

# Стан біоценозу піхви у вагітних після застосування допоміжних репродуктивних технологій

Л.М. Вигівська, І.В. Майданник, В.Ф. Олешко

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

У статті наведені результати проспективного клінічного обстеження жінок з обтяженим безплідністю анамнезом, вагітність у яких настала у результаті застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

**Мета дослідження:** вивчення у динаміці вагітності особливостей стану біоценозу піхви у вагітних після застосування ДРТ для вдосконалення тактики антенатального спостереження та профілактики акушерських і перинатальних ускладнень.

**Матеріали та методи.** Для досягнення поставленої мети комплексно обстежено 299 вагітних, яких було розподілено наступним чином: до основної групи увійшли 249 жінок, вагітність у яких настала у результаті застосування ДРТ (цю групу розділено на три групи залежно від фактора, що спричинив безплідність); до контрольної групи увійшли 50 жінок зі спонтанним настанням вагітності та її фізіологічним перебігом, що стали на облік щодо вагітності у терміні 6–8 тиж.

Вагітним обстежених груп проводили визначення рН вагінального вмісту, аміний тест, бактеріальний скринінг піхвового вмісту, обстеження на наявність інфекцій, що передаються статевим шляхом, та TORCH-інфекцій.

**Результати.** У вагітних I та II груп з високою частотою зареєстровано прояви бактеріального вагінозу – 28,7% (27 випадків) та 19,5% (17 випадків) відповідно. Цей показник достовірно відрізнявся від показника вагітних контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Аеробний вагініт, пов'язаний з активною проліферацією умовно-патогенної аеробної мікрофлори, виявлено у 39,4% вагітних.

Бактеріологічне обстеження вагітних I групи свідчить, що у спектрі виділеної мікрофлори мікроаерофіли – *Gardnerella vaginalis* та *Atopobium vaginae* найчастіше знаходились в асоціаціях з *Mobiluncus* та окремими представниками аеробної мікрофлори (*S. faecalis*, *E. coli*, *Klebsiella* spp.).

Слід відзначити, що стан мікроекології статевих шляхів у вагітних основних груп характеризувався суттєвим зростанням у складі аеробного спектра мікрофлори показників висіву аеробних умовно-патогенних мікроорганізмів з патогенними властивостями (гемоліз, плазмокоагуляція, ліцитиназна активність). Зокрема, у цих жінок зареєстровано підвищення частоти виявлення та концентрації стафілококів, стрептококів та ешерихій з гемолітичними властивостями.

**Заключення.** Для жінок, вагітність у яких настала у результаті застосування лікувальних циклів ДРТ, як скринінговий метод відбору вагітних для поглибленого культурального дослідження вагінального біотопа доцільно рутинно використовувати тест-смужки для визначення рН піхвового вмісту. При рН  $> 4,4$  крім мікроскопії піхвових мазків для визначення ступеня активації лейкоцитарної реакції доцільно проводити аміний тест, бактеріологічне дослідження з обов'язковим кількісним визначенням концентрації виявлених агентів, а також посів з метою визначення анаеробної мікрофлори.

**Ключові слова:** вагітність, безплідність, допоміжні репродуктивні технології, біоценоз піхви.

## The condition of vaginal biocenosis in pregnant women after application of assisted reproductive technologies

L.M. Vygyvska, I.V. Maidanyk, V.F. Oleshko

The article presents the results of a prospective clinical examination of women with a history of burdened infertility, whose pregnancy occurred as the result of assisted reproductive technologies application.

**The objective:** to study the peculiarities of vaginal biocenosis condition in the dynamics of pregnancy in pregnant women after ART application in order to improve the tactics of antenatal observation and prevention of obstetric and perinatal complications.

**Materials and methods.** In order to achieve the aim comprehensive examination of 299 pregnant was conducted. Women were divided into two groups: the main group included 249 women whose pregnancy occurred as a result of ART application. The control group consisted of 50 pregnant women with spontaneous onset of pregnancy and its physiological course, which have been taken to the antenatal supervision in the period of 6-8 weeks of pregnancy.

Pregnant women of the examined groups was carried out to determine the pH of the vaginal content, amine test, bacterial screening of the vaginal contents, examination for the presence of sexually transmitted infections and TORCH infections.

**Results.** Bacterial vaginosis manifestations in 28,7% (27 cases) of I group women and in 19,5% (17 cases) of II group women and were significantly different from those of control group pregnant ( $p < 0,05$ ). Aerobic vaginitis associated with the active proliferation of conditionally pathogenic aerobic microflora which was detected in 39,4% of pregnant women.

Bacteriological examination of I group pregnant women revealed that in the spectrum of isolated microflora microaerophils – *Gardnerella vaginalis* and *Atopobium vaginae* were most often in association with *Mobiluncus* and some representatives of aerobic microflora (*S. faecalis*, *E. coli*, *Klebsiella* spp.).

