



Jana Žodžika

**IZMAINĪTA MAKSTS MIKROFLORA:
RISKA FAKTORI UN KLĀTIENES
DIAGNOSTIKAS METODES GRŪTNIECĒM,
KĀ ARĪ ALTERNATĪVAS ĀRSTĒŠANAS
EFEKTIVITĀTE, NELIETOJOT
ANTIBAKTERIĀLUS LĪDZEKĻUS,
GRŪTNIECĒM UN PĀRĒJĀM SIEVIETĒM**

Promocijas darba kopsavilkums
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai
Specialitāte – dzemdniecība un ginekoloģija

Rīga, 2014



RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

Jana Žodžika

IZMAINĪTA MAKSTS MIKROFLORA:
RISKA FAKTORI UN KLĀTIENES
DIAGNOSTIKAS METODES GRŪTNIECĒM,
KĀ ARĪ ALTERNATĪVAS ĀRSTĒŠANAS
EFEKTIVITĀTE, NELIETOJOT
ANTIBAKTERIĀLUS LĪDZEKĻUS,
GRŪTNIECĒM UN PĀRĒJĀM SIEVIETĒM

Promocijas darba kopsavilkums
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte – dzemdniecība un ginekoloģija

Rīga, 2014

Promocijas darbs izstrādāts:

Rīgas Stradiņa universitātes Dzemdniecības un ginekoloģijas katedrā;
Latvijas Infektoloģijas centrā;
Medicīnas sabiedrībā “ARS”, Dzirciema poliklīnikā, ginekoloģiskā praksē
“Quartus”, Rīgas Dzemdību namā.

Darba vadītāja:

Dr. med., profesore **Dace Rezeberga**,
Rīgas Stradiņa universitāte

Darba zinātniskais konsultants:

Dr. med., profesors **Gilbert Donders**,
Antverpenes Universitāte, Beļģija

Oficiālie recenzenti:

Dr. med., profesore **Juta Kroiča**, Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Dr. med., profesore **Aija Žileviča**, Latvijas Universitāte

Dr. med., profesore **Babill Stray Pedersen**, Oslo Universitāte, Norvēģija

Promocijas darba aizstāvēšana notiks 2014. gada 29. aprīlī plkst. 15.00 Rīgas Stradiņa universitātes Medicīnas promocijas padomes atklātā sēdē Rīgā, Dzirciema ielā 16, Hipokrāta auditorijā.

Ar promocijas darbu var iepazīties RSU bibliotēkā un RSU mājas lapā:
www.rsu.lv

Promocijas darbs veikts ar Eiropas Sociālā fonda projekta “Atbalsts doktorantiem studiju programmas apguvei un zinātniskā grāda ieguvei Rīgas Stradiņa universitātē” finansiālu atbalstu



Promocijas padomes sekretārs

Dr. med., profesors **Ingmārs Mikažāns**

SATURS

1. IEVADS	6
1.1. Pētījuma aktualitāte	6
1.2. Pētījuma mērķis	8
1.3. Pētījuma uzdevumi	8
1.4. Pētījuma hipotēzes	9
1.5. Pētījuma novitāte	9
1.6. Doktora darba struktūra un apjoms	10
2. MATERIĀLI UN METODEDES	11
3. REZULTĀTI	19
3.1. Faktori, kas saistīti ar izmainītu maksts mikrofloru	19
3.2. Ar paaugstinātu maksts pH līmeni saistītie simptomi un mikroskopiskā atrade	21
3.3. Maksts izdalījumu bakterioloģiskais pētījums	25
3.4. Vaginālās askorbīnskābes (C vitamīna) iedarbības pētījums	27
3.4.1. Rezultāti grūtnieču populācijā	27
3.4.2. Rezultāti kopējā C vitamīna pētījuma populācijā un ginekoloģisko pacientu grupā	28
3.5. Rezultāti vaginālā klindamicīna lietotāju grupā	30
3.6. Grūtniecības iznākums	31
4. DISKUSIJA	35
4.1. Izmainītas maksts mikrofloras riska faktori grūtniecēm pirmajā trimestrī	35
4.2. Izmainītas maksts mikrofloras klātienes diagnostikas metodes	39

4.2.1. Maksts pH testa nozīme izmainītas maksts mikrofloras diagnostikā grūtniecēm pirmajā trimestrī	40
4.2.2. Izmainītas maksts mikrofloras klātienes diagnostisko testu korelācija ar maksts bakterioloģisko izmeklējumu rezultātiem	42
4.3. Vaginālās askorbīnskābes (C vitamīna) ietekme uz izmainītu maksts mikrofloru	45
4.4. Grūtniecības iznākums	47
4.5. Pētījuma trūkumi	50
5. SECINĀJUMI	51
6. PRAKTISKAIS LIETOJUMS UN NĀKOTNES ASPEKTI	52
7. VĒRES	53
8. PUBLIKĀCIJAS UN KONFERENČU TĒZES	64
9. PATEICĪBAS	67

SAĪSINĀJUMI

AV	aerobiskais vaginīts
BV	bakteriālā vaginoze
CI	<i>confidence interval</i> (ticamības intervāls)
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>G. vaginalis</i>	<i>Gardnerella vaginalis</i>
HIV	<i>Human immunodeficiency virus</i> (cilvēka imūndeficīta vīruss)
H ₂ O ₂	ūdeņraža peroksīds
IMM	izmainīta maksts mikroflora
Jaukta AV-BV mikroflora	jaukta aerobiskā vaginīta un bakteriālās vaginozes mikroflora
KN	koagulāzes negatīvs
KOH	kālija hidroksīds
LBP	laktobacillārā pakāpe
<i>M. hominis</i>	<i>Mycoplasma hominis</i>
OR	<i>odds ratio</i> (izredžu attiecība)
PASW	<i>Predictive Analytics Software</i> (pareģojošā analītiskā programma)
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Str. agalactiae</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Str. pyogenes</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>
spp	sugas
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i> (sociālo zinātņu statistiskā programma)
STI	seksuāli transmisīvas infekcijas
<i>U. urealyticum</i>	<i>Ureaplasma urealyticum</i>

1. IEVADS

1.1. Pētījuma aktualitāte

Normāla maksts mikroflora ir svarīgs sievietes veselības faktors, kuru nodrošina liels skaits dažādu *Lactobacillus* jeb pienskābo baktēriju sugu. Samazinoties *Lactobacillus* daudzumam, rodas maksts mikrofloras pārmaiņas (Redondo-Lopez, et al., 1990), kas savukārt, kā pierāda daudzu pētījumu rezultāti, saistītas ar tādu nelabvēlīgu grūtniecības iznākumu kā agrīnu, vēlīnu un ieraduma spontāno abortu, priekšlaicīgu augļa ūdens noplūšanu, priekšlaicīgām dzemdībām un nelielu bērna dzimšanas svaru (Ralph, et al. 1999; Leitich, et al., 2007; Donders, et al., 2009).

Priekšlaicīgas dzemdības joprojām ir viena no aktuālākajām problēmām perinatoloģijā. To skaits Latvijā ir pieaudzis no 4,8% 2008. gadā līdz 5,8% 2011. gadā (Latvijas Veselības aprūpes gadagrāmata, 2012) un ir līdzīgs kaimiņvalstīs fiksētajam, piemēram, Somijā (5,5%) un Igaunijā (5,7%) (Blencowe, et al., 2012). Infekciju radītas slimības perinatālajā periodā Latvijā 2011. gadā bija 39,2 gadījumi uz 1000 dzīvi dzimušajiem, salīdzinot ar 2010. gadu, kad tās bija 28,8 gadījumi uz 1000 dzīvi dzimušajiem (Latvijas Veselības aprūpes gadagrāmata, 2012).

Tā kā ascendējošas maksts infekcijas ir viens no būtiskiem grūtniecības neiznēsāšanas un jaundzimušo infekciju cēloņiem, daudzi pētnieki ir mēģinājuši samazināt šo faktoru izraisītos sarežģījumus, identificējot un ārstējot vispārējā populācijā tās grūtnieces, kurām varētu būt paaugstināts ar infekcijām saistīts priekšlaicīgu dzemdību risks, taču rezultāti neapstiprina šādas taktikas efektivitāti (Brocklehurst, et al., 2013).

Lai gan antibakteriālie līdzekļi nodrošina izārstēšanos no infekcijām, to lietošana var izraisīt uroģenitālo mikroorganismu rezistenci, blaknes, kā arī izjaukt maksti aizsargājošo ekosistēmu. Daudzas grūtnieces, baidoties no

nelabvēlīga iespaida uz bērnu, nevēlas lietot antibiotikas. Ideāli grūtniecības laikā būtu nepieciešama tāda maksts mikrofloru uzlabojoša terapija, kas saudzē dabīgo aizsargājošo maksts vidi un neizraisa vispārējas blaknes (*Othman, et al., 2012*). Viena no šādām alternatīvām „ne-antibakteriālām” iespējām varētu būt vaginālās askorbīnskābes (C vitamīna) izmantošana.

Par vaginālo C vitamīnu ir tikai daži pētījumi (*Petersen, et al., 2004; Petersen, et al., 2011*). To rezultāti liecina, ka bakteriālās vaginozes gadījumā vaginālās askorbīnskābes lietošana ir efektīva un droša sešu dienu monoterapijas režīmā, bet nav datu par tās ietekmi uz dažādiem izmainītas maksts mikrofloras tipiem, trūkst arī pietiekamas informācijas par vaginālā C vitamīna lietošanas efektivitāti grūtniecēm.

Tā kā ir arvien vairāk pierādījumu par to, ka, sākot adekvātu pretmikrobu terapiju agrīnā grūtniecības laikā, tiek novērsta vismaz daļa infekciju izraisītu priekšlaicīgu dzemdību (*Ugwumadu, et al., 2004; Lamont, 2005*), ir svarīgi pazīt (un nepieciešamības gadījumā ārstēt) grūtnieces ar izmainītu maksts mikrofloru (IMM) jau pirmās antenatālās vizītes laikā, izmantojot tādus klāties testus kā maksts pH mērīšana un natīvā mikroskopija, kas Latvijā gan netiek plaši lietoti. Daudzi ginekologi sāk antibakteriālu terapiju, pamatojoties tikai uz vaginālo izdalījumu uzsējumu analīžu rezultātiem, nozīmējot nevajadzīgu ārstēšanu un padziļinot antibiotiku rezistences rašanās problēmu.

Lai konstatētu visus izmainītas maksts mikrofloras tipus un varētu sākt sekojošu agrīnu ārstēšanu ar tādiem “ne-antibakteriāliem” medikamentiem kā vaginālais C vitamīns, tādejādi uzlabojot antenatālo aprūpi un grūtniecības iznākumu, svarīga ir rūpīga riska grupas noteikšana, ātru un ticamu klāties diagnostikas testu lietošana pirmās antenatālās vizītes laikā.

1.2. Pētījuma mērķis

Pētījuma mērķis – izpētīt izmainītu maksts mikrofloru grūtniecēm un vaginālās askorbīnskābes (C vitamīna) lietošanas ietekmi uz izmainītu maksts mikrofloru grūtniecēm un sievietēm, kas nav grūtnieces.

1.3. Pētījuma uzdevumi

1. Primārais uzdevums – izpētīt vaginālās askorbīnskābes (C vitamīna) ārstējošā un uzturošā lietošanas režīma ietekmi uz izmainītu maksts vidi, kuru raksturo paaugstināts pH un izmainīta mikroflora, kuras noteikšanai izmantota natīvā mikroskopija, grūtniecēm un sievietēm, kas nav grūtnieces.
2. Sekundārie uzdevumi:
 - 1) noteikt izmainītas maksts mikrofloras riska faktoros (sociāli demogrāfiskos, vispārējās un reproduktīvās veselības) grūtniecības pirmajā trimestrī;
 - 2) identificēt simptomus un natīvās mikroskopijas atradi, kas ir saistīta ar paaugstinātu maksts pH grūtniecēm;
 - 3) novērtēt natīvajā mikroskopijā izmainītas maksts mikrofloras un paaugstināta maksts pH saistību ar bakterioloģisko uzsējumu rezultātiem grūtniecības pirmajā trimestrī;
 - 4) salīdzināt grūtniecības iznākumu normālas un izmainītas maksts mikrofloras gadījumā (tai skaitā dalībniecēm, kas lietoja, kā arī tām, kuras nelietoja C vitamīnu).

1.4. Pētījuma hipotēzes

1. Vaginālās askorbīnskābes (C vitamīna) lietošana ārstējošā un uzturošā režīmā uzlabo grūtnieces un pārējo sieviešu izmainīto maksts vidi.
2. Izmainīta maksts mikroflora ir saistīta ar dažādiem sociāli demogrāfiskiem, vispārējās un reproduktīvās veselības riska faktoriem grūtniecības pirmajā trimestrī.
3. Paaugstināts maksts pH ir saistīts ar dažādiem simptomiem un izmainītu maksts mikrofloru, kuru nosaka natīvajā mikroskopijā grūtniecības pirmajā trimestrī.
4. Natīvajā mikroskopijā pirmajā antenatālajā vizītē noteikts paaugstināts maksts pH un patoloģiska mikroflora ir saistīta ar aerobisko, fakultatīvi anaerobisko mikroorganismu un dzimumceļu mikoplazmu augšanu maksts uzsējumos.
5. Vaginālā C vitamīna lietošana samazina ar izmainītu maksts mikrofloru saistīto nelabvēlīgu grūtniecības iznākumu risku.

1.5. Pētījuma novitāte

1. Novērtēta alternatīva “ne-antibakteriāla” vidi paskābinoša medikamenta – vaginālas askorbīnskābes – ietekme jaunā ārstēšanas un uzturošā režīmā uz dažādiem izmainītas maksts mikrofloras veidiem grūtniecēm un sievietēm, kas nav grūtnieces.
2. Izmainīta maksts mikroflora tika definēta, izmantojot izmainītu maksts pH ($\geq 4,5$) un natīvās mikroskopijas ainu (samazinātu vai trūkstošu *Lactobacillus* morfotipu daudzumu).
3. Tika analizēti dažādi mainītas maksts mikrofloras veidi, ieskaitot bakteriālo vaginozi (BV), aerobisko vaginītu (AV) un starp/jauktu mikrofloru.

4. Pētījums fokusēts, lai noskaidrotu ātri un vienkārši veicamu izmainītas maksts mikrofloras klātienas diagnostikas testu lietošanas efektivitāti.
5. Analizēta korelācija starp maksts pH, natīvo mikroskopiju, uzsējumiem un dažādiem izmainītas maksts mikrofloras tipiem.

1.6. Doktora darba struktūra un apjoms

Doktora darbs uzrakstīts angļu valodā. Tas sastāv no 8 daļām: ievada, literatūras apskata, materiālu un metožu apraksta, rezultātiem, diskusijas, secinājumiem, vērēm un pielikumiem. Darbā ir 150 lappuses, ieskaitot 31 tabulu, 8 attēlus. Vērēs ir 252 nosaukumi. Par promocijas darba tēmu ir 7 publikācijas, 2 mutiskie ziņojumi, 9 postera prezentācijas.

2. MATERIĀLI UN METODEDES

Pētījums tika veikts četrās Rīgas ambulatoriskajās klīnikās: medicīnas sabiedrībā “ARS” (privātklīnikā), Dzirciema poliklīnikā (SIA, valsts klīnikā), ginekologu praksē “Quartus” (privātklīnikā), Rīgas Dzemdību namā (pašvaldības SIA). Pacientēm piedāvāja piedalīties pētījumā, ja viņas bija vismaz 18 gadus vecas, grūtniecības laiks bija 6 līdz 14 nedēļas un viņas parakstīja informētu piekrišanu. Pētījumā tika iekļautas grūtnieces ar maksts pH $\geq 4,5$ un katras divas nākamās ar pH $< 4,5$. Dalībnieču iekļaušana tika plānota tik ilgi, kamēr sasniegts C vitamīna pētījumam nepieciešamais grūtnieču skaits. Lai sasniegtu 80% pētījuma ticamību, pieņemot, ka I tipa kļūda ir 5% ar standarta deviāciju 0,65 no pH vērtības starp terapijas un kontroles grupām, tika aprēķināts, ka C vitamīna pētījumā no kohortas, kurā iekļautas sievietes ar paaugstinātu pH, jāiekļauj 140 dalībnieces ar izmainītu maksts mikrofloru.

No 2010. gada marta līdz 2012. gada maijam kopējā pētījumā tika iekļautas 150 grūtnieces ar maksts pH $\geq 4,5$ un 300 ar maksts pH $< 4,5$ pirmās antenatālās vizītes laikā. No 150 grūtnieču kohortas ar paaugstinātu maksts pH 85 bija piemērotas vitamīna C pētījumam. Lai nodrošinātu askorbīnskābes pētījuma rezultātu ticamību, no 2011. gada septembra līdz 2012. gada maijam pētījumā papildus tika iekļautas 55 sievietes, kurām nebija grūtniecības, ar palielinātu vaginālo pH un izmainītu mikrofloru natīvajā mikroskopijā.

