

Вплив мікробіому на репродуктивну функцію жінки

М.Й. Малачинська^{1,2}, Н.С. Вереснюк^{1,2}

¹КНП Львівської обласної ради «Львівський обласний центр репродуктивного здоров'я населення»

²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Взаємозв'язок між мікробіомом та системою репродуктивних органів є складним функціонуючим механізмом, який продовжує бути предметом вивчення багатьох сучасних досліджень. Мікробіом репродуктивної сфери відіграє важливу роль у настанні та виношуванні вагітності, частоті живонароджень, впливає на результат допоміжних репродуктивних технологій тощо. Дане дослідження обґрунтовує доцільність використання мультиштамового пробіотика у комплексному лікуванні пацієнок із безплідністю.

Мета дослідження: оцінювання ефективності призначення мультиштамового пробіотика пацієнткам із безплідністю.

Матеріали та методи. Під спостереженням у період з 2017 до 2020 року знаходились 94 пацієнтки з безплідністю. Вік жінок коливався від 22 до 35 років. Усі учасниці основної групи, до якої увійшли 64 пацієнтки, протягом одного місяця перед плануванням вагітності вживали мультиштамовий пробіотик, до складу якого входило 5 штамів бактерій, по 1 капсулі один раз на добу під час їди. До групи порівняння увійшли 30 жінок з безплідністю, які не вживали жодних пробіотиків.

Результати. Аналізуючи результати дослідження стану біоценозу піхви в обстежених жінок, нормоценоз було встановлено у 33 (35,1%) пацієнок. Бактеріальний вагіноз діагностували майже у кожній четвертій пацієнтки (23,4%), у кожній третій жінки (30,9%) – проміжний тип мазка, ще у 10,6% пацієнок діагностували неспецифічний вагініт. Серед пацієнок основної групи вагітність настала у 21 жінки, що становило 32,8%. У той самий час у групі порівняння завагітніли 4 (13,3%) пацієнтки, з яких одна – після ВМІ і ще одна – внаслідок ЗІВ ($p < 0,05$). У жодної жінки основної групи не було відзначено побічних ефектів вживання препарату.

Заключення. Частота настання вагітності у пацієнок із безплідністю, які на прегравідарному етапі використовували мультиштамовий пробіотик, становила 32,8%. Застосування мультиштамового пробіотика підвищує частоту імплантації у пацієнок із безплідністю ($p = 0,0464$), однак потрібні додаткові дослідження з даної тематики.

Ключові слова: мікробіом, лактобактерії, безплідність, вагітність.

Influence of microbiome on a woman's reproductive function

M. Malachynska, N. Veresniuk

The interplay between the microbiome and the reproductive organ system is a complex functioning mechanism that continues to be the subject of much contemporary research. The microbiome of the reproductive sphere plays an important role in the onset and delivery of pregnancy, the frequency of live births, influences the result of assisted reproductive technologies and the like. This study substantiates the feasibility of using a multi-strain probiotic in the complex treatment of infertile patients.

The objective: to investigate the efficacy of administering a multi-strain probiotic to patients with infertility.

Materials and methods. Under our observation, from 2017 to 2020, there were 94 patients with infertility. The age of women ranged from 22 to 35 years. All participants in the main group, 64 patients, received a multi-strain probiotic, which included 5 strains of bacteria, 1 capsule once a day during meals, for 1 month before planning the pregnancy. The comparison group consisted of 30 women with infertility who did not take any probiotics.

Results. Analyzing the results of vaginal biocenosis examination in the examined women, normocenosis was established in 33 (35.1%) patients. Bacterial vaginosis occurred in almost every fourth patient (23.4%), every third woman (30.9%) had an intermediate type of smear, and 10.6% of patients were diagnosed with nonspecific colpitis. Among the patients in the main group, pregnancy occurred in 21 women, accounting for 32.8%. At the same time, 4 patients (13.3%) became pregnant in the comparison group, one of whom was after intrauterine insemination and another was due to IVF ($p < 0.5$). No women of the main group were observed side effects of the drug.

Conclusion. The incidence of pregnancy in infertile patients who used a multisystem probiotic at the pre-gravid stage was 32.8%. The use of a multi-strain probiotic increases the incidence of implantation in infertile patients ($p = 0.0464$), however, more research is needed on this topic.

