

Дослідження стану мікробіоти піхви у жінок із ризиком і загрозою передчасних пологів

О.В. Лаба, В.І. Пирогова

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Мета дослідження: порівняльне оцінювання стану мікробіоти піхви у жінок із ризиком та загрозою передчасних пологів. **Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 150 вагітних. Критеріями включення до дослідження була наявність факторів ризику передчасних пологів – I група (80 жінок) або загроза передчасних пологів – II група (70 жінок). До контрольної групи увійшли 20 умовно здорових вагітних.

Ультразвукове (трансвагінальне) дослідження та оцінювання стану мікробіоти піхви проводили у 17–21⁺⁶ тижнів гестації у вагітних I групи та під час госпіталізації з підтвердженою загрозою переривання вагітності у 22–35⁺⁶ тижнів у вагітних II групи. Критерієм виключення з дослідження було підтвердження при проведенні тесту Actium Prom передчасного розриву плодових оболонок. Спостереження за вагітними досліджуваної когорти продовжували до завершення вагітності.

Для оцінювання стану мікробіоти піхви використовували визначення рН вмісту піхви, молекулярно-біологічні, бактеріоскопічні методи.

Результати. Вірогідно частіше, ніж у здорових вагітних і вагітних I групи, у пацієток із загрозою передчасних пологів діагностували бактеріальний вагіноз, змішаний вагініт та відповідно була значно меншою частка вагітних, у яких спостерігався 1-й ступінь чистоти піхви.

Частота виявлення анаеробного дисбіозу була найвищою серед вагітних II групи із загрозою передчасних пологів (34,3 %) порівняно із вагітними I групи (21,3 %). Аеробний дисбіоз (аеробний вагініт) діагностовано тільки у вагітних із загрозою передчасних пологів (11,4 %). За наявності дисбіотичних і запальних змін мікробіоти піхви існує високий ризик розвитку передчасних пологів ВШ=2,962 (95% ДІ: 1,32–6,645), при цьому для вагітних групи ризику передчасних пологів він становить – ВШ=8,120 (95% ДІ: 2,149–30,686), а для вагітних із наявною загрозою передчасних пологів – ВШ=10,133 (95% ДІ: 3,149–32,604). *Candida non-albicans* переважно виявляли у пацієток із рецидивами епізодів вульвовагінального кандидозу до вагітності.

Висновки. Одним із факторів ризику спонтанних та загрозливих передчасних пологів є анаеробний та змішаний дисбіоз мікробіоти піхви, що потребує розроблення діагностично-лікувальних заходів для попередження передчасного завершення вагітності.

Ключові слова: передчасні пологи, мікробіота піхви, бактеріальний вагіноз, аеробний вагініт, молекулярно-біологічна діагностика, бактеріоскопія.

Study of the state of the vaginal microbiota in women with risk and threat of preterm birth

O.V. Laba, V.I. Pyrohova

The objective: to compare the state of the vaginal microbiota in women with risk of preterm birth and threat of preterm birth.

Materials and methods. The study involved 150 pregnant women. The inclusion criteria for the study were the presence of risk factors for preterm birth – I group (80 women) or the threat of preterm birth – II group (70 women). The control group consisted of 20 conditionally healthy pregnant women.

Ultrasound (transvaginal) examination and assessment of the state of the vaginal microbiota were carried out at 17-21⁺⁶ weeks of gestation in pregnant women in the I group and during hospitalization with a confirmed threat of pregnancy interruption at 22-35⁺⁶ weeks in pregnant women in the II group. The exclusion criterion was premature rupture of membranes confirmed by the Actium Prom test. Observation of pregnant women of the studied cohort continued until the end of pregnancy.

To assess the state of the vaginal microbiota, the determination of the pH of the vaginal content, molecular biological, and bacterioscopic methods were used.

Results. Bacterial vaginosis and mixed vaginitis were diagnosed in patients with a threat of premature birth significantly more often than in healthy pregnant women and pregnant women in the I group, and, accordingly, there was a much smaller rate of pregnant women with the 1st degree of vaginal cleanliness among the patients with a threat of premature birth.

