

УДК 618.14-007.61:618.1-002.2:612.6
DOI 10.11603/24116-4944.2022.1.13217

© О. М. Макарчук, Н. І. Генік, О. М. Островська, М. І. Римарчук, С. О. Остафійчук
Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України

ПОРУШЕННЯ МІКРОБІОТИ ЕКОСИСТЕМИ ПІХВИ ТА ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНИХ ПАРАМЕТРІВ ЯЄЧНИКІВ У ПАЦІЄНТОК ІЗ РЕПРОДУКТИВНИМИ ВТРАТАМИ В РАННІ ТЕРМІНИ ВАГІТНОСТІ

Мета дослідження – оцінити структурні параметри яєчників та стан мікробіоценозу слизової піхви у пацієнток із матковим чинником інфертильності та репродуктивними втратами.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективне дослідження, аналіз медичної документації та оцінку мікробіоти екосистеми піхви у 90 обстежених жінок із діагностованою внутрішньоматковою патологією та порушеною репродуктивною функцією, з них з безпліддям (46,7 %) та репродуктивними втратами в анамнезі (53,3 %). У контрольну групу увійшли 30 практично здорових пацієнток, які вже народжували. Застосовано інструментальні методи обстеження (УЗД), доплерометрію, імуноферментні методи оцінки оваріального резерву, статистичні методи обрахунку.

Результати дослідження та їх обговорення. Встановлено порушення нормобіоценозу – виражений дисбіоз (у 5,8 разів, $p < 0,05$) у пацієнток основної групи, етіологічними агентами є гриби роду *Candida* та анаеробні мікроорганізми, асоційовані з бактеріальним вагінозом. Об'єм яєчкової тканини мав тенденцію до зменшення на тлі підвищення периферичного опору судинного русла яєчників та зменшення тканинного кровотоку. Встановлена частка ретенційних утворів у структурі морфологічних варіантів доброякісних пухлин яєчників – більше чвертини. Висока частка сонографічних ознак хронічного ендометриту дають змогу припустити імовірність запального компонента в генезі імплантаційної нездатності.

Висновки. Ризик репродуктивних втрат зростає при наявності запального компонента в генезі імплантаційної недостатності.

Ключові слова: невиношування; дисфункція ендометрію; мікробіота екосистеми піхви; структурні компоненти яєчкової тканини; хронічний ендометрит; оваріальний резерв.

VIOLATION OF VAGINAL ECOSYSTEM MICROBIOTA AND FEATURES OF THE STRUCTURAL PARAMETERS OF THE OVARIES IN PATIENTS WITH REPRODUCTIVE LOSSES IN EARLY PREGNANCY

The aim of the study – to evaluate the structural parameters of the ovaries and the state of the microbiocenosis of the vaginal mucosa in patients with uterine factors of infertility and reproductive losses.

Materials and Methods. A retrospective study, analysis of medical records and evaluation of the microbiota of the vaginal ecosystem was conducted in 90 examined women with diagnosed intrauterine pathology and impaired reproductive function, among them with infertility (46.7 %) and reproductive losses in history (53.3 %). The control group included 30 practically healthy women who gave birth. Instrumental examination methods (ultrasound), dopplerometry, immunofluorescent methods of ovarian reserve assessment, and statistical calculation methods were used.

Results and Discussion. The following violations of normobiocenosis were established: severe dysbiosis by 5.8 times ($p < 0.05$) in patients of the main group, etiological agents are *Candida* fungi and anaerobic microorganisms associated with bacterial vaginosis. The volume of the ovarian tissue tended to decrease, against the background of increased peripheral resistance of the ovarian vascular bed and decreased tissue blood flow. The established share of retention formations in the structure of morphological variants of benign ovarian tumors is more than a quarter. A high proportion of sonographic signs of chronic endometritis suggests the possibility of an inflammatory component in the genesis of implantation failure.

Conclusions. The risk of reproductive losses increases with the presence of an inflammatory component in the genesis of implantation failure.

Key words: miscarriage; endometrial dysfunction; microbiota of the vaginal ecosystem; structural components of ovarian tissue; chronic endometritis; ovarian reserve.

ВСТУП. Внутрішньоматковий фактор зберігає свою соціальну значимість перш за все за рахунок тісних причинно-наслідкових зв'язків із втратою фертильності та іншими порушеннями репродуктивної функції у жінок (невиношування, ранні репродуктивні втрати, завмирання вагітності, невдачі ДРТ); у сучасних умовах демографічної кризи визначає необхідність пошуку нових ефективних методів діагностики, профілактики та лікування [1, 2]. Частка внутрішньоматкового чинника у структурі провідних факторів інфертильності залишається досить вагомою, на рівні 18–35 %. У пацієнток із завмиранням вагітності, ранніми репродуктивними втратами, а також із невдалими спробами запліднення *in vitro*

та ембріотрансферу частота хронічного ендометриту, гіперплазії ендометрія та поліпозу в анамнезі коливається від 30 до 60 % [1, 2, 3].

