москва: Издат. дом «Династия», 2004. – 120 с.
114. Цинзерлинг В.А. Перинатальные инфекции (Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических

- сопоставлений): прак. руководство/ В.А. Цинзерлинг, В.Ф. Мельникова. – СПб.: Элби, 2002, 352 с.
115. Цыренова Б.Д. Определение ведущих факторов риска возникновения гнойно-воспалительных осложнений после родов / Б.Д. Цыренова // *Мать и дитя: материалы VII Рос. форума*, 11–14 окт. 2005 г. – Москва, 2005. – С. 136.
 116. Чернуха Е.А. Нормальный и патологический послеродовой период / Е.А. Чернуха. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 272 с.
 117. Шляпников М.Е. Этиотропная терапия послеродового эндометрита / М.Е. Шляпников, К.Н. Арутюнян // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* – 2007. – № 2. – С. 48–53.
 118. Эффективное восстановление колонизационной резистентности влагалища: преимущества и ограничения ванильных лекарственных форм./ П.В. Буданов, А.Г. Аланов, З.М. Мусаев [и др.] // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* – 2013, № 12(2). – С. 72–78.
 119. Эффективность препарата Клиндацина при бактериальном вагинозе у женщин репродуктивного возраста // Н.В. Башмакова, Б.И. Медведев, И.В. Данькова [и др.] // *Рос. вестник акушера-гинеколога.* – 2007. – № 3. – С. 38–42.
 120. A double-blind treatment study of bacterial vaginosis with normal vaginal lactobacilli after an open treatment with vaginal clindamycin ovules / K. Eriksson, B. Carlsson, U. Forsum, P.G. Larsson // *Acta Dermato-Venerol.* – 2005. – Vol. 85, N 1. – P. 42–46.
 121. Amniotic fluid interleukin-1 beta and interleukin-6, but not interleukin-8 correlate with microbial invasion of the amniotic cavity in preterm labor./ G.G. Donders, C. Marconi, B.R. de Ramos [et al.] // *Am J. Reprod. Immunol.* -2011. - Vol. 65, N 6. - P. 549-556.
 122. An outbreak of necrotizing enterocolitis associated with a novel *Clostridium* species in a neonatal intensive care unit / M.J. Alfa, D. Robson, M. Davi, [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2002. – Vol. 35.–S. 101–105.

123. Antibiotic prophylaxis to prevent post-abortion upper genital tract infection in women with bacterial vaginosis: randomised controlled trial / T. Crowley, N. Low, A. Turner [et al.] // BJOG. – 2001. – Vol. 108, N 4. – P. 396–402.
124. Antibiotic susceptibility of *Atopobium vaginae* / De E. Backer, R. Verhelst, H. Verstraelen [et al.] // BMC Infect Dis.– 2006.– Vol. 16, N 1.– P. 51.
125. Bacterial populations in the vaginas of healthy adolescent women / T. Yamamoto, X. Zhou, C.J. Williams [et al.] // J. Pediatric Adolescent Gynecol. - 2009. - Vol. 22, N 1. - P. 11-18.
126. Bacterial vaginosis and vaginal fluid defensin during pregnancy / D.A. Savitz, R.B. Balk, C.V. Ananth [et al.] // Am. J.Obstet. Gynecol.–2002. – Vol. 187, N 5. – P. 1267–1271.
127. Bacterial vaginosis (BV) candidate bacteria: associations with BV and behavioural practices in sexually-experienced and inexperienced women / K. Fethers, J. Twin, C.K. Fairley [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol.7, N 2. – e30633. doi: 10.1371/journal.pone.0030633.
128. Bacterial vaginosis in early pregnancy may predispose for preterm birth and postpartum endometritis / B. Jacobsson, P. Pernevi, L. Chidekel [et al.] // Acta Obstet.Gynecol. Scand. – 2002. – Vol. 81, N 11. – P. 1006–1010.
129. Barbut F. Surgical site infections after cesarean section: results of a five-year prospective surveillance / F. Barbut, B. Carbonne, F. Truchot // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. – 2004. – Vol. 33, N 6. – P.487–496.
130. Behavioral predictors of colonization with *Lactobacillus crispatus* or *Lactobacillus jensenii* after treatment for bacterial vaginosis: a cohort study / C. Mitchell, L.E. Manhart, K. Thomas [et al.] // Infectious Diseases Obstetrics Gynecol. - 2012. - Vol. 2012. - P. 706540.
131. Changes in sensitivity patterns to selected antibiotics in *Clostridium difficile* in geriatric in-patients over an 18-month period / L.I. Drummond, J. McCoubrey, D.G. Smith. [et al.] // J.Med. Microbiol. – 2003.– Vol. 52.–P. 259–263.

132. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in non-pregnant women / C.M. Mitchell, A. Haick, E. Nkwopara [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2014. – Dec 15. pii: S0002–9378(14)02438–7. doi: 10.1016/j.ajog.2014.11.043.
133. Comparison of clinical and microbiological features of vulvovaginitis in prepubertal and pubertal girls / A.E. Yilmaz, N. Celik, G. Soylu [et al.] // *J. Formos Med. Assoc.* – 2012. – Vol. 111, N 7. – P. 392–396. doi: 10.1016/j.jfma.2011.05.013.
134. Complications of cesarean deliveries: rates and risk factors/ R.M. Hager, A.K. Daltveit, D. Hofoss, S.T. Nilsen [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2004. – Vol.190, N 2. – P.428–434.
135. Composition of the vaginal microbiota in women of reproductive age-- sensitive and specific molecular diagnosis of bacterial vaginosis is possible? / E. Shipitsyna, A. Roos, R. Datcu [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, N 4. – e60670. doi: 10.1371/ journal.pone.0060670.
136. Correlation of *Atopobium vaginae* Amount With Bacterial Vaginosis Markers / C. Marconi, F. Cruciani, B. Vitali [et al.] // *J. Low Genit. Tract. Dis.* – 2012. – Vol.16, N 2. – P.127–132. doi: 10.1097/LGT.0b013e31823c79c4. 5
137. Current debate on the use of antibiotic prophylaxis for caesarean section/ R.F. Lamont, J.D.Sobel, J.P. Kusanovic [et al.] // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 2011. – Vol. 118, N 2. – P. 193-201.
138. Current patterns of misuse with an emphasis on the anaerobic spectrum of activity / M.T .Hecker, D.C .Aron, N.P .Patel. [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2003. – Vol. 163. – P. 972–978.
139. Detection of *Atopobium vaginae* in postmenopausal women by cultivation-independent methods warrants further investigation / P.B. Jeremy, D. Estelle, A.C. Peter, H. Jo-Anne [et al.] *J. Clin. Microbiol.* - 2003.- Vol. 42, No. 4. – P. 1829–1831.

140. Diagnosis of postpartum infections: clinical criteria are better than laboratory parameter / D.B.Jr. Partlow, S.P. Chauhan, L. Justice [et al.] *J. Miss. State. Med. Assoc.* – 2004. – Vol.45, N 3. – P. 67–70.
141. Disruption of urogenital biofilms by lactobacilli / A. McMillan, M. Dell, M.P. Zellar [et al.] // *Colloids Surf. B. Biointerfaces.* – 2011. – Vol. 86, N 1. – P. 58–64. doi: 10.1016/j.colsurfb.2011.03.016.
142. Emergence of fluoroquinolone resistance among *Bacteroides speci*/ Y. Golan, L.A. McDermott, N.V. Jacobusetal. [et al.] // *J. Antimicrob Chemother.* – 2003. – Vol. 52. – P. 208–213.
143. Evidence of a gene-environment interaction that predisposes to spontaneous preterm birth: a role for asymptomatic bacterial vaginosis and DNA variants in genes that control the inflammatory response / L.M. Gomez, M.D. Sammel, D.H. Appleby [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 2010. - Vol. 202, N 4. - P. 386 e 381-386.
144. Faro S. Postpartum endometritis/S. Faro // *Clin. Perinatol.* – 2005. – Vol. 32, N 3. – P. 803-814.
145. First report of *Atopobium vaginae* bacteremia with fetal loss after chorionic villus sampling / M. Knoester, L.E. Lashley, E. Wessels [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2011. – Vol. 49. – P. 1684–1686.
146. First report of spontaneous intrapartum *Atopobium vaginae* bacteremia / J.F. Chan, S.K. Lau, S.O. Curreem [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2012. – Vol. 50, N 7. – P. 2525-8. doi: 10.1128/JCM.00212-12.
147. French L. Prevention and treatment of postpartum endometritis/ L.French // *Curr. Womens Health Rep.* – 2003. – Vol. 3, N 4. – P. 274-279.
148. Gajewska M. Analysis of hemorrhage or delayed postpartum involution of uterus and pathomorphological findings / M. Gajewska, S. Sidorska // *Ginekol Pol.* – 2000. – Vol. 71, N 3. – P. 136–140.
149. Gardnerella, Trichomonas vaginalis, Candida, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis and Ureaplasma urealyticum in the genital discharge of symptomatic fertile and asymptomatic infertile women / E. Casari, A. Ferrario,