It should be noted that the state of microecology of the genital tract in the pregnant of the main groups was characterized by a significant increase in the composition of the aerobic microflora of seeding indicators of aerobic conditionally pathogenic microorganisms with pathogenic properties (hemolysis, plasma coagulation, lycitin activity). In particular, these women experience an increase in the incidence and concentration of staphylococci, streptococci and *Escherichia* with hemolytic properties.

**Conclusions.** For women who have become pregnant as a result of ART application, it is advisable to use routinely test strips to determine vaginal pH as a screening method for selecting pregnant women for an in-depth cultural examination of the vaginal biotope. At pH  $> 4,4$ , in addition to microscopy of vaginal smears to determine the degree of activation of the leukocyte reaction, it is advisable to carry out an amine test, bacteriological examination with the obligatory quantification of the concentration of the detected agents, as well as sowing to determine the anaerobic microflora.

**Key words:** pregnancy, infertility, assisted reproductive technologies, vaginal biocenosis.

## Состояние биоценоза влагалища у беременных после применения вспомогательных репродуктивных технологий

Л.Н. Выговская, И.В. Майданник, В.Ф. Олешко

В статье приведены результаты проспективного клинического обследования женщин с отягощенным бесплодием анамнезом, беременность у которых наступила в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

**Цель исследования:** изучение в динамике беременности особенностей состояния биоценоза влагалища у беременных после применения ВРТ для совершенствования тактики антенатального наблюдения и профилактики акушерских и перинатальных осложнений.

**Материалы и методы.** Для достижения поставленной цели комплексно обследовано 299 беременных, которые были распределены следующим образом: в основную группу вошли 249 женщин, беременность которых наступила в результате применения ВРТ (эта группа разделена на три группы в зависимости от фактора, вызвавшего бесплодие); в контрольную группу вошли 50 беременных со спонтанным наступлением беременности и ее физиологическим течением, что стали на учет по беременности в сроке 6–8 нед.

Беременным обследованных групп проводили определение pH вагинального содержимого, аминный тест, бактериальный скрининг влагалищного содержимого, обследование на наличие инфекций, передающихся половым путем, и TORCH-инфекции.

**Результаты.** У беременных I и II групп с высокой частотой зарегистрированы проявления бактериального вагиноза – 28,7% (27 случаев) и 19,5% (17 случаев) соответственно. Этот показатель достоверно отличался от показателя беременных контрольной группы ( $p > 0,05$ ). Аэробный вагинит, связанный с активной пролиферацией условно-патогенной аэробной микрофлоры, выявлен у 39,4% беременных.

Бактериологическое обследование беременных II группы свидетельствует, что в спектре выделенной микрофлоры микроаэрофилы – *Gardnerella vaginalis* и *Atopobium vaginae* чаще всего находились в ассоциациях с *Mobiluncus* и отдельными представителями аэробной микрофлоры (*S. faecalis*, *E. coli*, *Klebsiella* spp.).

Следует отметить, что состояние микроэкологии половых путей у беременных основных групп характеризовалось существенным ростом в составе аэробного спектра микрофлоры показателей посева аэробных условно-патогенных микроорганизмов с патогенными свойствами (гемолиз, плазмокоагуляция, лицинтиназная активность). В частности, у этих женщин зарегистрировано повышение частоты выявления и концентрации стафилококков, стрептококков и эшерихий с гемолитическими свойствами.

**Заключение.** Для женщин, беременность у которых наступила в результате применения лечебных циклов ВРТ, как скрининговый метод отбора беременных для углубленного культурального обследования вагинального биоценоза целесообразно рутинно использовать тест-полоски для определения pH влагалищного содержимого. При  $pH > 4,4$  кроме микроскопии влагалищных мазков для определения степени активации лейкоцитарной реакции целесообразно проводить аминный тест, бактериологическое исследование с обязательным количественным определением концентрации обнаруженных агентов, а также посев с целью определения анаэробной микрофлоры.

**Ключевые слова:** беременность, бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, биоценоз влагалища.

Питання збереження репродуктивного здоров'я нації в Україні стоїть дуже гостро [1, 2]. Провідними факторами, які негативно впливають на його формування, залишаються стрімке падіння народжуваності, зростання чисельності осіб репродуктивного віку з обтяженою соматичною та акушерсько-гінекологічною патологією, тривале стресове навантаження, пов'язане із соціально-економічною кризою і військовими діями на сході України, та висока питома вага ускладненого перебігу вагітності та пологів.

З цієї точки зору на особливу увагу заслуговують подружжя з безплідністю, яких сьогодні в країні майже 1 млн, що становить 6,8% від загальної кількості подружніх пар [8]. Згідно з результатами останніх досліджень, лише у 2016 році в Україні зареєстровано 38 998 випадків жіночої та 11 210 випадків чоловічої безплідності (77,7% і 22,3% відповідно у структурі загальної безплідності) [12]. Тенденція до збільшення випадків безплідності у шлюбні властива народонаселенню країн усього світу, що зумовило стрімкий пошук новітніх методів її лікування.