Keywords: microbiome, lactobacillus, infertility, pregnancy.

Влияние микробиома на репродуктивную функцию женщины

М.Й. Малачинская, Н.С. Вереснюк

Взаимосвязь между микробиомом и системой репродуктивных органов является сложным функционирующим механизмом, который продолжает быть предметом изучения многих современных исследований. Микробиом репродуктивной сферы играет важную роль в наступлении и вынашивании беременности, частоте живорождений, влияет на результат вспомогательных репродуктивных технологий. Данное исследование обосновывает целесообразность использования мультиштамового пробиотика в комплексном лечении пациенток с бесплодием.

Цель исследования: оценка эффективности назначения мультиштамового пробиотика пациенткам с бесплодием.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением в период с 2017 по 2020 год находились 94 пациентки с бесплодием. Возраст женщин колебался от 22 до 35 лет. Все участницы основной группы, в которую вошли 64 пациентки, в течение одного месяца перед планированием беременности принимали мультиштамовый пробиотик, в состав которого входило 5 штаммов бактерий, по 1 капсуле один раз в сутки во время еды. В группу сравнения вошли 30 женщин с бесплодием, которые не принимали никаких пробиотиков.

Результаты. Анализируя результаты исследования состояния биоценоза влагалища у обследованных женщин, нормоценоз был установлен у 33 (35,1%) пациенток. Бактериальный вагиноз диагностировали почти у каждой четвертой пациентки (23,4%), у каждой третьей женщины (30,9%) – промежуточный тип мазка, еще у 10,6% пациенток диагностировали неспецифический вагинит. Среди пациенток основной группы беременность наступила у 21 женщины, что составило 32,8%. В то же время в группе сравнения забеременели 4 (13,3%) пациентки, из которых одна – после ВМИ и еще одна – в результате ЭКО ($p < 0,05$). Ни у одной больной основной группы не было отмечено побочных эффектов препарата.

Заключение. Частота наступления беременности у пациенток с бесплодием, которые на прегравидарном этапе использовали мультиштамовый пробиотик, составила 32,8%. Применение мультиштамового пробиотика повышает частоту имплантации у пациенток с бесплодием ($p = 0,0464$), однако требуются дополнительные исследования по данной тематике.

Ключевые слова: микробиом, лактобактерии, бесплодие, беременность.

Загальновідомо, що організм людини є складною і водночас збалансованою автономною системою. Здоров'я, соматичне та психічне, залежить від багатьох екзогенних та ендогенних чинників, зокрема, від спільноти мікроорганізмів у нашому організмі: грибів, еубактерій, архей та вірусів.

У 2008 році у США розпочався проєкт «Мікробіом людини», метою якого було дослідити мікрофлору людини та її вплив на розвиток різноманітних патологій [6]. У проєкті взяли участь 300 здорових волонтерів. Чоловіки та жінки надали зразки проб з різних систем: ротової порожнини, травного, уrogenітального тракту, шкіри тощо. Загалом було зібрано та проаналізовано 4788 зразків. Дослідження проводили методом ДНК-секвенування – визначення нуклеотидної послідовності ДНК-набору і генів всіх мікроорганізмів, що знаходяться у зразку. Перші результати були опубліковані у 2012 році. Вони вперше дозволили зрозуміти взаємозв'язки між мікробіомом та клінічними параметрами, які лежать в основі індивідуальної варіації. Результати виявилися надзвичайно цікавими та перспективними для подальших досліджень. Дана проблема продовжує залишатись актуальною на сучасному етапі розвитку науки.

Кількість мікроорганізмів у людському організмі у 10 разів перевищує кількість клітин, з яких він складається, і становить 100 трильйонів одиниць. Сукупний геном мікроорганізмів-симбіонтів на 1000 генів більший за геном людини. Незважаючи на малий розмір, бактеріальна маса людського організму становить у середньому 1–3% маси тіла людини.

На склад мікробіоти впливають такі важливі чинники, як раціон, паління, вік, індекс маси тіла, концентрація гемоглобіну та еритроцитів у крові, вживання антибіотиків тощо [3].