Патогенез різних форм внутрішньоматкової патології є багатограним та на сьогодні не до кінця з'ясований, формується багатфакторним впливом запальних альтерацій, травматичних втручань, порушень гормонального, імунного, генетичного гомеостазу. Незаперечним залишається факт тісного взаємозв'язку інфекційного чинника, що ініціює розвиток хронічного ендометриту, поширеність якого коливається від 10 до 68 %. Така частота даної патології пов'язана із певними труднощами у діагностиці, з неоднозначною клінічною та морфологічною верифіка-

цією захворювання [1, 3, 6]. Ушкоджувальна дія інфекційного та травмувального чинників формують патологічні зміни в ендометрії і міометрії, супроводжуються порушенням рецепторного апарату матки, що сприяє дефектам імплантації та інфертильності, а відсутність повноцінної реабілітації та прегравідарної підготовки замикає порочне коло звиклого невиношування та репродуктивних втрат більш ніж у 70 % випадків [2, 5, 7]. На відміну від більш вичерпних досліджених форм, за багатьма із яких є міжнародні консенсуси (як приклад, гіперплазія ендометрія) у вигляді рекомендацій із алгоритмів діагностики, стосовно генезу хронічного гіпопластичного ендометриту та структурно-функціональних особливостей ендометрія при внутрішньоматковій адгезії відсутня єдина точка зору на кількісний та якісний діапазони діагностичних критеріїв. Власне структурні наслідки ХЕ, пов'язані із тривалою безсимптомною персистенцією інфекційних агентів в ендометрії, зумовлює зменшення порожнини матки, відсутність достатньої площі нормального ендометрія для імплантації та плацентації, неповноцінну васкуляризацію функціонально спроможного ендометрія внаслідок фіброзу і є причиною розвитку імплантаційної та хоріальної неспроможності [7, 15].

У останні роки у літературі досить широко обговорюються патогенетичні аспекти поєднання пухлинних процесів яєчників та патології ендометрія [4, 8, 9, 14]. У багатьох дослідженнях відмічено єдність патогенезу проліферативних процесів ендометрія, міометриту та яєчників, а також вплив суміжних чинників та факторів ризику на ці процеси, причому провідну роль у формуванні як ізольованих, так і поєднаних станів відіграє гіперестрогенемія, де джерелом естрогенної стимуляції можуть бути структурно-функціональні зміни яєчників та позагонадні джерела синтезу естрогенів у випадку соматичної патології (метаболічний синдром, надмірна маса тіла тощо) [2, 4]. Наявність спільних факторів ризику та патогенетично подібних механізмів розвитку внутрішньоматкової патології і пухлин яєчників не викликає сумніву, проте ендокринні порушення як провідний елемент патогенезу проліферативних процесів яєчників та ендометрія є тільки однією із ланок загального механізму взаємодії молекулярно-генетичних, імунних та рецепторних змін в цих органах.

Все вище викладене зберігає актуальність проведення наукових пошуків у даному напрямку.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – оцінити структурні параметри яєчників та стан мікробіоценози слизової піхви у пацієнток з матковим чинником інфертильності та репродуктивними втратами.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Дослідження виконували на базі КНП «Івано-Франківський обласний перинатальний центр» Івано-Франківської обласної ради, ДЗ «Прикарпатський центр репродукції людини» МОЗ України та клініки репродуктивної медицини «Екстремед» м. Івано-Франківська протягом 2017–2021 рр. Вказані лікувальні заклади є клінічними базами кафедри акушерства та гінекології післядипломної освіти Івано-Франківського національного медичного університету. Результати клініко-лабораторного обстеження на прекоцепційному етапі, показники динамічного моніторингу, випадки ускладнень вагітності реєстрували в індивідуально розроблених картах спостереження. Записи цих карт заносили до

бази даних персонального комп'ютера та обробляли за допомогою програми «Excel» у програмній оболонці Microsoft Office XP.

Проведено аналіз медичних карт 90 обстежених жінок із діагностованою внутрішньоматковою патологією та порушеною репродуктивною функцією (інфертильність (46,7 %) та невиношування вагітності в анамнезі (53,3 %), які сформували основну групу. У контрольну групу увійшли 30 умовно здорових пацієнок, які вже народжували. У діагностичний алгоритм увійшла оцінка гормонального статусу, а також маркерів оваріального резерву: ФСГ, інгібін В та антимюллеровий гормон (АМГ). Гормональні дослідження проводили у централізованій клінічній лабораторії на базі Івано-Франківського обласного перинатального центру методом імуноферментного аналізу за загальноприйнятими методиками на аналізаторі «Stat Fax303 Plus» за допомогою реактивів фірми «Хема-Медика». Для комплексної і більш прогностичної оцінки оваріального резерву визначали такі маркери: об'єм яєчників та кількість антральних фолікулів, рівень ФСГ, естрадіолу, інгібіну В та АМГ із використанням методу імуноферментного аналізу. Дослідження структури ендоміометриту та тканини яєчників виконували на апараті Voluson 760, на 4–6 день менструального циклу (згідно з International Endometrial Tumor Analysis (IETA) – консенсусу ехографічного опису змін ендометриту) на 20–24 дні циклу. Для проспективної оцінки овуляції використовували тести на овуляцію SOLO та визначення цервікального числа. Верифікація інфікування збудниками TORH-групи проведена шляхом визначення ДНК збудника у біологічному матеріалі методом ПЛР. Мікробіологічне обстеження включало бактеріоскопічне та бактеріологічне дослідження вмісту піхви, цервікального каналу шийки матки та порожнини матки із застосуванням програми «Флороціноз», що базується на проведенні ПЛР у режимі реального часу. Забір біоматеріалу проводили з використанням цитощіток та «Pipelle».