- E. Morengi [et al.] // The New Microbiologica. - 2010. - Vol. 33. – N 1. - P. 69-76.
150. Giraud-Morin C. Sequence analysis of cfxA2-like/S-lactamases in *Prevotella* species/ C. Giraud-Morin, I. Madinier, T. Fosse // J. Antimicrob Chemother.– 2003. – Vol.51. – P. 1293–1296.
 151. High vaginal concentrations of *Atopobium vaginae* and *Gardnerella vaginalis* in women undergoing preterm labor / J.P. Menard, C. Mazouni, I. Salem-Cherif. [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2010. – Vol.115, N 1. – P. 134-140. doi: 10.1097/ AOG.0b013e3181c391d7.
 152. Hillier S.L. The complexity of microbial diversity in bacterial vaginosis / S.L. Hillier // N. Engl. J. Med.- 2005.- Vol. 353.- P. 1886-1887.
 153. Is meconium passage a risk factor for maternal infection in term pregnancies? / A. Jazayeri, M.K. Jazayeri, M. Sahinler [et al.] // Obstet. Gynecol. - 2002. - Vol. 99, N 4. - P. 548-552.
 154. Intraoperative and postoperative risk factors for surgical site infection following cesarean section / G.D. Su, S.P. Gong, Y.H. Yu [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol.– 2008.– Vol. 201, N 1.– P. 322–328.
 155. Kageyama A. Phylogenic and phenotypic evidence for the transfer of *Eubacterium fossor* to the genus *Atopobium* as *Atopobium fossor* comb. nov. / A. Kageyama, Y. Benno, T. Nakase // Microbiol. Immunol. – 1999. – Vol.43. – P. 389–395.
 156. Koumfns E.H. Bacterial vaginosis / E.H. Koumfns, L.E. Markowitz, V. Hogan // Clin. Infect. Dis. – 2002. – Vol. 15, N2. – P. 152–172.
 157. Kovachev S. Probiotic monotherapy of bacterial vaginosis: a open, randomized trial / S. Kovachev, R. Dobrevski-Vacheva // Akush. Ginekol. – 2013. – Vol. 52, Suppl. 1. – P.36-42.
 158. Lactobacillus dose required to restore and maintain a normal vaginal flora / J. Smayevsky, L.F. Canigia, A. Lanza, H. Bianchini // Infect. Dis. Obstet. Gynecol. – 2001. – Vol. 9, N 1.– P.17–22.

159. Larsen B. Mycoplasma, Ureaplasma, and adverse pregnancy outcomes: a fresh look / B. Larsen, J. Hwang // Infect. Diseases Obstet. Gynecol. - 2010. - Vol. 2010.
160. Mass antimicrobial treatment in pregnancy. A randomized, placebo-controlled trial in a population with high rates of sexually transmitted diseases / M. Temmerman, E. Njagi, N. Nagelkerke [et al.] // J. Reprod. Med. - 1995. - Vol. 40, N 3. - P. 176-180.
161. Matthew A. Characterization of contractile activity and intracellular Ca²⁺ signaling in mouse myometrium / A. Matthew, S. Kupittayanant, T. Burdyga, S. Wray // J.Soc. Gynecol. Investig. - 2004. - Vol. 11, N 4. - P. 207-212.
162. McGregor J.A. Bacterial vaginosis in pregnancy / J.A. McGregor, J.I. French // Obstet. Gynecol. Sur. - 2000. - Vol. 55, N 5, Suppl. 1. - P.1-19.
163. Mege J.L. Macrophage polarization and bacterial infections / J.L. Mege, V. Mehraj, C. Capo // Current Opinion Infect. Diseases. - 2011. - Vol. 24, N 3. - P. 230-234.
164. Mobiluncus species in gynaecological and obstetric infections:antimicrobial resistance and prevalence in a Turkish population, International / B. Hrisi, T. Muzeyyen, O. Fahri [et al.] // J. Antimicrobial Agents.-2005.- Vol. 25.- P. 268-271.
165. Nagaraja P. Antibiotic resistance of Gardnerella vaginalis in recurrent bacterial Vaginosis / P. Nagaraja // Indian J. Med. Microbiol.-2008. - Vol.26, N 2.- P. 155-7.
166. Partlow D.B. Diagnosis of postpartum infections: clinical criteria are better than laboratory parameter / D.B. Partlow, S.P. Chauhan, L. Justice [et al.] // J. Miss. State Med. Assoc. - 2004. - Vol. 45, № 3. - P. 67-70.
167. Patel M.A. Role of Mycoplasma and ureaplasma species in female lower genital tract infections / M.A. Patel, P. Nyirjesy // Current Infect. Disease Reports. - 2010. - Vol. 12, N 6. - P. 417-422

