

РУБИНИНА ЭДИТА РУБЕНОВНА

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С
ВАГИНАЛЬНЫМ ДИСБИОЗОМ, СОЧЕТАННЫМ С ХРОНИЧЕСКИМ
ГЕНИТАЛЬНЫМ КАНДИДОЗОМ**

3.1.4. – акушерство и гинекология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Волгоград - 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России)

Научный руководитель:

Куценко Ирина Игоревна - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии

Официальные оппоненты:

Лебеденко Елизавета Юрьевна – заведующий кафедрой «Акушерства и гинекологии №3» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Ростовский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, доцент

Каткова Надежда Юрьевна - заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, доцент

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 2022 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета 21.2.005.04 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации по адресу: 400131 г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1 и на сайте www.volgmed.ru, а с авторефератом - на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ: www.vak.ed.gov.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2022 года.

Ученый секретарь диссертационного совета 21.2.005.04
доктор медицинских наук, профессор

Селихова Марина Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. В современной гинекологической практике прослеживается тенденция увеличения числа заболеваемости инфекционными воспалительными и невоспалительными процессами нижнего отдела гениталий, в частности бактериального вагиноза и генитальной микотической инфекции (по данным мировой статистики, смешанные вульвовагиниты занимают от 24% до 56% в структуре инфекционных поражений влагалища) [Радзинский В.Е., 2008-2019; Анкирская А.С., 2010-2016; Абрамов В.Н., 2018; Прилепская В.Н., 2008-2016; Klomp, J., 2019; Harwich J., 2017, Laxmi U., 2018; Nelson D., 2018]. Существование экосистемы влагалища предполагает наличие нескольких видов микроорганизмов, представляющих его биотоп, при этом формируется своеобразный порочный круг: вагиниты способствуют активации кандидоза, который, в свою очередь, осложняет течение и усложняет лечение вагинита [Кира Е.Ф. 2017; Буданов П.В., 2014; Ших Е.В., 2016; Нау Р., 2019]. Сведения о связи гормональных нарушений, ведущей к неполноценной рецепции, пролиферации вагинального эпителия, в дальнейшем способствующей рецидивированию дисбиотических процессов во влагалище, в свою очередь, дает почву для улучшения результативности лечения и профилактики рецидивов заболевания с помощью поддержания или коррекции гормонального фона пациентки [Сударикова Е.Г., 2015; Мальцева Л.И., 2017; Радзинский В.Е., 2018; Culligan P. et al., 2016]. Таким образом вопросы менеджмента вагинальных дисбиозов на фоне хронического генитального кандидоза, по-прежнему остаются важнейшей и не до конца решенной медицинской и социальной проблемой.

Степень разработанности темы. Проблеме неспецифических инфекционных заболеваний влагалища (НИЗВ) посвящено большое количество исследований. В частности, говорится об изменении этиологической структуры возбудителей вагинальных инфекций, постоянной эволюции микрофлоры с доминированием в патологических процессах условно-патогенных

микроорганизмов (УПМ) [Анكيرская А.С., 2013; Байрамова Г.Р., 2016; Рудакова Е.Б., 2018; Kretschmar M., 2019; Bradshaw C., 2016], которые, принимая участие в различных патологических процессах, часто провоцируют сложности в оценке результатов диагностики и определении терапии [Доброхотова Ю.Э., 2016; Тихомиров А.Л., 2018; Leigh J., 2018; Shama J., 2019]. Несмотря на клинические рекомендации по терапии бактериального вагиноза, некоторые вопросы лечения данной патологии до сих пор не имеют окончательного ответа в связи с противоречивыми результатами исследований, разнонаправленностью влияния вагинальной микрофлоры на репаративные, биохимические и иммунные процессы во влагалище [Олина А.А., 2014; Насырова С.Ф., 2015; Зароченцева Н.В., 2016; Радзинский В.Е., 2017; Livengood C., 2014; Russomano F., 2014; Seresini S., 2017].

Влияние комбинированных оральных контрацептивов (КОК) на состояние вагинального микробиома также является предметом дискуссий, учитывая гормонозависимое состояние вагинальной микрофлоры [Камалова К.А., 2016; Дикке Г.Б., 2019]. При этом, наряду с исследованиями, подтверждающими положительную роль КОК [В.Е. Радзинский, И.М. Ордиянц, 2018; Ящук А.Г., 2016; Naglik J., 2016], есть данные об увеличении частоты кандидоза [Красиков Н.В. и соавт., 2016; Marrazzo J., 2017]. Определение оптимальных диагностических критериев сочетанных бактериально-грибковых вагинальных дисбиозов, разработка патогенетически обоснованной терапии с возможным применением КОК откроет новые возможности оптимизации введения этих пациенток.

Цель исследования – повышение эффективности терапии вагинальных дисбиозов, сочетающихся с хроническим генитальным кандидозом путем разработки алгоритма ведения пациенток с данной патологией.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие **задачи исследования:**

1. провести эпидемиологический анализ неспецифических инфекционных заболеваний влагалища, установить факторы риска дисбиотических процессов во влагалище у взрослого женского населения Краснодарского края;
2. выявить особенности патогенеза нарушений вагинального гомеостаза, способствующие рецидивированию и хронизации патологического процесса, вызванного сочетанными бактериально-кандидозными дисбиозами;
3. установить диагностическую значимость ПЦР-системы «АмплиПрайм® Флороценоз-Бактериальный вагиноз» для определения ДНК *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Lactobacillus spp.* и общего количества бактерий (*Bacteria*) с расчетом трех коэффициентов соотношений;
4. провести сравнительный анализ клинико-микробиологической, цитобиохимической и иммунологической эффективности современных методов терапии сочетанных вагинальных дисбиозов;
5. определить роль комбинированных оральных контрацептивов в поддержании нормального вагинального микробиоценоза;
6. разработать алгоритм ведения пациенток с вагинальными дисбиозами в сочетании с хроническим генитальным кандидозом.

Научная новизна работы. Впервые:

- проведен эпидемиологический анализ неспецифических инфекционных заболеваний влагалища в Краснодарском крае (2015–2020 гг.) с выявлением факторов риска нарушений вагинального микробиоценоза;
- выявлены особенности влагалищного гомеостаза при вагинальных дисбиозах, сочетающихся с хроническим генитальным кандидозом (ВД+ХГК): микробиота; иммунный, оксидативный, цитобиохимический статус;
- доказана высокая диагностическая значимость ПЦР-системы «АмплиПрайм® Флороценоз-Бактериальный вагиноз» для определения ДНК *G. vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Lactobacillus spp.* и общего количества бактерий (*Bacteria*) с

учетом коэффициентов соотношений микрофлоры сопоставимая с комплексом существующих методов диагностики НИЗВ;

- проведено сравнительное клинико-микробиологическое исследование эффективности различных вариантов терапии ВД+ХГК, с включением, кроме стандартной схемы деконтаминационной и контаминационной терапии, иммуномодулирующих препаратов разной направленности, средств, способствующих разрушению биопленки, антиоксидантов. Доказано, что все варианты лечения обладают высокой и сопоставимой клинической и микробиологической эффективностью, но не способствуют снижению рецидивов заболевания;
- установлено, что применение комбинированных оральных контрацептивов (особенно с эстрадиола валератом и диеногестом) у пациенток с ВД+ХГК после этапа деконтаминации и контаминации способствует поддержанию влагалищного нормоценоза и тем самым ведет к снижению рецидивов заболевания в среднем на $88,6 \pm 6,4\%$;
- разработан и внедрен в практику алгоритм ведения пациенток с вагинальными дисбиозами в сочетании с хроническим генитальным кандидозом.

