

УДК: 618.3.06:618.14-006.363.03+618.15-008.87
DOI: 10.24061/2413-4260. XV.2.56.2025.16

ВАГІНАЛЬНИЙ МІКРОБІОМ У ВАГІТНИХ ЖІНОК ІЗ ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ МАТКИ

О. В. Шевчук

ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства
НАМН України»
(м. Київ, Україна)

Резюме

Вагінальна мікробіота відіграє важливу роль в здоров'ї жінок репродуктивного віку із гіперпроліферативними захворюваннями матки (ГПЗМ), зокрема, з аденоміозом, лейоміомою матки, поліпами та/або гіперплазією ендометрія.

Мета дослідження: вивчити особливості вагінального мікробіому у вагітних жінок із гіперпроліферативними захворюваннями матки.

Матеріали та методи. У нашому дослідженні ми вивчали вагінальний мікробом у 680 вагітних жінок репродуктивного віку, які спостерігались і розроджені у ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства Національної академії медичних наук України» протягом 2018-2024р. Із них до першої, основної групи увійшло 517 вагітних жінок із поєднанням ГПЗМ, які включали: ендометріоз матки (аденоміоз), лейоміому матки, поліпи ендометрія, залозисту гіперплазію ендометрія. Поліпи ендометрія та залозиста гіперплазія ендометрія були видалені до вагітності під час гістероскопії. 82 вагітні без ГПЗМ склали 2 групи порівняння та 81 здорова вагітна – 3 контрольну групу. Дослідження проспективне, когортне рандомізоване. Дослідження проведено з урахуванням основних принципів Гельсінської декларації з біометричних досліджень та повноважень GCN/CN (1996р.) згідно з біометричними нормами з отриманням принципів конфіденційності та етики (вистяг з протоколу № 5 від 24.06.2020р. засідання комісії з біоетики та деонтології ДУ «ІПАГ ім. акад. О. М. Лук'янової НАМН України»). Статистичне оброблення результатів дослідження проводили з використанням стандартних програм Microsoft Excel 5,0 та Statistica 6,0. Параметричні методи застосовували для кількісних ознак з нормальним розподілом. Описувальна статистика включала в себе розрахунок середніх арифметичних величин (М), середньоквадратичне відхилення (SD) та 95% довірчий інтервал (ДІ 95%). Відмінності середніх величин вважали значущими з рівнем ймовірності не менше 95% ($p < 0,05$).

Результати. Встановлено, що нормоценоз у вагітних жінок із ГПЗМ був виявлений у 40,8% обстежених. У вагітних із ГПЗМ частіше виявляли *Ureaplasma urealyticum* (18,3%), *Mycoplasma genitalium* (11,1%), CMV (61,8%) та HSV1 (87,3%). *Chlamydia trachomatis* виявлялась у 4,9% вагітних із ГПЗМ. Якщо у 2018-2020 рр. *Ureaplasma urealyticum* та *Mycoplasma genitalium* виявлялись в середньому у 31% вагітних із ГПЗМ, то в 2021-2024 рр. – у 9% жінок, *Chlamydia trachomatis* виявлялась у 2018-2020 рр. у 17%, в 2021-2024 рр. – в 3% вагітних із ГПЗМ. Виявлено збільшення контамінації піхви представниками облигатної анаеробної мікрофлори (20,3%) в основному за рахунок *Gardnerella vaginalis* та *Atopobium vaginae* на фоні дефіциту лактобацил ($p < 0,05$). Спектр аеробної умовно-патогенної мікрофлори в мікробіоті піхви вагітних жінок із ГПЗМ характеризувався переважанням *Escherichia Coli* (27,8%), *Streptococcus viridans* 20,0%, *Streptococcus faecalis* 19,3%.

Висновки. У вагітних жінок із гіперпроліферативними захворюваннями матки (аденоміозом, лейоміомою матки; перенесеними до вагітності поліпами ендометрію та/або гіперплазією ендометрію) виявлено порушення мікробіоценозу піхви, що проявлялось збільшення контамінації піхви представниками облигатної анаеробної та аеробної умовно-патогенної мікрофлори на фоні дефіциту лактобацил.

Ключові слова: вагітність, гіперпроліферативні захворювання матки, аденоміоз, лейоміома матки, поліпи ендометрію, гіперплазія ендометрія, вагінальний мікробіом.

Вступ

Важливість мікробіоти жіночих статевих шляхів для здоров'я матері та немовляти підтверджується зв'язками між дисбактеріозом цього тракту та негативними наслідками вагітності незважаючи на те, що етіологія порушень вагітності багатофакторна [1,2]. В останні роки все більше уваги приділяється жіночому здоров'ю, особливо щодо вагінального мікробіому [3-5]. Мікробіота різних локусів жіночого статевого тракту утворює континуум бактеріальних угруповань, які змінюються від піхви до яєчників, кидаючи виклик традиційному погляду на розвиток людського плоду як те, що відбувається в стерильному середовищі [6,7].

У жінок репродуктивного віку фізіологічні зміни, такі як зміни рівня гормонів, викликають коливання вагінального мікробіому [8]. Була зареєстрована виражена різниця між невагітними і вагітними жінками з погляду вагінального мікробіому: у вагітних жінок спостерігається різке зниження різноманітності та чисельності

вагінального мікробіому – переважання *Lactobacillus* spp., *Actinomycetales*, *Clostridiales* та *Bacteroidales* [9-11].