Статистичну обробку отриманих даних виконано з використанням пакетів прикладних програм StatSoft Statistica v6.0 та Microsoft Excel 97. Із метою виявлення чинників ризику та прогнозування ускладнень застосовували методику розрахунку показника відношення шансів (Odds Ratio, OR) та його 95 % довірчого інтервалу (95 % Confidential Interval, 95 % CI).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

Структура внутрішньоматкового чинника у основній групі представлена такими нозологіями: хронічний ендометрит – 32 (35,6 %), гіперплазія ендометрія – 26 (28,9 %), поліпи ендометрія – 22 (24,4 %), внутрішньоматкові синехії – 10 (11,1 %). Структура репродуктивних втрат у пацієнток основної групи була такою: завмирання вагітності встановлено в 13 (14,4 %) випадках, невдалі спроби IVF 0 – у 10 (11,1 %), ранній мимовільний викидень – у 19 випадках (21,1 %), інфертильність – у 48 жінок (53,3 %).

Практично половина проаналізованих медичних карт вказує на високий індекс соматичної патології, а також коморбідність гінекологічних захворювань, де слід вказати на інфекційний фактор – 27,8 % та часті запальні процеси органів дихання (ангіни, ГРЗ) – 31,1 %, метаболічні порушення (ожиріння, надмірна маса тіла) – 41,1 %, патологію щитоподібної залози (гіпофункція, аутоімунний тиреоїдит) – 18,9 % та захворювання сечовидільної сис-

теми (пієлонефрит, цистит) – 23,3 %, у кожній четвертій пацієнтки діагностовано варикозну хворобу 24,4 %. Проведені статистичні розрахунки дали змогу виділити як один із вагомих чинників зростання частки інфертильності та невиношування – метаболічний фактор, де надмірна маса збільшувала ризик репродуктивних втрат у 6 разів (OR=6,28; 95 % CI: 1,77-22,25), астеничний морфотип – у 2 рази (OR=2,15; 95 % CI: 0,45-10,23).

Ретельна оцінка структури гінекологічної захворюваності дала змогу встановити найзначущішу частку запальних захворювань верхнього та нижнього поверхів статевого тракту: достовірно вагомий відсоток порушення мікробіоти слизової, зокрема бактеріального вагінозу (38–42,2 %), а також екзо-ендоцервіцити (35–38,9 %). Із гінекологічних захворювань після порушень менструального циклу переважали запальні захворювання статевих органів, зокрема, сальпінгоофорити (40,0 %) та бактеріальний вагіноз (42,2 %), слід відмітити у кожному п'ятому спостереженні клінічні ознаки СПКЯ (21,1 %), поєднання із гіперпластичними процесами репродуктивних органів (лейоміома) діагностовано у 12,2 % спостережень.

Дисбаланс гонадотропної функції та стероїдогенезу зумовлюють високу частоту поєднання пухлинних утворень яєчників із іншими гормонозалежними процесами статевої сфери (рис. 1).

Необхідно вказати на високу частку пухлинних утворів яєчників (ендометріома, муцинозна кіста) – 11,19 %, а ретенційних утворів (фолікулярна кіста, кіста жовтого тіла) – 25,6 %, що, без сумніву, збільшувало не тільки відсоток операційних втручань, але і злукового процесу малого таза, зовнішнього генітального ендометріозу, проліферативних процесів ендометрія та дисгормональних змін молочних залоз (34,4 %).

Аналіз сонографічних структурних параметрів матки та яєчників у основній групі показав зменшення у 1,2 раза передньо-заднього розміру матки у 54,4 % спостережень, витончення ендометрія у 1,6 раза – 36,7 %, зменшення розмірів діаметра домінуючого фолікула у 2,8 раза проти даних контролю – у 57,8 % випадків, об'єм яєчника зростав у 1,4 раза за рахунок потовщення оболонки та численних дрібних кістозних включень, що підтверджувало сонографічну картину СПКЯ – 21,1 % (p<0,05). Слід вказати на домінування проліферативних процесів за рахунок хронічної ановуляції у даній когорти пацієнток (p<0,05) (табл. 1).

Слід зазначити, що середній об'єм яєчників у жінок старше 35 років був достовірно нижчим у 1,5 раза проти даних контролю, де також констатовано підвищення показників кровотоку в яєчниковій артерії (за даними IP та С/Д), ніж у контрольній групі (p<0,05). Циклічні зміни у яєч-



Рис. 1. Варіанти пухлинних утворень придатків у пацієнток основної групи, n=90, %.

Таблиця 1. Сонографічні параметри матки та яєчників, М±m

| Параметри | Основна група (n=90) | Контрольна група (n=30) |
|----------------------------------|----------------------|-------------------------|
| Розміри матки, мм | | |
| Довжина | 48,6±3,9 | 49,7±3,4 |
| Передньо-задній розмір матки | 35,3±3,1* | 41,2±3,1 |
| Ширина | 47,2±2,4 | 51,6±4,2 |
| Розміри яєчників, мм | | |
| Довжина | 39,8 ±2,6* | 31,8±3,0 |
| Ширина | 29,9±1,8* | 26,8±2,4 |
| Товщина | 24,2±1,4 | 19,8±5,9 |
| Число антральних фолікулів зліва | 1,8±0,2* | 5,8±0,3 |
| Діаметр домінуючого фолікула, мм | 6,8±1,4* | 18,8±0,6 |
| ФІ | 0,4±0,01* | 0,7±0,02 |

Примітка. * – різниця достовірна відносно показників контрольної групи, p<0,05.

никах з ознаками овуляції за даними УЗД та овуляторних тестів було виявлено тільки у 34 осіб (37,8 %), у 56 (62,2 %) були відсутні динамічні структурні зміни фолікулярного апарату та встановлено ановуляторний МЦ.