Результати сучасних досліджень довели, що від стану мікробіоти залежить якість здоров'я людини. Відомо, що мікрофлора продукує низку життєво необхідних вітамінів, які не синтезуються у людському організмі, бере участь у процесі розщеплення їжі, «тренує» імунну систему господаря розпізнавати інфекційні агенти та продукує протизапальні речовини.

З'ясовано, що при деяких ендокринних захворюваннях – цукровому діабеті, метаболічному синдромі, ожирінні тощо мікробіом значно змінений, що ймовірно відкриває нові можливості для корекції ендокринних порушень.

Мікрофлора кишечника виробляє значну кількість різноманітних речовин, здатних проникати у кровотік і здійснювати вплив на віддалені органи та системи. Тому мікробіом називають «віртуальним ендокринним органом» [1, 2]. Він здатний виробляти наступні сигнальні речовини: серотонін, гамма-аміномасляну кислоту, гістамін, ацетилхолін, дофамін та норадреналін [1]. Важливу роль у регуляції активності імунної системи відіграють ліганди рецепторів вродженого та адаптивного імунітету, що синтезуються мікроорганізмами: флагелін, формілметіонінвмісні пептиди, ліпополісахарид, а також капсульні полісахариди, такі, як полісахарид *A Bacteroides fragilis* [11].

Як гінекологів, так і репродуктологів у першу чергу цікавить мікробіом жіночої репродуктивної сфери. Виявилось, що порожнина матки, маткові труби, поверхня яєчників не є повністю стерильними, як вважали раніше [4]. У репродуктивному тракті існує висхідний транспорт мікробіоти. Дійсно, коли 1–2 мл радіоактивно мічених макроагрегатів людського сироваткового альбуміну розміром, як сперматозоїд людини, поміщували у заднє склепіння піхви, у матці їх візуалізували вже через 2 хв [16].

Клініка Мейо (Рочестер) відома не тільки еталонною організацією роботи та історією розвитку, але й власними дослідженнями. Зокрема, американські вчені дослідили, що у пацієнок з гіперплазією та раком ендометрія спостерігаються значні зсуви у складі вагінальної мікрофлори та мікрофлори ендометрія. За даних порушень репродуктивного здоров'я

були виявлені такі мікроорганізми, як *Firmicutes* (*Anaerostipes*, *Dialister*, *Peptoniphilus*, *Ruminococcus* та *Anaerotruncus*), *Spirochaetes* (*Treponema*), *Actinobacteria* (*Atopobium*), *Bacteroidetes* (*Bacteroides* та *Porphyromonas*), а також *Proteobacteria* (*Arthospira*). Наявність *Atopobium vaginae* та *Porphyromonas sp.* асоціювалася з раком ендометрія, особливо при високих значеннях рН піхви (рН більше 4,5) [15].

Мікробіом репродуктивної сфери – це не просто скупчення вільно плаваючих бактерій. Доведено, що вони формують складні тривимірні решітки, які можуть бути багаточасовими та утворювати захисне зовнішнє покриття, яке складається з полісахариду, нуклеїнової кислоти та білка. Іноді ці біоплівки перешкоджають виявленню мікроорганізмів імунною системою та знижують ефективність антимікробного лікування [13]. Біоплівки зазвичай наявні у піхві, але можуть поширюватися у порожнину ендометрія та навіть вище, у маткові труби. Кінцевих висновків щодо ролі біоплівок у розвитку репродуктивних порушень не зроблено [13]. Однак вже зараз зрозуміло, що взаємозв'язок між мікробіомом та системою репродуктивних органів є більш складним, ніж проста присутність або відсутність різноманітних видів бактерій або навіть їхня відносна кількість.

Мікробіом також впливає на гаметогенез. Було доведено, що деякі бактерії можуть справляти негативний вплив на розвиток фолікулів та навіть пригнічувати реакцію на гонадотропін [4].