Інфекції сечовивідних шляхів, вагініт, післяпологові інфекції та пневмонія створюють проблеми в першу чергу для матері [12]. Для дитини несприятливі наслідки вагітності, пов'язані з материнськими інфекціями, – це викидні, мертвородження, передчасні пологи, низька маса тіла при народженні, а також неонатальна та перинатальна смертність [1].

Інфекції статевих шляхів різними патогенами, які можуть викликати значні проблеми зі здоров'ям як у матері, так і в їх плодів, стали серйозною проблемою суспільної охорони здоров'я в усьому світі через їх високу поширеність та ризик для вагітності [13]. Генітальні інфекції можуть мати тривалий перебіг, і жінки з цими інфекціями до вагітності також можуть мати підвищений ризик несприятливих наслідків, включаючи макросомію, передчасні пологи та мимовільний аборт [2]. Було виявлено безліч типів вірусних, бактеріальних, грибових та паразитар-

них інфекцій, які можуть вплинути на здоров'я вагітної жінки, перебіг вагітності та дитини після пологів [12,14].

Лейоміома матки (ЛМ) є найбільш поширеним доброякісним новоутворенням матки, зустрічається у 40-60% жінок репродуктивного віку з поширеністю від 5% до 69% [15-17] та підвищеною різноманітністю вагінальної мікробіоти у пацієнток [18]. Через аномальну форму порожнини матки і тиску на фалопієву трубу ЛМ часто пов'язана з порушенням фертильності, ускладненнями вагітності або її втратою, а також несприятливим акушерським прогнозом [19]. Акушерські ускладнення у жінок із ЛМ під час вагітності включають викидні, передчасні пологи, допологову кровотечу, неправильне предлежання, неправильне положення, утруднені пологи, післяпологову кровотечу, виворіт матки та післяпологовий сепсис [16]. В результаті ЛМ спостерігається збільшення числа оперативних пологів [16]. Ці ускладнення можуть окремо чи в поєднанні призводити до материнської смертності, якщо їх лікувати не належним чином.

Ендометріоз (Е) уражає приблизно 6-10% жінок репродуктивного віку в усьому світі [20-23]. Е – хронічний естрогензалежний стан, що визначається наявністю ендометріюїдної залози та стромы за межами порожнини матки [24]. Враховуючи, що деякі мікроби можуть стимулювати імунну систему, викликаючи запалення, у той час як частина з них допомагає підтримувати гомеостаз у хазяїна шляхом вироблення антимікробних сполук або навіть імуномодуючих сполук, дослідники на даний час вивчають можливість участі мікробіому у розвитку та прогресуванні Е [24,25]. Зміни в естроболомі, викликані дисбіозом, можуть викликати естроген-опосередковані патології, включаючи Е, а також рак ендометрію [26-30]. Рівень естрогену протягом усього життя жінки, починаючи з дитинства, статевого дозрівання та репродуктивного віку (менструація та вагітність) до менопаузи, сприяє змінам вагінальної мікробіоти, оскільки він корелює з поширеністю *Lactobacillus* spp. та pH піхви [31].

Цілком ймовірно, що мікробіота може відігравати роль у розвитку Е, впливаючи на епігенетичні, імунологічні та/або біохімічні функції хазяїна [24]. Оскільки вважається, що аномальна запальна реакція та активація імунних клітин у черевній порожнині відіграють роль у патогенезі Е, зв'язок між мікробіотою та Е є можливим. Дисбактеріоз призводить до підвищення рівня естрогену у кровообігу, що може стимулювати зростання ектопічних ендометріюїдних вогнищ та запальну активність у них [24]. В останні роки широко вивчається зв'язок між порушеною мікробіотою піхви і гінекологічними та акушерськими наслідками, особливо бактеріальним вагінозом [1, 32-34], інфекціями, що передаються статевим шляхом (ІПСШ) [3].

Мета дослідження. Вивчити особливості вагінального мікробіому у вагітних жінок із гіперпроліферативними захворюваннями матки.

Матеріали та методи дослідження

Вагінальний мікробіом досліджено у 680 вагітних жінок репродуктивного віку, які спостерігались і народжені у відділенні гнійно-запальних захворювань

в акушерстві та знаходились на лікуванні і обстеженні у відділенні реабілітації репродуктивної функції жінок або в жіночій консультації ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства Національної академії медичних наук України» протягом 2018-2024р. Із них до першої, основної групи увійшло 517 вагітних жінок із поєднанням ГПЗМ, які включали: Е матки (аденоміоз) (N80.0, за Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду), ЛМ (D25) 4-7 тип за класифікацією Міжнародної федерації гінекології та акушерства (FIGO), поліпи ендометрія (N84.0), залозисту гіперплазію ендометрія (N85.0). ГПЗМ у обстежених вагітних були виявлені до вагітності з використанням ультразвукового дослідження, лапароскопії та гістероскопії. Поліпи ендометрія та залозиста гіперплазія ендометрія були видалені до вагітності під час ГС. 82 вагітні без ГПЗМ склали 2 групу порівняння та 81 здорова вагітна – 3 контрольну групу.

