

3
НОМЕР

БОНЦ

ISSN 2304-9081

ЭЛЕКТРОННЫЙ ЖУРНАЛ

On-line версия журнала на сайте

<http://www.elmag.uran.ru>

БЮЛЛЕТЕНЬ

ОРЕНБУРГСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА УРО РАН

Glareola nordmanni J.G.Fischer, 1842

Степная тиркушка

Черкасов А.Ю.



2020

УЧРЕДИТЕЛЬ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ОРЕНБУРГСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
УРАЛЬСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

© С.В. Рищук, Е.И. Кахиани, 2020

УДК 618:616.9

С.В. Рищук, Е.И. Кахиани

ЭНДОГЕННАЯ ИНФЕКЦИЯ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ*

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

В обзоре дана характеристика микробиоценоза различных биотопов женщины с более подробным описанием микробиоты репродуктивной системы. Представлены варианты её нарушения с формированием различных разновидностей эндогенной бактериальной инфекции при воздействии эндогенных и экзогенных триггерных факторов. Описаны основные механизмы влияния бактериальных патогенов на репродуктивную систему женщины с формированием акушерско-гинекологической патологии и осложнений вне и во время беременности. Охарактеризованы современные возможности клинко- лабораторной оценки микробиоценоза различных биотопов и его нарушений. Изложена методология формулировки диагноза при формировании эндогенной инфекции с учётом триггерных факторов и осложнений. Представлены принципиальные подходы по комплексному лечению данной инфекционной патологии вне и во время беременности.

Ключевые слова: микробиота женщины, эндогенные инфекции, акушерско-гинекологическая патология, диагностика, лечение эндогенных инфекций.

S.V. Rishchuk, E.I. Kahiani

ENDOGENOUS INFECTION IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY.

North-Western State Medical University named I.I. Mechnikov, St.-Petersburg, Russia

The review provides a description of the microbiocenosis of various biotopes of women with a more detailed description of the microbiota of the reproductive system. Variants of its violation with the formation of various types of endogenous bacterial infection under the influence of endogenous and exogenous trigger factors are presented. The main mechanisms of the influence of bacterial pathogens on the reproductive system of women with the formation of obstetric-gynecological pathology and complications outside and during pregnancy are described. The modern possibilities of clinical and laboratory assessment of the microbiocenosis of various biotopes and its disorders are characterized. The methodology of the formulation of the diagnosis in the formation of endogenous infection, taking into account the trigger factors and complications, is presented. The basic approaches to the complex treatment of this infectious pathology outside and during pregnancy are presented.

Key words: microbiota of a woman, endogenous infections, obstetric-gynecological pathology, diagnostics, treatment of endogenous infections.

* Статья подготовлена по материалам выступления на онлайн-практикуме «ИППП, ВЗОМТ и другие заболевания в гинекологии: диагностика, лечение, профилактика» (2 декабря 2020 г. в г. Санкт-Петербурге).

Направление по эндогенным инфекциям сформировалось и было систематизировано на установочных Всероссийских конференциях микробиологов, иммунологов и клиницистов различных специальностей, которые прошли на базе Института клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН Оренбургского федерального исследовательского центра УрО РАН. Первая Всероссийская научно-практическая конференция с элементами научной школы для молодых учёных «Эндогенные бактериальные инфекции: микробиологические и иммунологические аспекты» состоялась в г. Оренбурге 29-30 октября 2013 года, вторая и третья конференции – соответственно в 2016 и 2019 гг.

В результате накопленных знаний по инфекционному процессу было дано определение эндогенным инфекциям, которое имело универсальный характер (независимо от рассматриваемого биотопа). По определению эндогенные инфекции – это неспецифические инфекционно-воспалительные заболевания, вызываемые комменсальной аутофлорой, которая при определенных условиях проявляет свой патогенный потенциал либо в местах своего естественного обитания – биотопах (например, в кишечнике, урогенитальном тракте и др.), либо в органах других систем, что ассоциировано с развитием дисбиотических нарушений и воспалительной реакции локального и/или системного характера [11, 37].

Прежде чем перейти к рассмотрению основных закономерностей формирования эндогенной инфекции, необходимо дать характеристику некоторым **общим понятиям и терминам в микроэкологии.**

С позиции общей биологии нормальная аутофлора рассматривается как совокупность микробных биоценозов различных биотопов открытых полостей организма хозяина. Под **биотопом** или «местом жизни» (от греч.: *bióte* – жизнь и *tópos* – место) в микроэкологии принято считать участок слизистой оболочки, кожи или орган организма хозяина с однотипными условиями существования для заселяющих его микроорганизмов. Под **биоценозом** (от греч.: *bióte* – жизнь и *koinós* – общий) подразумевают совокупность разных видов микроорганизмов, населяющих данный биотоп, характеризующихся определенными взаимоотношениями между собой, а также приспособленностью к данным условиям обитания. **Биотоп** и **биоценоз** вместе образуют **экосистему** (например, экосистема желудочно-кишечного тракта, половых путей и др.). В микроэкологии существуют такие понятия, как биота и микробиота (от греч.: *bióte* – жизнь и *micrós* – малый), экологическая ниша, ло-

кализация. Следует отметить, что все микроорганизмы, обитающие в том или ином биотопе, находятся между собой в сложных симбиотических взаимоотношениях, связанных с синтезом различных факторов адаптации и антагонистической активности в ассоциации с определенными трофическими цепями. При этом микроорганизмы каждого вида занимают в этой цепи определенное место, обозначаемое термином экологическая ниша, который отражает функциональную роль каждого вида в данной экосистеме. Заселение симбионтами определенных участков слизистых оболочек открытых полостей организма сопряжено с термином – локализация. Характеризуя микрофлору биотопа, часто используют термины: популяция и сообщество. Под популяцией имеют в виду совокупность особей одного вида, занимающих определенный биотоп и обладающих общим генофондом. Под сообществом подразумевают скопление нескольких популяций различных видов микроорганизмов. Сообщества микроорганизмов образуют биоценоз определенного биотопа и вместе с организмом хозяина формируют постоянные или временные экосистемы. Внутри экосистем популяции и сообщества микроорганизмов образуют свои экологические ниши [4].

При этом симбионтные микроорганизмы, колонизирующие пристеночную зону слизистых оболочек, например, желудочно-кишечного тракта, организованы в сообщества, получившие название биопленок. Под бактериальной биопленкой подразумевают микробное сообщество, в котором адсорбированные на поверхности и друг к другу бактериальные клетки заключены в матрицу внеклеточных полимерных субстанций, продуцируемых микроорганизмами в соответствии с уровнем развития популяции и условиями транскрипции генов. Формирование бактериальной биопленки способствует выживанию микроорганизмов в определенном биотопе организма хозяина и зависит от их регуляторной системы, обозначенной как QS (Quorum Sensing – чувство кворума). Бактерии защищены комплексом оригинальных поверхностных структур, объединяющих все клетки в единую систему, при этом эти же структуры обеспечивают контакт с внешней средой, как отдельных клеток, так и бактериального сообщества в целом. Следует отметить, что структура, находящаяся с наружной стороны биопленки – поверхностная пленка, одновременно выполняет и защитную, и объединяющую микробное сообщество функции. Основным элементом поверхностной пленки является трехслойная мембрана, ультратонкое строение которой соответствует универ-

сальной плазматической мембране. Поверхностная пленка, наряду с трех-слойной мембраной, включает дополнительные структуры в виде аморфных полисахаридных слоев, образующихся с внутренней или с внешней, а в некоторых случаях, и с обеих сторон одновременно. Выявлено экранирование бактериальных клеток в биопленке полисахаридными слоями межклеточного матрикса, заполняющими толщу компактного микробного сообщества.

У представителей женской популяции можно выделить микробиоценозы следующих основных биотопов (табл. 1): 1) гастро-интестинального (кишечного) – гастро-интестинальный (кишечный) микробиоценоз; 2) назо-фарингеального (носовой, ротовой полости и парадонта) – назо-фарингеальный микробиоценоз; 3) урогенитального – урогенитальный микробиоценоз; 4) кожного покрова – кожный микробиоценоз; 5) бронхо-лёгочного – бронхо-лёгочный микробиоценоз.

Таблица 1. Основные разновидности биотопов и соответствующих им микробиоценозов у женщин

Биотоп	Микробиоценоз (микробиота)
Гастро-интестинальный (кишечный)	Кишечный микробиоценоз (кишечная микробиота)
Назо-фарингеальный (носовой, ротовой полости и парадонта)	Назо-фарингеальный микробиоценоз (назо-фарингеальная микробиота)
Урогенитальный (мочевыделительной + репродуктивной систем)	Урогенитальный микробиоценоз (урогенитальная микробиота)
Кожных покровов (кожи)	Микробиоценоз кожных покровов (кожная микробиота)
Бронхо-лёгочный	Бронхо-лёгочный микробиоценоз (бронхо-лёгочная микробиота)

Наиболее заселённым и разнообразным по видовому составу (рис. 1) является биотоп толстого кишечника, в котором сосредоточено около 60% микрофлоры человека, 15-16% микроорганизмов находятся в ротоглотке, 15-20% микробных популяций населяют кожные покровы, в вагинальном биотопе женщин содержится около 9-10% микробиоты [51]. Число микробных клеток, колонизирующих организм человека, достигает 10^{14} - 10^{15} , то есть это, как уже отмечалось, на 1-3 порядка больше собственных клеток человека.

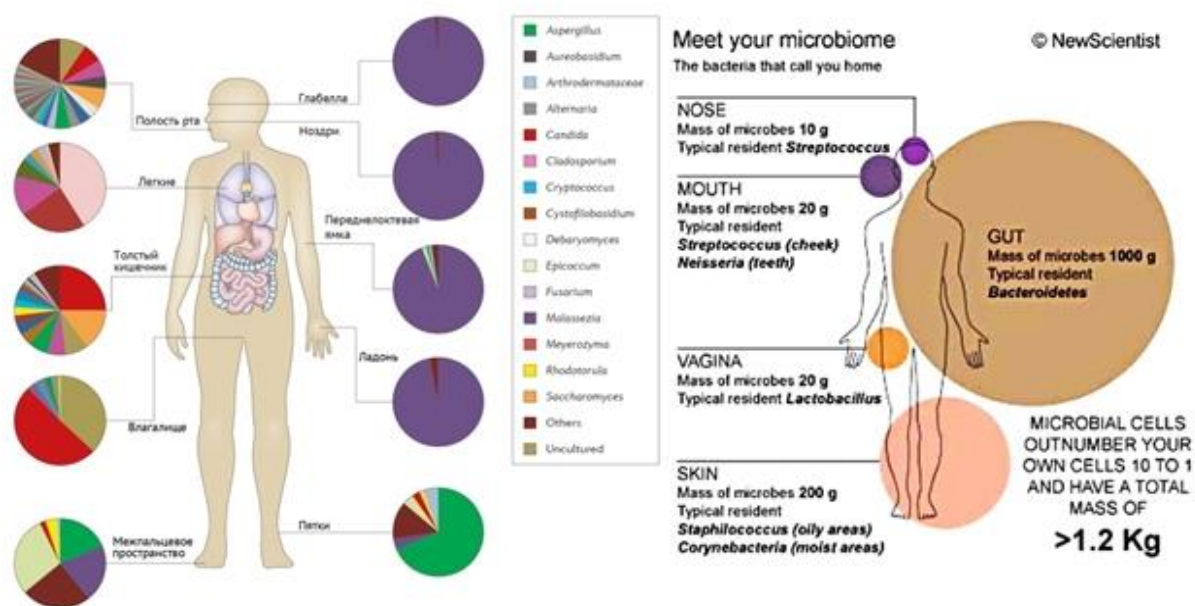


Рисунок 1. Микрофлора (микробиота) биотопов [51].

Микробиота женской репродуктивной системы включает микробиоту вагины, цервикального канала, матки, маточных труб и перитонеальной жидкости из пространства Дугласа.

Парадигма стерильной матки, сформулированная Генри Тиссье в 1900 г., была широко распространенной догмой до последнего времени. Недавние исследования идентифицировали уникальную микробиоту матки, которая отличается от таковой во влагалище. Однако бактериальная нагрузка в матке оценивается в 100-10000 раз ниже, чем во влагалище. В отличие от микробиоты влагалища и шейки матки, бактерии *Lactobacillus* в матке не доминируют, а *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Vagococcus* и *Sphingobium* составляют заметную долю её микробиома. Эти бактерии растут в слабощелочных условиях, в отличие от среды во влагалище, где преобладает *Lactobacillus* и кислая среда.

Всё качественное и количественное разнообразие микробиоты в различных отделах (органах) репродуктивного биотопа женщины представлено на рисунке 2 [52].

Особое внимание заслуживает маточный биотоп, от микробиоты которого зависит возникновение многих патологических процессов вне и во время беременности: формирование бесплодия, невынашивания, плацентарной дисфункции, возникновение внутриутробной инфекции и других.

чрезмерной микробной колонизации и/или повреждении слизистой полости матки антиген-презентирующие клетки инициируют иммунный ответ или толерантность, стимулируя соответственно либо эффекторные, либо регуляторные Т-клетки. Присутствие комменсалов может изменить баланс Т-клеток слизистой оболочки, а продукция цитокинов – определять местные иммунные реакции, в которые могут вовлекаться и натуральные киллеры матки (Uterine Natural Killer Cells – uNK), имеющие огромное значение для имплантации и плацентации.