Iekļaušanas kritēriju kopsavilkums:

- Izmainītas maksts mikrofloras riska faktoru, maksts pH un grūtniecības iznākuma pētījumā iekļautas 150 grūtnieces ar maksts pH $\geq 4,5$ un 300 ar maksts pH $< 4,5$.
- Maksts izdalījumu bakterioloģiskais pētījums – tika iekļautas pirmās 50 grūtnieces no pH $\geq 4,5$ un pirmās 50 no pH $< 4,5$ kohortas.
- Vaginālās askorbīnskābes iedarbības pētījums - no kohortas ar 150 grūtniecēm ar paaugstinātu pH pētījumam bija piemērotas 85

grūtnieces ar izmainītu maksts mikrofloru, kuras bija asimptomātiskas, ar mazu grūtniecības neiznēsāšanas risku (anamnēzē nebija vēlīnu spontānu abortu/priekšlaicīgu dzemdību), kā arī grūtnieces, kas piekrita piedalīties pētījuma intervences sadaļā. Lai sasniegtu pietiekamu pētījuma ticamību, laikā no 2011. gada septembra līdz 2012. gada maijam pētījumā tika iesaistītas 55 sievietes, kas nebija grūtnieces jeb ginekoloģiskas pacientes ar tādiem pašiem iekļaušanas kritērijiem kā grūtniecēm. Pētījuma populāciju veidoja 70 sievietes intervences grupā (42 grūtnieces un 28 ginekoloģiskas pacientes) un 70 sievietes kontroles grupā (42 grūtnieces un 28 ginekoloģiskas pacientes). Randomizācijas principi ir aprakstīti tālāk.

Izslēgšanas kritēriju kopsavilkums: vecums < 18 gadiem, grūtniecības laiks īsāks par 6 nedēļām vai ilgāks par 14 nedēļām, sistēmiska slimība, piemēram, cukura diabēts, nieru mazspēja, hipertensija, kas prasa medikamentozu terapiju, visas sievietes tika pārbaudītas, nosakot *Chlamydia trachomatis*, *gonorrhoea*, sifilisu un HIV (*Human immunodeficiency virus*) infekciju atbilstoši pamata antenatālās aprūpes programmai, un tika izslēgtas, ja kādai analīzes bija pozitīvas, kāda nepiekrita piedalīties pētījumā un parakstīt informētu piekrišanu. Papildus izslēgšanas kritēriji C vitamīna pētījumam – iekļaušanas brīdī/divas nedēļas līdz tam lietota lokāla/sistēmiska antibakteriāla, antimikotiska terapija un/vai pienskābās baktērijas saturoši preparāti, simptomātiska vagināla infekcija, anamnēzē vēlīni spontāni aborti un priekšlaicīgas dzemdības, papildus iekļautajām ginekoloģiskajām pacientēm – postmenopauze.

Pētījumi par faktoriem, kas ir saistīti ar izmainītu maksts pH/vidi, kā arī vaginālo uzsējumu pētījumu rezultātiem, tika aprakstīti šķērsgriezumā. Vaginālā C vitamīna pētījums bija eksperimentāls, aktīvas rīcības

(*interventional*), randomizēts. Grūtniecības rezultāti tika analizēti prospektīvā kohortas pētījumā.

Pētījuma tēma tika apstiprināta Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komitejā. Visas dalībnieces tika informētas par pētījuma būtību, parakstīja informētu piekrišanu un viņām bija tiesības jebkurā brīdī atteikties no piedalīšanās pētījumā jebkādu iemeslu dēļ, kā arī atteikties piedalīties intervences pētījumā. Grūtnieces turpināja antenatālo aprūpi saskaņā ar Ministru kabineta noteikumiem Nr. 611 “Dzemdību palīdzības organizēšanas kārtība”. Pētījums tika veikts saskaņā ar Helsinku deklarācijas principiem.

Pētījumā tika iekļautas trīs vizītes – skrīninga, kontroles un pēcdzemdību. Pirmajā skrīninga vizītē grūtniece aizpildīja anketu, ārsts veica ginekoloģisko apskati un paņēma paraugus mikroskopiskai un bakterioloģiskai izmeklēšanai. Ambulatoriskajās klīnikās strādājošie ginekologi/dzemdību speciālisti anketā ierakstīja datus par ginekoloģiskās izmeklēšanas rezultātiem. Vizītes laikā tika noskaidroti jautājumi par demogrāfisko, sociālo, medicīnisko, reproduktīvo, seksuālo, nesen lietoto medikamentu, dzimumceļu infekciju anamnēzi un sūdzībām par reproduktīvās sistēmas darbību. Ginekoloģiskās izmeklēšanas laikā no maksts velvēm ar diviem vates tamponiem tika paņemts materiāls uzsējumiem, bet ar citoloģisko birsti tika paņemts materiāls uztriepēm: divi stikliņi natīvajai mikroskopijai un viens pH mērīšanai, kā arī amīna testam ar 10% kālija hidroksīdu (KOH). Maksts pH tika mērīts, piespiežot *Machery Nagel* pH stripu (ar iespējamo mērījumu rezultātu intervālu no 3,1-7,0) vaginālajiem izdalījumiem uz priekšmetstikliņa, ļaujot iesūkties desmit sekundes. Šie stripi tika izvēlēti to precizitātes un vienkāršas lietošanas dēļ (*Donders (a), et al., 2007*). Vaginālais pH $\geq 4,5$ tika uzskatīts par izmainītu (paaugstinātu) (*Amsel, et al., 1983*). Pēc tam uz šī stikliņa tika uzpilināta viena pile 10% KOH, lai novērtētu “zivju” smaku (*Amsel, et al., 1983*). Materiāls natīvās mikroskopijas veikšanai tika uzklāts uz priekšmetstikliņiem, izžāvēts istabas temperatūrā un transportēts pētniekam (Janai Žodžikai) vēlākai

mikroskopijai pēc rehidratācijas ar fizioloģiska šķīduma pilienu (*Larsson, et al., 1990*). Mikroskopiskā izmeklēšana tika veikta, izmantojot Leica DM1000 fāžu kontrastu mikroskopu (*Warburg, Vācija*) ar palielinājumu 400 reizes. Anamnēzes un ginekoloģiskās izmeklēšanas rezultāti mikroskopijas veicējai nebija pieejami.

Maksts izdalījumu sistemātiska mikroskopiskā izmeklēšana tika veikta, izmantojot *Femicare* pētījumu centrā (Beļģijā) lietoto metodoloģiju – pēc Dondersa modificētās *Schröders'* klasifikācijas (*Donders, 1999*). Mikroskopijas laikā tika novērtētas laktobacillārās pakāpes (LBP), laktobaktēriju morfoloģija: normālas (vidēji rupjas), lepto jeb iegarenas vai īsas, rupjas formas nūjiņas, kā arī leikocītu skaits (redzot mazāk par 10 leikocītiem redzes laukā, tika piešķirti 0 punkti, ja redzes laukā bija vairāk par desmit 10 leikocītiem, bet mazāk par 10 uz vienu epiteliālo šūnu – 1 punkts, ja 10 un vairāk uz vienu šūnu – 2 punkti), eritrocītu un spermatozoīdu klātbūtne, daudzkārtaini plakanā epitēlija šūnu tips (citolītiskas, virspusējas, starpslāņa, parabazālas šūnas) un nosacīti patogēnie mikroorganismi.

Pēc Dondersa modificētās *Schröders'* klasifikācijas LBP iedalīja šādi (*Donders, 1999*):

- LBP I – pamatā *Lactobacillus* morfotipi ar ļoti retām kokveidīgām baktērijām,
- LBP IIa (starpflora) – laktobaktēriju ir vairāk par citiem mikroorganismiem,
- LBP IIb (starpflora) – citu mikroorganismu ir vairāk par laktobaktērijām,
- LBP III (pilnīgi izmainīta mikroflora) – laktobaktēriju nav. LBP III tika iedalīta trīs apakšgrupās: BV, AV un jaukta aerobiska vaginīta un bakteriālas vaginozes mikroflora (jaukta AV-BV).

Ja redzes laukā dominēja sīkgranulāra BV mikroflora un vairāk par 20% epiteliālo šūnu bija pārklātas ar baktērijām (“atslēgas” šūnas), tad to definēja kā “tīru” BV, savukārt, ja BV mikrofloras rajoni un sporādiskas atslēgas šūnas mijās ar citu mikrofloru, to definēja kā daļēju BV (*Donders (b), et al, 2007, Donders, et al, 2009*).

AV tika diagnosticēts, ja mikroskopijā varēja redzēt īsas nūjiņas vai kokus, leikocītus, kā arī parabazālās epitēlija šūnas. Vērtējot LBP, aerobisko baktēriju klātbūtni, leikocītu skaitu/izskatu, parabazālo šūnu esamību, tika noteikts vieglas, vidējas un smagas pakāpes AV (*Donders, et al., 2002*).

Paraugi ar ievērojami samazinātu laktobaktēriju skaitu vai trūkstošām laktobaktērijām (LBP IIB un LBP III) tika uzskatīti par paraugiem ar IMM (*Donders, 1999*).

No pētījuma populācijas maksts izdalījumu uzņēmumi tika veikti pirmajām 50 grūtniecēm ar maksts pH $\geq 4,5$ (pētījuma grupa) un 50 ar maksts pH $< 4,5$ (kontroles grupa). No maksts augšējās daļas paņemtais materiāls tika nekavējoties ievietots universālās transporta barotnēs un 24 stundu laikā transportēts uz Latvijas Infektoloģijas centra laboratoriju. Materiāls tika uzsets uz šādām barotnēm: *Schaedler* asins, *MacConkey*, olas-sāls, šokolādes agara un *Chromagar Candida*, lai identificētu šādus mikroorganismus: *Streptococcus pyogenes* (*Str. pyogenes*), *Streptococcus agalactiae* (*Str. agalactiae*), *Viridans* grupas streptokoki, enterokoki, *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Candida* sugas (*spp. – species*), patogēnas zarnu (entero) baktērijas, *Acinetobacter spp.*, *Haemophilus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* un *Stenotrophomonas maltophilia*. Lai atšķirtu *Str. pyogenes*, *Str. agalactiae*, *Viridans* grupas streptokokus un enterokokus, tika veikti specifiski testi. Lai novērtētu hemolīzi, streptokoki tika kultivēti uz asins agara. Ja novēroja β – hemolīzi, tika noteikta jutība pret bacitracīnu, ja tā bija pozitīva, tad tas bija *Str. pyogenes*. Ja novēroja rezistenci pret bacitracīnu, tad tika veikti CAMP testi (*Christie-Atkins, Munch-Petersen*), ja tie bija pozitīvi, tad tas bija *Str. agalactiae*. Ja novēroja α –

hemolīzi, tika noteikta jutība pret optocīnu, un negatīva rezultāta gadījumā kultūru pārsēja uz žults-eskulīna barotni. Ja augšanu nenovēroja, tad izmeklētā kultūrā bija *Viridans* grupas streptokoki, ja augšana tika novērota, to kultivēja uz 6,5% sāls agara. Ja novēroja koloniju augšanu kultūrā, tie tika klasificēti kā enterokoki. Ja uz asins agara hemolīzi nenovēroja, to kultivēja uz žults-eskulīna agara, bet gadījumā, ja uz šīs barotnes kā arī uz 6,5% sāls agara novēroja augšanu, kultūra tika uzskatīta par enterokokiem. Lai atšķirtu *Haemophilus* sugas, izmantojot impregnētos stripus, tika veikta testēšana X un V faktoru noteikšanai (Mahon, et al., 2000). Urea-Arginīna buljons tika izmatots *Ureaplasma urealyticum* (*U. urealyticum*) un *Mycoplasma hominis* (*M. hominis*) izmeklēšanai (Mahon, 2000). *U. urealyticum* un *M. hominis* vairāk nekā 10^5 koloniju veidojošas vienības/mililitrā tika uzskatīta par augstu koncentrāciju (Rosenstein, et al., 1996).

C vitamīna pētījumā asimptomātiskas, zema riska grūtnieces un asimptomātiskas premenopauzālas ginekoloģiskas pacientes ar maksts pH $\geq 4,5$ un IMM natīvajā mikroskopijā (LBP IIB un III) tika randomizētas **ārstēšanas grupā** (70 dalībnieces saņēma 250 mg C vitamīna tabletes, *Feminella Vagi C*, piegādātājs *Polichem S.A.*, Šveice, vagināli pirms gulētiešanas 6 dienas, turpinot lietot vienu tableti nedēļā 12 nedēļas) un **kontroles grupā** (70 dalībnieces ārstēšanu nesaņēma). Randomizācija tika veikta, izmantojot SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences* – sociālo zinātņu statistiskā programma) nejaušināto skaitļu ģeneratoru. Randomizācijas principi dalībniecēm, ginekologiem un mikroskopijas veicējam nebija zināmi. Ārstēšanas grupas sievietēm bija papildus randomizācijas vizīte pie ginekologa, kuras laikā viņas saņēma iepakojumu ar pētījuma medikamentu, instrukciju un dienasgrāmatu. Terapijas grupas dalībnieces veica ierakstus dienasgrāmatās par tablešu lietošanu un savām sūdzībām.

Grūtnieces ar BV un sūdzībām/anamnēzē vēlīnu spontāno abortu vai priekšlaicīgām dzemdībām saskaņā ar Latvijas Ginekologu un dzemdību speciālistu asociācijas vadlīnijām (*Latvijas Ginekologu un Dzemdību speciālistu asociācijas mājas lapa*) 7 dienas tika ārstētas ar 2% klindamicīna vaginālo krēmu (*Dalacin*, ražotājs *Pfizer*).

Otrā (kontroles) vizīte bija 4 mēnešus pēc randomizācijas (28.–32. grūtniecības nedēļā), kas bija atbilstoši 2–3 nedēļas pēc pēdējās C vitamīna tabletes lietošanas pētījuma grupā. Vizītes laikā pētījuma dalībnieces aizpildīja anketu par seksuālo anamnēzi, nesen lietoto medikamentu anamnēzi, sūdzībām par reproduktīvo sistēmu un ginekoloģiskās apskates rezultātiem, tika paņemtas iztriepes mikroskopiskiem izmeklējumiem, kā arī maksts pH mērījumiem un amīnu testam. Trešā pētījuma vizīte notika 6–8 nedēļas pēc dzemdībām. Šīs vizītes laikā pētījuma dalībnieces aizpildīja anketu par grūtniecības rezultātiem.

Pētījumā izvērtēti vairāki rezultāti: ar IMM saistīti riska faktori – tika analizēta demogrāfiskās, sociālās, medicīniskās, reproduktīvās, nesen lietoto medikamentu, dzimumorgānu sistēmas infekciju anamnēzes saistība ar mikroskopijā fiksētu IMM; simptomi, ginekoloģiskās apskates un natīvās mikroskopijas rezultāti salīdzināti ar maksts pH līmeni; tika salīdzināti vaginālo uzsējumu izmeklējumu rezultāti izmainīta maksts pH/mikrofloras grupas dalībniecēm un normāla pH/mikrofloras grupas dalībniecēm; pētījumā tika analizēta un salīdzināta intervences un kontroles grupas dalībnieču izārstēšanās pakāpe, kas definēta kā maksts pH < 4,5, un natīvajā mikroskopijā noteikta normāla mikroflora (LBP I vai IIa), atsevišķi salīdzināts vidējais maksts pH un maksts mikrofloras veids pēc terapijas; salīdzināts arī grūtniecības rezultāts (spontāns aborts/priekšlaicīgas dzemdības, dzemdības laikā, vidējais jaundzimušo svars un Apgares skalas vērtējums, jaundzimušo stacionēšana intensīvās terapijas nodaļā un transportēšana uz Bērnu klīnisko slimnīcu) sieviešu grupai ar normālu vaginālo mikrofloru un sieviešu grupai ar IMM, (salīdzinājums izdarīts gan ar kopējo grupu, kurā iekļautas ārstētas/neārstētas

pētījuma dalībnieces, gan tikai ar neārstētām dalībniecēm); grūtniecības iznākums salīdzināts arī grupas dalībniecēm ar ārstētu IMM un neārstētu IMM; C vitamīna lietotājām un kontroles grupas dalībniecēm visā intervences pētījuma populācijā; C vitamīna lietotājām un kontroles grupas dalībniecēm tajā intervences pētījuma populācijas daļā, kas to pabeidza bez būtiskām atkāpēm no protokola; kā arī C vitamīna terapijas grupas dalībniecēm un visām kopējā pētījumā iekļautām neārstētām grūtniecēm ar IMM.

Statistiskā analīze tika veikta, izmantojot SPSS programmas versiju 18.0 (PASW – *Predictive Analytics Software*, pareģojošā analītiskā programma). Socioekonomisko faktoru sadalījums tika analizēts pēc 2X2 un RXC biežuma tabulām. Maksts mikrofloras tipu un terapijas blakņu izplatības rādītāji arī tika analizēti pēc 2X2 tabulām. Izplatības rādītāju un riska faktoru sadalījuma statistiski ticamās atšķirības tika analizētas ar Hī kvadrāta vai Fišera testu. Pētījuma grupu vidējo rādītāju statistiski ticamās atšķirības tika analizētas ar neatkarīgo vērtību t testu. Statistiskās ticamības līmenis tika pieņemts 5% ($p < 0,05$). Lai noteiktu sakarības starp IMM un riska faktoriem, mainīgie, kas parādīja statistiski ticamas asociācijas ar ticamības līmeni 10% ($p < 0,1$), tika iekļauti vienfaktora un daudzfaktora loģiskās regresijas analīzē. IMM risks atkarība no dažādiem faktoriem tika izteikts izredžu vērtību veidā. Maksts pH jutība un specifiskums tika aprēķināts pēc atbilstošās formulas (*Riegelman, 2000*). Askorbīnskābes pētījuma rezultāti tika analizēti, ņemot vērā gan visu intervences pētījuma pacientu populāciju (visas randomizētās patientes), gan pēc protokola ārstēto pacientu populāciju (sievietes, kuras pabeidza pētījumu bez būtiskām atkāpēm no protokola). Patientes, kuru terapijas rezultāti nebija zināmi, tika pieskaitītas neefektīvās terapijas grupai.