Для оцінки вагінального мікробіому проводили мікроскопічне дослідження вагінальних виділень, бактеріологічний посів з визначенням чутливості мікроорганізмів до антибіотиків та антимікотиків у вагітних із ГПЗМ. Мікробіологічні дослідження та облік результатів здійснювали згідно Наказу № 1614 МОЗ України від 03.08.2021 р. «Порядок здійснення епідеміологічного нагляду та ведення обліку інфекційних хвороб, пов'язаних з наданням медичної допомоги», Наказу № 1766 МОЗ України від 19.08.2021 р. «Про затвердження Порядку епідеміологічного нагляду за протимікробною резистентністю». Інфекційний скринінг у жінок оцінено за мікроскопією вагінального мазка, забарвленого за Грамом, посівом вагінального вмісту для виявлення та оцінки факультативно-анаеробної групи мікроорганізмів і мікроаерофілів, ДНК-діагностикою інфекцій, що передаються статевим шляхом (хламідії, уреаплазми, мікоплазми, цитомегаловірус і вірус простого герпесу).

Бактеріологічний аналіз вмісту піхви включав дослідження аеробної (стафілококів, стрептококів, кишкової палички, ентеробактерій, грибів роду *Candida* та ін.) та анаеробної флори (лактобацил, бактероїдів та ін.). Бактеріологічні дослідження проводили якісним методом з використанням набору селективних диференціально-діагностичних поживних середовищ. Посіви здійснювали методом секторного посіву на щільні поживні середовища, що дозволяє визначити ступінь мікробного обсіменіння та виявити максимально-можливий спектр аеробної та факультативно-анаеробної мікрофлори. Таксономічне положення мікроорганізмів визначали відповідно до «Визначника бактерій Берджі» [35]. Ідентифікацію виділених штамів бактерій за морфологічними, культуральними, тинкторіальними та біохімічними властивостями проводили на автоматичному бактеріологічному аналізаторі Vitek 2 Compact 15 (bio Merieux, Франція) за допомогою наборів реагентів для ідентифікації грампозитивних, грамнегативних мікроорганізмів та ідентифікації грибів. При тривалих виділеннях із піхви, які не піддавались терапії та при бак-вагінозі проводили розширене молекулярно-біологічне дослідження якісного і кількісного складу мікрофлори вагінальних виділень у жінок за допомогою

комплексної кількісної полімеразно ланцюгової реакції (ПЛР) в режимі реального часу, що включало 10 показників бактеріального вагінозу, хламідій, уреаплазм.

Дослідження проведено з урахуванням основних принципів Гельсінської декларації з біометричних досліджень та повноважень GCNICN (1996р.) згідно з біометричними нормами з дотриманням принципів конфіденційності та етики (витяг з протоколу № 5 від 24.06.2020р. засідання комісії з біоетики та деонтології ДУ»ІПАГ ім. акад. О. М. Лук'янової НАМН України»). Статистичне оброблення результатів дослідження проводили з використанням стандартних програм Microsoft Excel 5,0 та Statistica 6,0. Параметричні методи застосовували для кількісних ознак

з нормальним розподілом. Описувальна статистика включала в себе розрахунок середніх арифметичних величин (М), середньоквадратичне відхилення (SD) та 95% довірчий інтервал (ДІ 95%). Відмінності середніх величин вважали значущими з рівнем ймовірності не менше 95% ($p < 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення

При поступленні у стаціонар або на амбулаторному етапі усім обстеженим вагітним проводилось бактеріоскопічне та бактеріологічне дослідження вагінальних виділень. Це дало можливість визначити основні порушення мікроценозу піхви у обстежених вагітних (табл. 1).

Таблиця 1

Мікроценоз піхви у обстежених вагітних, абс.ч.(%)

Мікроценоз піхви	Обстежені вагітні, групи		
	1, n=517	2, n=82	3, n=81
Нормоценоз	211 (40,8)*^	56 (68,3)^	67 (82,7)
Вагініт	149 (28,8)*^	6 (7,3)^	2 (2,5)
Бактеріальний вагіноз	68 (13,2)^	8 (9,8)	7 (8,6)
Кандидозний вагініт	88 (17,0)	12 (10,9)^	5 (6,2)

Примітки: * – різниця достовірна відносно показників 2 групи ($p < 0,05$);

^ – різниця достовірна відносно показників 3 групи ($p < 0,05$).

Як видно із наведених даних, нормоценоз у вагітних жінок із ГПЗМ був виявлений у 40,8% обстежених, що майже вдвічі менше, ніж у 3 групі та на 27,5% менше, ніж у 2 групі ($p < 0,05$). У вагітних із ГПЗМ частіше зустрічався вагініт (35,4%), а у жінок 2 та 3 групи – бактеріальний вагіноз (відповідно 20,7% та 9,9%).

З метою визначення етіологічної причини інфекційного процесу у 306 вагітних з вагінітом та бактеріальним вагінозом основної, у 26 пацієнток групи порівняння та у 14 – контрольної групи виконано ПЛР-діагностику виділень із піхви методом ампліфікації нуклеїнових кислот у режимі реального часу (табл. 2).

Таблиця 2

Спектр виявлених ІПСШ у вагітних із ГПЗМ

ІПСШ	Обстежені вагітні, групи		
	1, n=306	2, n=26	3, n=14
Chlamydia trachomatis	15 (4,9)	-	-
Ureaplasma urealyticum	56 (18,3)*^	3 (11,5)^	1 (7,1)
Mycoplasma genitalium	34 (11,1)*	1 (3,8)^	-
Trichomonas vaginalis	2 (0,6)	-	-
Neisseria gonorrhoeae	1 (0,3)	-	-
Cytomegalovirus	189 (61,8)*^	9 (34,6)^	3 (21,4)
Herpes simplex virus type II	23 (7,5)*	1 (3,8)	-
type I	267 (87,3)*^	19 (73,1)	9 (64,3)

Примітки: * – різниця достовірна відносно показників 2 групи ($p < 0,05$);

^ – різниця достовірна відносно показників 3 групи ($p < 0,05$).