The frequency of detection of anaerobic dysbiosis was the highest among pregnant women in the II group with the threat of premature birth (34.3 %) compared to the pregnant women in the I group (21.3 %). Aerobic dysbiosis (aerobic vaginitis) was diagnosed only in pregnant women with a threat of premature birth (11.4 %). In the presence of dysbiotic and inflammatory changes in the microbiota of the vagina, there is a high risk of premature birth – OR=2.962 (95% CI: 1.32–6.645), while for pregnant women in the risk group of premature birth it is OR=8.120 (95% CI: 2.149–30.686), and for pregnant women with an existing threat of premature birth – OR=10.133 (95% CI: 3.149–32.604). *Candida non-albicans* was mainly found in the patients with recurrent episodes of vulvovaginal candidiasis before pregnancy.

Conclusions. Anaerobic and mixed dysbiosis of the vaginal microbiota is one of the risk factors for spontaneous and threatening premature births, which requires the development of diagnostic and therapeutic measures to prevent premature termination of pregnancy.

Keywords: preterm labor, vaginal microbiota, bacterial vaginosis, aerobic vaginitis, molecular biological diagnostics, bacterioscopy.

Передчасні пологи (ПП) в етіопатогенетичному відношенні розглядають як клінічний синдром, що характеризується поліетіологічністю, участю плода у патогенезі, різноманітністю клінічної симптоматики, залученням генетичних факторів та факторів навколишнього середовища [2, 9, 10, 24].

Вагінальна екосистема характеризується поліморфною ендogenous мікрофлорою, зміни якої зумовлюють дисбіотичні та запальні процеси пологових шляхів [1]. Низкою досліджень встановлено зв'язок дисбіотичних змін мікробиоти піхви та передчасного розриву плодових оболонок (ПРПО) [11, 17, 27]. Цервіковагінальну інфекцію також пов'язують зі змінами шийки матки та ПРПО [18].

Мікроорганізми, які колонізують піхву, при недостатній кількості лактобактерій виробляють різні протеази, які руйнують колаген, що становить основу сполучної тканини та визначає еластичність плодових оболонок. Ендотоксини мікроорганізмів і прозапальні цитокіни, у свою чергу, стимулюють продукування простагландинів та інших запальних медіаторів, відповідальних за підвищення скоротливої здатності матки. Підвищена активність протеолітичних ферментів призводить до зміни структури плодових оболонок та їхнього передчасного розриву [15].

Як один із факторів ризику розвитку ПП розглядається стан вагінальної мікробиоти, який, за даними низки авторів, впливає на наслідки вагітності [7, 12, 14, 21]. Слід зазначити, що переважна більшість досліджень стосується ПП, які розвиваються на тлі ПРПО, тоді як дослідження взаємозв'язку вагінального дисбіозу та загрози спонтанних ПП нечисленні, а їхні результати суперечливі [22, 24, 25, 27]. У поодиноких дослідженнях продемонстровано, що у жінок, які мали дисбіоз піхви у I триместрі, ризик ПП до 35 тиж вагітності підвищується на 75% [14].

Цервіцит також розглядається як фактор ризику спонтанних ПП без ПРПО. Низкою авторів доведено взаємозв'язок між ПП і безсимптомною бактеріурією та бактеріальним вагінозом, не пролікованим до 20 тиж вагітності; виявлено взаємозв'язок між підвищеним титром умовно-патогенних мікроорганізмів (*Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*) у каналі шийки матки та високою частотою ПП [14, 18, 19, 24].

В Австралії під час проведення досліджень з метою пошуку нових маркерів загрози ПП була ідентифікована специфічна сигнатура вагінальної мікробної ДНК, що містила ДНК *Gardnerella vaginalis* (clad 4), *Lactobacillus iners* та *Ureaplasma parvum* (serovars 3 і 6), прогнозування покращувалося, якщо в алгоритм тесту включали виявлення *Fusobacterium nucleatum*. Кінцевий алгоритм, який назвали *Gardnerella-Lactobacillus-Ureaplasma* (GLU), дозволив ідентифікувати жінок з ризиком спонтанних ПП у терміни менше 37 і 34 тиж гестації. Автори зазначили, що тільки анамнез спонтанних ПП був більш ефективним, ніж GLU-позитивний результат [19]. Можливо, визначення цього маркера дозволить у майбутньому прогнозувати ПП.