Останніми роками у загальній популяції вагітних зростає питома вага жінок, вагітність у яких є результатом застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) [4]. Сучасні автори цілком справедливо розглядають ДРТ як один з найбільш перспективних та ефективних методів лікування безплідності, який з кожним роком застосовується дедалі частіше й в Україні [3, 8].

Упровадження ДРТ у повсякденну практику лікування безплідності покращило демографічні показники та збільшило народжуваність в Україні протягом останніх років більше ніж у чотири рази [10]. Водночас вагітність, що настала внаслідок використання ДРТ, зазвичай має високий ризик обтяженого перебігу з розвитком переважно плацентоасоційованих ускладнень: невиношування й недоношування, преєклампсії, затримки росту плода (ЗРП) і фетального дистресу [1, 2, 6, 10].

Особливе значення для пролонгування вагітності та нормального перебігу пологів має стан биоценозу піхви [1].

**Мета дослідження:** вивчення у динаміці вагітності особливостей стану биоценозу піхви у вагітних після застосування ДРТ для вдосконалення тактики антенатального спо-

стереження та профілактики акушерських і перинатальних ускладнень.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети у динаміці проспективного спостереження комплексно обстежено 299 вагітних, яких розподілено наступним чином:

- до основної групи увійшли 249 жінок, вагітність яких настала у результаті застосування ДРТ;

- до контрольної групи увійшли 50 вагітних зі спонтанним настанням вагітності та її фізіологічним перебігом, які стали на облік щодо вагітності у терміні 6–8 тиж.

Основну групу жінок, вагітність яких настала у результаті застосування ДРТ, розділено на три групи залежно від фактора, що спричинив безплідність:

- до I групи увійшли 94 жінки з трубно-перитонеальним фактором безплідності,

- II групу сформували із 87 жінок з ендокринним фактором безплідності,

- до III групи включено 68 жінок, безплідність яких зумовлена чоловічим фактором.

Вагітні з досліджуваних груп за віком, сімейним і соціальним станом, місцем проживання були репрезентативними, що дозволило у подальшому висновувати про розбіжності, зумовлені саме етіологічними чинниками виникнення безплідності.

Вагітним обстежених груп проводили загальноприйнятні клініко-лабораторні дослідження, які включали загальний аналіз крові та сечі, визначення pH вагінального вмісту, проведення аминного тесту, бактеріальний скринінг піхвового вмісту, обстеження на наявність інфекцій, що передаються статевим шляхом, та TORCH-інфекції.

Ураховуючи виявлені відхилення у піхвовому биоценозі, які у вагітних після застосування ДРТ представлені бактеріальними вагінозами та вагінітами, до плану комплексного обстеження включено діагностичні методи, спрямовані на верифікацію збудників з метою проведення подальшої патогенетично обґрунтованої терапії. Досліджуваний матеріал одержували із заднього склепіння піхви.

Середнє значення рН піхового вмісту обстежуваних вагітних, М±m

Показник	Значення показника у групах обстежених, n			
	Основна група, n=249			Контрольна група, n=50
	I група, n=94	II група, n=87	III група, n=68	
Середнє значення рН піхви	5,22±0,26 *	4,84±0,41	4,5±0,39	4,4±0,27

Примітка. \* – Статистично достовірні відмінності порівняно з контрольною групою (p<0,05).

Результати мікроскопії вагінальних виділень досліджуваних вагітних, абс. число (%)

Показник	Значення показника у групах обстежених, n			
	Основна група, n=249			Контрольна група, n=50
	I група, n=94	II група, n=87	III група, n=68	
Велика кількість епітеліальних клітин	51 (54,3) *	35 (40,2) *	18 (26,4) °	8 (16,0)
<i>Лейкоцити:</i>				
– поодинокі	7 (7,4)	10 (11,5)	5 (7,4)	8 (16,0)
– до 10 у полі зору	22 (26,6) *	35 (41,2) *	42 (61,7) °	33 (66,0)
– <sup>1/2</sup> поля зору	51 (54,3) *	31 (35,6) *	16 (23,5) °	7 (14,0)
– усе поле зору	11 (11,7)	8 (9,1)	5 (7,4)	2 (4,0)
Грампозитивні палички	58 (61,7) *	44 (50,6)	46 (67,6)	43 (86,0)
Грамнегативні палички	44 (46,8) *	38 (43,7) *	16 (23,5) °	13 (26,0)
Грампозитивні коки	24 (25,5)	19 (21,8)	11 (16,2)	8 (16,0)
Гриби роду Candida	47 (50,0) *	37 (42,5) *	14 (20,6)	11 (22,0)
Змішана флора	81 (86,1) *	34 (39,1)	27 (39,7) °	23 (46,0)
Позитивний аміний тест	27 (28,7) *	17 (19,5)	8 (11,7) °	4 (8,0)

Примітки: \* – статистично достовірні відмінності порівняно з контрольною групою (p<0,05); ° – статистично достовірні відмінності між I, II та III групами.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як свідчать результати проведених досліджень, під час гінекологічного огляду при визначенні рН піхового вмісту за допомогою тест-смужок у 69,1% (172 випадки) вагітних основної групи зафіксовано патологічні показники рН, які коливалися у межах 4,7–5,7 (табл. 1). Патологічний показник рН піхви відзначено у значно меншій кількості вагітних контрольної групи – 24,0% (12 випадків; p<0,05), а максимальні патологічні показники рН не перевищували кольоровий стандарт тест-смужок, що відповідає рН 5,0.

