

Оцінка ефективності корекції дисбіозу піхви з використанням вагінального пребіотичного комплексу у жінок із чинниками ризику спонтанних передчасних пологів

В.І. Пирогова, О.В. Лаба

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Дисбіотичні зміни у мікробній екосистемі нижніх статевих шляхів є факторами ризику спонтанних абортів, спонтанних передчасних пологів, внутрішньоамніотичної інфекції, післяпологового ендометриту та несприятливих перинатальних наслідків. Однак погляди на доцільність антимікробної терапії у жінок з бактеріальним вагінозом та передчасними пологами в анамнезі суперечливі, а дискусії та пошуки ефективного методу лікування продовжуються.

Лікування дисбіозів мікробіоти піхви потребує комплексного підходу, спрямованого не тільки на усунення патогенів, але й на відновлення нормального стану вагінального біотопу.

Мета дослідження: оцінювання ефективності корекції дисбіотичних порушень мікробіоти піхви у жінок із чинниками ризику передчасних пологів у разі застосування пребіотичної топічної терапії.

Матеріали та методи. У досліджувану когорту включено 105 жінок з чинниками ризику передчасних пологів. До I групи увійшли 38 жінок на етапі планування вагітності, до II групи – 39 вагітних, до III групи – 28 вагітних з моменту звернення до жіночої консультації для спостереження за перебігом вагітності. До контрольної групи включено 20 умовно здорових вагітних в аналогічні терміни гестації.

Пацієнтки I та II груп за виявлення бактеріального вагінозу (БВ), вульвовагінального кандидозу або аеробного вагініту отримували етіотропну топічну терапію відповідно до рекомендацій Центру контролю за захворюваністю та профілактикою та Міжнародної спілки з боротьби з інфекціями, що передаються статевим шляхом.

У разі діагностування БВ призначали кліндаміцин крем (2 %) один раз на добу протягом 7 днів; аеробного вагініту – вагінальні таблетки, що містять деквалінію хлорид 10 мг, протягом 6 днів; кандидозного вагініту – фентиконазол 600 мг в одній вагінальній капсулі одноразово з наступним топічним застосуванням пребіотичного комплексу, який містить олігосахарид, гіалуронат натрію, ксиліт, вітаміни, лактозу, протягом 10 днів. Для підтримання балансу рН і нормоценозу піхви у подальшому призначали одну вагінальну капсулу пребіотичного комплексу на тиждень до 22-го тижня гестації. Вагітні III групи за наявності аналогічних показань отримували тільки класичну протимікробну терапію антибіотиками та/або протигрибковими препаратами.

Оцінювання стану мікробіоти піхви проводили під час включення до дослідження та у 17–19 тиж гестації з визначенням рН вмісту піхви та використанням молекулярно-біологічних, бактеріоскопічних методів.

Результати. Ефективність терапії БВ та змішаного вагініту у всіх групах була високою, частота виявлення БВ після лікування зменшилась з 28,9 % до 2,6 % у I групі і з 32,1 % до 3,6 % – у III групі.

У I і II групах, які отримували комплексне лікування з включенням пребіотичного комплексу, достовірно зросла частка пацієнток із нормоценозом піхви (з 39,5 % до 89,5 % у I групі; з 35,9 % до 89,7 % у II групі), вдвічі зменшилась частка проміжного стану мікробіоти піхви (з 13,2 % до 7,9 % у I групі та з 15,4 % до 7,7 % у II групі). У пацієнток III групи частота нормоценозу зросла незначно (з 32,1 % до 39,3 %), однак значуще збільшилась частка вагітних із проміжним станом мікробіоти піхви (з 14,3 % до 46,4 %), що є загрозливим щодо рецидивів дисбіотичних процесів.

Висновки. Топічне застосування пребіотичного комплексу, який містить олігосахарид, гіалуронат натрію, ксиліт, вітаміни та лактозу, є ефективним в управлінні симптоматикою та патогенним навантаженням при неускладненій вагінальній інфекції, що проявляється зниженням поширеності проміжних станів мікробіоти, сталим зростанням нормоценозу. Комплексна терапія антибіотиками/протигрибковими засобами з використанням вагінального пребіотичного комплексу забезпечує ефективне відновлення вагінальної флори до стану нормоценозу порівняно з лікуванням тільки антибіотиками/протигрибковими засобами.