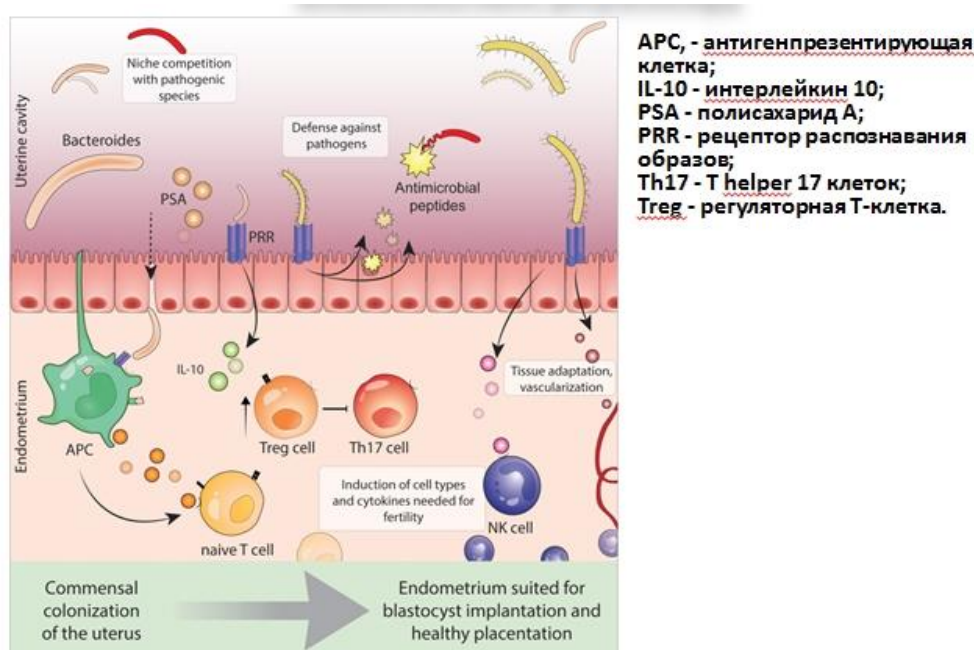


Рис. 3. Иммунорегуляторная функция микробиоты полости матки [54].

В дальнейшем более подробно остановимся на вагинальном микробиоценозе, имеющем огромное значение в реализации репродуктивной функции женщины. Эндогенная микробиота вагины представлена в таблице 2.

Облигатная часть резидентной микрофлоры, которая представлена у женщин *Lactobacillus spp* и *Bifidobacterium spp*. и находится преимущественно в вагинальном биотопе, является той «нормальной» микрофлорой, которая не участвует в формировании воспалительных очагов из-за отсутствия факторов патогенности и создаёт тот бактериальный «буфер», который в норме предотвращает колонизацию условно-патогенной эндогенной микробиоты и распространение экзогенной половой инфекции.

Таблица 2. Эндогенная микробиота вагины [46, 62]

Микроорганизмы	Частота обнаружения* (%)	Условная патогенность
Факультативные анаэробные бактерии		
<i>Lactobacillus</i> spp.	50-90/71-100	--
<i>Staphylococcus</i> spp.	0-65/62	+
<i>Corynebacterium</i> spp.	0-60/30-40	+
<i>Atopobium</i> spp.	?	+
<i>Streptococcus</i> spp.	10-59/30-40	+
<i>Enterococcus</i> spp.	0-27	+
<i>Gardnerella</i> spp.	17-43/6-60	+
<i>Enterobacteriaceae</i>	6-15/5-30	+
<i>Ureaplasma</i> spp.	0-54/6-7	+
<i>Mycoplasma hominis</i>	2-15	+
Облигатные анаэробные бактерии		
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	14-28/80-88	+
<i>Lactobacillus</i> spp.	29-60/5-30	--
<i>Eubacterium</i> spp.	0-36	+
<i>Bacteroides</i> spp.	4-80/9-13	+
<i>Fusobacterium</i> spp.	0-23/14-40	+/--
<i>Veillonella</i> spp.	9-29/11-14	+/--
<i>Propionibacterium</i> spp.	0-14/25	+
<i>Bifidobacterium</i> spp.	5-15/12	--
<i>Clostridium</i> spp.	5-18/10-25	+
<i>Prevotella</i> spp.	60	+
<i>Porphyromonas</i> spp.	31	+
<i>Mobiluncus</i> spp.	30-90	+
Грибы - <i>Candida</i> spp.		
<i>C. albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. pseudotropicalis</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. krusei</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>Torulopsis glabrata</i> и др.	13-16/15-20	+

Примечание: * - вариация частоты встречаемости связана с вариациями данных различных авторов.

Таким образом, условием облигатности или критериями «нормальности» микрофлоры являются следующие: 1) симбиоз макро- и микроорганизма по типу мутуализма (от лат. *mutuus* – взаимный), при котором оба связанных между собой организма извлекают из совместного существования взаимные выгоды; 2) отсутствие факторов патогенности; 3) обеспечение микроорганизмом колонизационной резистентности в биотопе, которая предполагает

наличие механизмов, придающих индивидуальную и анатомическую стабильность нормальной микрофлоре и предотвращающих заселение хозяина посторонними микроорганизмами, то есть происходит реализация ее микробицидных и фунгицидных свойств [37-40].

Колонизационная резистентность предполагает следующие механизмы: 1) блокирование рецепторов адгезии для посторонних микроорганизмов; 2) конкуренцию с последними за пищевые субстанции; 3) стимуляцию подвижности эпителия слизистых и процесса его обновления на поверхности ворсинок; 4) продукцию короткоцепочечных жирных кислот, перекисей, бактериоцинов, лизоцима и других антимикробных субстанций; 5) детоксикацию ксенобиотиков (в том числе микробного происхождения) за счет их адсорбции или биотрансформации; 6) индукцию иммунного ответа по отношению к патогенным микроорганизмам; 7) продукцию стимуляторов иммуногенеза и активаторов фагоцитарной и ферментативной активности; 8) косвенный (непрямой) антагонизм, или подавление персистентных характеристик аллохтонных микроорганизмов [9, 19].

В репродуктивном возрасте влагалище преимущественно колонизировано *Lactobacillus* spp. В ходе реализации международного проекта «Микробиом человека», целью которого явилась расшифровка геномов, населяющих организм человека микроорганизмов, было идентифицировано 20 видов влагалищных *Lactobacillus* sp. Показано, что для нормоценоза вагинальной микроэкосистемы характерно, как правило, доминирование одного вида *Lactobacillus* sp., что объясняют стратегией выживания микроорганизмов – «бактериальной интерференцией», сущность которой заключается в вытеснении одного вида другим в процессе конкурентной борьбы. Редкое сосуществование у здоровой женщины нескольких видов вагинальных *Lactobacillus* sp. связывают либо с созданием оптимальных условий для колонизации влагалища каким-либо конкретным видом *Lactobacillus* sp., либо с опережением в скорости заселения влагалища определенным видом *Lactobacillus* sp., который впоследствии становится доминирующим.

Lactobacillus spp. относят к бактериям-симбионтам, которые выделяют-ся из вагинального биотопа здоровых женщин фертильного возраста в концентрации 10^7 - 10^8 КОЕ/мл. Ранее в качестве преобладающего вида, в условиях нормоценоза вагинальной микроэкосистемы рассматривали вид *L. acidophilus*. В настоящее время многочисленные исследования указывают на

доминирование вида *L. aispatus* среди здоровых женщин, чуть реже – видов *L. gasseri*, *L. jensenii* или *L. iners*.

К основным функциям вагинальной лактофлоры относят защитную, иммуностимулирующую, ферментативную, а также, по некоторым данным, противоопухолевую. *Lactobacillus* spp. участвуют в поддержании гомеостаза в пределах вагинального биотопа в кооперации с локальными врожденными факторами иммунной системы. В результате взаимодействия секретируемой нейтрофилами миелопероксидазы, продуцируемой *Lactobacillus* spp. пероксидом водорода (H_2O_2) и хлоридами, образуется хлорноватистая кислота – оксидант, обладающий выраженной антимикробной активностью. Мурамил-пептид клеточной стенки *Lactobacillus* spp. стимулирует систему местного иммунитета через активацию макрофагов и повышение синтеза секреторных иммуноглобулинов. IFN и DL-1. Кроме того, участие *Lactobacillus* spp. в иммунологической защите влагалищного биотопа реализуется благодаря их способности усиливать активность гидролитического фермента бактериальной мурамидазы (лизосоима), разрушающего клеточные стенки бактерий путём гидролиза пептидогликана [8].

С учётом результатов исследований последних лет взаимосвязь микробиоценозов разных биотопов можно представить следующим образом (рис. 4).



Рис. 4. Взаимодействие микробиоты различных биотопов у женщин.

Транслокация микробиоты из своего биотопа может происходить в другие биотопы гематогенно и лимфогенно как при отсутствии эндогенной

инфекции (физиологическая бактериемия и эндотоксинемия), так и при развитии эндогенной инфекции в том или ином биотопе при воздействии триггерных факторов.

Наиболее частыми источниками бактериальных патогенов является ротоглотка и желудочно-кишечный тракт, которые играют ключевую роль в модификации микробиоты дыхательных путей, мочевыделительной системы, репродуктивной системы вне беременности, а при беременности – в формировании плацентарного микробиома [26, 58, 61].

Подтверждением данного положения является следующее. Выявлено, что вместе с характерными представителями в вагинальном биотопе обнаруживается микрофлора, несвойственная для данной ниши. Так, *Bacteroides fragilis* являются представителями микрофлоры кишечника и участвуют в развитии воспалительных заболеваний пищеварительного тракта. Появление данной микрофлоры вновь свидетельствует о транслокации микроорганизмов из одного биотопа в другой на фоне сниженной колонизационной резистентности слизистых оболочек у женщин с воспалительными заболеваниями репродуктивного тракта. Имеются данные о том, что при рецидивирующем вульвовагинальном кандидозе резервуаром грибов и источником реинфекции влагалища служит желудочно-кишечный тракт, при этом у большинства пациенток вагинальные и кишечные штаммы идентичны. Сочетание дисбиоза влагалища с дисбактериозом кишечника встречается в 71% случаев [27, 43].

Установлено, что при вагинальном дисбиозе в урогенитальном тракте всегда резко возрастает концентрация кишечных микроорганизмов, чаще всего из родов *Bacteroides*, *Escherichia*, *Enterococcus*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium*, *Fusobacterium*, *Eubacterium*, *Veillonella* и др. При этом в кишечном и вагинальном микробиоценозах статистически значимо снижается популяционный уровень индигенных сахаролитических бактерий родов *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и *Propionibacterium*. Обращает на себя внимание то, что такие микроорганизмы, как *Gardnerella* и *Mycoplasma hominis*, *Mobiluncus*, которые всегда считались исключительно вагинальной микрофлорой, достаточно часто выделяются и из кишечника (не только у женщин, но и у мужчин) [20, 21].

Аэробный вагинит не сопровождается увеличением анаэробных микробов, тогда как в значительной степени увеличивается частота выделения грамположительных кокков: *Streptococcus agalactiae* (особенно стрептококки группы В), *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp., а также грамотрицатель-

ных бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, особенно *Escherichia coli*. Все эти микроорганизмы имеют кишечное происхождение и колонизируют влагалище, приводя к изменениям вагинальной флоры [16, 18].

Установлена статистическая значимость острой респираторной вирусной инфекции, перенесенной за 15-45 дней до обследования, в качестве фактора, способствующего нарушениям микрофлоры как в ротоглотке, так и в кишечнике. Маркерами перенесенной респираторной инфекции являются обнаружение энтеробактерий и грибов на слизистой оболочке ротоглотки, а также пролиферация гемолизин-продуцирующих эшерихий в толстом кишечнике [25, 48].

Известно, что тонзиллярная инфекция может быть источником кожного пустулеза, связанного с миграцией лимфоцитов из миндалин в кожу с образованием пустул, развитием атрофии эпидермиса, а также с появлением циркулирующих аутоантител. Прослеживается также некоторая аналогия с изменениями в эндометрии при хроническом тонзиллите. Обращает на себя внимание существенная доля микроорганизмов так называемой «кишечной группы» в эндометрии при хроническом тонзиллите [24, 56].

Исследование микрофлоры, персистирующей в эндометрии и небных миндалинах у женщин с хроническим эндометритом (ХЭ), доказало общность этиопатогенетических механизмов развития и поддержания патологических процессов различной локализации, что заставляет пересмотреть значимость экстрагенитальных воспалительных заболеваний и необходимость уделять пристальное внимание в ходе обследования и лечения женщин с ХЭ санации не только эндометрия, но и других очагов хронической инфекции, что позволит улучшить результаты лечения данной патологии [24, 47, 50].

Комплексные исследования микрофлоры слизистых оболочек вагинального, кишечного и ротоглоточного микробиоценозов выявили наличие изменений микробиоценоза во всех биотопах у пациенток с невынашиванием беременности и ХЭ, по сравнению со здоровыми пациентками (фертильными и беременными), которые проявляются в доминировании ассоциаций и высокой колонизации условно-патогенных микроорганизмов [42].

У большинства пациенток с внутриматочной патологией (92,6%) отмечали наличие экстрагенитальной патологии: заболевания ЖКТ и дисбактериоз кишечника – у 68,5%, хронический гастрит – у 37,8%, хронический колит – у 10,8%, язвенная болезнь желудка – у 5,4%, хроническая воспалительная

патология органов мочевыделительной системы – у 24,1%, в том числе хронический пиелонефрит – у 18,6%, хронический цистит – у 6%. Результаты корреляционного анализа свидетельствуют не только о наличии взаимосвязей микробиологических параметров в системах кишечная микрофлора – микрофлора мочевыделительной системы – микрофлора биотопов репродуктивного тракта (влагалище, цервикальный канал), но и о связи ряда клинико-лабораторных параметров, таких как лейкоцитоз, повышение скорости оседания эритроцитов, повышение активности в сыворотке крови ферментов АлТ и АсТ, что отражает взаимоотношения указанных микробиоценозов между собой и ответную реакцию макроорганизма на имеющиеся микрoэкологические нарушения [12].

Тесная анатомическая и функциональная взаимосвязь половой и мочевыделительной систем является основой частого сочетания нефрологических, урологических и гинекологических заболеваний. Клинические проявления воспалительных процессов внутренних половых органов разнообразны, при этом некоторые симптомы связаны не столько с изменениями в органах малого таза, сколько с нарушениями в эндокринной, иммунной, сердечно-сосудистой, нервной и других системах организма, вторично вовлеченных в патологический процесс.

В основе межбиотопных взаимодействий в норме и при патологии имеет место бактериальная транслокация (БТ) и эндотоксинемия – это прохождение бактерий и их токсинов (в данном случае речь идёт о ЛПС грамотрицательных бактерий) через слизистый барьер любого биотопа (наиболее изучен кишечный) в кровоток и/или лимфоток (рис. 5) [11, 61].