За даними джерел літератури, важливим чинником, що визначає особливості функції яєчників, є вік жінки, а також фактори, що зумовлюють погіршення гемодинамічних показників [8, 9, 11]. Це зумовило нас провести оцінку окремих структурних та гемодинамічних параметрів із врахуванням можливих чинників впливу (табл. 2).

За даними таблиці 2, вивчення стану кровотоку в жінок з проявами злукової хвороби, венозним кровонаповненням малого таза та симптомами хронічного тазового болю також мали свої особливості, а саме: достовірне зменшення середнього об'єму яєчників (до $5,8 \pm 1,4 \text{ см}^3$) – у випадку злукової хвороби та перевищення у 1,5 раза даного параметра при наявності венозного стазу та хронічного тазового болю проти даних у жінок з відсутністю вказаних чинників ($8,6 \pm 2,1 \text{ см}^3$); індекс резистентності (IP) був достовірно вищим до ($0,79 \pm 0,02$) ум. од. проти даних контролю ($0,52 \pm 0,02$) ум. од., як і систоло-діастолічне співвідношення (С/Д) – (до $2,52 \pm 0,11$) ум. од. та ($1,98 \pm 0,06$) ум. од., відповідно, причому найбільший об'єм яєчників та яскраво виражені гемодинамічні відхилення встановлено у пацієнток із варикозною хворобою малого таза та синдромом хронічного тазового болю.

Проведена оцінка основних показників оваріального резерву дала змогу встановити тенденцію до підвищення параметрів інгібіну В у пацієнток основної групи, зниження концентрації АМГ у 26 пацієнток (28,9 %), а за показниками рівня ФСГ – зростання у третині спостережень (табл. 3).

Найчастіший сонографічний маркер неблагополуччя ендометріального потенціалу – невідповідність ехографічного зображення ендометрію до дня МЦ – встановлено у половини пацієнток основної групи (44–48,9 %), тоді як у жінок з фізіологічною фертильністю таку картину спостерігали тільки у поодиноких випадках (1–3,3 %). Порожнина матки була розширеною у 8 спостереженнях (8,8 %), у межах від 0,3 мм до 0,8 мм, з епізодами асиметричного поширення. Неоднорідність М-ехо з переважанням гіперехогенних ділянок встановлено у 28 випадках (31,1 %), тоді як у пацієнток зі збереженою фертильністю таку ехографічну ознаку не спостерігали. Висока частка більш як у половини обстежених пацієнток виявлення неоднорідної структури міометрія (до 51,1 %), розширення її порожнини до 0,3 та більше за рахунок рідинного вмісту, нерівномірне потовщення ендометрія, наявність ділянок підвищеної або зниженої ехогенності серединної структури тіла матки, а також гіперехогенних структур базального шару ендометрія (до 24,4 %) дають змогу припустити імовірність хронічного ендометриту.

Таким чином, проведені дослідження продемонстрували, що об'єм яєчкової тканини у групах обстежених жінок мав тенденцію до зменшення, перш за все у віці після 35 років, на тлі підвищення периферичного опору судинного русла яєчників та зменшення тканинного кровотоку. Наявність та розвиток варикозної хвороби малого таза та синдрому хронічного тазового болю є вагомим чинником ризику гемодинамічних розладів та порушення трофіки і мікроциркуляції яєчкової тканини, що сприяє розвитку синдрому виснаження яєчників, порушення стероїдогенезу, зростання частки ановуляторних

Таблиця 2. Показники об'єму яєчників та кровотоку в яєчкової артерії із врахуванням окремих провідних факторів (M±m)

| Фактори | Кількість обстежених, n=90, % | V яєчника, см ³ | IP | С/Д |
|----------------------------------|-------------------------------|----------------------------|-------------------|-------------------|
| Вік жінки (до 35 років) | 64–71,1 | $10,8 \pm 1,1$ | $0,58 \pm 0,04^*$ | $2,38 \pm 0,06^*$ |
| Вік жінки (>36 років) | 26–28,9 | $6,7 \pm 1,1^*$ | $0,69 \pm 0,03^*$ | $2,48 \pm 0,08^*$ |
| Варикозна хвороба малого таза | 22–24,4 | $12,9 \pm 0,9^*$ | $0,72 \pm 0,06^*$ | $2,52 \pm 0,11^*$ |
| Злукова хвороба | 23–25,6 | $5,8 \pm 1,4$ | $0,79 \pm 0,02$ | $2,42 \pm 0,10$ |
| Синдром хронічного тазового болю | 28–31,1 | $12,7 \pm 0,8^*$ | $0,76 \pm 0,04^*$ | $2,48 \pm 0,02^*$ |
| Відсутність факторів | 29–32,2 | $8,6 \pm 2,1$ | $0,52 \pm 0,02$ | $1,98 \pm 0,06$ |

Примітка. * – різниця достовірна відносно показників контрольної групи, $p < 0,05$.

Таблиця 3. Основні маркери оваріального резерву в дослідних групах, абс.ч. %

| Параметри | | Основна група, n=90 | Контрольна група, n=30 |
|------------------|----------|---------------------|------------------------|
| ФСГ, МЕ/л | < 10 | $19–21,1^*$ | 28–93,3 |
| | 10–15 | $41–45,6^*$ | 2–6,7 |
| | >15 | $30–33,3^*$ | – |
| АМГ, нг/мл | >1,1 | $64–71,1$ | 100 % |
| | 0,01–1,0 | $26–28,9^*$ | – |
| Інгібін В, пг/мл | | $186,62 \pm 2,4^*$ | $124,12 \pm 2,2$ |

Примітка. * – різниця достовірна відносно показників контрольної групи, $p < 0,05$.