Ключові слова: передчасні пологи, мікробіота піхви, бактеріальний вагіноз, аеробний вагініт, пребіотичний вагінальний комплекс.

Evaluation of the effectiveness of correction of vagina dysbiosis with the use of vaginal prebiotic complex in women with risk factors of spontaneous premature birth

V.I. Pyrohova, O.V. Laba

Dysbiotic changes in microbial ecosystem of the female lower genital tract are risk factors for spontaneous abortions, spontaneous preterm births, intra-amniotic infection, postpartum endometritis, and adverse perinatal outcomes. However, the opinions about the expediency of antimicrobial therapy in women with bacterial vaginosis and a history of preterm birth are controversial, and discussions and the search for an effective method of treatment are still continuing.

Treatment of dysbiosis of the vaginal microbiota requires a complex approach for not only the pathogen elimination, but also for the restoring of the normal vaginal biotope.

The objective: to evaluate the effectiveness of correction of dysbiotic disorders of the vaginal microbiota in women with risk factors for premature birth using the prebiotic topical therapy.

Materials and methods. The studied cohort included 105 women with risk factors for premature birth. I group included 38 women at the stage of pregnancy planning, II group – 39 pregnant women, III group – 28 pregnant women from the moment of their first visit to the female consultation for pregnancy monitor. The control group included 20 conditionally healthy pregnant women at the same gestational age.

The patients of the I and II groups after diagnosis of bacterial vaginosis (BV), vulvovaginal candidiasis, or aerobic vaginitis received etiotropic topical therapy in accordance with the recommendations of the Centers for Disease Control and Prevention and International Union against sexually transmitted infections.

Bacterial vaginosis was treated by clindamycin cream (2%) once a day for 7 days; aerobic vaginitis – vaginal tablets which contain 10 mg of dequalinium chloride for 6 days; candida vaginitis – fenticonazole 600 mg in one vaginal capsule once followed by topical application of a prebiotic complex (oligosaccharide, sodium hyaluronate, xylitol, vitamins, lactose) for 10 days. Then pH balance and normocenosis of the vagina were supported by the use of one vaginal capsule of the prebiotic complex per week till the 22nd week of gestation. The pregnant women in the III group with similar pathologies received only classical antimicrobial therapy with antibiotics and/or antifungal drugs.

The assessment of the vaginal microbiota was carried out at the time of the patients inclusion in the study and at the 17–19 weeks of gestation by determination of the vaginal pH and using molecular biological and bacterioscopic methods.

Results. The effectiveness of BV and mixed vaginitis therapy in all groups was high, the frequency of BV detection after treatment decreased from 28.9% to 2.6% in the I group and from 32.1% to 3.6% – in the III group.

In the I and II groups, in which the patients received complex treatment with the prebiotic complex, the quantity of women with normocenosis of the vagina increased significantly (from 39.5% to 89.5% in the I group; from 35.9% to 89.7% in the II group), the frequency of the intermediate state of the vaginal microbiota decreased twice (from 13.2% to 7.9% in the I group and from 15.4% to 7.7% in the II group). In patients of the III group, the incidence of normocenosis increased slightly (from 32.1% to 39.3%), but the rate of pregnant women with an intermediate state of vaginal microbiota increased significantly (from 14.3% to 46.4%), which is a threat to the recurrence of dysbiotic processes.

Conclusions. The topical use of the prebiotic complex, which contains oligosaccharide, sodium hyaluronate, xylitol, vitamins and lactose, is effective in the management of symptoms and pathogenic load in uncomplicated vaginal infection, which is manifested by a decrease in the prevalence of intermediate states of the microbiota and a steady increase in normocenosis.

The complex therapy with antibiotics/antifungal agents with a vaginal prebiotic complex provides an effective restoration of the vaginal flora to the state of normocenosis compared to treatment with antibiotics/antifungal agents only.

Keywords: premature birth, vaginal microbiota, bacterial vaginosis, aerobic vaginitis, prebiotic vaginal complex.

Передчасні пологи (ПП) в етіопатогенетичному відношенні розглядаються як клінічний синдром, який характеризується поліетіологічністю, різноманітністю клінічної симптоматики [1, 10, 12, 14]. Порушення стану вагінальної мікробіоти розглядають як один із факторів ризику розвитку спонтанних ПП [16].