У вагітних із ГПЗМ частіше виявляли Ureaplasma urealyticum (18,3%), Mycoplasma genitalium (11,1%), CMV (61,8%) та HSVI (87,3%). Необхідно відмітити, що якщо у 2017-2020 рр. Ureaplasma urealyticum та Mycoplasma genitalium виявлялись в середньому у 31% обстежених основної групи, то в 2021-2024 рр. – у 9% жінок. Chlamydia trachomatis виявлені у 15 (4,9%) обстежених основної групи (в 2017-2020 рр. вони виявлялись в середньому у 17%, в 2021-2024 рр. – в 3% обстежених основної групи). Серед обстежених пацієнток 2 та 3 групи нами не було виявлено гонореї, трихомоніазу. В основній групі Trichomonas vaginalis

була виявлена у 2 (0,6%) та Neisseria gonorrhoeae – у 1 (0,3%) жінок.

Серед збудників вірусної етіології у обстежених жінок основної групи частіше виявлялась наявність представників CMV (61,8%), вірусу простого герпесу II типу (7,5%). Клінічним варіантом протікання вірусної інфекції у жінок основної групи (CMV – у 93,7%, HSVII-5,2%) було вірусоносійство, активна форма виявлена (CMV – у 6,3% пацієнток, HSVII – у 2,3%) обстежених.

Після виключення абсолютних патогенів проведено бактеріологічне дослідження біологічного матеріалу із піхви у вагітних з порушеним мікроценозом (табл. 3).

Таблиця 3

Спектр мікроорганізмів у вагітних жінок при бактеріологічному дослідженні виділень із піхви.

Мікрофлора	Обстежені вагітні, групи					
	1, n=306		2, n=26		3, n=14	
	абс.ч.(%)	IgKYO/мл	абс.ч.(%)	IgKYO/мл	абс.ч.(%)	IgKYO/мл
Staphylococcus epidermidis	61 (19,9) [^]	4,6±0,02	6 (23,1)	3,8±0,02	4 (28,6)	4,2±0,02
Staphylococcus aureus	27 (8,8) [*]	4,9±0,03	1 (3,8)	4,2±0,03	-	-
Staphylococcus agalactiae	49 (16,0) [^]	5,1±0,01 [^]	3 (11,5) [^]	4,1±0,01	1 (7,1)	4,1±0,01
Staphylococcus epidermidis hemolytic	39 (12,7) [^]	4,6±0,02 [^]	2 (7,3)	3,2±0,02	1 (7,1)	3,6±0,01
Streptococcus pyogenes	18 (5,9) [*]	5,2±0,03 [*]	1 (3,8)	4,3±0,02	-	-
Escherichia Coli	83 (27,8) [^]	5,8±0,04 [^]	4 (15,4)	4,3±0,03	1 (7,1)	4,1±0,02
Enterococcus faecalis	48(15,7) [^]	5,7±0,03 [*]	2 (7,7)	4,8±0,02	1 (7,1)	4,2±0,03
Escherichia Coli hemolytic	43 (14,1) [*]	5,4±0,02	1 (3,8)	4,2±0,03	-	-
Streptococcus faecalis	59 (19,3) [^]	5,6±0,03	2 (7,7)	3,8±0,02	1 (7,1)	4,1±0,02
Klebsiella spp.	36 (11,8) [^]	5,8±0,04	2 (7,7)	3,9±0,03	1 (7,1)	3,7±0,01
Corynebacterium spp.	47 (15,4) [^]	4,7±0,07	2 (7,7)	3,2±0,01	1 (7,1)	-
Streptococcus viridans	64 (20,0) [^]	5,1±0,01	3 (11,5) [^]	3,8±0,02	1 (7,1)	-
Enterobacter aeroginoza	49 (16,0) [*]	4,6±0,03	1 (3,8)	-	-	-
Candida albicans	96 (31,4) [^]	5,9±0,03	5 (19,2)	4,6±0,02	2(14,2)	4,2±0,01
Lactobacillus spp.	217(70,9) [^]	3,9±0,05	22(84,6) [^]	4,5±0,04	13(92,9)	6,1±0,05
Посіви стерильні	34 (11,1) [^]	-	3 (11,5) [^]	-	3 (21,4)	-

Примітки: * – різниця достовірна відносно показників 2 групи (p<0,05);

[^] – різниця достовірна відносно показників 3 групи (p<0,05).

У вагітних із ГПЗМ мікробіота піхви відрізнялась від такої у пацієнток контрольної та групи порівняння (табл. 3) більшим вмістом Escherichia Coli в 1,7 разів (27,8% проти 15,4%) в 2 групі; в 3,8 разів (27,1% проти 7,1%) проти 3 групи (p<0,05). Enterococcus faecalis, Streptococcus faecalis, Klebsiella spp., Corynebacterium spp. майже вдвічі частіше зустрічались у вагітних 1 групи (p<0,05), ніж в 2 та 3 групах. Кількість грибів роду Candida у вагінальній мікробіоті жінок із ГПЗМ перевищувала показники у жінок 2 групи майже вдвічі (табл. 3). Збільшення частоти та кількісного рівня грибів роду Candida albicans може бути пов'язане із збільшенням синтезу гормонів стресу. Активізація гормонів стресу сприяє значному збільшенню концентрації глікогену у вагінальному секреті, який є субстратом для грибів роду Candida. У вагітних із ГПЗМ мікробні чинники виявлялись переважно з середнім та високим ступенем мікробного обсіменіння, у жінок 2 та 3 групи в основному низького ступеня (табл. 3).