Теоретическая и практическая значимость работы. На основании проведенных исследований сформулирована концепция о роли нарушений локального гомеостаза вульвовагинальной зоны в патогенезе дисбиозов влагалища в сочетании с хроническим кандидозом. Доказана эффективность комбинированных оральных контрацептивов (особенно содержащих эстрадиола валерат и диеногест) в поддержании нормоценоза влагалища.

На основании оценки диагностических методов, а также проведенного сравнительного клинико-микробиологического изучения эффективности лечения вагинальных дисбиозов, сочетающихся с хроническим генитальным кандидозом, и роли комбинированных оральных контрацептивов в поддержании полученного терапевтического эффекта, автором предложен алгоритм ведения пациенток с

данной патологией, позволивший повысить противорецидивную эффективность терапии в 1,6 раза.

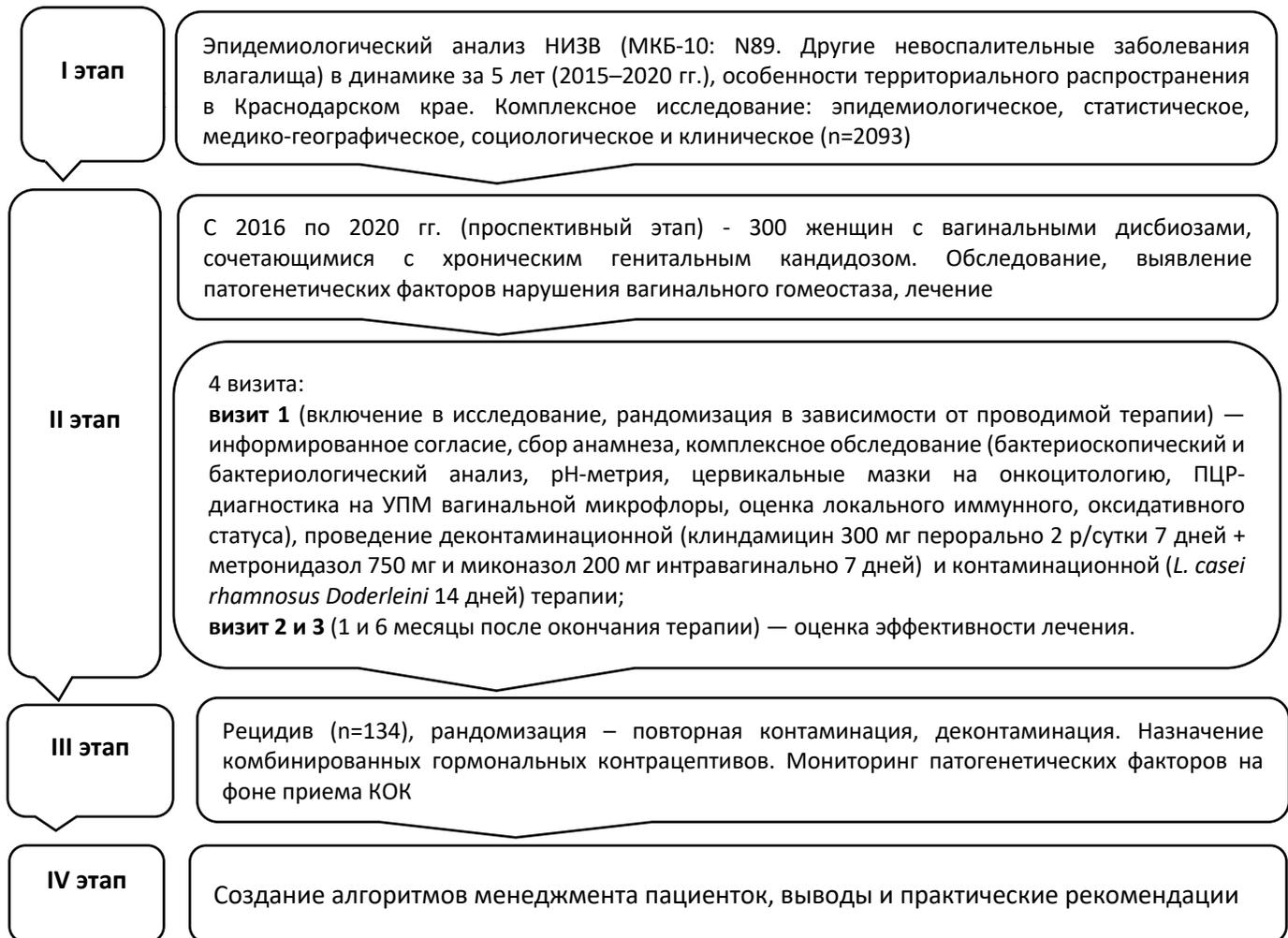
Основные положения, выносимые на защиту

1. При эпидемиологическом анализе в Краснодарском крае за 5 лет зарегистрирован рост в 1,2 раза НИЗВ с преобладанием микст-инфекций. При этом на фоне инфекции (чаще всего анаэробного типа) в $72,3 \pm 9,1\%$ отмечено наличие клинически значимого количества *Candida spp.* Основными факторами нарушений вагинального микробиоценоза являются неправильное пищевое поведение, злоупотребление алкоголем, бесконтрольное применение местных антисептиков (37,3%), курение, нарушения гигиенических норм.
2. При ВД+ХГК отмечается активация цитолитических процессов с изменением биохимического состава вагинального секрета (снижением количества перекиси водорода, молочной кислоты, глюкозы, железа и меди, повышением уровня внутриклеточных ферментов), что приводит к нарушению структуры клеточных мембран, угнетению макрофагального звена локального иммунитета, способствующего Th-1 девиации, интенсификации образования реактивных форм азота и кислорода, которые становятся причиной изменений молекулярных, субклеточных и клеточных гормонозависимых структур вагинального эпителия, что и определяет нарушение гомеостаза и способствует рецидивирующему течению заболевания.
3. Использование иммуномодулирующих, антиоксидантных препаратов, а также лекарственных средств, воздействующих на микробную биопленку на фоне деконтаминационной и контаминационной терапии достоверно увеличивает эффективность лечения и не влияет на количество рецидивов.
4. У пациенток с рецидивами ВД+ХГК, нуждающихся в контрацепции, целесообразно кроме деконтаминационной и контаминационной терапии применение комбинированных оральных контрацептивов (преимущественно с эстрадиола валератом и диеногестом) способствует улучшению

метаболических, пролиферативных и иммунных процессов в вагинальном эпителии, и ведет к поддержанию микробиоценоза влагалища со снижением количества рецидивов в 1,6 раза.