Однак дослідження останніх років, зокрема присвячені ролі генітальної мікоплазмозної інфекції, засвідчили, що за поширеності генітального мікоплаз-

мозу 18% частота спонтанних ПП становила 6,8% та відповідно дана генітальна інфекція не була фактором ризику для спонтанних ПП (ВШ=0,66; 95% ДІ: 0,32–1,35) [8]. Генітальний мікоплазмоз був пов'язаний з низьким соціально-економічним статусом ($p=0,0470$), палінням ($p=0,0009$), кількістю статевих партнерів ($p=0,0019$) та бактеріальним вагінозом ($p<0,0001$).

Серед факторів ризику, пов'язаних зі спонтанними ПП, значущими були попередня історія ПП (ВШ=12,06; 95% ДІ 6,21–23,43) та довжина шийки матки менше 2,5 см (ВШ=3,97; 95% ДІ 1,67–9,47) [8].

Незважаючи на численні дослідження, застосування нових технологій та лікарських препаратів, лікування загрозливих ПП залишається недостатньо ефективним [3, 6, 13]. Це вимагає удосконалення і розробки ефективних методів первинної та вторинної профілактики цього синдрому, що визначає актуальність дослідження чинників, щодо участі яких у патогенезі ПП не сформована одностайна думка, а саме – стану мікробиоти піхви у жінок групи ризику та з загрозою передчасних пологів.

Мега дослідження: порівняльне оцінювання стану мікробиоти піхви у жінок із ризиком і загрозою ПП.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні взяли участь 150 вагітних. Критеріями включення до дослідження була наявність факторів ризику ПП – I група (80 жінок) або загроза ПП – II група (70 жінок).

До контрольної групи увійшли 20 умовно здорових вагітних.

Ультразвукове (трансвагінальне) дослідження та оцінювання стану мікробиоти піхви проводили у 17–21⁺⁶ тижнів гестації у вагітних I і контрольної груп та під час госпіталізації з підтвердженою загрозою переривання вагітності у 22–35⁺⁶ тижнів у вагітних II групи. Критерієм виключення з дослідження було підтвердження при проведенні тесту Actium Prom наявності ПРПО.

Для оцінювання стану мікробиоти піхви використовували визначення рН вагінального вмісту, молекулярно-біологічні, бактеріоскопічні методи; рН-метрію вагінального середовища проводили з використанням індикаторних тест-смужок СІТОЛАВ-рН. Дослідження стану мікробиоти піхви проводили методом ПЛР з детекцією результату у режимі реального часу з кількісним оцінюванням загальної бактеріальної маси, різних груп умовно-патогенних збудників і лактофлори (Флороценоз, 18 показників).

Дослідження передбачало виявлення ДНК *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis* (якісне), кількісну детекцію з типуванням ДНК *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis/tropicalis*, кількісну детекцію ДНК *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*, *Mycoplasma hominis* з паралельним кількісним типуванням ДНК *Lactobacillus* spp, *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp.

Нормобіоценоз піхви трактували відповідно до інструкції фірми-виробника: загальна бактеріальна маса – 10^6 – 10^8 ; *Lactobacillus* – 10^6 – 10^8 , аеробні й анаеробні

Результати бактеріоскопічного дослідження піхвових виділень та оцінка критеріїв Amsel у жінок досліджуваної когорти, абс. число (%)

Результати бактеріоскопії мазків з піхви	Група вагітних		
	I, n=80	II, n=70	K, n=20
I ступінь чистоти	46 (57,5) p>0,05	20 (28,6) p _{1,2} <0,01	14 (70,0)
II ступінь чистоти	10 (21,3) p>0,05	16 (22,9) p _{1,2} >0,05	3 (15,0)
Бактеріальний вагіноз	15 (18,8) p>0,05	22 (31,4) p _{1,2} <0,05	2 (10,0)
Змішаний вагініт	2 (2,5)	6 (8,6) p ₂ <0,05	–
Вульвовагінальний кандидоз	7 (8,8) p>0,05	8 (11,4) p _{1,2} >0,05	1 (5,0)

Примітки: p – достовірність відмінностей між I групою і контрольною групою; p_{1,2} – достовірність відмінностей між II групою і контрольною групою; p₂ – достовірність відмінностей між I і II групами.