Впливає мікробіом і на результат застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). І. Moreno та співавтори у своєму дослідженні, яке стосувалося впливу ендометріальної мікробіоти на імплантацію, залежно від складу виділені два види мікробіоти в ендометріальній рідині: з переважанням лактобацилярної флори (*Lactobacillus spp.* більше 90%) та з нелактобацилярною флорою (менше 90% *Lactobacillus spp.* та більше 10% інших різноманітних мікроорганізмів). Під час аналізу спроб запліднення *in vitro* (ЗІВ) було виявлено, що у пацієнок з домінуванням лактобацил в ендометріальній мікробіоті спостерігалася вища частота імплантації та пологів, ніж у пацієнок з їхньою недостатністю, – 60,7% vs 23,1% ($P=0,02$) та 58,8% vs 6,7% ($P=0,002$) відповідно. Показники протонгування вагітності, частота живонароджень також були вищими у пацієнок з переважанням лактобацил у порожнині матки. І навпаки, невинищення вагітності, порушення імплантації плідного яйця, мертвонародження частіше асоціювалися з нелактобацилярною мікрофлорою.

Отже, мікробіом ендометрія може визначати частоту імплантації та пологів у пацієнок із невдалими спробами ЗІВ [8]. Результати іншого дослідження мікрофлори ендометрія пацієнок з декількома невдалими спробами ЗІВ без видимої патології матки продемонстрували, що у цих жінок домінувала мікрофлора у формі *Bacteroides species* [14].

Крім мікробіому порожнини матки на успіх ДРТ впливає й мікрофлора піхви. Так, R.W. Нуман та співавтори виявили, що вагінальна мікробіота в день переносу ембріона впливає на успішну імплантацію та виношування вагітності. Найкращі результати знову ж такі були у жінок зі значним домінуванням лактобактерій [7]. Менше різноманіття бактерій корелює з більш високою вірогідністю народження здорової дитини. За іншими даними, бактеріальний вагіноз часто супроводжував безплідні пари та підвищував вірогідність доклінічних втрат вагітності, знижував частоту настання вагітності у пацієнок у групі ДРТ [5, 12]. При цьому саме наявність *Atopobium vaginae* та *Gardnerella vaginalis* пов'язують з низькою частотою настання вагітності.

Закордонні вчені дослідили мікробіологічний склад мікрофлори маткових труб, фімбрії, поверхні яєчника, ендометрія. У фолікулярній рідині було зафіксовано *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus*

Демографічні характеристики обстежених пацієнток, $M \pm SD$

Характеристика	Клінічна група		p
	Основна, n=64	Порівняння, n=30	
Вік, роки	28,1±2,7	26,9±2,9	0,0528
Ріст, м	1,64±0,06	1,66±0,07	0,1568
Маса тіла, кг	59,9±8,1	61,1±7,8	0,4999
ІМТ, кг/м ²	22,3±2,8	21,6±2,6	0,2510
Вік менархе, роки	12,9±1,9	13,6±1,6	0,0840
Тривалість менструації, дні	4,6±1,2	5,1±1,1	0,0564
Тривалість менструального циклу, дні	28,9±4,1	29,6±3,8	0,4319
Тривалість безплідності, роки	3,8±1,8	2,9±1,6	0,0215

agalactiae, Staphylococcus spp., Streptococcus spp. Відзначено, що наявність Propionibacterium та Streptococcus у фолікулярній рідині супроводжувалася більш низькою частотою настання вагітності як у пацієнток з жіночим чинником безплідності, так і в умовно здорових жінок порівняно з пацієнтками, у яких домінуючим штамом були лактобактерії [9].

Знання щодо мікробіому порожнини матки та жіночої репродуктивної сфери у цілому нагтовхують на цікаве запитання: чи можуть мікроорганізми впливати на імуноопосередковану здатність ендометрія приймати або ігнорувати запліднений ооцит? В умовах відсутності інфекційного чинника та стресу імунна відповідь, зумовлена роботою Т-хелперів (Th1/Th17), пригнічується для збільшення вірогідності імплантації [10]. Ця концепція базується на розумінні того, що місцевий імунітет порожнини матки здатний сенсифікуватися як до чужорідних сперматозоїдів, плацентарного трофобласта, так і до мікроорганізмів, що провокують інфекційний процес.

Отже, протягом останніх років отримано нові результати щодо мікробіоти репродуктивної системи жінки, у тому числі ті, які спростовують думку стосовно стерильності порожнини матки та маткових труб. Однак поки що нові дані не знайшли відображення у медичних стандартах інноваційних схем лікування репродуктивних порушень.