У структурі вагітних після застосування ДРТ патологічні значення рН піхового вмісту переважали у жінок I групи і в середньому становили 5,22±0,26. Середнє значення рН піхового вмісту у вагітних II групи так само мало патологічний характер, достовірно не відрізнялось від показника вагітних I групи і в середньому становило 4,84±0,41 (p>0,05). Для вагітних III групи виявилось характерним підпорогове значення рН піхового вмісту, яке у середньому становило 4,5±0,39. У той самий час для вагітних зі спонтанним настанням вагітності середнє значення рН становило 4,4±0,34, що є фізіологічним показником і визначає нормоценоз піхового пейзажу, і достовірно відрізнялось від аналогічного показника вагітних I групи (p<0,05) [7].

Отримані результати співвідносні з анамнестичними відомостями щодо гінекологічної захворюваності вагітних обстежуваних груп. Так, інфекційно-запальні захворювання уrogenітальної сфери в анамнезі відзначала кожна третя вагітна I групи – 39,1% (34 випадки), майже кожна п'ята вагітна II групи – 18,5% (10 випадків) і кожна шоста вагітна III групи – 16,7% (3 випадки) на відміну від вагітних контрольної групи – 11,1% (1 випадок; p 0,05). Водночас у 60,1% (53 випадки)

вагітних I групи, 40,1% (22 випадки) вагітних II групи виявлено наявність поєднаної гінекологічної патології (22,2% – у групі контролю; p < 0,05). Серед гінекологічних захворювань у жінок I та II груп переважали фоніві й передракові захворювання шийки матки (I група – 29,9%, II група – 27,8%, III група – 16,7%, контрольна група – 11,1%; p < 0,05), у патогенезі яких провідну роль відіграють інфекційно-запальні та дисгормональні чинники, що збігається з показниками, опублікованими в останні роки [6, 9].

Під час мікроскопічного дослідження виділень з піхви велика кількість епітеліальних клітин у вагітних I групи спостерігалась у 54,3% (51 випадок), у вагітних II групи – у 40,2% (35 випадків), що достовірно перевищувало показники III (18 випадків – 26,4%) та контрольної груп (8 випадків – 16,0%); p<0,05 (табл. 2).

Третій ступінь чистоти піхового мазка за Херліном реєстрували у вагітних I групи у 54,3% (51 випадок), у вагітних II групи – у 35,6% (31 випадок), що достовірно перевищувало показники контрольної і III груп (14% – 7 випадків, 23,5% – 16 випадків відповідно; p<0,05).

У 28,7% (27 випадків) вагітних I групи відзначено позитивний аміний тест, що у поєднанні з ідентифікацією у мазках із ЦК *Gardnerella vaginalis* і/або *Atopobium vaginae* було підставою для встановлення діагнозу бактеріального вагінозу (БВ). Позитивний аміний тест у вагітних II групи відзначено у 19,5% (17 випадків). Серед вагітних III та контрольної груп позитивний аміний тест визначали в 11,7% (8 випадків) і 8,0% (4 випадки) відповідно (p<0,05).

На користь альтернативного запального процесу, що маніфестує у піхві вагітних з тубно-перитонеальним та ендокринним типом безплідності після застосування ДРТ, також свідчить значне збільшення у вагінальних виділеннях кіль-

Якісні показники умовно-патогенних аеробних та анаеробних мікроорганізмів статевих шляхів в обстежуваних вагітних, абс. число (%)

Показник	Значення показника у групах обстежених, n			
	Основна група, n=249			Контрольна група, n=50
	I група, n=94	II група, n=87	III група, n=68	
Staphylococcus epidermidis	32 (34,0) *	26 (29,9) *	10 (14,7) °	11 (22,0)
Enterococcus faecalis	37 (39,4) *	17 (19,5) °	9 (13,2) °	6 (12,0)
Streptococcus viridans	9 (9,6)	4 (4,5)	2 (2,9)	-
Escherichia coli	41 (43,6) *	18 (20,7) °	10 (14,7) °	7 (14,0)
Bacteroides fragilis	22 (23,4) *	10 (11,5)	5 (7,4)	3 (6,0)
Gardnerella vaginalis	27 (28,7) *	17 (19,5) *	8 (11,7)	4 (8,0)
Atopobium vaginae	7 (7,4)	6 (6,9)	5 (7,4)	2 (4,0)
Candida albicans	47 (50,0) *	38 (43,7) *	14 (20,6) °	11 (22,0)
Peptococcus anaerobic	10 (10,6)	8 (9,1)	4 (5,9)	3 (6,0)
Peptostreptococcus anaerobic	8 (8,5)	7 (8,0)	-	-
Prevotella bivia	13 (13,8)	12 (13,8)	6 (8,8)	4 (8,0)
Fusobacterium nucleatum	7 (7,4)	5 (5,7)	-	-
Lactobacillus spp.	26 (27,7) *	32 (36,8) *	39 (57,4) °	37 (74,0)