Доведено взаємозв'язок між ПП і безсимптомною бактеріурією, бактеріальним вагінозом (БВ), не пролікованим до 20 тиж вагітності, виявлено взаємозв'язок між підвищеним титром умовно-патогенних мікроорганізмів у каналі шийки матки та високою частотою ПП, встановлено, що у жінок, які мали дисбіоз піхви у I триместрі, ризик ПП до 35 тиж вагітності підвищується на 75% [18]. Отримані дані також свідчать про високий ризик розвитку ПП за наявності дисбіотичних і запальних змін мікробіоти піхви – ВШ=2,96 (95% ДІ: 1,32–6,64) [4].

Вагінальна екосистема характеризується поліморфною ендегенною мікрофлорою, зміни якої зумовлюють дисбіотичні та запальні процеси нижнього відділу статевого тракту: БВ, кандидозний, протозойний та неспецифічний (аеробний) вагініти [7].

Порушення рівноваги у мікроекосистемі піхви проявляються якісними і кількісними змінами мікрофлори, причому ці зміни, як правило, вторинні щодо змін у макроорганізмі. Зміни у мікробній екосистемі нижніх статевих шляхів є факторами ризику спонтанних абортів, спонтанних ПП, внутрішньоамніотичної інфекції, післяпологового ендометриту і несприятливих перинатальних наслідків [6, 13, 21]. Персистенція

патогенних і потенційно патогенних мікроорганізмів у піхві та ендометрії зумовлює морфофункціональні порушення репродуктивної системи з формуванням хронічного вогнища запалення [2, 8, 18, 24].

Думки щодо доцільності антимікробної терапії у жінок з БВ та ПП в анамнезі суперечливі [15, 23, 24]. Хоча колонізація статевих шляхів патогенними та умовно-патогенними мікроорганізмами безпосередньо підвищує ризик ПП, за даними Кокранівського огляду (15 досліджень за участю 5888 жінок), антибактеріальна терапія не знижує їхньої частоти у жінок групи низького ризику розвитку ПП [11].

Низка авторів вважає, що антимікробна терапія БВ у вагітних не сприяє зниженню ризику передчасного початку родової діяльності або передчасного розриву плодових оболонок у всіх жінок, у тому числі з групи ризику [26]. Водночас є дані, що лікування, проведене на терміні вагітності менше 20 тиж, може знизити ризик ПП [2, 9].

Хоча дослідження, проведені серед жінок з низьким ризиком ПП, не продемонстрували переваг від лікування БВ, інші дослідження, до яких було залучено жінок з високим ризиком ПП, показали більш обнадійливі результати. Когортні дослідження за участю жінок у терміні вагітності від 13 до 20 тиж з БВ та ПП в анамнезі, які були рандомізовані для перорального вживання метронідазолу або плацебо, встановили значне зменшення числа госпіталізацій з приводу ПП, рівня ПП, народження дітей з низькою масою тіла, а також передчасного розриву плодових оболонок по-

рівняно з групою плацебо [5]. Інші дослідження показали, що у жінок з аеробним вагінітом, БВ і ПП в ананезі, які отримували перорально метронідазол та еритроміцин, рівень ПП був нижчий, ніж у тих, хто отримував плацебо [13, 19].

Лікування розладів біоценозу піхви потребує комплексного підходу, спрямованого не тільки на усунення патогенів, але й на відновлення нормального стану вагінального біотопу [3]. Незважаючи на численні схеми і підходи, дискусії та пошуки ефективного методу лікування ведуться досі [9, 20].

Європейський Міжнародний союз боротьби з інфекціями, що передаються статевим шляхом (IUSTI), ВООЗ, Експертна рада CDC (США) рекомендують метронідазол як найкращий препарат для лікування трихомоніазу (сила рекомендації – клас 1, якість доказів – клас А); кліндаміцин як найкращий препарат для лікування БВ (сила рекомендації – клас 2, якість доказів – клас С); топічні азоли як найкращі препарати для лікування кандидозу (сила рекомендації – клас 1, якість доказів – клас В) у вагітних [25, 27].

Відновлення вагінального біотопу після антибактеріальної терапії цервіко-вагінальних інфекцій є важливим для збереження протиінфекційного захисту нижнього відділу статевого тракту жінки протягом всієї вагітності [22, 23]. У клінічній практиці для корекції мікробіоценозу піхви використовують в основному дві групи лікарських засобів: пробіотичні препарати та засоби, що підкисляють вагінальний вміст [3].