Данный процесс в определенных количествах присутствует всегда. Нарушение баланса поступления и элиминации вызывает как минимум сочетание трёх таких факторов, как увеличение проницаемости слизистой, неконтролируемый рост микрофлоры, изменение ее нормального состава (дисбактериоз) и нарушение местного иммунитета. Известные три пути бактериальной транслокации через слизистую оболочку (на модели кишечного биотопа) в кровь и лимфу: 1) прямой отбор проб люминальных бактерий дендритными клетками, локализованными между эпителиальными клетками; 2) проникновение бактерий через повреждённый эпителий при дисфункции кишечного барьера (из-за патологических процессов); 3) активный перенос потенциальных патогенов М-клетками к пейеровым бляшкам, где обеспечивается их до-

ступ к антиген-презентирующим клеткам.

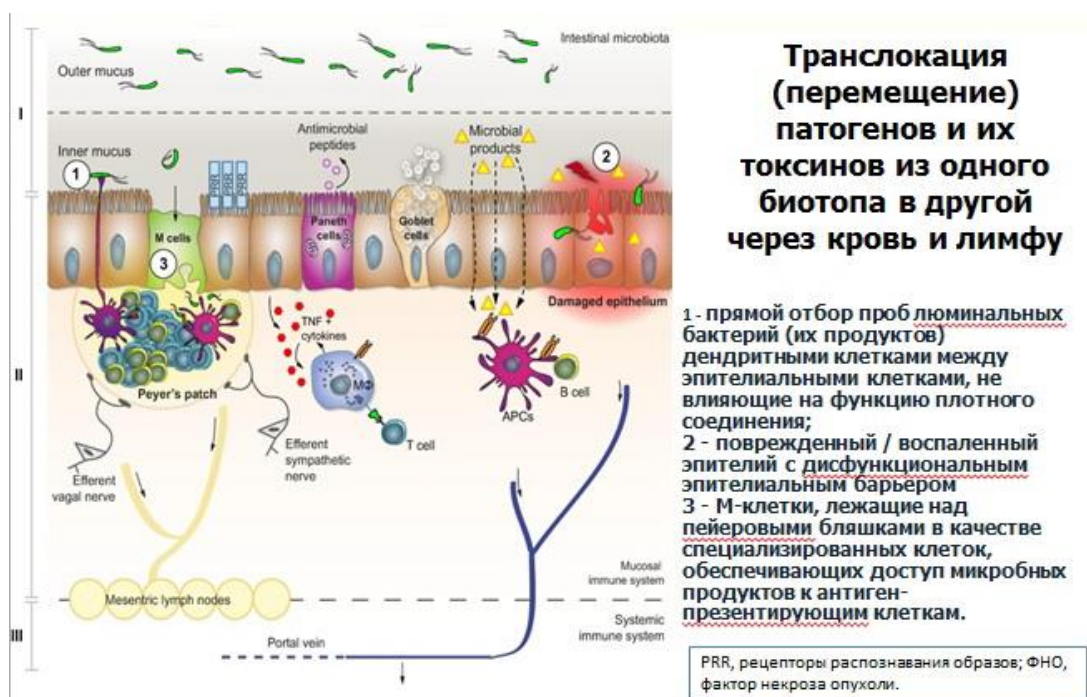


Рис. 5. Пути бактериальной транслокации [61].

Причём бактерии и их продукты (эндотоксины и др.) из просвета кишечника через систему воротной вены с большей частью венозной крови от кишечника поступают в печень – первый на пути орган, в который поступают не только всасываемые питательные вещества, но также кишечные бактерии и молекулярные паттерны патогенов (Pathogen Associated Molecular Patterns, PAMP). Именно поэтому хроническая экспозиция печени к PAMP связывается с прогрессией заболевания и инфекционными осложнениями при развитии цирроза [60]. Однако необходимо учитывать и лимфогенный путь БТ из кишечника, при котором первым органом на пути транслоцируемых продуктов из кишечника становятся легкие, что объясняет их вовлеченность в синдром полиорганной недостаточности, связанной с дисфункцией кишечного барьера [26, 55].

В патогенезе транслокации бактерий ведущую роль играет воспаление, формируя порочный замкнутый круг. Численность бактерий и пребывание микробиоты в устойчивом конкурирующем равновесии является одним из немаловажных факторов, влияющих на миграцию бактерий через стенку полого органа (кишечника, вагины и др.). При эубиозе (нормоценозе) микроорганизмы пребывают в состоянии устойчивого равновесия [4, 26, 53].

Прежде чем рассматривать динамику формирования эндогенной ин-

фекции в репродуктивной системе женщины, необходимо обратить внимание на структуру микробиоты любого биотопа (в том числе женского репродуктивного тракта).

В любом микробиоценозе микрофлору можно разделить на две группы: 1) **постоянную** (автохтонную, резидентную) – она составляет около 99% от всей популяции и 2) **транзиторную** (аллохтонную, случайную) - <1%. В первой группе преобладают представители **облигатной** (обязательной, основной, индигенной) микрофлоры, которые являются мутуалистами/комменсалами или нормофлорой. Вторая группа представлена **факультативной** (необязательной, дополнительной) микрофлорой, представители которой являются условными патогенами. В вагинальном биотопе первая и вторая группы при нормоценозе составляют примерно 80-90% и 10-20% соответственно [23, 33-35].

В настоящее время большое значение в развитии воспалительных процессов бактериальной этиологии приобретают условно-патогенные микроорганизмы (УПМ). Реализация условной патогенности зависит от вирулентности микроба и резистентности хозяина и решается в индивидуальных системах «макроорганизм – микроорганизмы». Повышенная чувствительность характерна для лиц с ослабленным местным или общим иммунитетом, врождённым или адаптивным. Патогенность (или болезнетворность) – видовой признак микроорганизма, выраженность которой может быть различной и определяет вирулентность штаммов внутри одного вида. Благодаря генетическим модификациям патогенность штаммов может изменяться в довольно широких пределах: среди возбудителей особо опасных инфекций могут быть получены авирулентные штаммы, и, наоборот, носителями генов вирулентности могут стать безвредные бактерии.

При формировании эндогенной инфекции в одном отдельно взятом или одновременно нескольких биотопах создаются предпосылки для существенного усиления транслокации бактерий и эндотоксинемии, присутствующих в физиологических условиях. В свою очередь, транслокация потенциальных патогенов и эндотоксинемия являются существенными патогенетическими факторами в патогенезе эндогенной инфекции [11].

Этапность формирования эндогенной инфекции в репродуктивной системе женщины представлена на рисунке 6 [33-35].



Рис. 6. Этапность формирования эндогенной инфекции в репродуктивной системе женщины [33-35].

На начальном этапе под влиянием эндогенных или экзогенных триггерных факторов (табл. 3) в основных биотопах (в кишечнике и/или вагине) формируется дисбиотический процесс (дисбиоз кишечника и/или дисбиоз влагалища с преобладанием анаэробов или аэробов), сопровождающийся снижением количества облигатной микробиоты. Он может ограничиваться бактериемией и антигенемией в результате чрезмерного (надпорогового) накопления факультативной условно-патогенной эндогенной бактериальной микрофлоры [33-35].

В дальнейшем могут развиваться воспалительные очаги сначала в пределах одной системы (пищеварительной и/или репродуктивной), а затем (по механизму бактериальной и эндотоксиновой транслокации из соответствующего биотопа) могут возникать генерализованные формы с появлением воспалительных очагов за пределами первичного биотопа (вплоть до сепсиса). При этом может отсутствовать размножение и определение бактерий в крови из-за наличия дормантных (некультивируемых) их форм, находящихся в клеточных элементах крови [59].

Критерии дисбиоза влагалища отработаны благодаря применению тех-

нологии «Фемофлор-16», основанной на использовании полимеразной цепной реакции (ПЦР) «в режиме реального времени» (*PCR real-time*).

Таблица 3. Основные эндогенные и экзогенные триггерные факторы формирования эндогенной инфекции в биотопах [14, 33-35]

ЭНДОГЕННЫЕ ТРИГГЕРНЫЕ ФАКТОРЫ
Эндокринопатии и гормональные изменения при половом созревании, при беременности, после родов и абортов.
Нарушение в системе общего и местного иммунитета.
Нарушение соотношения облигатной и факультативной микрофлоры (анаэробная экспрессия) за счёт индукции профага в нормофлоре при лизогении.
Транслокация бактерий и их эндотоксинов из другого биотопа
Нарушение целостности и/или атрофия участков эпителия слизистой биотопа.
ЭКЗОГЕННЫЕ ТРИГГЕРНЫЕ ФАКТОРЫ
Терапия антибиотиками, цитостатиками, гормональными препаратами, лучевая терапия.
Пищевые отравления, попадание патогенов в соответствующие биотопы извне (с пищей, во время половой жизни)
Изменение оптимальной для нормофлоры биотопа pH среды
Воздействие различных химических и физических факторов (в том числе облучения).
Стрессы, дефекты питания (белковое и витаминное голодание).
Пороки развития и анатомические деформации органов (в том числе в результате хирургических вмешательств).

Принципиально можно выделить несколько основных вариантов дисбактериоза влагалища [23, 45] (рис. 7):

➤ **анаэробный дисбактериоз (дисбиоз)** или бактериальный вагиноз (БВ), когда преобладают анаэробные факультативные условно-патогенные бактерии над облигатной бактериальной микрофлорой;

➤ **аэробный дисбактериоз (дисбиоз)**, когда преобладают аэробные факультативные условно-патогенные бактерии над облигатной бактериальной микрофлорой;

➤ **смешанный (анаэробно-аэробный) дисбактериоз или дисбиоз**, когда в одинаковой степени преобладают аэробные и анаэробные факультативные условно-патогенные бактерии над облигатной бактериальной микрофлорой.

Во всех трёх случаях доля облигатной бактериальной микрофлоры меньше 80%, а количество грибов рода *Candida* в норме ($<10^4$ КОЕ).

Отдельными разновидностями дисбиоза влагалища являются варианты, когда имеет место усиленное накопление грибов р. *Candida* ($>10^4$ КОЕ) при нормальном количестве облигатной бактериальной микрофлоры, а также при снижении облигатной бактериальной микрофлоры и преобладании факультативной в различных выше представленных разновидностях.

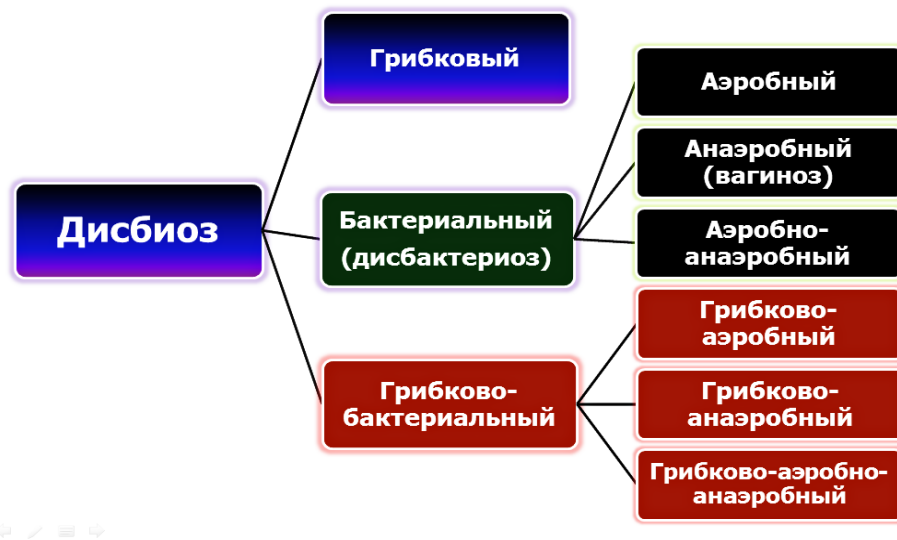


Рис. 7. Разновидности дисбиотического процесса во влагалище.

Таким образом, можно говорить ещё о нескольких вариантах дисбиоза:

➤ **грибковый дисбиоз** – когда имеется преобладание грибов р. *Candida* на фоне достаточного количества облигатной бактериальной микрофлоры;

➤ **грибково-бактериальный дисбиоз** – когда преобладают грибы р. *Candida* на фоне уменьшения (<80%) облигатной бактериальной микрофлоры.

Этот вариант может быть в 3-х разновидностях:

а) **грибково-анаэробный дисбиоз** – накопление грибов р. *Candida* ($>10^4$ КОЕ) и преобладания (>20%) факультативной анаэробной бактериальной микробиоты над облигатной;

б) **грибково-аэробный дисбиоз** – накопление грибов р. *Candida* ($>10^4$ КОЕ) и преобладания (>20%) факультативной аэробной бактериальной микробиоты над облигатной;

в) **грибково-анаэробно-аэробный дисбиоз** – накопление грибов р. *Candida* ($>10^4$ КОЕ) и преобладание (>20%) факультативной аэробной и анаэробной бактериальной микрофлоры над облигатной; причём имеет место преобладание в одинаковой степени обеих групп бактерий.

Дисбиоз влагалища (как и дисбиоз в других полостных органах) можно рассматривать как начальный этап формирования эндогенной инфекции.

В зависимости от преобладания в половых путях той или иной условно-патогенной микрофлоры и соответственно характера дисбиоза, можно выделить следующие разновидности эндогенной инфекции: 1) урогенитальный анаэриоз (в основе – анаэробный дисбактериоз влагалища); 2) урогенитальный кандидоз или вульвовагинальный кандидоз (в основе – кандидоз-дисбиоз).

ный дисбиоз влагалища); 3) урогенитальный аэриобиоз (в основе – аэробный дисбактериоз влагалища). К нему можно отнести и урогенитальную микоплазменную инфекцию, вызванную *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*, так как патогены не погибают при воздействии кислорода [33-35].

Формирование эндогенной инфекции можно представить в двух вариантах: 1) когда она развивается последовательно, начиная с одного биотопа (например, кишечного), а затем с вовлечением в инфекционный процесс других биотопов благодаря транслокации бактерий и их эндотоксинов из того биотопа, в котором изначально сформировалась эндогенная инфекция; 2) когда она развиваться одновременно в нескольких биотопах (рис. 8).