Аналіз отриманих даних дозволяє зробити припущення, що накопичення біомаси чинників до вищої числової межі (високе мікробне число) сприяє потенціюванню патогенних властивостей мікроорганізмів, які спричиняють загострення запальних захворювань піхви у жінок із ГПЗМ. Слід підкреслити, що відповідно до даних літератури [36,37], кокова мікрофлора та гриби роду Candida мають значення для підтримки запальних захворювань слизових оболонок у зв'язку із особливостями збудника.

Вагітним, у яких були клінічні прояви вагініту (N76.0, N76.1 за МКХ-10) (рясні виділення, свербіж), дисбактеріоз за даними бактеріоскопії; перенесені в анамнезі ППСШ, були проведені дослідження біоценозу піхви – молекулярна діагностика бактеріального вагінозу. У вагітних жінок із ГПЗМ виявлено найбільший вміст і різноманіття облигатних анаеробів у вагінальному мікробіоті (табл. 4).

Таблиця 4

Облігатні анаероби, асоційовані з бактеріальним вагінозом у обстежених вагітних.

Мікрофлора	Обстежені вагітні, групи		
	1, n=105	2, n=17	3, n=8
Gardnerella vaginalis	61 (58,1) [^]	7 (41,2) [^]	3 (37,5)
Atopobium vaginae	44 (41,9) [^]	5 (29,4) [^]	1 (12,5)
Mobiluncus spp.	31 (29,5) [^]	3 (17,6) [^]	1 (12,5)
Megasphaera Type 1	13 (12,4) [*]	1 (5,9)	-
Bacterial vaginosis-associated bacteria 2	9 (8,6) [*]	1 (5,9)	-
Bacteroides fragilis	8 (7,6) [*]	1 (5,9)	-

Примітки: * – різниця достовірна відносно показників 2 групи (p<0,05);

[^] – різниця достовірна відносно показників 3 групи (p<0,05).

У вагітних із ГПЗМ виявлено зростання таксонів бактерій, пов'язаних із бактеріальним вагінозом в мікрофлорі піхви. В складі анаеробного спектру

мікрофлори у жінок із ГПЗМ переважали Gardnerella vaginalis та Atopobium vaginae, їх частота майже вдвічі перевищувала показники 2 та 3 групи (p<0,05),

(табл. 4). Bacterial vaginosis-associated bacteria виявлена у 9 (8,6%) вагітних із ГПЗМ (табл. 4). У жінок 3 групи вагінальний мікробіом відрізнявся меншим різноманіттям облигатних анаеробів, хоча у 3 (37,5%) пацієнток були виявлені *Gardnerella vaginalis*.

Lactobacillus spp. виявлені у 368 (71,2%) обстежених вагітних основної групи, в 3 групі – у 77 (95,1%) жінок та в 2 групі у 69 (84,1%) обстежених ($p < 0,05$). Кількісні показники *Lactobacillus* spp. були знижені в усіх обстежених жінок основної групи. Значне зниження *Lactobacillus* spp. у вагітних із ГПЗМ може свідчити про зниження захисної ролі лактобацил в підтримці здорового вагінального вмісту, що узгоджується з даними літератури [1].

Порівняльний аналіз показав, що багато збудників зустрічались в асоціації, що має особливе значення для розробки методів лікування [34]. Моноінфекція виявлялась тільки у 54 (17,6%) жінок основної групи. У складі бактеріальних асоціацій переважала облигатна анаеробна мікрофлора.

Висновки

У вагітних жінок із ГПЗМ (лейоміомою та аденоміозом матки, перенесеними до вагітності поліпектомією та вишкрібанням стінок порожнини матки з приводу

поліпів та/або гіперплазією ендометрію) нормоценоз виявлявся у 40,8%, що майже вдвічі менше, ніж у контрольній та у групі порівняння ($p < 0,05$).

Вивчення вагінального мікробіому вагітних із ГПЗМ свідчить про збільшення контамінації піхви представниками облигатної анаеробної мікрофлори (20,3%) в основному за рахунок *Gardnerella vaginalis* та *Atorobium vaginae* на фоні дефіциту лактобацил ($p < 0,05$). У спектрі аеробної умовно-патогенної мікрофлори в мікробіоті піхви вагітних жінок із ГПЗМ переважали *Escherichia Coli* (83 (27,8%), *Streptococcus viridans* (64 (20,0%) та *Streptococcus faecalis* (59 (19,3%). Кількісні показники контамінації піхви ешеріхіями з гемолітичними властивостями перевищували діагностичний рівень ($\lg 5,4$ КУО/мл).

Спектр виявлених ППШ свідчить, що *Chlamydia trachomatis* виявлялись в середньому у 15 (4,9%) обстежених основної групи, *Ureaplasma urealyticum* у 56 (18,3%), *Mycoplasma genitalium* – у 34 (11,1%) вагітних, що значно перевищувало показники контрольної та групи порівняння ($p < 0,05$). Виявлено зменшення цих інфекцій в динаміці спостереження з 2018 по 2024 р. майже втричі. Отримані результати вказують на значні якісні відмінності показників виявлення асоціацій збудників мікроорганізмів у обстежених вагітних жінок.