Методология и методы исследования. Представленная работа выполнялась по многоэтапной программе на клинических базах кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ. На первом этапе был проведен ретроспективный эпидемиологический анализ оказания медицинской помощи при НИЗВ в Краснодарском крае за 5 лет. Комплексному анализу подвергнуты сведения о 2093 женщинах.

Схема 1. Дизайн исследования



Рассчитаны показатели: уровень заболеваемости НИЗВ; общая структура заболеваемости НИЗВ и ее уровень в зависимости от места проживания; возрастные показатели заболеваемости; особенности методов терапии (схема 1).

На втором этапе наблюдалось 300 пациенток с ВГ+ХГК (контрольная группа - 30 здоровых женщин). Через 1 и 6 месяцев после терапии проводились бактериоскопический и бактериологический анализ, рН-метрия вагинального содержимого, ПЦР-диагностика на УППМ, цитобиохимическое и иммунологическое исследование. Критерии включения: наличие диагностированного ВГ+ХГК, отсутствие терапии антибактериальными, иммуномодулирующими препаратами в течение последних 6 месяцев, предоставление информированного согласия. Критерии исключения: возраст до 18 и старше 50 лет, пороки развития половых органов, положительные тесты на *M. genitalium*, *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *Trich. vaginalis*, экстрагенитальные или гинекологические заболевания в стадии обострения, женщины, планирующие беременность в период приема лекарственных средств, гиперчувствительность к используемым препаратам.

При лечении, для возможного повышения эффективности терапии в группы были добавлены иммунокорректоры, препараты, разрушающие биопленки с анализом сравнительной эффективности лечения.

Для этого все пациентки методом случайной выборки были разделены на 6 групп: I гр. (n=50) – деконтаминационная терапия (клиндамицин 300 мг перорально 2 раза в сутки в течение 7 дней + препарат, содержащий метронидазол 500 мг + миконазол 200 мг 1 раз/сут. интравагинально 7 дней); II гр. (n=50) - деконтаминационная терапия + препарат, содержащий киназные ингибиторы (глицирризиновая и липотейхоевая кислоты) - 1 раз/сут. интравагинально 10 дней; III гр. (n=50) – деконтаминационная терапия + препарат, содержащий аминодигидрофталазиндиона натрия (ректально 100 мг 1 раз/сут. 10 дней); IV гр. (n=50) – деконтаминационная терапия + комплексный препарат, влияющий на вагинальную биопленку («Кандинорм® Complex Gel») интравагинально 1 раз/сут.

10 дней; V гр. (n=50) – деконтаминационная терапия + препарат, содержащий рекомбинантный интерферон $\alpha 2\beta$ с антиоксидантным воздействием (таурин 0,01 г) (1000000 МЕ №20 интравагинально 2 раза/сут.); VI гр. (n=50) – препарат, содержащий Орнидазол (500 мг) + Неомицина сульфат (65000 МЕ) + Преднизолон (3 мг) + Эконазола нитрат (100 мг) (интравагинально №6 1 раз/сут.). Оценку эффективности лечения проводили на основе динамики следующих показателей: жалоб и оценки своего самочувствия пациентками до лечения, через 5 дней, 1, 6 месяцев после окончания лечения; объективного осмотра; микробиологического исследования. В качестве контаминационной терапии использовали пробиотик, содержащий культуру лактобактерий *L. casei rhamnosus Doderleini* интравагинально 1 капсула в течение 14 дней.

В случае рецидива заболевания пациенткам был проведен повторный курс деконтаминационной и контаминационной терапии. В дальнейшем, в связи с необходимостью контрацепции, большинству пациенток (134 женщины) были назначены комбинированные гормональные контрацептивы. В зависимости от назначаемого препарата КОК они были разделены на три группы: VII гр. (n=45) - четырехфазный КОК с эстрадиола валератом и диеногестом; VIII гр. (n=45) - монофазный КОК с этинилэстрадиолом 30 мкг и диеногестом 2 мг; IX гр. (n=45) - монофазный КОК с этинилэстрадиолом 30 мкг + дроспиреноном 3 мг. Пациентки, отказавшиеся от гормональной контрацепции, были выделены в X группу (n=98). 68 пациенток отказалось от дальнейшего участия в исследовании. Наблюдение велось в течение 1 года – оценивалось наличие рецидива, состояние вагинального микробиоценоза, локальный иммунный и цитобиохимический статус (6 и 12 мес.).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась методом вариационной статистики с использованием пакетов прикладных программ Statistica 6.0 и SPSS 16.0 for Windows с определением непараметрических критериев χ^2 и Фишера (F) с поправкой Йетса по качественным признакам и критерия Манна-

Уитни и Стьюдента (t) для количественных признаков. Различия между исследуемыми группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Соответствие диссертации Паспорту научной специальности.

Диссертационное исследование соответствует п.3 «Исследование эпидемиологии, этиологии, патогенеза гинекологических заболеваний», п.4 «Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний. Оптимизация диспансеризации беременных и гинекологических больных» и п.5 «Экспериментальная и клиническая разработка методов оздоровления женщины в различные периоды жизни, вне и во время беременности и внедрение их в клиническую практику» паспорта специальности 3.1.4 – «акушерство и гинекология».

Личное участие соискателя в получении результатов работы. Автором выполнен анализ амбулаторных карт пациенток со смешанными бактериально-грибковыми вульвовагинальными инфекциями, отбор пациенток для исследования, составление анкет, индивидуальных карт. Результаты клинико-лабораторных показателей по оценке заболеваний вульвовагинальной зоны проанализированы в соответствии с критериями, разработанными аспирантом для формирования базы данных и статистической обработки материалов. Автором лично выполнены забор материала для цитологического, гистологического и цитобиохимического исследования, разработаны прогностические шкалы и алгоритм менеджмента пациенток с ВД+ХГК. Были подготовлены в качестве первого автора доклады, статьи.

Внедрение результатов исследования. Основные результаты проведенных исследований используются в работе женских консультаций Краевого перинатального центра ГБУЗ ККБ №2 (ул. Красных Партизан, д. 6, к. 3), Краевого перинатального центра ГБУЗ ДККБ (Пл. Победы, д. 1), МБУЗ Роддом (ул. Комсомольская, д. 44), что подтверждается актами внедрения. Материалы

диссертации используются в учебном процессе у студентов, клинических ординаторов ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ (ул. Седина, д. 4).

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: 1) клинических конференциях кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ; 2) клинических конференциях Краснодарского краевого перинатального центра; 3) региональных и всероссийских конференциях: V Междисциплинарный форум «Шейка матки и вульвовагинальные болезни. Эстетическая гинекология» (Москва, 2018г.), Междисциплинарная научно-практическая конференция «Современные инновации в здравоохранении» (Краснодар, 2019г.), XII общероссийский семинар «Репродуктивный потенциал России: версии, контраверсии» (Сочи, 2019г.).

Публикации. По материалам диссертации опубликована 11 печатных работ, в том числе 7 из перечня изданий, рекомендованных ВАК РФ (1 из базы SCOPUS).