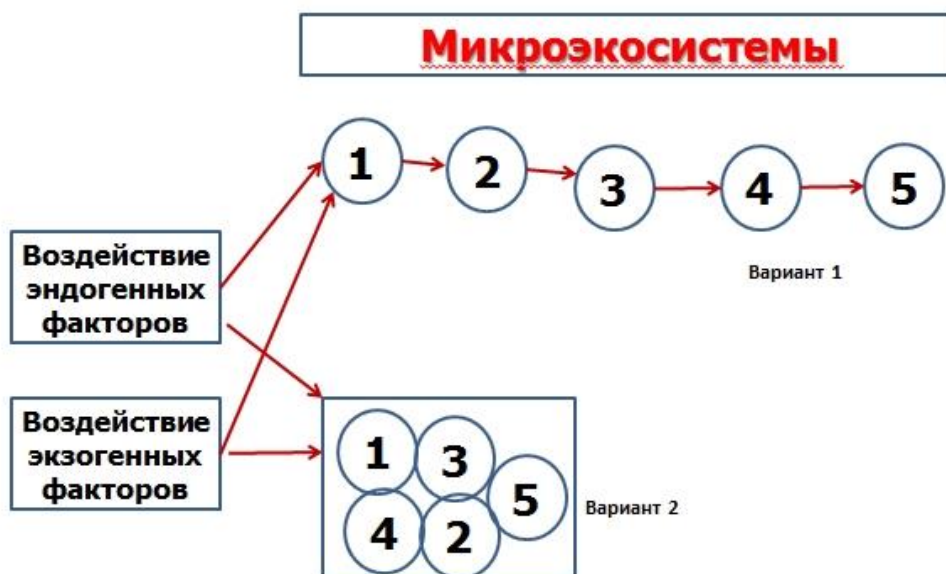


Рис. 8. Динамика развития эндогенной инфекции в различных экосистемах.

Отрицательное воздействие инфекционного фактора (эндогенных патогенов и их эндотоксинов) на репродуктивную функцию женщины вне беременности в виде формирования бесплодия можно представить следующим образом [35, 38].

У женщин, в первую очередь, доказаны *трубно-перитонеальные механизмы* бесплодия из-за:

1) органического нарушения проходимости маточных труб за счёт воспалительного процесса после оперативных вмешательств на матке, придатках, кишечнике (в том числе, аппендэктомии), инвазивных диагностических и лечебных процедур (ГСГ, кимопертубация, гидротубация, диагностическое выскабливание), абортов и родов – в виде:

а) полной непроходимости труб для сперматозоидов за счёт сальпингита, осложнённого спаечным процессом;

б) дефимбризации проходимых труб за счёт сальпингита;

2) функционального нарушения проходимости маточных труб за счёт воспалительного процесса и, в результате этого, локального накопления биологически активных веществ (простогландины, тромбоксан А₂, интерлейкины и др.).

При воспалительном процессе в яичниках «подключаются» также *эндокринные механизмы* бесплодия в виде овulatorных нарушений и снижения функции жёлтого тела, которые происходят за счёт:

1) нарушения адекватной рецепции в яичниках к ФСГ и ЛГ, а также паракринных механизмов при оофорите, в результате которых формируется ановуляция в виде:

а) атрезии или персистенции фолликула (вторичное кистозное изменение яичников);

б) недостаточности лютеиновой фазы (жёлтого тела) при наличии овуляции (НЛФ-синдром);

в) лютеинизации неовулировавшего фолликула (ЛНФ-синдром);

2) нарушения стероидогенеза в яичниках (в первую очередь, снижения продукции эстрадиола и прогестерона), как проявления гипергонадотропного гипогонадизма с нарушением роста и созревания эндометрия.

При этом отсутствует полноценная нидация оплодотворённой яйцеклетки и полноценная плацентация (может проявляться как привычный выкидыш).

Маточные механизмы бесплодия реализуются в виде нарушения созревания эндометрия при воспалительных процессах и проявляются:

1) нарушением роста и созревания эндометрия за счёт неадекватной рецепции к половым стероидам при эндометрите (что сопровождается «срывом» нидации и плацентации);

2) нарушениями нидации и плацентации за счёт спаечного процесса как осложнения хронического эндометрита (один из вариантов – синдром Ашермана);

3) изменением цервикальной слизи при эндоцервицитах.

Таким образом, при формировании бесплодия у женщин экзогенно-эндогенная микст-инфекция зачастую воздействует опосредованно путём формирования воспалительных очагов и нарушения функции органов репродуктивной системы.

При эндогенной инфекции имеют место и другие осложнения: эктопическая беременность, хронические абдоминальные боли, реактивный артрит, неудачные попытки и осложнения в циклах вспомогательных репродуктивных технологий.

Особого внимания заслуживают осложнения при формировании урогенитальной эндогенной инфекции во время беременности: 1) токсикоз первой половины беременности; 2) преэклампсия; 3) аномалии родовой деятельности; 4) невынашивание в виде самопроизвольного аборта, преждевременных родов (30-40%), антенатальной гибели плода, задержка внутриутробного развития; 5) плацентарная дисфункция (50-60%); 6) врождённые пороки и аномалии у новорожденного [7, 8]. Патогенез ЛПС-ассоциированных поздних акушерских осложнений представлен в работе К.Р. Бондаренко (рис. 9) [8].

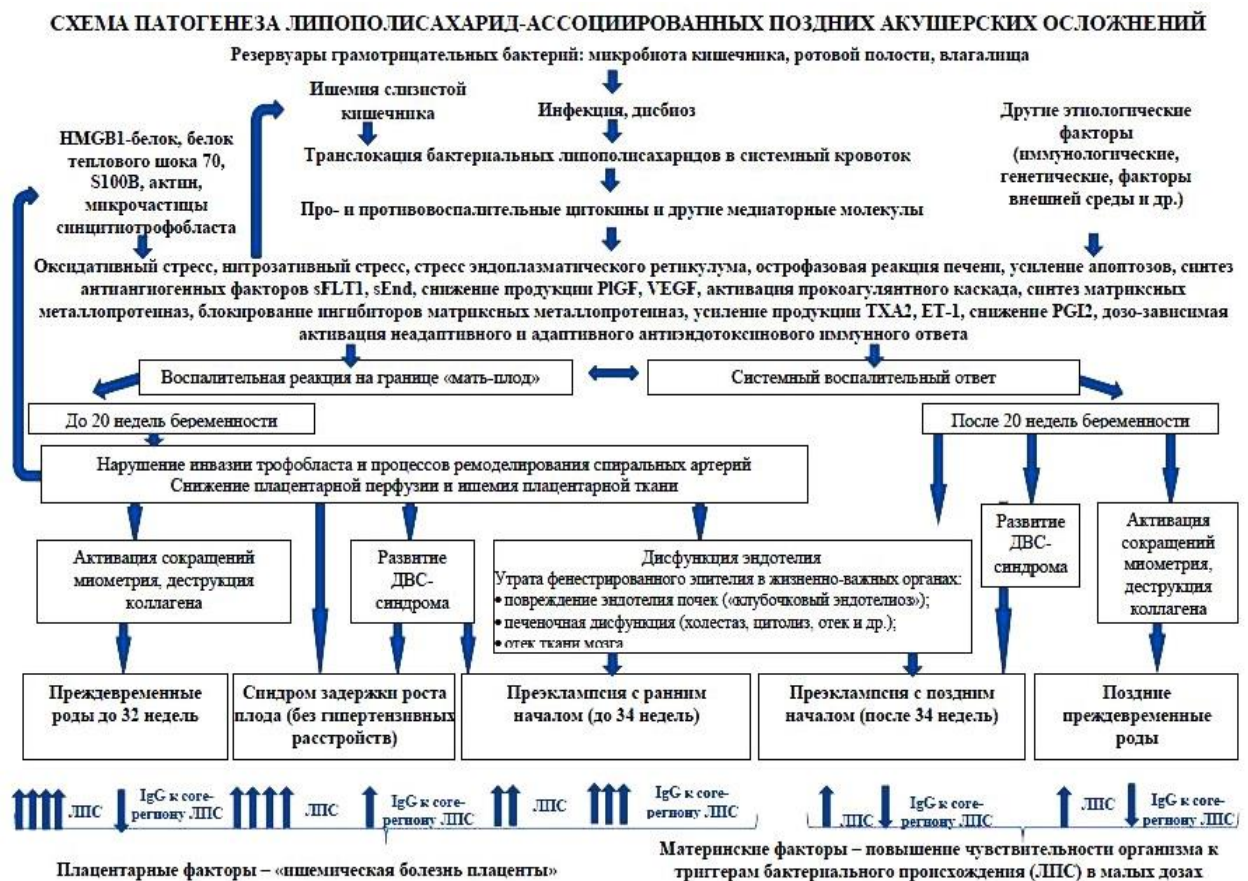


Рис. 9. Патогенез ЛПС-ассоциированных поздних акушерских осложнений [8].

В обобщённом виде эффекты условно-патогенных бактерий и их антигенов при бактериемии и антигенемии (эндотоксинемии) можно представить следующим образом (рис. 10).



Рис. 10. Эффекты условно-патогенных бактерий и их антигенов при бактериемии и антигенемии (эндотоксинемии).

Воспалительные очаги в органах системы репродукции могут нарушить их функцию, что, в свою очередь, нередко приводит к бесплодию и невынашиванию при беременности; различные иммунопатологические эффекты, имеющие место при инфекционном процессе – к аутоиммунным реакциям и присоединению вторичной инфекции; хромосомные aberrации при беременности – к нарушению эмбриогенеза; антиапоптозный эффект (имеющийся у некоторых патогенов) – к опухолевой трансформации [3, 4, 7, 30, 35].

Достаточно значимым является вопрос о разновидностях инфекционного процесса у мужчин – половых партнёров женщин с эндогенной инфекцией. Здесь возможны два варианта: 1) формирование эндогенной инфекции в репродуктивной системе у мужчин (с дисбиозом, воспалительными очагами и осложнениями); 2) условные патогены, формирующие эндогенную инфекцию у женщины, могут находиться в составе факультативной части резидентной микробиоты репродуктивной системы мужчины без формирования дисбиоза и воспалительных очагов. Возможно также транзитное состояние у мужчин (формирование транзитной микрофлоры в органах репродуктивной системы). В этом случае отсутствует инфекционный процесс и нахождение того или иного потенциального патогена в половых путях мужчины ограничено во времени [34].

Диагностика урогенитальной эндогенной инфекции у женщин достаточно хорошо разработана и должна включать следующие составляющие:

- 1) оценку микробиоты репродуктивной системы и других биотопов

(особенно кишечного), которые могут участвовать в формировании урогенитальной эндогенной инфекции;

2) определение выраженности эндотоксинемии;

3) исследование всех триггерных факторов (внешних и внутренних), которые могли бы запустить эндогенную инфекцию;

4) оценку микробиоты биотопов мужчины – полового партнёра (при необходимости), которая могла бы нарушить микробиоту биотопа (-ов) женщины.

Современные лабораторные методы оценки микробиоты различных биотопов, наиболее часто применяемые в клинической практике, представлены в таблице 4.

Таблица 4. Современные лабораторные методы оценки микробиоты биотопов человека

Биотоп	Методы оценки
Гастро-интестинальный (кишечный)	Бактериологический метод; МАНК - колонофлор-8 и -16
Назо-фарингеальный (носовой, ротовой полости и парадонта)	Бактериологический метод, МАНК
Урогенитальный (женский) (мочевыделительной + репродуктивной системы)	Бактериологический метод; МАНК – т/с Фемофлор-16, 17
Урогенитальный (мужской) (мочевыделительной + репродуктивной системы)	Бактериологический метод; МАНК - т/с Андрофлор
Кожных покровов	Бактериологический метод, МАНК
Бронхо-лёгочный	Бактериологический метод, МАНК

Для оценки урогенитальной эндогенной инфекции у женщин (дисбиоза влагалища, как начального этапа) применяют методы амплификации нуклеиновых кислот (МАНК). Был проведен сравнительный анализ эффективности идентификации анаэробов с помощью ПЦР и традиционного бактериологического исследования и доказана большая эффективность молекулярно-биологических методов. На сегодня создана технология «Фемофлор-16», основанная на использовании полимеразной цепной реакции (ПЦР) «в режиме реального времени» (*PCR real-time*). Эта технология позволяет дать самую полную количественную и качественную характеристику нормальной и условно-патогенной флоры урогенитального тракта у женщин. Фемофлор

позволяет проводить исследование труднокультивируемых анаэробных микроорганизмов и при этом обладает высокой чувствительностью (97%) и специфичностью (97%). Молекулярно-генетический метод ПЦР в режиме «реального времени» (Фемофлор-16) одномоментно идентифицирует до 25 трудно культивируемых микроорганизмов до вида и определяет их количественное содержание, поэтому может быть использован как альтернативный бактериологическому методу в исследовании условно-патогенных микроорганизмов для ранней диагностики инфекционного процесса во влагалище [23, 45].

Хотелось бы отдельно остановиться на исследовании микробиоценоза репродуктивного тракта у мужчин – половых партнёров женщин с урогенитальной эндогенной инфекцией. Традиционным методом на сегодня является бактериологический посев эякулята с определением количественного показателя обсеменённости половых путей условными патогенами. Однако внедряющийся в последние годы в практическое здравоохранение метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией результатов в режиме реального времени (Андрофлор) имеет свои преимущества в возможности более точной идентификации анаэробной микрофлоры и других условных патогенов репродуктивного тракта мужчин [15, 41]. Единственным и существенным недостатком этого метода является отсутствие количественной нормативной базы для определения дисбиотического процесса в мужской уретре и эякуляте. Представленные в официальной инструкции к Андрофлору показатели нормоценоза биотопов мужского полового тракта не корректны, так как никак нельзя причислить к нормофлоре тех представителей родов *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., которые являются условными патогенами (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* и др.) и могут вызывать эндогенную инфекцию с формированием воспалительных очагов в репродуктивном тракте у мужчин [36]. В настоящее время предпринимаются попытки выработки критериев оценки дисбиотического процесса и определения нормоценоза мужского полового тракта [22, 57].

Для оценки эндотоксинемии применяют следующие методы: 1) исследование активности эндотоксина (ЕАА – endotoxin activity assay); 2) определение уровней антител (IgG, IgA, IgM) к core-региону ЛПС; 3) определение уровня растворимой формы CD14 в крови.

Однако исследование активности эндотоксина (ЕАА) имеет свои недо-

статки: 1) снижение информативности при низких концентрациях эндотоксина; 2) оно определяет не непосредственно концентрацию эндотоксина, а индуцированную ЛПС кислородпродуцирующую способность нейтрофилов конкретного больного в присутствии специфических анти-ЛПС-антител, то есть тест зависит еще и от активности нейтрофилов пациента.