Пробіотичні препарати містять штами лактобактерій, що адгезуються до клітин епітелію, блокують епітеліальні рецептори для патогенних мікробів, а також продукують молочну кислоту і, тим самим, знижують кислотність вагінального вмісту, пригнічують ріст умовно-патогенної мікрофлори. При використанні засобів, що підкисляють вагінальний вміст (молочна, аскорбінова кислоти), індуковане кисле середовище у піхві пригнічує ріст анаеробних бактерій і дозволяє відновити колонізацію власними видами лактобактерій. Проте на сьогодні при корекції дисбіотичних станів та лікуванні генітальних інфекцій у вагітних відсутні чіткі критерії вибору препарату для відновлення мікробіоценозу піхви. Пошук таких препаратів може стати основою ефективного відновлення колонізаційної резистентності нижнього відділу статевих органів, сприятиме профілактиці рецидивів вагінальних інфекцій, мінімізації їхнього негативного впливу на перебіг вагітності та перинатальні наслідки.

Мета дослідження: оцінювання ефективності корекції дисбіотичних порушень мікробіоти піхви з використанням пробіотичної топічної терапії у жінок із чинниками ризику спонтанних ПП.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У досліджувану когорту включено 105 жінок за наявності інформованої згоди. До I основної групи увійшли 38 жінок з чинниками ризику ПП на етапі планування вагітності, до II основної групи – 39 вагітних з чинниками ризику ПП з моменту звернення до жіночої консультації для спостереження за перебігом вагітності (10–12 тиж гестації).

Пацієнтки I та II основних груп отримували етіотропну терапію за рекомендаціями CDC та IUSTI та вагінальний пребіотичний комплекс, який містить олігосахарид, гіалуронат натрію, ксиліт, вітаміни, лактозу

Корекцію вагінальної мікробіоти у пацієнток цих основних груп за наявності дисбіотичних змін проводили залежно від виявлених порушень (при БВ – кліндаміцин крем (2%) інтравагінально один раз на добу протягом 7 днів; при аеробному вагініті – вагінальні таблетки, що містять деквалінію хлорид 10 мг протягом 6 днів інтравагінально на ніч; при кандидозному вагініті – фентиконазол 600 мг інтравагінально одноразово) з наступним застосуванням протягом 10 днів вагінальних капсул на основі активного пребіотичного комплексу.

Для підтримки балансу рН і нормоценозу піхви у подальшому призначали одну вагінальну капсулу пребіотичного комплексу на тиждень до 21–22-го тижня гестації.

До III основної групи увійшли 28 вагітних з чинниками ризику ПП з моменту звернення до жіночої консультації для спостереження за перебігом вагітності (10–12 тиж гестації), які у разі виявлення дисбіотичних станів піхви отримували тільки класичну протимікробну терапію антибіотиками та/або проти-грибковими препаратами.

До контрольної групи (К) включено 20 умовно здорових вагітних в аналогічному терміні гестації.

Оцінювання стану мікробіоти піхви проводили під час включення у дослідження та у 17–19 тиж гестації. Для оцінювання стану мікробіоти піхви використовували визначення рН вмісту піхви, молекулярно-біологічні, бактеріоскопічні методи, для діагностики передчасного розриву плодових оболонок виконували тест Actium Prom.

Застосовували активний пребіотичний комплекс, вагінальні капсули якого містять олігосахарид – 100 мг, вітамін С – 50 мг, вітамін Е – 20 мг, гіалуронат натрію – 5 мг, ксиліт – 37,5 мг, лактозу – 467,5 мг. Ксиліт (D-ксилітол) є основним компонентом із селективним потрійним механізмом впливу на умовно-патогенні і патогенні збудники (порушує метаболічні процеси, пригнічує реплікацію ДНК патогенів, знижує адгезію патогенів до стінок піхви) без впливу на резидентну мікрофлору. Олігосахариди метаболізуються як специфічна поживна підтримка для широкого спектра штамів лактобацил, що збільшує ймовірність відновлення власної лактофлори [17].

Завдяки своєму складу зазначений вище комплекс знижує та врівноважує рН піхви до фізіологічного значення (рН<4,2). Даний пребіотичний комплекс забезпечує надходження поживних речовин, які стимулюють ріст лактобацил, а вітамін Е і гіалуронова кислота утворюють плівку зі зволожувальними та регенеруючими властивостями, що запобігає збільшенню кількості патогенних бактерій і грибів роду *Candida*.