3. REZULTĀTI

3.1. Faktori, kas ir saistīti ar izmainītu maksts mikrofloru

Šajā pētījumā IMM grupā tika iekļautas tās dalībnieces ar $\text{pH} \geq 4,5$, kurām natīvajā mikroskopijā tika konstatēta LBP Iib/LBP III. 135 no 150 sievietēm ar paaugstinātu maksts pH bija LBP Iib-III, un viņu analīžu rezultāti tika salīdzināti ar 256 no 300 dalībniecēm ar normālu pH, kurām natīvajā mikroskopijā bija LBP I-IIa.

Grūtnieces ar IMM biežāk bija jaunākas par 25 gadiem, mazāk izglītotas, neprecētas un vientuļas, pirms grūtniecības un tās laikā bija smēķējušas, viņām biežāk bija BV, bet retāk *U.urealyticum*, *Candida* infekcija pēdējā gada laikā pirms grūtniecības ($p < 0,01$), kā arī bija vērojama tendence IMM biežāk konstatēt bezdarbniecēm/mājsaimniecēm, sievietēm ar ≥ 2 dzimumpartneriem pēdējā gada laikā un dzimumaktu 48 stundas pirms paraugu paņemšanas ($p < 0,1$). IMM nebija saistīta ar spontānu/priekšlaicīgu dzemdību anamnēzi, seksuālo partneru skaitu dzīves laikā, dzimumdzīves biežumu pēdējā mēneša laikā, jaunu partneri.

Vienfaktora analīzē vecumam, dzimumpartneru skaitam pēdējā gada laikā un dzimumaktam 48 stundas pirms paraugu paņemšanas nozīmīga saistība ar IMM vairs netika konstatēta. Jāatzīmē, ka dalībnieces ar zemāku izglītības līmeni vairāk smēķēja gan pirms grūtniecības, gan tās laikā. Savukārt lielākajai daļai dalībnieču visās vecuma grupās bija augstākā izglītība, tomēr sievietes tikai ar pamata izglītību biežāk bija jaunākas par 25 gadiem ($p = 0,05$).

Daudzfaktoru loģiskās regresijas analīze parādīja, ka visaugstākais IMM risks ir neatkarīgi saistīts ar zemu izglītības līmeni, smēķēšanu līdz grūtniecībai un BV anamnēzē gada laikā pirms grūtniecības, skat. 3.1. tabulu.

IMM riska faktoru daudzfaktoru analīze

Parametrs	Izredžu attiecība (OR –odds ratio) un 95% ticamības intervāls (CI - confidence interval)	P vērtība
Vecums < 25 gadiem (vs ≥ 25 gadiem)	0,9 (0,5–1,8)	0,991
Pamata izglītība (≤ 9 klasēm) (vs augstākā)	3,2 (1,1–9,4)	0,033
Vidējā izglītība (12 klases) (vs augstākā)	2,3 (1,4–3,8)	0,001
Neregistrēta laulība (vs reģistrēta)	1,4 (0,9–2,2)	0,193
Vientuļas (vs reģistrēta laulība)	8,1 (0,8–82,1)	0,076
Mājsaimniece (vs strādā)	1,8 (0,9–3,7)	0,122
Bezdarbniece (vs strādā)	0,9 (0,4–2,4)	0,935
≥2 seksuālie partneri pēdējā gada laikā (vs <2 partneriem)	1,6 (0,6–4,2)	0,355
Smēķēšana līdz grūtniecībai (vs nesmēķēšana)	1,7 (1,0–3,0)	0,046
Smēķēšana grūtniecības laikā (vs nesmēķēšana)	1,6 (0,7–3,8)	0,297
BV gada laikā pirms grūtniecības (vs negatīva anamnēze)	1,8 (0,8–3,9)	0,044
<i>U. urealyticum</i> gada laikā pirms grūtniecības (vs negatīva anamnēze)	0,2 (0,1–0,8)	0,027

Tika novērotas dažas interesantas riska faktoru sakarības grupām, kurās sievietēm bija BV vai AV. Sievietes ar BV anamnēzē pirms grūtniecības biežāk bija mazāk izglītotas, smēķētājas un neprecējušās, salīdzinot ar sievietēm, kurām BV anamnēzē nebija, ar līdzīgu, bet mazāk statistiski ticamu saistību AV gadījumā. Arī bieža dzimumdzīve un dzimumakts <48 stundas pirms paraugu

paņemšanas biežāk tika novērota BV grupā, salīdzinot ar sievietēm, kurām bija normāla vaginālā mikroflora, taču AV grupā šī sakarība bija izteiktāka. Salīdzinot ar sievietēm, kurām bija normāla vaginālā mikroflora, *Candida* infekcija tika retāk novērota BV grupā, bet tikpat bieži AV grupā, savukārt *U.urealyticum* biežāk bija atrodama sievietēm ar normālu vaginālo mikrofloru, bet reti vai nemaz dalībniecēm ar BV vai AV.

3.2. Ar paaugstinātu maksts pH līmeni saistītie simptomi un mikroskopiskā atrade

Lai novērtētu simptomus un mikroskopisko atradi, kas saistīta ar palielinātu maksts pH, 150 pētījuma dalībnieču, kurām bija paaugstināts pH, sūdzības tika salīdzinātas ar 300 pētījuma dalībnieču sūdzībām, kurām bija normāls maksts pH.

Sūdzības abās pH grupās lielākoties bija līdzīgas, tomēr 37% sieviešu ar paaugstinātu pH sūdzējās par pastiprinātiem izdalījumiem no maksts, salīdzinot ar 26% kontroles grupā ($p=0,023$), un 11% dalībnieču ar $pH \geq 4,5$ bija izdalījumi ar nepatīkamu smaku (tikai 3% normāla maksts pH grupā, $p=0,001$). Izmeklēšanas laikā sievietēm ar normālu pH biežāk bija nemainīti izdalījumi (74% pret 24%, $p<0,001$), retāk šķidri, homogēni (5% pret 48%, $p<0,001$) un dzeltenīgi izdalījumi (4% pret 9%, $p=0,044$). Pozitīvs amīnu tests bija saistīts ar paaugstinātu pH ($p<0,001$), bet no visām sievietēm ar $pH \geq 4,5$ tikai 55% tas bija pozitīvs.

Paaugstināts pH bija statistiski ticami saistīts ar IMM natīvajā mikroskopijā ($p<0,001$): LBP IIb-III konstatēja 135 no 150 jeb 90% dalībnieču ar paaugstinātu pH un tikai 44 no 300 jeb 15% sieviešu ar $pH<4,5$ ($p<0,001$).

Dalībniecēm ar $\text{pH} \geq 4,5$ biežāk bija BV (36 sievietēm, 23%), AV (22 sievietēm, 14%), jaukta AV-BV flora (52 sievietēm, 34%) un LBP IIb (25 sievietēm, 16%). No 300 dalībniecēm ar $\text{pH} < 4,5$ 44 bija kāds no IMM tipiem (29 bija LBP IIb, 8 AV, 6 jaukta AV-BV un vienai BV), skat. 3.2. tabulu.

3.2. tabula

**Dažāda maksts pH grupu klīniskās un mikroskopiskās izmeklēšanas
salīdzinājums**

Parametrs	Kopā (n=450) N (%)	$\text{pH} < 4,5$ (n=300) N (%)	$\text{pH} \geq 4,5$ (n=150) N (%)	P vērtība
Sūdzības:				
pastiprināti izdalījumi	134 (30)	78 (26)	56 (37)	0,023
dedzināšana	15 (3)	12 (4)	3 (2)	0,284
nieze	31 (7)	22 (7)	9 (6)	0,546
nepatīkama smaka	26 (6)	9 (3)	17 (11)	0,001
asiņaini izdalījumi	6 (1)	4 (1)	2 (1)	1,000
sāpes vēdera lejasdaļā	54 (12)	36 (12)	18 (12)	0,913
citi	4 (0,9)	3 (1)	1 (0,7)	1,000
Izdalījumu veids:				
normāli	257 (57)	221 (74)	36 (24)	< 0,001
šķidri, homogēni	87 (19)	15 (5)	72 (48)	< 0,001
“biezpienveida”	54 (12)	38 (13)	16 (11)	0,515
asiņaini	6 (1)	4 (1)	2 (1)	1,000
dzelteni	25 (5)	12 (4)	13 (9)	0,044
Pozitīvs amīnu tests	87 (19)	4 (1)	83 (55)	< 0,001

3.2. tabulas turpinājums

Parametrs	Kopā (n=450) N (%)	pH < 4,5 (n=300) N (%)	pH ≥ 4,5 (n=150) N (%)	P vērtība
Atslēgas šūnas	90 (20)	6 (2)	84 (56)	< 0,001
Laktobacillārā pakāpe:				< 0,001
I	177 (40)	169 (57)	8 (7)	
IIa	94 (21)	87 (30)	7 (5)	
IIb	54 (11)	29 (8)	25 (16)	
III BV	37 (8)	1 (0,3)	36 (23)	
III AV	30 (7)	8 (3)	22 (14)	
III jaukta AV-BV	58 (13)	6 (2)	52 (34)	
Normālas mikrofloras tipi (LBG I, Ia)	271 (60)	256 (85)	15 (10)	< 0,001
IMM tipi (LBG IIb, LBG III)	179 (40)	44 (15)	135 (90)	
BV tipi:				< 0,001
daļēja	57 (13)	4 (1)	53 (35)	
pilna	37 (8)	1 (0,3)	36 (23)	
AV skala:				< 0,001
nav/viegla pakāpe AV	418 (92)	293 (98)	125 (83)	
vidēji smaga pakāpe	25 (6)	4 (1)	21 (14)	
smaga pakāpe	7 (2)	3 (1)	4 (3)	
Laktobaktēriju morfoloģija:				
normāls tips	263 (58)	237 (79)	26 (17)	< 0,001
leptoformas	69 (15)	60 (20)	9 (6)	< 0,001
īsi, rupji	126 (28)	100 (34)	26 (17)	< 0,001
trūkst	123 (27)	16 (5)	107 (70)	< 0,001

3.2. tabulas turpinājums

Parametrs	Kopā (n=450) N (%)	pH < 4,5 (n=300) N (%)	pH ≥ 4,5 (n=150) N (%)	P vērtība
Spermatozoīdi	34 (8)	15 (5)	19 (12)	0,005
Leikocītu skaits:				0,001
<10 redzes laukā	177 (39)	108 (36)	69 (46)	
>10 redzes laukā, <10 uz epitēlija šūnu	201 (45)	152 (51)	49 (33)	
>10 uz epitēlija šūnu	72 (16)	40 (13)	32 (21)	
<i>Candida:</i>				0,866
nav	379 (84)	254 (85)	125 (83)	
sporas	33 (7)	23 (8)	10 (7)	
hifas	8 (2)	5 (1)	3 (2)	
abas formas	30 (7)	18 (6)	12 (8)	

Visbiežāk BV saistījās ar paaugstinātu pH; pH testa jutība “tīras” BV gadījumā bija 97%, bet smaga aerobiskā vaginīta gadījumā zemāka – 60%. Daļējas BV gadījumā pH testa jutība arī bija augstāka (92%) nekā vidēji smaga aerobiska vaginīta gadījumā (70%). Specifiskums bija 83% visos BV un 70% visu AV gadījumu.

Visi laktobaktēriju morfotipi bija biežāk sastopami pH ≤ 4,5 grupā (p<0,001). Spermatozoīdi bija biežāk atrodami uztriepēs sievietēm ar paaugstinātu pH (12% pret 5%, p=0,005), bet lielākai daļai no viņām (68% no dalībniecēm ar spermatozoīdu klātbūtni) mikroskopijā tika fiksēta IMM (p<0,001). Divas sievietes, kuru uztriepēs tika konstatēti spermatozoīdi, noliedza dzimumaktu pēdējās divās dienās.

Paaugstināts maksts pH bija saistīts ar palielinātu leikocītu skaitu (>10 uz epitēlija šūnu): 21% pret 13%, p=0,001.

3.3. Maksts izdalījumu bakterioloģiskais pētījums

96% sieviešu ar paaugstinātu pH un 86% ar skābu maksts pH tika izdalītas baktērijas (p vērtība statistiski nenozīmīga). Kopumā makstī tika identificēti 19 mikroorganismi. No 100 dalībniecēm visbiežāk izdalītie mikroorganismi bija koagulāzes negatīvie (KN) *Staphylococcus* 56, *U. urealyticum* 34, *Escherichia coli* (*E. coli*) 18, *Candida* sugas 16 un *M. hominis* 15 gadījumos.

Paaugstināts maksts pH bija statistiski ticami saistīts ar pozitīvām *M. hominis* ($p < 0,001$), *U. urealyticum* ($p = 0,017$), *E. coli* ($p = 0,018$) un jauktām grampozitīvu koku/gramnegatīvu baciļu ($p = 0,015$) kultūrām, savukārt normāls maksts pH bija saistīts ar grampozitīviem kokiem. Saistība starp izmainītas mikrofloras tipiem mikroskopijā un uzsējumu rezultātiem bija tāda pati kā paaugstināta pH gadījumā.

LBP I tika atrasta 35, LBP IIa 14, LBP IIb 147 un LBP III 34 dalībniecēm. No pēdējām minētajām astoņām bija BV, piecām AV un 21 jaukta AV-BV mikroflora. 43 no 50 dalībniecēm ar paaugstinātu maksts pH un sešām no 50 ar normālu vaginālo vidi mikroskopijā tika konstatēta IMM ($p < 0,001$). *U. urealyticum* un *M. hominis* bija biežāk atrodamas BV un jauktas AV-BV floras gadījumā ($p < 0,05$). Visos gadījumos, kad *M. hominis* tika izsēta augstā koncentrācijā, sievietēm mikroskopijā tika konstatēta LBP III ($p = 0,001$). Arī *E. coli* biežāk bija atrodama IMM gadījumā ($p = 0,008$), ar tendenci vairāk LBP IIb, AV un jauktas AV-BV mikrofloras gadījumā ($p = 0,072$). Grampozitīvi koki (to skaitā *Str. agalactiae*, $p = 0,032$, un *Viridans* grupas streptokoki, $p = 0,013$) biežāk tika atrasti saistībā ar normāliem vaginālās mikrofloras tipiem.

Kombinējot abus maksts vidi raksturojošos parametrus – maksts pH un mikroskopijā konstatētos mikrofloras tipus, autore konstatēja, ka 43 dalībniecēm bija normāla maksts vide (skābs pH un LBP I-IIa), bet 44

grūtniecēm maksts vide bija izmainīta (paaugstināts vaginālais pH un LBP IIB-III). Vienfaktora analīzē *U. urealyticum* (OR 3,1, 95% CI 1,2–8,2, p=0,019), *M. hominis* (OR 18, 95% CI 2,2–145,2, p<0,001) un *E. coli* (OR 7,5, 95% CI 1,64–37,6, p=0,008) statistiski ticami biežāk tika atrasts sieviešu grupā ar izmainītu vaginālo vidi, OR augstai *M. hominis* koncentrācijai nebija iespējams aprēķināt, jo visos gadījumos maksts vide bija izmainīta. Vienfaktora analīze neparādīja ticamu *Str. agalactiae* un *Viridans* grupas streptokoku saistību ar normālu mikrofloras/pH grupu.

Salīdzinot uzsējumu analīžu rezultātus ar leukocitozes pakāpi natīvajā mikroskopijā, jāsecina, ka *E. coli* statistiski ticami saistās ar palielinātu leukocītu skaitu (p=0,03).

Daudzfaktoru loģiskā regresija parādīja, ka visaugstākais IMM risks ir saistīts ar *M. hominis* un *E. coli*, skat. 3.3.tabulu.

3.3.tabula

Dažādu baktēriju saistība ar IMM daudzfaktoru loģiskās regresijas analīzē

Mikroorganisms	OR	Standarta deviācijas kļūda	P vērtība	95%CI
<i>U. urealyticum</i>	2,6	1,7	0,155	0,7–9,5
<i>U. urealyticum</i> (lielā koncentrācijā)	1,2	1,2	0,802	0,2–7,9
<i>M. hominis</i>	14,4	15,8	0,015	1,6–124,4
<i>E. coli</i>	8,5	7,3	0,013	1,6–45,9

3.4. Vaginālās askorbīnskābes (C vitamīna) iedarbības pētījums

Pētījuma rezultāti tika analizēti grūtnieču, ginekoloģisko pacienšu un kopējā aktīvas iejaukšanās pētījuma populācijā.