Мета дослідження: оцінювання ефективності та обґрунтування доцільності призначення мультиштамового пробіотика пацієнткам із безплідністю.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводили на базі КНП ЛОР «Львівський обласний центр репродуктивного здоров'я населення» з 2017 по 2020 рік відповідно до стандартів біоетики. Дане дослідження було погоджене з етичним комітетом установи. Усі пацієнтки мали право брати участь або відмовитися від неї у будь-який час і повинні були підписати письмову згоду.

Критеріями виключення були:

- відсутність згоди на участь у дослідженні,
- підвищена чутливість до компонентів досліджуваного препарату,
- наявність захворювань, які передаються статевим шляхом (ЗПСШ),
- наявність виразки шлунка та дванадцятипалої кишки,
- злоякісні захворювання будь-якої локалізації.

Під спостереженням знаходились 94 пацієнтки з безплідністю. Вік жінок коливався від 22 до 35 років. Діагноз безплідності базувався на скаргах, анамнезі захворювання та життя, а також даних клініко-лабораторних та інструментальних обстежень, консультації терапевта та стоматолога. Усім жінкам визначали концентрації гонадотропних і статевих гормонів яєчників у сироватці крові на 2–5-й день менструального циклу. Пацієнтки були обстежені на інфекції, які передаються статевим шляхом.

Ультразвукове дослідження (УЗД) органів малого таза проводили з використанням трансабдомінального та трансвагінального датчика (GE Voluson E8 EXPERT, США) у режимі реального часу за стандартною методикою.

На 6–10-й день менструального циклу з метою виключення трубного фактора безплідності проводили гістеросальпінгографію, у якості контрастної речовини використовували 76% розчин урографіну. За необхідності у випадку супутньої гінекологічної патології (поліп тіла матки, гіперплазія ендометрія, аномалія розвитку матки, лейоміома матки із субмукозним розташуванням вузла тощо) у фолікулярну фазу проводили гістероскопію та/чи лапароскопію (Karl Storz, Німеччина).

Використовували рН-метрію вагінального середовища за допомогою Citolab-тесту та оцінювання мікроскопію піхвових виділень, забарвлених за Грамом. Отримані результати характеризували як нормоценоз, проміжний тип, бактеріальний вагіноз та неспецифічний вагініт. Крім того, всім пацієнткам проводили мікробіологічне дослідження виділень із жіночих статевих органів із визначенням чутливості виділених мікроорганізмів до антибіотиків. Матеріал для дослідження забирали із заднього склепіння піхви.

Усі учасниці основної групи, до якої увійшли 64 пацієнтки, протягом одного місяця перед плануванням вагітності вживали мультиштамовий пробіотик виробництва Fairhaven Health (США) по 1 капсулі на добу під час їди.

Одна капсула пробіотика містить 5 штамів бактерій:

- Lactobacillus rhamnosus – 2×10^9
- Lactobacillus reuteri – 2×10^9
- Lactobacillus acidophilus – 2×10^9
- Bifidobacterium lactis – 2×10^9
- Bifidobacterium longum – 2×10^9 .

Препарат виготовлений методом консервування – Freeze drying. Даний метод дозволяє зберегти специфічні властивості білків, запобігти їхній денатурації та зберегти початкові властивості живих пробіотичних штамів. Під час вживання 1 капсули жінка отримує 10 млрд бактерій. Час спостереження за пацієнтками після вживання препарату становив 9 міс.

До групи порівняння увійшли 30 жінок з безплідністю, які не вживали жодних пробіотиків.