Ефективність лікування оцінювали за динамікою клінічних проявів, нормалізацією кількості піхвових виділень, результатами бактеріоскопічного та моле-

кулярно-біологічного досліджень (відновлення нормоценозу піхви – кількість анаеробних і аеробних умовно-патогенних мікроорганізмів 10^2 – 10^3 /мл, відсутність «ключових» епітеліальних клітин, домінуюча кількість лактобактерій 10^8 – 10^9 /мл).

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 $28,4 \pm 3,5$ року. Вірогідна різниця за віком, анамнезом життя, соціальним статусом, соматичною патологією між сформованими групами була відсутня ($p > 0,05$).

Комплексне оцінювання стану мікробіоти піхви жінок досліджуваної когорти засвідчило, що нормоценоз піхви найчастіше діагностували у вагітних контрольної групи (табл. 1).

Заслугує на увагу поширеність проміжного стану мікробіоти піхви (13,2 %, 14,9 % і 10,0% у пацієнток I, II-III і контрольної груп відповідно). За наявності порушень імуногормонального балансу, прогресування вагітності, при проміжному стані мікробіоти швидко зменшується кількість лактобактерій та створюються умови для розмноження умовно-патогенної флори і розвитку дисбіотичного стану піхви. Ймовірно, таким пацієнткам для попередження дисбіозу піхви слід рекомендувати системне та/або топічне застосування пребіотичної терапії.

Комплексне оцінювання стану мікробіоти піхви пацієнток досліджуваної когорти зафіксувало достатньо велику поширеність БВ (див. табл. 1), при цьому у вагітних II і III клінічних груп БВ виявляли у кожній третій вагітній (32,8 %). Привертало увагу, що тільки половина обстежених пацієнток, у яких діагностовано БВ (11; 51,6 %), скаржилися на надмірні виділення з піхви, печіння, що, вочевидь, зумовило відсутність санації піхви на етапі прегравідарної підготовки.

На прегравідарному етапі (I група) частота виявлення змішаного (аеробного) вагініту (13,2 %) була у 2,9 раза вищою порівняно з вагітними груп ризику III у I триместрі (4,5 %), що першою чергою пояснюється антибактеріальною терапією, яку пацієнтки II і III груп (15; 22,4%) отримували до настання даної вагітності. За наявності аеробного вагініту у мазках з піхви 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.

Вульвовагінальний кандидоз практично з однаковою частотою діагностували як у групі контролю, як у пацієнток I групи, однак у вагітних II–III груп кандидоз виявляли у 2,5 раза частіше (див. табл. 1). Зіставлення отриманих мікробіологічних даних з анамнезом патології нижніх відділів генітального тракту у вагітних досліджуваної когорти засвідчило, що *Candida non-albicans* переважно виявляють у пацієнток з рецидивами епізодів вульвовагінального кандидозу до вагітності (табл. 2).

Лікування БВ, аеробного вагініту проводили відповідно до рекомендацій CDC та IUSTI. Вагітні отримували лікування після 12-го тижня гестації, невагітні – одразу після проведеного обстеження. При БВ призначали кліндаміцин крем (2%) інтравагінально один раз на добу протягом 7 днів; при аеробному вагініті – вагінальні таблетки, що містять деквалінію хлорид 10 мг, протягом 6 днів інтравагінально на ніч; при кандидозному вагініті – фентиконазол 600 мг інтравагінально одноразово.

Пацієнтки I і II груп після завершення антибактеріальної терапії отримували вагінально пребіотичний комплекс, який містить олігосахарид, гіалуронат натрію, ксиліт, вітаміни, лактозу, для підтримки балансу рН і нормоценозу піхви у подальшому призначали одну вагінальну капсулу пребіотичного комплексу на тиждень до 21–22-го тижня гестації.

Пацієнтки I і II груп з проміжним станом мікробіоти піхви отримували профілактично одну капсулу пребіотичного комплексу вагінально на ніч кожні 3 дні (на курс – 10 капсул) без антибактеріальної терапії.

Вагітні III групи у разі виявлення дисбіотичних станів піхви отримували тільки класичну протимікробну терапію антибіотиками та/або протигрибковими препаратами.