умовно-патогенні мікроорганізми в абсолютній кількості менше 10⁴ GE/мл (0,1–1%), *M. genitalium*, *U. parvum*, гриби роду *Candida* відсутні або їх менше 10⁴ GE/мл. При перевищенні зазначених показників стан мікробіоти піхви розцінювали як аеробний, анаеробний або змішаний дисбіоз (у поєднанні з дріжджовими грибами роду *Candida*) залежно від переважаючих мікроорганізмів [5, 16, 20, 23, 26].

Для бактеріоскопічного дослідження виділень з піхви матеріал отримували із заднього та бокового склепіння з фарбуванням за Грамом і Романовським–Гімзою. При мікроскопічному дослідженні мазка визначали кількість лейкоцитів, епітеліальних клітин, характер мікрофлори (лактобактерії, палички, коки, «ключові клітини», *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Candida* spp.) у полі зору.

Бактеріальний вагіноз діагностували також за критеріями Amsel (R. Amsel et al., 1983): ясні гомогенні, біло-сірі з неприємним запахом виділення з піхви; рН виділень із піхви більше 4,5; позитивний амінотест (whiff test); виявлення «ключових клітин» у мазку з піхви. Діагноз вважали підтвердженим за наявності трьох з чотирьох ознак [4, 6]. Спостереження за вагітними досліджуваної когорти продовжували до завершення вагітності.

Статистичне оброблення результатів проводили з використанням стандартних програм Microsoft Excel 7.0 та «Statistica 6.0».

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік пацієнток становив 28,4±3,5 року. Вірогідна різниця за віком, анамнезом життя, соціальним статусом, соматичною патологією між сформованими групами була відсутня (p>0,05).

Бактеріоскопічне дослідження мазків з піхви та діагностика бактеріального вагінозу за критеріями Amsel у жінок сформованої досліджуваної когорти засвідчили, що у вагітних групи контролю переважали I (14; 70,0%) та II (3; 15,0%) ступені чистоти піхви. У 2 (10,0%) вагітних групи контролю було діагностовано бактеріальний вагіноз за відсутності будь яких скарг (табл. 1).

Інша картина спостерігалася при бактеріоскопічному дослідженні вагінальних мазків вагітних I і II груп. Вірогідно частіше, ніж у здорових вагітних і вагітних I групи, у пацієнток із загрозою ПП (II група) діагностували бактеріальний вагіноз (22; 31,4%) (p_{1,2}<0,05), змішаний вагініт (6; 8,6%) (p₂<0,05) та відповідно була значно меншою частка вагітних, у яких спостерігався I ступінь чистоти піхви (20; 26,6%) (p_{1,2}<0,01) (див. табл. 1). У вагінальних мазках, за якими був верифікований змішаний вагініт, виявляли ознаки запального процесу – більше 50 лейкоцитів у полі зору, велика кількість епітеліальних клітин, значна кількість грампозитивних і грамнегативних коків і паличок за наявності поодиноких лактобактерій.

Не було виявлено вірогідних відмінностей у частоті розвитку вульвовагінального кандидозу у вагітних сформованих груп, однак слід відзначити, що його частота все таки була вищою у пацієнток із загрозою ПП (див. табл. 1).

Як продемонстрували подальші дослідження, більш інформативним для оцінювання стану мікробіоти піхви та відповідно обґрунтування лікувально-профілактичних заходів є використання молекулярно-біологічних методів, зокрема ПЛР з детекцією результатів у режимі реального часу.

Молекулярно-біологічний аналіз засвідчив, що найнижча частота нормоценозу піхви спостерігалася у вагітних із загрозою ПП (табл. 2).

Водночас необхідно відзначити, що проміжний стан мікробіоти піхви достатньо часто виявляли як у пацієнток із групи ризику ПП, так і з загрозою ПП (13,8% і 18,6% відповідно), що за умови відсутності профілактичних заходів могло перейти у стан дисбіозу.