МЦ, ретенційних утворів і фолікулярних кіст – у третини пацієнок, а також розвитку СПКЯ.

Як демонструють дані рисунка 2, за результатами оцінки даних ДНК-ПЛР встановлено: *Chlamydia trachomatis* — у 27 (30,0 %), *Mycoplasma genitalium* — у 23 (25,6 %), *Ureaplasma genitalis* — у 19 (21,1 %), *Candida albicans* — у 20 (22,2 %), у 41 (45,5 %) випадків – генітальний герпес (HSV) 1 та 2 типу, цитомегаловірус (CMV) та вірус папіломи людини 16,18 тип (HPV) (25–27,8 %), а також вірусні асоціації, а у більшій половині – поєднання вказаних інфекційних чинників – вірусно-бактеріальні асоціації (46–51,1 %).

За результатами оцінки мікробіоценозу піхви з використанням тесту «Флороціноз» у режимі реального часу виражений дисбіоз в обстежених жінок із порушеною репродуктивною функцією був діагностований у 5,8 раза частіше проти даних контролю ($p < 0,05$) – у 35 (38,9 %) випадках проти 2 (6,7 %) (рис. 3).

Таким чином, вагінальний нормоценоз вірогідно частіше діагностували у жінок контрольної групи, тоді як порушення нормобіоценозу – виражений дисбіоз, достовірно (у 5,8 раза, $p < 0,05$) переважав у пацієнок основної

групи, а етіологічними агентами дисбіотичних порушень у піхві в жінок із репродуктивними втратами в анамнезі, які були задіяні у нашому клінічному дослідженні домінували гриби роду *Candida* та анаеробні мікроорганізми, асоційовані з бактеріальним вагінозом.

Дискусія. При обстеженні пацієнок із безпліддям авторами діагностовано ХЕ у 23,6 % спостережень [12], ряд авторів продемонстрував, що частота поєднання патології ендометрія та хронічного сальпінгоофориту складає 46 % [13]. Ці дані вказують на той факт, що внутрішньоматкова патологія, поряд із міомою матки, патологією цервікального каналу, гіперплазією ендометрія, залишається актуальною проблемою гінекології з високою частотою поширення даних клінічних станів – від 5 до 32 % жінок [10].

Як демонструють дослідження, матковий чинник як провідна причина жіночого безпліддя, складає від 20 до 72 %, частота патологічних змін ендометрія при безплідді досягає 88 %, при невдалих спробах IVF – 77,5 % [15, 16]. Набуті ураження матки виникають як наслідок перенесених запальних процесів органів малого таза, зміни гормонального гомеостазу, лікарських маніпуляцій

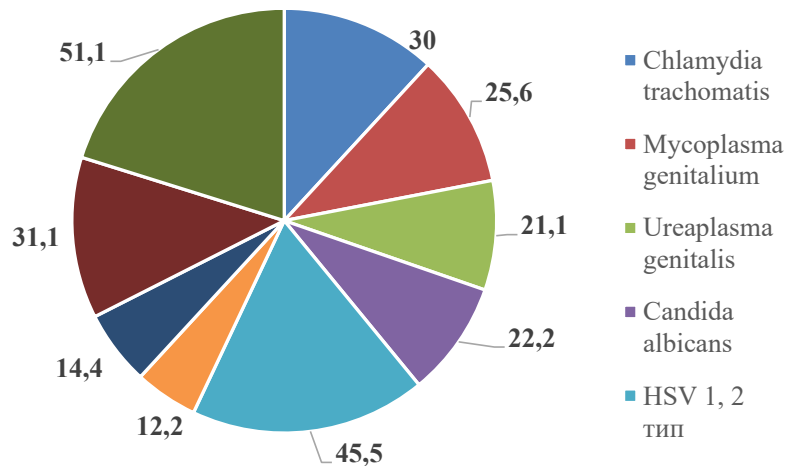


Рис. 2. Середнє значення інфектів, верифікованих у пацієнок дослідних груп, у відсотковому відображенні, n=90.

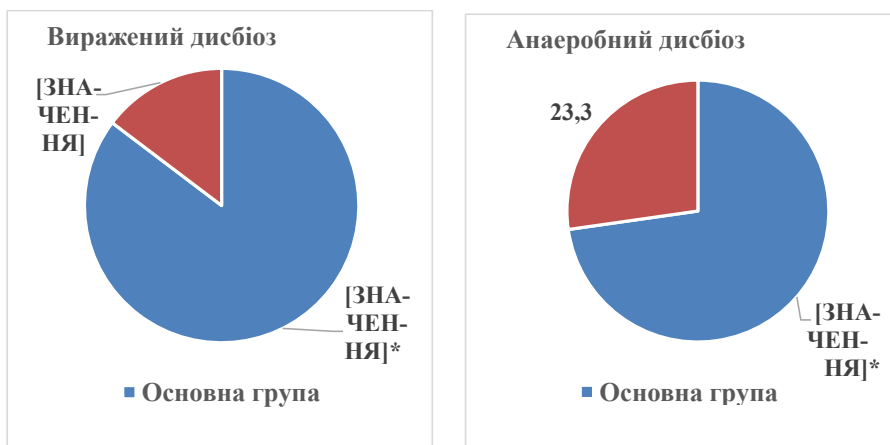


Рис. 3. Результати оцінки мікробіоценозу слизової піхви в пацієнок дослідних груп, n=90.

Примітка. * – різниця достовірна проти даних контролю, $p < 0,05$.