Оцінювання стану мікробіоти піхви, проведене під час другого пренатального скринінгу (17–19 тиж), а у пацієнток I групи після першої менструації після завершення лікування, засвідчила значні переваги комплексного підходу до лікування дисбіозів і запальних станів піхви з використанням пребіотичної терапії (табл. 3).

Ефективність терапії БВ і змішаного вагініту у всіх клінічних групах вважали високою ($p < 0,01$) за відсутності клінічних проявів і мікробіологічного підтвердження змішаного (аеробного) вагініту та БВ. Частота виявлення БВ після лікування зменшилась

Таблиця 1

Стан мікробіоти піхви у жінок досліджуваної когорти з чинниками ризику передчасних пологів, абс. число (%)

Стан мікробіоти	I група (невагітні), n=38	II і III групи (вагітні), n=67	Контрольна група, n=20
Нормоценоз	15 (39,5) $P < 0,05$	23 (34,3) $P_1 < 0,01$	15 (75,0)
Проміжний стан мікробіоти	5 (13,2) $P > 0,05$	10 (14,9) $P > 0,05$	2 (10,0)
БВ	11 (28,9) $P > 0,05$	22 (32,8) $P_1 < 0,05$	2 (10,0)
Аеробний (змішаний) вагініт	5 (13,2) $P_2 > 0,05$	3 (4,5)	–
Вульвовагінальний кандидоз (ВВК)	2 (5,3) $P_2 > 0,05$	9 (13,4)	1 (5,0)

Примітки: P – достовірність відмінностей між I групою і контрольною групою; P_1 – достовірність відмінностей між II–III групами і контрольною групою; P_2 – достовірність відмінностей між I групою та II і III групами.

Таблиця 2

Якісний склад мікробіоти піхви у жінок досліджуваної когорти до проведення лікування, абс. число (%)

Складники мікробіоти піхви	I група (невагітні), n=38	II і III групи (вагітні), n=67	Контрольна група, n=20
Lactobacillus ≥ 10 ⁶⁻⁸ ГЕ/мл	15 (39,5) P<0,05	23 (34,3) P ₁ <0,01	15 (75,0)
Lactobacillus ≥ 10 ⁵⁻⁶ КУО/мл	5 (13,2) P<0,05	10 (14,9) P ₁ <0,05	3 (15,0)
Lactobacillus < 10 ⁴ КУО/мл	18 (47,3)	34 (50,8)	2 (10,0)
Staphylococcus spp. ≥10 ⁴ ГЕ/мл	–	7 (10,0)	–
Streptococcus spp. ≥10 ⁴ ГЕ/мл	–	8 (11,4)	–
Enterobacteriaceae ≥10 ⁴ ГЕ/мл	–	8 (11,4)	–
Gardnerella vaginalis ≥10 ⁴ ГЕ/мл	11 (28,9) P>0,05	22 (32,8) P ₁ <0,05	2 (10,0)
Ureaplasma urealyticum ≥10 ⁴ ГЕ/мл	5 (13,2)	8 (11,9)	–
Ureaplasma parvum ≥10 ⁴ ГЕ/мл	2 (5,3)	5 (7,5)	–
Mycoplasma hominis ≥10 ⁴ ГЕ/мл	4 (10,5)	5 (7,5)	–
Atopobium vaginae ≥10 ⁴ ГЕ/мл	11 (28,9) P<0,05	21 (31,3) P ₁ <0,05	1 (5,0)
Candida albicans ≥10 ³ ГЕ/мл	1 (2,6)	7 (10,4)	1 (5,0)
Candida non-albicans ≥10 ³ ГЕ/мл	1 (2,6)	2 (2,9)	–

Примітки: P – достовірність відмінностей між I групою і контрольною групою; P₁ – достовірність відмінностей між II–III групами і контрольною групою.

до одного випадку у I групі (2,6%) і III групі (3,6%) за відсутності його у II групі.

У групах пацієнток, які отримували пребіотичний комплекс, вірогідно зросла частка пацієнток з нормоценозом піхви (з 39,5 % до 89,5 % у I групі; з 35,9 % до 89,7 % у II групі, p<0,01); вдвічі зменшилась, хоча і статистично невірогідно, частка проміжного стану мікробіоти піхви (з 13,2 % до 7,9 % у I групі та з 15,4 % до 7,7 % у II групі, p>0,05) (див. табл. 3).