Література:

1. Mendz GL. The Vaginal Microbiome during Pregnancy in Health and Disease. Appl. Microbiol. 2023;3(4):1302-38. DOI: <https://doi.org/10.3390/applmicrobiol3040089>
2. Zeng M, Yang L, Mao Y, He Y, Li M, Liu J, et al. Preconception reproductive tract infections status and adverse pregnancy outcomes: a population-based retrospective cohort study. BMC Pregnancy Childbirth. 2022;22(1):501. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12884-022-04836-3>. PMID: 35725418; PMCID: PMC9208112.
3. Fettweis JM, Serrano MG, Brooks JP, Edwards DJ, Girerd PH, Parikh HI, et al. The vaginal microbiome and preterm birth. Nat Med. 2019;25(6):1012-21. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0450-2>. PMID: 31142849; PMCID: PMC6750801.
4. Chen X, Lu Y, Chen T, Li R. The Female Vaginal Microbiome in Health and Bacterial Vaginosis. Front Cell Infect Microbiol. 2021;11:631972. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.631972>. PMID: 33898328; PMCID: PMC8058480.
5. Chen C, Song X, Wei W, Zhong H, Dai J, Lan Z, et al. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. Nat Commun. 2017;8(1):875. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00901-0>. PMID: 29042534; PMCID: PMC5645390.
6. NIH Human Microbiome Portfolio Analysis Team. A review of 10 years of human microbiome research activities at the US National Institutes of Health, Fiscal Years 2007-2016. Microbiome. 2019;7(1):31. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40168-019-0620-y>. PMID: 30808411; PMCID: PMC6391833.
7. Nakama C, Thompson B, Szybala C, McBeth A, Dobner P, Zwickey H. The Continuum of Microbial Ecosystems along the Female Reproductive Tract: Implications for Health and Fertility. Pathogens. 2022;11(11):1244. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens11111244>. PMID: 36364994; PMCID: PMC9693519.
8. Hickey RJ, Zhou X, Pierson JD, Ravel J, Forney LJ. Understanding vaginal microbiome complexity from an ecological perspective. Transl Res. 2012;160(4):267-82. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2012.02.008>. PMID: 22683415; PMCID: PMC3444549.
9. Aagaard K, Riehle K, Ma J, Segata N, Mistretta TA, Coarfa C, et al. A metagenomic approach to characterization of the vaginal microbiome signature in pregnancy. PLoS One. 2012;7(6):e36466. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036466>. PMID: 22719832; PMCID: PMC3374618.
10. Noyes N, Cho KC, Ravel J, Forney LJ, Abdo Z. Associations between sexual habits, menstrual hygiene practices, demographics and the vaginal microbiome as revealed by Bayesian network analysis. PLoS One. 2018;13(1):e0191625. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191625>. PMID: 29364944; PMCID: PMC5783405.
11. Nelson TM, Borgogna JC, Michalek RD, Roberts DW, Rath JM, Glover ED, et al. Cigarette smoking is associated with an altered vaginal tract metabolomic profile. Sci Rep. 2018;8(1):852. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14943-3>. PMID: 29339821; PMCID: PMC5770521.
12. Chang DH, Shin J, Rhee MS, Park KR, Cho BK, Lee SK, et al. Vaginal Microbiota Profiles of Native Korean Women and Associations with High-Risk Pregnancy. J Microbiol Biotechnol. 2020;30(2):248-58. DOI: <https://doi.org/10.4014/jmb.1908.08016>. PMID: 31838792; PMCID: PMC9728229.
13. Alonzo Martínez MC, Cazorla E, Canovas E, Martínez-Blanch JF, Chenoll E, Climent E, et al. Study of the Vaginal Microbiota in Healthy Women of Reproductive Age. Microorganisms. 2021;9(5):1069. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms9051069>. PMID: 34063526; PMCID: PMC8156707.
14. Ozcan G, Vatansever C, Paerhati E, Turgal M, Gursay T, Cekic SG, et al. The vaginal microbiome composition during pregnancy in a region comprising different ethnic origins. Arch Gynecol Obstet. 2024;310(1):369-75. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00404-024-07560-9>. PMID: 38771532.