Объем и структура диссертации. Материалы диссертационной работы изложены на 219 страницах машинописного текста и включают основные главы: введение, обзор литературы, материалы и методы, собственные исследования с обсуждением полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации. Библиографический указатель включает 112 источников: 52 - отечественные и 60 иностранные авторы. Работа иллюстрирована 82 таблицами, 39 рисунками и 2 схемами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты исследования и их обсуждение

I этап исследования. *Эпидемиология неспецифических инфекционных заболеваний влагалища в Краснодарском крае.* Проведенный анализ показал, что заболеваемость воспалительными болезнями женских половых органов составила в среднем за 5 лет $29,6 \pm 1,3$ случая на 1000 взрослого населения, что почти в 2 раза меньше, чем в среднем по РФ ($56,0 \pm 1,4\%$). Наиболее частой инфекционной патологией влагалища является кандидоз (54,9%) и НИЗВ в виде вульвовагинита и

бактериального вагиноза (в сумме 66,7%). Общее число выявленных НИЗВ составило в среднем 2122 ± 56 на 100 тыс. населения, при этом за 5 лет количество женщин с НИЗВ увеличилось в 1,2 раза (116%). Социально-биологический «портрет» пациенток составлен на фоне выборочного ретроспективного анализа 2093 амбулаторных карт консультаций региона. Средний возраст пациенток, живущих в городах края, составил $21,1 \pm 4,3$, а сельских жителей $25,4 \pm 5,7$ лет, наибольшее количество НИЗВ приходится на возраст 17-25 лет (57,7% - городские жители, 56,0% - сельские), в следующие 10 лет (с 26 до 35 лет) происходит снижение количества НИЗВ (до 27,7% в городе и 30,0% на селе). Среднее значение интервала между возрастом менархе и возрастом начала половой жизни у пациенток с НИЗВ - 3,0 (2,0–5,0) лет.

Верификация диагноза НИЗВ проводилась чаще всего на основании жалоб (зуд, жжение - 61,4%, патологические бели - 58,2%), характера выделений и микроскопического исследования вагинального отделяемого ($77,2 \pm 5,4\%$), при этом соблюдение критериев Амсея было в среднем в $42,9 \pm 10,6\%$, а молекулярно-биологические исследования в $13,5 \pm 5,6\%$. Длительность заболевания НИЗВ составляла от 1 года до 12 лет (в среднем $3,6 \pm 2,4$ года), частота рецидивов - $4,1 \pm 1,9$ раз в год. Оценка микробиологического «портрета» пациенток с НИЗВ показала преобладание дисбиозов с микст-инфекцией, сочетающей анаэробную и аэробную флору, часто с кандидиинфекцией ($72,3 \pm 9,1\%$). Наиболее частыми представителями анаэробной микрофлоры являлись *G. vaginalis* ($88,5 \pm 10,3\%$), *Mobiluncus spp.* ($70,8 \pm 8,5\%$) и *Bacteroides spp.* ($49,2 \pm 6,8\%$). Среди аэробов преобладали *Corynebacterium spp.* ($58,3 \pm 7,1\%$), *Staph. epidermidis* ($56,9 \pm 9,4\%$), *Strept. spp.* ($51,7 \pm 6,8\%$), *Enterococcus spp.* ($49,2 \pm 6,1\%$). Наиболее часто в терапии НИЗВ применялись комбинированные препараты, в состав которых входят антибиотик, производное имидазола и антимикотическое средство ($68,8 \pm 21,1\%$). Сравнительное изучение особенностей территориального распределения частоты НИЗВ в условиях каждого из 47 районов края позволило установить 3 уровня заболеваемости НИЗВ:

низкий - 6 районов (до 1500 на 100 тыс. женского населения), умеренный - 16 районов (от 1500 до 2000), высокий - 23 района (от 2000 и выше).

II этап исследования. Проспективный анализ медицинской документации пациенток (n=300) с ВД+ХГК показал, что основными провоцирующими факторами являлись: применение антибактериальных препаратов и местных антисептиков (37,3%), различные изменения пищевого и поведения. Статистически значимых отличий в сексуальном поведении (смена полового партнера (7,7%), наличие нескольких половых партнеров (7,0%)) не выявлено.

Клиническая картина при ВД+ХГК отличалась: преобладание облигатно-анаэробных бактерий приводило к появлению бело-серых (69,4%) выделений, положительному аминотесту и щелочной рН вагинального отделяемого (5,0-6,0) – 48,0%; преобладание факультативно-анаэробных микроорганизмов - гноевидные (20,3%) или сливкообразные (41,4%) бели с воспалительной реакцией слизистой (29,3%), отрицательным аминотестом и щелочной (4,6-5,0) рН (23,3%); доминирование картины кандидоза - серые творожистые (38,3%) или сливкообразные (41,4%) бели, отрицательным аминотестом и кислой (менее 4,0) - 9,7% или слабощелочной (4,6-5,0) рН – 23,3%. УПМ, в основном, была представлена *G. vaginalis* (67,7%), *Mobiluncus spp.* (51,3%) и *Bacteroides spp.* (49,0%). 92,0% пациенток имели умеренный (59,7%) или выраженный (32,3%) дисбиоз (ПЦР). Выраженный дисбиоз в 71,3% случаев был обусловлен доминированием облигатных анаэробов, в то время как при умеренном дисбиозе преобладали факультативные анаэробы. Наиболее чувствительной *Candida spp.* оказалась к миконазолу (95,6±4,1%) и эконазолу (94,7±4,8%). Соотношение «конкурентных» и «слабоконкурирующих» (наиболее часто *L. iners* и *L. vaginalis*) лактобактерий в контрольной группе составило 9,9, а в основной - 0,9.

Оценка состояния вагинального гомеостаза при ВД+ХГК показала изменение клеточного состава вагинальной жидкости с увеличением количества эпителиальных клеток, уменьшение количества перекиси водорода, молочной

кислоты, глюкозы, железа и меди, повышение уровня внутриклеточных ферментов и амилазы), возрастание активности пероксида радикалов, супероксида радикалов и оксида азота, которые становятся факторами, нарушающими структуры клеточных мембран гормонозависимого вагинального эпителия и играют значительную роль в патогенезе данного заболевания. Важное значение в рецидивировании процесса имеет выявленное нами угнетение факторов иммунной защиты с возможной Th-1 девиации иммунного ответа: снижение фагоцитарной активности макрофагов (снижение в 3,1 раза в вагинальном секрете активности неспецифической эстеразы, лизоцима - в 3,4 раза по сравнению с контролем), повышение локальной концентрации TNF- α (в 2,5 раза по сравнению с контролем), лизоцима и IgA в вагинальном секрете, изменением соотношения про- и противовоспалительных цитокинов (активация провоспалительного звена цитокинового каскада с повышением противовоспалительного индекса (соотношение IL6/IL10), который составил 3,4 в основной группе, против 0,9 в группе контроля).