Інша клінічна та мікробіологічна картина спостерігалась у пацієнток III групи. Частота випадків нормоценозу зросла незначно (з 32,1 % до 39,3 %; p>0,05), однак вірогідно збільшилась частка вагітних з проміжним станом мікробіоти піхви (з 14,3 % до 46,4 %; p<0,01), що є загрозливим щодо рецидивів дисбіотичних процесів (див. табл. 3).

Аналіз клінічної симптоматики після завершення лікування у динаміці спостереження засвідчив, що пацієнтки I і II груп не висловлювали жодних скарг на подразнення, печіння, надмірні виділення навіть через 5–6 тиж після завершення вживання пребіотичного комплексу. Вагітні III групи відзначали періодичну появу надмірних виділень, що було приводом у 8 випадках для проведення тесту на передчасний розрив плодових оболонок (Actim Prom), який виявився позитивним у 2 (15,4 %) з 13 вагітних з проміжним станом мікробіоти піхви.

Отже, ураховуючи, що одним із факторів ризику спонтанних ПП є запальні та дисбіотичні процеси піхви, запропонований лікувально-профілактичний підхід з використанням пребіотичного комплексу, який містить ксиліт, з селективним потрійним механізмом впливу на умовно-патогенні і патогенні мікроорганізми без впливу на лактобацилярну резидентну мікрофлору піхви може сприяти зниженню частоти передчасного завершення вагітності і частоти акушерських і перинатальних ускладнень.

Таблиця 3

Оцінка стану мікробіоти піхви у жінок досліджуваної когорти після проведеної терапії, абс. число (%)

Стан мікробіоти	I група, n=38		II група, n=39		III група, n=28	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Нормоценоз	15 (39,5)	34 (89,5) P<0,01	14 (35,9)	35 (89,7) P<0,01	9 (32,1)	11 (39,3) P>0,05 P ₁ <0,01
Проміжний стан	5 (13,2)	3 (7,9) P>0,05	6 (15,4)	3 (7,7) P>0,05	4 (14,3)	13 (46,4) P<0,05 P ₁ <0,01
БВ	11 (28,9)	1 (2,6) P<0,01	13 (33,8)	–	9 (32,1)	1 (3,6) P<0,01
Аеробний (змішаний) вагініт	5 (13,2)	–	2 (5,1)	–	1 (3,6)	–
ВВК	2 (5,3)	–	4 (10,3)	1 (2,6) P>0,05	5 (17,9)	3 (10,7) P>0,05 P ₁ <0,05

Примітки: P – достовірність відмінностей показників до і після лікування у групах; P₁ – достовірність відмінностей показників після лікування між II і III групами.

ВИСНОВКИ

1. Топічне застосування пребіотичного комплексу з вмістом ксиліту є ефективним в управлінні симптоматикою та патогенним навантаженням при неускладненій вагінальній інфекції, що проявляється зменшенням поширеності проміжних станів мікробіоти, сталим зростанням нормоценозу.

2. Комплексна терапія антибіотиками/протигрибковими засобами з використанням вагінального пребіотичного комплексу забезпечує ефективне відновлення вагінальної флори до стану нормоценозу порівняно зі звичайним лікуванням антибіотиками/протигрибковими засобами.

Відомості про авторів

Пирогова Віра Іванівна – д-р мед. наук, проф., завідувачка, кафедра акушерства, гінекології та перинатології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; тел.: (050) 581-94-48. *E-mail* vira.pyrohova@gmail.com
ORCID: 0000-0002-1205-6365

Лаба Оксана Володимирівна – асистент, кафедра акушерства, гінекології та перинатології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького; тел.: (097) 306-13-87. *E-mail*: labaoksanav@ukr.net
ORCID 0000-0002-1237-796X

Information about the authors

Pyrohova Vira I. – MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halatskyi Lviv National Medical University; tel.: (050) 581-94-48. *E-mail*: vira.pyrohova@gmail.com
ORCID: 0000-0002-1205-6365