Примітки: \* – статистично достовірні відмінності порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ ); ° – статистично достовірні відмінності між I, II та III групами.

Таблиця 4

Кількісні показники мікробіоценозу статевих шляхів в обстежуваних жінок, Ig КОЕ/мл

Показник	Значення показника у групах обстежених, n			
	Основна група, n=249			Контрольна група, n=50
	I група, n=94	II група, n=87	III група, n=68	
Staphylococcus epidermidis	4,52±0,3 *	4,21±0,4 *	3,3±0,4 °	3,0±0,6
Enterococcus faecalis	4,61±0,3 *	4,52±0,4 *	3,0±0,5 °	3,23±0,6
Streptococcus viridans	3,25±0,8	2,9±0,4	2,4±0,3 °	-
Escherichia coli	4,0±0,27 *	3,6±0,24	2,61±0,21 °	2,86±0,37
Bacteroides fragilis	4,57±0,40 *	4,0±0,34 *	2,1±0,35 °	2,5±0,70
Atopobium vaginae	4,33±0,46 *	4,11±0,27 *	2,3±0,33 °	2,5±0,71
Peptostreptococcus anaerobic	6,12±0,42	5,7±0,36	-	-
Prevotella bivia	3,84±0,26 *	3,44±0,31	2,5±0,37 °	2,6±0,35
Fusobacterium nucleatum	3,9±0,35	3,6±0,41	-	-
Peptococcus anaerobic	4,32±0,58 *	4,06±0,41	2,33±0,3 °	2,52±0,33
Candida albicans	6,2±0,3 *	5,6±0,4 *	4,1±0,3 °	3,8±0,3
Lactobacillus spp.	3,40±0,42 *	3,51±0,4	4,34±0,41 °	4,94±0,35

Примітки: \* – статистично достовірні відмінності порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ ); ° – статистично достовірні відмінності між I, II та III групами.

кості лейкоцитів і клітин епітелію, що злучився, а також різке зменшення кількості Lactobacillus spp.

Отже, вже на першому етапі обстеження у вагітних після застосування ДРТ результати рН-метрії піхвового вмісту та бактеріоскопії вагінальних виділень дають підставу для формування групи вагітних для поглибленого культурального дослідження з метою визначення етіологічних чинників патологічного мікробіоценозу статевих шляхів.

При бактеріологічному обстеженні вагітних I та II груп у 34,0% (32 випадки) та 29,9% (26 випадків) відповідно виявляли епідермальний стафілокок. Цей показник достовірно відрізнявся від аналогічного показника вагітних III та контрольної груп, частота висіву епідермального стафілокока у яких становила 14,7% (10 випадків) і 22,0 (11 випадків) відповідно;  $p < 0,05$  (табл. 3).

Частота виявлення кишкової мікрофлори при бактеріологічному дослідженні мала достовірні відмінності у вагітних I групи порівняно з вагітними II, III та контрольної груп.

У вагітних I та II груп з високою частотою зареєстровано прояви БВ – 28,7% (27 випадків) та 19,5% (17 випадків) відповідно, що достовірно відрізнялося від показника вагітних контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Аеробний вагініт, пов'язаний з активною проліферацією умовно-патогенної аеробної мікрофлори, виявлено у 39,4% вагітних.

Бактеріологічне обстеження вагітних I групи свідчить, що у спектрі виділеної мікрофлори мікроаерофіли – Gardnerella vaginalis та Atopobium vaginae – найчастіше знаходились в асоціаціях з Mobiluncus та окремими представниками аеробної мікрофлори (S. faecalis, E. coli, Klebsiella spp.).

Слід відзначити, що стан мікроекології статевих шляхів у вагітних основних груп характеризувався суттєвим зростанням у складі аеробного спектра мікрофлори показників висіву аеробних умовно-патогенних мікроорганізмів з патогенними властивостями (гемоліз, плазмокоагуляція, ліцитиназна активність). Зокрема, у цих жінок зареєстровано підвищення частоти виявлення та концентрації стафілококів, стрептококів та ешерихій з гемолітичними властивостями.