Рис. 1. Динамика нивелирования признаков вульвовагинита в процессе терапии (до лечения во всех группах 100%)



С целью коррекции вышеперечисленных патогенетических факторов пациентки были разделены на 6 групп с различными дополнительными терапевтическими воздействиями. При оценке методов лечения ВД+ХГК выявлено, что наибольшую клиническую эффективность (6 месяцев) показали группы в которых дополнительно применялся рекомбинантный интерферон $\alpha 2\beta$ (V гр.) (средняя эффективность составила $78,3 \pm 4,5\%$) и глицирризиновая с липотейхоевой кислотой (II гр.) - $74,6 \pm 3,5\%$ ($p < 0,05$), остальные группы по критериям клинической эффективности расположились в следующем порядке: IV гр. – $72,7 \pm 4,2\%$; III гр. –

71,3±5,0%; VI гр. – 69,3±4,0%; I гр. – 68,0±5,5% (рис. 1). Необходимо отметить, что, несмотря на разные схемы лечения, разброс клинической эффективности не превышал 5,0±2,5% и длительного (более 6 месяцев) клинического излечения без рецидивов удалось достичь у 22,7% женщин.

Микробиологический контроль излеченности показал, что через 1 месяц после лечения среднее значение рН в группах достигло значений нормы - 4,1±0,7, а положительные аминотесты определены у 4,3% пациенток. Через 6 месяцев среднее рН также не выходило за пределы нормы - 4,2±0,4, а количество положительных аминотестов возросло до 24,0%. При этом различия между группами не были достоверны. Вагинальный клеточный состав влагалища пациенток до лечения имел следующие параметры: количество лейкоцитов (КЛ) – 12,1±4,8, количество эпителиальных клеток (КЭК) – 14,4±2,7, сумма клеток (СК) – 26,5±4,9 и цитологический коэффициент (ЦК) - 0,8±0,1. Наиболее низкой СК и высокой ЦК были во II группе - 8,1±0,6 и 1,5±0,2 соответственно. Через 6 месяцев вновь зарегистрировано повышение СК (5,6±1,4) и уменьшение ЦК (0,9±0,1).

Если до лечения бактериоскопическая оценка состояния микрофлоры влагалища (критерии Hay/Ison) показывала 3 степень (бактериальный вагиноз) у 56,3% и 4 степень (аэробный вагинит) у 34,0% женщин, то через 1 месяц среднее их количество в группах составило: 3,7% - «баквагиноз» и 2,3% – «аэробный вагинит». Наибольшее ($p>0,05$) количество вагинальных мазков, соответствующего понятию «норма» (1 степень) выявлено во II (89,7±3,8%) и V (88,9±3,5%), наименьшее в I (84,1±3,2%) и III (85,4±3,1%) группах. В течение полугодового наблюдения среднее количество мазков, 3-й степени было 17,9%, 4-й - 16,0%. Если до начала лечения во всех группах наличие лактобактерий определялось лишь в 35,3±4,2%, то через 1 месяц после лечения - у 88,6±5,9% пациенток, а через полгода – у 69,5±4,2%. Через 1 и 6 месяцев после лечения количество *G. vaginalis* составило в среднем по группам 7,1±1,2% и 25,6±2,4%; *Mobiluncus spp.* - 7,0±1,2% и 16,8±2,4%; *Bacteroides spp.* – 5,4±1,1% и 13,6±1,2%. Показатель детекции *Candida spp.* через 1 месяц составил

10,2±2,0%, через 6 - 19,3±3,1%. Соотношение «конкурентных» и «слабоконкурирующих» лактобактерий в группах до лечения составляло 0,9, через 1 месяц - 23,4, через 6 месяцев - 3,5.

Интерпретация результатов тестирования ПЦР-РВ-системы «АмплиПрайм® Флороценоз-Бактериальный вагиноз» показало, что КС1 до начала лечения в среднем во всех группах был 0,45 (КС1<0,5 - баквагиноз); КС2 – 1,55, а КС3 – 0,8 (дисбиоз неуточненной этиологии). Через 1 месяц после терапии в группах КС1 в среднем был равен 3,55 (2,9–4,8) (КС1>1 – бактериальный вагиноз не установлен), КС2 – 0,2 (0,1–0,3) (нормальное количество лактобактерий на фоне снижения УПМ), КС3 – 0,8 (0,4-1,0) (преобладание анаэробных микроорганизмов над другой УПМ). Через 6 месяцев среднее КС1 снизился практически во всех группах (кроме III и IV) и составил 1,1 (0,8–1,5). Это показывает, что предлагаемая терапия на месячном сроке была эффективной во всех группах, при наблюдении в течение 6 месяцев выявлено ухудшение микробиологической картины за счет роста, в основном, анаэробной флоры и снижения лактобактерий.

Таким образом, при комплексном анализе микробиологической эффективности у пациенток с ВД+ХГК определено, что через месяц она в среднем составила 89,3±5,2% (по критериям общей микробной обсемененности 91,6±6,1%; критериям Най/Исон – 93,3±4,7%; нивелированию грибов рода *Candida* – 89,2±4,4%; нормализации микрофлоры (ПЦР-РВ) – 86,7±3,9%). Через 6 месяцев эффективность снизилась и составила в среднем 27,5±9,2%, то есть у 72,5% пациенток возникали рецидивы заболевания. Исследования, несмотря на разные схемы лечения, не выявило разницы в эффективности между группами (разброс не превышал 5,1±1,9%).

Сравнительная цитобиохимическая и иммунологическая эффективность терапии пациенток с ВД+ХГК показала, что сигналы пероксидорадикалов (LOO-) на месячном сроке уменьшилась во всех группах в 3,3 раза, супероксидрадикалов (O2-) в 7,5 раз, оксида азота (NO) в 1,9 раз, то есть достигли практически уровня

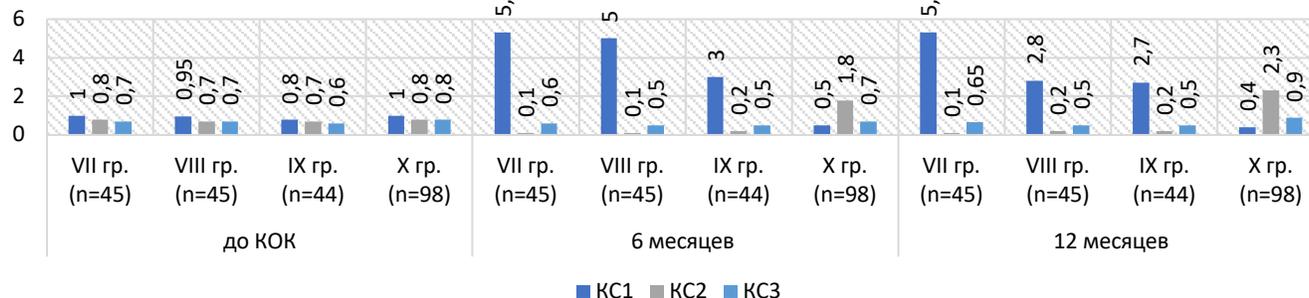
контроля, а через 6 месяцев было выявлено ухудшение, хоть и не достигшее исходного уровня, окислительных процессов во влагалище: LOO- возросли в среднем в 2 раза, O2- в 3 раза, NO в 1,5 раза. Активность лизоцима вагинальной жидкости через 1 месяц после терапии во всех группах достигла значений контроля ($0,72 \pm 0,031$ мкг/л) – повысилась в 3 раза, а концентрация sIgA повысилась в среднем в 5,2 раза; через 6 месяцев выявлено снижение показателей лизоцима вагинального секрета в 2 раза, а концентрация sIgA хоть и не достигла изначальных значений, но снизилась в 2,3 раза. Провоспалительный индекс (ПВИ) вагинального секрета (IL6/IL10) у больных ВД+ХГК составлял 3,4 у.е. (в группе контроля - 0,9 у.е.), через месяц средний ПВИ по группам составил 1,6 у.е. (наиболее низким он зарегистрирован в V – 1,0 и во II группах – 1,3 у.е., наиболее высоким в IV – 2,3 и VI группах – 2,0 у.е.) (достоверная ($p < 0,05$) разница в цифрах ПВИ отмечена лишь для V группы). Таким образом, применение в комплексном лечении женщин с ВД+ХГК иммуномодуляторов и антиоксидантов индуцировало временное повышение противовоспалительных цитокинов вагинального секрета с последующим снижением их концентраций до исходных значений и ниже.