та операцій на матці (штучне переривання вагітності, гістерорезектоскопії, лікувальні та діагностичні інструментальні втручання тощо) [17, 19].

У літературі існує ряд наукових досліджень, які демонструють декілька ключових моментів: внутрішньоматкова патологія характеризується високою частотою поєднаних дисбіотичних порушень мікрофлори урогенітального тракту та кишечника, які посилюються при проведенні гістероскопії та є факторами ризику інфекційно-запальних ускладнень [18].

В окремих дослідженнях відмічено, що у 61 % у випадку доброякісних та ретенційних утворень яєчників у всі вікові періоди були зміни міометрію та ендометрія, при цьому пухлини яєчників поєднувалися із патологією ендометрія у 55,2 % спостережень, а ретенційні утворення – у 69,4 % спостережень [11, 14]. У роботах Ali Al Chamі та співавторів вказано, що у кожної п'ятої пацієнтки з патологією яєчників виконана гістероскопія з приводу ГПЕ, а гістологічний діагноз підтверджено у 88,9 %, залозистий поліп – у 56,5 % [15].

Слід припустити, що етіологічними агентами дисбіотичних порушень були гриби роду *Candida* та анаеробні мікроорганізми, асоційовані з бактеріальним вагінозом, що сприяло прогресуванню ендометріальної дисфункції та створенню передумов для порушення імплантації та ранніх репродуктивних втрат, оскільки ініціація механізмів проліферації доволі часто зумовлена станом знижених протиінфекційних локальних факторів захисту та додатковою супресією клітинної та гуморальної ланок імунітету [7].

Тісний зв'язок між індексом інфекційного статусу, молекулярно-біологічними та імунологічними факторами локального захисту дають змогу підтвердити думку про реалізацію складних взаємопов'язаних взаємодій у системі «інфекційний чинник – клітина – тканина» на різних стадіях морфологічних змін ендометрія. Множинні взаємозв'язки показників: ВПЛ (перш за все високоонкогенних), стан дисбіозу із домінування

ознак неспецифічного вагініту, як продемонстрували подальші дослідження – цитокіновий дисбаланс у бік прозапального пулу підтверджують діагностичну значимість даних лабораторних тестів як експонентів змін внутрішньотканинного матриксу та як маркерів ендометріальної проліферації комплексного запального та дисгормонального генезу [7, 10].

ВИСНОВКИ. У пацієнток з внутрішньоматковим чинником порушення імплантаційної здатності ендометрія констатовано високий рівень невиношування – практично у половині спостережень. Статистичні обрахунки продемонстрували негативний вплив на ризик репродуктивних втрат таких чинників, як зовнішній генітальний ендометріоз (OR=4,46; 95 %: 0,56-35,86), доброякісні пухлини та ретенційні утвори яєчників – (OR=7,39; 95 %: 1,67-32,60), запальні процеси органів репродуктивної сфери (OR=7,87; 95 % CI: 2,23-27,84), а також кратність операційних втручань на органах малого таза (OR=9,2; 95 %: 2,4-19,8).

Висока частка, більше як у половини обстежених пацієнток, виявлення неоднорідної структури міометрія (до 51,1 %), розширення її порожнини до 0,3 та більше за рахунок рідинного вмісту, нерівномірне потовщення ендометрія, наявність ділянок підвищеної або пониженої ехогенності середньої структури тіла матки, а також гіперехогенних структур базального шару ендометрія (до 24,4 %) дають змогу припустити імовірність хронічного ендометриу.

Аналіз структури мікробіоценозу урогенітального тракту жінок основної групи продемонстрував у більшості пацієнток присутність аеробно-анаеробної мікрофлори, домінування *Chlamydia trachomatis* та вірусів у третині спостережень, асоціації вірусних та вірусно-бактеріальні інфектів у більшій половині, високий коефіцієнт дисбіозу.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Перспективним є розробка діагностичного алгоритму та програми прекоцепційної підготовки для зниження частки репродуктивних втрат.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бойчук А. В. Гіперплазія ендометрія – сучасний системно-патогенетичний погляд на проблему (огляд літератури) / А. В. Бойчук, В. С. Шадріна, Т. В. Верещагіна // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2019. – № 1. – С. 67–72. DOI: 10.11603/24116-4944.2019.1.9906
2. Блесманович А. Е. Бесплодие как следствие хронического воспаления слизистой оболочки матки / А. Е. Блесманович, А. Г. Алехина, Ю. А. Петров // Международный журнал экспериментального образования. Медицинские науки. – 2017. – № 4. – С. 18–21.
3. Роль воспалительного фактора в генезе гиперпластических изменений эндометрия у женщин репродуктивного возраста / И. Б. Вовк, Н. Е. Горбань, Т. А. Лысяная [и др.] // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2019. – № 1(23). – С. 73–80. DOI: 10.11603/24116-4944.2019.1.10180
4. Горбатенко Н. В. Влияние ожирения на развитие нарушения репродуктивной функции у женщин (аналитический обзор литературы) / Н. В. Горбатенко, В. Ф. Беженарь, М. Б. Фишман // Ожирение и метаболизм. – 2017. – Т. 14, № 1. – С. 3–8.