Статистичне оброблення даних досліджень проводили на персональному комп'ютері з використанням програми STATISTICA 6.0 (Statsoft Inc., США). Результати даних виражали як середнє (M) \pm стандартне відхилення (SD). Для оцінювання достовірності різниць враховували критерій Стьюдента (t); відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік пацієнток становив $27,2 \pm 2,8$ року. Тривалість безплідності коливалась від 1 до 6 років і становила у середньому $3,2 \pm 0,9$ року. Причому частка первинної безплідності

Гінекологічний анамнез обстежених пацієнток

Гінекологічна патологія	Клінічна група		p
	Основна, n=64	Порівняння, n=30	
	Абс. число, (%)	Абс. число, (%)	
Вагініт	18 (28,1)	7 (23,3)	0,6230
Бактеріальний вагіноз	12 (18,7)	7 (23,3)	0,6044
Хронічний ендометрит	6 (9,4)	2 (6,7)	0,6624
Хронічний сальпінгіт	5 (7,8)	1 (3,3)	0,4048
ЗПСШ	8 (12,5)	4 (13,3)	0,9137
CIN I-III ст.	5 (7,8)	2 (6,7)	0,8498
Поліп шийки матки	2 (3,1)	-	0,3297
Поліп тіла матки	5 (7,8)	1 (3,3)	0,4048
Лейоміома матки	10 (15,6)	3 (10,0)	0,4632
Аденоміоз	11 (17,2)	4 (13,3)	0,6303
Зовнішній генітальний ендометріоз	4 (6,3)	1 (3,3)	
Гіперплазія ендометрія	4 (6,3)	-	0,1599
СПКЯ	6 (9,4)	1 (3,3)	0,2939
Позаматкова вагітність	5 (7,8)	3 (10,0)	0,7215

Таблиця 3

Стан мікробіоти піхви в обстежених жінок, M±m

Вид мікроорганізму	Основна група, n=64	Група порівняння, n=30
	Абс. число (%)	Абс. число (%)
Lactobacillus spp.	64 (100)	30 (100)
Staphylococcus epidermidis	9 (14,1)	2 (6,7)
Staphylococcus aureus	5 (7,8)	3 (10,0)
Enterococcus faecalis	6 (9,4)	4 (13,3)
Streptococcus agalactiae	2 (3,1)	1 (3,3)
Escherichia coli	4 (6,3)	1 (3,3)
Atopobium vaginae	6 (9,4)	3 (10,0)
Gardnerella vaginalis	15 (23,4)	7 (23,3)
Candida albicans	12 (18,7)	6 (20,0)

становила 76,6%, вторинної – 23,4%. Середній індекс маси тіла обстежених пацієнток становив $22,6 \pm 2,4$, фізичний розвиток відповідав віковій нормі. Середній вік менархе – $13,8 \pm 1,8$ року. За тривалістю менструації та менструального циклу у більшості (89,4%) пацієнток відхилень не виявили. Початок статевого життя достовірно не відрізнявся у пацієнток груп спостереження і дорівнював у середньому $17,9 \pm 1,8$ року.

Як зазначено у табл. 1, хворі досліджуваних груп були подібні за віком, тривалістю менструації, віком менархе і тривалістю менструального циклу, а відмінності не були статистично значущими ($p > 0,05$). Однак тривалість безплідності була дещо довшою у пацієнток основної групи ($p < 0,05$).

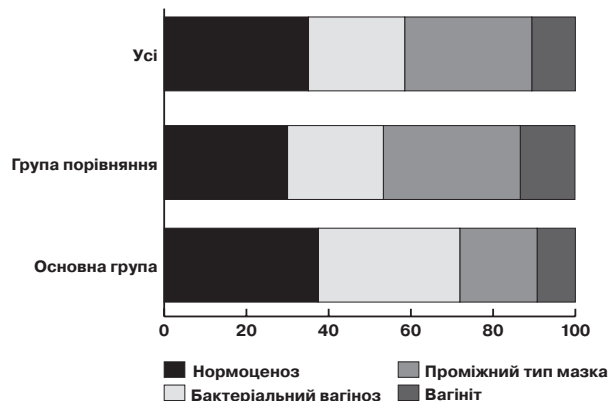
Серед перенесених раніше гінекологічних захворювань у пацієнток обох клінічних груп фіксували як запальні захворювання органів репродуктивної системи, дисгормональну гіперпроліферативну патологію, так і передракові захворювання шийки матки (табл. 2).

Достовірної різниці у частоті перенесених гінекологічних захворювань між групами не виявлено ($p > 0,05$).

Слід відзначити, що у 6 (6,4%) обстежених пацієнток було діагностовано аномалії розвитку матки (однорога матка, неповна перегородка). Чотирьом жінкам з неповною матковою перегородкою було проведено гістероскопічну метропластику.