15. National Institute of Child Health and Human Development. What Infections Can Affect Pregnancy? NIH Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development [Internet]. 2021[update 2021 Apr 27; cited 2025 Mar 6]. Available from: <https://www.nichd.nih.gov/health/topics/pregnancy/conditioninfo/infections>
16. Stewart EA, Cookson CL, Gandolfo RA, Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *BJOG*. 2017;124(10):1501-12. DOI: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14640>. PMID: 28296146.
17. by Hassan Salah Abduljabbar, editor. *Obstetrics*. 2017[cited 2025 Mar 3]. 200p. Dagogo Semenitari Abam, Terhemen Kasso. Uterine Fibroids and Pregnancy: A Review of the Challenges. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/57643> DOI: <https://doi.org/10.5772/intechopen.71761>
18. Don EE, Landman AJEMC, Vissers G, Jordanova ES, Post Uiterweer ED, de Groot CJM, et al. Uterine Fibroids Causing Preterm Birth: A New Pathophysiological Hypothesis on the Role of Fibroid Necrosis and Inflammation. *Int J Mol Sci*. 2022;23(15):8064. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23158064>. PMID: 35897637; PMCID: PMC9331897.
19. Zhang PP, He XP, Tang W, Chen HW, Han YY. Alterations in vaginal microbiota in uterine fibroids patients with ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound ablation. *Front Microbiol*. 2023;14:1138962. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1138962>. PMID: 37138604; PMCID: PMC10150040.
20. Ciavattini A, Clemente N, Delli Carpini G, Di Giuseppe J, Giannubilo SR, Tranquilli AL. Number and size of uterine fibroids and obstetric outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;28(4):484-8. DOI: <https://doi.org/10.3109/14767058.2014.921675>. PMID: 24803127.
21. Ser HL, Au Yong SJ, Shafiee MN, Mokhtar NM, Ali RAR. Current Updates on the Role of Microbiome in Endometriosis: A Narrative Review. *Microorganisms*. 2023;11(2):360. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms11020360>. PMID: 36838325; PMCID: PMC9962481.
22. Ahn SH, Monsanto SP, Miller C, Singh SS, Thomas R, Tayade C. Pathophysiology and Immune Dysfunction in Endometriosis. *Biomed Res Int*. 2015;2015:795976. DOI: <https://doi.org/10.1155/2015/795976>. PMID: 26247027; PMCID: PMC4515278.
23. Dai Y, Zhou Y, Zhang X, Xue M, Sun P, Leng J, et al. Factors associated with deep infiltrating endometriosis versus ovarian endometrioma in China: a subgroup analysis from the FEELING study. *BMC Womens Health*. 2018;18(1):205. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12905-018-0697-7>. PMID: 30577792; PMCID: PMC6303976.
24. McKinnon BD, Bertschi D, Bersinger NA, Mueller MD. Inflammation and nerve fiber interaction in endometriotic pain. *Trends Endocrinol Metab*. 2015;26(1):1-10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2014.10.003>. PMID: 25465987.
25. Ata B, Yildiz S, Turkgeldi E, Brocal VP, Dinleyici EC, Moya A, et al. The Endobiota Study: Comparison of Vaginal, Cervical and Gut Microbiota Between Women with Stage 3/4 Endometriosis and Healthy Controls. *Sci Rep*. 2019;9(1):2204. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39700-6>. PMID: 30778155; PMCID: PMC6379373.
26. Gupta P, Singh MP, Goyal K. Diversity of Vaginal Microbiome in Pregnancy: Deciphering the Obscurity. *Front Public Health*. 2020;8:326. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00326>. PMID: 32793540; PMCID: PMC7393601.
27. Wei W, Zhang X, Tang H, Zeng L, Wu R. Microbiota composition and distribution along the female reproductive tract of women with endometriosis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2020;19(1):15. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12941-020-00356-0>. PMID: 32299442; PMCID: PMC7161132.
28. Le N, Cregger M, Brown V, Loret de Mola J, Bremer P, Nguyen L, et al. Association of microbial dynamics with urinary estrogens and estrogen metabolites in patients with endometriosis. *PLoS One*. 2021;16(12): e0261362. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261362>. PMID: 34914785; PMCID: PMC8675749.
29. Svensson A, Brunkwall L, Roth B, Orho-Melander M, Ohlsson B. Associations Between Endometriosis and Gut Microbiota. *Reprod Sci*. 2021;28(8):2367-77. DOI: <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00506-5>. PMID: 33660232; PMCID: PMC8289757.
30. Le N, Cregger M, Fazleabas A, Braundmeier-Fleming A. Effects of endometriosis on immunity and mucosal microbial community dynamics in female olive baboons. *Sci Rep*. 2022;12(1):1590. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-05499-y>. PMID: 35102185; PMCID: PMC8803974.
31. Baker JM, Al-Nakkash L, Herbst-Kralovetz MM. Estrogen-gut microbiome axis: Physiological and clinical implications. *Maturitas*. 2017;103:45-53. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.06.025>. PMID: 28778332.
32. Kaliannan K, Robertson RC, Murphy K, Stanton C, Kang C, Wang B, et al. Estrogen-mediated gut microbiome alterations influence sexual dimorphism in metabolic syndrome in mice. *Microbiome*. 2018;6(1):205. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0587-0>. PMID: 30424806; PMCID: PMC6234624.
33. Dong W, Wang S, Wang X, Xu G, Liu Q, Li Z, et al. Characteristics of Vaginal Microbiota of Women of Reproductive Age with Infections. *Microorganisms*. 2024;12(5):1030. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms12051030>. PMID: 38792859; PMCID: PMC11124179.
34. Muzny CA, Laniewski P, Schwebke JR, Herbst-Kralovetz MM. Host-vaginal microbiota interactions in the pathogenesis of bacterial vaginosis. *Curr Opin Infect Dis*. 2020;33(1):59-65. DOI: <https://doi.org/10.1097/qco.0000000000000620>. PMID: 31789672; PMCID: PMC7265982.
35. Dubchak A, Milievskiy A. Modern methods of treatment of cervix inflammatory diseases in women of reproductive age. Literature review. *Репродуктивна ендокринологія*. 2018;1:16-20. DOI: <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2018.39.16-20>
36. Дубчак АС, Мілевський ОВ, Довгань ОМ. Імунотерапія в комплексному лікуванні запальних захворювань внутрішніх статевих органів. *Здоров'я жінки*. 2014;1:152-6.
37. Gudnadottir U, Debelius JW, Du J, Hugerth LW, Danielsson H, Schuppe-Koistinen I, et al. The vaginal microbiome and the risk of preterm birth: a systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep*. 2022;12(1):7926. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-12007-9>. PMID: 35562576; PMCID: PMC9106729.
38. Протченко ПЗ. Загальна мікробіологія, вірусологія, імунологія. Навч. Посібник. Одеса: Одес. держ. ун-т, 2002. 298 с.
39. Petricevic L, Ruhnke M, Schaller M, Schaefer APA, Sustr V, Willinger B, et al. Guideline: Vulvovaginal candidosis (AWMF 015/072, level S2k). *Mycoses*. 2021;64(6):583-602. DOI: <https://doi.org/10.1111/myc.13248>. PMID: 33529414; PMCID: PMC8248160.
40. Sun Z, Ge X, Qiu B, Xiang Z, Jiang C, Wu J, et al. Vulvovaginal candidiasis and vaginal microflora interaction: Microflora changes and probiotic therapy. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1123026. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1123026>. PMID: 36816582; PMCID: PMC9936092.