3.4.1. Rezultāti grūtnieču populācijā

C vitamīna lietotāju grupā tika iekļautas 42, bet kontroles grupā – 43 grūtnieces. Attiecīgi 36 un 37 no katras grupas pabeidza pētījumu bez būtiskām novirzēm un pētījuma rezultātus šajā gadījumā varēja analizēt pēc protokola. Intervences pētījuma kopējās populācijas iekļaušanas datu raksturojums ir parādīts 4.2. sadaļā. Abu grupu dalībnieces raksturojošie parametri (vecums, svars, augums, izglītība, laulības statuss, smēķēšanas paradumi, seksuālā anamnēze, pavadslimības, vidējais maksts pH un natīvās mikroskopijas dati) iekļaušanas brīdī bija salīdzināmi.

Visu grūtnieču pētījumā iekļauto pacienšu populācijā 29 no 42 (70,7%) askorbīnskābes lietotāju un 12 no 43 (29,3%) kontroles grupas dalībniecēm tika novērota maksts mikrofloras normalizēšanās (starpība 41,4%, 95% CI 21,8–60,56, $p < 0,001$). Pēc protokola ārstēto pacienšu populācijā mikroflora normalizējās 25 no 35 (71,4%) pētījuma grupas, salīdzinot ar 10 no 37 (28,6%) kontroles grupas dalībniecēm (starpība 44,4%, 95% CI 23,7–65,1, $p < 0,001$).

Vidējais maksts pH atkārtotajā vizītē samazinājās gan terapijas, gan kontroles grupā: no $5,05 \pm 0,37$ līdz $4,3 \pm 0,4$ intervences ($p < 0,001$) un no $5,02 \pm 0,30$ līdz $4,6 \pm 0,5$ kontroles grupā ($p < 0,001$), bet samazinājums bija statistiski ticami izteiktāks grūtniecēm, kas lietoja askorbīnskābi ($p < 0,0003$). Atkārtotajā vizītē tika konstatēts, ka ne tikai skāba vaginālā pH, bet arī normālas mikrofloras prevalence natīvajos preparātos bija augstāka askorbīnskābes lietotāju grupā ($p < 0,001$).

Vaginālā askorbīnskābe nesamazināja BV (6/9 maksts mikrofloras normalizēšanās gadījumi C vitamīna lietotāju grupā, bet 6/11 kontroles grupā, $p=0,622$) un AV floras prevalenci (6/10 C vitamīna lietotāju grupā, bet 1/4 kontroles grupā, $p=0,25$), tomēr sievietēm ar jauktu AV-BV mikrofloru tās normalizēšanās bija izteiktāka C vitamīna lietotāju (11/16) nekā kontroles grupā (4/18), $p=0,005$. Analizējot C vitamīna ietekmi uz jebkādu AV (ieskaitot ar aerobisko mikrofloru saistītos LBP Iib, LBP III AV un jauktus LBP III AV-BV gadījumus) vai BV mikrofloru (ieskaitot ar bakteriālo vaginozi saistītos LBP Iib, LBP III BV un LBP III AV-BV gadījumus), jāsecina, ka rezultāti bija statistiski ticami labāki intervences grupā, skat. 3.4.tabulu.

3.4.tabula

**Normālas maksts mikrofloras prevalence dažādās IMM grupās
atkārtotajā vizītē**

Mikrofloras tips atkārtotā vizītē (gadījumu skaits)	LBP I-IIa prevalence atkārtotajā vizītē			
	Kopā (n)	C vitamīna grupa (n = 42)	Kontroles grupa (n = 43)	P vērtības
BV (20)	12	6	6	0,622
AV(14)	7	6	1	0,315
Jebkura BV (51)	26	16	10	0,012
Jebkura AV (59)	28	21	7	0,001
Jaukta AV-BV (34)	15	11	4	0,005

3.4.2. Rezultāti kopējā C vitamīna pētījuma populācijā un ginekoloģisko pacienšu grupā

Kopumā intervences pētījumā tika iesaistītas 28 ginekoloģiskās dalībnieces C vitamīna lietotāju un 27 kontroles grupā. 58 no 70 sievietēm C vitamīna lietotāju un kontroles grupās pabeidza pētījumu, un pētījuma rezultātus varēja analizēt pēc protokola. C vitamīna lietotāju grupā septiņas (10%) sievietes priekšlaicīgi pārtrauca dalību pētījumā blakņu (dedzināšanas) dēļ, trīs neieradās uz atkārtotām pētījuma vizītēm, un viena urīnceļu infekcijas dēļ bija lietojusi sistēmisku antibakteriālu terapiju. Kontroles grupā divām bija spontāns aborts, vienai priekšlaicīgas dzemdības 29. gestācijas nedēļā, četras neieradās uz atkārtotām pētījuma vizītēm un piecām bija atkāpes no pētījuma protokola (no tām četras lietoja sistēmisku antibakteriālu terapiju urīnceļu un elpceļu infekcijas dēļ, viena lietoja vaginālās antibiotikas simptomu dēļ, viena bija lietojusi perorālas probiotikas).

Visu intervences pētījumā iekļauto pacienšu populācijā 36 no 70 (51,4%) askorbīnskābes lietotājām un 17 no 70 (24,3%) kontroles grupas dalībniecēm tika novērota maksts mikrofloras normalizēšanās (starpība 27,1%, 95% CI 11,7–42,6, $p < 0,05$). Pēc protokola ārstēto pacienšu populācijā mikroflora normalizējās 31 no 58 (53,5%) pētījuma grupā, salīdzinot ar 13 no 58 (22,4%) kontroles grupas dalībniecēm (starpība 31%, 95% CI 14,3–47,8, $p < 0,05$). Ginekoloģisko pacienšu apakšgrupas analīžu rezultātu analīze neuzrādīja mikrofloras uzlabošanos (mikroflora bija normalizējusies 7 no 28 C vitamīna lietotājām un 5 no 27 dalībniecēm kontroles grupā, p vērtība nebija statistiski atšķirīga).

Atkārtotajā vizīte normāla maksts pH un mikrofloras prevalence natīvajos preparātos bija augstāka C vitamīna lietotāju grupā ($p < 0,001$), bet ne ginekoloģiskajām pacientēm (p nebija statistiski ticams).

Tāpat kā grūtnieču apakšgrupā, arī kopējās intervences pētījuma populācijas analīžu rezultāti parādīja, ka vaginālās askorbīnskābes lietošana nemazināja BV (8/36 maksts mikrofloras normalizēšanās gadījumi C vitamīna lietotāju grupā, bet 7/36 maksts mikrofloras normalizēšanās gadījumi kontroles grupā, $p=0,5$) un AV mikrofloras prevalenci (9/26 C vitamīna lietotāju grupā, bet 3/26 kontroles grupā, $p=0,25$), tomēr sievietēm ar jauktu AV-BV un jebkādu AV vai BV mikrofloru mikrofloras normalizēšanās bija izteiktāka C vitamīna lietotāju grupā (p vērtības attiecīgi 0,017, 0,001 un 0,031).

Biežākās sūdzības C vitamīna lietotāju grupā bija nieze un dedzināšana. Niezi novēroja 11 gadījumos (16%) pēc ārstēšanas un 13 gadījumos (19%) pēc uzturošās terapijas kursa. Dedzināšana bija 16 pacientēm (23%) pēc terapijas režīma, no kurām 7 priekšlaicīgi pārtrauca dalību pētījumā. Dedzināšana saglabājās 6 (9%) gadījumos uzturošā režīma laikā. Nozīmīga saistība starp sūdzībām un maksts pH, terapijas režīmu, mikrofloras tipu, leikocītu skaitu, *Candida* esamību natīvajos preparātos netika atrasta, tomēr no septiņām dalībniecēm, kas pārtrauca dalību pētījumā, četrām tika konstatēta *Candida*, piecām palielināts leikocītu skaits un AV.

3.5. Rezultāti vaginālā klindamicīna lietotāju grupā

17 grūtnieces tika ārstētas ar vaginālo klindamicīna krēmu. Vidējais maksts pH atkārtotajā vizītē samazinājās no $5,02\pm 0,05$ līdz $4,21\pm 0,14$, un LBP I-IIa bija atjaunota 80% gadījumu ($p<0,001$). Šie rezultāti ir salīdzināmi ar datiem par C vitamīna lietotāju grupas rezultātiem (p nav statistiski ticams).

3.6. Grūtniecības iznākums

Noslēdzotās (pēcdzemdību) vizītes rezultāti bija pieejami 102 no 135 sievietēm ar IMM un 217 no 256 dalībniecēm ar normālu vaginālo mikrofloru. Lai uzlabotu pētījuma dalībnieču līdzestību, viņām tika telefoniski atgādināts par ārsta apmeklējumu, ja viņas plānotajā laikā neieradās. Galīgie dati nebija pieejami, ja dalībniece neieradās pie ārsta 6–8 nedēļas pēc dzemdībām. Pētījumu nepabeigušo dalībnieču veselības stāvokļa raksturojums bija līdzīgs to sieviešu veselības stāvokļa raksturojumam, kuras pētījumā piedalījās līdz beigām. Grupā, kurā sievietēm bija normāla vaginālā mikroflora, un grupā, kurā sievietēm bija IMM, grūtniecības komplikāciju, antibiotiku lietošanas (sistēmisku vai vaginālu) grūtniecības laikā, dzemdību tipa un veida atšķirības netika novērotas. Lielākai daļai (90%) grūtnieču bija iznēsāta grūtniecība. Grūtniecības rezultātu analīze (ieskaitot IMM gadījumus ar terapiju un bez tās) neparādīja nozīmīgas atšķirības starp grupu, kurā bija iekļautas grūtnieces ar normālu vaginālo mikrofloru, un grupu, kurā bija iekļautas grūtnieces ar IMM, vienīgais izņēmums bija Apgares skalas vērtējums, kas 1. un 5. minūtē pēc bērna dzimšanas bija augstāks jaundzimušajiem, kuru mātēm grūtniecības sākumā bija normāla maksts mikroflora ($p=0,027$ un $0,023$).

Grupas dalībniecēm, kurām netika ārstēta IMM (IMM gadījumi bez antibakteriālas un C vitamīna terapijas) biežāk tika novērota bērna neiznēsāšana un zemāki Apgares skalas vērtējumi, salīdzinot ar grūtniecēm, kuras bija iekļautas normālas vaginālās mikrofloras grupā, skat. 3.5.tabulu.

Grūtniecības iznākumu analīze neārstēto IMM grūtnieču populācijā

Parametrs	Kopā (n=249) N (%)	Maksts pH <4,5 un LBP I-IIa (n=191) N (%)	Maksts pH ≥4,5 un LBP IIb-III (n=58) N (%)	P vērtība
Grūtniecības iznākums:				0,019
agrīni spontāni aborti	18 (7)	10 (5)	8 (14)	
vēlīni spontāni aborti	4 (2)	4 (2)	0	
priekšlaicīgas dzemdības	0	0	0	
22.–26. gestācijas nedēļās priekšlaicīgas dzemdības	5 (2)	2 (1)	3 (5)	
27.–36. gestācijas nedēļās iznesta grūtniecība	222 (89)	175 (92)	47 (81)	
Jaundzimušā svars		3647 ± 479	3515 ± 553	0,099
Apgares vērtējums				
1. minūte		7,7 ± 0,8	7,2 ± 1,4	0,001
5. minūte		8,8 ± 0,8	8,3 ± 1,7	0,003

Grūtniecības ārstētām un neārstētām IMM grupas dalībniecēm iznākums statistiski ticami neatšķīrās, tomēr jaundzimušajiem, kuru mātēm bija IMM, bet viņas saņēma antibakteriālu terapiju (*Dalacin*, citas antibiotikas) vai C vitamīnu, bija labāki Apgares vērtējumi piecas minūtes pēc bērna dzimšanas, salīdzinot ar pētījuma dalībniecēm, kurām IMM netika ārstēta (0,033).

Kaut arī vidējais jaundzimušo svars nebija statistiski ticami atšķirīgs grupā, kurā bija iekļautas sievietes ar normālu vaginālo mikrofloru, un kopējā grupā, kurā bija iekļautas sievietes ar IMM (p=0,1), apakšgrupu pētījumu rezultātu analīze liecināja par mazāku dzimšanas svaru jebkurā grupā, kurā ir

AV ($p=0,045$), un grupā, kurā ir jaukta AV-BV mikroflora ($p=0,02$), skat. 3.6. tabulu.

3.6. tabula

Vidējais jaundzimušo svars dažādās IMM grupās

Vidējais jaundzimušo svars normālas maksts mikrofloras grupā	Vidējais jaundzimušo svars IMM grupās	P vērtība
LBP I-IIa (n=212): 3576±673 g	Pilna BV (n=30): 3571±490 g	0,917
	Pilna AV (n=25): 3554±473 g	0,477
	Jebkura BV (n=76): 3513±450 g	0,091
	Jebkura AV (n=75): 3497±495 g	0,045
	Jaukta BV-AV (n=44): 3430±477 g	0,018

Pētījumā, izmantojot daudzfaktoru analīzi, tika izanalizēta arī dažādu iespējamo riska faktoru (smēķēšanas, IMM, hipertensijas, anēmijas, augļa anomāliju un citu ultrasonogrāfisku pārmaiņu) ietekme uz jaundzimušā svaru. Izrādījās, ka no visiem nelabvēlīgajiem faktoriem, vispostošāk bērna dzimšanas svaru tomēr ietekmē topošās māmiņas smēķēšana grūtniecības laikā ($p<0,004$).

M. hominis, *U. urealyticum* un dažādu aerobisko baktēriju tipu bakterioloģiskā atrade pirmajā antenatālajā vizītē nebija saistīta ar nelabvēlīgu grūtniecības iznākumu, salīdzinot ar sievietēm, kurām uzsējumi bija negatīvi.

Pētījumā netika konstatēta statistiska grūtniecības rezultāta, jaundzimušo vidējā dzimšanas svara un Apgares skalas vērtējuma atšķirība pirmajā minūtē pēc dzimšanas C vitamīna lietotāju un kontroles grupās visu intervences pētījumā iesaistīto dalībnieču populācijā, bet Apgares vērtējums pēc bērna dzimšanas piektās minūtes bija labāks askorbīnskābes lietotāju grupā ($p=0,031$). Lai arī intervences pētījumā iekļauto grūtnieču skaits bija pārāk mazs, lai veiktu nozīmīgu statistisku atšķirību aprēķinu, jāatzīmē, ka kontroles grupā bija trīs priekšlaicīgu dzemdību gadījumi (8%), bet neviena šāda gadījuma nebija C vitamīna lietotāju grupā.

Salīdzinot C vitamīna lietotāju un to IMM dalībnieču, kuras nesaņēma nekādu ārstēšanu (kontroles grupas dalībnieces un grūtnieces, kuras atteicās no terapijas) grūtniecības iznākumu, tika konstatēta statistiski ticama grūtniecības rezultāta atšķirība: neārstētām grūtniecēm biežāk bija agrīni spontāni aborti un priekšlaicīgas dzemdības ($p=0,037$), skat. 3.7. tabulu.

3.7. tabula

Grūtniecības iznākumu salīdzinājums C vitamīna lietotāju un neārstēto dalībnieču grupās ar IMM

Parametrs	C vitamīna grupa (n=41) N (%)	Neārstētās IMM dalībnieces (n=58) N (%)	P vērtības
Grūtniecības iznākums:			0,037
agrīni spontāni aborti	1 (3)	8 (14)	
priekšlaicīgas dzemdības 27.–36. gestācijas nedēļās	0	3 (5)	
iznesta grūtniecība	40 (98)	47 (81)	
Vidējais jaundzimušo svars	3528±422	3515±553	0,906
Apgares vērtējums			
1. minūte	7,6±0,2	7,2±1,4	0,187
5. minūte	8,8±0,1	8,3±1,7	0,033

Pēc protokola iesaistīto sieviešu populācijā visām C vitamīna pētījuma dalībniecēm bija iznēsāta grūtniecība, divām dalībniecēm no kontroles grupas bija priekšlaicīgas dzemdības (p nenozīmīgs), bet Apgares vērtējums pēc 1. un 5. bērna dzimšanas minūtes bija labāks C vitamīna lietotāju grupā ($p=0,032$ un $p=0,041$).

Salīdzinot klindamicīna lietotāju, C vitamīna lietotāju un kontroles grupā iekļauto sieviešu datus, jāsecina, ka netika novērotas būtiskas grūtniecības iznākuma, jaundzimušo vidējā dzimšanas svara un Apgares skalas vērtējuma atšķirības.

4. DISKUSIJA

4.1. Izmainītas maksts mikrofloras riska faktori grūtniecības pirmajā trimestrī

Tā kā IMM ir saistīta ar daudziem nelabvēlīgiem grūtniecības iznākumiem (agrīniem/vēlīniem spontāniem, ieraduma abortiem, priekšlaicīgu auglūdenu noplūšanu, priekšlaicīgām dzemdībām, mazu dzimšanas svaru, neonatālām infekcijām) (*Hay, et al., 1994; Ralph, et al., 1999; Leitich, et al., 2007; Donders, et al., 2009*), ir ļoti svarīgi noteikt grūtnieces ar paaugstinātu IMM risku jau pirmajā antenatālajā vizītē. Lai nodrošinātu atbilstošu turpmāko aprūpi, tas ir īpaši svarīgi personu grupai, kurām jau bijis nelabvēlīgs grūtniecības iznākums.