Із супутніх захворювань у 9 (9,6%) пацієнток діагностовано патологію травного тракту: в 1 (1,1%) жінки в анамнезі – хронічний ентероколіт, у 8 (8,5%) – хронічний гастрит у стадії ремісії. Крім того, в 1 (1,1%) пацієнтки виявлено пародонтит, у 9 (9,6%) – карієс зубів.

Середній показник АМГ в обстежених пацієнток стано-



Розподіл різних типів мазків серед обстежених жінок

вив $1,8 \pm 0,4$ нг/мл, середні рівні ФСТ та ЛГ становили відповідно $5,9 \pm 1,3$ мМО/мл та $6,8$ мМО/мл і суттєво не різнилися в обох групах ($p > 0,05$). Функціональну гіперпролактинемію частіше фіксували у пацієток основної групи – 15,6%, у групі порівняння – 6,7% ($p > 0,05$). Усі хворі з гіперпролактинемією отримували каберголін по 0,25 мг двічі на тиждень. Гіпотиреоз діагностовано у 7 (10,9%) пацієток основної групи та у 4 (13,3%) хворих групи порівняння, подальше лікування даної категорії жінок проводили спільно з ендокринологом.

Аналізуючи результати обстеження стану біоценозу піхви в обстежених жінок, нормоценоз було встановлено у 33 (35,1%) пацієток. Бактеріальний вагіноз констатували майже у кожній четвертій пацієтці (23,4%), у кожній третій жінки (30,9%) – проміжний тип мазка, ще у 10,6% пацієток діагностували неспецифічний вагініт (малюнок).

Привертає на себе увагу той факт, що у жодної пацієтки з аномаліями розвитку матки не було діагностовано нормоценозу піхви.

На склад вагінальної мікробіоти впливає велика кількість екзогенних та ендогенних факторів. Вивчення особливостей мікробіоти піхви виявило, що основу біотопа становили бактерії роду *Lactobacillus* spp. (табл. 3).

Після лікування виявлених порушень всі пацієтки основної групи на прегравідарному етапі протягом 1 міс вживали мультиштамовий пробіотик по 1 капсулі на день перорально.

Оцінювання ефективності призначення мультиштамового пробіотика пацієткам з безплідністю проводили на підставі вивчення результатів настання вагітності. В основній групі 41 (64%) пацієтка планувала вагітність природним шляхом під контролем фолікулометрії. З решти 23 (36%) жінок 15 пацієткам проводили внутрішньоматкову інсемінацію (ВМІ) спермою чоловіка, у 8 жінок застосовували ЗІВ

+ ІКСІ (інтрацитоплазматична ін'єкція сперматозоїда). Свіжий ембріотрансфер провели 1 пацієтці, у 7 жінок був сегментований цикл та застосований кріопротокол.

У підгрупі природного планування вагітності завагітніли 15 (36,6%) пацієток, у підгрупі ВМІ завагітніли 2 (13,3%) жінки. Після сегментованого циклу ЗІВ завагітніли 4 жінки. Цікаво, що 2 пацієтки з хронічним ендометритом в анамнезі завагітніли після вживання пробіотиків: в одній жінки це була друга спроба у кріопротоколі, в іншій – третя. Узагалі серед пацієток основної групи вагітність настала у 21 жінки, що становило 32,8%. У той самий час у групі порівняння завагітніли 4 (13,3%) жінки, з яких одна – після ВМІ і ще одна – внаслідок ЗІВ ($p = 0,0464$).

Слід відзначити, що у жодної пацієтки основної групи не було відзначено побічних ефектів вживання препарату.

За учасницями, які не завагітніли, проводили динамічне спостереження: 1 раз на 3 міс виконували УЗД органів малого таза та 1 раз на 6 міс визначали рівні ФСТ і АМГ на 2–3-й день менструального циклу.

Результати досліджень продемонстрували, що використання мультиштамового пробіотика у пацієток з безплідністю асоціюється з підвищенням частоти настання вагітності.

ВИСНОВКИ

1. Частота настання вагітності у пацієток із безплідністю, які на прегравідарному етапі використовували мультиштамовий пробіотик, становила 32,8%.