Исходя из вышесказанного, предполагается следующая оптимальная структура диагноза, которая бы включала такие разделы:

1. Название основного заболевания (в том числе эндогенной инфекции других биотопов), которое привело к «запуску» урогенитальной (УГ) эндогенной инфекции.

2. Констатацию разновидности УГ эндогенной инфекции с указанием этапов её формирования:

а) разновидности дисбиотического процесса в органах мочеполовой системы (прежде всего в вагине);

б) воспалительного очага (очагов) в органах мочеполовой системы.

3. Характеристику осложнений.

В качестве демонстрации можно привести следующие примеры формулировок диагноза.

Пример 1. Урогенитальная хламидийная инфекция. Урогенитальный анаэробноз: анаэробный дисбактериоз влагалища (или вагиноз, или дисбиоз влагалища с преобладанием анаэробной бактериальной микрофлоры), вагинит, хронический эндометрит, хронический сальпингит. Бесплодие 1. Отягощённый гинекологический анамнез.

Пример 2. Аутоиммунный тиреоидит, узловой зоб, гипотиреоз некомпенсированный. Кишечный аэробноз. Урогенитальный аэробноз, урогенитальный кандидоз (вульво-вагинальный кандидоз): дисбиоз влагалища (грибково-бактериальный), вагинит. Отягощённый акушерский анамнез (самопроизвольный выкидыш на раннем сроке беременности) [37, 38].

Лечение / коррекция урогенитальной эндогенной инфекции у женщин должна включать несколько этапов: 1) ликвидация воспалительных очагов в различных биотопах и проведение восстановления микробиоценоза при доказанном его нарушении; 2) ослабление или ликвидация эндотоксинемии, исходящей из одного или нескольких биотопов; 3) устранение всех триггерных факторов, запустивших эндогенную инфекцию.

Первая и вторая задача может решаться одновременно с помощью ле-

чебного комплекса, который должен включать (табл. 5): 1) этиотропные препараты в различной комбинации (по результатам диагностики): антибактериальные, антипротозойные, противогрибковые, бактериофаги; 2) системную энзимотерапию; 3) сорбенты; 4) иммуномодулирующие препараты; 5) органопротекторы; 6) противовоспалительную терапию (в том числе, физиотерапию); 7) противоспаечную терапию (в том числе, физиотерапию); 8) симптоматическую терапию; 9) психотерапию; 10) коррекцию нормофлоры: применение про-, пре- и синбиотиков.

Таблица 5. Лечебный комплекс при урогенитальной эндогенной инфекции

Составные элементы лечебного комплекса
Этиотропные препараты: ■ антибактериальные ■ антипротозойные ■ противогрибковые ■ противовирусные ■ бактериофаги
Системная энзимотерапия
Сорбенты
Иммуномодулирующие препараты
Органопротекторы
Противовоспалительная (в т.ч. физиотерапия)
Противоспаечная терапия (в т.ч. физиотерапия)
Симптоматическая терапия
Психотерапия
Про-, пре- и синбиотики, трансплантация фекальной микробиоты

Устранение дисбиотического процесса и воспалительного очага (-ов) в отдельно взятом (например, урогенитальном) или нескольких биотопах должно предполагать (рис. 11):

1) коррекцию («модификацию») факультативной части микробиоты с учетом характера дисбиоза, которую, в свою очередь, можно представить в двух вариантах:

- а) в виде санации от отдельных ее представителей;
- б) в виде минимизации их количества (обсемененности) в половых путях;

2) «усиление»/«укрепление» облигатной части влагалищной микробиоты с помощью сочетанного применения про-, пре- и синбиотиков для созда-

ния колонизационной резистентности.



Рис. 11. Задачи этиотропной терапии при УГ эндогенной инфекции.

При этом санация желательна от экзопатогенов (как триггерных факторов эндогенной инфекции), которые представляют наибольшую опасность в плане возникновения воспалительных очагов, осложнений, а также из-за большой вероятности возникновения клинических проблем у половых партнеров (*Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*).

При выраженной устойчивости патогенов к антибактериальным препаратам и внутриклеточной персистенции некоторых из них (*Chlamydia trachomatis*, вирусы) радикальная санация (эрадикация) бывает невозможна. В этом случае первостепенное значение имеет тактика «сдерживания» или минимизация их количества с целью создания стойкого равновесия с облигатной микрофлорой.

Особенно она оправдана в отношении других (менее патогенных) представителей факультативной части влагалищной микробиоты: *Gardnerella vaginalis*, *Enterococcus* spp., *Ureaplasma* spp., *Mycoplasma hominis*, *Bacteroides* spp., *Atopobium* spp. и т.д.

Перечни основных препаратов, которые можно рекомендовать для этиотропной терапии эндогенных инфекций у женщин вне беременности представлены в таблицах 6-8 [1, 17, 28, 29, 31].

Перечни препаратов, которые можно рекомендовать для этиотропной терапии эндогенных инфекций у женщин во время беременности представлены в таблицах 9-11 [1, 17, 28, 29, 31, 49].

Пероральную этиотропную терапию эндогенных бактериальных и

грибковой инфекций можно комбинировать с этиотропными препаратами местного (вагинального) применения с учётом их сочетания с инфекцией, вызванной простейшими и вирусами (табл. 12).

В качестве этиотропной терапии (вместе с антибиотиками или вместо антибиотиков) можно применять фаготерапию (перечень препаратов представлен в таблице 13).

Таблица 6. Основные антибактериальные препараты для этиотропной терапии урогенитального анаэробноза (УГА) вне беременности

Название препарата (состав, форма выпуска)	Режимы применения
Метронидазол (трихопол, флагил, метрагил), таблетки по 250 мг	внутри по 1-2 таб. 3 раза в сутки – 7 дней
Тинидазол (фазижин) таблетки по 500 мг	внутри по 2 г в сутки однократно – 1-2 дня
Макмирор (нифуратель), таблетки по 200 мг, свечи по 500 мг, крем	внутри по 1 т 3 раза в день; по 1 свече или 2-3 г крема 1 раз в сутки вагинально – 10 дней
Клион-Д (метронидазола 100 мг; миконазола нитрат 100 мг), вагинальные таблетки	интравагинально по 1 таблетке на ночь – 10 дней
Эфлоран (метронидазола 400 мг), таблетки	внутри по 1 таб 3 раза в день – 7 дней
Атрикан-250 (тенонитрозола 250 мг), капсулы	внутри по 1 капс 2 раза в день во время еды – 4 дня
Наксоджин (ниморазола 500 мг), таблетки	внутри по 1 таб 2 раза в день – 6 дней
Тиберал (орнидазола 500 мг), таблетки	внутри по 1 таб 2 раза в сутки – 5 дней
Далацин (克林дамицин) - крем вагинальный 2%	интравагинально 1 раз в день – 7 дней
Клиндамицин (по 150 мг), капсулы	внутри по 1 капс. 4 раза в сутки – 7 дней
Клиндамицин (по 100 мг), овули	интравагинально 1 раз в день – 3 дня

Таблица 7. Основные антибактериальные препараты для этиотропной терапии урогенитального аэриоза (УГАэ) вне беременности

Название препарата (состав, форма выпуска)	Режимы применения
β-лактамыные антибиотики (β-лактамы)	
▪ Полусинтетические пенициллины	
Амоксициллин (капсулы по 250 мг и 500 мг)	внутри по 500 мг каждые 8 ч на протяжении 7-10 дней.
Аугментин, амоксиклав, флемоклав солютаб (в 1 табл. амоксициллина тригидрата/клавуланата калия по 125/31,25; 250/62,5; 500/125 мг; 875/125 мг)	внутри по 875 (500) мг/125 мг 2 раза/сут (каждые 12 ч) в течение 10 дней.
▪ Цефалоспорины II и III поколения: цефиксим (p/os), цефтибутен или цедекс (p/os); цефтриаксон, цефадроксил, цефазолин, цефалексин, цефоперазон, цефоперазон/ сульбактам, цефотаксим, цефтазидим, цефтриаксон, цефепим - парентеральное введение с учётом клинической ситуации	
▪ Карбапенемы: меронем, меропенем - парентеральное введение с учётом клинической ситуации	
▪ Монобактамы: азтреонам, азакам - парентеральное введение с учётом клинической ситуации	
Макролиды:	
Азитромицин (таблетки по 250 мг и 500 мг)	внутри первый прием - 500 мг, затем - по 250 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней
Вильпрафен (таблетки по 500 мг джозамицина)	внутри по 500 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней
Ровамицин (таблетки по 1,5 млн. МЕ и 3 млн. МЕ спирамицина):	внутри по 3 млн. МЕ 2 раза в сутки в течение 10 дней
Фторхинолоны II-IV поколений	
Авелокс (таблетки по 400 мг моксифлоксацина)	внутри по 400 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней
Таваник (таблетки по 250 мг левофлоксацина)	внутри по 500 мг 1 раз в сутки в течение 10 дней
Таривид (таблетки по 200 мг офлоксацина)	внутри по 400 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней

Таблица 8. Основные антимикотические препараты для этиотропной терапии урогенитального кандидоза (УГК) вне беременности

Название препарата (состав, форма выпуска)	Режимы применения
Интравагинальные препараты	
Клотримазол (1% крем)	интравагинально по 5 гр; 7-14 дней
Клотримазол 2%, крем	интравагинально по 5 гр; 3 дня
Миконазол 2%, крем	интравагинально по 5 гр; 7 дней
Миконазол 4%, крем	интравагинально по 5 гр; 3 дня
Миконазол 100 мг, вагинальные суппозитории	интравагинально по 1 суп.; 7 дней
Миконазол 200 мг, вагинальные суппозитории	интравагинально по 1 суп.; 3 дня
Тиоконазол 6,5%, мазь	интравагинально по 5 гр, однократная аппликация
Ломексин (фентиконазола нитрат по 600 и 1000 мг), вагинальные капсулы	интравагинально по 600 мг или 1000 мг однократно (при необходимости – повторное введение через 3 дня)
Ломексин (фентиконазола нитрат 2%), крем	интравагинально по 5 г 1-2 раза в сутки в течение 7 дней
Бутоконазол (Гинофорт) 2%, крем (одноразовый биоадгезивный препарат)	интравагинально по 5 гр; 1 день
Нистатин 100 000 ЕД, вагинальные таблетки	интравагинально по 1 табл.; 14 дней
Терконазол 0,4%, крем	интравагинально по 5 гр; 7 дней
Терконазол 0,8%, крем	интравагинально по 5 гр; 3 дня
Терконазол 80 мг, вагинальные суппозитории	интравагинально по 1 суп.; 3 дня
Гино-певарил (суппозитории с эконазолом нитратом по 50 мг и 150)	интравагинально по 50 мг (14 дней) или по 150 мг (3 дня), при рецидиве – повторение курса через 7 дней
Залаин (суппозитории вагинальные сертаконазола нитрата 300 мг)	интравагинально однократно (1 раз в 7 дней)
Ливарол (суппозитории с кетоконазолом по 400 мг)	интравагинально по 1 свече на ночь 5-10 дней
Препараты для внутреннего применения	
Итраконазол (капсулы по 100 мг)	внутрь по 200 мг 2 раза в сутки в течение 1 дня или 200 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней
Дифлюкан® (капсулы по 150 мг)	внутрь по 1 капсуле (однократно); для снижения частоты рецидивов используют 1 раз в месяц по 150 мг в течение 4-12 месяцев

Таблица 9. Антибактериальные препараты для этиотропной терапии урогенитального анаэробноз (УГА) во время беременности

Название препарата (состав, форма выпуска)	Триме- стры	Режимы применения
Метронидазол (таблетки)	II-III	по 500 мг внутрь 2 раза в сутки или по 250 мг 3 раза в сутки в течение 7 сут
Метронидазол (0,75% гель)	II-III	по 5 г (один полный аппликатор) интравагинально 1 раз в сутки в течение 5 сут
Клиндамицин (2% крем)	II-III	по 5 г (один полный аппликатор) интравагинально на ночь в течение 7 сут
Клиндамицин (капсулы по 150 мг)	II-III	по 300 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 сут
Клиндамицин (суппозитории по 100 мг)	II-III	интравагинально по 1 суппозитории 1 раз в сутки в течение 3 сут
Вагинорм-С (250 мг L-аскорбиновой кислоты)	I-III	по 250 мг (одна таблетка) интравагинально на ночь 1 раз в день в течение 6 сут
Лактагель (молочная кислота)	I-III	применять 1 тюбик интравагинально ежедневно в течение 7 дней

Таблица 10. Антибактериальные препараты для этиотропной терапии урогенитального аэробноза (УГАэ) во время беременности

Название препарата (состав, форма выпуска)	Режимы применения
β-лактамы антибиотиков (β-лактамы)	
Полусинтетические пенициллины (кат. В)	
Амоксициллин - капсулы по 250 мг и 500 мг	по 500 мг внутрь каждые 8 ч на протяжении 7-10 дней (с I триместра)
Аугментин, амоксиклав, флемоклав солютаб (в 1 табл. амоксициллина тригидрата/клавуланата калия по 125/31,25; 250/62,5; 500/125 мг и 875/125 мг)	средние дозы по 500/125 мг 2-3 раза/сут или по 875/125 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней (со II триместра)
Цефалоспорины II и III поколения (кат. В) (с I триместра): цефиксим (p/os), цефтриаксон, цефадроксил, цефазолин, цефалексин, цефоперазон, цефоперазон/сульбактам, цефотаксим, цефтазидим, цефтибутен или цедекс (p/os), цефтриаксон, цефепим – парентеральное введение с учётом клинической ситуации	
Карбапенемы (кат. В): меронем, меропенем - парентеральное введение с учётом клинической ситуации	
Монобактамы (кат. В): азтреонам, азоксам - парентеральное введение с учётом клинической ситуации	
Макролиды (кат. В)	
Азитромицин (табл. по 250 и 500 мг)	1,0 г. внутрь однократно или 500 мг в первый день, далее 250 мг еще 4 дня (на курс 1,5 г) (с I триместра)
Вильпрафен (в 1 таб 500 мг джозамицина)	по 500 мг 2-3 раза в сутки в течение 7-10 дней (с I триместра)
Спирамицин (ровамицин) (табл. по 1 и 3 млн МЕ)	по 2-3 таб. 2-3 раза/сут; максимальная суточная доза составляет 9 млн. МЕ (со II триместра)