5. Морфологічні особливості поліпів тіла матки у жінок репродуктивного віку / Н. Є. Горбань, Т. Д. Задорожна, І. Б. Вовк, І. В. Жулкевич // Вісник наукових досліджень. – 2019. – № 2 (95). – С. 47–52. DOI: <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2019.2.10267>

6. Характеристика дисбіотичних порушень статевих шляхів у жінок з гіперпластичними процесами та поліпами ендометрія / Т. О. Лісяна, І. Г. Пономарьова, О. А. Ковальчук [та ін.] // Світ медицини та біології. – 2017. № 4(62). – С. 54–58. DOI: 10.26724 / 2079-8334-2017-4-62-54-58

7. Носенко О. М. Особливості імунної реактивності ендометрія з неатиповою гіперплазією у пацієнток із безпліддям та ожирінням / О. М. Носенко, С. В. Юрченко // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2021. № 2. – С. 119–124. DOI: <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2020.2.11849>

8. Пешиков О. В. Влияние особенностей строения яичников на развитие акушерско-гинекологической патологии (обзор) / О. В. Пешиков // Уральский медицинский журнал. ГИНЕКОЛОГИЯ. – 2019. – № 5 (173). – С. 101–107.

9. Рожковская Н. Н. Возможности комплексного ультразвукового обследования в дооперационной диагностике опухолевидных образований яичников / Н. Н. Рожковская, И. З. Гладчук, А. Л. Александров // *Здоровье женщины*. – 2017. – № 2. – С. 22–24.
10. Сухоставець Н. П. Плацентарная дисфункция у женщин с эндометриозами в анамнезе / Н. П. Сухоставець // *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. – Київ, 2016. – Вип. 27, ч. 1. – С. 81–84.
11. Эпидемиологические особенности опухолей яичников на современном этапе / Суханова А. А., Егоров М. Ю., Манжура Е. П., Печура Н. С. // *Здоровье женщины*. – 2015. – 89 (105). – С. 141–144.
12. Ткаченко Л. В. Современный подход к лечению хронического эндометрита у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия / Л. В. Ткаченко, Н. И. Свиридова // *Доктор.Ру*. – 2016. – № 7 (124). – С. 15–20.
13. Чайка Г. В. Оптимізація лікування та реабілітації репродуктивної функції жінок з гіперплазією ендометрія на тлі запальних захворювань органів малого таза / Г. В. Чайка, Л. В. Яремчук, А. О. Каретна // *Вісник Вінницького національного медичного університету*. – 2017. – №1, Ч. 2 (Т. 21). – С. 302–306.
14. Шарифулин Э. М. Эндометриальные маркеры синдрома поликистоза яичников (обзор литературы) / Э. М. Шарифулин, М. А. Шарифулин, Л. В. Сутурина // *Acta Biomedica Scientifica*. – 2017. – Т. 2, № 5 (Ч. 2). – С. 21–27.
15. Chami Ali Al. Endometrial polyps and subfertility / Ali Al Chami, Ertan Saridogan // *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*. – 2017. – 6. – P. 3556–3359.
16. Doroshenko-Kravchuk M. V. NEWEST APPROACHES TO THE DIAGNOSIS OF HYPERPLASTIC PROCESSES IN GYNECOLOGY / M. V. Doroshenko-Kravchuk // *Світ медицини та біології*. – 2020. – № 2 (72). – P. 48–52.
17. Chronic endometritis: potential cause of infertility and obstetric and neonatal complications / K. Kitaya, H. Matsubayashi, K. Yamaguchi [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2016. – Vol. 75 (1). – P. 13–22.
18. Endometritis: new time, new concepts / K. Kitaya, T. Takeuchi, S. Mizuta [et al.] // *Fertil Steril*. – 2018. – Vol. 110. – No. 3. – P. 344–350.
19. Nijkangetal Njume Peter. Endometrial polyps: Pathogenesis, sequelae and treatment / Njume Peter Nijkangetal // *SAGE Open Medicine Volume*. – 2019. – 7. – P. 1–12.