Несмотря на достаточно высокую эффективность терапии ВД+ХГК во всех группах, через 6 месяцев после лечения у 72,5% пациенток был зафиксирован факт рецидивов заболевания, что потребовало проведения повторной деконтаминационной и контаминационной терапии, которая с учетом полученных нами данных, была проведена на фоне использования различных комбинированных оральных контрацептивов ($n=134$). Наибольшую клиническую эффективность (отсутствие рецидивов) показала группа, в которой, кроме стандартной терапии, проводилась контрацепция КОК, содержащим эстрадиола валерат и диеногест (VII гр.) (средняя эффективность - $93,9 \pm 1,1\%$). В VIII-IX гр. эффективность была практически одинаковой - $83,85 \pm 1,1\%$ и $83,9 \pm 1,1\%$, в X группе (без КОК) - $67,3 \pm 1,4\%$ (разница статистически значима - $p < 0,05$).

Микробиологическое исследование показало, что через 12 месяцев приема КОК среднее рН составило $4,0 \pm 0,2$ (VII–IX гр.), в X группе - $4,8 \pm 0,5$. Количество пациенток с положительным аминотестом снизилось до 7,4%, а в VII группе до 2,2% (в X гр. - 29,6%). Клеточная картина вагинальной жидкости имела следующие параметры: СК в VII-IX группах в среднем составил $10,0 \pm 0,3$, ЦК - $1,3 \pm 0,1$, а в X группе СК стал $23,6 \pm 2,4$ (в 2,4 раза выше) и ЦК остался прежним $0,8 \pm 0,1$. Установлены достоверные ($p < 0,05$) различия между VII и VIII-IX группами – СК в VII группе составил $8,3 \pm 1,1$, а в VIII и IX группах в 1,3 раза ниже, при этом ЦК также был выше в 1,5 раза (косвенный признак нормализации пролиферативных процессов в эпителии влагалища). Бактериоскопическая оценка состояния микрофлоры влагалища по критериям Hay/Ison через 12 месяцев после терапии показало, что у принимавших КОК среднее количество мазков, отвечающих понятию «норма», детектировано в 69,6%, а без приема КОК – 53,1% (в 1,3 раза меньше). У пациенток, принимавших КОК по трем группам *G. vaginalis* детектирована в среднем у 4,5% женщин; *Mobiluncus spp.* - 6,0%; *Bacteroides spp.* – 6,0%, при этом в VII группе «ключевых клеток» не выявлено. В X группе *G. vaginalis* выявлена у 21,4% пациенток, *Mobiluncus spp.* - 22,4%, *Bacteroides spp.* - 26,5%. Зафиксированы достоверные различия – положительное воздействие КОК на микрофлору влагалища с уменьшением количества *G. vaginalis* – в 4,7 раза, *Mobiluncus spp.* – 3,7 раза, *Bacteroides spp.* – 4,4 раза ($p < 0,05$). Соотношение «конкурентных» и «слабоконкурирующих» лактобактерий в VII–IX группах составило 17,4, в X группе – 0,3. Показатель *Candida spp.* в VII–IX группах составил 11,9%, в X группе - 23,5%. ПЦР-РВ детекция *G. vaginalis*, *Atopobium vag.*, *Lactobacillus spp.* и *Bacteria* показала следующие результаты: после года применения КОК данные в VII-IX группах были практически идентичны: КС1 – 3,6 (2,7-5,3), КС2 – 0,2 (0,1-0,2) и КС3 – 0,55 (0,5-0,65); в X группе КС1 было 0,4 (в 9 раз меньше, чем в VII-IX группах и не соответствовал понятию нормоценоза), КС2 – 2,3 и КС3 – 0,9 (рис. 2). То есть расчет коэффициентов соотношений ДНК

микроорганизмов у пациенток, принимавших КОК, подтвердил достоверное ($p < 0,05$) улучшение состава вагинальной микробиоты с нормализацией количества лактобактерий и снижением УПМ, достигнутое на этапе стандартной терапии. В X группе зафиксировано низкое КС1 и высокое, соответствующее понятию вагинального дисбиоза, КС2 что предполагает рецидивирование процесса.

Рис. 2. Динамика коэффициентов соотношений ДНК микроорганизмов



Таким образом, при комплексном анализе эффектов КОК у пациенток после лечения ВД+ХГК выявлено, что, с одной стороны, стандартная терапия чаще всего приводит лишь к временной нормализации микробиоценоза влагалища, с другой стороны, КОК за счет влияния на пролиферативные процессы в вагинальном эпителии и улучшения локального иммунного статуса, способствуют снижению рецидивов заболевания в среднем на $88,6 \pm 6,4\%$ (по критериям общей микробной обсемененности эффективность была выше в 2,5 раза; критериям Nay/Ison – в 1,4 раза; изменениям лактобациллярной микрофлоры – $83,0 \pm 2,4\%$; нормализации микрофлоры и коэффициентам соотношений лактобациллярной и УПМ (ПЦР-РВ) – в 9 раз; нивелированию грибов рода *Candida* – в 4 раза).

Анализ оксидативных вагинальных процессов выявил, что в группах женщин, принимавших КОК (VII-IX) интенсивность сигнала LOO- снизилась в 2 раза (в X гр. остался неизменным), O2- снизился в 1,5 раза (в X гр. также остался прежним), NO снизился еще в 1,5 раза (до $0,9 \pm 0,093$) (в X гр. - $5,0 \pm 1,3$). Изучение активности лизоцима показало возрастание его в VII–IX группах в среднем в 2,4 раза (в X гр. снизился в 1,6 раза), рост sIgA в VII–IX группах в 2,5 раза (в X гр. без изменений).

Динамика ПВИ выявила снижение его в 2,7 раза во всех группах: в VII - до 0,50, в VII и VIII - до 0,80 и 0,69 (в X гр. увеличился с 1,88 до 2,21).