Частота виявлення анаеробного дисбіозу була найвищою серед вагітних із загрозою ПП (34,3%) порівняно із вагітними I групи (21,3%) (p<0,05) (див. табл. 2).

Надзвичайно важливим є виявлення аеробного дисбіозу (аеробний вагініт) тільки у вагітних із загрозою передчасних пологів (11,4%), що свідчить про наявність запального процесу, який може ініціювати розвиток пологової діяльності.

Стан мікробіоти піхви у жінок досліджуваної когорти за даними ПЛР, абс. число (%)

Стан мікробіоти піхви за даними ПЛР	Група вагітних		
	I, n=80	II, n=70	K, n=20
Нормоценоз	43 (53,8) p<0,05	17 (24,3) p _{1,2} <0,01	15 (75,0)
Проміжний стан мікробіоти	11 (13,7) p>0,05	13 (18,6) p _{1,2} >0,05	1 (5,0)
Анаеробний дисбіоз (БВ)	17 (21,3) p>0,05	24 (34,3) p _{1,2} <0,05	2 (10,0)
Аеробний дисбіоз	–	8 (11,4)	–
Вульвовагінальний кандидоз	9 (11,3) p>0,05	8 (11,4) p _{1,2} >0,05	2 (10,0)

Примітки: p – достовірність відмінностей між I групою і контрольною групою; p₁ – достовірність відмінностей між II групою і контрольною групою; p₂ – достовірність відмінностей між I і II групами; БВ – бактеріальний вагіноз.

Вульвовагінальний кандидоз практично з однаковою частотою виявляли як у групі контролю, як у вагітних груп ризику ПП і загрози ПП (див. табл. 2). Однак типування грибів *Candida* засвідчило, що достатньо часто у I і II групах виявляють гриби *Candida non-albicans* (табл. 3). Зіставлення отриманих мікробіологічних даних з анамнезом патології нижніх відділів генітального тракту у вагітних досліджуваної когорти продемонструвало, що *Candida non-albicans* переважно виявляють у пацієнок з рецидивами епізодів вульвовагінального кандидозу до вагітності.

Привертало на себе увагу, що у 2 (2,9%) випадках у вагітних із загрозою ПП та обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом (безпліддя, ранні мимовільні викидні) було виявлено ДНК *Chlamydia trachomatis*, а в 1 (1,4%) випадку – *Mycoplasma genitalium* (див. табл. 3). При цьому дане обстеження у цих пацієнок раніше не проводили. Це підкреслює важливість

тестування вагітних груп ризику на інфекції, що передаються статевим шляхом (ПСПШ), для проведення відповідного лікування до настання вагітності [23, 26].

У разі виявлення ПСПШ і запальних змін пологових шляхів проводили відповідну етіотропну терапію.

Наступним етапом дослідження було визначення кореляції виявлених змін мікробіоти піхви з наслідками вагітності, які простежувались від моменту включення пацієнок у дослідження до пологів.

Так, загроза ПП розвинулась у 23 (28,8%) вагітних I групи, ПРПО у терміні 22–28 тиж гестації – у 5 (6,3%) (табл. 4). Передчасними пологами у I групі завершилась вагітність у 12 (15,0%) випадках, однак тільки 7 (8,75%) були спонтанними ПП (див. табл. 4).

У всіх (100%) вагітних II групи при включенні у дослідження було діагностовано загрозу ПП, у зв'язку з чим пацієнтки отримували терапію, спрямовану на купірування пологової діяльності та пролонгацію вагіт-

Таблиця 3

Якісний склад мікробіоти піхви у жінок досліджуваної когорти за даними ПЛР, абс. число (%)