Mūsu pētījumā par IMM tika uzskatīti gadījumi, kad maksts pH $\geq 4,5$ un natīvajā mikroskopijā konstatēta LBP IIB vai LBP III. Šāda pieeja tika izvēlēta, lai pēc iespējas tiktu atlasītas visas pētījuma dalībnieces ar potenciāli palielinātu IMM izraisītu priekšlaicīgu dzemdību risku, jo paaugstināts maksts pH liecina par sārmainu maksts vidi, kas saistīta ar samazinātu pienskābo baktēriju daudzumu (*Rönnqvist, et al., 2006*), taču maksts pH $\geq 4,5$ ne vienmēr rodas latobaciļu trūkuma dēļ. To var novērot arī pēc dzimumdzīves, ja ir asins vai pārmērīgs dzemdes kakla gļotu piejaukums (*Hillier (a), 1993; Sagawa, et al., 1995*), tāpēc papildus tika vērtēti maksts izdalījumu natīvās mikroskopijas dati, IMM pieskaitot gan LBP III BV, gan LBP III AV, gan jauktu BV-AV un patoloģisku starpfloru (LBP IIB). Kohrēna sistēmisko apskatu datubāzes pēdējā metaanalīzē par BV ārstēšanu grūtniecības laikā ir secināts, ka antibakteriālā terapija neietekmē priekšlaicīgu dzemdību risku, taču, ja par skrīninga kritēriju izvēlas IMM (gadījumi ar BV un starpfloru), priekšlaicīgu dzemdību risks samazinās par 47% (*Brocklehurst, et al., 2013*).

Šī pētījuma rezultāti liecina, ka zems izglītības līmenis, smēķēšana un BV anamnēzē vienu gadu līdz grūtniecībai ir visnozīmīgākie IMM riska faktori grūtniecības pirmajā trimestrī, savukārt *U. urealyticum* pirms grūtniecības saistīta ar normālu maksts mikrofloru, skat. 3.1. tabulu. Mazāk ticama bija saistība ar vecumu < 25 gadiem, neregistrētu laulību, māsasaimnieces vai bezdarbnieces statusu, seksuālo partneru skaitu ≥ 2 gadu pirms grūtniecības, dzimumdzīvi 48 stundas līdz analīžu paraugu paņemšanai.

Mūsu atrade ir līdzīga liela Francijas populācijas pētījuma atradei, kura rezultāti liecina, ka zems izglītības līmenis, vecums < 25 gadiem un tabakas lietošana grūtniecības laikā ir BV riska faktori (*Desseauve, et al., 2012*). Izglītība veicina informētību, atbildību un zināšanas par pašaprūpi, veselīgu dzīvesveidu un piemērotu uzvedību (*Koch, et al., 2007*). Zems izglītības līmenis parasti ir saistīts ar nelieliem ienākumiem, zemu sociālo stāvokli un kaitīgiem ieradumiem (smēķēšanu, alkohola, narkotiku lietošanu), vardarbību, nelabvēlīgām ģimenēm un citiem riskiem. Pēc Latvijas iedzīvotāju 2011. gada reprodūktīvās veselības pētījuma rezultātu publicēšanas Latvijas sabiedrībā ir aktualizējies diskusija par reprodūktīvās veselības izglītības trūkumu skolās un ģimenēs. Atbilstoši pētījumam tikai 52% meiteņu vecumā no 15 līdz 19 gadiem ir apspriedušas reprodūktīvās veselības jautājumus savā ģimenē (*Latvijas iedzīvotāju reprodūktīvās veselības pētījums, 2011*). Diemžēl veselības mācība Latvijas skolās nav obligāta, turklāt skolnieku skaits, kas apguvuši šo priekšmetu, ir sarucis no 26,2% 2008./2009. mācību gadā līdz 18,4% 2010./2011. gadā (*Latvijas iedzīvotāju reprodūktīvās veselības pētījums, 2011*). Galvenie informācijas avoti par reprodūktīvās veselības jautājumiem jauniešiem bieži ir mediji un internets, bet piedāvātā informācija nereti nav korekta un objektīva, tāpēc izglītošana skolās ir ļoti svarīga. Seksuālā uzvedība un smēķēšana ir modificējamie IMM un sekojoša nelabvēlīga grūtniecības iznākuma riska faktori, kurus var ietekmēt mērķtiecīga un kvalitatīva jauniešu izglītošana. Novēršot vienu no riskiem, var pozitīvi ietekmēt arī citus, jo ir

iespējama vairāku riska faktoru pārklāšanās. Šī pētījuma rezultāti liecina, ka sievietes ar pamata un vidējo izglītību biežāk smēķēja pirms grūtniecības, bet noliedza (vai, iespējams, pārtrauca) smēķēšanu grūtniecības laikā, kā arī biežāk nebija precējušās.

Atšķirībā no citiem pētījumiem šajā netika konstatēta statistiski ticama saistība starp IMM un seksuālo anamnēzi (partneru skaitu, jaunu seksuālo partneri pēdējo sešmēnešu laikā) (*Rezeberga, et al., 2002; Beigi, et al., 2005; Schwebke, et al., 2005; Vogel (a), et al., 2006; Larsson, et al., 2007; Fethers, et al., 2008*). To var izskaidrot ar nedaudz atšķirīgu pētījuma grupas izvēli – tika analizēti dažādi IMM tipi, ieskaitot, starpmikrofluoru, BV, AV un jauktu AV-BV mikrofluoru, bet izslēgtas seksuāli transmisīvās infekcijas (STI). Cits iespējamais skaidrojums ir, ka grūtnieces nesniedza patiesas atbildes. No otras puses, bija vairāk sakarību starp BV gadījumiem un tādiem seksuālajiem faktoriem kā bieža dzimumdzīve, neregistrēta laulība un BV anamnēzē, bet nesens dzimumakts bija saistīts ar AV mikrofluoru.

Smēķēšana ir vispār atzīts veselības riska faktors, arī saistībā ar izmainītu maksts vidi. Smēķētājiem ir lielāks ļaundabīgu audzēju, hronisku plaušu slimību, mutes dobuma, kardiovaskulāro un infekcijas slimību risks (*Huttunen, et al., 2010; Lee, et al., 2012*). Daudzi pētījumi apstiprina, ka smēķēšana ir arī IMM riska faktors (*Rezeberga, et al., 2002; Vogel (a), et al., 2006; Larsson, et al., 2007; Desseauve, et al., 2012*). Kaut arī šajā darbā netika analizēta izsmēķēto cigarešu skaita ietekme, ir pētījumi, kuru rezultāti liecina, ka risks ir proporcionāls izsmēķēto cigarešu skaitam (*Smart, et al., 2004*). Dažādas ķīmiskās vielas, kas atrodas tabakā, var konstatēt ne tikai elpceļos, bet arī dzemdes kakla gļotādā (*McCann, et al., 1992*). Tās bojā gļotādu un visa organisma imūnsistēmu (*Lee, et al., 2012*), palielinot infekciju un sekojošu sarežģītumu risku. Pēc pēdējo pētījumu rezultātiem, visas gļotādas imūnsistēma tiek uzskatīta par vienu veselumu, un, ja kādi kaitīgi faktori ietekmē tās vienu daļu, tie atstāj iespaidu arī uz pārējo daļu. Tā kā grūtniecība biežāk ir neplānota,

smēķēšanas ekspozīcijas laiks, kas maina maksts mikrofloru, nav zināms, tāpēc svarīgi sievietes izglītot, lai novērstu smēķēšanu vispār.

Vecums < 25 gadiem ir nozīmīgs STI riska faktors (*Larsson, et al., 2007*) nedrošas seksuālas uzvedības dēļ. Šajā pētījumā arī tas tika saistīts ar IMM, bet vienfaktora analīze neparādīja tikpat ticamu saistību kā ar citiem riska faktoriem. Sekojošus rezultātus var izskaidrot ar to, ka STI gadījumi no pētījuma tika izslēgti, IMM ne vienmēr ir saistīta ar tiešu seksuālu baktēriju transmisiju un, iespējams, sperma var radīt vaginālās vides bioķīmiskas pārmaiņas, jo mūsu pētījumā AV mikroflora biežāk tika atrasta 48 stundas pēc dzimumakta.

Kaut arī šajā pētījumā netika atrasta cieša saistība starp IMM un seksuālo anamnēzi/ieradumiem, vientuļām un neprecētām grūtniecēm *Lactobacillus* daudzums natīvajos preparātos biežāk bija mazāks vai to nebija vispār. Pēc Eiropas Komisijas datiem, 43,5% bērnu Latvijā dzimst neprecētiem cilvēkiem (*European Commission, 2011*). Šī pētījuma dati ir līdzīgi – tikai 51% dalībnieču bija precējušās. Neregistrēta laulība var netieši norādīt par nestabilu attiecību, nelabvēlīgas seksuālas uzvedības, psiholoģisku un reproduktīvās veselības problēmu un sekojošu nelabvēlīga grūtniecības iznākuma risku.

Iespējams, ka dati par seksuālo anamnēzi un dzīves stilu grūtniecības laikā nav tik ticami, kā varētu gaidīt. Pašreizējais partneris, sabiedrības uzskati, ka dzimumdzīve grūtniecības laikā ir nepieņemama vai pat aizliegta, var ietekmēt atbilžu godīgumu. Iespējams, ka grūtnieču populācijā, lai pazītu IMM riska grupu, ir jāpievērš lielāka vērība netiešiem IMM indikatoriem, piemēram, zemam izglītības līmenim, ģimenes statusam.

4.2. Izmainītas maksts mikrofloras klātienes diagnostikas metodes

Daudzās klīnikās atbilstoša vulvovaginālo simptomu diagnostika un/vai ar vaginālām infekcijām saistīto grūtniecības komplikāciju riska faktoru novērtējums ir neadekvāts vai neeksistē vispār (*Msuya, et al., 2009*). Daži ginekologi grūtnieces šādos gadījumos ārstē, pamatojoties tikai uz simptomiem, bet citi veic maksts uzņēmumus visām grūtniecēm un ārstē viņas ar antibiotikām.

Latvijā visām grūtniecēm pirmajā antenatālajā vizītē tiek ņemtas uztriepes no maksts velvēm, lai pēc Grama metodes veiktu krāsoto preparātu izmeklējumus un izslēgtu gonoreju vai novērtētu vaginālo mikrofloru, kā arī dzemdes kakla un maksts velvju paraugiem izdarītu citoloģisko izmeklēšanu, taču abu šo testu izmantošanas lietderība grūtniecēm tiek vērtēta pretrunīgi. Citoloģiskās analīzes mērķis ir konstatēt dzemdes kakla priekšvēža un vēža pārmaiņas. Pēc Eiropas Dzemdes kakla vēža skrīninga kvalitātes vadlīnijām, dzemdes kakla citoloģija ir jāņem organizētas skrīninga programmas ietvaros, un tā ir jāatliek grūtniecēm ar iepriekš normāliem skrīninga rezultātiem, ja vien pēdējā iztriepe nav ņemta pirms 3–5 gadiem, jo ar grūtniecību saistītās dzemdes kakla pārmaiņas var apgrūtināt rezultātu interpretāciju (*Arbyn, et al., 2008*). Pēc Grama metodes krāsotajos preparātos Latvijā netiek izmantota ne Nudženta skala (*Nugent, et al., 1991*), nedz arī noteiktas laktobacillārās pakāpes. Pēc Grama metodes izdarītajā krāsojumā var diagnosticēt atslēgas šūnas, kas ir viens no BV diagnostikas kritērijiem, kā arī dažādus mikroorganismu tipus, tomēr rezultāta gaidīšana prasa papildus laiku un vizīti, savukārt gonokoki kolonizē endocervikāli, tāpēc, lai konstatētu šo infekciju, nav pareizi analizēt iztriepes no maksts mugurējās velves. Pēc Latvijas Ginekologu un dzemdību speciālistu vadlīnijām, BV ir jādiagnosticē, ja ir trīs no četriem *Amsel* kritērijiem (*Amsel, et al., 1983*). Lai tos novērtētu,

ginekologiem ir jāizmanto maksts pH stripi un jāpaņem iztriepes no maksts tūlītējai paša ginekologa veicamai natīvajai mikroskopijai vai pēc Grama metodes krāsoto preparātu mikroskopijai laboratorijās. Klāties IMM diagnostika pirmās antenatālās vizītes laikā, izmantojot maksts pH testu un natīvo mikroskopiju, var šo procesu paātrināt, bet patiesībā ginekologi Latvijā nepietiekami izmanto maksts pH stripus un nav kvalificēti veikt natīvo mikroskopiju, tajā pašā laikā BV diagnoze nereti pamatojas vienīgi uz atslēgas šūnu atradi vai tikai *Gardnerella vaginalis* esamību laboratorijas atbildē, bet netiek izmantoti *Amsel* kritēriji.

Latvijā IMM noteikšanai plaši lieto bakterioloģiskās diagnostikas metodes, tomēr nav pieļaujama antibakteriālās terapijas uzsākšana, balstoties tikai uz uzsējumu rezultātiem, veicinot nevajadzīgu ārstēšanu un pakļaujot māti un augli toksīnu iedarbībai, paaugstinot baktēriju rezistenci un palielinot atkārtotas, grūti ārstējamas vaginālas kandidozes risku, kā arī radot citus maksts ekoloģijas traucējumus. Visām katrā konkrētajā gadījumā piemērotajām diagnostikas metodēm jāpamatojas uz indikācijām, jābūt skaidri pamatotam testa lietojumam attiecīgā situācijā, jo nevajadzīgas analīzes un pretrunīgi rezultāti palielina grūtnieces stresu un uztraukumu. Visām sievietēm ir jāsaņem pilnīga, uz pierādījumiem balstīta informācija par izmantojamiem testiem, to jutību, specifiskumu un iespējamo rezultātu ietekmi uz grūtniecības aprūpi, riskiem un ieguvumiem.

4.2.1. Maksts pH testa nozīme izmainītas maksts mikrofloras diagnostikā grūtniecēm pirmajā trimestrī

Šajā pētījumā tika konstatēts, ka palielināts maksts pH grūtniecības pirmajā trimestrī ir saistīts ar sūdzībām par pastiprinātiem, smakojošiem, šķidriem/homogēniem un dzelteniem izdalījumiem izmeklēšanas laikā un arī

izmainītu maksts mikrofloru, lielāku leukocītu skaitu (>10 uz epitēlija šūnu) un spermatozoīdu klātbūtni natīvajos preparātos, skat. 3.2. tabulu.

Šī pētījuma rezultāti ir līdzīgi Dondersa un līdzautoru (*Donders (b), et al., 2000*) pētījuma datiem, kas pierāda stingru korelāciju starp paaugstinātu vaginālo pH un IMM natīvajos preparātos. Savukārt sakarības starp pienskābo baktēriju morfoloģiju un maksts pH netika konstatētas.

Šī pētījuma rezultāti liecina, ka ne tikai BV, bet arī aerobiskā vaginīta un jauktas mikrofloras pārmaiņas ir saistītas ar izmainītu pH. Tajā pašā laikā 13% dalībnieču ar normālu pH bija LBP IIB vai LBP III (vairumā gadījumu bija aerobiskā vai jauktā mikroflora) natīvajā mikroskopijā, tāpēc pH tests bija ļoti jutīgs BV un mazāk jutīgs un specifisks AV diagnostikā. Arī AV var būt saistīts ar grūtniecības komplikācijām (*Donders, et al., 2009*), tādējādi, lai uzlabotu diagnostiskos rezultātus, papildus pH mērījumiem jāveic mikroskopija, piemēram, natīvā. Natīvā mikroskopija ir ātrs tests, kuru var veikt ginekologs. Natīvie preparāti atspoguļo maksts laktobacillāro mikrofloru tikpat labi kā baktēriju krāsojums pēc Grama metodes, un arī izžāvētu, rehidratētu paraugu analīze ir ticama (*Donders, et al., 1996; Donders (a), et al., 2000*).

Kaut gan izmainītu maksts izdalījumu paredzošā vērtība IMM diagnostikā dažos pētījumos bija vāja (*Schwartz, et al., 2006*), šajā darbā konstatēts, ka šķidri, homogēni, dzelteni izdalījumi biežāk novērojami grūtnieču grupā ar paaugstinātu maksts pH/mainītu mikrofloru, bet normāli izdalījumi ir saistīti ar skābu maksts vidi.

Donders ir izpētījis, ka patoloģiskas LBP un vaginālā leukocitoze korelē ar laktāta koncentrāciju, pH un dažādu iekaisīgu citokīnu koncentrāciju makstī (*Donders (b), et al., 2000*). Arī šī pētījuma rezultāti liecina, ka paaugstināts vaginālais pH ir biežāk saistīts ar paaugstinātu leukocītu skaitu natīvajos preparātos un dzelteniem izdalījumiem no maksts ginekoloģiskās izmeklēšanas laikā, skat. 3.2. tabula. Pētījumi apliecina, ka agrīnas grūtniecības laikā paaugstināts pH un neitrofilu skaits ir cieši saistīts ar spontānām priekšlaicīgām

dzemdībām un priekšlaicīgu augļa ūdens noplūšanu trešajā trimestrī (*Simhan, et al., 2003; Simhan, et al., 2005*).