Таким образом, при оценке влияния деконтаминационной и контаминационной терапии, а также неконтрацептивных возможностей КОК у пациенток с рецидивами ВД+ХГК выявлено, что стандартная терапия, и лечение с включением различных видов иммуномодулирующих и способствующих ускорению репаративных процессов в тканях препаратов, показывают лишь временное улучшение местных гомеостатических реакций. КОК способствуют поддержанию нормальных показателей локального иммунного статуса, контаминации влагалища нормальной микрофлорой, что в дальнейшем уменьшает количество рецидивов заболевания. Можно предположить, что у пациенток даже с нормальным менструальным циклом, страдающим вагинальными дисбиозами происходят изменения гомеостаза влагалища, приводящие к нарушению рецепторной чувствительности к эстрогенам на уровне вагинального эпителия, которые нивелируются дополнительным поступлением эстрогенов, содержащихся в КОК. Преимущества, способствующие поддержанию нормального вагинального гомеостаза, перед другими КОК показал препарат с эстрадиола валератом. Это вероятно связано с его способностью воздействовать на клетки-мишени суммарно с эндогенным эстриолом, что обеспечивает, совместно с диеногестом (минимальные антиэстрогеновые эффекты), более эффективное воздействие на пролиферативные процессы в вагинальном эпителии с поддержкой нормоценоза и, тем самым, способствует профилактике рецидивов дисбиозов.

Проведенное исследование позволяет сделать следующие **выводы**:

1. В Краснодарском крае за 5 лет (2015-2019 гг.) детектируемое количество неспецифических инфекционных заболеваний влагалища у взрослого женского населения увеличилось в 1,2 раза (116%) с постепенным нивелированием разницы между проживающими в городской и сельской местности (в 2015 г. разница составляла 883 на 100 тыс. женского населения, в 2019 г. – 243), что

свидетельствует об улучшении диагностики данной патологии в районах края. В зону высокого уровня риска заболеваемости НИЗВ (от 2000 и выше на 100 тыс. женского населения) входят 23 из 46 районов региона.

2. При оценке микробиологического «вагинального портрета» пациенток с НИЗВ выявлено преобладание микст-инфекций, сочетающих как анаэробную, так и аэробную микрофлору, часто сопровождающихся кандидозной инфекцией ($72,3 \pm 9,1\%$). Это может привести как к кандидоносительству (в ассоциации с облигатными анаэробами - $69,4 \pm 5,2\%$), так и к активному их вовлечению в инфекционный процесс (чаще в ассоциации с аэробной УПМ - $52,5 \pm 3,8\%$), что препятствует верификации диагноза и выбору адекватной терапии.
3. Среди факторов, способствующих рецидивированию патологического процесса, вызванного смешанными бактериально-кандидозными дисбиозами, наиболее частыми являются применение антибактериальных препаратов и местных антисептиков ($37,3\%$), спермицидов ($19,7\%$) и различные изменения пищевого и алкогольного поведения. Особенности полового поведения женщин (ранний сексуальный дебют, наличие нескольких половых партнеров) не подтвердили достоверность в различиях между здоровыми женщинами и пациентками.
4. Предикторами активации цитолитических процессов, связанных с воздействием на клетки продуктов жизнедеятельности УПМ при ВД+ХГК являются изменения биохимического состава вагинального секрета (уменьшение количества перекиси водорода на $44,5 \pm 3,7\%$, молочной кислоты - $18,0 \pm 1,6\%$, глюкозы - $21,8 \pm 2,1\%$, железа $8,6 \pm 4,1\%$ и меди - $9,8 \pm 7,3\%$, повышение уровня внутриклеточных ферментов – АЛТ на $571 \pm 78,4\%$, АСТ - $304 \pm 41,5\%$ и амилазы на $344 \pm 19,4\%$). Возрастание активности сигналов пероксидрадикалов в 2,3 раза, супероксидрадикалов и оксида азота в 2,1 раза становится фактором, нарушающим структуры клеточных мембран на локальном уровне.
5. Топические дисфункции свидетельствуют о Th-1 девиации локального иммунного ответа при данной патологии, с достоверным снижением

фагоцитарной активности макрофагов, уровня лизоцима и IgA в вагинальном секрете, изменением соотношения про- и противовоспалительных цитокинов влагалища в совокупности с колебаниями активности других компонентов вагинального гомеостаза и определяют рецидивирующее течение заболевания.

6. Стандартизацию и объективность результатов лабораторного обследования пациенток с ВД+ХГК обеспечивает оценка качественного и количественного состава микрофлоры вагинального биотопа, основанная на определении ДНК *Gardnerella vag.*, *Atopobium vag.*, *Lactobacillus spp.* и общего количества бактерий (*Bacteria*) (ПЦР-системы «АмплиПрайм® Флороценоз-Бактериальный вагиноз») с использованием для интерпретации результатов трех оригинальных коэффициентов соотношений.
7. Включение в стандартную схему деконтаминационной и контаминационной терапии ВД+ХГК иммуномодулирующих препаратов разной направленности, средств, способствующих разрушению биопленки, антиоксидантов и др. временно и незначимо повышает эффективность лечения и не способствует снижению в дальнейшем его рецидивов.
8. Одним из неконтрацептивных эффектов комбинированных оральных контрацептивов (особенно четырехфазных с эстрадиола валератом и диеногестом) у пациенток с ВД+ХГК заключается во влиянии на пролиферативные процессы в вагинальном эпителии и нормализации локального иммунного статуса с поддержкой влагалищного нормоценоза и ведет к снижению рецидивов заболевания в среднем на $88,6 \pm 6,4\%$ (по критериям общей микробной обсемененности эффективность была выше в 2,5 раза; критериям Най/Исон – в 1,4 раза; изменениям лактобациллярной микрофлоры – $83,0 \pm 2,4\%$; нормализации микрофлоры и коэффициентам соотношений лактобациллярной и условно-патогенной микрофлоры – в 9 раз; нивелированию грибов рода *Candida* – в 4 раза).

9. Предложенный алгоритм менеджмента пациенток с ВД+ХГК с оценкой преобладающей вагинальной микрофлоры и расчетом трех коэффициентов соотношений УПМ и переходом после деконтаминационной и контаминационной терапии на прием КОК позволяет оптимизировать диагностическую, лечебную и профилактическую составляющие их ведения, и в 1,6 раз снизить количество рецидивов заболевания.