Стан мікробіоти піхви за даними ПЛР	Група вагітних		
	I, n=80	II, n=70	K, n=20
<i>Lactobacillus</i> ≥ 10 ⁶⁻⁸ ГЕ/мл	43 (53,8)	7 (10,0)	15 (75,0)
<i>Lactobacillus</i> ≥ 10 ⁵⁻⁶ КУО/мл	11 (13,7)	23 (32,9)	3 (15,0)
<i>Lactobacillus</i> < 10 ⁴ КУО/мл	26 (32,5)	24 (34,3)	2 (10,0)
<i>Chlamydia trachomatis</i>	–	2 (2,9)	–
<i>Mycoplasma genitalium</i>	–	1 (1,4)	–
<i>Staphylococcus</i> spp. ≥ 10 ⁴ ГЕ/мл	–	7 (10,0)	–
<i>Streptococcus</i> spp. ≥ 10 ⁴ ГЕ/мл	–	8 (11,4)	–
<i>Enterobacteriaceae</i> ≥ 10 ⁴ ГЕ/мл	–	8 (11,4)	–
<i>Gardnerella vaginalis</i> ≥ 10 ⁴ ГЕ/мл	17 (21,3)	24 (34,3)	2 (10,0)
<i>Ureaplasma urealyticum</i> ≥ 10 ⁴ ГЕ/мл	10 (12,5)	6 (8,6)	–
<i>Ureaplasma parvum</i> ≥ 10 ⁴ ГЕ/мл	8 (10,0)	13 (18,6)	–
<i>Mycoplasma hominis</i> ≥ 10 ⁴ ГЕ/мл	5 (6,3)	7 (10,0)	–
<i>Atopobium vaginae</i> ≥ 10 ⁴ ГЕ/мл	17 (21,3)	24 (34,3)	2 (10,0)
<i>Candida albicans</i> ≥ 10 ³ ГЕ/мл	5 (6,3)	5 (7,1)	2 (10,0)
<i>Candida non-albicans</i> ≥ 10 ³ ГЕ/мл	4 (5,0)	3 (4,3)	–

Наслідки вагітності у жінок досліджуваної когорти, абс. число (%)

Наслідки вагітності	Група вагітних		
	I, n=80	II, n=70	K, n=20
Загроза передчасних пологів	23 (28,8)	70 (100,0)	–
Передчасний розрив плодових оболонок	5 (6,3)	16 (22,9) $p_{1,2} < 0,05$	1 (5,0)
Передчасні (спонтанні) пологи до 28 тиж гестації	2 (2,5)	9 (12,9) $p_2 < 0,05$	–
Передчасні (спонтанні) пологи у 29–37 тиж гестації	5 (6,3)	7 (10,0)	1 (5,0)
Передчасні пологи за медичними показаннями	5 (6,3)	6 (8,6)	–
Термінові пологи	68 (85,0)	48 (68,6) $p_{1,2} < 0,05$	19 (95,0)

Примітки: p – достовірність відмінностей між I групою і контрольною групою; p_1 – достовірність відмінностей між II групою і контрольною групою; p_2 – достовірність відмінностей між I і II групами.

ності. Однак у 16 (22,9%) жінок вагітність ускладнилась ПРПО, ПП вагітність завершилась у 22 (31,4%) випадках, з них у 6 (8,6%) випадках – за медичними показаннями (див. табл. 4).

Проведені дослідження свідчать про високий ризик розвитку ПП за наявності дисбіотичних і запальних змін мікробіоти піхви – ВШ=2,962 (95% ДІ: 1,32–6,645), при цьому для вагітних групи ризику ПП – ВШ=8,120 (95% ДІ: 2,149–30,686) при ВШ=10,133 (95% ДІ: 3,149–32,604) у вагітних із діагностованою загрозою ПП.

Отже, одним із факторів ризику розвитку спонтанних передчасних та загрозливих ПП є зміни стану мікробіоти піхви, що потребує розроблення діагностично-лікувальних заходів для попередження передчасного завершення вагітності і зниження частоти акушерських і перинатальних ускладнень.

ВИСНОВКИ

1. За наявності дисбіотичних і запальних змін мікробіоти піхви існує високий ризик розвитку передчасних пологів (ПП) – ВШ=2,962 (95% ДІ: 1,32–6,645), при цьому для вагітних групи ризику передчасних пологів він становить ВШ=8,120 (95% ДІ: 2,149–30,686), а для вагітних із наявною загрозою ПП – ВШ=10,133 (95% ДІ: 3,149–32,604).

2. *Candida non-albicans* переважно виявляють у пацієнток з рецидивами епізодів вульвовагінального кандидозу до вагітності.