Таблица 11. Антимикотики местного применения для этиотропной терапии урогенитального кандидоза (УГК) во время беременности

Название препарата (состав, форма выпуска)	Режимы применения
Монокомпонентные препараты	
Полиеновые антимикотики - с I триместра и при грудном вскармливании	
▪ Нистатин - 100 000 ЕД, вагинальные суппозитории	интравагинально 1 раз в сутки, 21 день
▪ Нистатин - 100 000 ЕД, вагинальные суппозитории	интравагинально 1 раз в сутки, 3-6 мес (при рецидивах)
▪ Натамицин (пимафуцин) , вагинальные свечи	интравагинально по 1 свече перед сном, 3-6 дней
Азоловые антимикотики - производные имидазола, <u>кроме флуконазола (дифлюкана)</u> - только со II триместра	
▪ Залаин (сертаконазол) - вагинальные свечи с сертаконазолом нитратом 300 мг	интравагинально по 1 свече на ночь – однократно
▪ Клотримазол , вагинальные таблетки по 500 и 100 мг	интравагинально по 500 мг однократно или по 100 мг 1 раз в сутки в течение 6 сут
▪ Миконазол , вагинальные свечи по 1200 мг и 100 мг, вагинальные капсулы по 200 мг	интравагинально по 1200 мг однократно или по 100 мг 1 раз в сутки в течение 7 сут или по 1 капсуле (по 200 мг) в течение 3 сут
▪ Гино-Певарил (эконазол) , вагинальные свечи с эконазолом нитратом по 50 мг и 150 мг	интравагинально по 50 мг в течение 14 дней или по 150 мг в течение 3-х дней, при рецидиве – повтор курса через 7 дней
▪ Бутоконазол , вагинальный крем	по 5 г (1 аппликатор) перед сном 3-6 дней
Комбинированные препараты (со II триместра)	
Нео-Пенотран Форте Л , суппозитории вагинальные; содержат метронидазол 750 мг (кат.В), миконазол 200 мг (кат. С), лидокаин 100 мг (кат.В)	интравагинально по 1 суппозитории 1 раз в день в течение 7 дней
Тержинан - вагинальные таблетки; действующие вещества: тернидазол - 200 мг, неомицина сульфат - 100 мг, нистатин - 100 тыс. МЕ, преднизолона натрия метасульфобензоат 4,7 мг; (обладает противотрихомонадным, антибактериальным, противогрибковым, противовоспалительным эффектами)	интравагинально по 1 таблетке на ночь в течение 10 дней
Полижинакс – вагинальные капсулы; действующие вещества: неомицина сульфат – 35 тыс. МЕ, полимиксина В сульфат - 35 тыс. МЕ, нистатин – 100 тыс. МЕ	интравагинально по 1 капсуле в течение 12 дней

Таблица 12. Сравнительная характеристика многокомпонентных препаратов местного применения

Препарат и его компоненты	Количество компонентов	Курс (дни)	Примерная курсовая цена (руб)	Спектр действия составных компонентов					Беременность	Лактация
				Бактерии-анаэробы	Бактерии-аэробы	Простейшие	Грибы	Вирусы		
Нео-Пенотран Форте Л		7	1000	+	--	+	+	--	2-3 тр.	--
метронидазол	750 мг			+		+				
миконазола нитрат	200 мг						+			
лидокаин	100 мг									
Тержинан		20	1000	+	++	+	+	--	2-3 тр.	+ ?
тернидазол	200 мг			+		+				
неомицина сульфат	100 мг				++					
нистатин	100 000 ME						+			
преднизолон	3 мг									
Полижинакс		12	600	--	+++	--	+	--	2-3 тр.	--
неомицина	35 000 ME				++					
полимиксин В	35 000 ME				++					
нистатин	100 000 ME					+				
Аминтакс		10	400	--	+++	--	+	--	2-3 тр.	--
неомицин	35 000 ME				++					
полимиксин В	35 000 ME				++					
нистатин	100 000 ME						+			
Вагиферон		10	420	+	--	+	+	+	--	--
интерферон α-2b	50 000 ME							+		
метронидазол	250 мг			+		+				
флуконазол	150 мг						+			
кислота борная	400 мг									

Таблица 13. Препараты бактериофагов, применяемые в России [2].

Название препарата	Состав из фагов против патогенов
Бактериофаг стафилококковый	<i>Staphylococcus</i> spp.
Бактериофаг стрептококковый	<i>Streptococcus</i> spp.
Бактериофаг псевдомонас аеругиноза (синегнойный)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Бактериофаг Коли	<i>E. coli</i>
Бактериофаг клебсиелл пневмонии очищенный	<i>Klebsiella pneumonia</i>
Бактериофаг клебсиелл поливалентный очищенный	<i>Klebsiella pneumonia</i> , <i>Klebsiella ozaenae</i> , <i>Klebsiella rhinoscleromatis</i>
Бактериофаг дизентерийный поливалентный	<i>Shigella flexneri</i> I-IV и VI типов и <i>Shigella sonnei</i>
Бактериофаг сальмонеллезный групп А, В, С, D, Е	сальмонеллы гр. А - <i>Salmonella paratyphi</i> А; гр. В - <i>S. paratyphi</i> В, <i>S. typhimurium</i> , <i>S. heidelberg</i> ; гр. С - <i>S. newport</i> , <i>S. choleraesuis</i> , <i>S. oranienburg</i> , <i>S. infantis</i> ; гр. D - <i>S. dublin</i> , <i>S. enteritidis</i> ; гр. Е - <i>S. anatum</i> , <i>S. newlands</i>
Интести-бактериофаг	<i>S. flexneri</i> 1, 2, 3, 4, 6 сероваров; <i>S. sonnei</i> ; <i>S. paratyphi</i> А; <i>S. paratyphi</i> В; <i>S. typhimurium</i> ; <i>S. infantis</i> ; <i>S. choleraesuis</i> ; <i>S. oranienburg</i> ; <i>S. enteritidis</i> ; <i>E. coli</i> различных серогрупп, наиболее значимых в этиологии кишечных заболеваний; <i>P. vulgaris</i> , <i>P. mirabilis</i> ; <i>Enterococcus</i> spp.; <i>Staphylococcus</i> spp.; <i>P. aeruginosa</i>
Бактериофаг колипротейный	<i>P. vulgaris</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>E. coli</i>
Пиобактериофаг поливалентный очищенный	<i>Staphylococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp., <i>Proteus</i> spp., <i>P. aeruginosa</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i>
Пиобактериофаг комплексный жидкий	<i>Staphylococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp., <i>P. mirabilis</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>K. oxitoca</i>
Секстафаг® (пиобактериофаг поливалентный)	<i>Staphylococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp., <i>P. vulgaris</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i>

Бактериофаги могут применяться перорально и/или местно (в том числе вагинально). Преимущества фаготерапии следующие: строгая специфичность, быстрое наступление клинического эффекта, активность в отношении антибиотикоустойчивых микроорганизмов, селективное проникновение в инфекционный очаг, в том числе защищенный биопленками, способность к самовоспроизводству и саморегуляции бактериофагов, безопасность и отсутствие выявленных к сегодняшнему дню противопоказаний, стимуляция иммунитета (активация фагоцитоза и активности нейтрофилов, повышение

уровня Т-лимфоцитов), возможность совместного применения с антибиотиками и иммуностимулирующими средствами.

Предпочтение фаготерапии перед антибактериальной в том, что всё чаще вырабатываются факторы устойчивости микроорганизмов к действию антибактериальных средств; имеет место образование биопленок, защищающих микробное сообщество от действия терапевтических средств, нарушение состава нормального биотопа при назначении антибиотиков, высокая частота аллергических реакций на действие антибиотиков, отсутствие на рынке новых эффективных антибиотиков, недостаточный эффект и осложнения антибактериальной терапии, нарушение сроков лечения и использование неадекватных доз антибиотиков сопровождаются развитием дисбактериозов, аутоиммунных заболеваний и хронизации воспалительных процессов. Хотя антибиотики и бактериофаги могут применяться одновременно [2, 5].

В комплексном лечении эндогенной инфекции достойное место занимает системная энзимотерапия (Вобэнзим, Комплекс ферментов Биокасад пр. АртЛайф). Системная энзимотерапия (СЭТ) – это, по сути, самостоятельное направление медикаментозного лечения, использующее многостороннее и комплексное воздействие на организм биологических катализаторов – гидролитических энзимов растительного и животного происхождения. Системный эффект экзогенных энзимов обеспечивается прямым или опосредованным воздействием гидролаз на деятельность основных органов и систем организма через модуляцию работы собственных ферментных систем или систему антипротеаз и цитокинов.

Наиболее значимыми в терапии урогенитальной эндогенной инфекции являются и следующие эффекты энзимов: 1) повышение эффективности этиотропной антибиотикотерапии (бустер-терапия и сервис-терапия); 2) иммуномодулирующий эффект; 3) противовоспалительный эффект; 4) влияние на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз.

Бустер-терапия (терапия усиления) достигается: 1) улучшением условий доставки этиотропных препаратов вследствие: а) более активного всасывания; б) активации микроциркуляции крови, в том числе в очаге воспаления; в) конкурентного взаимодействия с транспортными белками крови; г) усиления некролиза, расщепления детрита в очаге воспаления (эффект санации в очаге воспаления); д) эффекта очищения клеточной мембраны как клетки хозяина (носителя), так и возбудителя; е) увеличения проницаемости мембран;

2) повышением доступности рецепторного аппарата клетки; 3) снижением кислотности среды в очаге воспаления.

Сервис-терапия (терапия сопровождения) достигается путём: 1) снижения выраженности нежелательных эффектов этиотропных препаратов за счет а) уменьшения токсичности; б) снижения аллергизации; в) подавления иммунокомплаентности; г) гепатопротекции; 2) уменьшения выраженности вторичного (ятрогенного) действия препаратов; 3) снижения выраженности клинических и микробиологических признаков дисбиоза желудочно-кишечного тракта.

Важным является обнаруженное в последнее время свойство ферментов прерывать (уменьшать) передачу факторов резистентности (плазмид антибиотикоустойчивости) внутри микробных биопленок. Эти наблюдения делают совместное применение энзимных препаратов с антибиотиками необходимым и для предотвращения нарастания резистентности микроорганизмов.

Иммуномодулирующее действие энзимов заключается в регуляции различных звеньев иммунной системы: 1) модуляция функциональной активности мононуклеарных фагоцитов – продуцентов провоспалительных цитокинов; 2) снижение уровня патологических провоспалительных и профибротических цитокинов (IL-6, TNF- α , TGF- β); 3) иммуномодулирующий эффект на уровне Т-клеточного звена иммунитета (равновесие в системе Th1/Th2); 4) ингибирование экспрессии различных классов адгезивных молекул (ICAM-I, селектины, LFA); 5) шединг цитокиновых рецепторов; 6) повышение активности естественных киллерных клеток; 7) регуляция уровня иммуноглобулинов; 8) снижение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК); 9) стимуляция интерфероногенеза [44].

В качестве детоксиканта крайне целесообразно в комплексной терапии использовать сорбенты (энтеросгель). Попадая на слизистые оболочки (кишечника и влагалища), энтеросгель, представляющий тонко измельченную суспензию полиметилсилоксанаполигидрата, благодаря своим натуральным порам в глобулах избирательно сорбирует патогенные бактерии и продукты их метаболизма, тем самым нормализует микрофлору биотопов, усиливает регенеративные процессы поврежденных тканей [13].

Энтеросгель, избирательно сорбируя и разрушая патогенную и условно патогенную микрофлору, оказывает сорбционное и детоксикационное действие на слизистых при местном (интравагинальном) и пероральном использовании. Тем самым купируется гиперактивность воспалительных процессов,

а также имеет место иммунокоррекция.

Энтеросгель, имеющий в химическом строении структуру полиметил-силоксанаполигидрата, способствует регенеративным процессам, снимая перифокальную воспалительную реакцию, улучшая микроциркуляцию в тканях организма. Препарат достаточно прочно удерживает в своей глобулярной структуре микробные клетки, а при адгезии микроорганизмов они подвергаются деструкции.

В качестве обобщения эффекты энтеросорбентов можно представить следующим образом: поглощение токсических веществ, попадающих в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) извне; поглощение токсинов, диффундирующих в просвет кишечника из крови и печени; связывание токсических веществ, выделяющихся с пищеварительными соками; поглощение токсических метаболитов, образующихся в ЖКТ (индол, скатол и др.); сорбционная модификация диеты за счет избирательного поглощения аминокислот и свободных желчных кислот; фиксация и перенос физиологически активных веществ (ферменты, желчные кислоты и т.д.); изменение объёма неперевариваемого остатка по типу пищевых волокон; каталитическое действие.

Дополнительными механизмами действия энтеросорбентов являются: обволакивающее и цитопротекторное действие; структуризация кишечного содержимого; образование агрегатов и флоккулятов, содержащих микробы и вирусы; прямое бактерицидное действие; комплексообразование и хелатирование; модификация химического состава кишечного содержимого, неблагоприятная для размножения патогенной флоры.

Завершающим и очень важным этапом коррекции всех разновидностей дисбиоза влагалища является восстановление облигатной микрофлоры [6, 8]. Для этого нередко применяется комбинация из пробиотиков и пребиотиков

Пробиотики – это живые микроорганизмы и вещества микробного происхождения, позитивно воздействующие на физиологические, биохимические и иммунные реакции организма хозяина через стабилизацию и оптимизацию функции его нормальной микрофлоры. Они подразделяются на: 1) пероральные: пробионорм, лактобаланс, вагилак, экофемин, энтерол, линекс и др. и 2) вагинальные: вагисан, ацилакт, лактожиналь, лактонорм, гинофлор Э.

Пребиотики – это препараты немикробного происхождения, способные оказывать позитивный эффект на организм хозяина через селективную стимуляцию роста или усиления метаболической активности нормальной мик-

рофлоры: фруктозоолигосахариды, инулин, галакто-олигосахариды, лактулоза, лактитол.

Синбиотики – это препараты, полученные в результате рациональной комбинации пробиотиков и пребиотиков: биовестин-лакто, солгар мальтидофилус, бифидобак.