VAGINAL MICROBIOME IN PREGNANT WOMEN WITH UTERINE HYPERPROLIFERATIVE DISEASES

O. Shevchuk

DU «Ukrainian Center for Motherhood and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»
(Kyiv, Ukraine)**Summary.**

The vaginal microbiota plays a critical role in the reproductive health of women with hyperproliferative uterine diseases (HPD), particularly in those with adenomyosis, uterine leiomyoma, polyps, and/or endometrial hyperplasia.

The purpose of the study: to investigate the characteristics of the vaginal microbiome in pregnant women diagnosed with HPD.

Materials and methods. This prospective, randomized cohort study analyzed the vaginal microbiome in 680 pregnant women of reproductive age who were monitored and delivered at the State Institution «Ukrainian Center for Maternity and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» between 2018 and 2024. The first, main group included 517 pregnant women diagnosed with HPD, comprising uterine endometriosis (adenomyosis), uterine leiomyoma, endometrial polyps, and glandular endometrial hyperplasia. Endometrial polyps and glandular hyperplasia had been surgically removed via hysteroscopy prior to pregnancy. The second, comparison group consisted of 82 pregnant women without HPD, while the third, control group included 81 healthy pregnant women. The study was conducted in accordance with the basic principles of the Helsinki Declaration on Biometric Research and the powers of the GCNICN (1996) in accordance with biometric standards and in compliance with the principles of confidentiality and ethics (excerpt from Protocol № 5 of 24 June 2020 of the meeting of the Commission on Bioethics and Deontology of the State Institution 'IPAG named after Academician O. M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine'). Statistical processing of the research results was carried out using standard Microsoft Excel 5.0 and Statistica 6.0 software. Parametric methods were used for quantitative characteristics with normal distribution. Descriptive statistics included the calculation of arithmetic means (M), standard deviation (SD) and 95% confidence interval (CI 95%). Differences in mean values were considered significant with a probability level of at least 95% ($p < 0.05$).

Results. Normocenosis was identified in 40.8% of pregnant women with HPD. Among this group, *Ureaplasma urealyticum* (18.3%), *Mycoplasma genitalium* (11.1%), cytomegalovirus (CMV, 61.8%), and herpes simplex virus type I (HSV-I, 87.3%) were detected with higher frequency. *Chlamydia trachomatis* was found in 4.9% of pregnant women with HPD. Between 2018 and 2020, *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma genitalium* were detected in approximately in 31% of pregnant women with HPD, whereas this figure decreased to 9% between 2021 and 2024. *Chlamydia trachomatis* detection in pregnant women with HPD dropped from 17% in 2018-2020 to 3% in 2021-2024. An increase in vaginal colonization by obligate anaerobic microorganisms (20.3%), primarily *Gardnerella vaginalis* and *Atopobium vaginae*, was observed against a background of lactobacilli deficiency ($p < 0.05$). The aerobic opportunistic microbiota in the vaginal flora of pregnant women with HPD was dominated by *Escherichia coli* (27.8%), *Streptococcus viridans* (20.0%), and *Streptococcus faecalis* (19.3%).

Conclusions. In pregnant women with hyperproliferative uterine diseases (adenomyosis, uterine leiomyoma, and/or a history of endometrial polyps or hyperplasia), alterations in vaginal microbiocenosis were identified. These were characterized by increased colonization by obligate anaerobic and aerobic opportunistic microorganisms, accompanied by a marked deficiency of lactobacilli.

Keywords: Pregnancy; Hyperproliferative Diseases of the Uterus; Adenomyosis; Uterine Leiomyoma; Endometrial Polyps; Endometrial Hyperplasia; Vaginal Microbiome.

Контактна інформація:

Шевчук Олександр Валерійович – к.мед.н., старший науковий співробітник відділення профілактики і лікування гнійно-запальних захворювань в акушерстві, ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства Національної академії медичних наук України» (м.Київ, Україна)

e-mail: ginekologalex@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0936-2759>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/ABE-1732-2021>

Contact information:

Oleksandr Shevchuk – PhD in Medicine, Senior Researcher at the Department of Prevention and Treatment of Purulent and Inflammatory Diseases in Obstetrics, All-Ukrainian Centre for Motherhood and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine (Kyiv, Ukraine)

e-mail: ginekologalex@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0936-2759>

Researcher ID: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/ABE-1732-2021>



Надійшло до редакції 06.04.2025 р.

Підписано до друку 20.06.2025 р.