4.2.2. Izmainītas maksts mikrofloras klātienes diagnostisko testu korelācija ar maksts bakterioloģisko izmeklējumu rezultātiem

Pēc šī pētījuma datiem ir skaidrs, ka uzsējumos baktērijas bieži (85%) tika konstatētas gan grupā, kuras dalībniecēm bija normāla vaginālā mikroflora, gan grupā, kur grūtniecēm bija IMM, ieskaitot visus aerobisko un fakultatīvi anaerobisko baktēriju tipus, tādēļ grūtnieču ārstēšanas izvēles metodi nedrīkst balstīt uz jebkuru no maksts iegūto uzsējumu pozitīviem rezultātiem. Grūtniecēm ar paaugstinātu pH un IMM natīvajā mikroskopijā uzsējumos biežāk izauga *M. hominis*, *U. urealyticum*, *E. coli*, bet *Str. agalactiae* un *Viridans* grupas streptokoki biežāk bija saistīti ar normālu maksts mikrofloru. Vagināla leukocitoze bija nozīmīgi saistīta ar *E. coli* kolonizāciju.

Kaut arī saistība starp *U. urealyticum*, *M. hominis* un grūtniecības komplikācijām, piemēram, vēlnu spontāno abortu, priekšlaicīgām dzemdībām, nelielu dzimšanas svaru un neonatālām respiratoriskām slimībām, (*Donders (c), et al., 2000; Taylor-Robinson, et al., 2007; Romero, et al., 2008; Donders, et al., 2009*), ir labi zināma, joprojām nav skaidrs, kādās situācijās ir indicēti šo baktēriju uzsējumi un ārstēšana. *U. urealyticum*, *M. hominis*, *E. coli*, *Str. agalactiae* parasti atrod seksuāli aktīvu sieviešu reproduktīvajā dzimumsistēmā (*Watt, et al., 2003; Waits, et al., 2005; Barcaite, et al., 2008*). Tai pat laikā *M. hominis* lielā koncentrācijā ir sasīta ar BV, un ir svarīgs priekšlaicīgu dzemdību riska faktors (*Lamont, et al., 1987; Rosenstein, et al., 1996*).

Dažos pētījumos vērtēta antibiotiku loma priekšlaicīgu dzemdību novēršanā BV gadījumā. Agrīna klindamicīna lietošana grūtniecēm ar BV bijusi efektīvāka par metronidazola lietošanu (*Carey, et al., 2000; Ugwumadu,*

et al., 2004; Lamont, et al., 2005), iespējams tāpēc, ka klindamicīnam ir plašāka antibakteriālā aktivitāte – pret anaerobiskām gramnegatīvām, aerobiskām grampozitīvām baktērijām un arī pret *M. hominis* (Mylonas, 2010; Taylor-Robinson, et al., 2011). Šajā pētījumā *M. hominis* lielā koncentrācijā tika atrasta tikai izmainītas mikrofloras gadījumā, un tai bija visstiprākā saistība ar izmainītu vaginālo vidi. *U. urealyticum* saistība ar samazinātu laktobaktēriju skaitu un palielinātu vaginālo pH bija daudz vājāka nekā *M. hominis*, skat. 3.3. tabulu. Tādējādi *U. urealyticum* un/vai *M. hominis* kolonizācijai *per se* ir neliela nelabvēlīgu grūtniecības iznākumu paredzošā vērtība, savukārt liela mikoplazmas vagināla kolonizācija un ar to saistītas mikrofloras pārmaiņas jāuzskata par horioamnionīta un priekšlaicīgu dzemdību riska faktoriem. Arī citi dati pierāda, ka tikai lielam ureaplazmu skaitam ir saistība ar nelabvēlīgu grūtniecības iznākumu (Kasper, et al., 2010).

Šajā pētījumā izmainīts vaginālais pH bija saistīts ne tikai ar BV, bet arī ar AV mikrofloru. *M. hominis* un *U. urealyticum* biežāk tika konstatētas sievietēm ar BV un jauktu AV-BV mikrofloru, bet *E. coli* biežāk tika konstatēta LBP IIb un AV mikrofloras gadījumā, turklāt tā bija saistīta ar leukocitozi. Šie rezultāti ir līdzīgi cita pētījuma rezultātiem, kurā pierādīts, ka *Lactobacillus* sugas inhibē *E. coli* augšanu (Juarez-Tomas, et al., 2003). Donders (Donders (b), et al., 2000) ir pierādījis, ka pastāv no BV atšķirīgs IMM veids - aerobiskais vaginīts, kas arī jāuzskata par neatkarīgu priekšlaicīgu dzemdību riska faktoru (Donders, et al., 2009). Ne tikai BV, bet arī aerobiskais vaginīts agrīnas grūtniecības laikā ir saistīts ar priekšlaicīgām dzemdībām un horioamnionītu (Rezeberga, et al., 2008; Donders, et al., 2008; Donders, et al., 2009). Tā kā iekaisuma reakcija ir svarīga priekšlaicīgu dzemdību patoģenēzē (Jacobson, et al., 2003), saistība starp *E. coli* un leukocitozi, kas novērota šajā pētījumā, var būt svarīga grūtniecības neiznēsāšanas riska noteikšanā. Paaugstināta vaginālā leukocitoze korelē ar augstu iekaisuma citokīnu koncentrāciju un fermentu aktivitāti, izraisot intrauterīnas infekcijas un

priekšlaicīgas dzemdes kontrakcijas (Donders, et al., 2002; Romero, et al., 2002; Larsson, et al., 2006). Carey un Klebanoff savos pētījumos nav izdevies pierādīt metronidazola lietošanas efektivitāti grūtniecēm ar IMM, priekšlaicīgu dzemdību skaits metronidazola lietotāju grupā pat pieauga, ko skaidro ar paaugstinātu *E. coli* un *Klebsiella pneumoniae* koncentrāciju makstī dzemdību laikā (Klebanoff, et al., 2001; Carey, et al., 2005), jo metronidazols nav efektīvs šo mikroorganismu eliminācijā. *Str. agalactiae* un *E. coli* arī ir svarīgs agrīnas neonatālas infekcijas cēlonis (Stoll, et al., 2011). Daudzi autori atzīst pieaugošu *E. coli* lomu agrīnu neonatālo slimību un sepses attīstībā, īpaši priekšlaicīgi dzimušiem bērniem (Linn, et al., 2011). Lai gan šajā pētījumā *E. coli* un *M. hominis* kolonizācija bija cieši saistīta ar mazāku daudzumu vai trūkstošiem *Lactobacillus* morfotipiem mikroskopijā un paaugstinātu vaginālo pH, saistība varētu būt vājāka lielākā populācijā plaša ticamības intervāla dēļ.

Pirmās antenatālās vizītes laikā, ja ir indikācijas (sūdzības, spontāni aborti un priekšlaicīgas dzemdības anamnēzē), ātrai, klātienes IMM diagnostikai pētījuma autore rekomendē veikt maksts pH testu un natīvo mikroskopiju. Izvēloties IMM ārstēšanas metodi, jāņem vērā izmainītas maksts mikrofloras tipi, ārstēšanai jābūt efektīvai pret *M. hominis* BV gadījumā un pret *E. coli* AV gadījumā vai alternatīvi jāizmanto „ne-antibakteriāli” plaša spektra antimikrobie medikamenti. Taču, lai pierādītu šo hipotēzi, obligāti nepieciešami turpmāki prospektīvi pētījumi par *E. coli*, *M. hominis* un, iespējams, *U. urealyticum* saistību ar priekšlaicīgu dzemdību un neonatālās sepses risku sievietēm ar IMM un paaugstinātu pH, kā arī izmainītas maksts mikrofloras tipu specifiskās ārstēšanas ietekmi uz priekšlaicīgu dzemdību skaita samazināšanu.

Tā kā maksts pH un mikroflora var būt normāli *Str. agalactiae* kolonizācijas gadījumā, klātienes testi neaizvieto uzsējumus *Str. agalactiae* noteikšanai grūtnieču populācijā.

4.3. Vaginālas askorbīnskābes (C vitamīna) ietekme uz izmainītu maksts mikrofloru

Tā kā trūkst drošu pierādījumu par antibiotiku efektivitāti ar infekcijām saistītu priekšlaicīgo dzemdību riska samazināšanā, medicīnas profesionāļus satrauc antibakteriālās terapijas drošības aspekti un pieaugošā rezistences problēma, tāpēc arvien biežāk tiek pētītas jaunas “ne-antibakteriālas” terapijas iespējas. Īpaši grūtniecības laikā priekšroka būtu jādod tādai ārstēšanai, kas atjauno normālu maksts mikrofloru un vidi bez sistēmiskiem efektiem un bakteriālas rezistences problēmām (*Othman, et al., 2012*). Maksts paskābināšana ar askorbīnskābi (C vitamīnu) ir viena no iespējamām alternatīvajām metodēm.

Ir tikai daži pētījumi par vaginālā C vitamīna lietošanas efektivitāti (*Petersen, et al., 2004; Petersen, et al., 2011*). To rezultāti rāda, ka vaginālā C vitamīna lietošana ir efektīva un droša sešu dienu monoterapijas režīmā bakteriālās vaginozes gadījumā: Petersens 2011. gadā pierādīja, ka 8–14 dienas pēc terapijas kursa BV retāk tika konstatēta C vitamīna lietotāju grupā, savukārt 2004. gada pētījuma rezultāti liecina, ka, palielinoties laika intervālam pēc pēdējās vaginālā C vitamīna tabletes lietošanas, rezultāti pasliktinājās. Petersena pētījumos nebija datu par ilgstošas vaginālās askorbīnskābes lietošanas ietekmi uz dažādiem izmainītas maksts mikrofloras tipiem, kā arī pietiekamas informācijas par vaginālā C vitamīna lietošanas efektivitāti grūtniecēm. Pēc šī pētījuma datiem, ilgstoša vaginālās askorbīnskābes lietošana uzlabo IMM, īpaši grūtniecēm, bet nav nozīmīga uzlabojuma „tīras” AV vai BV mikrofloras gadījumā, skat. 3.4. tabulu. Šī pētījuma rezultāti saskan ar Petersena dubultklā, placebo kontrolētā pētījuma datiem (*Petersen, et al., 2011*), lai gan autores darba rezultāti parāda mazāk ticamu mikrofloras uzlabošanu. To var izskaidrot ar lielāku Petersena pētījumā iekļauto dalībnieču

skaitu, kā arī nedaudz atšķirīgu pētījuma dizainu (iekļautas tikai BV patientes), ārstēšanas režīmu (sešu dienu monoterapija) un rezultātu analīzi.

Tā kā grūtniecēm vissvarīgāk ir atrast IMM „ne-antibakteriālas” terapijas iespējas, būtiski ir šajā pētījumā iegūtie dati par labākiem vaginālā C vitamīna lietošanas rezultātiem tieši grūtnieču populācijā – izārstēšanās tika novērota 70,7% (29,3% kontroles grupā). Šie rezultāti ir salīdzināmi ar antibakteriālās terapijas pētījumiem, kuros IMM ārstēšanā tika izmantots vaginālais klindamicīns vai perorālais metronidazols (*Carey, et al., 2000; Lamont, et al., 2003*), tomēr tie ir sliktāki, salīdzinot ar perorālā klindamicīna lietošanas rezultātiem (*Ugwumadu, et al., 2004*). Ginekoloģiskām pacientēm vaginālā C vitamīna mikrofloras uzlabošanas efekts netika novērots. Visticamāk šos rezultātus daļēji ietekmēja neliels pētījumā iekļauto ginekoloģisko pacientu skaits. Cits iespējama skaidrojums ir seksuālās uzvedības maiņa grūtniecības laikā un pastiprināta placentas estrogēnu un citu steroīdo hormonu produkcija. Ir zināms, ka estrogēni uzlabo laktobaktēriju kolonizāciju, palielinot glikogēna produkciju epitēlija šūnās, kas sadalās par glikozi un ir pienskābo baktēriju barības viela (*Eckert, 2006*). Normālas maksts vides atjaunošanā augsta estriola koncentrācija varētu dot papildus efektu skāba pH veidošanā, ko nodrošina askorbīnskābe. Ar šī mehānisma darbību var izskaidrot spontānu maksts pH uzlabošanu kontroles grupā, bet mazākā mērā nekā terapijas grupā, to pierāda arī pētījumu rezultāti par terapijas efektivitāti, lietojot vaginālās probiotikas/estrogēnus, kuros BV izārstēšanas gadījumi bija statistiski ticami biežāki terapijas nekā placebo grupā (*Parent, et al., 1996*).

Tā kā iepriekšējie dati pierādīja pakāpenisko maksts pH pieaugumu divas nedēļas pēc sešu dienu monoterapijas ar vaginālo C vitamīnu (*Petersen, et al., 2004*), lai novērtētu ilgstošu C vitamīna lietošanu, šajā pētījumā tas tika nozīmēts terapijas un uzturošā režīmā. Rezultāti tika analizēti pēc uzturošās terapijas pabeigšanas, un normāls maksts pH daudz biežāk tika novērots C

vitamīna lietotāju grupas dalībniecēm. Nedaudz pārsteidzoši ir tas, ka gan šajā, gan citos pētījumos (*Ugwumadu, et al., 2004*) grūtniecības laikā izmainītās maksts mikrofloras un pH prevalence samazinājās arī bez terapijas, kaut gan rezultāti bija nozīmīgi labāki intervences grupā.

Kaut arī netika atrasta nozīmīga sasiņība starp blaknēm un vaginālo pH, terapijas režīmu, mikrofloras tipu, leukocītu skaitu un *Candida* klātbūtni natīvajos preparātos, tām dalībniecēm, kuras priekšlaicīgi pārtrauca dalību pētījumā, analizēs tika konstatēta *Candida*, palielināts leukocītu skaits un AV mikrofloras klātbūtne. Iespējams, ka sievietēm ar maksts iekaisumu ir lielāka tendence uz blaknēm, piemēram, dedzināšanu, un C vitamīns būtu rekomendējams vairāk BV gadījumos, taču, lai sniegtu drošas rekomendācijas, ir nepieciešams lielāks pētījuma dalībnieču skaits.

Šajā darbā vaginālā paskābināšana izraisīja uzlabošanos LBP III jauktas AV-BV grupā, bet ne „tīras” BV vai AV gadījumā. Tā kā pH normalizēšanās efekts bija nozīmīgāks jauktas IMM grupā, kā arī dalībniecēm ar jebkuru BV (ar citu jauktu infekciju vai bez tās) un AV (ar citu jauktu infekciju vai bez tās), neefektīvu terapiju „tīra” AV un BV gadījumā var izskaidrot ar nelielu dalībnieču skaitu šajās grupās, tāpēc tika secināts, ka vaginālais C vitamīns uzlabo jebkuru IMM veidu grūtniecības gadījumā.

4.4. Grūtniecības iznākums

Šī pētījuma rezultāti liecina, ka IMM grūtniecības pirmajā trimestrī ir saistīta ar palielinātu agrīnu spontānu abortu un priekšlaicīgu dzemdību risku neārstētām grūtniecēm, salīdzinot ar grūtnieču grupu, kurā vaginālā mikroflora ir normāla, skat. 3.5. tabulu. Lai gan agrīni spontāni aborti bijis visbiežākais nelabvēlīgākais grūtniecības iznākums abās grupās, tie statistiski ticami retāk

tika novēroti dalībniecēm ar normālu maksts mikrofloru. *Hobel* un *Ralph* arī ir atraduši BV saistību ar neiznēsāšanu pirmajā grūtniecības trimestrī (*Hobel, et al., 1999; Ralph, et al., 1999*). Šāda atrade vēlreiz akcentē agrīni sāktas (līdz 20. grūtniecības nedēļai) IMM terapijas nozīmi grūtniecības iznākuma uzlabošanā, kas tika ieteikta pēc *Ugwumadu* 2003. gadā veiktā klindamicīna lietošanas ietekmes pētījuma (*Ugwumadu, et al., 2003*). Jāatzīmē, ka šajā darbā līdzīgus datus par klindamicīna lietošanas ietekmi neizdevās iegūt, ko varētu skaidrot ar nelielu to dalībnieču skaitu, kas lietoja klindamicīna vaginālo krēmu. Atšķirībā no citiem pētījumiem (*Leitich, et al., 2007; Donders, et al., 2009*) IMM saistība ar vēlīnu abortu šajā pētījumā netika konstatēta – iespējams, nepietiekama grūtnieču skaita dēļ. Savukārt šī pētījuma dati, tāpat kā citu autoru darbos konstatētie fakti (*Hauth, et al., 2003; Leitich, et al., 2007; Donders, et al., 2009*), norāda uz palielinātu priekšlaicīgu dzemdību risku grūtniecēm ar IMM.