168. Playford E.G. Optimizing therapy for Candida infections / E.G. Playford, T.C. Sorrell // *Semin Respir. Crit. Care. Med.* -2007. - Vol. 28, N 6.- P.678–688.
169. Oral probiotics can resolve urogenital infections. FEMS Immunol / G. Reid, A.W. Bruce, N. Fraser [et al.] // *Med. Microbiol.* – 2001. – Vol. 30. – P. 49–52.
170. Perioperative antibiotic prophylaxis for nonlaboring cesarean delivery / M.J. Dinsmoor, S Gilbert, M.B. Landon [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 114, N 4. – P. 752–756.
171. Positive effects of local therapy with a vaginal lactic acid gel on dysuria and E.coli bacteriuria question our current views on recurrent cystitis / A. Swidsinski, V. Loening-Baucke, W. Mendling, S. Swidsinski // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2012. – Vol. 258, N 6.– P. 1619-1625.
172. Prospective evaluation of blood flow in the myometrium and uterine arteries in the puerperium / D. Van Schoubroeck, T. Van den Bosch, K. Scharpe [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2004. – Vol. 23, N 4. – P. 378–381.
173. Sherrard J. European (IUSTI/WHO) guideline on the management of vaginal discharge / J. Sherrard, G. Donders, D. White // *Int. J. STD AIDS.*- 2011.- Vol. 22, N 8.-P.421-429.
174. Single dose prophylaxis in obstetrics and gynaecological surgeries/ I. Sadique, S. Abid, S. Aleem [et al.] // *Ann. King Edward Med. Univ.* – 2009. – Vol. 15, N 4. – P.176-179.
175. Smaill F.M. Antibiotic prophylaxis versus no prophylaxis for preventing infection after cesarean section / F.M Smaill, G.M. Gyte // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2010. – N 1. – CD007482.
176. Sokol E.R. Ultrasound examination of the uterus: what is normal? / E.R. Sokol, H. Casele, E.L. Haney // *J. Matern. Fetal. Neonatal Med.* – 2004. – Vol. 15, N 2. – P. 95–99.
177. Sonographic evaluation of the puerperal uterus: correlation with manual examination / J. Shalev, M. Royburt, G. Fite [et al.] // *Gynecol. Obstet. Invest.* - 2002. -Vol. 53, N 1. - P. 38-41.

178. Subtle perturbations of genital microflora alter mucosal immunity among lowrisk pregnant women / B.L. Anderson Cu-Uvin, C.A. Raker, C. Fitzsimmons, S.L. Hillier // *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. - 2011. - Vol. 90, N 5. - P. 510-515.
179. The association of *Atopobium vaginale* and *Gardnerella vaginalis* with Bacterial Vaginosis and Recurrence after Oral Metronidazole therapy / C.S. Bradshaw, S.N. Tabrizi, C.K. Fairley [et al.] *J. Infect Dis.*— 2006.— Vol. 194, N 6.—P. 828–836.
180. Throwing the dice for the diagnosis of vaginal complaints? / A. Schwiertz, D. Taras, K. Rusch [et al.] // *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* —2006.— N 5.— P. 1–7.
181. Tuboovarian abscess caused by *Atopobium vaginae* following transvaginal oocyte recovery / W. Geissdörfer, C. Böhmer, K. Pelz [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2003. – Vol.41, N 6. – P. 2788–90.
182. Vaginal clindamycin and oral metronidazole for bacterial vaginosis: a randomized trial / J. Paavonen, C. Mangioni, M.A. Martin [et al.] // *Obstet. Gynecol.*- 2000.- Vol. 96, N 2.- P. 256—260.
183. Vaginal microbiome in women from Greenland assessed by microscopy and quantitative PCR / R. Datcu, D. Gesink, G. Mulvad [et al.] // *BMC Infect Dis.* – 2013. – Vol.13. – P. 480. doi: 10.1186/1471-2334-13-480.
184. Zambrano D. Clindamycin in the treatment of obstetric and gynecologic infections: a review / D. Zambrano // *Clin. Ther.*— 1991.— N 13.—P. 58–80.
185. Вдовиченко Ю.П. Терапия инфекций, передающихся половым путем, в соответствии с международными стандартами / Ю.П. Вдовиченко, Е.Н. Гопчук // *Здоровье женщины*. – 2013.— № 1.— С.105–108.