REFERENCES

1. Boichuk, A.V., Shadrina, V.S., & Vereshchahina, T.V. (2019). Hiperplaziia endometrii – suchasnyi systemno-patohenetychnyi pohliad na problemu (ohliad literatury) [Endometrial hyperplasia – a modern systemic-pathogenetic view of the problem (literature review)]. *Aktualni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekolohii – Current Issues of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*, 1, 67-72 [in Ukrainian].
2. Blesmanovych A.E., & Alekhyna, A.H., & Petrov, Yu.A. (2017). Besplodye kak sledstviye khronycheskoho vospaleniya slyzistoy obolochki matki [Infertility as a result of chronic inflammation of the uterine mucosa]. *Mezhdunarodnyy zhurnal eksperimentalnogo obrazovaniya. Meditsinskie nauki. – International Journal of Experimental Education. Medical Sciences*, 4, 18-21 [in Russian].
3. Vovk I.B., Gorban, N.E., Lysyanaya, T.A., Netroba N.I., & Ponomareva, I.G. (2019). Rol vospalitel'nogo faktora v geneze giperplasticheskikh izmeneniy endometriya u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta [The role of the inflammatory factor in the genesis of endometrial hyperplastic changes in women of reproductive age]. *Aktualni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekolohii – Current Issues of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*, 1, 73-80 [in Ukrainian].
4. Gorbatenko, N.V., Bezhenar, V.F., & Fishman, M.B. (2017). Vliyaniye ozhireniya na razvitiye narusheniya reproduktivnoy funktsii u zhenshchin (analiticheskiy obzor literatury) [Influence of obesity on the development of reproductive dysfunction in women (analytical review of the literature)]. *Ozhirenie i metabolism – Obesity and Metabolism*, 1, 3-8 [in Ukrainian].
5. Gorban, N.Ye., Zadorozhna, T.D., Vovk, I.B., & Zhulkevich, I.V. (2019). Morfolohichni osoblivosti polipiv tila matky u zhinkov reproduktivnogo viku [Morphological features of uterine polyps in women of reproductive age]. *Visnyk nauk. doslidzhen – Bulletin of Scient. Research*, 2 (95), 47-52 [in Ukrainian].
6. Lisyana, T.O., Ponomarova, I.G., Kovalchuk, O.A., Kacalap, O.M., & Gorban, N.Ye. (2017). Harakteristika disbiotichnih porushen statevikh shlyahiv u zhinkov z giperplastichnimi procesami ta polipami endometriya [Characteristics of dysbiotic disorders of the genital tract in women with hyperplastic processes and endometrial polyps]. *Svit medytsyny ta biolohii – The World of Medicine and Biology*, 4 (62), 54-58 [in Ukrainian].
7. Nosenko, O. M. & Yurchenko, S.V. (2021). Osoblivosti imunnoi reaktivnosti endometrii z neatypovoiu hiperplaziieiu u patsiientok iz bezpliddiam ta ozhyrinniam [Features of the immune reactivity of the endometrium with atypical hyperplasia in patients with infertility and obesity]. *Aktualni pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekolohii – Current Issues of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*, 2, 119-124 [in Ukrainian].
8. Peshikov, O.V. (2019). Vliyaniye osobennostey stroeniya yaichnikov na razvitiye akushersko-ginekologicheskoy patologii (obzor) [Influence of structural features of the ovaries on the development of obstetric and gynecological pathology (review)] *Uralskiy meditsinskiy zhurnal – Ural Medical Journal*, 5, 101-107 [in Russian].
9. Rozhkovskaya, N.N. & Gladchuk, I.Z., & Aleksandrov, A.L. (2017). Vozmozhnosti kompleksnogo ultrazvukovogo obsledovaniya v dooperatsionnoy diagnostike opuholevidnykh obrazovaniy yaichnikov [Possibilities of complex ultrasound examination in preoperative diagnosis of ovarian tumors]. *Zdorove zhenshchiny – Women's Health*, 2, 22-24 [in Ukrainian].
10. Suhostavec, N.P. (2016). Platsentarnaya disfunktsiya u zhenshchin s endometriomami v anamneze [Placental dysfunction in women with endometriomas in the anamnesis]. *Zbirnyk naukovykh prats spivrobitnikiv NMAPO imeni P. L. Shupyka – Collection of Scientific Works of Employees by P. L. Shupyk NMAPO*, 27, 81-84 [in Ukrainian].
11. Suhanova, A.A., Egorov, M.Yu., Manzhura, E.P., & Pechura, N.S. (2015). Epidemiologicheskie osobennosti opuholey yaichnikov na sovremennom etape [Epidemiological features of ovarian tumors at the present stage]. *Zdorove zhenshchiny – Women's Health*, 89, 141-144 [in Ukrainian].
12. Tkachenko, L.V., & Sviridova, N. I. (2016). Sovremennyy podhod k lecheniyu khronicheskogo endometrita u patsiyentok s giperplasticheskimi protsessami endometriya [Modern approach to the treatment of chronic endometritis in patients

with endometrial hyperplastic processes]. *Doktor.Ru. – Doctor. Ru.*, 7, 15-20 [in Ukrainian].

13. Chaika, G.V., Yaremchuk, L.V., & Karetna, A.O. (2017). Optymizatsiia likuvannia ta reabilitatsii reproduktyvnoi funktsii zhinok z hiperplazieiu endometriia na tli zapalnykh zakhvoriuvan orhaniv maloho tazhu [Optimization of treatment and rehabilitation of the reproductive function of women with endometrial hyperplasia against the background of inflammatory diseases of the pelvic organs]. *Visnyk Vinnytskoho natsionalnoho medychnoho universitetu – Bulletin of the Vinnytsia National Medical University*, 1, (part 2, Vol. 1), 302-306 [in Ukrainian].

14. Sharifulin, E.M., & Sharifulin, M.A., & Suturina, L.V. (2017). Endometrialnye markery sindroma polikistoza yaichnikov (obzor literatury) [Endometrial markers of polycystic ovary syndrome (literature review)]. *Acta Biomedica Scientifica – Acta Biomedica Scientifica*, 5, part 2, (Vols. 2), 21-27 [in Ukrainian].

15. Ali Al Chami, & Ertan Saridogan (2017). Endometrial polyps and subfertility. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*, 6, 3556-3359.

16. Doroshenko-Kravchuk, M.V. (2020). Newest approaches to the diagnosis of hyperplastic processes in gynecology. *Svit medytsyny ta biolohii – The World of Medicine and Biology*, 2 (72), 48-52 [in Ukrainian].

17. Kitaya, K., & Matsubayashi, H., & Yamaguchi, K., & Nishiyama, R., & Takaya, Y., & Ishikawa, T., et al. (2016). Shronic endometritis: potential cause of infertility and obstetric and neonatal complications. *Am. J. Reprod. Immunol*, 75 (1), 13-22.

18. Kitaya, K., & Takeuchi, T., & Mizuta, S., & Matsubayashi, H., & Ishikawa, T. (2018). Endometritis: new time, new concepts. *Fertil Steril*, 3, (Vols. 110), 344-350.

19. Njume Peter Nijkangetal (2019). Endometrial polyps: Pathogenesis, sequelae and treatment. *SAGE Open Medicine*. 7, 1-12.

Отримано 11.01.2022

Прийнято до друку 12.01.2022

Електронна адреса для листування: O_makarchuk@ukr.net