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

ПОСИЛАННЯ

- Dyak KV, Yuzko OM. Prynnyni faktory peredchasykh polohiv (novyy pohlyad na problemu). Neonatol, Khirurgiya Perynatal Med. 2017;1(23):62-8.
- Kravchenko OV. Suchasni pidkhydy do korektsiyi mikrobiozu pikhyvy na etapi prekontseptsyynoyi pidhotovky. Reprod Endokrynol. 2017;6:26-8.
- Konkov DH. Osoblyvosti klinichnoho zastosuvannya probiotykyv v akusherskyi praktysi. Zdorove Zhen-shchyny. 2020;3:42-7. doi: 10.15574/HW.2020.149.42.
- Laba OV, Pyrohova VI, Okhabska II. Doslidzhennya stanu mikrobioty pikhyvy u zhynok iz ryzykom i zahrozoyu peredchasykh polohiv. Reprod Zdorovya Zhinky. 2022;5(60):39-44. doi: 10.30841/2708-8731.5.2022.26547.
- Nitsovych IR, Semenyak AV. Osoblyvosti perebihu ta likuvannya bakterialnoho vahynozu u vahitnykh. Neonatol, Khirurgiya Perynatal Med. 2016;6(3):61-4. doi: 10.24061/2413-4260.VI.3.21.2016.10.
- Nochvina OA. Rol mikrobiotsenozu pikhyvy v henezi nevyynoshuvannya vahitnosti. Reprod Endokrynol. 2019;45(1):22-7.
- Yankovskyy DS, Shyrokobokov VP, Antypyn YUH, et al. Mykrobyom y zdorove zhenshchyny (obzor lyteratury). Reprod Endokrynol. 2015;4 (24):13-26.
- Alinezhad S, Bakhshandehnosrat S, Baniaghil AS, Livani S, Bazouri M, et al. The Role of Genital Mycoplasmas in Preterm Labor. J Reprod Infert. 2022;23(2):114-9. doi: 10.18502/jri.v23i2.8996.
- Amir M, Brown JA, Rager SL, Sanidad KZ, Ananthanarayanan A, Zeng MY. Maternal Microbiome and Infections in Pregnancy. Microorganisms. 2020;8(12):1996. doi: 10.3390/microorganisms8121996.
- Arora CP, Kacerovsky M, Zinner B, Ertl T, Ceausu I, Rusnak I, Shurpyak S, Sandhu M, Hobel CJ, Dumescic DA, Vari SG. Disparities and relative risk ratio of preterm birth in six Central and Eastern European centers. Croat Med J. 2015;56(2):119127. doi: 10.3325/cmj.2015.56.119.
- Barisic T, Mandic V, Tomic V, Zovko A, Novakovic G. Antibiotic prophylaxis for premature rupture of membranes and perinatal outcome. J Matern Fetal Neonatal Med. 2017;30(5):580-4. doi: 10.1080/14767058.2016.1178228.
- Benoist G. Prediction of preterm delivery in symptomatic women (preterm labor). J Gynecologie, Obstet Biol Reprod. 2016;45(10):1346-63. doi: 10.1016/j.jgyn.2016.09.025.
- 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.
- 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.
- 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.
- Fettweis J, Serrano MG, Brooks JP, Edwards DJ, Giered PH, Parikh HI, et al. The vaginal microbiome and preterm birth. Natur Med. 2019;25:1012-21. doi: 10.1038/s41591-019-0450-2.
- Gnzle MG, Follador R. Metabolism of oligosaccharides and starch in lactobacilli: a review. Front Microbiol. 2012;3(340):1-15. doi: 10.3389/fmicb.2012.00340.
- Gilman-Sachs A, Dambaeva S, Salazar Garcia MD, Hussein Y, Kwak-Kim J, Beamann K. Inflammation induced preterm labor and birth. J Reprod Immunol. 2018;129:53-8. doi: 10.1016/j.jri.2018.06.029.
- Kaambo E, Africa CWJ. The Threat of Aerobic Vaginitis to Pregnancy and Neonatal Morbidity. African J Reprod Health. 2017;32(2):109-18.
- 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.
- Payne MS, Newnham JP, Doherty DA, Furfaro LL, Pental NL, Loh DE, Keelan JA. 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.
- 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.
- 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.
- Romero R, Hassan SS, Gajer P, Tarca AL, Fadrosh DW, Biedaet 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.
- Sherrard J, Wilson J, Donders G, Mendling W, Jensen JS. European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI), World Health Organization (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. Intern J STD & AIDS. 2018;29(13):1258-72. doi: 10.1177/0956462418785451.
- 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.
- Workowski K, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. MMWR. Recomm Reports. 2021;70(4):1-187.

Стаття надійшла до редакції 22.08.2022. – Дата першого рішення 26.08.2022. – Стаття подана до друку 03.10.2022