Вміст представників анаеробної мікрофлори у висівах з піхви у жінок з кандидозом був незначний. При обстеженні жінок контрольної групи відзначено нижчу частоту виявлення асоціативних форм бактеріальної та грибкової контамінації статевих шляхів.

У 20,0% жінок контрольної групи виявлено асоціації мікроаерофілів (*Gardnerella*, *Atorobium*, *Mobiluncus*) з окремими представниками облигатної анаеробної мікрофлори (*Peptostreptococcus* spp., *Fusobacterium* spp., *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp.). Асоціації представників аеробної умовно-патогенної мікрофлори (*S. aureus*, *S. epidermidis* гем+, *E. coli* гем+, *S. faecalis*, *Klebsiella* spp.) із сапрофітними мікроорганізмами (*S. viridians*, *Cor. spp.*) виявлено у 24,0% жінок контрольної групи. Гриби роду *Candida* в асоціації з аеробною мікрофлорою зареєстровано у 30,0% випадків.

Отже, результати досліджень свідчать, що у вагітних після застосування ДРТ реєстрували асоціативні форми бактеріальної контамінації статевих шляхів, які проявляються різними варіантами патології мікробіоценозу.

Збільшення концентрації грибів роду *Candida* зазвичай свідчить про зниження місцевого імунітету, що при високому вмісті лейкоцитів та фізіологічному рівні паличок Doderlein з високим ступенем вірогідності є ознакою вірусного ураження статевих шляхів вагітної [4, 11].

У вагітних I групи частота висівання грибів роду *Candida* становила 50,0% (47 випадків), у вагітних II групи – 43,7% (38 випадків), що достовірно відрізнялось від показників III та контрольної груп (20,6% – 14 випадків і 22,0% – 11 випадків відповідно;  $p < 0,05$ ).

При бактеріологічному обстеженні у 73,5% (183 вагітні) основної групи піхвовий пейзаж був представлений асоціацією трьох–п'яти видів УПМ з беззаперечним домінуванням аеробної та анаеробної мікрофлори у вагітних I та II груп (табл. 4).

Кількісний аналіз мікробіоценозу статевих шляхів виявив, що серед УПМ вагітних I та II груп найчастіше реєстрували асоціацію аеробних бактерій і грибів *Candida albicans* у високій концентрації (I група – 106 КУО/мл, II група – 105 КУО/мл):

– *Staphylococcus epidermalis* – (I група – 104 КУО/мл, II група – 104 КУО/мл, III група – 103 КУО/мл, контрольна група – 103 КУО/мл;  $p < 0,05$ ),

– *Enterococcus faecalis* – (I група – 104 КУО/мл, II група – 104 КУО/мл, III група – 103 КУО/мл, контрольна група – 103 КУО/мл;  $p < 0,05$ ),

– *Escherichia coli* (I група – 104 КУО/мл, II група – 103 КУО/мл, III група – 102 КУО/мл, контрольна група – 102 КУО/мл;  $p < 0,05$ ).

У складі цих асоціацій також реєстрували наявність облигатних анаеробів:

– *Bacteroides fragilis* (I група – 104 КУО/мл, II група – 104 КУО/мл, III група – 102 КУО/мл, контрольна група – 102 КУО/мл;  $p < 0,05$ ),

– *Atorobium vaginae* (I група – 104 КУО/мл, II група – 104 КУО/мл, III група – 102 КУО/мл, контрольна група – 102 КУО/мл;  $p < 0,05$ ),

– *Peptostreptococcus* spp. (I група – 106 КУО/мл, II група – 105 КУО/мл).

Це збігається з результатами досліджень вітчизняних авторів [3, 5].

Представників облигатної анаеробної мікрофлори на слизовій оболонці піхви (*Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp., *Prevotella* spp.) висівали у діагностичних концентраціях (lg 4,3–lg 4,6 КУО/мл) з частотою, яка знаходилась у межах 8,9–21,8%.

У 50,0% жінок I групи висівали гриби роду *Candida* в діагностичних концентраціях (lg 6,2 КУО/мл). У більшості

жінок з кандидозом гриби роду *Candida* знаходились як у псевдоміцелярній формі, так і у формі дріжджових клітин. Також слід відзначити, що найчастіше гриби роду *Candida* контамінували статеві шляхи в асоціаціях з представниками потенційно патогенної аеробної мікрофлори (*S. aureus*, *S. epidermalis* гем+, *S. faecalis*, *E. coli* гем+, *E. coli* гем–, *Klebsiella* spp.).

Формування патологічного мікробіоценозу в обстежених вагітних значною мірою зумовлене у тому числі й порушенням співвідношення між потенційно патогенними видами бактерій та захисною мікрофлорою – лактобацилами, кількісні показники якої у вагітних I та II груп не досягли рівня норми і становили у I групі 103 КУО/мл, у II групі – 103 КУО/мл, у III групі – 104 КУО/мл, у контрольній групі – 104 КУО/мл ( $p < 0,05$ ).