Большинство из перечисленных средств применяются перорально. Благоприятное воздействие в плане восстановления «нормальной» микрофлоры влагалища происходит, вероятнее всего, опосредованно – за счет нормализации микробиоценоза кишечника и, в результате этого, уменьшения бактериальной транслокации и эндотоксинемии из кишечного биотопа.

В последнее время в арсенале появились также пробиотики для вагинального введения (вагисан, ацилакт, лактожиналь), которые используются для восстановления и поддержания естественного баланса нормофлоры и факультативной микробиоты непосредственно в вагинальном биотопе. Оптимальным считается применение пероральных пробиотиков, пребиотиков и синбиотиков в сочетании с введением их вагинальных форм.

В каких случаях при формировании эндогенной инфекции у женщины необходимо лечить полового партнёра? При предполагаемом продолжении половой жизни пары после лечения эндогенной инфекции у женщины без применения барьерных средств защиты (мужского презерватива) возможны два варианта: 1) при решении о проведении санации урогенитального биотопа от патогена (патогенов) у женщины крайне необходимо санировать от данного патогена мужчину (её полового партнёра) независимо от сформировавшейся у него клинической ситуации из-за большой вероятности реинфицирования от него женщины; 2) при принятии решения о минимизации патогена (патогенов) у женщины (снижении обсеменённости биотопа патогеном или группой патогенов) – проведение комплексной терапии мужчины (её полового партнёра), направленной на данный патоген, целесообразно (исключительно в виде уменьшения его количества) только при наличии у него клинической проблемы и уверенности в том, что она связана именно с данным патогеном или патогенами. При отсутствии клинической проблемы у мужчины (то есть при отсутствии у него клинико-лабораторных признаков эндогенной инфекции) – проведение выше указанной терапии в любом объёме (санация или минимизация), по нашему мнению, не целесообразно.

При предполагаемом продолжении половой жизни пары после лечения

исключительно с использованием мужских барьерных средств защиты решение проблемы эндогенной инфекции у половых партнёров будет зависеть от сложившейся клинической ситуации у каждого из них и может ограничиваться воздействием на урогенитальный микробиоценоз только у одного партнёра (особенно важно, если речь идёт о санации урогенитального биотопа женщины от патогена). В этом случае исключается (или минимизируется) возможность реинфицирования женщины этим патогеном от нелеченного полового партнёра.

Заключение

Проблема эндогенной инфекции в акушерстве и гинекологии многогранна, она замыкается не только на акушерские осложнения, но и связана со многими патологическими процессами инфекционного и неинфекционного генеза.

Нарушение микробиома и формирование эндогенной инфекции негативно сказываются на репродуктивной функции женщины и семейной пары в целом. Формирование воспалительных очагов в органах мочеполовой системы (особенно хронического эндометрита и сальпингита) нередко приводит к спаечному процессу в маточных трубах, нарушению рецептивности эндометрия к половым стероидам и бластоцисте, что, в свою очередь, вызывает различные осложнения в виде бесплодия с нарушением транспортировки оплодотворённой яйцеклетки через маточные трубы, плацентации (нидации) бластоцисты в полость матки, к внематочной беременности, а также к невынашиванию беременности на разных сроках.

Важность более глубокого понимания взаимодействия микробиома и макроорганизма для акушерской практики состоит в возможности регуляции физиологических реакций и своевременной коррекции патологических процессов в системе «мать-плод», что, в свою очередь, позволит профилактировать многие акушерские осложнения, улучшить исходы беременности, здоровье новорожденных и детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акушерство: национальное руководство / Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 1088с.
2. Асланов Б.И., Зуева Л.П., Кафтырева Л.А. и др. Рациональное применение бактериофагов в лечебной и противоэпидемической практике: Федеральные клинические (методические) рекомендации. Москва, 2014, 2017. 54с.
3. Балабанов Д.Н. Антигенемия при урогенитальных микоплазменных инфекциях. Ав-

- тореф. дис. ...канд. мед. наук. Москва, 2009. 23с.
4. Бондаренко В.М. Механизмы транслокации бактериальной аутофлоры в развитии эндогенной инфекции. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2013. 3: 21с. [Электр. ресурс] (URL: [http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2013-3/Articles/BondarenkoVM\(2013-3\).pdf](http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2013-3/Articles/BondarenkoVM(2013-3).pdf))
 5. Бондаренко В.М. Новые горизонты бактериофаготерапии // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2013. №4: 13с. [Электр. ресурс] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2013-4/Articles/Bondarenko-VM-2013-4.pdf>)
 6. Бондаренко В.М. Роль условно-патогенных бактерий при хронических воспалительных процессах различной локализации. Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2011. 88с.
 7. Бондаренко В.М., Бондаренко К.Р. Эндотоксинемия в акушерско-гинекологической практике. TERRA MEDICA. 2014. 2: 4-8.
 8. Бондаренко К.Р. Поздние акушерские осложнения, ассоциированные с грамотрицательными инфекциями. Патогенез, клиника, диагностика, и профилактика: автореф. Дис. ...доктора мед. наук. Москва, 2017. 48 с.
 9. Бухарин О.В., Вальшев А.В., Гильмутдинова Ф.Г., Гриценко В.А. и др. Экология микроорганизмов человека. Екатеринбург: УрО РАН, 2006. 490с.
 10. Гинекология: Национальное руководство / Под ред. В.И. Кулакова, И. Б. Манухина, Г. М. Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 1072 с.
 11. Гриценко В.А., Иванов Ю.Б. Роль персистентных свойств микроорганизмов в патогенезе эндогенных бактериальных инфекций. Вестник уральской медицинской академической науки. 2009. 2: 35-39.
 12. Гриценко В.А., Симонов А.А., Константинова О.Д. и др. Клиническая характеристика и микрoэкологический статус кишечника и репродуктивного тракта женщин с внутриматочной патологией до и после гистероскопии. Уральский медицинский журнал. 2010. 3: 95-102.
 13. Гусак Ю.К., Рищук С.В., Тарасов В.Н. и др. Инфекционные заболевания влагалища. Поиски оптимального решения в их терапии. Защита или нападение? (обзор литературы). Вестник новых медицинских технологий. 2019. 4: 22-40. [Электр. ресурс] (URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_39254204_41626565.pdf)
 14. Дмитриев Г.А., Глазко И.И. Бактериальный вагиноз. М.: БИНОМ, 2008. 192с.
 15. Инструкция по применению набора реагентов для исследования микрофлоры урогенитального тракта мужчин методом ПЦР в режиме реального времени. ООО «ДНК-технология». Регистрационное удостоверение № РЗН 2016/4490.
 16. Кира Е.Ф., Артымук Н.В., Гайтукиева А. и др. Биocenоз и функциональная активность эпителия влагалища при местном лечении аэробного вагинита полижинаксом и тержиданом. Журнал акушерства и женских болезней. 2010. 59(5): 127-135.
 17. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. / Под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 1024с.
 18. Колесникова Л.И., Данусевич И.Н., Курашова Н.А. и др. Особенности перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у женщин с хроническим эндометритом и репродуктивными нарушениями. Фундаментальные исследования. 2013. 9-5: 829-832.
 19. Коршунов Н.М., Володин Н.Н., Ефимов Б.А. и др. Микрoэкология влагалища. Коррекция микрофлоры при вагинальных дисбактериозах: учебное пособие. М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 1999. 80 с.
 20. Кунгурцева Е.А. Закономерности изменений микробиоценозов различных биотопов у женщин с хроническим эндометритом. Автореф. дис. ...канд. биол. наук. Иркутск, 2019. 22с.
 21. Кунгурцева Е.А., Попкова С.М., Лещенко О.Я. Взаимоформирование микрофлоры слизистых оболочек открытых полостей различных биотопов у женщин как важный фактор их репродуктивного здоровья. Вестник РАМН. 2014. 9-10: 27-32.
 22. Липова Е.В., Болдырева М.Н., Чекмарев А.С. Качественный и количественный состав

- условно-патогенных микроорганизмов уретры у мужчин. TERRA MEDICA. 2016. 1-2: 11-16.
23. Липова Е.В., Болдырева М.Н., Трофимов Д.Ю. и др. Урогенитальные инфекции, обусловленные условно-патогенной биотой у женщин репродуктивного возраста (клинико-лабораторная диагностика): пособие для врачей. М., 2009. 30с.
 24. Мотовилова Т.М., Гречканев Г.О., Качалина Т.С. и др. Сравнительная характеристика микрофлоры полости матки и небных миндалин у пациенток с персистирующим эндометритом. Медицинский альманах. 2015. 4(39): 105-107.
 25. Парфенов А.И. Кишечный дисбактериоз. Лечащий врач. 2001. 5(6): 20-25.
 26. Подопригора Г.И., Кафарская Л.И., Байнов Н.А. и др. Бактериальная транслокация из кишечника: микробиологические, иммунологические и патофизиологические аспекты. Вестник РАМН. 2015. 70(6): 640-650.
 27. Попкова С.М., Ракова Е.Б., Храмова Е.Е. и др. Микроэкологические сочетания вагинального и кишечного биотопов у женщин с воспалительными заболеваниями нижнего этажа полового тракта и девочек-подростков с дисфункцией яичников. Бюлл. СО РАМН. 2013. 33(4): 77-83.
 28. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 ноября 2012 г. №572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»
 29. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 октября 2020 г. №1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология».
 30. Прозоровский С.В., Раковская И.В., Вульфович Ю.В. Медицинская микоплазмология. М.: Медицина, 1995. 288с.
 31. Регистр лекарственных средств России (РЛС). Москва, 2020.
 32. Рищук С.В. Дисбиоз влагалища: новый взгляд на проблему. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2016. 15(3): 54-63.
 33. Рищук С.В. Инфекционно-воспалительные заболевания женских половых органов: этиология, принципиальные подходы по диагностике и лечению. TERRA MEDICA. 2015. 4: 4-15.
 34. Рищук С.В. Проблемные вопросы инфектологии: бактериальный вагиноз или урогенитальный анаэробизм? Реакция половых партнёров, лечебная тактика. TERRA MEDICA. 2016. 4: 5-21.
 35. Рищук С.В., Кахиани Е.И., Мирский В.Е. и др. Половые инфекции и репродуктивный потенциал семьи. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2016. 2: 59 с. [Электр. ресурс] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2016-2/Articles/SVR-2016-2.pdf>).
 36. Рищук С.В., Кахиани Е.И., Мирский В.Е. и др. Урогенитальная хламидийная инфекция и репродуктивные нарушения у мужчин. Вопросы урологии и андрологии. 2019. 7(1): 33-48.
 37. Рищук С.В., Кахиани Е.И., Татарова Н.А. и др. Инфекционно- воспалительные заболевания женских половых органов: общие и частные вопросы инфекционного вопроса: учебное пособие для врачей. СПб.: Изд-во ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2016. 60с.
 38. Рищук С.В., Кахиани Е.И., Татарова Н.А. и др. Инфекционно- воспалительные заболевания женских половых органов. Учебно-методическое пособие для студентов. СПб.: Изд-во ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2015. 76с.
 39. Рищук С.В., Малышева А.А. Эндогенная микробиота влагалища и её нарушение. Диагностика и принципы коррекции. TERRA MEDICA. 2014. 2: 9-21.
 40. Рищук С.В., Пунченко О.Е., Малышева А.А. Эндогенная микробиота влагалища и её регуляция. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2013. 4. 30с.

- [Электр. ресурс] (URL: <http://elmag.uran.ru/magazine/Numbers/2013-4/Articles/Rishuksoavt-2013-4.pdf>).
41. Руководство по медицинской микробиологии. Частная медицинская микробиология и этиологическая диагностика инфекций. Книга II. Под ред. Лабинской А.С., Костюковой Н.Н., Ивановой С.М. М.: Изд-во БИНОМ, 2010.
 42. Салтанова, Ж.Е. Хронический тонзиллит и его бактериальные возбудители. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2013. 2: 206-221.
 43. Синчихина С.П., Черникина О.Г., Мамиев О.Б. Современные аспекты бактериального вагиноза. Акушерство и гинекология. 2013. 8: 19-24.
 44. Стернин Ю.И. Избранные вопросы системной энзимотерапии: монография. Под ред. академика РАМН В.И. Мазурова. 2-е изд., испр. и доп. СПб.: ИнформМед, 2013. 116с.
 45. Сухих Г.Т., Прилепская В.Н., Трофимов Д.Ю. и др. Применение метода полимеразной цепной реакции в реальном времени для оценки микробиоценоза урогенитального тракта у женщин (тест Фемофлор®): инструкция медицинской технологии. Москва, 2011. 25с.
 46. Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г., Сарсания С.И. Бактериальный вагиноз – современные представления, комплексное лечение: методические рекомендации для врачей акушеров-гинекологов. Москва, 2005. 26с.
 47. Туровский А.Б., Колбанова И.Г. Хронический тонзиллит – современные представления. Оториноларингология. 2009. 5(49): 16-21.
 48. Феклисова Л.В., Мескина Е.Р., Воропаева Е.А. и др. Микробиоценоз ротоглотки и кишечника у детей, посещающих дошкольные учреждения. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2007. 4: 14-18.
 49. Шефер К., Шпильманн Х., Феттер К. Лекарственная терапия в период беременности и лактации / пер. с нем.; под ред. Б.К. Романова. М.: Логосфера, 2010. 768 с.
 50. Янковский Д.С. Состав и функции микробиоценозов различных биотопов человека. Пробиотики в современной медицине. Здоровье женщины. 2003. 4(16): 145-158.
 51. Actis GC. The gut microbiome. Inflamm Allergy Drug Targets. 2014. 13(4): 217-23.
 52. Altmäe S. Uterine microbiota: a role beyond infection. EMJ Repro Health. 2018. 6(1): 70-75.
 53. Balzan S, de Almeida Quadros C, de Cleve R, Zilberstein B, Cecconello I. Bacterial translocation: overview of mechanisms and clinical impact. J Gastroenterol Hepatol. 2007. 22(4): 464-71.
 54. Benner M., Ferwerda G., Joosten I., van der Molen R.G. How uterine microbiota might be responsible for a receptive, fertile endometrium. Hum Reprod Update. 2018. 24(4): 393-415.
 55. Deitch EA. Gut-origin sepsis: evolution of a concept. Surgeon. 2012. 10(6): 350-356
 56. Hentges, D.J. Human intestinal microflora in health and disease. New York: Academic Press, 1983. 568 p.
 57. Ivanov I.B., Kuzmin M.D., Gritsenko V.A. Microflora of the seminal fluid of healthy men and men suffering from chronic prostatitis syndrome. Int J Androl. 2009. 32(5): 462-467.
 58. Nuriel-Ohayon M, Neuman H, Koren O. Microbial Changes during Pregnancy, Birth, and Infancy. Front Microbiol. 2016. 7: 1031.
 59. Potgieter M., Bester J., Kell D.B., Pretorius E. The dormant blood microbiome in chronic, inflammatory diseases. FEMS Microbiol Rev. 2015. 39(4): 567-591.
 60. Wang L, Llorente C, Hartmann P, Yang AM, Chen P, Schnabl B. Methods to determine intestinal permeability and bacterial translocation during liver disease. J Immunol Methods. 2015. 421: 44-53.
 61. Wiest R, Lawson M, Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. J Hepatol. 2014. 60(1): 197-209.
 62. Wilson M. Microbial inhabitants of humans: their ecology and role in health and diseases. In: Cambridge University Press. 2005.