Analizējot pētījuma dalībnieču ar IMM grūtniecības rezultātu, jāsecina, ka rezultāts tām grūtniecēm, kas tika ārstētas ar kādu no IMM terapijas veidiem (C vitamīnu vai dalacīnu, vai sistēmiski lietotām antibiotikām), nebija labāks, salīdzinot ar neārstēto grūtnieču dzemdību rezultātu. Salīdzinot ar C vitamīnu ārstētu grūtnieču dzemdību rezultātu, ar rezultātu, kāds bija neārstētām grūtniecēm (skat. 3.7. tabulu), jāsecina, ka C vitamīna lietotājām bija statistiski ticami mazāk spontānu abortu, bet priekšlaicīgu dzemdību nebija vispār. Līdzīgi rezultāti gan netika iegūti, analizējot tikai to dalībnieču grūtniecības rezultātu, kas piedalījās vaginālā C vitamīna pētījumā, ko var skaidrot ar mazāku dalībnieču skaitu kontroles grupā. IMM ietekme uz augļa augšanu ir vērtējama pretrunīgi. Ir pētījumi, kuros nav konstatēta dzimumorgānu infekciju ietekme uz augļa augšanu (*Carey, et al., 1991*), bet daudzu citu jaunāku pētījumu rezultāti pierāda pretējo (*Svare, et al., 2006; Vogel(b), et al., 2006; Donders, et al., 2008, Vedmedovska, et al., 2010*). Vairumā pētījumu BV saistīta ar augļa augšanas aizturi (*Svare, et al., 2008, Vedmedovska, et al.,*

2010), bet šajā darbā tika konstatēts, ka aerobiskais vaginīts, nevis BV, kā arī jaukta AV-BV mikroflora ir saistīta ar mazāku jaundzimušo svaru, skat. 3.6. tabulu. Lai gan *U. urealyticum*, *Fusobacterium spp.* un *M. hominis* ir tās baktēriju sugas, ko visbiežāk izolē no amnija dobuma sievietēm, kurām bijušas priekšlaicīgas dzemdības un intakti apvalki, arī tādas baktērijas kā *Str. agalactiae*, *S. aureus*, *Str. viridans*, *E. coli*, *Enterococcus faecalis* var būt atrodamas līdzīgās klīniskās situācijās (Zhou, et al., 2010). Ir pierādīta aerobisko baktēriju saistība ar funizītu (Rezeberga, et al., 2008), kas tālāk var izraisīt augļa sistēmiska iekaisuma sindromu, iespējams, ietekmējot arī augļa augšanu. Lai gan daudzfaktoru multiplās regresijas analīzē smēķēšana grūtniecības laikā izrādījās visbūtiskākais mazu dzimšanas svaru ietekmējošais faktors, tomēr aerobiskās IMM ietekme vēl jāturpina pētīt.

Vērtējot IMM ietekmi uz jaundzimušā veselību, šajā pētījumā jaundzimušajiem, kuru mātēm grūtniecības sākumā bija normāla vaginālā vide, novēroja labākus Apgares skalas vērtējumus gan pēc pirmās, gan piektās dzimšanas minūtes. 1952. gadā *Virginia Apgar* ieteica izmantot Apgares skalu, lai novērtētu jaundzimušā fizisko stāvokli īsi pēc dzemdībām (Apgar, 1953). Arī mūsdienās Apgares skalai ir tikpat būtiska nozīme neonatālas izdzīvošanas paredzēšanā (Casey, et al., 2001).

Dažos pētījumos ir novērots, ka zemi Apgares skalas rādītāji biežāk ir neiznēsātiem jaundzimušajiem, kas dzimuši starp 28. un 35. grūtniecības nedēļu BV pozitīvām mātēm (Laxmi, et al., 2012), taču ir arī norādes par to saistību ar grampozitīvo koku, *Str. agalactiae*, gramnegatīvo baktēriju izraisītu jaundzimušo agrīnas sepses un pneimonijas risku (Wojkowska-Mach, et al., 2012). Šajā pētījumā tika pierādīts, ka Apgares skalas vērtējums piecas minūtes pēc dzimšanas ir ievērojami labāks jaundzimušajiem, kuru mātes bija lietojušas vaginālo C vitamīnu, ko var izskaidrot ar vaginālās vides uzlabošanas terapijas rezultātu, taču dalībnieču skaits bija nepietiekams, lai skaidri varētu novērtēt askorbīnskābes ietekmi uz grūtniecības iznākumu.

Lai samazinātu priekšlaicīgu dzemdību skaitu, iespējams, ir svarīgi ne tikai terapiju sākt agrīni, bet arī identificēt tās pacientes, kurām ir ar vaginālām infekcijām saistīts bērna neiznēsāšanas risks. Ideāli riska novērtējumam jābalstās gan uz nelabvēlīgu anamnēzi un IMM, gan arī uz iekaisuma citokīnu un genotipu veidu katrai grūtniecei individuāli (*Gomez, et al., 2010; Lamont, et al., 2011*). Lai gan šajā darbā netika primāri plānots izpētīt IMM ārstēšanas ietekmi uz grūtniecības iznākumu, iegūtie rezultāti tomēr parāda, ka agrīni sākta IMM terapija ar vaginālo C vitamīnu ārstējošā un uzturošā režīmā uzlabo vaginālo mikrofloru un, iespējams, arī grūtniecības iznākumu, taču, lai šos datus apstiprinātu, izpēte jāturpina.

4.5. Pētījuma trūkumi

Galvenais maksts bakterioloģisko izmeklējumu pētījuma trūkums ir salīdzinoši neliels dalībnieču skaits. Šī pētījuma informativitāti ierobežoja izmantotā metode – uzsējumi, jo ir zināms, ka vairākas baktērijas nevar tikt identificētas, izmantojot standarta kultivēšanas tehnikas, tomēr tām ir praktisks lietojums, jo molekulārās diagnostikas metodes nav plaši pieejamas un piemērotas ikdienas praksei.

Placebo trūkums C vitamīna pētījumā varētu paaugstināt blakus faktoru ietekmi, piemēram, pH vērtību lasījumus, ko veica ginekologi, tai pat laikā pētniekam, kas veica natīvo mikroskopiju, nebija zināmi pacienšu dati, pH mērījumu, kā arī randomizācijas rezultāti. Relatīvi neliels ginekoloģisko pacienšu skaits neļāva pietiekami izpētīt vaginālās askorbīnskābes ietekmi uz maksts mikrofloru, arī pilnvērtīgu grūtniecības iznākuma analīzi ierobežoja šim mērķim nepietiekošs grūtnieču skaits.

5. SECINĀJUMI

1. Vaginālā askorbīnskābe ārstēšanas un uzturošā režīmā uzlabo izmainītu maksts mikrofluoru grūtniecēm, tomēr sievietēm, kas nav grūtnieces, šīs terapijas efekts netiek novērots.
2. Zems izglītības līmenis, smēķēšana un bakteriālā vaginoze gadu pirms grūtniecības ir visnozīmīgākie izmainītas maksts mikrofloras rašanās riska faktori grūtniecēm pirmajā trimestrī.
3. Paaugstināts maksts pH ir saistīts ar dažādiem izmainītas maksts mikrofloras veidiem (aerobisku vaginītu, bakteriālo vaginozi un jauktu mikrofluoru), ar sūdzībām par pastiprinātiem, smakojošiem un apskates laikā ar pelēcīgiem, homogēniem, kā arī dzeltenīgiem izdalījumiem grūtniecības pirmajā trimestrī. Klātienes testi – maksts pH mērījumi un natīvā mikroskopija ir ideāla kombinācija ātrai, precīzai, maksts vides novērtēšanai.
4. Izmainīta maksts mikroflora un paaugstināts maksts pH grūtniecības pirmajā trimestrī korelē ar *M. hominis* un *E. coli* augšanu vaginālajos uzņēmumos.
5. Izmainīta maksts mikroflora pirmajā grūtniecības trimestrī ir saistīta ar agrīnu spontānu abortu, priekšlaicīgām dzemdībām un zemākiem Apgares skalas rādītājiem jaundzimušajiem. Izmainītas maksts mikrofloras terapija ar vaginālo askorbīnskābi ārstēšanas un uzturošā režīmā uzlabo Apgares skalas rādītājus jaundzimušajiem.

6. PRAKTISKAIS LIETOJUMS UN NĀKOTNES ASPEKTI

- Tā kā jāpaaugstina sieviešu izglītības līmenis un jāuzlabo viņu zināšanas par svarīgajiem veselības aspektiem, Latvijā veselības mācībai skolās jābūt obligātai.
- Maksts vides pH mērījumiem ir jābūt katras ginekoloģiskās izmeklēšanas daļai.
- Ātrai, precīzai, klātienē maksts vides novērtēšanai rekomendē izmantot maksts pH testus un natīvo mikroskopiju.
- Izmainītas maksts mikrofloras un maksts pH atjaunošanai grūtniecības laikā rekomendē lietot vaginālo askorbīnskābi ārstēšanas un uzturošā režīmā. Lai izvairītos no blaknēm, to nerekomendē lietot simptomātiska vaginālā iekaisuma gadījumā.
- Ir nepieciešami turpmāki prospektīvi pētījumi, lai pierādītu *E. coli*, *M. hominis* un, iespējams, *U. urealyticum* saistību ar priekšlaicīgu dzemdību un neonatālās sepses riska novērtējumu sievietēm ar dažādiem izmainītas mikrofloras tipiem un paaugstinātu pH, kā arī izmainītas maksts mikrofloras tipu specifiskās ārstēšanas ietekmi uz priekšlaicīgu dzemdību samazināšanu.
- Lai izpētītu vaginālā C vitamīna ietekmi uz grūtniecības iznākumu (spontānu abortu/priekšlaicīgu dzemdību un neonatālo infekciju riska profilaksi), jāveic randomizēts, dubultakls, placebo kontrolēts pētījums ar atbilstošu dalībnieču skaitu.

7. VĒRES

1. Amsel R., Totten P.A., Spiegel C.A. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med*, 1983; 74: 14–22.
2. Apgar V. Proposal for new method of evaluation of newborn infant. *Anesth Analg*, 1953; 32: 260–267.
3. Arbyn M., Antilla A., Jordan J., Ronco G., Schenck U., Segnan N., et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening; second edition. Belgium: European communities, 2008. Pieejams: <http://www.bookshop.europa.eu/guidelines.cervical-cancer-screening/>. Skatīts 01.05.13.
4. Barcaite E., Bartusevicius A., Tameliene R., Kliucinskas M., Maleckiene I., Nadisauskiene R. Prevalence of maternal group B streptococcal colonisation in European countries. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2008; 87 (3): 260–271.
5. Beigi R.H., Wiesenfeld H.C., Hillier S.L., Straw T., Krohn M.A. Factors associated with absence of H₂O₂ – producing *Lactobacillus* among women with bacterial vaginosis. *J Infect Dis*, 2005; 191: 924–929.
6. Blencowe H., Cousens S., Oestergaard M.Z., Chou D., Moller A.B., Narwal R., et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*, 2012; 379 (9832): 2162–2172.
7. Brocklehurst P., Gordon A., Heatley E., Milan S.J. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013; doi: 10.1002/14651858.

8. Carey J., Blackwelder W.C., Nugent R.P., Matteson M.A., Rao A.V., Eschenbach D.A., et al. Antepartum cultures of *Ureaplasma urealyticum* are not useful in predicting pregnancy outcome. *Am J Obstet Gyn*, 1991; 164: 728–733.
9. Carey J., Klebanoff M.A., Hauth J.C., Hillier S.L., Thom E.A., Ernest J.M., et al. Metronidazole to prevent preterm delivery in pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis. *N Engl J Med*, 2000; 342: 534–540.
10. Carey J., Christopher M.D., Klebanoff M.A. Is change in the vaginal flora associated with an increased risk of preterm birth? *Am J Obstet Gyn*, 2005; 192 (4): 1341–1347.
11. Casey B.M., McIntire D.D., Leveno K.J. The continuing value of the Apgar score for the assessment of newborn infants. *N Engl J Med*, 2001; 344 (7): 467–471.
12. Desseauve D., Chantrel J., Fruchart A., Khoshnood B., Brabant G., Ancel G., et al. Prevalence and risk factors of bacterial vaginosis during the first trimester of pregnancy in a large French population-based study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2012; 163 (1): 30–34.
13. Donders G.G., Vereecken A., Salembier G., van Bulk B., Spitz B. Assessment of lactobacillary flora in wet mount and fresh or delayed Grams stain. *Infect Dis Obstet Gynecol*, 1996; 4: 2–6.
14. Donders G.G. Microscopy of bacterial flora on fresh vaginal smears. *Infect Dis Obstet Gynecol*, 1999; 7: 126–127.
15. Donders G.G. (a), Vereecken A., Dekeersmaecker A., van Bulk B., Spitz B. Wet mount reflects functional vaginal lactobacillary flora better than Gram stain. *J Clin Pathol*, 2000; 53: 308–314.
16. Donders G.G. (b), Vereecken A., Bosmans E., Dekeersmaecker A., Van Bulck B., Spitz B. Pathogenesis of abnormal vaginal bacterial flora. *Am J Obstet Gynecol*, 2000; 182: 872–878.

17. Donders G.G. (c), Van B.B, Caudron J., Londers L., Vereecken A., Spitz B. Relationship of bacterial vaginosis and mycoplasmas to the risk of spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol*, 2000; 183: 431–437.
18. Donders G.G., Vereecken A., Bosmans E., Dekeersmaecker A., Salembier G., Spitz B. Aerobic vaginitis: abnormal vaginal flora entity that is distinct from bacterial vaginosis. *BJOG*, 2002; 109:1–10.
19. Donders G.G. (a), Caeyers T., Tydhof P., Riphagen I., Van den Bosch T., Bellen G. Comparison of two types of dipsticks to measure vaginal pH in clinical practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2007; 134 (2): 220–224.
20. Donders G.G. (b). Definition and classification of abnormal vaginal flora. *Best Pract Res Clin Obstet Gyn*, 2007; 21 (3): 355–373.
21. Donders G.G., Spitz B., Vereecken A., Van Bulck B. The ecology of the vaginal flora at first prenatal visit is associated with preterm delivery and low birth weight. *Open Inf Dis J*, 2008; 2: 45–51.
22. Donders G.G., Van Calsteren K., Reybrouck R., Van den Bosch T., Riphagen I., van Lierde S. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy. *BJOG*, 2009; 116 (10): 1315–1324.
23. Eckert L.O. Acute vulvovaginitis. *N Engl J Med*, 2006; 355: 1244–1252.
24. European Commission, 2011. Demography report 2010 – Older, more numerous and diverse Europeans.
Pieejams:<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/population/documents/Tab/report.pdf>. Skafīts 12.01.13.

25. Fethers K.A., Fairley C.K., Hocking J.S., Gurrin L., Bradshaw C.S. Sexual risk factors and bacterial vaginosis: a systemic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*, 2008; 47 (11): 1426–1435.
26. Gomez L.M., Sammel M.D., Appleby D.H., Elovitz M.A., Baldwin D.A., Jeffcoat M.K. Evidence of a gene-environment interaction that predispose to spontaneous preterm birth: a role for asymptomatic bacterial vaginosis and DNA variants in genes that control the inflammatory response. *Am J Obstet Gynecol*, 2010; 202 (4): 386.e1–386.e6.
27. Hauth J.C., McPerson C., Carey J.C., Klebanoff M.A., Hiller S.L., Ernest J.M., et al. Early pregnancy threshold vaginal pH and Gram stain scores predictive of subsequent preterm birth in asymptomatic women. *Am J Obstet Gynecol*, 2003; 188 (3): 831–835.
28. Hay P.E., Lamont R.F., Taylor-Robinson D., Morgan D.J., Ison C., Pearson J. Abnormal bacterial colonisation of the genital tract and subsequent preterm delivery and late miscarriage. *BMJ*, 1994; 308 (6924): 295–298.
29. Hillier S.L. (a). Diagnostic microbiology of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol*, 1993; 169: 455–459.
30. Hillier S.L. (b), Krohn M.A., Rabe L.K., Klebanoff S.J., Eschenbach D.A. The normal vaginal flora, H₂O₂-producing lactobacilli, and bacterial vaginosis in pregnant women. *Clin Infect Dis*, 1993; 16 (4): 273–281.
31. Hobel C.J., Dunkel-Schetter C., Roesch S.C., Castro L.C., Arora C.P. Maternal plasma corticotropin-releasing hormone associated with stress at 20 weeks` gestation in pregnancies ending in preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol*, 1999; 180: 257–263.
32. Huttunen R., Heikinnen T., Sirjanen J. Smoking and the outcome of infection. *J Intern Med*, 2011; 269: 258–269.