Відомо, що лактобацили здатні забезпечити фізіологічний гомеостаз та захист від потенційно патогенних транзитних мікроорганізмів. Накопичення значних концентрацій лактобацил у біоплівці статевих шляхів запобігає росту та розмноженню патогенних мікроорганізмів за рахунок продукції перекису водню, лізоциму, молочної кислоти, бактеріоцинів. Перекис водню, супероксид аніон-радикал, лізоцим та інші гліколітичні ферменти руйнують ліпопротеїди, які входять до складу клітинної стінки мікроорганізмів. Самі лактобацили не руйнуються завдяки продукуванню ферментів каталази та супероксиддисмутази, які нейтралізують активну форму кисню [7, 9].

За даними сучасних авторів, найбільше забруднення піхвового пейзажу відбувається саме у II триместрі вагітності, коли у статевих шляхах значно збільшується питома вага УПМ та ентробактерій, асоціація яких зростає до чотирьох–шести видів, а кількість *Lactobacillus* spp. прогресивно зменшується, що й відповідає отриманим нами результатам [10].

Однією з ознак сучасного репродуктивного здоров'я жіночого населення України є зниження його якісних показників за рахунок підвищення захворюваності на інфекції, що передаються статевим шляхом (ІПСШ). За інформацією сучасних дослідників [5, 9] та експертів ВООЗ, щороку у світі реєструють майже 100 млн нових випадків інфікування *Chlamydia trachomatis*, 90% дорослого й дитячого населення інфіковано вірусами простого герпесу.

Існує думка, що нормальна мікрофлора піхви бере участь у противірусному захисті біотопу жінки. За рахунок механізмів молекулярної мімікрії адгезовані до епітелію індигенні бактерії у деяких випадках можуть успадкувати від епітеліальних клітин рецептори, які є комплементарними до вірусних лігандів. Це забезпечує адсорбцію на поверхні цих бактерій вірусних часточок. У подальшому адсорбовані вірусні уламки можуть бути виведені зі статевих шляхів [11]. Але здебільшого на час запліднення й на початкових стадіях розвитку вагітності ці інфекції зберігаються у статевому тракті й перебувають у субклінічній формі, або жінка є здоровим носієм їхніх збудників.

Прогресуюче зниження імунітету, яке має забезпечити пролонгування вагітності, водночас призводить до активізації та персистуючого перебігу цих захворювань, що у вагітних після застосування ДРТ зумовлює інфікування амніотичних оболонок, розвиток місцевого запалення та передчасний розрив плодового міхура. Окрім безпосередньо негативного впливу на перебіг самої вагітності, ІПСШ, зокрема хронічної ГХ, генітальна герпесвірусна й цитомегаловірусна інфекції мають негативні віддалені наслідки (ВУІ, вади розвитку центральної нервової системи у малюка у віці двох–трьох років).

Тому у процесі антенатального спостереження було обстежено вагітних основної та контрольної груп на наявність у сироватці крові IgM, IgG до вірусу герпесу I, II і V типів та хламідій. Як свідчать проведені дослідження, лише у 16,2%

вагітних (42 жінки) після застосування ДРТ у сироватці крові не було виявлено імуноглобулінів до збудників ППСШ, тоді як у контрольній групі таких вагітних було майже у три рази більше, їхня питома вага становила 54,0% (27 вагітних;  $p < 0,05$ ).

Вагітним основної та контрольної груп була притаманна мікст-інфекція, яка передається статевим шляхом, що проявлялося поєднанням збудників двох (54 випадки – 21,6% вагітних в основній і 8 випадків – 16,0% у контрольній групі) та трьох і більше (133 випадки – 53,4% вагітних в основній і 6 випадків – 12,0% у контрольній групі) інфекцій.

Визначаючи імуноглобуліни до збудників двох ППСШ, у вагітних основної групи у сироватці крові було виявлено у значній кількості високоавідні IgG у сполученнях HSV+CMV (71,3%) і HSV+EBV (28,5%). Вагітним з мікст-інфекцією з трьома–п'ятьма збудниками властиве поєднання у значній кількості високоавідних IgG HSV+EBV+CMV/CMV+Rub у сполученні із IgG *Toxoplasma* (89 випадків – 35,7%) або приєднання до високоавідних імуноглобулінів вірусних інфекцій хламідійного імуноглобуліну IgG (37 випадків – 14,8% вагітних). У вагітних контрольної групи зазвичай на тлі високоавідних IgG до вірусів простого герпесу I, II і V типів було визначено імуноглобуліни IgG або до токсоплазми, або до краснухи. Відсутність у сироватці крові вагітних основної та контрольної груп імуноглобулінів IgM, а також низькоавідних IgG до збудників ППСШ дозволило зробити висновок, що серед обстежених вагітних були лише жінки з хронічними мікст-інфекціями.