*Поступила 15.09.2020
Повторно – 27.12.2020*

(Контактная информация:

Ришук Сергей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. С.Н. Давыдова Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова Минздрава России; адрес: Россия, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; тел.: +79112328563; e-mail: s.rishchuk@mail.ru;

Кахиани Екатерина Инвериевна – доктор медицинских наук, профессор, декан педиатрического факультета, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии им. С.Н. Давыдова Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова Минздрава России; адрес: Россия, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; тел.: +79119232300; e-mail: dr.ekaterina@mail.ru)

REFERENCES

1. Obstetrics: national guidance / Ed. by G.M. Savelyeva, G.T. Sukhikh, V.N. Serov, V.E. Radzinsky. 2nd ed., revised and add. Moscow: GEOTAR-Media, 2018. 1088 p.
2. Aslanov B.I., Zueva L.P., Kaftyreva L.A. and other Rational use of bacteriophages in medical and anti-epidemic practice: Federal clinical (methodological) recommendations. Moscow, 2014, 2017. 54 p.
3. Balabanov D.N. Antigenemia in urogenital mycoplasma infections: abstract of thesis. Dis. ... Cand. honey. sciences. Moscow, 2009. 23p.
4. Bondarenko V.M. Translocation mechanisms of bacterial autoflora in the development of endogenous infection. Bulletin of the Orenburg Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. 2013. 3: 21p. [Electr. resource] (URL: [http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2013-3/Articles/BondarenkoVM\(2013-3\).pdf](http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2013-3/Articles/BondarenkoVM(2013-3).pdf))
5. Bondarenko V.M. New horizons of bacteriophage therapy // Bulletin of the Orenburg Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. 2013. No. 4. 13c. [Electr. resource] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2013-4/Articles/Bondarenko-VM-2013-4.pdf>)
6. Bondarenko V.M. The role of opportunistic bacteria in chronic inflammatory processes of various localization. Tver: Triada Publishing House, 2011. 88p.
7. Bondarenko V.M., Bondarenko K.R. Endotoxemia in obstetric and gynecological practice. TERRA MEDICA. 2014. 2: 4-8.
8. Bondarenko K.R. Late obstetric complications associated with gram-negative infections. Pathogenesis, clinical picture, diagnostics, and prevention: author. Dis. ... doctor honey. sciences. Moscow, 2017. 48 p.
9. Bukharin O.V., Valyshev A.V., Gilmudinova F.G., Gritsenko V.A. and other Ecology of human microorganisms. Ekaterinburg: UB RAS, 2006. 490 p.
10. Gynecology: National Guide / Ed. IN AND. Kulakova, I. B. Manukhin, G. M. Savelieva. M.: GEOTAR-Media, 2007. 1072p.
11. Gritsenko V.A., Ivanov Yu.B. The role of persistent properties of microorganisms in the pathogenesis of endogenous bacterial infections. Bulletin of the Ural Medical Academic Science. 2009. 2: 35-39.
12. Gritsenko V.A., Simonov A.A., Konstantinova O.D. et al. Clinical characteristics and microecological status of the intestines and reproductive tract of women with intrauterine pathology before and after hysteroscopy. Ural Medical Journal. 2010. 3: 95-102.
13. Gusak Yu.K., Rishchuk S.V., Tarasov V.N. and other Infectious diseases of the vagina. Search for the optimal solution in their therapy. Defense or attack? (literature review). Bulletin of new medical technologies. 2019. 4: 22-40. [Electr. resource] (URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_39254204_41626565.pdf)
14. Dmitriev G.A., Glazko I.I. Bacterial vaginosis. Moscow: BINOM, 2008. 192 p.
15. Instructions for the use of a set of reagents for the study of microflora of the urogenital tract

- of men by PCR in real time. DNA Technology LLC. Registration certificate No. RZN 2016/4490.
16. Kira EF, Artymuk NV, Gaitukieva A. et al. Biocenosis and functional activity of the vaginal epithelium in local treatment of aerobic vaginitis with Polygynax and Terzhinan. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2010. 59 (5): 127-135.
17. Clinical guidelines. *Obstetrics and gynecology*. 4th ed., Rev. and add. / ed. V.N.Serova, G.T.Sukhikh. M.: GEOTAR-Media, 2014. 1024p.
18. Kolesnikova L.I., Danusevich I.N., Kurashova N.A. and other Features of lipid peroxidation and antioxidant protection in women with chronic endometritis and reproductive disorders. *Basic research*. 2013. 9-5: 829-832.
19. Korshunov N.M., Volodin N.N., Efimov B.A. and other *Microecology of the vagina*. Correction of microflora in vaginal dysbacteriosis: a tutorial. Moscow: VUNMTs MZ RF, 1999. 80p.
20. Kungurtseva E.A. Regularities of changes in microbiocenoses of various biotopes in women with chronic endometritis. *Authoref. Dis. ... Cand. biol. sciences*. Irkutsk, 2019. 22 p.
21. Kungurtseva E.A., Popkova S.M., Leshchenko O.Ya. Mutual formation of microflora of mucous membranes of open cavities of different biotopes in women as an important factor in their reproductive health. *Bulletin of the RAMS*. 2014. 9-10: 27-32.
22. Lipova E.V., Boldyreva M.N., Chekmarev A.S. Qualitative and quantitative composition of opportunistic microorganisms of the urethra in men. *TERRA MEDICA*. 2016. 1-2: 11-16.
23. Lipova EV, Boldyreva MN, Trofimov D. Yu. et al. Urogenital infections caused by opportunistic biota in women of reproductive age (clinical and laboratory diagnostics): a guide for doctors. M., 2009. 30 p.
24. Motovilova T.M., Grechkanov G.O., Kachalina T.S. et al. Comparative characteristics of the microflora of the uterine cavity and palatine tonsils in patients with persistent endometritis. *Medical almanac*. 2015. 4 (39): 105-107.
25. Parfenov A.I. *Intestinal dysbiosis*. Attending doctor. 2001. 5 (6): 20-25.
26. Podoprighora G.I., Kafarskaya L.I., Bainov N.A. et al. Bacterial translocation from the intestine: microbiological, immunological and pathophysiological aspects. *Bulletin of the RAMS*. 2015. 70 (6): 640-650.
27. Popkova S.M., Rakova E.B., Khramova E.E. et al. Microecological combinations of vaginal and intestinal biotopes in women with inflammatory diseases of the lower floor of the genital tract and adolescent girls with ovarian dysfunction. *Bull. SB RAMS*. 2013. 33 (4): 77-83.
28. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of November 1, 2012 No. 572n "On approval of the Procedure for the provision of medical care in the profile of" obstetrics and gynecology "(except for the use of assisted reproductive technologies)"
29. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of October 20, 2020 No. 1130n "On approval of the Procedure for the provision of medical care in the field of obstetrics and gynecology."
30. Prozorovsky S.V., Rakovskaya I.V., Vulfovich Yu.V. *Medical mycoplasmaology*. M.: Medicine, 1995. 288 p.
31. Register of medicines of Russia (RLS). Moscow, 2020.
32. Rischuk S.V. Vaginal dysbiosis: a new perspective on the problem. *Questions of gynecology, obstetrics and perinatology*. 2016. 15 (3): 54-63.
33. Rischuk S.V. Infectious and inflammatory diseases of the female genital organs: etiology, principal approaches to diagnosis and treatment. *TERRA MEDICA*. 2015. 4: 4-15.
34. Rischuk S.V. Problematic issues of infectious diseases: bacterial vaginosis or urogenital anaerobiosis? The reaction of sexual partners, treatment tactics. *TERRA MEDICA*. 2016. 4: 5-21.
35. Rishchuk S.V., Kakhiani E.I., Mirsky V.E. and other Sexual infections and the reproductive potential of the family. *Bulletin of the Orenburg Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences*. 2016. 2: 59p. [Electr. resource] (URL: <http://>

- elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2016-2/Articles/ SVR-2016-2.pdf)
36. Rishchuk S.V., Kakhiani E.I., Mirsky V.E. and other Urogenital chlamydial infection and reproductive disorders in men. Questions of urology and andrology. 2019.7 (1): 33-48.
37. Rishchuk S.V., Kakhiani E.I., Tatarova N.A. and other Infectious and inflammatory diseases of the female genital organs: general and specific issues of the infectious issue: a textbook for doctors. SPb.: Publishing house of FGBOU VO North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, 2016. 60 p.
38. Rishchuk S.V., Kakhiani E.I., Tatarova N.A. and other Infectious and inflammatory diseases of the female genital organs. Study guide for students. SPb.: Publishing house of GBOU VPO SZGMU im. I.I. Mechnikov, 2015. 76s.
39. Rishchuk S.V., Malysheva A.A. Endogenous vaginal microbiota and its disruption. Diagnostic and correction principles. TERRA MEDICA. 2014. 2: 9-21.
40. Rishchuk S.V., Punchenko O.E., Malysheva A.A. Endogenous vaginal microbiota and its regulation. Bulletin of the Orenburg Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. 2013. 4: 30p. [Electr. resource] (URL: <http://elmag.uran.ru/magazine/Numbers/2013-4/Articles/Rishchuksoavt-2013-4.pdf>).
41. Guidelines for Medical Microbiology. Private medical microbiology and etiological diagnosis of infections. Book II. Ed. By Labinskaya A.S., Kostyukova N.N., Ivanova S.M. M.: Publishing house BINOM, 2010.
42. Saltanova, J.E. Chronic tonsillitis and its bacterial pathogens. Kremlin medicine. Clinical Bulletin. 2013.2: 206-221.
43. Sinchikhina S.P., Chernikina O.G., Mamiev O.B. Modern aspects of bacterial vaginosis. Obstetrics and gynecology. 2013. 8: 19-24.
44. Sternin Yu.I. Selected issues of systemic enzyme therapy: monograph. Ed. Academician of the RAMS V.I. Mazurov. 2nd ed., Rev. and add. Saint Petersburg: InformMed, 2013, 116 p.
45. Sukhikh G.T., Prilepskaya V.N., Trofimov D.Yu. and others. Application of the polymerase chain reaction method in real time to assess the microbiocenosis of the urogenital tract in women (Femoflor® test): medical technology instruction. Moscow, 2011. 25s.
46. Tikhomirov A.L., Oleinik Ch.G., Sarsania S.I. Bacterial vaginosis - modern concepts, complex treatment: guidelines for obstetricians and gynecologists. Moscow, 2005. 26 p.
47. Turovsky A.B., Kolbanova I.G. Chronic tonsillitis - modern concepts. Otorhinolaryngology. 2009. 5 (49): 16-21.
48. Feklisova L.V., Meskina E.R., Voropaeva E.A. and other Microbiocenosis of the oropharynx and intestines in children attending preschool institutions. Epidemiology and infectious diseases. 2007. 4: 14-18.
49. Schaefer K., Spielmann H., Fetter K. Drug therapy during pregnancy and lactation / per. with it.; ed. B.K. Romanov. M.: Logosfera, 2010. 768 p.
50. Yankovsky D.S. Composition and functions of microbiocenoses of various human biotopes. Probiotics in modern medicine. Woman's health. 2003. 4 (16): 145-158.
51. Actis GC. The gut microbiome. Inflamm Allergy Drug Targets. 2014. 13(4): 217-23.
52. Altmäe S. Uterine microbiota: a role beyond infection. EMJ Repro Health. 2018. 6(1): 70-75.
53. Balzan S, de Almeida Quadros C, de Cleve R, Zilberstein B, Cecconello I. Bacterial translocation: overview of mechanisms and clinical impact. J Gastroenterol Hepatol. 2007. 22(4): 464-71.
54. Benner M., Ferwerda G., Joosten I., van der Molen R.G. How uterine microbiota might be responsible for a receptive, fertile endometrium. Hum Reprod Update. 2018. 24(4): 393-415.
55. Deitch EA. Gut-origin sepsis: evolution of a concept. Surgeon. 2012. 10(6): 350-356
56. Hentges, D.J. Human intestinal microflora in health and disease. New York: Academic Press, 1983. 568 p.
57. Ivanov I.B., Kuzmin M.D., Gritsenko V.A. Microflora of the seminal fluid of healthy men and men suffering from chronic prostatitis syndrome. Int J Androl. 2009. 32(5): 462-467.
58. Nuriel-Ohayon M, Neuman H, Koren O. Microbial Changes during Pregnancy, Birth, and

- Infancy. Front Microbiol. 2016. 7: 1031.
59. Potgieter M., Bester J., Kell D.B., Pretorius E. The dormant blood microbiome in chronic, inflammatory diseases. FEMS Microbiol Rev. 2015. 39(4): 567-591.
60. Wang L, Llorente C, Hartmann P, Yang AM, Chen P, Schnabl B. Methods to determine intestinal permeability and bacterial translocation during liver disease. J Immunol Methods. 2015. 421: 44-53.
61. Wiest R, Lawson M, Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. J Hepatol. 2014. 60(1): 197-209.
62. Wilson M. Microbial inhabitants of humans: their ecology and role in health and diseases. In: Cambridge University Press. 2005.

Образец ссылки на статью:

Рищук С.В., Кахиани Е.И. Эндогенная инфекция в акушерстве и гинекологии. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2020. 3: 47с. [Электр. ресурс] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2020-3/Articles/SVR-2020-3.pdf>).

DOI: 10.24411/2304-9081-2020-13003