33. Juárez Tomás M.S., Ocaña V.S., Wiese B., Nader-Macías M.E. Growth and lactic acid production by vaginal *Lactobacillus acidophilus* CRL 1259, and inhibition of uropathogenic *Escherichia coli*. *J Medl Microbiol*, 2003; 52: 1117–1124.
34. Kasper D.C., Mechtler T.P., Reischer G.H., Witt A., Langgartner M., Pollak A., et al. The bacterial load of *Ureaplasma parvum* in amniotic fluid is correlated with an increased intrauterine inflammatory response. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2010; 67 (2): 117–121.
35. Klebanoff M.A., Carey J.C., Hauth J.C., Hillier S.L., Nugent R.P., Thom E.A., et al. Failure of metronidazole to prevent preterm delivery among pregnant women with asymptomatic *Trichomonas vaginalis* infection. *N Engl J Med*, 2001; 345(7): 487–493.
36. Koch E., Thorp J., Bravo M., Gatica S., Romero C.X., Aguilera H., et al. Women's Education Level, Maternal Health Facilities, Abortion Legislation and Maternal Deaths: A Natural Experiment in Chile from 1957 to 2007. *PLoS ONE*, 2012, 7 (5): e36613. doi:10.1371/journal.pone.0036613.
37. Lamont R.F., Taylor-Robinson D., Wigglesworth J.S., Furr P.M., Evans R.T., Elder M.G. The role of mycoplasmas, ureaplasmas and chlamydia in the genital tract of women presenting in spontaneous early preterm delivery. *J Med Microbiol*, 1987; 24: 253–257.
38. Lamont R.F., Duncan S.L., Mandal D., Bassett P. Intravaginal clindamycin to reduce preterm birth in women with abnormal genital tract flora. *Obstet Gynecol*, 2003; 101: 516–522.
39. Lamont R. F. Can antibiotics prevent preterm birth—the pro and con debate. *BJOG*, 2005; 112 (1): 67–73.
40. Lamont R.F. (b), Nhan-Chang C.L., Sobel J.D., Workowski K., Conde-Agudelo A., Romero R. Treatment of abnormal vaginal flora in early pregnancy with clindamycin for the prevention of spontaneous

- preterm birth: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*, 2011; 205 (3): 177–190.
41. Larsson P.G., Platz-Christensen J.J. Enumeration of clue cells in rehydrated air-dried vaginal wet smears for the diagnosis of bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol*, 1990; 76: 727–730.
 42. Larsson P.G., Fahraeus L., Carlsson B., Jakobsson T., Forsum U. Late miscarriage and preterm birth after treatment with clindamycin: a randomized consent design study according to Zelen. *BJOG*, 2006; 113: 629–637.
 43. Larsson P.G., Fahraeus L., Carlsson B., Jakobsson T., Forsum U. Predisposing factors for bacterial vaginosis, treatment efficacy and pregnancy outcome among term deliveries; results from a preterm delivery study. *BMC Womens Health*, 2007; 7:20; doi: 10.1186/1472-6874-7-20.
 44. Latvijas ginekologu un dzemdību speciālistu asociācijas mājas lapa. Pieejams: <http://www.ginasoc.lv>. Skatīts internetā: 13.01.13.
 45. Latvijas iedzīvotāju reproduktīvās veselības pētījums; 2011.
 46. Latvijas veselības aprūpes gada grāmata, 2012. Pieejams: www.spkc.gov.lv/veselibas-aprupes-statistika. Skatīts internetā 13.01.13.
 47. Laxmi U., Agrawal S., Raghunndan C., Randhawa V.S., Saili A. Association of bacterial vaginosis with adverse fetomaternal outcome in women with spontaneous preterm labor: a prospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2012; 25(1): 64–67.
 48. Lee J., Taneja V., Vassallo R. Cigarette smoking and inflammation: cellular and molecular mechanisms. *J Dent Res*, 2012; 91 (2): 142–149.

49. Leitich H., Kiss H. Asymptomatic bacterial vaginosis and intermediate flora as risk factors for adverse pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2007; 21 (3): 375–339.
50. Lin C.Y., Hsu C.H., Huang F.Y., Chang J.K., Hung H.Y., Hao K.A., et al. The changing face of early-onset neonatal sepsis after the implementation of a maternal group B *Streptococcus* screening and intrapartum prophylaxis policy-a study in one medical center. *Pediatr Neonatol*, 2011; 52 (2): 78–84.
51. Mahon C.R., Manuselis G. *Textbook of diagnostic microbiology*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2000; pages 339–408.
52. McCann M.F., Irwin D.E., Walton L.A., Hulka B.S., Morton J.L., Axelrad C.M. Nicotine and cotinine in the cervical mucus of smokers, passive smokers, and nonsmokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1992; 1 (2): 125–129.
53. Msuya S.E., Uriyo J., Stray-Pedersen B., Sam N.E., Mbizvo E.M. The effectiveness of a syndromic approach in managing vaginal infections among pregnant women in northern Tanzania. *East Afr J Public Health*, 2009; 6 (3): 263–267.
54. Nugent R.P., Krohn M.A., Hillier S.L. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Microbiol*, 1991; 29 (2): 297–301.
55. Othman M., Neilson J.P., Alfirevic Z. Probiotics for preventing preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012; doi: 10.1002/14651858.
56. Parent D., Bossens M., Bayot D., Kirkpatrick C., Graft F., Wilkinson F.E., et al. Therapy of bacterial vaginosis using exogenously-applied *Lactobacilli acidophili* and a low-dose of estriol: A placebo-controlled multicentric clinical trial. *Arzneimittelforschung*, 1996; 46: 68–73.

57. Petersen E.E., Magnani P. Efficacy and safety of Vitamin C vaginal tablets in the treatment of non-specific vaginitis. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Obstet Gynec*, 2004; 117: 70–75.
58. Petersen E.E., Genet M., Caserini M., Palmieri R. Efficacy of vitamin C vaginal tablets in the treatment of bacterial vaginosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arzneimittelforschung*, 2011; 61 (4): 260–265.
59. Ralph S.G., Rutherford A.J., Wilson J.D. Influence of bacterial vaginosis on conception and miscarriage in the first trimester: a cohort study. *BMJ*; 1999: 220–223.
60. Redondo-Lopez V., Cook R.L., Sobel J.D. Emerging role of lactobacilli in the control and maintenance of the vaginal bacterial microflora. *Rev Infect Dis*, 1990; 164 (1): 94–100.
61. Rezeberga D., Lazdāne G., Kroiča J., Sokolova L., Teibe U. Women's reproductive tract infections: influence on duration and outcome of pregnancy. *Proc Latv Ac Scien*, 2002; 56 (1/2): 42–47.
62. Rezeberga D., Lazdane G., Kroica J., Sokolova L., Donders G.G. Placental histological inflammation and reproductive tract infections in a low risk pregnant population in Latvia. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2008; 87 (3): 360–365.
63. Riegelman R.K. Studying a study and testing a test. Lippincot Williams&Wilkins; Philadelphia, 2000; pages 144–149.
64. Romero R., Espinoza J., Chaiworapongsa T., Kakache K. Infection and prematurity and the role of preventive strategies. *Semin Neonatol*, 2002; 7 (4): 259–274.
65. Romero R., Garite T.J. Twenty percent of very preterm neonates (23–32 weeks of gestation) are born with bacteremia caused by genital mycoplasmas. *Am J Obstet Gynecol*, 2008; 198: 1–3.

66. Rönqvist P.D., Forsgren-Brusk U.B., Hakansson E.E. Lactobacilli in the female genital tract in relation to other genital microbes and vaginal pH. *Acta Obstet Gynecologica*, 2006; 85: 726–735.
67. Rosenstein I.J., Morgan D.J., Sheehan M., Lamont R.F., Taylor-Robinson D. Bacterial vaginosis in pregnancy: distribution of bacterial species in different Gram stain categories of the vaginal flora. *J Med Microbiol*, 1996; 45: 120–126.
68. Schröder K. Zur pathogenese und Klinik des Vaginalbiocoenose auf sechs grundbilder. *Zentralblat Gynecol*, 1921; 45: 1350–1361.
69. Schwebke J.R., Desmond R. Risk factors for bacterial vaginosis in women at high risk for sexually transmitted diseases. *Sex Transm Dis*, 2005; 32 (11): 654–658.
70. Simhan H.N., Caritis S.N., Krohn M.A., Hillier S.L. Elevated vaginal pH and neutrophils are associated with early spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*, 2003; 189 (41): 1150–1154.
71. Simhan H.N., Caritis S.N., Krohn M.A., Hillier S.L. The vaginal inflammatory milieu and the risk of early premature preterm rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol*, 2005; 192 (1): 213–218.
72. Smart S., Singal A., Mindel A. Social and sexual risk factors for bacterial vaginosis. *Sex Transm Infect*, 2004; 80: 58–62.
73. Stoll B.J., Hansen N.I., Sanchez P.J., Faix R.G., Poindexter B.B., Van Meurs K.P., et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B streptococcal and *E. coli* continues. *Pediatrics*, 2011; 126 (5): 817–826.
74. Svare J.A., Schmidt H., Hansen B.B., Lose G. Bacterial vaginosis in a cohort of Danish pregnant women: prevalence and relationship with preterm delivery, low birthweight and perinatal infections. *BJOG*, 2006; 113 (12): 1419–1425.

75. Taylor-Robinson D. The role of mycoplasmas in pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2007; 21: 425–438.
76. Taylor-Robinson D., Lamont R.F. Mycoplasmas in pregnancy. *BJOG*, 2011; 118: 164–174.
77. Ugwumadu A., Reid F., Hay P., Manyonda I. Natural history of bacterial vaginosis and intermediate flora in pregnancy and effect of oral clindamycin. *Obstet Gynecol*, 2004; 104: 114–119.
78. Vedmedovska N., Rezeberga D., Teibe U., Zodzika J., Donders G.G. Preventable maternal risk factors and association of genital infection with fetal growth restriction. *Gynecol Obstet Invest*, 2010; 70 (4): 291–298.
79. Vogel I. (a), Thoresen P., Jeune B., Jacobsson B., Ebbeseb N., Arpi M., et al. Acquisition and elimination of bacterial vaginosis during pregnancy: a Danish population-based study. *Infect Dis Obstet Gyn*, 2006; doi 10.1155/IDOG/2006/94646.
80. Vogel I. (b), Thorsen P., Hogan V.K., Schieve L.A., Jacobsson B., Ferre C.D. The joint effect of vaginal *Ureaplasma urealyticum* and bacterial vaginosis on adverse pregnancy outcomes. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2006; 85 (7): 778–785.
81. Watt S., Lanotte P., Mereghetti L., Moulin-Schouleur M., Picard B., Quentin R. *Escherichia coli* strains from pregnant women and neonates: intraspecies genetic distribution and prevalence of virulence factors. *J Clin Microbiol*, 2003; 41 (5): 1929–1935.
82. Waits K.B., Katz B., Schelonka R.L. Mycoplasmas and Ureaplasmas as neonatal pathogens. *Clin Microbiol Rev*, 2005; 18 (4): 757 – 789.
83. Wójkowska-Mach J., Borszewska-Kornacka M., Domańska J., Gadzinowski J., Gulczyńska E., Helwich E., et al. Early-onset infections of very-low-birth-weight infants in Polish neonatal intensive care units. *Pediatr Infect Dis J*, 2012; 31 (7): 691–695.

84. Zhou X., Brotman R.M., Gajer P., Abdo Z., Schüette U., Ma S., et al. Recent advances in understanding the microbiology of the female reproductive tract and the causes of preterm birth. *Infect Dis Ob Gyn*, 2010; doi: 10.1155/2010/737425.

8. PUBLIKĀCIJAS UN KONFERENČU TĒZES

1. Publikācijas

- Zodzika J., Rezeberga D., Donders G.G., Vedmedovska N., Vasina O., Bite R., Pundure I., Silberga I., Socenova J., Melngaile O. Impact of the vaginal ascorbic acid in the treatment and maintenance regimen on the abnormal vaginal environment. *Arch Gynecol Obstet*, 2013; 288: 1039 – 1044.
- Zodzika J., Rezeberga D., Vasina O., Bite R., Pundure I., Donders G.G. Composition of vaginal flora in relation to vaginal pH and wet mount diagnostic tests of the first trimester of pregnancy. *Proceedings of the Latvian Academy of Sciences. Section B*, 2013; 67, 6 (687): 20–30.
- Zodzika J., Rezeberga D., Vasina O., Bite R., Pundure I., Zile O., Pavlova Z., Vidnere I., Kampara I., Krumina S. Role of the native microscopy in the detection of abnormal vaginal flora in pregnancy. *Riga Stradins University Collection of Scientific Papers* 2011, 2012; 41–47.
- Zodzika J., Rezeberga D., Vasina O. Influence of socioeconomic factors and smoking on vaginal pH and microflora in the first trimester of pregnancy in Latvia. *Proceedings of 22nd European Congress of Obstetrics and Gynecology* 2012; 115–118.
- Zodzika J., Rezeberga D., Vasina O., Jermakova I., Vedmedovska N., Donders G.G. Factors related to elevated vaginal pH in the first trimester of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2011; 90: 41–46.
- Donders G.G., Zodzika J., Rezeberga D. Treatment of bacterial vaginosis: what we have and what we miss. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2014; doi: 10.1517/14656566.2014.881800.

- Vedmedovska N., Rezeberga D., Donders G.G., Teibe U., Zodzika J. Preventable maternal risk factors and association with genital infections with fetal growth restriction. *Gynecol Obstet Investig*, 2010; 70: 219–226.

2. Konferenču tēzes

2.1. Mutiskās prezentācijas

- Zodzika J., Rezeberga D., Vasina O., Bite R., Pundure I., Vidnere I., Matule D., Zile O., Pavlova Z. Effect of the vaginal Vitamin C on the abnormal vaginal environment. 22nd European Congress of Obstetrics and Gynecology. Tallinn, Estonia, 2012.
- Zodzika J., Rezeberga D., Vasina O., Bite R., Pundure I., Zīle O., Pavlova Z., Vidnere I., Kampara I., Krumina S. Influence of *Escherichia coli* on vaginal flora in pregnancy. VIth Latvian congress in Obstetrics and Gynecology, 2011.

2.2. Posteru prezentācijas

- Zodzika J., Rezeberga D., Vasina O., Jermakova I., Baranovska D., Dresmane A. Impact of abnormal vaginal microflora on pregnancy outcome. World Congress on Building Consensus out of Controversies in Gynecology, Infertility and Perinatology. Istanbul, Turkey, 2013.
- Žodzika J., Rezeberga D., Vasina O. Patoloģiskas vaginālā mikrofloras riska faktori grūtniecēm Latvijā. 2012. gada RSU Zinātniskā konference.
- Zodzika J., Rezeberga D., Vasina O., Bite R., Pundure I., Vidnere I., Matule D., Zile O., Pavlova Z., Donders G.G. Effect of vaginal vitamin C on the vaginal pH in pregnancy. International Scientific Conference on Probiotics and Prebiotics. Kosice, Slovakia, 2011.

- Žodžika J., Rezeberga D., Vasina O. Maksts pH diagnostiskā testa ticamība maksts floras izmaiņu noteikšanai grūtniecēm pirmajā trimestrī. 2011. gada RSU Zinātniskā konference.
- Žodžika J., Rezeberga D., Vasina O., Jermakova I., Bite R., Pundure I., Strazdiņa L., Vidnere I., Baranovska D., Dresmane A., Donders G.G. Patoloģiska maksts pH iemesli grūtniecēm I trimestrī. 2010. gada RSU Zinātniskā konference.
- Zodzika J., Rezeberga D., Vasina O., Bite R., Pundure I., Vidnere I., Matule D., Zile O., Pavlova Z., Baranovska D., Dresmane A., Donders G.G. Reliability of pH test for abnormal vaginal flora diagnose in the first trimester of pregnancy. J. The 13th World Congress on Contraversies in Obstetrics and Gynecology& Infertility. Berlin, Germany, 2010.
- Zodzika J., Rezeberga D., Vasina O., Jermakova I., Bite R., Pundure I., Strazdiņa L., Vidnere I., Baranovska D., Dresmane A., Donders G.G. Association between increased vaginal pH and flora type in pregnant women. 21st European Congress of Obstetrics and Gynecology. Antwerpen, Belgium, 2010.
- Zodzika J., Rezeberga D., Kroica J., Strepmane I., Donders G.G. Comparison of different diagnostic methods in evaluation of bacterial vaginosis in pregnant women. VI Conference of European Society for Infectious diseases in Obstetrics and Gynecology, Leuven; Belgium, 2008.
- Zodzika J., Rezeberga D., Donders G.G. Evaluation of vaginal flora in first trimester of pregnant women by native microscopy. VI Conference of European Society for Infectious diseases in Obstetrics and Gynecology, Leuven, Belgium, 2008.

9. PATEICĪBAS

Vēlos izteikt vislielāko pateicību mana darba vadītājam profesorei Dacei Rezebergai un zinātniskajam konsultantam profesoram Gilbertam Dondersam par atbalstu darba sagatavošanā.

Esmu arī ļoti pateicīga Irēnai Rogovskai par palīdzību statistisko aprēķinu veikšanā un Olgai Vasinai par statistisko datu apstrādi, palīdzību dalībnieču randomizācijā.

Esmu patiesi ļoti pateicīga visiem kolēģiem, kas ar entuziasmu palīdzēja iesaistīt dalībnieces pētījumā, kā arī visām sievietēm, kas piedalījās pētījumā.

Paldies Rīgas Stradiņa universitātei par iespēju iegūt medicīnas doktora zinātnisko grādu un saņemt Eiropas Sociālā fonda un Latvijas Izglītības ministrijas grantus.

Liels paldies arī farmācijas kompānijām – *Polichem* par pētījuma medikamentu un *Pfizer* par dalacīnu, kā arī *Wolff* un *Gedeon Richter* par atbalstu bakterioloģiskajam pētījumam.

Visbeidzot vislielākais paldies manai ģimenei – par patiesu mīlestību, pacietību un atbalstu.