3. Одним із факторів ризику спонтанних та загрозливих ПП є анаеробний та змішаний дисбіоз мікробіоти піхви, що потребує розроблення діагностично-лікувальних заходів для попередження передчасного завершення вагітності.

Відомості про авторів

Лаба Оксана Володимирівна – асистент кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; тел.: (097) 306-13-87. E-mail: labaoksanav@ukr.net
ORCID: 0000-0002-1237-796X

Пирогова Віра Іванівна – д-р мед. наук, проф., завідувачка кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; тел.: (050) 581-94-48. E-mail: vira.pyrohova@gmail.com
ORCID: 0000-0002-1205-6365

Information about authors

Laba Oksana V. – Assistant of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology Faculty of postgraduate education Danylo Halytsky Lviv National Medical University; tel.: (097) 306-13-87. E-mail: labaoksanav@ukr.net
ORCID: 0000-0002-1237-796X

Pyrohova Vira I. – Doctor of Medical Science, Professor, Head of the department of obstetrics, gynecology and perinatology Faculty of postgraduate education Danylo Halytsky Lviv National Medical University; tel.: (050) 581-94-48. E-mail: vira.pyrohova@gmail.com
ORCID: 0000-0002-1205-6365

ПОСИЛАННЯ

- Benyuk VA, Shcherba EA. Mikroekosystema pikhy u zhinkov reproduktyvnoho viku i metody yiyi korektsiyi. Zdorove zhenshchyny. 2017;8:44-50.
- Dyak KV, Yuzko OM. Prychynni faktory peredchasykh polohiv (novyy pohlyad na problemu). Neonatol, khirurhiya ta perynatal med. 2017;VII,1(23):62-8.
- Kravchenko OV. Suchasni pidkhody do korektsiyi mikrobiotyzu pikhy na etapi prekontseptsiynoi pidhotovky. Reprod Endokrynol. 2017;6:26-8.
- Nahorna VF, Hryshchenko NF, Moskalenko TYA. Osoblyvosti diagnostyky ta likuvannya bakterialnoho vahinozu u vahitnykh. Aktualni pytannya PAH. 2016;2:84-6.
- Nahorna VF, Moskalenko TYA, Hryshchenko AA. RivenrN – intehralny pokaznyk stanu zdorovya statevoyi systemy zhinky. Med aspekty zdorovya semy. 2015;6(92):16-20.
- Nitsovych IR, Semenyak AV. Osoblyvosti perebihu ta likuvannya bakterialnoho vahinozu u vahitnykh. Neonatol, khirurhiya ta perynatal med. 2016;6(3):61-4. doi: 10.24061/2413-4260.VI.3.21.2016.10.
- Nochvina OA. Rol mikrobiotsenozu pikhy v henezi nevnoshuvannya vahitnosti. Reprod Endokrynol. 2019;1(45):22-7.
- Alinezhad S, Bakhshandehnosrat S, Baniaghil AS, Livani S, Bazouri M, Ghaemi EA. The Role of Genital Mycoplasmas in Preterm Labor. J Reprod Infertil. 2022;23(2):114-9. doi: 10.18502/jri.v23i2.8996.