2. Застосування мультиштамового пробіотика підвищує частоту імплантації у пацієток із безплідністю ($p = 0,0464$), однак потрібні додаткові дослідження з даної тематики.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Сведения об авторах

Малачинская Мария Йосифовна – КНП ЛОС «Львовский областной центр репродуктивного здоровья населения», кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии факультета последипломного образования Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, 79008, г. Львов, ул. В. Короленко, 9; тел.: (067) 257-48-81. E-mail: malaschynska@ukr.net

ORCID: 0000-0003-2895-3666

Вереснюк Наталия Сергеевна – КНП ЛОС «Львовский областной центр репродуктивного здоровья населения», кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии факультета последипломного образования Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69; тел.: (067) 257-48-81. E-mail: veresniuk@ukr.net

ORCID: 0000-0001-5233-7105

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Clarke G. Minireview: Gut Microbiota: The Neglected Endocrine Organ / G. Clarke, R.M. Stilling, P.J. Kennedy et al. // *Mol Endocrinol.* – 2014. – V. 28(8). – P. 1221-38.
- Evans J.M. The gut microbiome: the role of a virtual organ in the endocrinology of the host / J.M. Evans, L.S. Morris, J.R. Marchesi // *J Endocrinol.* – 2013. – V. 218(3). – R. 37-47.
- Faloni G. Population-level analysis of gut microbiome variation / G. Faloni, M. Joossens, S. Vieira-Silva et al. // *Science.* – 2016. – V. 352 (6285). – P. 560-4.
- Franasiak J.M. Reproductive tract microbiome in assisted reproductive technologies. / J.M. Franasiak, Scott RT Jr. // *Fertil Steril.* – 2015. – V. 10(6). – P. 1364-71.
- Haahr T. Abnormal vaginal microbiota may be associated with poor reproductive outcomes: a prospective study in IVF patients / T. Haahr et al. // *Hum. Reprod.* – 2016. – V. 31. – P. 795-803.
- Human Microbiome Project. Consortium, Structure, function and diversity of the healthy human microbiome // *Nature* – 2012. – Vol. 486 (7402). – P. 207-14.
- Hyman R.W. The dynamics of the vaginal microbiome during infertility therapy with in vitro fertilization-embryo transfer / R.W. Hyman et al. // *J Assist Reprod Genet.* – 2012. – V. 29. – P. 105-115.
- Moreno I. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure / I. Moreno et al. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2016. – V. 215(6). – P. 684-703.
- Pelzer E.S. Microorganisms within human follicular fluid: effects on IVF / E.S. Pelzer et al. // *PloS One.* – 2013. – V. 8. – P. e59062.
- Robertson S.A. Immune regulation of conception and embryo implantation – all about quality control? / S.A. Robertson // *J Reprod Immunol.* – 2010. – V. 85. – P. 51-57.
- Rooks M.G. Gut Microbiota, metabolites and host immunity / M.G. Rooks, W.S. Garnett // *Nat Rev Immunol.* – 2016. – V. 16(6). – P. 31-52.
- Salah R.M. Bacterial vaginosis and infertility: cause or association? / R.M. Salah et al. // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2016. – V. 167. – P. 59-63.
- Swidsinski A. Presense of a polymicrobial endometrial biofilm in patients with bacterial vaginosis / A. Swidsinski, H. Verstraelen, V. Loening-Baucke et al. // *PloS One.* – 2013. – V. 8(1): e53997.
- Verstraelen H. Characterization of the human uterine microbiome in non-pregnant women through deep sequencing of the V1-2 region of the 16S rRNA gene / H. Verstraelen et al. // *Peer J.* – 2016. – V. 4: e1602.
- Walther-Antonio M.R. Potential contribution of the uterine microbiome in the development of endometrial cancer / M.R. Walther-Antonio, J. Chen, F. Multinu et al. // *Gerome Med.* – 2016. – V. 8(1). – P. 122.
- Zervomanolakis I. Physiology of upward transport in the human female genital tract / I. Zervomanolakis, H.W. Ott, D. Hadziomerovic et al. // *Ann NY Acad Sci.* – 2007. – V. 1101. – P. 1-20.

Статья поступила в редакцию 13.04.2020