Результати даних досліджень збігаються з публікаціями сучасних вітчизняних учених [2, 8, 12] і свідчать про значне поширення хронічного носійства збудників ППСШ серед вагітних з трубно-перитонеальним типом безплідності. Дуже

небезпечним фактом є поєднання бактеріально-вірусних і бактеріально-хламідійних асоціацій, які були виявлені у 20,2% (19 випадків) вагітних I групи.

## ВИСНОВКИ

Отже, проведені дослідження свідчать про численні порушення мікробіоценозу піхви, що притаманні вагітним з трубно-перитонеальним та ендокринним типами безплідності після застосування циклів ДРТ. Для таких вагітних характерний персистуючий запальний тип піхвового пейзажу, провідну роль у якому відіграють бактеріальні й бактеріально-вірусні асоціації. Мікробіоценоз статевих шляхів у цих вагітних має різні варіанти патологічних проявів (анаеробний вагіноз, аеробний вагініт та кандидоз), а також характеризується формуванням бактеріальних комплексів з домінуванням у їхньому складі представників анаеробної мікрофлори або умовно-патогенних аеробних мікроорганізмів.

Як скринінговий метод відбору вагітних для поглибленого культурального дослідження вагінального біотопа доцільно рутинно використовувати тест-смужки для визначення рН піхвового вмісту. При  $pH > 4,4$  крім мікроскопії піхвових мазків для визначення ступеня активації лейкоцитарної реакції доцільно проводити амінний тест, бактеріологічне дослідження з обов'язковим кількісним визначенням концентрації виявлених агентів, а також посів з метою визначення анаеробної мікрофлори.

Отримані відомості щодо концентрації лактобактерій у вагітних обстежуваних груп ще раз доводять доцільність включення до комплексу лікувальних заходів не лише патогенетично обґрунтованої антибактеріальної терапії, але й тривалого застосування препаратів з групи пробіотиків для підтримання фізіологічного вагінального мікробіоценозу піхви.

## Сведения об авторах

**Выговская Лилия Николаевна** – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. Василя Кучера, 7. E-mail: ag3nmu@gmail.com  
ORCID ID 0000-0001-8939-2239

**Майданик Игорь Витальевич** – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. Василя Кучера, 7  
ORCID ID 0000-0003-0849-0406

**Олешко Виктор Федорович** – Кафедра акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03148, г. Киев, ул. Василя Кучера, 7  
ORCID ID 0000-0003-2493-2892

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Барагновская Е.И., Лашкевич Е.Л. (2009). Особенности биоценоза половых путей и репродуктивная функция женщин // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 4: 82–90.
2. Венцівська І.Б., Загородня О.С. (2012). Протизапальні препарати в лікуванні загрози передчасних пологів // Актуал. питання педіатрії, акушерства та гінекології. 1: 145–147.
3. Веропотвелян П.Н., Кошева Е.В., Веропотвелян Н.П., Журавлева С.А. (2015). Роль молочной кислоты в микробном пейзаже влагалища: современный взгляд на проблему // Мед. аспекты здоровья женщины. 4: 48–55.
4. Квітка Н.В., Перемот С.Д., Смілянська М.В. (2009). Інфекції при запальних захворюваннях жіночих статевих органів // Медицина транспорту України. 3: 35–37.
5. Маланчук О.Б., Лакатош В.П., Костенко О.Ю., Паладич І.В. (2016). Особливості мікробіоценозу піхви у вагітних у терміні 22–28 тижнів вагітності, ускладненої передчасним розривом плодових оболонок // Здоровье женщины. 6: 94–99.
6. Маркін Л.Б., Шахова О.В., Попович А.І. (2012). Комплексна терапія рецидивуючого хронічного генітального хламідіозу // Актуал. питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2: 1–6.
7. Нагорная В.Ф., Москаленко Т.Я., Гриценко А.А. (2015). рН влагалищного секрета в оценке влагалищной микрофлоры во время беременности // Здоровье женщины. 6: 90–93.
8. Осипова Л.С., Кононенко И.Я., Юрчук Ж.Н. (2012). Генитальный герпес. Особенности течения и лечения в современных условиях // Укр. журн. дерматології, венерології, косметології. 3: 5–10.
9. Панченко Л.А. (2014). Герпес. Роль в патологии человека // Противовирусные препараты. Харьков: Планета-Принт. 204.
10. Подольский В.В., Каграманян А.Л. (2015). Лікувально-профілактичні заходи, спрямовані на корекцію мікробіоценозу уrogenітальних органів у жінок фертильного віку, мешканок сільськогосподарського району України // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 5 (2): 66–71.
11. Сейтханова Б.Т., Шапамбаев З.З., Олжаева Р.Р., Калменова П.Е. (2014). Мікробіоценоз влагалища і кишечника вагітних жінок. Наука і здоров'я. 1: 70–71.
12. Хрянин А.А., Решетников О.В. (2012). Хламидийная инфекция: от науки к практике. Киев: ООО Тетрис-принт. 180.

Статья поступила в редакцию 12.09.2019