9. Arora CP, Kacerovsky M, Zinner B, Ertl T, Ceausu I, Rusnak I, et al. Disparities and relative risk ratio of preterm birth in six Central and Eastern European centers. *Croat Med J*. 2015;56(2):119-27. doi: 10.3325/cmj.2015.56.119.
10. Benoist G. Prediction of preterm delivery in symptomatic women (preterm labor). *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*; 2016;45(10):1346-63. doi: 10.1016/j.jgyn.2016.09.025.
11. Brown RG, Marchesi JR, Lee YS, Smith A, Lehne B, Kindinger LM, et al. Vaginal dysbiosis increases risk of preterm fetal membrane rupture, neonatal sepsis and is exacerbated by erythromycin. *BMC Med*. 2018;16(1):9. doi: 10.1186/s12916-017-0999-x.
12. Di Fabrizio L, Giardina I, Cetin I, Di Tommaso M, Ciavattini A, Locci M, et al. New methods for preterm birth prediction: the PAMG-1 test. *Minerva Ginecol*. 2018;70(5):635-40. doi: 10.23736/S0026-4784.18.04243-0.
13. Di Renzo GC, Cabero RL, Facchinetti F, Helmer H, Hubinont C, et al. Preterm Labor and Birth Management: Recommendations from the European Association of Perinatal Medicine. *J Maternal-Fetal Neonatal Med*. 2017;30(17):2011-30. doi: 10.1080/14767058.2017.1323860.
14. Fettweis J, Serrano MG, Brooks JP, Edwards DJ, Girerd PH, Hardik I, et al. The vaginal microbiome and preterm birth. *Nature Medicine*. 2019;25:1012-21. doi: 10.1038/s41591-019-0450-2.
15. Gilman-Sachs A, Dambaeva S, Salazar Garcia MD, Hussein Y, Kwak-Kim J, Beaman K. Inflammation induced preterm labor and birth. *J Reprod Immunol*. 2018;129:53-8. doi: 10.1016/j.jri.2018.06.029.
16. Kaambo E, Africa CWJ. The Threat of Aerobic Vaginitis to Pregnancy and Neonatal Morbidity. *African J Reproductive health*. 2017;32(2):109-18.
17. Keelan JA, Payne MS. Vaginal microbiota during pregnancy: Pathways of risk of preterm delivery in the absence of intrauterine infection? *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112(47):6414. doi: 10.1073/pnas.1517346112.
18. Orazmuradov AA, Kostin IN, Khamoshina MB, Apresyan SV, Konnon SRD, Gavrilova AA, et al. The relationship between morphological and functional features of preterm placentas and the results of bacteriological examination of the discharge from the cervical canal of women with preterm birth. *Internat. J Biomedicine*. 2019;9(4):313-9. doi: 10.21103/Article9(4)_OA8.
19. Payne MS, Newnham JP, Doherty DA, Furfaro LL, Pental N L, Loh DE, et al. A specific bacterial DNA signature in the vagina of Australian women in midpregnancy predicts high risk of spontaneous preterm birth (the Predict1000 study). *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224(2):206.e1-206.e23. doi: 10.1016/j.ajog.2020.08.034.
20. Qi W, Li H, Wang C, Li H, Zhang B, Dong M, et al. Recent Advances in Presentation, Diagnosis and Treatment for Mixed Vaginitis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:759795. doi: 10.3389/fcimb.2021.759795.
21. Redelinghuys MJ, Ehlers MM, Dreyer AW, Kock MM. Normal flora and bacterial vaginosis in pregnancy: an overview. *Crit Rev Microbiol*. 2016;42(3):352-63. doi: 10.3109/1040841X.2014.954522.
22. Romero R, Hassan SS, Gajer P, Tarca AL, Fadrosch DW, Bieda J, et al. The vaginal microbiota of pregnant women who subsequently have spontaneous preterm labor and delivery and those with a normal delivery at term. *Microbiome*. 2014;2:18. doi: 10.1186/2049-2618-2-18.
23. Sherrard J, Wilson J, Donders G, Mendling W, Jensen JS. European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI), World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Intern J STD & AIDS*. 2018;29(13):1258-72. doi: 10.1177/0956462418785451.
24. Shimaoka M, Yo Y, Doh K, Kotani Y, Suzuki A, Tsuji I, et al. Association between preterm delivery and bacterial vaginosis with or without treatment. *Sci Rep*. 2019;9(1):509. doi: 10.1038/s41598-018-36964-2.
25. Smith SB, Ravel J. The vaginal microbiota, host defence and reproductive physiology. *J Physiol*. 2017;595(2):451-63. doi: 10.1113/JP271694.
26. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep* 2021;70(No. RR-4):1-187. doi: 10.15585/mmwr.r7004a1external icon.
27. Yalew GT, Muthupandian S, Hagos K, Negash L, Venkatraman G, Hagos YM, et al. Prevalence of bacterial vaginosis and aerobic vaginitis and their associated risk factors among pregnant women from northern Ethiopia: A cross-sectional study. *PLoS ONE*. 2022;17(2):e0262692. doi: 10.1371/journal.pone.0262692.

Стаття надійшла до редакції 01.06.2022. – Дата першого рішення 07.06.2022. – Стаття подана до друку 12.07.2022