Практические рекомендации

1. Целесообразно внедрение регионального статистического анализа неспецифических инфекционных заболеваний влагалища с составлением индивидуального микробиологического «портрета» каждой пациентки, что позволит регламентировать использование шифров МКБ для каждой формы НИЗВ, систематизирует эпидемиологическую картину распространения данной патологии в зависимости от преобладающей УПМ и повысит достоверность оценки значимости отдельных его форм.
2. Клиническая картина НИЗВ и вагинальных дисбиозов характеризовалась наличием как типичных, так и атипичных признаков, поэтому необходимо проведение расширенного клинико-лабораторного обследования с рН-метрией, микроскопическим (с подсчетом суммы клеток и цитологического коэффициента) и бактериологическим исследованием вагинального секрета, ПЦР-детекцией основных видов УПМ (схема 2).
3. ПЦР детекцию НИЗВ целесообразно проводить путем оценки качественного и количественного состава вагинального биотопа, основанной на определении ДНК *Gardnerella vag.*, *Atopobium vag.*, *Lactobacillus spp.* и общего количества бактерий (*Bacteria*) («АмплиПрайм® Флороценоз-Бактериальный вагиноз») с использованием для интерпретации результатов оригинальных коэффициентов соотношений (КС1, КС2 и КС3): КС1 - отношение концентраций *Lactobacillus spp.* к анаэробам *Gardnerella vag.* и *Atopobium vag.*; КС2 - отношение концентраций *Bacteria* к *Lactobacillus spp.*; КС3 - отношение концентраций

Bacteria к анаэробам, что позволит обеспечить стандартизацию и объективность учета результатов ($KC1 < 0,5$ - соотношения микроорганизмов соответствуют баквагинозу; $KC1 > 1$ - баквагиноза нет; $0,5 \leq KC1 \leq 1$ - промежуточное состояние микрофлоры; $KC2 > 1$ и $KC3 > 2$, любой $KC1$ - дисбиоз неуточненной этиологии).

4. Деконтаминационная и контаминационная терапия проводится согласно принятым в РФ клиническим протоколам, при этом дополнительное назначение иммуномодулирующей, оксидативной, окислительной терапии возможно с учетом экономической целесообразности, предпочтений лечащего врача и индивидуальной переносимости.
5. У пациенток с рецидивами ВД+ХГК, нуждающихся в контрацепции, с целью улучшения метаболических и иммунных процессов в вагинальном эпителии целесообразно кроме деконтаминационной и контаминационной терапии назначение комбинированной оральной контрацепции (преимущественно с эстрадиола валератом и диеногестом) для поддержания нормоценоза влагалища.

Схема 2. Алгоритм ведения пациенток с диагнозом «Вагинальный дисбиоз в сочетании с хроническим генитальным кандидозом».

неспецифическое инфекционное заболевание влагалища

комплексное обследование (жалобы, объективное), микроскопия содержимого влагалища и уретры, рН-метрия, критерии Амселя

количественная ПЦР-детекция ДНК *Gardnerella vag.*, *Atopobium vag.*, *Lactobacillus spp.* и общего количества бактерий (*Bacteria*) (ПЦР-системы «АмплиПрайм® Флороценоз-Бактериальный вагиноз») с использованием для интерпретации результатов трех коэффициентов соотношений

верификация диагноза «Вагинальный дисбиоз в сочетании с хроническим генитальным кандидозом»

назначение комплексной контаминационной (антибактериальная и антимикотическая) и деконтаминационной терапии

при рецидивах ВД+ХГК у пациенток, нуждающихся в контрацепции, целесообразно кроме деконтаминационной и контаминационной терапии назначение комбинированной оральной контрацепции (преимущественно с эстрадиола валератом и диеногестом)

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Работы, опубликованные в изданиях базы SCOPUS

1. **Рубинина, Э.Р.** Неконтрацептивные эффекты комбинированных оральных контрацептивов: возможности коррекции микробиоценоза влагалища / И.И. Куценко, Е.И. Кравцова // Акушерство и гинекология. 2019;7:92-97 <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.7.92-97> (0,52 п.л., личный вклад 75%)

Работы, опубликованные в изданиях, рекомендованных ВАК РФ

2. **Рубинина, Э.Р.** Состояние микроценоза полости матки у пациенток с простыми гиперплазиями эндометрия / И.И. Куценко, И.О.Боровиков, Ю.С. Сафронова // Современные проблемы науки и образования (электронный журнал). 2014;2. ISSN - 2070-7428. URL: www.science-education.ru/116-12277 (0,44 п.л., личный вклад 80%)
3. **Рубинина, Э.Р.** Опыт клинического менеджмента смешанных инфекций урогенитального тракта у женщин / И.О. Боровиков, И.И. Куценко // РМЖ. Мать и Дитя. 2018;1(1):26-32 DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-1-26-32 (0,54 п.л., личный вклад 80%)
4. **Рубинина, Э.Р.** Острый гестационный цистит (особенности терапии) / И.О. Боровиков, И.И. Куценко, С.К. Батмен, Е.Э. Герасименко // РМЖ. Мать и Дитя. 2018;1(2):124-132 DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-2-124-130 (0,54 п.л., личный вклад 80%)
5. **Рубинина, Э.Р.** Преконцепционная подготовка пациенток со смешанным вагинальным дисбиозом / И.И. Куценко, И.О.Боровиков, А.С. Магай, С.К. Батмен // РМЖ. Мать и дитя. 2019;2(2):113-119 DOI: 10.32364/2618-8430-2019-2-2-113-119 (0,60 п.л., личный вклад 80%)
6. **Рубинина, Э.Р.** Бесплодие на фоне хронического эндометрита и вагинального дисбиоза: опыт предимплантационной подготовки / И.И. Куценко, И.О. Боровиков, В.П. Булгакова, Х.И. Горринг // Медицинский Совет. 2020;(3):115-121. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-3-115-121> (0,64 п.л., личный вклад 75%)
7. **Рубинина, Э.Р.** Смешанные неспецифические инфекционные заболевания влагалища: опыт локальной терапии / И.И. Куценко, В.П. Булгакова, Х.И. Горринг // РМЖ. Мать и дитя. 2020; 3(4):221-227. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-221-227 (0,82 п.л., личный вклад 80%)

Работы, опубликованные в других изданиях

8. **Рубинина, Э.Р.** Преконцепционная подготовка пациенток с рецидивирующим генитальным герпесом / И.О. Боровиков // Аллергология и иммунология. 2016;17(4):270 (0,10 п.л., личный вклад 80%)
9. **Рубинина, Э.Р.** Простая гиперплазия эндометрия и состояние микроценоза полости матки / И.И. Куценко, И.О. Боровиков // Вестник муниципального здравоохранения. 2014;31(1):1-7 (0,42 п.л., личный вклад 75%)

10. **Рубинина, Э.Р.** Иммунокорректоры в терапии хронических вульвовагинальных кандидозов / И.И. Куценко, И.О. Боровиков, Х.И. Горринг, Е.Э. Герасименко // International medical journal. 2018;3(32) (1,02 п.л., личный вклад 75%)
11. **Рубинина, Э.Р.** Клинический опыт лечения смешанных форм вагинального дисбиоза на фоне хронического вульвовагинального кандидоза / И.И. Куценко, И.О. Боровиков, А.С. Магай, Е.Э. Герасименко // Главный врач Юга России. 2019;2(66):53-54 (0,62 п.л., личный вклад 65%)

Список сокращений

ВД+ХГК - вагинальный дисбиоз в сочетании с хроническим генитальным кандидозом

КЛ – количество лейкоцитов

КС1, КС2, КС3 - коэффициенты соотношений

КЭК – количество эпителиальных клеток

НИЗВ - неспецифические инфекционные заболевания влагалища

ПВИ - противовоспалительный индекс

ПЦР - полимеразная цепная реакция

СК – сумма клеток

УПМ - условно-патогенные микроорганизмы

ЦК - цитологический коэффициент

IL - интерлейкин